

NARAOKA M, MATSUDA N, SHIMAMURA N, ASANO K, AKASAKA K, TAKEMURA A, HASEGAWA S, OHKUMA H. Long-acting statin for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38:1190-8.

くも膜下出血に対する長時間作用型スタチンの効果

弘前大学医学部附属病院 脳神経外科 講師
弘前大学大学院医学研究科 脳神経外科学講座
奈良岡 征 都

【はじめに】

動脈瘤性くも膜下出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage; aSAH) 後の遅発性脳虚血 (delayed cerebral ischemia; DCI) の病態は未だ完全には解明されていない。従来、脳主幹動脈の遅発性脳血管攣縮による血管狭小化がDCIを引き起こすとされていたが、近年では脳血管撮影上の脳血管攣縮 (angiographic vasospasm; aVS) はDCIの主要な原因ではない、と認識されてきている。2000年代に行われた大規模臨床研究では、エンドセリン拮抗薬によって画像上の脳血管攣縮は強く抑制されたものの、DCIを抑制したり、患者転帰を改善したりするには至らなかった⁵⁾。現在では脳血管攣縮の他に、DCIや患者転帰に関連するより重要な因子の存在が示唆されている。これらの要因として、早期脳傷害 (early brain injury; EBI)、大脳皮質拡張性抑制 (cortical spreading depolarization; CSD)、微小循環障害 (microcirculatory disturbance)、脳自己調節障害 (cerebral autoregulation impairment)、および神経血管結合障害 (impairment in neurovascular coupling) などが挙げられている^{1,4)}。脳血管攣縮およびこれら複合的な因子の組み合わせによってDCIや不良な転帰が惹起されると考えられている。

aSAHに引き続くDCIの予防・治療、転帰改善のため様々な薬剤・治療が試行されてきたが、未だ有力な治療法は確立されていない。本研究ではstatinに着目して治療を試みた。Statin (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) inhibitor) は、高脂血症治療薬として頻用されているが、血清脂質低下作用とは独立した多面的効果を有している。数ある多面的作用のなかで、特に抗酸化作用、内皮一酸化窒素合成酵素増大 (endothelial Nitric Oxide Synthase; eNOS)、内皮細胞安定化、および抗炎症作用は、脳血管攣縮・DCI治療に対して有益であると考えられている。2005年には、aSAHに対してstatinを用いた臨床研究が行われ、aVS、DCI、新規脳梗塞、死亡率に改善が認められた²⁾。しかしながら、これに引き続くstatinを使用した複数の臨床研究ではDCI・予後に改善効果は示されなかった。Systematic reviewにても、statin使用によりaVSが減少したことは示されたものの、DCI・予後を改善するには至らなかった。aSAHに対するstatinの有効性を調べた6つのrandomized control study; RCTと2つのコホート研究において、5つのRCTではsimvastatin、2つのコホート研究と1つのRCTではpravastatinが使用されていた。しかし、simvastatinとpravastatinの半減期はわずか数時間であるため、aVS・DCIを予防するには効果が十分ではなかった可能性があった。ここで、pitavastatin、atorvastatin、rosuvastatinらのいわゆるstrong statinは、約10~20時間というより長い半減期を有し、その中でも、pitavastatinは脳血管攣縮に対するより強力な多面的効果を有していることが知られている。我々は、ウサギSAHモデルにおけるpitavastatinの有効性を調べる予備実験を行い、pitavastatin投与によるeNOS増強効果およびRhoA kinaseの抑制効果によって、脳血管攣縮が有意に抑制されることを証明した³⁾。また、pitavastatinは親油性であり、親水性statinと比較して血管細胞膜でより高い透過性を有し、さらに複数の薬物との併用に際して副作用が少ないことも特長とされている。これらのpitavastatinの特性をもって、本研究では、pitavastatinを治療薬として選択した。

【方法】

本研究は、2014年12月から2016年6月まで、青森県内4つの脳神経外科施設で行われた、研究者主導の多施設二重盲検ランダム化比較試験である。この研究は、弘前大学医学研究科の医学倫理委員会によって評価され承認され、UMIN000015977に登録された。

＜適応基準＞

20～80歳の aSAH 患者で、aSAH 発症後24時間以内に入院し、aSAH 後48時間以内に脳動脈瘤 clipping または血管内手術（coil 塞栓術）によって治療を受けた症例を対象とした。CT によるびまん性 SAH が確認され、術前 Hunt & Hess grade I-IV の症例を対象とした。除外基準は、抗血小板剤、抗凝固剤、または任意の statin 内服、過去の脳卒中による既存の脳損傷、外傷性脳損傷、術後の神経学的傷害または術中動脈瘤破裂により引き起こされる重大な神経脱落症状、既存の重篤な肝臓、腎臓、肺障害または心疾患、および妊娠である。

