

20030478

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（心筋梗塞）

超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究

—超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験—

(H15-心筋-03)

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小川 彰

平成16（2004）年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究—超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験	-----	1
小川 彰		
II. 分担研究報告		
1. 予後に関する研究	-----	13
森 悦朗		
2. 急性期ランダム化に関する研究	-----	15
根本 繁		
3. プロトコール遵守に関する研究	-----	16
宮本 享		
4. 予後予測因子に関する研究	-----	17
峰松 一夫		
5. 術前検査標準化に関する研究	-----	25
滝 和郎		
6. 手技の標準化に関する研究	-----	27
高橋 明		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	29
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	31

厚生労働科学研究費補助金
(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業(心筋梗塞))
総括研究報告書

超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究
—超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験—

主任研究者 小川 彰

岩手医科大学 医学部長 脳神経外科学講座教授

研究要旨

局所血栓溶解線溶療法は脳梗塞の治療として注目されている。しかし、その効果の有用性を科学的に検証した報告は国際的にも希有である。そこで、本研究では本治療の効果を科学的に証明することを目的にした。中大脳動脈閉塞症例を急性期にランダム化し、線溶療法群と保存群に割り付けた。線溶群はウロキナーゼの動注療法を行い、3ヶ月後の予後を比較した。予後は死亡率に有意差はなかった。家庭内自立率は対照群で8/26 (30.8%)、療法群で12/26 (46.1%)であり、療法群に多い傾向を示した ($p=0.273$)。さらに社会復帰率に関しては、対照群で3/26 (11.5%)、療法群で10/26 (38.5%)と、有意に療法群に多いことが示された ($p=0.03$)。本研究において脳梗塞診断手法の標準化、急性期ランダム化システムを確率できた。さらに脳梗塞急性期に局所線溶療法を行うことにより、社会復帰率を改善できる可能性が示唆された。

分担研究者氏名：高橋 明（東北大学）、滝 和郎（三重大学）、根本 繁（国家公務員共済組合連合会虎ノ門病院）、峰松一夫（国立循環器病センター）、森 悦朗（東北大学）、宮本 享（国立循環器病センター）

A. 研究目的

脳梗塞は高齢化社会を背景に高齢者のQOLを低下させる疾患として極めて重要である。その原因である閉塞した脳血管に直接薬剤を投与することにより治療する局所血栓溶解線溶療法は脳梗塞の完成を阻止する治療として注目されている。しかし、その効果の有用性を科学的に検証した報告は国際的にも希有である。そこで、本研究で

は本治療の効果を科学的に証明することを目的にした。

また虚血性脳血管障害超急性期患者に対する局所線溶療法の多施設共同無作為ランダム化比較試験の結果に関して、計画に基づいて、試験の進捗状況および本療法の有用性と安全性を検討することを第二の目的とした。

さらに超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法に効果に関する臨床研究にあたり、エビデンスレベル1の多施設共同ランダム化試験としての質を維持することを目的にAllocation centerを設け、完全に盲人化、無作為化した割付を行うことを第3の目的とした。

特に本年度は登録証例数を増加させるため

に、研究施設に対するアンケート調査および訪問査察を適宜行い、プロトコール遵守の実態を把握し、本研究事業の精度を高めることを目的とした。

B. 研究方法

本研究では80の研究協力施設を選定し国際的にも認知されるEBM Level 1 studyとして質の高い多施設共同ランダム化比較試験(RCT)を組織した。これまでに得られている知見を整理し、現時点で最適と考えられる検査法及び血管内治療手技を標準化した。全国の実施施設における検査・治療手技、治療成績を調査し試験デザインを決定し、大規模ランダム化比較試験を開始した。対象は発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症例とした。ランダム化にはインターネットを用い、線溶療法群、対照群に割り付けた。線溶療法群はウロキナーゼの動注療法を施行し、対照群は線溶療法以外のあらゆる治療を行った。それぞれ3ヶ月間追跡し、予後をもdified Rankin scale (mRS) で評価し、mRS 2以下を予後良好群とした。Secondary endpointとして、mRS 1以下の症例を検討した。倫理面への配慮も重視し、まず参加施設には倫理委員会での承認を義務づけた。さらに登録症例は全例文書による同意を行った。さらに適宜班会議・全体会議等で倫理的問題点がないことを検討した。

急性期ランダム化に関して具体的に記す。大学医療情報ネットワークの協力を得て、研究実施施設の登録医師には研究 ID を交付した。24時間 on-line で研究実施施設から症例登録を行い、治療実施者が意図的に割付することのないよう、allocation center で割付を行うこととした。この割付

に従って、各施設で、治療群、対照群の治療を行うよう指示された。割付における倫理面への配慮は、症例は年齢・性別のみで登録され、患者個人が特定されないよう、氏名は伏せて登録された。

施設訪問の具体的方法を記す。未だ倫理委員会の審議が未完了乃至これまで仮登録もない施設を対象とした。査察内容は以下の項目を確認した。

- 1 倫理委員会の審議が終了していない理由。
- 2 これまで仮登録が1例もない理由。
- 3 平成14年1月の本研究登録開始後の研究外での中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法施行の有無。

実際の療法に関して具体的に記す。適応基準は以下の通りとした。

A. 選択基準

- (1) 血管撮影で急性中大脳動脈（あるいはその分枝、M1あるいはM2)閉塞。
- (2) 発症時刻が特定可能で発症後6時間以内に本療法を投与開始できる患者。
- (3) CT でまったく変化を認めないか、病側に軽微な初期虚血変化（島皮質、前頭・側頭弁蓋部に限局する吸収値のわずかな低下やシルビウス裂の消失、レンズ核の不鮮明化)のみを認めるもの。ただしCT撮影後より2時間以内に局所線溶療法を開始できる患者とする。
- (4) CT撮影後より2時間以内に局所線溶療法を開始できる患者。
- (5) 年齢20歳以上、75歳以下。
- (6) 性別は問わない

