

JSEPTIC 多施設 Journal Club

脳梗塞に対する血管内血栓除去術後 の血圧コントロール目標

2023/1/10

聖路加国際病院 内科 横須賀亮介

聖路加国際病院 集中治療科 石塚紀貴

本日の論文

Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial



Pengfei Yang, Lili Song*, Yongwei Zhang*, Xiaoxi Zhang, Xiaoying Chen, Yunke Li, Lingli Sun, Yingfeng Wan, Laurent Billot, Qiang Li¹, Xinwen Ren, Hongjian Shen, Lei Zhang, Zifu Li, Pengfei Xing, Yongxin Zhang, Ping Zhang, Weilong Hua, Fang Shen, Yihan Zhou, Bing Tian, Wenhua Chen, Hongxing Han, Liyong Zhang, Chenghua Xu, Tong Li, Ya Peng, Xincan Yue, Shengli Chen, Changming Wen, Shu Wan, Congguo Yin, Ming Wei, Hansheng Shu, Guangxian Nan, Sheng Liu, Wenhua Liu, Yiling Cai, Yi Sui, Maohua Chen, Yu Zhou, Qiao Zuo, Dongwei Dai, Rui Zhao, Qiang Li², Qinghai Huang, Yi Xu, Benqiang Deng, Tao Wu, Jianping Lu, Xia Wang, Mark W Parsons, Ken Butcher, Bruce Campbell, Thompson G Robinson, Mayank Goyal, Diederik Dippel, Yvo Roos, Charles Majoie, Longde Wang, Yongjun Wang, Jianmin Liu, Craig S Anderson, for the ENCHANTED2/MT Investigators†*

Introduction

脳梗塞治療の変遷

- 急性脳動脈閉塞の予後は非常に悪く、さまざまな手段による再開通療法が試みられてきた
- rt-PA静注療法はその有用性が確立されており、適応外項目に該当しない発症4.5時間以内の急性脳梗塞が適応となっている
 - 米国の脳梗塞治療ガイドライン：Class I
 - 日本の脳卒中治療ガイドライン：推奨度 A

Powers WJ, et al. Stroke. 2019;50:e344-e418.

日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編集. 脳卒中治療ガイドライン 2021. 2021

脳血管内治療の変遷

- 2013年から血管内治療に関する報告が相次いだが、標準的内科治療やrt-PA静注療法と比較して、血管内治療が有効であるとの結果は得られなかった

Broderick JP, et al. N Engl J Med. 2013;368:893-903.

- 2015年に発表された5つのRCT（MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT）では前方循環系の主幹動脈閉塞に対してrt-PA静注療法に血管内治療を加えることが予後を改善させた

Berkhemer OA, et al. N Engl J Med. 2015;372:11-20.

Goyal M, et al. N Engl J Med. 2015;372:1019-1030.

Campbell BC, et al. N Engl J Med. 2015;372:1009-1018.

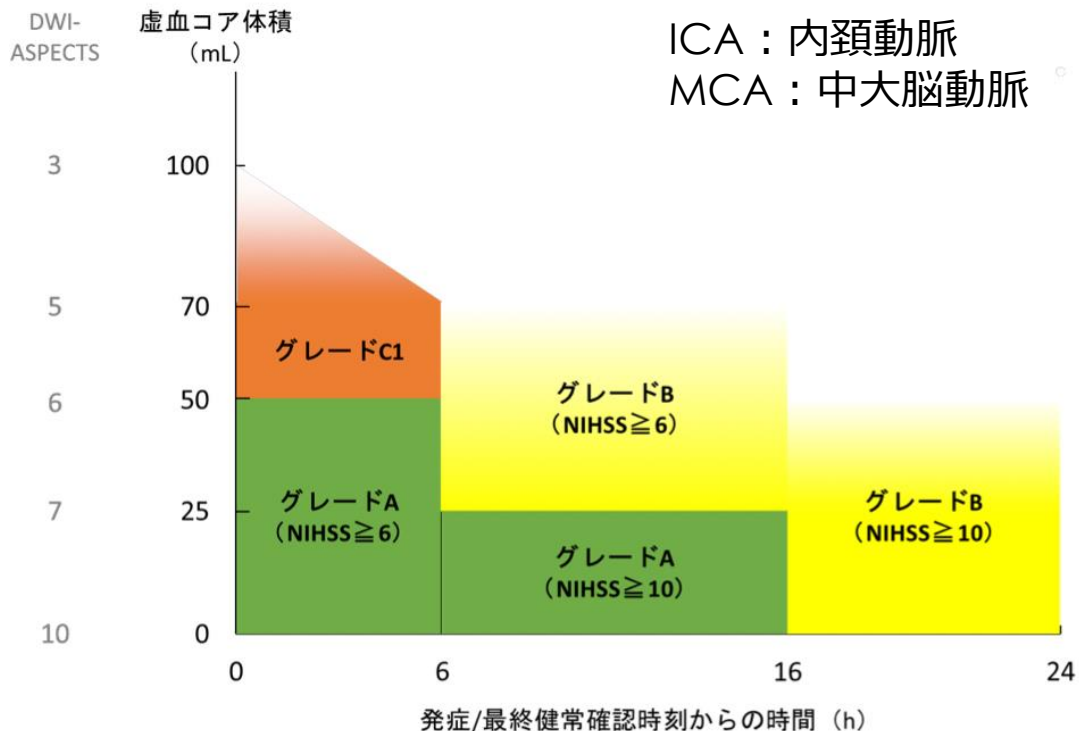
Saver JL, et al. N Engl J Med. 2015;372:2285-2295.

Jovin TG, et al. N Engl J Med. 2015;372:2296-2306.

脳血管内治療の変遷

- さらに、最終健常確認時刻から時間が経った症例/発症時間不明例でのICA/MCA M1閉塞による急性期脳梗塞でも有効性が確認された

図 ICA または MCA M1 閉塞例における治療適応の推奨グレード



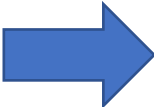
- DAWN trial :
発症時間不明例を含む、最終健常確認時刻から6~24時間の症例での検討

Nogueira RG, et al. N Engl J Med. 2018;378:11- 21.

- DEFUSE3 trial :
最終健常確認時刻から6~16時間の症例での検討

Albers GW, et al. N Engl J Med. 2018;378:708-718.

血管内治療の補助療法

- Deviceの進化により画像的な再開通が得られるようになったが機能回復を達成するには不十分である
 - 症候性頭蓋内出血や再灌流障害が影響を及ぼしている
-  再灌流障害からペナンプラを保護する方法に関心が高まっている

Wang X, et al. Stroke Vasc Neurol 2022; 0: svn-2022-001547.

Lin C-H, Saver JL, et al. J Neurointerv Surg 2022; 14: 227-32.

Desai SM, et al. Neurology 2021; 97 (suppl 2): S178-84.

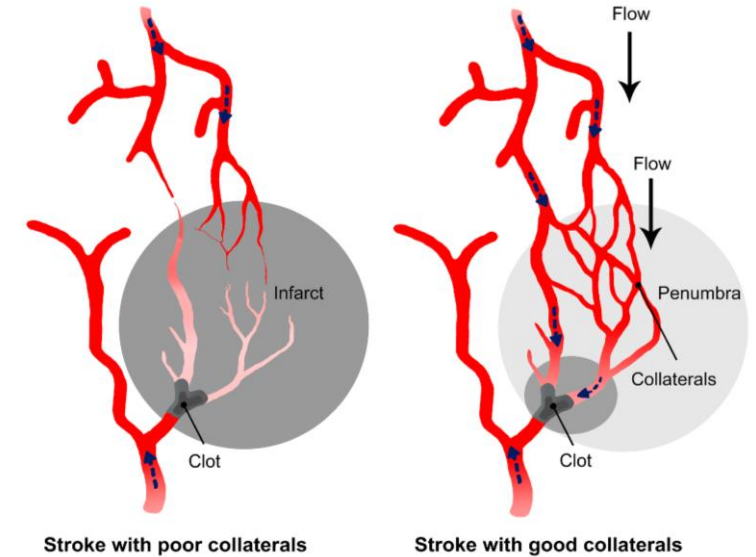
- 血管内治療後の高血圧は浮腫や出血を助長する
- 血圧は容易に修正可能な再灌流障害の修飾因子となる

Rabinstein AA, et al. Int J Stroke 2019; 14: 23-31.

虚血・再灌流と血圧

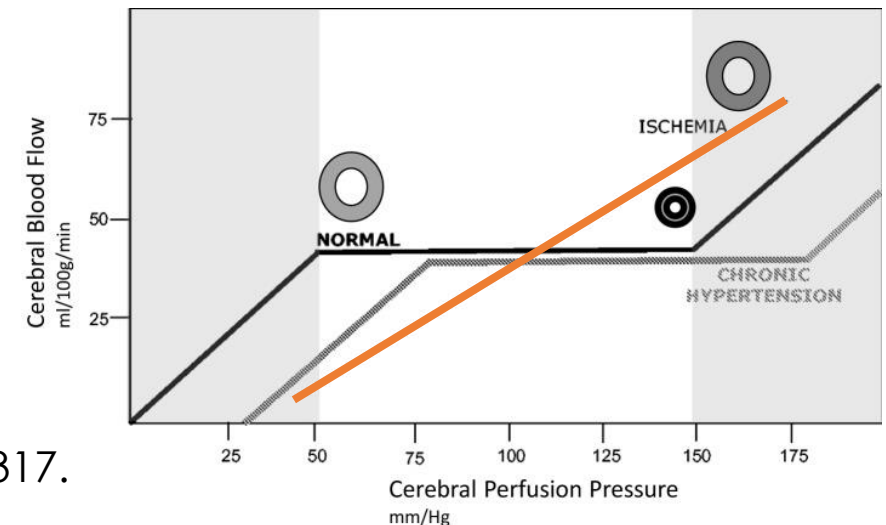
- 血管閉塞によって支配領域の脳血流（CBF）が減少する
- 虚血Coreの周囲、ペナンプラは側副循環を介してCBFを維持する

El Amki M, et al. Int J Mol Sci 2017; 18: 2669.