＜ランダム化および投与方法＞

Clipping または coiling 後6～12時間以内に pitavastatin または placebo 群のいずれかに、ブロックランダム化を用いて割り当てられた。発症後72時間以内に placebo または pitavastatin 4 mg を1日1回経口または経鼻胃管で投与し、14日間継続した。

＜標準治療＞

すべての患者は、全施設で統一された標準治療の下で14日間管理された。循環血液量を正常範囲内に保ち、脳卒中ガイドラインにてグレードAで推奨されている Rho kinase 阻害により血管拡張作用を有する塩酸 fasudil 30 mg を1日3回静注した。

＜臨床評価＞

DCI の発生は、Glasgow Coma Scale (GCS) 上の少なくとも2点以上の低下、新規神経脱落症状出現および意識レベルの低下と定義した。入院時の CT と follow up CT を用いて新規脳梗塞を評価した。全症例で aVS を確実に評価するため、入院時に DSA を施行し、発症後7～11日または DCI 発症後4時間以内に再度 DSA を行った。aVS の重症度は、術前 DSA と比較して、狭窄率をそれぞれ、軽度：0-25%；中等度：25-50%；重度：50%以上減少として定義した。

＜Primary and secondary endpoint＞

Primary endpoint は DCI 発症とした。Secondary endpoint は、aVS、新規脳梗塞、臨床転帰、および有害事象とした。臨床転帰は、Glasgow Outcome Scale (GOS) によって評価し、poor outcome は、severe disability (SD), vegetative state (VS) and dead (D) として定義した。有害事象の中で、特に横紋筋融解は、血漿 CPK > 6000U / L もしくは前値の10倍以上の増大、かつ急性腎不全合併と定義した。

＜統計解析＞

サンプルサイズは、先行論文 Lynch および Tseng の研究に基づいて計算した。5%有意水準で DCI の頻度の差を検出し、power 0.8としたときに必要なサンプルサイズは108人の患者（各群54人）と推定された。解析に際しては Intention-to-treat analysis を施行した。すべての解析は、JMP Pro 11 を使用して行われ、Student t-test, Mann-Whitney U-test, および Kruskal-Wallis-test をそれぞれ用いて解析した。両側 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

2014年12月から2016年6月までに、aSAH 患者147人が発症後24時間以内に入院した。これらの147例のうち、108例が適応基準を満たし、本研究への参加に同意した。これらの108例は、pitavastatin ($n = 54$) または placebo ($n = 54$) に無作為化された (Fig. 1)。患者背景に統計学的有意差はなかった (Table 1)。

＜有効性評価＞

各試験終了点の結果を Table 2 に示す。Pitavastatin 群では DCI が7例 (13.0%)、placebo 群12例 (22.2%)