CTの診断は予め撮像条件および初期変化の画像について本研究班のオリエンテーションを受けた画像診断医が行う。画像診断医とは日本医学放射線学会、日本脳神

経外科学会，日本神経学会のいずれかの学会認定専門医をさす。（CTの機種については使用機種名とその性能，例となる画像を提出し，画像評価委員会で適合性を判定することとし，撮像条件については画像評価委員会で至適撮像条件を示す。）

B. 除外基準

症候上

(1) 虚血性脳血管障害による神経症状が極めて軽いか（NIHSSで4点以下）または，治療開始までに急速に症状が改善した患者。

(2) 昏睡状態（JCS100以上）にある患者。

(3) NIHSSが23点以上の患者。

(4) 発症時に痙攣を認めた患者。

(5) 発症前より modified Rankin Scale (mRS) の3以上に相当する障害があった患者。

(6) 非血栓性の原因による虚血性脳血管障害（脂肪塞栓，感染性心内膜炎，頸部外傷など）に起因していることが強く疑われる患者。

(7) 他診断手技あるいは目的の血管内治療の合併によるもの。

出血性素因，出血の危険

(8) 血小板 100,000/mm³ 以下の患者。48時間以内にヘパリンが投与され APTT が延長（施設基準値の上限を超えるか，もしくは投与前値の1.5倍以上）している患者。ワーファリンが投与されている場合 INR が1.7以上あるいは不明の患者。

(9) 発症後すでに併用禁止薬（血栓溶解薬，オザグレール，アルガトロバン，ウロキナーゼ）が投与されている患者。

(10) 30日以内に大手術，分娩，重篤な頭部外の外傷を受けた患者。消化管または尿路出血の既往がある患者。圧迫止血困難

な動脈穿刺又は腰椎穿刺の既往がある患者。

(11) 3ヶ月以内に脳卒中（TIAは含まない）あるいは重篤な頭部外傷の既往がある患者。頭蓋内出血の既往がある患者。頭蓋内腫瘍のある患者。

(12) 収縮期血圧が180mmHg以上又は拡張期血圧が100mmHg以上の患者。また，これ以下に血圧を保つために積極的な治療を要する患者。

合併症その他の問題

(13) 造影剤に対して過敏症のある患者。

(14) 重篤な肝・腎疾患をもつ患者。

(15) 悪性腫瘍を合併した患者。

(16) 授乳中かあるいは妊娠又は妊娠の疑いがある患者。

(17) 血糖が50mg/dl以下又は400mg/dl以上の患者。

(18) 急性心筋梗塞の所見がある症例又は心筋梗塞後の心膜炎の所見がある患者。

(19) 3ヶ月間のフォローアップができないと判断された患者。

(20) その他治験責任医師あるいは治験分担医師が対象として不適切と判断した患者。

C. 画像除外基準

術前画像診断はCT（造影なし）よってのみ行う。他の画像所見（MRI、SPECTなど）を診断基準としてはならない。

(1) あらゆる頭蓋内出血。

(2) 頭蓋内腫瘍。

(3) 脳動脈瘤，脳動静脈奇形他，脳静脈血栓症の疑われる患者。

D. 血管撮影除外基準

(1) 中大脳動脈以外の部位に閉塞を認める患者。

(2) もやもや病，動脈解離の患者。

(3) 動脈閉塞が確認できない患者。

(4) 閉塞部位より中枢側に高度の動脈狭窄を認め、microcatheter が通過困難と考えられる患者。

(5) 脳動脈瘤が認められた患者。

以上を症例選択基準とした。

続いて薬剤容量・手技に関して記す。

局所線溶療法手技については、線溶療法を基盤としつつ、簡単な血管内手技を加えることとした。灌流領域全体の状況が判断できる診断のための血管撮影を施行した。大腿動脈経由、6Fr シース留置を原則として用いた。対照群に割り付けられたものに対してはここで手技を終了する。

導入用カテーテルを導入する前に全身へパリン化を行う。投与量は 5000 単位単回投与とし追加しない。

シースに適合するマイクロカテーテル（エンドホールタイプに限る）を用い、先端を閉塞部位より遠位に置く。発症から 6 時間かつ CT 撮像から 2 時間を経過していないことを条件に次に進む（既に規定の時間を超えている場合には局所線溶療法を行わない）。

ウロキナーゼ 60 万単位を生理的食塩水 50ml に溶解したものを、シリンジポンプを用いて 12 万単位/10ml を 5 分間で注入する。注入終了時に導入用カテーテルからコントロールの血管撮影を行う。ガイドワイヤーやマイクロカテーテルによる塞栓破砕は行ってもよい。栓子の変化に従って、マイクロカテーテル先端の位置は島皮質の上まで移動させてよい。何らかの理由で上記のような選択的注入が行えない場合は、可及的に閉塞部位に近い場所から注入する。ウロキナーゼの注入は、投与量の上限（60

万単位）に達するか、注入開始 1 時間まで続ける。ただし、それまでの間でも以下の (A) の状況を確認できれば中止する。(B) のいずれかに該当する場合は直ちに注入を停止する。

(A-1)

症状が著しく改善した時（NIHSS が 4 以上改善し、かつ 4 以下となったとき）。具体的には、5⇒1、6⇒1、6⇒2、7⇒3、8 以上⇒4 などが確認できた時は中止できる。

(A-2)

完全再開通が得られたとき

(B-1)

合併症その他患者側の理由で治療の続行が不適切なとき

(B-2)

症状の悪化があり頭蓋内出血を疑わせるとき

手技の終了時点では、マイクロカテーテルを抜去し、導入用カテーテルからコントロールの血管撮影を行う。手技終了後プロタミンによる中和は行わない。シースは少なくとも 12 時間は留置したままとした。

次に患者管理規定を記す。局所線溶療法群、対照群の患者ともに、SCU、ICU あるいはそれに準ずる設備への入院することとした。本邦で認可されている全ての治療法を行うことができる。ただし、出血の危険が増大する可能性があるため、全ての抗血栓療法（アスピリン、チクロピジン、ヘパリン、ワーファリン等）は治療開始後から 24 時間以内は行わない（それ以前でも療法中のヘパリンまたはフラッシュヘパリンのみは可）。これらの開始に際しては、24 時間後の CT 所見を見直し、頭蓋内出血のないことを確認する。ヘパリン投与中に際し