- CBFは本来、脳血管の自動調節能により一定に保たれているが、虚血領域では調節能が失われるためCBFは脳灌流圧（CPP）や平均血圧（MAP）に依存する

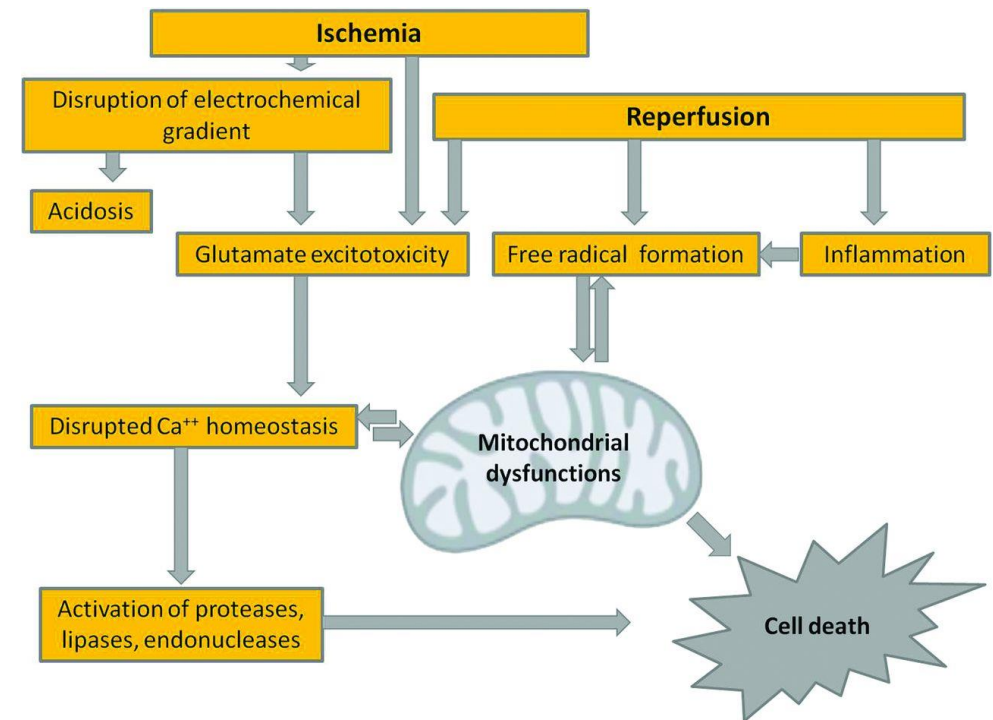
Regenhardt RW, et al. Front Neurol 2017; 8: 317.



虚血・再灌流と血圧

- よって低いMAPは低灌流を促進する可能性があり、高いMAPは再灌流を助長し脳浮腫や出血を来す可能性がある
- この再灌流障害は、細胞レベルではフリーラジカルの産生やカルシウム恒常性の破綻などによる細胞障害と説明されている

Pundik S, et al. Neurology 2012; 79(13 Suppl 1): S44-51.



血圧の目標値

- 過灌流/再灌流（および低灌流）による二次性損傷を減らし、ペナンプラの回復環境を作るための血圧管理が検証されてきた
- 近年の大規模な後ろ向き観察研究によると再開通に成功した後の収縮期血圧（SBP）は180mmHg未満の場合より、160mmHg未満や140mmHg未満の方が良好な臨床転帰と関連していることが示唆されている

Anadani M, et al. Stroke 2019; 50: 2448-54.

Matusevicius M, et al. Stroke 2020; 51: 519-25.

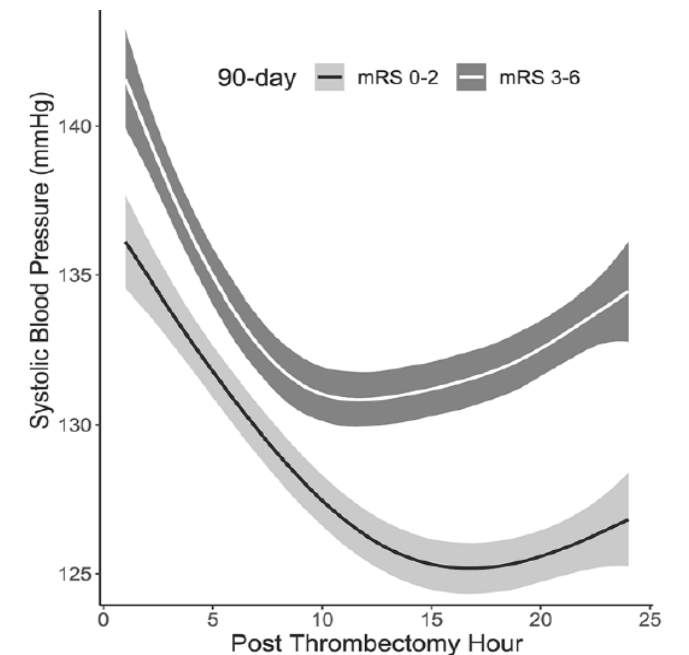
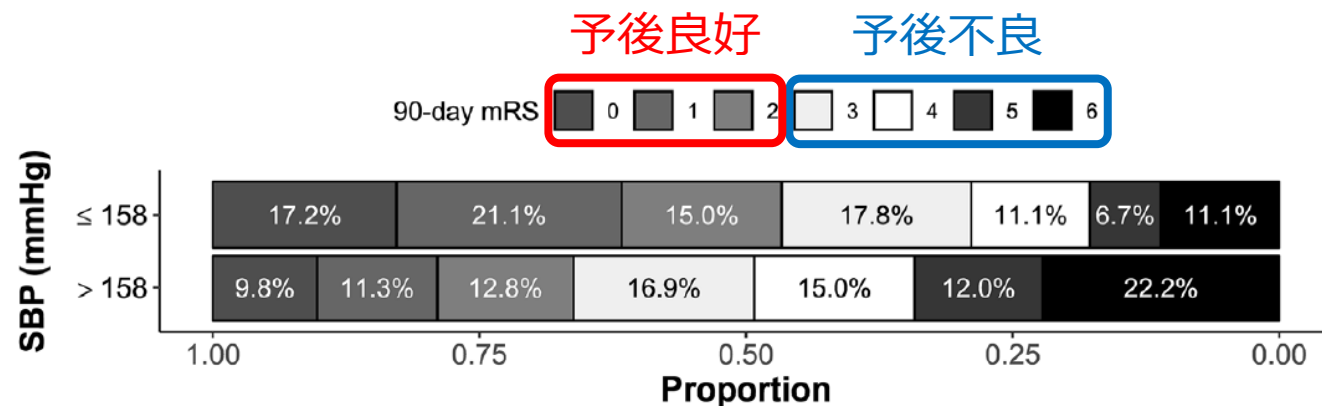
Anadani M, et al. Ann Neurol 2020; 87: 830-39.

血圧の目標値

- 多施設前向きコホート研究（BEST study）においても SBP 158mmHgが機能予後の良不良を分ける閾値になる可能性が報告されている

Mistry EA, et al. Stroke 2019; 50: 3449-55.

Outcome	OR	P Value	Adjusted OR	P Value
mRS score 3–6 (SBP dichotomized >158 mm Hg)	2.24 (1.52–3.29)	<0.01	1.29 (0.81–2.06)	0.28

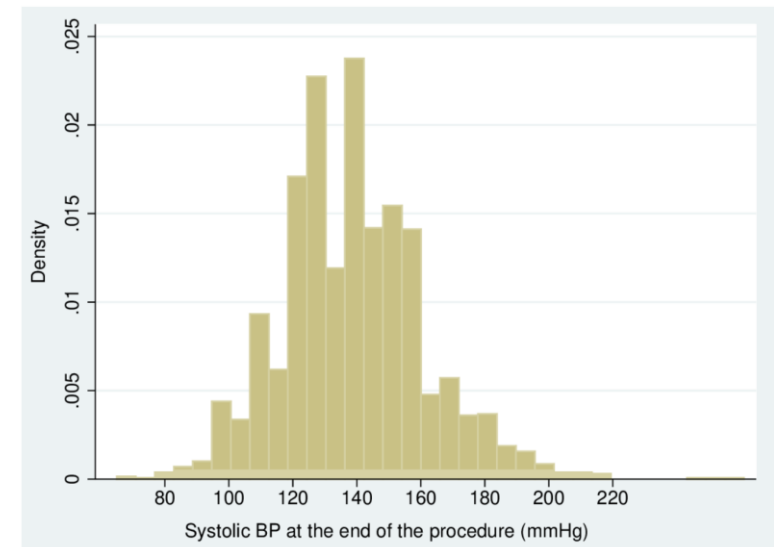


血圧の目標値

- さらに、これらの観察研究を含むメタ解析が報告されている
(individual patient data meta-analysis、再開通成功例が8割)
- 血管内治療後のSBPの上昇は神経学的予後、症候性頭蓋内出血、機能予後、生命予後の悪化と独立して関連するとされた

Katsanos AH, et al. Neurology 2022;98:e291-301.

Outcome	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Functional improvement at 3 mo	0.82 (0.80–0.85) ^a	0.88 (0.84–0.93) ^a
mRS score 0–2 at 3 mo	0.82 (0.79–0.85)	0.87 (0.82–0.93)
All-cause mortality at 3 mo	1.18 (1.13–1.24)	1.15 (1.06–1.23)
Early neurologic deterioration	1.14 (1.07–1.21)	1.14 (1.03–1.24)
Symptomatic ICH	1.20 (1.09–1.29)	1.20 (1.03–1.38)
Asymptomatic ICH	1.03 (0.99–1.08)	0.94 (0.88–1.01)
Any ICH	1.06 (1.02–1.12)	0.99 (0.92–1.05)




先行RCT

- ENCHANTED trial :
 - rt-PA静注後の目標SBP 130-140mmHgへの管理はSBP <180mmHgでの管理と比べて神経学的予後を改善しない
 - 一方で積極的な降圧管理は頭蓋内出血の発症率を減少させた

Anderson CS, et al. Lancet 2019;393:877-88.

- BP-TARGET trial :
 - 前方循環の大血管閉塞に対する血管内血栓除去術後24時間でSBPを100-129mmHgにコントロールした群と130-185mmHgにした群では同様に安全だが神経学的転帰は改善しなかった

Mazighi M, et al. Lancet Neurol 2022;20:265-74.

