

European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage

Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJ, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M

Int J Stroke 9 : 840-855, 2014

European Stroke Organisation による脳出血治療ガイドラインのアップデートであり, randomized controlled trial (RCT) の見地から Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) という手法により, 20 の質問に解答するという形式で recommendation を作成した。

Moderate~high-quality evidence を有し strong recommendation となった項目は, ① acute stroke unit での管理, ② 抗血栓薬歴のない患者に対する recombinant activated factor VII の使用を推奨しない, ③ deep vein thrombosis/pulmonary embolism (DVT/PE) の予防に弾性ストッキングは推奨せず, 間欠的空気圧迫法を推奨する, ④ 脳出血患者の脳卒中再発予防のための血圧管理, の 4 項目となった。一方 weak recommendation として, 発症 6 時間以内の降圧 (<140 mmHg), Glasgow Coma Scale score 9-12 の症例に対する early surgery, corticosteroid の使用を推奨しない, などの項目が挙げられ, RCT の不足から抗血栓治療歴 (抗血小板・抗凝固) を有する患者に対する血小板輸血・新鮮凍結血漿の投与, 脳室ドレナージおよび脳室内血栓溶解療法などに関しては recommendation が存在しない (none) との結果となった。

【コメント】 厳格に RCT の結果のみから作成されたガイドラインであり, 全般に RCT の不足が浮き彫りとなっているが課題も示されている。On going の RCT などにより指標の明確化が期待される一方, 確立された治療体系などを RCT など EBM で評価することの限界が痛感される。

(渡部剛也 愛知医科大学脳神経外科)

BMP signaling modulation attenuates cerebral arteriovenous malformation formation in a vertebrate model

Walcott BP

J Cereb Blood Flow Metab 34 : 1688-1694, 2014

脳動静脈奇形 (AVM) は, 脳卒中に至るリスクの高い先天性奇形である。昨年 A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations (ARUBA) 臨床研究において, 内科管理群が外科的介入群と比較して総死亡・脳梗塞発症率に関して優れていることが判明したが, 現時点では有効な治療薬は存在しない。本論文においては, 脊椎動物のモデル生物として用いられるゼブラフィッシュを用いて AVM を作製し, losartan の効果について報告している。

TGF- β I 型受容体の activin receptor like kinase 1 (ALK1) を欠損させることにより AVM をゼブラフィッシュに作製した。脳浮腫や卵黄嚢周囲の浮腫など AVM に特有な高拍出性心不全の発現が確認された。一方, アンジオテンシン

II 受容体 1 型 (AT1) に選択的に拮抗する losartan を投与することにより, 脳における AVM による血管拡張が有意に抑制された。受精 4 日目の胚胎では, ALK1 knockdown による SMAD1 の磷酸化低下を, losartan 投与により回復させた。

お互いに相反する TGF- β と BMP シグナル伝達系のバランスによりさまざまな遺伝子の発現に結びついている。Losartan による AT1 抑制に伴う BMP シグナル伝達系の活性化による SMAD1 の磷酸化が, AVM 発現の抑制につながった可能性が示唆された。

【コメント】 既に losartan については, マウスでのマルファン症候群モデルにおける大動脈瘤の発生ならびに増大抑制効果につき報告されており, 血管形成における losartan の深い関与が考えられる。本研究においては, SMAD1 の活性化に関してのみ検討されているが, その他の SMADs への影響, ならびに TGF- β と BMP シグナル伝達系以外のシグナル伝達系への影響などさらなる検討が期待されるところである。既に市販されている losartan につき検討されており, 今後臨床研究での AVM 治療効果がもたれるところである。本研究から SMAD1/5/8 の磷酸化が, 正常な血管構築に必要な遺伝子の発現に必要であることが判明した。

(大須賀浩二 愛知医科大学脳神経外科)