ては、APTT と血小板数は毎日モニタリングし APTT は投与前値の 2 倍を超えないようコントロールする。ヘパリンの bolus 投与は行わない。2 週間の間は抗血栓療法を行った場合すべてを記録する。出血の危険の増大および試験結果に影響を及ぼす可能性があるため、ウロキナーゼ（静注）、オザグレネルナトリウム、アルガトロバンの使用は両群とも試験期間を通じて禁止する（いずれも脳塞栓症に対しては認可されていない）。他の血栓溶解療法（静注法を含む）、他の臨床試験、試験的療法（血管内治療、低体温療法など）は禁止する。頸動脈内膜剥離術、バイパス術、血栓除去術は禁止する。24 時間後まで血圧のモニタリングは 15 分～2 時間毎に行う。5～10 分間隔で 2 回以上の測定し、収縮期血圧が 180mmHg 以上又は拡張期血圧が 105mmHg 以上の場合、塩酸ニカルジピン、塩酸ジルチアゼム、ニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウムなどの静脈内投与による降圧を行う。降圧薬を静注している間は 15 分毎に血圧を測定し低血圧の防止に努める。24 時間後まで意識レベルや神経症状のチェックは、15 分～2 時間毎に行う。来院時、導尿カテーテル挿入が必要と判断された症例については投与前に挿入する。療法終了後 30 分以内の導尿カテーテルは避ける。療法前に導尿カテーテルをあらかじめ入れている場合はそのままとする。症状が突然悪化した場合、
a) 局所線溶療法中であって頭蓋内出血が疑われた時はただちに中止する。
b) 神経症状の調査を行い、NIHSS を記録する。
c) 可能な限り早く CT 検査を行う。
d) 頭蓋内出血が発見されたら 24 時間以内

に allocation センターへ報告する。

次にプロトコール上の評価法を記す。

Barthel Index: 評価は全て第三者的評価者が行う。

CT: 担当医の評価は安全性評価のための中間解析に暫定的に用いる。試験終了後全て画像評価委員会に提出し、そこで治療群に関して blind の評価者によって評価する。

血管撮影: 療法前および療法直後の血管撮影から閉塞および再開通度を担当医が評価し、中間解析に暫定的に用いる。試験終了後全て画像評価委員会に提出し評価する。

評価項目は以下の通りである。

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS):

無作為化前の評価、および療法中、療法 2 時間後の評価は療法関係者が行う。その後の定期的評価は全て同じ訓練された第三者的評価者が行う。第三者的評価者というのは治療の割付 および血管撮影の結果に関して盲目性が保証できる外部の神経内科医、脳神経外科医、（脳卒中を専門とする）内科医、リハビリテーション科医をいう。

modified Rankin Scale (mRS):

end point は以下に示すとおりである。

A. Primary End Point

発症 3 ヶ月後 (±2 週間) の modified Rankin Scale (0-2) を予後良好例と規定する。予後良好の頻度を 2 群間で比較する。

B. Secondary End Point

(1) 発症後 24 時間以内の症候性頭蓋内出血

症候性頭蓋内出血の定義: 新たな頭蓋内の出血が CT により確認され、明らかな神経学的悪化をともなうもの。(神経学的悪化については客観的に記載する。また直近の

NIHSS から 4 点以上の増悪を伴う場合は、
明らかな神経学的悪化とする。)

- (2) 発症 3 ヶ月以内の死亡
- (3) 療法直後の動脈再開通度
- (4) NIHSS

発症後 24 時間 (±2 時間)、発症後 30 日
(±5 日)、発症後 3 ヶ月 (±2 週間)、NIHSS
≤ 1 の頻度

- (5) Barthel Index

発症後 30 日 (±5 日)、発症後 3 ヶ月 (±
2 週間)、BI ≥ 95 の頻度

- (6) modified Rankin Scale

発症後 30 日 (±5 日) の modified Rankin
Scale (0-1) および発症後 3 ヶ月 (±2 週間)
の modified Rankin Scale (0-1)

- (7) CT における全ての出血性変化

- (8) その他の有害事象

また下記に該当する理由により試験の継続
が困難となった例については担当医が適切
な処置を行い、可能な限り中止時点で試験
終了時に予定されている検査、調査を行う。
再発の場合の治療は、すでに本邦で承認さ
れている薬剤とその用法用量にて対処する
こととし、試験的療法は行わない。局所線
溶療法中に症状が悪化し、頭蓋内出血を疑
う場合は、薬剤投与を中止し、適切な処置
をとる。また中止・脱落日時、理由および
有害事象に対する処置、その後の経過等を
主任研究者に文書で報告する。なお、その
時点での有効性と安全性の評価を実施し、さらに 3 ヶ月後まで評価を続けて行
う。中止時点以降の評価が困難であるとき
は 1、6、7 は中止時点の評価を、2-5 は
最悪の評価を、最終評価として ITT 分析に
用いる。

1. 被験者またはその代諾者から中止の申

し出があったとき。

2. 死亡したとき。
3. 外減圧術、血腫除去等の外科的処置を
行ったとき。
4. 重篤な有害事象の発現、合併症の悪化
などにより試験の継続が困難と判断され
たとき。
5. 脳塞栓が再発したとき。
6. 試験開始後に対象として不的確である
ことが判明したとき。
7. 重大な研究計画書違反が明らかとなっ
たとき。

統計解析手法は局所線溶療法群と対照群
の間でエンドポイントの頻度の差を χ^2 乗
検定で検討する。有意水準 α は 0.05 とす
る。

インフォームドコンセントに関しては、
本人または代諾者から研究の被験者となる
ことの文書による同意を取得することと
した。なお血管撮影の実施前の
pre-registration の時点で、少なくとも血
管撮影に関するインフォームドコンセント
は得ていなければならないこととした。