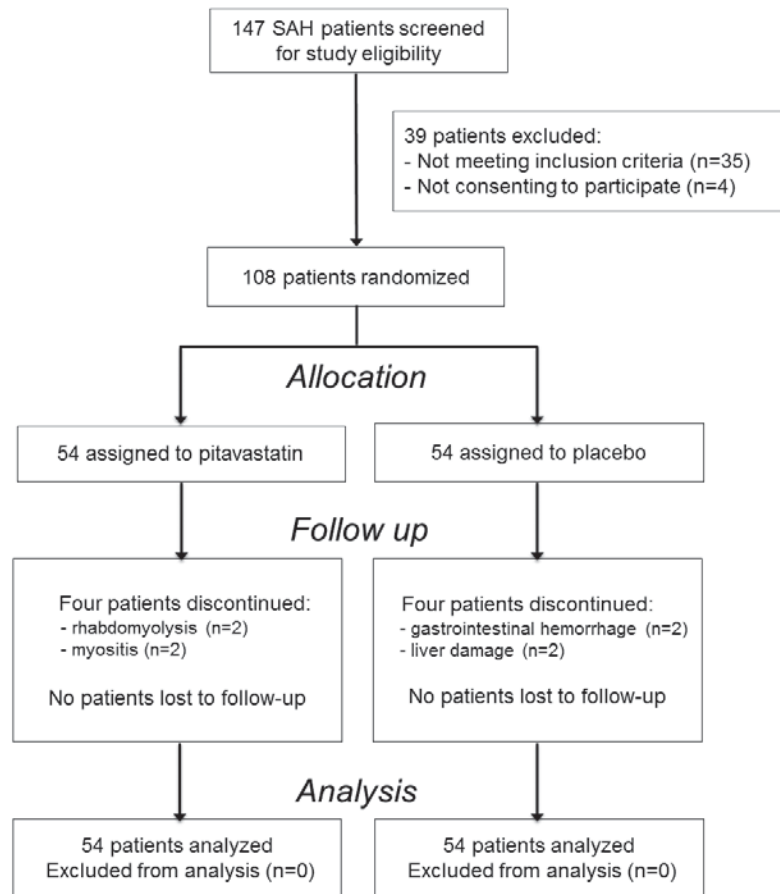


Fig. 1

と pitavastatin 群にて DCI 抑制傾向がみられたものの、統計学的な有意差は得られなかった。Pitavastatin 群では、軽度 aVS、中等度 aVS、重度 aVS がそれぞれ 28 例 (51.9%)、18 例 (33.3%)、8 例 (14.8%) であった。Placebo 群ではそれぞれ 20 例 (37.0%)、16 例 (29.6%)、18 例 (33.3%) であった。重度 aVS の症例は、pitavastatin 群で placebo 群よりも少なく、統計的にも有意であった ($p = 0.031$)。CT による aSAH 後 1 ヶ月後の新規脳梗塞は、pitavastatin 群では 6 例 (11.1%)、placebo 群では 13 例 (24.1%) であり、pitavastatin 群で新規脳梗塞が少ない傾向にあったが統計学的有意差は認められなかった。臨床転帰に関しては aSAH 後 3 カ月で GOS を用いて評価した結果、pitavastatin 群では 8 例 (14.8%) に SD、VS、D の poor outcome が認められた一方、placebo 群での poor outcome は 10 例 (18.5%) であり、有意差はなかった。したがって、単変量解析による群間の有意差は、aVS のみで認められ、多変量解析が行われた。aVS に影響を与えると報告されている高血圧、喫煙、Hunt & Hess grade、CT での血腫量、脳室内出血 (IVH)、脳内出血 (ICH)、および clipping 術の有無について、aVS 多変量解析の交絡因子として選択したところ、唯一 pitavastatin の内服のみが有意に aVS 改善に寄与した (オッズ比 0.32, 95% 信頼区間 0.11-0.87, $p = 0.042$; Table 3)。

【考察】

Pitavastatin を使用し、aVS の有意な減少がすべての症例において認められた。本研究では、すべての症例が DSA で同一基準にて評価され、pitavastatin の使用によって脳血管攣縮の有意な減少が明確に得られた。しかし、pitavastatin は長時間作用・多面的効果を持ってしても DCI・転帰を改善することは得

Table 1 Baseline characteristics of included subjects

	Pitavastatin	Control	<i>p</i> -value
No. of subjects	54	54	
Mean age, years (s.d.)	58 (12)	55 (12)	0.11
Women, n (%)	40 (74)	34 (63)	0.20
Hypertension, n (%)	27 (50)	26 (48)	0.40
Smoker, n (%)	24 (44)	29 (54)	0.29
Intraventricular hemorrhage, n (%)	2 (4)	4 (7)	0.36
Intracerebral hemorrhage, n (%)	11 (20)	6 (12)	0.29
Coiling, n (%)	6 (11)	3 (6)	0.36
Hunt & Hess grade			0.31
Grade I or II	41	35	
Grade III	11	12	
Grade IV	2	7	
SAH on baseline CT scan			0.21
Thick local	4	3	
Thin diffuse	1	2	
Thick diffuse	49	49	
Aneurysm location			0.12
ACA	21	22	
ICA	14	19	
MCA	17	10	
VA / BA	2	3	
Rescue therapy			
Induced hypertension	4	12	0.09
Endovascular infusion of vasodilator	4	12	0.09
Balloon PTA	2	2	—

SAH, subarachnoid hemorrhage; ACA, anterior cerebral artery; ICA, internal cerebral artery; MCA, middle cerebral artery; VA, vertebral artery; BA, basilar artery; PTA, percutaneous transluminal angioplasty.