上記研究で神経学的予後が改善しなかった理由 
無作為化されたグループ間の達成血圧の差がわずかだった可能性
目標血圧へのコントロールが不良だった可能性

ガイドライン

- 日本のガイドライン

- 血栓回収後に速やかな降圧を行うことは妥当だが、過度な降圧は避ける
- 具体的な数値目標は記載されていない

日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編集. 脳卒中治療ガイドライン 2021. 2021

- 欧米のガイドラインではrt-PA静注療法後と同様の目標

- 収縮期血圧：180mmHg
- 拡張期血圧：105mmHg

Powers WJ, et al. Stroke 2019; 50: e344–418.

Turc G, et al. Eur Stroke J 2019; 4: 6–12.

- 一方でこれまでの先行研究をもとに近年の臨床現場はより厳格に血圧を管理する方向へシフトしている

近年の傾向

- DAWN trialで採用されたSBP目標
再開通成功例：140mmHg以下

Nogueira RG, et al. N Engl J Med 2018; 378: 11–21.

※他試験は目標設定をしていないかガイドラインに準じている

- 実際に臨床医が使用するSBP目標（再開通成功例）
120mmHg未満：5% 120-139mmHg：36%
140-159mmHg：21% 180mmHg以下：28%

※9割がMAPよりSBP目標を優先、6割弱はMAP目標なしと回答

Mistry EA, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018; 27: 2474–78.

ここまでのまとめ

- わかっていること
 - 脳梗塞治療における血管内治療の重要性が高まっている
 - 先行研究によると血管内治療後の厳格な血圧管理が再灌流障害や頭蓋内出血を減らす可能性がある
- わかっていないこと
 - 血管内治療後の血圧管理が予後に与える影響はRCTで評価されていない
 - どの程度の血圧目標が神経学的予後を改善させる至適な目標値なのか比較検討されていない

本日の論文

Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial



Pengfei Yang, Lili Song*, Yongwei Zhang*, Xiaoxi Zhang, Xiaoying Chen, Yunke Li, Lingli Sun, Yingfeng Wan, Laurent Billot, Qiang Li¹, Xinwen Ren, Hongjian Shen, Lei Zhang, Zifu Li, Pengfei Xing, Yongxin Zhang, Ping Zhang, Weilong Hua, Fang Shen, Yihan Zhou, Bing Tian, Wenhua Chen, Hongxing Han, Liyong Zhang, Chenghua Xu, Tong Li, Ya Peng, Xincan Yue, Shengli Chen, Changming Wen, Shu Wan, Congguo Yin, Ming Wei, Hansheng Shu, Guangxian Nan, Sheng Liu, Wenhua Liu, Yiling Cai, Yi Sui, Maohua Chen, Yu Zhou, Qiao Zuo, Dongwei Dai, Rui Zhao, Qiang Li², Qinghai Huang, Yi Xu, Benqiang Deng, Tao Wu, Jianping Lu, Xia Wang, Mark W Parsons, Ken Butcher, Bruce Campbell, Thompson G Robinson, Mayank Goyal, Diederik Dippel, Yvo Roos, Charles Majoie, Longde Wang, Yongjun Wang, Jianmin Liu, Craig S Anderson, for the ENCHANTED2/MT Investigators†*

Methods

PICO

- P 脳梗塞に対して血管内血栓除去術を施行し再開通が得られたのち、持続的に収縮期血圧が140mmHgを超える患者
- I 収縮期血圧を120mmHg未満にコントロール
- C 収縮期血圧を140-180mmHgにコントロール
- O 90日後のmRS（modified Rankin Scale）のスコア分布で評価した機能回復度

Study Overview

前方/後方循環系の主幹動脈閉塞のある脳梗塞
血管内治療で再開通後3時間以内にSBP \geq 140mmHg

R

積極降圧群
1時間以内にSBP < 120
72時間維持

対照群
SBP 140-180コントロール
72時間維持

地域のガイドライン
に沿った
標準的ケアと治療

Day 1 と Day 7
臨床所見と画像所見のデータ採取

Day 90
mRSによる機能評価

Study Overview

- 研究者主導型、実用的、多施設、非盲検RCT
- 期間：2020年7月20日～2022年3月7日
※より集中的な血圧管理と機能予後悪化との関連がみられたため
本試験は早期に中止された
- 施設：中国の44の三次医療機関
Unitでの適切な術後管理ができ、年間50件以上の血管内
血栓除去術を実施している、などの施設基準が定められていた
- 承認：参加した各臨床施設の倫理委員会と適切な規制当局の承認
- 同意：全ての参加者、または代理人が文書による同意を示した

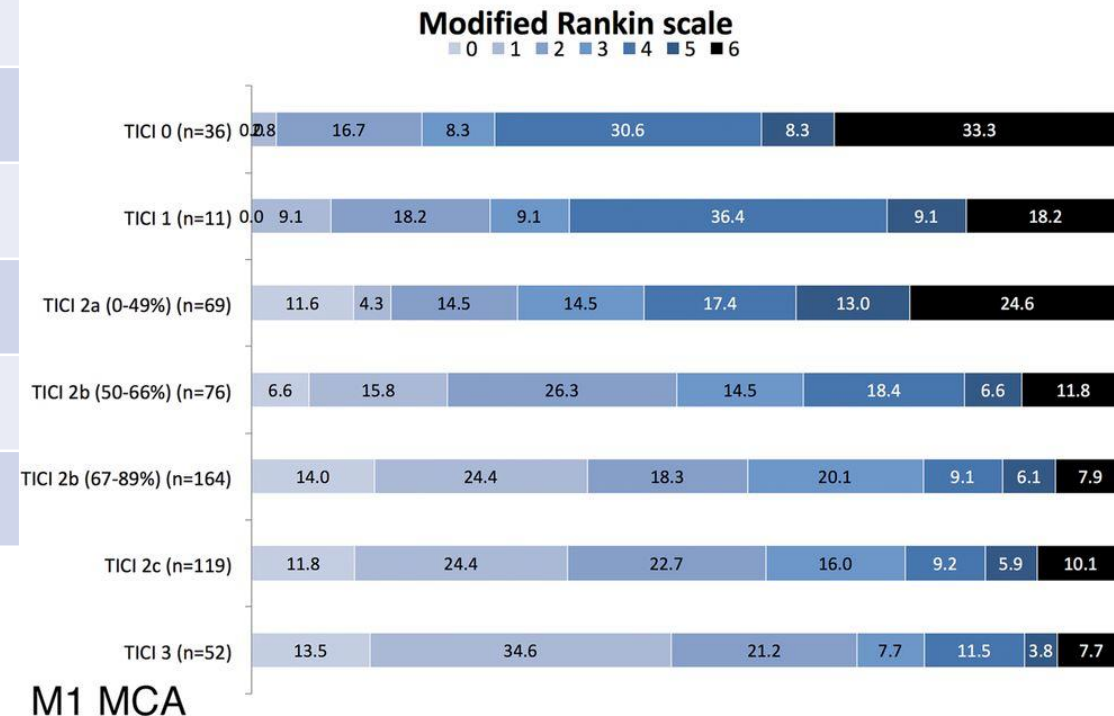
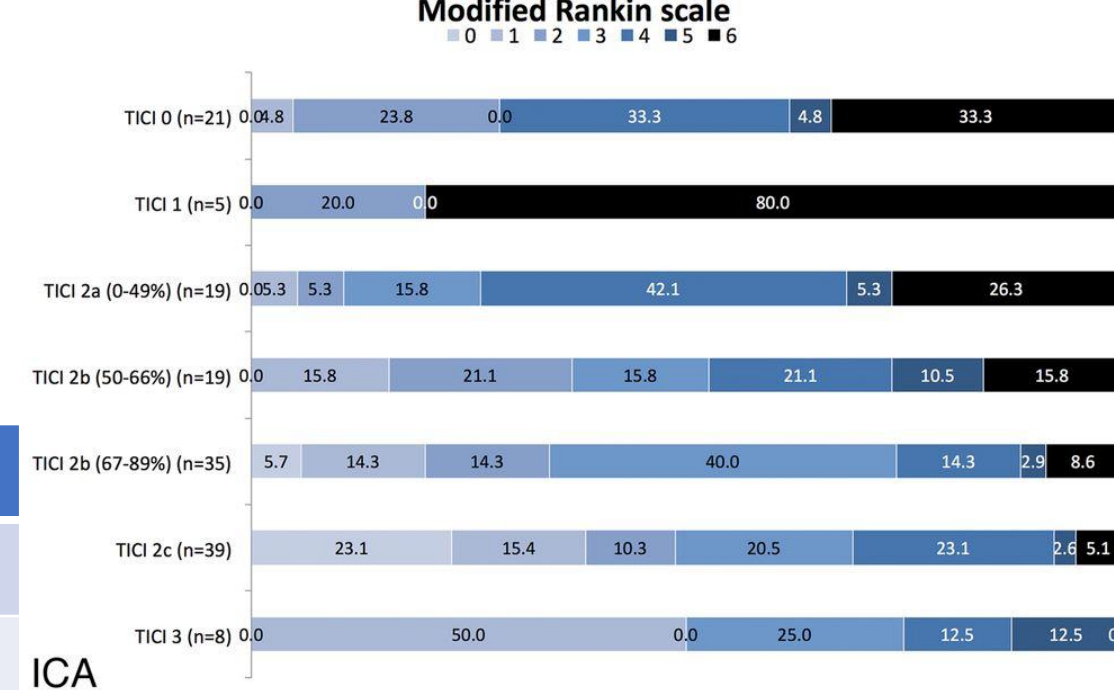
Inclusion Criteria

- 18歳以上の成人
- 前方/後方循環系の主幹動脈の閉塞が画像で確認された脳梗塞
- 症状出現時/最終健常時から24時間以内に血管内血栓除去術を施行された
- 再開通に成功した (eTICI score $\geq 2b$)
- 再開通後 3 時間以内に収縮期血圧が140mmHg以上に上昇し、その状態が10分以上継続した
- 研究参加の同意が得られた

eTICI score (the expanded TICI)

eTICI score	
0	再灌流なし
1	順行性にわずかに造影されるが遠位部の際灌流を伴わない
2a	閉塞血管領域の1-49%の再灌流
2b50	閉塞血管領域の50-67%の再灌流
2b67	閉塞血管領域の67-89%の再灌流
2c	閉塞血管領域の90-99%の再灌流
3	完全再開通

Liebeskind DS, et al. J Neurointerv Surg. 2018.