被験者の安全を確保するために下記の項
目を定めた。重篤な有害事象の定義は 概
ね 1 ヶ月以内に被験者に新たに発現、ある
いは増悪した徴候、症状、病気 (血管性事
故を含む) または臨床検査値異常変動など
で臨床上好ましくないもののうち、以下の
ものをいう。

1. 死に至るもの (死亡)。
2. 生命を脅かすもの (死亡につながる恐
れのあるもの)。
3. 治療のため入院または入院期間の延長
が必要となるもの。
4. 永続的または顕著な障害・機能不全に

陥るもの（障害）。

5: 上記 1-4 のような結果に至らぬように処置を必要とする重大な事象。

重篤な有害事象が発生した場合は、本試験における手技などの因果関係に関わらず、速やかに処置を講じ、被験者の安全性確保を行う。被験者を鑑別し得る情報、事象名、発現日、重篤性、治験薬の処置などについて登録センターへ直ちに連絡する。班は、当該有害事象が安全監視委員会への緊急報告の対象となると判断した場合には、直ちに報告する。また、必要に応じて他の実施医療機関と各研究者へその詳細および注意事項を連絡するとともに、研究継続の可否と研究実施計画書の変更の可否を判断し、必要な処置を講じる。主治医は、伝えるべきと判断した副作用などについて被験者へ情報を提供し、各研究者は被験者が研究に継続して参加する意思があるか確認する。

中間解析委員会は、半年（あるいは 50 例の集積）ごとに研究の進捗状況を分析し、中間解析を行い、安全性に関する解析結果を安全監視委員会に報告する。安全監視委員会は、これに基づき、研究班に研究計画書の変更、研究の継続・中止・中断を班に提言することができる。

中間解析に関しては以下のごとくとした。中間解析委員会は、半年（あるいは 50 例の集積）ごとに研究の進捗状況を分析し、中間解析を行い、安全性に関する解析結果を安全性監視委員会に報告する。安全性監視委員会は、これに基づき、研究班に研究計画書の変更、研究の継続・中止・中断を班に提言することができる。

中間解析において得られる結果に基づいた研究の中止基準は、安全性（死亡率およ

び症候性頭蓋内出血の頻度）に関しては $p < 0.05$ 、有効性に関しては $p < 0.05/4 = 0.0125$ とする。中間解析結果は班会議のつど班に報告し承認を得ることとした。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮を徹底するために、全参加施設において倫理委員会の承認を必須とした。また症例登録に先んじて文書によるインフォームドコンセントの確認を徹底した。班会議・全体会議を定期的に行い、そこで倫理的な面での問題点がないことを確認しながら研究を遂行した。

C. 研究結果

研究を維持するために必要な技術的問題点、すなわち急性期ランダム化・診断法の標準化などをまず確立した。局所線溶療法の見解を整理し、最も適切と考えられる適応、急性期に行う適応決定の為の検査法、血管内治療手技を標準化することができた。さらに全国の急性期局所線溶療法実施施設における治療手技、治療成績を調査し、試験デザインを作成した。本年度は最終的に 80 の研究協力施設にて多施設ランダム化比較試験を行うこととなった。また、研究の妥当性を担保する為、各種委員会を設置し内規を設け、研究体制を整備した。

登録された症例は平成 16 年 3 月時点で 70 例に達した。また全登録施設に対し、超急性期症例すべての来院状況を確認するためのアンケート調査を実施した。アンケート調査に基づき、必要と判断された施設にはプロトコール遵守委員による、施設訪問を行った。これらの調査により、悪質なプロトコール違反例は認められず、本研究が妥当性を持って遂行されていることが確認

された。症例は随時 follow-up が行われており、経過観察期間が3ヶ月を超えた症例において各臨床評価項目に関しての中間統計解析が行われた。その結果、局所線溶療法群において、社会復帰率が保存群に対して有意に改善していることが確認できた。

登録症例に関して詳述する。

最終年度までに療法群に32例、対照群に33例が割り付けられた。療法群に割り付けられた例のうち31例が血栓溶解療法を受け、対照群の全例が一般的治療法を受けた。これらのうち3ヶ月間の試験期間を満了した療法群の26例、対照群の26例を中間解析の対象とした。患者の背景を以下に示す。療法群と対照群の間で背景および画像所見に、年齢など若干差がみられるものの有意に異なるものはなかった。

患者背景

	対照群	療法群	p
患者数	26	26	
男:女	21:05	18:08	0.361
年齢	68.±7.0	65.±8.2	0.191
割付時間(平均±SD 分)	198±55	205±68	0.684
NIHSS(平均±SD)	15.±4.2	14.±5.1	0.701
左:右	16:10	13:13	0.577
心原性塞栓	85%	85%	1
閉塞血管(M1 近位:M1 遠位:M2)	9:12:05	5:13:8	0.392
側副血行(不良:軽度:良好)	7:13:06	10:13:03	0.466
CT 早期虚血変	21/24	19/25	0.464

化

療法群において、発症からウロキナーゼ投与開始までの時間は、227±80 (平均±標準偏差) 分、ウロキナーゼ投与量は、投与なし(1例)、60万単位以下(9例)、60万単位(16例)であった。カテーテルあるいはガイドワイヤーによる血栓の破碎は17例(65%)に行われていた。

再開通は、なし4例、50%未満7例、50%以上14例、完全1例であった。死亡は、対照群で2/26例、療法群で1/26例であり、その差は有意ではなかった(p=0.168)。24時間以内の症状悪化を伴う頭蓋内出血は、対照群で症候性出血性梗塞1例(3.8%)、療法群では症候性出血性梗塞が2例、およびくも膜下+脳内出血が1例(計11.5%)であり、療法群で多い傾向を示したが、その差は有意ではなかった(p=0.132)。

Primary end point である modified Rankin Scale 0、1、2 (自立) は対照群で8/26 (30.8%)、療法群で12/26 (46.1%)であり、療法群に多い傾向を示したが、その差は有意ではなかった(p=0.273)。これらの頻度は計画において想定した範囲内であった。なお Secondary endpoint としていた modified Rankin Scale 0、1 (障害なし) は、対照群で3/26 (11.5%)、療法群で10/26 (38.5%)と、有意に療法群に多かった(p=0.03)。