Table 2 Assessments of primary and secondary end points

	Pitavastatin n = 54 (%)	Control n = 54 (%)	<i>p</i> -value
DIND	7 (12.3)	12 (22.2)	0.16
Angiographic vasospasm			0.03
None or mild	28 (51.9)	20 (37.0)	
Moderate	18 (33.3)	16 (29.6)	
Severe	8 (14.8)	18 (33.3)	
Cerebral infarction	6 (11.1)	13 (24.1)	0.12
Poor outcome	8 (14.8)	10 (18.5)	0.39

DIND, delayed neurological ischemic deficits.

きなかった。

最新のsystematic reviewでは, statin治療群とplacebo治療群のDCI, 脳梗塞, 転帰および死亡率は, それぞれDCI 19% vs. 21%, 脳梗塞15% vs. 18%, 予後良好65% vs. 66% および死亡率11% vs. 12% と, statin投与群とplacebo投与群間に有意差は認められなかった。また, 本研究では, pitavastatin投与によりaVSは改善されたにもかかわらず, DCI, 脳梗塞, および転帰不良で有意低下は達成されなかった。

PitavastatinがDCIおよび機能的転帰に有意な効果を示さなかった理由の1つとして, pitavastatinの多面発現効果が, 脳血管攣縮以外の早期脳損傷, 皮質拡散脱分極, 微小循環障害, 脳自己調節障害, および神経血管結合障害などの因子と関連しない可能性が考えられる。いま一つの理由として, 我が国の脳卒中ガイドラインに従って, 本研究でもpitavastatin群とplacebo群の両群で塩酸fasudilを使用して

Table 3 Assessment of factors affecting aVS (angiographic vasospasm)

Risk factor	Univariate	Multivariate		
	p-value	p-value	95%CI	OR
Pitavastatin use	0.031	0.042	0.11 – 0.87	0.323
Age (> 65yo)	0.694	0.832	0.38 – 3.64	1.124
Hunt & Hess Gr. 3&4	0.202	0.441	0.51 – 1.95	1.513
SAH (diffuse, thick)	0.547	0.562	0.25 – 47.8	1.987
IVH	0.189	0.439	0.23 – 27.9	2.436
Clipping	0.856	0.817	0.08 – 16.6	0.747

IVH, Intraventricular hemorrhage; ICH, Intracerebral hemorrhage.

いることが挙げられる。Fasudil は脳血管攣縮のみならず DCI の発生を改善する効果があることが証明されているため、本研究において pitavastatin の効果が mask された可能性がある。Fasudil の使用は本研究の limitation である。他の limitation として、本研究での endpoint 設定が挙げられる。本研究では先行論文に基づいて臨床的 DCI の発生を primary endpoint としたが、近年では、CT や MRI に準拠した機能的転帰や脳梗塞を primary endpoint とすることが推奨されている。これは、DCI と比較して、CT または MRI の脳梗塞が DCI の検出においてより高い感度を示すからである。さらに、MRI は CT よりもなお有益である。MRI はより高感度であり、小さな皮質病変が aSAH 後の結果に重要な影響を及ぼし得るためである。MRI に準拠した機能的転帰や脳梗塞を primary endpoint とすることで有意な結果が得られた可能性がありえるが、本研究では、機能的転帰および新規脳梗塞は secondary endpoint であり、かつ MRI ではなく CT が脳梗塞の検出に用いられた。これは本研究の限界である。

以上の結果から、長時間作用型 statin を含む statin の単剤療法は aSAH の急性期には推奨されないものの、将来的に脳循環改善や微小循環障害を改善など、他の治療との併用療法は有益である可能性があり、今後も検討が必要である。

【結語】

本研究の結果は、1) strong statin により脳主幹動脈内腔狭小化の改善が得られる、2) statin の単剤投与は推奨されないが combined therapy の基本薬となり得る、3) 脳血管攣縮の病態には主幹動脈の狭小化のみが関わる訳ではない、という 3 点を初めて明確に示したものである。

【参考文献】

- 1) Ohkuma H, Manabe H, Tanaka M, et al. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2000;31:1621-7.
- 2) Tseng MY. Summary of evidence on immediate statins therapy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011;15:298-301.
- 3) Naraoka M, Munakata A, Matsuda N, et al. Suppression of the Rho/Rho-Kinase Pathway and Prevention of Cerebral Vasospasm by Combination Treatment with Statin and Fasudil After Subarachnoid Hemorrhage in Rabbit. *Transl Stroke Res*. 2013;4:368-74.
- 4) Matsuda N, Naraoka M, Ohkuma H, et al. Effect of Cilostazol on Cerebral Vasospasm and Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42:97-105.
- 5) Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008;39:3015-21.