Exclusion Criteria

- 治療効果が期待できないと考えられた症例
例：進行した認知症、脳梗塞前の重度の身体障害、
血管内血栓除去術後24時間以内に死亡する可能性が高い
- 転帰評価とフォローアップを妨げるような別の内科疾患の合併
例：mRS（後述）3-5の脳梗塞前の重度の身体障害、進行癌、腎不全
- より集中的な/集中的でない血圧管理に対する明確な適応/禁忌
- 使用する降圧薬に対する特定の禁忌
- 大動脈縮窄症、動静脈シャント
- 授乳中
- 転帰評価に干渉する可能性のある他の試験への参加

無作為化及びマスキング

- 層別化因子のバランスを取りつつ各群1：1にランダム割り付け
 - 積極降圧群：SBPを120mmHg未満にコントロール
 - 対照群：SBPを140-180mmHgにコントロール

<層別化因子>

- 梗塞部位
 - 症状出現から再開通達成までの時間 (<6時間、 \geq 6時間)
 - 入院時のNIHSS (NIH Stroke Scale) の点数 (<17点、 \geq 17点)
-
- 90日後のフォローアップ評価は割り付けを知らない訓練された認定医療スタッフにより、電話か面談で行われた
 - 安全性評価についても治療割り付けを知らない医師が行った

Procedure

- 割付後1時間以内に目標血圧を達成し、72時間維持することが目標とされた
- 血圧測定：非麻痺側で非観血的に行われた
 - 最初の1時間は15分ごと
 - 1時間から6時間は1時間ごと
 - 6時間から24時間は6時間ごと
 - その後6日間は毎日2回 測定を行った
- 降圧：目標を達成するために降圧薬を静注または持続点滴
 - SBPが100mmHg未満になった時点で治療を中止
 - 必要に応じて輸液や昇圧薬を使用した

Procedure

- 対照群はSBP 140mmHg以上をキープするように150mmHgを下回ったら降圧を中止した
- 内服降圧薬の開始は各医師に任された
(積極降圧群は24時間以内、対照群は7日以内を予定)
- 薬剤は現地で入手可能な中国の承認薬を使用した
- 血管内血栓除去デバイスは中国で承認されているものを使用した
(Aspiration catheterかStent retriever)

Outcome

- Primary outcome : 90日後のmRSで評価された機能回復
- Secondary outcome :
 - mRSの二項対立分析 3-6（重度障害または死亡）対 0-2
 - NIHSSスコア変化による7日目の死亡または神経学的悪化
 - 頭蓋内出血（症候性、7日目までに画像で確認、90日以内の全て）
 - 入院期間
 - 90日以内の死亡率
 - 90日後のEQ-5D-3Lによる評価での健康関連のQOL
- Safety outcome : 全ての重篤な有害事象

mRS (modified Rankin Scale)

modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助*を必要とする状態である
6	死亡	

症候性頭蓋内出血

Heidelberg bleeding classification

Class 1		梗塞部位の出血性変化
	1a : HT1	小さな点状出血、血腫はない
	1b : HT2	充実した点状出血、血腫はない
	1c : PH1	梗塞組織内の血腫が30%未満を占める mass effectがない
Class 2		梗塞部位内/外の頭蓋内出血
	PH2	梗塞組織内の血腫が30%を超える mass effectがある
Class 3		梗塞部位を超えた頭蓋内出血 頭蓋内外に広がる出血
	3a	梗塞部位から離れた脳実質の血腫
	3b	脳室内出血
	3c	くも膜下出血
	3d	硬膜下出血

- 症候性 :
 Definite : 出血が悪化の主病態の場合
 Probable : 悪化の主病態が出血か梗塞か不明なClass 2の出血
- 無症候性 :
 Possible : Class 1b, 1c, 3の出血
 Unlikely : Class 1aの出血
- 血管内治療との関連
 Definite : 手技による合併症と確認されたもの
 Probable : 24時間以内のClass 1c, 2の出血
 Possible : 24時間以内のClass 1a, 1bの出血
 Unrelated : 24時間以後の出血
- 補助的にNINDS基準、SITS-MOST基準、判定者の基準でも評価された

EQ-5D-3L

1. 移動の程度

- 歩き回るのに問題はない
- 歩き回るのにいくらか問題がある
- ベッド(床)上に寝たきりである

2. 身の回りの管理

- 身の回りの管理に問題はない
- 洗面や着替えにいくらか問題がある
- 洗面や着替えを自分でできない

3. 普段の活動 (仕事, 勉強, 家事など)

- 普段の活動に問題はない
- 普段の活動にいくらか問題がある
- 普段の活動を行うことができない

4. 痛み/不快感

- 痛みや不快感はない
- 中等度の痛みや不快感がある
- ひどい痛みや不快感がある

5. 不安/ふさぎ込み

- 不安でもふさぎ込みでもない
- 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
- ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

QOLを評価するための質問票

Quality Adjusted Life Yearの算出を定量化
→医療経済効果を見極める

1990年：英語版を開発

1997年：日本版が完成

2005年：改良版EQ-5D-5Lを開発

(5項目はそのまま, 回答を3→5水準へ)

左図は日本語版EQ-5D

日本語版EuroQol開発委員会. 医療と社会.1998;8:1091- 23.

2022年7月12日 聖マリアンナ医科大学病院 諸橋先生スライドより

Sample Size

- HERMES（有効性を示した血管内治療の試験メタ解析）で報告された結果と同様であると仮定し、対照群のmRSを0～6点でそれぞれ10.0%、16.9%、19.1%、16.9%、15.6%、6.2%、15.3%と仮定した
- 90日後の機能回復の差をPower 90%、 α リスク 4.82%、オッズ比（OR）0.77で検出するためにSample sizeが2257人と計算された
- これは対照群で54%が転帰不良（mRS 3-6点）となった場合、積極降圧群で転帰不良が6.48%減少する計算に相当する

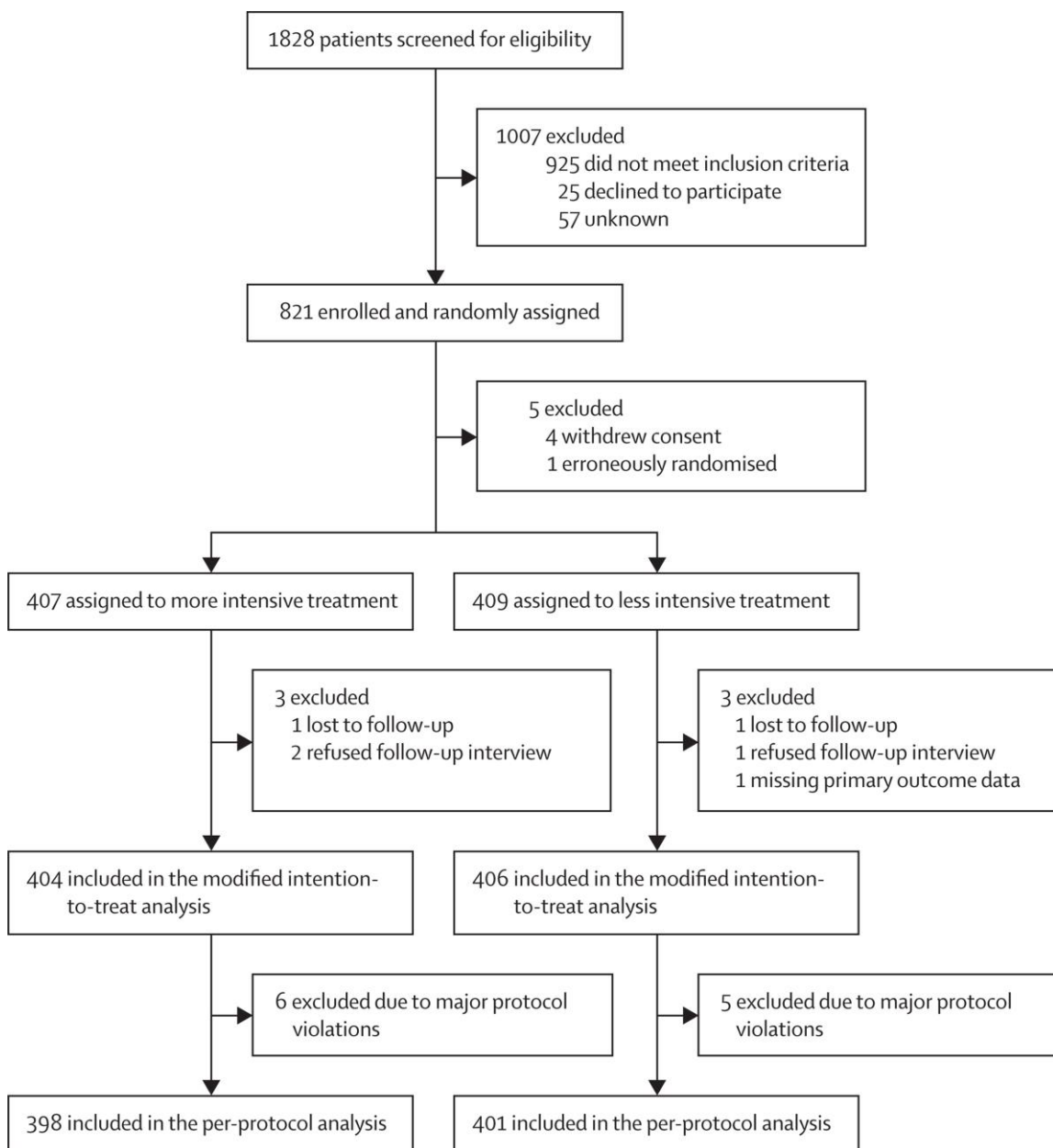
Statistical Analysis

- ITT (intention to treat) 解析およびPP (per protocol) 解析を実施
- Primary outcomeは順序ロジスティック回帰分析で評価
- 調整解析も実施
- 血圧の群間差は線形混合モデルで評価
- サブグループ解析：11個 (eTICI scoreの違いなど)
- 欠損データ：少数だったため、欠損データを除き解析
- p値： <0.049 (中間解析で事前規定したHaybittle-Peto停止境界を考慮)
- ポストホック解析：脳梗塞再発頻度
- ソフトウェア：SAS Enterprise Guide (ver 8.2) とR (ver 4.0.0以上)