研究期間中に行ったプロトコール遵守監視委員会の結果は以下の通りであった。倫理委員会審議未終了9施設のうち審議再申請中及び倫理委員会の設置拒否が各1施設、未申請が3施設であり、4施設で本研究への参加が倫理委員会で却下されていた。このうち、5施設から本研究からの脱退の申

し出があった。

更に倫理委員会審議終了後に未だ仮登録のない7施設が訪問査察されたが、研究期間中に登録可能症例は存在しなかった。

各検査パラメータの解析に関して詳述する。

1. 患者背景

年齢は、65 ± 13歳、男性が80.8%であった。病型としては、心原性脳塞栓症が92.3%を占め、心房細動は76.9%の症例に認めた。中大脳動脈主幹部閉塞が42.3%であった。高血圧57.7%、糖尿病19.2%、高脂血症19.2%、喫煙46.2%、飲酒42.3%であった。発症から来院までは、0.96 ± 0.87時間、発症から治療開始まで3.78 ± 1.17時間であった。早期脳虚血性変化は46.2%に認めた。治療前に抗凝固療法は26.9%、抗血小板療法は15.4%で実施されていた。来院時NIHSSスコアは、中央値18(範囲6-23)であった。症候性頭蓋内出血(NIHSSスコア4点以上の増悪を伴うもの)および死亡はなかった。

2. 解析1(2群間比較)

予後良好群と予後不良群で、発症より来院までの時間、治療開始までの時間、治療終了までの時間、来院時NIHSSスコア、来院時血圧、早期脳虚血性変化、ウロキナーゼ投与量、ヘパリン投与量に差はなかった。予後良好群では、予後不良群に比較し、若年で、飲酒の頻度が高かった。予後不良群では高血圧および中大脳動脈分枝閉塞の頻度が高かった。予後良好群で、良好な側副血行および良好な再開通度の頻度が高かった。

予後良好群では、治療直後より症状は急速に改善し、入院期間も短かった。治療直

後のNIHSSスコアは、予後良好群が中央値9(範囲3-19)、予後不良群では中央値18(13-22)、24時間後NIHSSスコアはそれぞれ7(2-19)、18(10-22)、1ヶ月後は2(0-9)、10(6-18)で、いずれも予後良好群で有意に低かった。退院時Barthel indexスコアは予後良好群では全例で100、予後不良群は中央値40(範囲0-90)で、予後良好群で有意に高かった。

3. 解析2(多変量解析)

2群間で有意差を認めた年齢(<60歳)、高血圧(なし)、飲酒(あり)、中大脳動脈主幹部閉塞(あり)および側副血行(50%以上)を独立因子、退院時mRSスコア2以下を従属因子とした多変量解析を行った。年齢のオッズ比は7.8(信頼区間0.49-308.36、p=0.182)、高血圧2.3(0.19-29.67、p=0.438)、飲酒3.5(0.22-95.49、p=0.377)、中大脳動脈主幹部閉塞5.4(0.41-139.85、p=0.218)、側副血行6.1(0.53-102.44、p=0.166)であった。

さらにp<0.2を満たす年齢、側副血行と治療後因子としての再開通度(50%以上)、および来院時NIHSSスコアより治療後NIHSSスコアを引いた値ΔNIHSSスコア(≥2)を独立因子、退院時mRSスコア2以下を従属因子とした多変量解析を行った。ΔNIHSSスコアのオッズ比は38.8(信頼区間2.4-2112.5、p=0.024)、年齢7.7(0.3-296.8、p=0.256)、再開通度18.0(0.6-1538.9、p=0.126)、側副血行6.0(0.9-552.9、p=0.261)であった。

D. 考察

平成15年末までにエントリーされた対

象数は、当初計画の1/3にすぎず、これは対象の集積の遅れが認められた。これには時期的に、臨床試験に関するシステム整備の過渡期で、各施設において倫理委員会の審議などに遅れが生じたこと、他の血栓溶解薬の臨床試験との競合があったことなどによると考えられた。症例数は少数であるが、最終年度において有効性に関して各群のPrimary endpoint (家庭内自立) の比率は計画した範囲内にあり、またSecondary endpoint (社会復帰) は有意に療法群に多いという結果が示された。また安全性に関して、症状悪化を伴う頭蓋内出血の頻度は療法群に多いものの、対照群との差は有意ではなく、また従来の研究と比較して許容範囲内であった。計画通りの症例数があれば、仮説の検証が可能となると期待される。また登録に関しては、症例数が十分ではないという問題が生じているが、プロトコルを遵守した登録、治療が行われ、治療群、対照群それぞれ、統計的検証に耐えうると期待できる割付が行われている。

大学医療情報ネットワークを中心としたAllocation centerにより、当初のstudy designで意図した、バイアスの排除が予定通り行われていると判断される。

プロトコル遵守に関しては、プロトコル遵守委員会はプロトコル遵守の実態を把握し指導するとともに、重大なプロトコル違反や、理由の明らかでない研究外の「局所線溶療法」の実施などが明らかになった施設に対して研究施設からの除外を勧告することにより、より精度の高い研究事業の遂行を推進する役割を担っている。

施設訪問査察を行った結果、プロトコルの著しい逸脱はなかったと判断できた

が、倫理委員会が本研究への参加を却下した施設や現在に至っても未だ倫理委員会申請を行っていない施設に対しては今後の研究参加について辞退を勧告する必要があると考えられた。

1995年のNational Institute of Neurological Disorder and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Groupにより、発症3時間以内の超急性期虚血性脳血管障害に対するt-PA静注法の有効性が、また、PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II) Studyにより発症6時間以内の局所線溶療法の有効性が示された。しかし、同時に非治療群に比較し出血性合併症が約10倍程度も発現することが分かり、特に症候性頭蓋内出血の発生が大きな問題となっている。この症候性頭蓋内出血の危険をいかに回避できるかが、本療法の課題となっている。

t-PA静注法において、症候性頭蓋内出血および予後に影響を与える因子として、年齢、来院時重症度、高血圧、CTでの早期脳虚血性変化などが言われている。しかし、局所線溶療法のそれは未だ明らかではない。今回の検討で、年齢、高血圧などに加え側副血行や再開通度が影響を与える因子として明らかとなった。一方、来院時重症度や早期脳虚血性変化は2群間で差がなかった。これは、本研究が厳格なプロコールに基づき、さらにそれを遵守したことにより症候性頭蓋内出血や死亡に至る重症例が除外されたことが一因と考えられる。

予後良好例では治療直後より症候が改善し、その後も急速な改善を示した。これは本療法が治療直後よりその効果を認めることを示していると考えられる。ΔNIHSSは

治療に対する反応性を反映することから、退院時転帰の予測に有用であったと考えられる。

本年度採用したあらゆる方策により、症例数が増加した。

E. 結論

本研究において脳梗塞診断手法の標準化、急性期ランダム化システムを確率できた。さらに脳梗塞急性期に局所線溶療法を行うことにより、社会復帰率を改善できる可能性が示唆された。

本研究で導入された大学医療情報ネットワークを中心とした Allocation center は、多施設共同ランダム化比較試験では極めて重要な役割を担っており、その有用性が認識された。今後の臨床医学研究においても、十分活用しうるものであると考えられた。

ウロキナーゼを用いた局所線溶療法において、予後に影響を与える因子は年齢、高血圧の既往、飲酒、側副血行、再開通度であった。治療直後の NIHSS スコアの変化は退院時転帰の予測に有用であった。

本年度は登録症例数が前年度に比し約 2 倍となった。

F. 健康危険情報

健康危険情報に関しては、安全監視委員会を設置し、常に有害事象例を検討する体制をとった。各研究班員は有害事象が発声した場合は、速やかにこれを報告し、安全監視委員会が開催されることとした。しかし本年度特に健康に対して危険と考えられる事象はみられなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takada T, Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Yamaguchi T: Predictors of clinical outcome in patients receiving local intra-arterial thrombolysis without subsequent symptomatic intracranial hemorrhage against acute middle cerebral artery occlusion. AJNR Am J Neuroradiol (In press): 2004 2) Yoneda Y, Uehara T, Yamasaki H, Kita Y, Tabuchi M, Mori E. Hospital-based study of care and cost for acute ischemic stroke in Japan. Stroke 34:718-724, 2003
- 3) Kuniaki Ogasawara., Akira Ogawa., Takashi Yoshimoto. Cerebrovascular Reactivity to Acetazolamide and Outcome in Patients With Symptomatic Internal Carotid or Middle Cerebral Artery Occlusion A Xenon-133 Single - Photon Emission Computed Tomography Study. Stroke, 33, 1857-1862,2004
- 4) 森悦朗. EBM と医療統計：5. 文献の批判的吟味, 実例 1 : ISAT. 分子脳血管病 2:91-97,2003
- 5) 森悦朗. 血栓溶解療法の現状と展望. 脳神経外科 31:249-260, 2003
- 6) 米田行宏, 森悦朗. EBM と医療統計：6. rt-PA 静注による血栓溶解療法の臨床試験. 分子脳血管病 2:219-226, 2003
- 7) 森悦朗. Neuro-nosometrics (神経病態計測学) の提唱. 治療学 37:977, 2003
- 8) 小川彰. 大規模試験の遂行に行政の壁. 日経メディカル. 434, p135, 2004
- 9) 井上敬, 小笠原邦昭. MELT Japan のその後. 分子脳血管病. 61-64, 2004

2. 学会発表

- 1) Akira Ogawa. Future of bypass surgery. Japanese EC-IC trial (JET study). Korea, 2002
- 2) 小川彰、ブレインアタック時代の脳梗塞急性期の治療 ～MELT JAPAN を中心として～. 東京. 2002.
- 3) 根本 繁 : MCA - Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT), Japan
メインシンポジウム 「EBM時代の脳卒中の外科」 第31回日本脳卒中の外科学会. 仙台. 2002.
- 4) 根本 繁 : 局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験 (MELT Japan)
シンポジウム 日本発の脳神経外科 EBM .
第62回日本脳神経外科学会総会. 仙台. 2003.
- 5) 森悦朗 : 血栓溶解薬・抗血栓薬 (t-PA とラジカルスベンジャー) : 血栓溶解療法 : update. 名古屋. 2004.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当無し。

2. 実用新案登録

該当無し。

3. その他

該当無し。

超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究

分担研究者 森 悦朗 東北大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

虚血性脳血管障害超急性期患者に対する局所線溶療法の多施設共同無作為ランダム化比較試験の中間解析の結果、症例の集積に遅れがあるものの、当該血栓溶解療法の安全性および有効性は計画された範囲内であった。

A. 研究目的

虚血性脳血管障害超急性期患者に対する局所線溶療法の多施設共同無作為ランダム化比較試験の結果に関して、計画に基づいて、試験の進捗状況および本療法の有用性と安全性に関して中間解析を行う。

B. 研究方法

本研究に参加し、局所線溶療法群（以下療法群）と一般的治療法を行う対照群（以下対照群）に割り付けられ、本年3月までに3ヶ月間の試験期間を満了した全ての例を対象にして、群間比較を行うことで局所線溶療法群の安全性と有用性に関して中間解析を行う。

（倫理面への配慮）

各施設における倫理委員会による承認を要し、また本試験はGCPに準拠して行われている。有害事象および中間解析の結果は独立した安全性監視委員会に報告している。

C. 研究結果

本年3月までに療法群に32例、対照群に33例が割り付けられた。療法群に割り付けられた例のうち31例が血栓溶解療法を受け、対照群の全例が一般的治療法を受けた。これらのうち3ヶ月間の試験期間を満了した、療法群の26例、対照群の26例を中間解析の対象とした。患者の背景を表1に示す。療法群と対照群の間で背景および画像所見に、年齢