Results

Flow of Participants

- スクリーニング対象：1828人
- 割付総数：821人
 - 1人が組入基準を満たさず除外
 - 4人が割付後に同意撤回
- 積極降圧群：407人
 - 最終的に398人を解析
- 対照群：409人
 - 最終的に401人を解析



Protocol violation

Table S2. Major protocol violations in 17 patients*

Category	More-intensive BP control (N=407)	Less-intensive BP control (N=409)
Protocol violations - n (%)		
Did not meet eligibility	4/9 (44)	5/9 (56)
Randomisation >3 hours	2	3
Received EVT beyond 24 hours	2	1
Both BP readings <140 mmHg for randomisation	0	1
No assessment of mRS at 90 days	3/9 (33)	3/9 (33)
Incorrect adherence to assigned intervention	2/9 (22)†	1/9 (11)‡

*18 major protocol violation events in 17 patients because 1 patient in less-intensive group had 2 items of protocol violation of not meeting eligibility. BP denotes blood pressure, EVT endovascular thrombectomy, mRS modified Rankin scale.

†Investigators paid insufficient attention to the monitoring of their patients' blood pressure and it never reached the protocol requirement of <120 mm Hg.

‡This was considered the only true cross-over event. Because the investigators were unfamiliar with the protocol, they mistook the control group for the intensive group and maintained the patient's blood pressure between 100-120 mmHg, in violation of the protocol requirement of 140-180 mmHg in the less-intensive group.

- 積極降圧群で9例
対照群で8例
プロトコル違反があった
- 積極降圧群のうち2例
目標血圧に到達せず
- 対照群のうち1例
積極降圧群のプロトコルで
管理された

患者特徵

	More intensive treatment group (n=407)	Less intensive treatment group (n=409)
Mean age, years	68 (12)	67 (12)
Sex		
Female	158 (39%)	152 (37%)
Male	249 (61%)	257 (63%)
Ethnicity		
Chinese	407 (100%)	409 (100%)
Other	0	0
Medical history		
Hypertension	267 (66%)	261 (64%)
Previous stroke	107 (26%)	139 (34%)
Coronary artery disease	51 (13%)	59 (14%)
Valvular heart disease	16 (4%)	17 (4%)
Other heart disease	19 (5%)	16 (4%)
Atrial fibrillation	84 (21%)	98 (24%)
Diabetes	81 (20%)	82 (20%)
Hypercholesterolaemia	14 (3%)	13 (3%)
Modified Rankin scale score of 1-2 before stroke onset*	71 (18%)	78 (19%)
Medications		
Antihypertensive drugs	176 (43%)	179 (44%)
Statin or other lipid-lowering drug	30 (7%)	30 (7%)
Aspirin or other antiplatelet drug	34 (8%)	39 (10%)
Anticoagulation drug	20 (5%)	20 (5%)
Mean systolic blood pressure, mm Hg	158.1 (25)	158.7 (23)
Mean diastolic blood pressure, mm Hg	89.4 (16)	89.5 (15)
Median NIHSS score (severity of neurological deficit)†	15 (10-20)	15 (10-20)
Median GCS score (level of consciousness)‡	12 (9-15)	12 (8-15)
Median time from symptom onset to diagnostic brain imaging, h	4.6 (2.1-8.9)	4.0 (2.1-7.2)

Brain imaging features§		
Signs of cerebral ischaemia on CT scan	149/391 (38%)	145/394 (37%)
Signs of cerebral infarction on MRI	44/66 (67%)	54/67 (81%)
CT perfusion abnormalities¶		
Median volume of ischaemic core, mL	8 (0-27)	7 (0-28)
Median volume of perfusion lesion, mL**	107 (55-171)	96 (49-173)
Median volume of mismatch, mL††	83 (46-146)	84 (42-144)
Cause of large-vessel occlusion‡‡		
Intracranial atherosclerosis	177 (44%)	214 (53%)
Extracranial atherosclerosis	20 (5%)	10 (3%)
Cardioembolism from atrial fibrillation	118 (29%)	114 (28%)
Cardioembolism from other source	27 (7%)	23 (6%)
Dissection	7 (2%)	6 (2%)
Uncertain	58 (14%)	41 (10%)
Site of occlusion in anterior circulation§§	264 (81%)	269 (85%)
Median time from groin puncture to recanalisation, h	0.9 (0.7-1.5)	1.0 (0.7-1.6)
Use of intravenous alteplase	132 (32%)	115 (28%)
Use of general anaesthesia	173 (43%)	172/408 (42%)
eTICI score at the end of the procedure (level of reperfusion)¶¶		
2b	37 (9%)	43 (11%)
2c	28 (7%)	26 (6%)
3	342 (84%)	340 (83%)
Median time from procedure completion to randomisation, h	1.4 (0.6-2.0)	1.4 (0.7-2.1)

患者特徴

- 患者特徴に治療群間差は見られなかった
- 平均年齢：67歳
- 女性：38%
- NIHSSの中央値：15
- 血管内血栓除去術前に血栓溶解療法を受けた割合：30%
- 血管内血栓除去術後の完全再開通率（eTICI 3）：84%

Table S4. Details of large-vessel occlusion and ancillary management of acute ischaemic stroke with endovascular thrombectomy*

Characteristic	More-intensive BP control (N=407)	Less-intensive BP control (N=409)
Site of occlusion in the cerebral vessel – n (%)		
ACA	8/325 (3)	7/318 (2)
MCA M1	144/325 (44)	166/318 (52)
MCA M2	53/325 (16)	43/318 (14)
TICA	30/325 (9)	29/318 (9)
proximal ICA	29/325 (9)	24/318 (8)
PCA	7/325 (2)	4/318 (1)
VA	7/325 (2)	7/318 (2)
BA	47/325 (15)	38/318 (12)
eTICI score before EVT – n (%)		
0	371/404 (92)	365/406 (90)
1	19/404 (5)	28/406 (7)
2a	12/404 (3)	12/406 (3)
2b	2/404 (0)	1/406 (0)
2c	0/404 (0)	0/406 (0)
3	0/404 (0)*	0/406 (0)
EVT details – n (%)		
GA used	173/407 (43)	172/408 (42)
Type of device used – n (%)		
Stent retriever	295/387 (76)	314/390 (81)
Aspiration catheter	156/387 (40)	147/390 (38)
Balloon guide catheter	43/387 (11)	62/390 (16)
Angioplasty	83/387 (21)	78/390 (20)
Other	19/387 (5)	25/390 (6)
Use of antithrombotic drugs		
GPIIb/IIIa inhibitor	184/407 (45)	185/408 (45)
Tirofiban	181/184 (98)	185/185 (100)
Other	3/184 (2)	0/185 (0)
Use of heparin – n (%)	225/407 (55)	228/408 (56)
initial dose, U, median (IQR)	2500 (2000-3000)	3000 (2000-3500)
total dose, U, median (IQR)	3000, (2500-4000)	3000 (2500-4000)
Use of intra-arterial thrombolysis – n (%)	18/407 (4)	18/408 (4)

血管内治療関連の結果

- 最も多く使用された器具：
ステントリトリーバー（78%）
- 最も多い閉塞部位：
中大脳動脈M1（48%）
 - 閉塞部位の83%が前方循環だった

患者特徴

- 発症から再開通までの時間：約8時間
(下記記載のうち、手技終了～ランダム化が1時間強あるため)
- 再開通時の平均SBPは160mmHg

Median time from the onset of symptoms to randomisation, h	9.3 (6.4-13.6)	8.6 (6.2-12.2)
Mean systolic blood pressure after procedure, mm Hg	159 (15)	160 (14)
Mean diastolic blood pressure after procedure, mm Hg	88 (13)	90 (13)

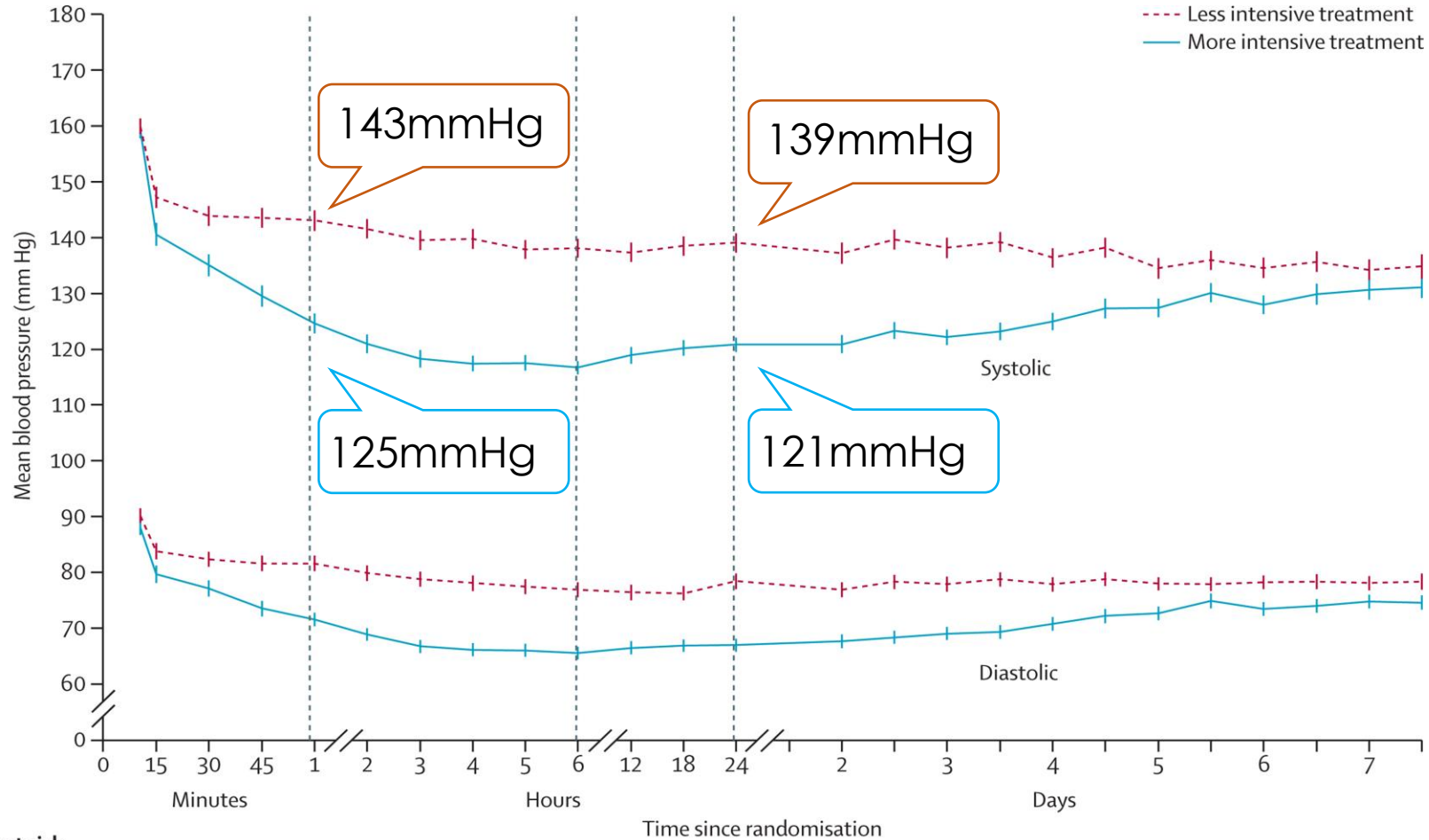
Table S5. Blood pressure lowering treatments administered during the first 24 hours*