など若干差がみられるものの有意に異なるものはなかった。

	対照群	療法群	p
患者数	26	26	
男：女	21:05	18:08	0.361
年齢	68.±7.0	65.±8.2	0.191
割付時間(平均±SD分)	198±55	205±68	0.684
NIHSS(平均±SD)	15.±4.2	14.±5.1	0.701
左：右	16:10	13:13	0.577
心原性塞栓	85%	85%	1
閉塞血管(M1近位:M1遠位:M2)	9:12:5	5:13:8	0.392
側副血行(不良:軽度:良好)	7:13:6	10:13:3	0.466
CT早期虚血変化	21/24	19/25	0.464

表1. 療法群と対照群の背景

療法群において、発症からウロキナーゼ投与開始までの時間は、227±80（平均±標準偏差）分、ウロキナーゼ投与量は、投与なし（1例）、60万単位以下（9例）、60万単位（16例）であった。カテーテルあるいはガイドワイヤーによる血栓の破砕は17例（65%）に行われていた。

再開通は、なし4例、50%未満7例、50%以上14例、完全1例であった。死亡は、対

照群で 2/26 例，療法群で 1/26 例であり，その差は有意ではなかった ($p=0.168$)。24 時間以内の症状悪化を伴う頭蓋内出血は，対照群で症候性出血性梗塞 1 例 (3.8%)，療法群では症候性出血性梗塞が 2 例，およびくも膜下+脳内出血が 1 例 (計 11.5%) であり，療法群で多い傾向を示したが，その差は有意ではなかった ($p=0.132$)。

Primary end point である modified Rankin Scale 0, 1, 2 (自立) は対照群で 8/26 (30.8%)，療法群で 12/26 (46.1%) であり，療法群に多い傾向を示したが，その差は有意ではなかった ($p=0.273$)。これらの頻度は計画において想定した範囲内であった。なお Secondary end point としていた modified Rankin Scale 0, 1 (障害なし) は，対照群で 3/26 (11.5%)，療法群で 10/26 (38.5%) と，有意に療法群に多かった ($p=0.03$)。

D. 考察

平成 15 年末までにエントリーされた対象数は，当初計画の 1/3 にすぎず，対象の集積の遅れが指摘できる。これには時期的に，臨床試験に関するシステム整備の過渡期で，各施設において倫理委員会の審議などに遅れが生じたこと，他の血栓溶解薬の臨床試験との競合があったことなどによると考えられた。最近になってようやく倫理委員会による承認を得た施設もあり，また他の臨床試験は最近終了したため，今後急速な急速な症例の集積が期待できる。

症例数が不十分であるため，仮説を検証することはできない。しかしながら，中間解析において，有効性に関して各群の Primary end point (自立) の比率は計画した範囲内にあり，また Secondary end point (障害なし) は有意に療法群に多いという結果が示された。また安全性に関して，症状悪化を伴う頭蓋内出血の頻度は療法群に多いものの，対照群との差

は有意ではなく，また従来の研究と比較して許容範囲内であった。計画通りの症例数があれば，仮説の検証が可能となると期待される。

E. 結論

症例の集積が遅れているものの，今後急速な症例の集積を期待できる事情もある。当該血栓溶解療法の安全性および有効性は計画された範囲内にあり，計画通りの症例数が得られるまで，試験期間の延長すべきである。

F. 健康危険情報

症状悪化を伴う頭蓋内出血の頻度は療法群に多いものの，対照群との差は有意ではなく，また従来の研究と比較して許容範囲内である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoneda Y, Uehara T, Yamasaki H, Kita Y, Tabuchi M, Mori E. Hospital-based study of care and cost for acute ischemic stroke in Japan. *Stroke* 34:718-724, 2003

森悦朗. EBM と医療統計：5. 文献の批判的吟味，実例 1：ISAT. *分子脳血管病* 2:91-97, 2003

森悦朗. 血栓溶解療法の現状と展望. *脳神経外科* 31:249-260, 2003

米田行宏，森悦朗. EBM と医療統計：6. rt-PA 静注による血栓溶解療法の臨床試験. *分子脳血管病* 2:219-226, 2003

森悦朗. *Neuro-nosometrics* (神経病態計測学) の提唱. *治療学* 37:977, 2003

2. 学会発表

新治療法・脳保護

森悦朗. 血栓溶解薬・抗血栓薬 (t-PA とラジカルスベンジャー)：血栓溶解療法：update. 第 29 回日本脳卒中学会総会 2004 年 3 月 19 日，名古屋

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

分担研究報告書

「超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究

-超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験-

分担研究者 根本 繁

研究要旨 超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法に効果に関する臨床研究にあたり、エビデンスレベル1の多施設共同ランダム化試験としての質を維持することを目的に、啓蒙活動を含めた広報活動を行い、各種のバイアスの検証を行った。その結果、症例登録後の割付時のバイアスを排除するために、Allocation center を設け、完全に盲人化、無作為化した割付を行い、統計的検証に耐えうる臨床研究を遂行するうえで重要な役割を果たした。

A. 研究目的

超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法に効果に関する臨床研究にあたり、エビデンスレベル1の多施設共同ランダム化試験としての質を維持することを目的に Allocation center を設け、完全に盲人化、無作為化した割付を行うことを目的とした。

B. 研究方法

大学医療情報ネットワークの協力を得て、研究実施施設の登録医師には研究 ID を交付した。24 時間 on-line で研究実施施設から症例登録を行い、治療実施者が意図的に割付することのないよう、allocation center で割付を行うこととした。この割付に従って、各施設で、治療群、対照群の治療を行うよう指示された。

倫理面への配慮は、症例は年齢・性別のみで登録され、患者個人が特定されないよう、氏名は伏せて登録された。

C. 研究結果

各施設に対する情報周知が徹底され、登録医師による症例登録は 24 時間 on-line で滞りなく実施され、均等に無作為化され、治療群、対照群に割付が行われた。

平成 15 年 11 月までに 140 例の仮登録が行われたが、このうち取り下げ症例を除いた 52 例が本登録され、治療群 26 例、対照群 26 例に割り付けられた。

D. 考察

症例数が十分ではないという問題が生じているが、プロトコルを遵守した登録、治療が行われ、治療群、対照群それぞれ、統計的検証に耐えうると期待できる割付が行われている。