Characteristics	More-intensive BP control (N=407)	Less-intensive BP control (N=409)	
Any blood pressure medication taken	379/407 (93)	241/409 (59)	<0.001
Method of IV medication administration			0.76
Bolus	173/370 (47)	94/207 (45)	
Infusion	197/370 (53)	113/207 (55)	
Number of different IV medication taken			<0.001
1	224/370 (61)	166/207 (80)	
2	124/370 (34)	33/207 (16)	
≥3	19/370 (5)	3/207 (1)	
IV medication used			
labetalol	1 (0)	1 (1)	
metoprolol	1 (0)	0 (0)	
atenolol	0 (0)	0 (0)	
nicardipine	76 (21)	23 (11)	
clevidipine	0 (0)	0 (0)	
nimodipine	56 (15)	33 (16)	
nifedipine	2 (1)	0 (0)	
urapidil	294 (80)	145 (70)	
sodium nitroprusside	22 (6)	3 (1)	
nitroglycerin	40 (11)	10 (5)	
isosorbide dinitrate	0 (0)	0 (0)	
frusemide	23 (6)	22 (11)	
prazosin	0 (0)	0 (0)	
hydralazine	0 (0)	0 (0)	
clonidine	0 (0)	1 (1)	
enalapril	0 (0)	0 (0)	
Other	17 (5)	3 (1)	
Number of different oral/topical medication taken			0.013
1	104/407 (26)	80/409 (20)	
2	29/407 (7)	18/409 (4)	
≥3	13/407 (3)	7/409 (2)	
Oral medication used			
Topical nitrates	7 (2)	7 (2)	
ACE-I/ARB	33 (8)	16 (4)	
diuretic	19 (5)	17 (4)	
beta blocker	22 (5)	18 (4)	
calcium channel blocker	61 (15)	26 (6)	
Other sympathetic antagonist	8 (2)	4 (1)	
Other	64 (16)	62 (15)	

使用した降圧薬

- 積極降圧群では静注降圧薬の使用が有意に多かった
- 使用薬剤：
ウラピジル（76%）
ニカルジピン（17%）など

平均収縮期血圧と拡張期血圧



- 24時間後のSBPの差
17.9mmHg

- 最初の24時間中にSBP 100mmHg未満
 - 積極降圧群46%
 - 対照群12%

Number at risk

Less intensive treatment	409	401	406	402	397	395	386	377	358	329
More intensive treatment	407	403	404	396	400	394	383	369	352	332

その他のマネジメント

Characteristics	More-intensive BP control (N=407)	Less-intensive BP control (N=409)	P value
Intubation and ventilation	133/405 (33)	113/405 (28)	0.13
Fever	170/405 (42)	141/405 (35)	0.04
Fever treated	147/405 (36)	122/405 (30)	0.06
Assisted feeding	256/405 (63)	200/405 (49)	<0.001
Mobilised by therapist	210/405 (52)	183/405 (45)	0.06
Compression stockings used	32/405 (8)	30/405 (7)	0.79
Subcutaneous heparin or heparinoids	71/405 (18)	64/405 (16)	0.51
Glycemic control given	115/405 (28)	120/405 (30)	0.70
Intravenous heparin	57/405 (14)	65/405 (16)	0.43
Aspirin or other antiplatelet agent	244/405 (60)	258/405 (64)	0.31
Intravenous mannitol	103/405 (25)	98/404 (24)	0.70
Intravenous traditional Chinese medicine	46/405 (11)	45/405 (11)	0.91
Intravenous steroids	31/405 (8)	32/405 (8)	0.90
Hemicraniectomy	14/405 (4)	15/405 (4)	0.85
Acute Stroke Unit admission	151/405 (37)	140/405 (35)	0.42
Intensive care unit admission	291/405 (72)	267/405 (66)	0.07
Requirement for renal dialysis	7/405 (2)	1/405 (0)	0.03
Clinical decision to withdraw 'active' care	24/405 (6)	24/405 (6)	1.00
Rehabilitation therapy given	249/405 (62)	225/405 (56)	0.09

- 積極降圧群では
発熱
補助栄養療法
血液透析
が有意に多かった

主要/副次評価項目

- 集中治療群では
mRSの点数が悪化 (OR 1.37)
7日後の死亡/神経学的悪化が増加
(OR 1.53)
90日後の死亡/障害が増加 (OR 1.85)
健康関連のQOLが低下 (OR -4.49)
- 症候性頭蓋内出血や全死亡、重篤な
有害事象に有意差は認めなかった

	More intensive treatment (n=407)	Less intensive treatment (n=409)	Odds ratio (95% CI)	p value
Primary outcome				
Ordinal analysis of category scores on the mRS†	1.37 (1.07 to 1.76)‡	0.01
0 (no symptoms at all)	62/404 (15%)	72/406 (18%)
1 (no significant disability despite symptoms)	91/404 (23%)	116/406 (28%)
2 (slight disability)	39/404 (10%)	59/406 (15%)
3 (moderate disability requiring some help)	55/404 (14%)	38/406 (9%)
4 (moderate-severe disability requiring assistance with daily living)	45/404 (11%)	28/406 (7%)
5 (severe disability, bed-bound, and incontinent)	46/404 (11%)	32/406 (8%)
6 (death)	66/404 (16%)	61/406 (15%)
Secondary outcomes				
Ordinal analysis of category scores for neurological impairment or death at day 7	1.53 (1.18 to 1.97)§	0.001
<5	129/406 (32%)	184/408 (45%)
5-9	82/406 (20%)	61/408 (15%)
10-14	70/406 (17%)	55/408 (14%)
15-19	35/406 (9%)	34/408 (8%)
20-24	13/406 (3%)	15/408 (4%)
≥25	39/406 (10%)	29/408 (7%)
Death	38/406 (9%)	30/408 (7%)
Death or disability at 90 days (mRS score 3-6)	212/404 (53%)	159/406 (39%)	1.85 (1.36 to 2.51)	<0.0001
Major disability among survivors at 90 days (mRS score 3-5)	146/338 (43%)	98/345 (28%)	2.07 (1.47 to 2.93)	<0.0001
Death at 90 days	66/406 (16%)	61/408 (15%)	1.14 (0.76 to 1.70)	0.53
Symptomatic intracranial haemorrhage¶	23/407 (6%)	25/409 (6%)	0.93 (0.51 to 1.68)	0.80
Health-related quality of life (EQ-5D-3L) 				
Mobility	1.60 (1.18 to 2.16)	0.003
No problems	172/342 (50%)	214/347 (62%)
Some problems	96/342 (28%)	80/347 (23%)
Confined to bed	74/342 (22%)	53/347 (15%)
Self-care	1.68 (1.24 to 2.27)	<0.0001
No problems	162/342 (47%)	206/347 (59%)
Some problems	75/342 (22%)	68/347 (20%)
Unable to wash or dress	105/342 (31%)	73/347 (21%)
Usual activities	1.78 (1.32 to 2.41)	<0.0001
No problems	154/342 (45%)	204/347 (59%)
Some problems	106/342 (31%)	84/347 (24%)
Unable to perform usual activities	82/342 (24%)	59/347 (17%)
Pain or discomfort	1.20 (0.86 to 1.69)	0.28
No problems	234/342 (68%)	252/345 (73%)
Some problems	96/342 (28%)	78/345 (23%)
Extreme pain or discomfort	12/342 (4%)	15/345 (4%)

Anxiety or depression	1.13 (0.79 to 1.60)	0.51
No problems	244/342 (71%)	258/345 (75%)
Some problems	87/342 (25%)	74/345 (21%)
Extremely anxious or depressed	11/342 (3%)	13/345 (4%)
Mean overall health utility EQ-5D-3L score (SD; n)	72.2 (22.6; n=342)	76.8 (21.7; n=346)	-4.49 (-1.42 to -7.55)	0.004
Median duration of hospitalisation (IQR), days	12 (7-24)	11 (7-21)	0.91 (0.78 to 1.07)	0.25
Safety				
Serious adverse events during follow-up**				
Events reported, n††	130	135
Any patient with at least one serious adverse event	114 (28%)	111 (27%)	1.06 (0.77 to 1.48)	0.71
Recurrent ischaemic stroke‡‡	25 (6%)	20 (5%)	1.32 (0.71 to 2.45)	0.38

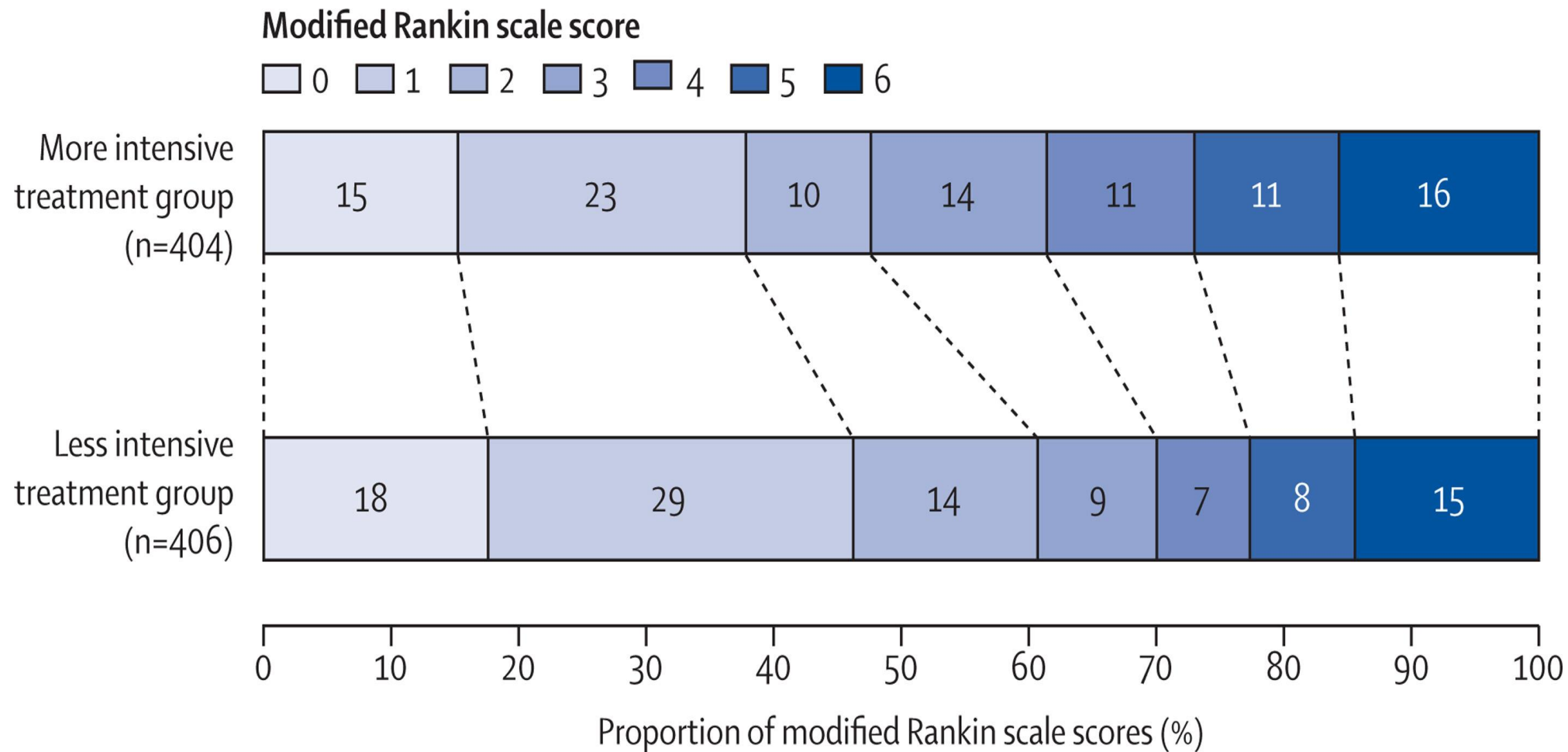
症候性頭蓋内出血

Table S12. Intracranial haemorrhage outcomes*

Characteristics	Raw counts and percentage			Simple adjusted model		Fully adjusted model	
	More intensive BP control (N=407)	Less intensive BP control (N=409)	Total (N=816)	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P-value
sICH by Heidelberg criteria†	23 (6)	25 (6)	48 (6)	0.93 (0.51 to 1.68)	0.80	0.91 (0.50 to 1.66)	0.75
sICH by NINDS criteria	23 (6)	16 (4)	39 (5)	1.48 (0.77 to 2.85)	0.24	1.47 (0.76 to 2.84)	0.25
sICH by SITS-MOST criteria	15 (4)	14 (3)	29 (4)	1.09 (0.52 to 2.29)	0.83	1.08 (0.51 to 2.27)	0.85
Any sICH within 90 days	16 (4)	27 (7)	43 (5)	0.58 (0.30 to 1.09)	0.09	0.57 (0.30 to 1.08)	0.09
Any ICH within 7 days	112 (28)	102 (30)	214 (26)	1.14 (0.83 to 1.57)	0.41	1.14 (0.83 to 1.57)	0.43

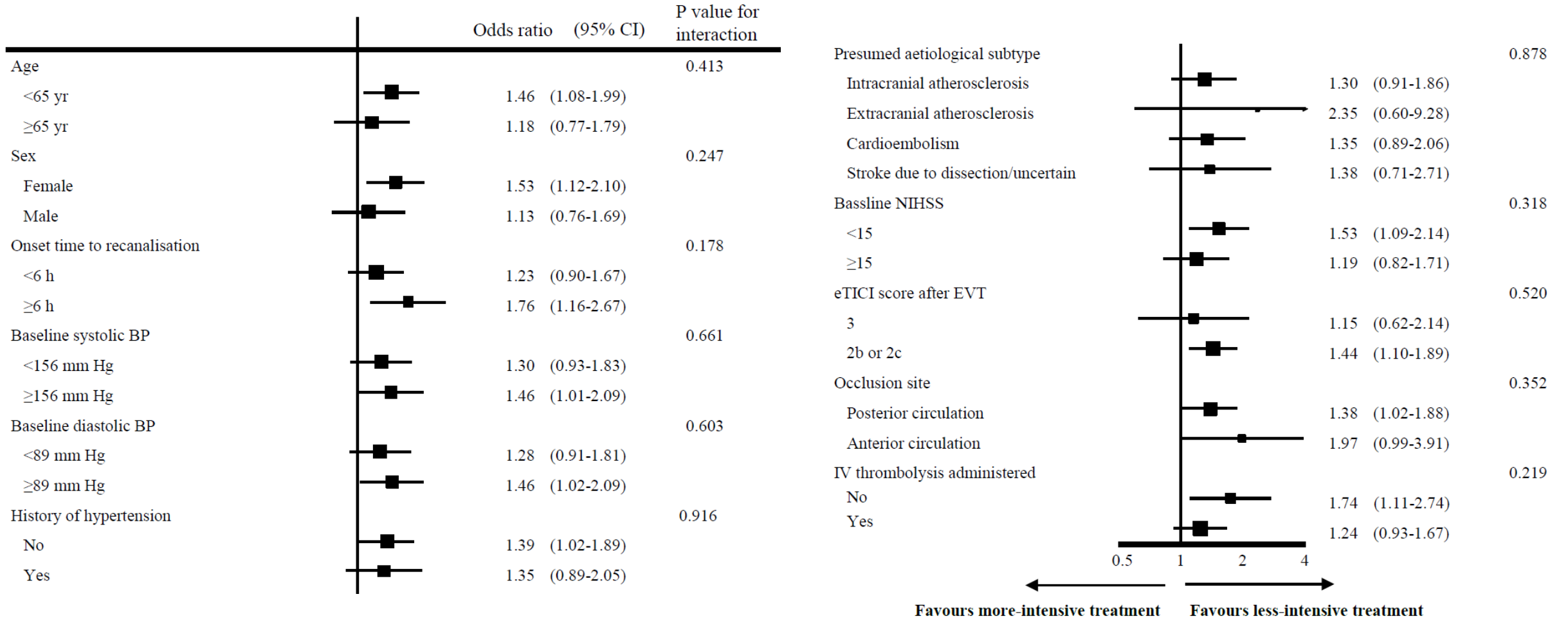
症候性頭蓋内出血は積極降圧群と対照群で有意差を認めなかった

治療群とmRSの関係



mRSのスコアは対照群よりも積極降圧群で悪化傾向だった

サブグループ解析



ベースの血圧や高血圧既往、ベースのNIHSS、eTICIの違いなどのサブグループ間で有意な差は見られなかった

結果のまとめ

- 積極降圧群では対照群に比べて機能転帰が悪化した
- 積極的な血圧管理の悪影響は
 - 7日以内の神経学的機能の悪化
 - 90日後の後遺障害の悪化として見られた
- 頭蓋内出血や死亡の両群間差は認められなかった

Discussion

血圧目標値設定の根拠

- 現行ガイドラインでは過去の試験をもとにSBP 180mmHg未満を推奨している
- 過去の試験ではより低いコントロール目標は検討されていない
- 観察研究の結果に基づき、SBPの目標を140mmHgや120mmHgに設定している医師が存在する
- 至適目標血圧を決定するため、治療群間の血圧目標値の差を大きくした

至適目標血圧

- 本研究の対照群のNIHSSやmRSの値は中国の他の血管内治療に関する研究より良好だった
- ENCHANTED trialとは異なり、両群で頭蓋内出血に差が無かった
- 対照群レベルの血圧コントロールによって何らかの好影響を得た可能性がある
- 血管内血栓除去術後の至適目標血圧は140mmHg前後にある可能性がある

積極降圧群で転帰が悪化した理由

- 虚血や再開通に対する正常な反応である血圧上昇を阻害した
- 降圧剤の違いによる効果の不均一性
- 再開通におけるワークフローの遅れや報告ミス
- 術前後の過降圧と移動の制限

血圧の高低と代償機構

- 脳梗塞において血圧上昇はよく見られる所見であり、前述のように脳浮腫や出血、再灌流障害と関連が指摘されている
- しかし、この血圧上昇と予後の悪化は因果関係ではなく脳梗塞の重症度を示しているにすぎず、上昇した血圧は低下した脳灌流を維持する代償機構として働いている可能性がある
Liebeskind DS, et al. Stroke 2014;45:2036-40.
- 上昇した血圧がどこまで保護的に働き、どうなったら障害を与えるのかは分かっていない

過度な血圧低下は再開通成功後でも良くない

- 再開通療法が発展する以前から脳梗塞における低血圧が死亡率上昇と関連していることは多く報告されていた

Leonardi-Bee J, et al. Stroke. 2002;33:1315-20.

Castillo J, et al. Stroke. 2004;35:520-6.

- 血管内治療において再開通が得られたとしても、血圧と予後はJカーブの関係を呈し治療後の過度な血圧低下（SBP 100mmHg未満）は死亡率上昇を招く可能性がある

Matusevicius M, et al. Stroke 2020;51:519-25.

血圧目標の個別化

- eTICI 2b-2cの場合は積極的に降圧した方が予後が悪そうだが、パワー不足だった
- 再開通の状況で血圧目標を個別化すべきなのかはまだ分からない
- 同様のことは脳梗塞のEtiologyや元々の血圧状況についてもいえる

Mistry EA, et al. Lancet 2022;400:1558-59.

- 現在、様々な個別化アプローチが試みられている

- 再開通の状況を指標にした血圧調整

Vitt JR, et al. Front Neurol 2019;10:138.

- 再開通時の血圧を維持する様な血圧調整

NCT04352296.

- NIRS (Near-infrared spectroscopy) を指標にした血圧調整

Petersen NH, et al. Stroke 2020;51:914-21.

本研究の強み

- オープンラベル設計による報告バイアスリスクを最小限にした
 - 無作為化のアルゴリズム
 - 中央での頭蓋内出血の判定
 - 確立された基準を用いた臨床転帰の評価
- 試験は早期に中止されたが、保守的な中止基準を採用しており、
本結果が偶然によるものである可能性は低い

本研究のLimitation

- 無作為化後の群間の不均衡の調整が不完全だった
- 血管内治療前後の狭窄パターンのデータが不十分
- サブグループ解析/副次評価項目におけるサンプル数の不足
- 中国でのみ行われた研究である
 - 高血圧の有病率が高く、一般化に懸念がある
 - 抗血栓薬の使用に違いがある
- さまざまな降圧薬を使用している
- COVID-19での制限による試験終了後のモニタリング制限

内的妥当性

- ランダム化されている
- ITT解析、PP解析、その他にも多様な解析が実施されている
- 臨床医は非盲検であるが、解析は盲検化して行われた
- プロトコル違反や脱落は少ない
- 患者背景は両群間で同等
- アウトカム設定は妥当
- 積極降圧群での平均SBPが120mmHg以上となっている
- 積極降圧群の予後悪化により試験は早期中止された

外的妥当性

- 日本で一般的なニカルジピンの使用率が低い
- 今回多く使用されたウラピジルはBP-TARGET trialでは2%以下
- 薬剤による差があるのかは不明である
- 実際にSBP 120mmHg未満を嗜好する医師、嗜好する状況は少ない
- 自然に血圧が低下した症例を昇圧すべきという話ではない
- 日本人と同じアジア人を対象とした研究であるものの、患者背景が日本の血管内治療に関する試験と異なる

血管内治療を要する脳梗塞の機序

- 本試験の脳梗塞は動脈硬化性が5割、塞栓性が3割だった
- 対して高所得国では動脈硬化性より塞栓性が一般的とされている
Guglielmi V, et al. Stroke 2019;50:3360-68.
- 日本で行われた血管内治療に関する試験でも塞栓性機序が多い
Suzuki K, et al. JAMA 2021;325:244-53.
Yoshimura S, et al. N Engl J Med. 2022;386:1303-13.
- 動脈硬化性の場合、背景である高血圧症が脳循環の
右方シフトと関連するため、脳循環が高い体血圧に依存している
- よって大幅な降圧が脳血流減少や予後悪化を招いた可能性がある

Conclusion

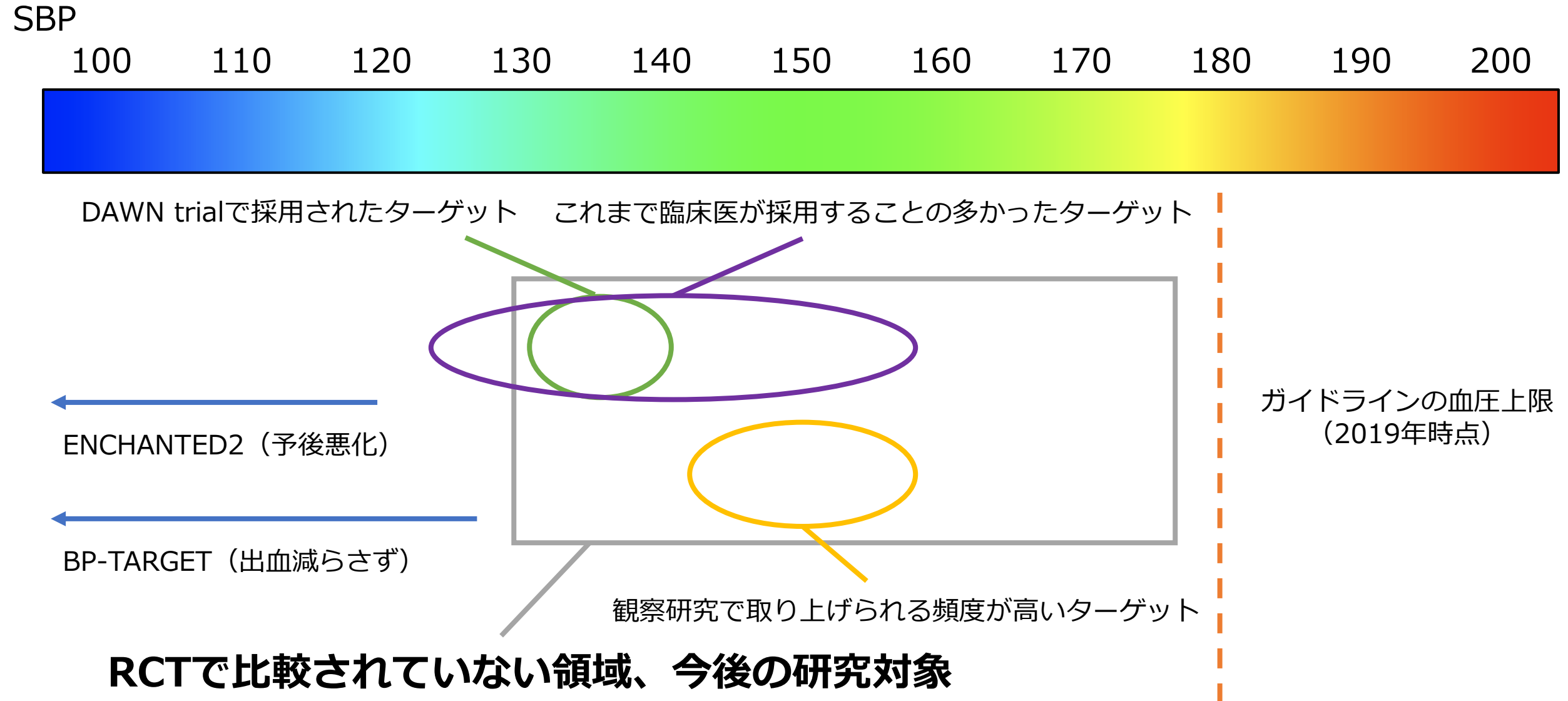
まとめ

- 血管内血栓除去術による再開通が成功した後に血圧が上昇した脳梗塞患者において、収縮期血圧を120mmHg未満の目標まで強力に降圧すると、収縮期血圧を140-180mmHgとする場合に比べて機能予後が悪化することが示された
- 急性期脳梗塞患者に対する血管内血栓除去術後の最適な収縮期血圧目標は未だ明らかではない

私見

- 血管内血栓除去術後の至適SBPは140-180mmHg（本研究の対照群の血圧）にある可能性があり、将来的な研究が必要
 - 少なくとも120mmHg未満への降圧は頭蓋内出血などを減らさず、機能的予後を悪化させ得るので行わない
 - 使用降圧薬による差も考慮する必要がある
- 高血圧既往の有無やeTICIの違いなどによる目標血圧の個別化が必要な可能性もある
- 自然とSBPが120mmHg未満になった症例の機能予後の検討は別で考える必要がある

今後の展望



今後の展望

	ENCHANTED2 (参考)	BEST-II	OPTIMAL-BP	CRISIS I	DETECT	HOPE
NCT	04140110	04116112	04205305	04775147	04484350	04892511
場所	中国、44施設	アメリカ、3施設	韓国、多施設	中国、多施設	カナダ、1施設	スペイン、多施設
期間	開始：20年7月 終了：22年3月	開始：20年1月 終了：22年8月予定	開始：20年6月 終了：24年12月予定	開始：20年7月 終了：23年7月予定	開始：20年10月 終了：22年12月予定	開始：21年6月 終了：24年9月予定
対象	再開通成功例 8割が前方循環閉塞 821人	再開通成功例 前方循環の閉塞 目標120人	再開通成功例 前方循環に加えPCA P1 目標668人	再開通成功例 前方循環の閉塞 目標500人	再開通成功例 前方循環の閉塞 目標30人	再開通成功例 前方循環に加えPCA P1 目標814人
プロトコル	MT後72時間 静注降圧薬で管理	MT後24時間 静注降圧薬で管理	MT後24時間 静注降圧薬で管理	MT後72時間 使用薬剤の記載なし	MT後48時間 静注降圧薬で管理	MT後72時間 静注降圧薬で管理
評価血圧 (SBP)	<120mmHg	①<140mmHg ②<160mmHg	<140mmHg	<120mmHg	<140mmHg	TICI 2c-3 : <140mmHg TICI 2b : 140~160mmHg
対象血圧 (SBP)	140~180mmHg	≤180mmHg	<180mmHg	<140mmHg	<180mmHg	規定なし ガイドライン準拠推奨
アウトカム	90日後mRS 症候性脳出血	36時間後の梗塞巣 90日後mRS	90日後mRS 90日死亡率 症候性脳出血	90日後mRS	組み入れ率 (Pilot studyのため) 全ての脳出血	90日後mRS