大学医療情報ネットワークを中心とした Allocation center により、当初の study design で意図した、バイアスの排除が予定通り行われていると判断される。

E. 結論

本研究で導入された大学医療情報ネットワークを中心とした Allocation center は、多施設共同ランダム化比較試験では極めて重要な役割を担っており、その有用性が認識された。今後の臨床医学研究においても、十分活用しうるものであると考えられる。

G. 研究発表

学会発表

根本 繁 : MCA - Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT), Japan

メインシンポジウム「EBM 時代の脳卒中の外科」第 31 回日本脳卒中の外科学会 2002 年 4 月 26 日(金)仙台

根本 繁 : 局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験(MELT Japan)

シンポジウム 日本発の脳神経外科 EBM 第 62 回日本脳神経外科学会総会 2003 年 10 月 3 日(金)仙台

超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究

分担研究者 宮本 享 国立循環器病センター脳血管外科部長

研究要旨 超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験 (MELTJapan) の精度を高めるために、研究外での意図的な線溶療法の実施、プロトコール違反の有無について監査した。その結果、数施設において本研究について倫理委員会の認可が得られていないものの、重大なプロトコール違反はなくプロトコールは遵守されていると判断された。

A. 研究目的

研究施設に対するアンケート調査および訪問査察を適宜行い、プロトコール遵守の実態を把握し、本研究事業の精度を高めることを目的とした。

B. 研究方法

施設訪問による査察を行い、未だ倫理委員会の審議が未完了乃至これまで仮登録もない施設を対象とした。査察内容は以下の項目を確認した。

1. 倫理委員会の審議が終了していない理由
2. これまで仮登録が 1 例もない理由
3. 平成 14 年 1 月の本研究登録開始後の研究外での中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法施行の有無。

C. 研究結果

倫理委員会審議未終了 9 施設のうち審議再申請中及び倫理委員会の設置拒否が各 1 施設、未申請が 3 施設であり、4 施設で本研究への参加が倫理委員会で却下されていた。このうち、5 施設から本研究からの脱退の申し出があった。

更に倫理委員会審議終了後に未だ仮登録のない 7 施設が訪問査察されたが、研究期間中に登録可能症例は存在しなかった。

D. 考察

プロトコール遵守委員会はプロトコール遵守の実態を把握し指導するとともに、重大なプロトコール違反や、理由の明らかでない研究外の「局所線溶療法」の実施などが明らかになった施設に対して研究施設からの除外を勧告することにより、より精度の高い研究事業の遂行を推進する役割を担っている。

施設訪問査察を行った結果、プロトコールの著しい逸脱はなかったと判断できたが、倫理委員会が本研究への参加を却下した施設や現在に至っても未だ倫理委員会申請を行っていない施設に対しては今後の研究参加について辞退を勧告する必要があると考えられた。

E. 結論

未だに症例登録のない施設の参加の有無を確認し、研究を続行出来ない施設には研究体制からの辞退を勧告する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

局所線溶療法における予後予測因子に関する研究
分担研究者 峰松 一夫 国立循環器病センター 内科脳血管部門

研究要旨：局所線溶療法を実施した中大脳動脈塞栓症 26 例を退院時 mRS \leq 2 および mRS \geq 3 の 2 群に分け、予後予測因子を検討した。予後に影響を与える因子は年齢、高血圧の既往、飲酒、側副血行、再開通度であった。治療前後の NIHSS スコアの差 Δ NIHSS は退院時転帰の予測に有用であった。

峰松一夫，高田達郎，
野越慎司，永野恵子，
藤堂謙一，宮下史生
国立循環器病センター
内科脳血管部門

A. 研究目的

局所線溶療法における予後予測因子は未だ明らかとなっていない。今回、中大脳動脈塞栓症に対する局所線溶療法における予後予測因子を明らかにすることを目的として、以下の検討を行った。

B. 研究方法

1. 適応基準

当施設における局所線溶療法の適応基準を表 1 に示した。なお、本基準は MELT-JAPAN スタート以前に当施設で行っていた局所線溶療法について

のものである。

2. 対象と方法

1997 年 4 月より 2001 年 12 月まで、前記の局所線溶療法の適応基準を満たした中大脳動脈塞栓症 29 例に対してウロキナーゼを用いた局所線溶療法を実施した。その内、発症前 modified Rankin scale (mRS) スコアが 3 点以上の 3 例を除いた 26 例を解析した。退院時の概括予後により、mRS \leq 2 (予後良好群) 13 例、mRS \geq 3 (予後不良群) 13 例の 2 群に分けた。この 2 群間で、年齢、性、危険因子、抗血栓療法の治療歴、発症より来院までの時間、治療開始までの時間、治療終了までの時間、来院時 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) スコア、来院時血圧、CT での

早期脳虚血性変化，閉塞血管部位，側副血行，ウロキナーゼ投与量を比較した．治療後の因子として，再開通度，出血性梗塞の頻度，治療直後，発症24時間後および1ヶ月後のNIHSSスコア，退院時Barthel Indexスコア，入院期間も比較した．

（倫理面への配慮）治療に先立って，局所線溶療法の方法，期待される結果，合併症の十分な説明を行い，文書によるインフォームドコンセントを得た．

C. 研究結果

1. 患者背景

年齢は， 65 ± 13 歳，男性が80.8%であった．病型としては，心原性脳塞栓症が92.3%を占め，心房細動は76.9%の症例に認めた．中大脳動脈主幹部閉塞が42.3%であった．高血圧57.7%，糖尿病19.2%，高脂血症19.2%，喫煙46.2%，飲酒42.3%であった．発症から来院までは， 0.96 ± 0.87 時間，発症から治

療開始まで 3.78 ± 1.17 時間であった．早期脳虚血性変化は46.2%に認めた．治療前に抗凝固療法は26.9%，抗血小板療法は15.4%で実施されていた．来院時NIHSSスコアは，中央値18（範囲6～23）であった．症候性頭蓋内出血（NIHSSスコア4点以上の増悪を伴うもの）および死亡はなかった．

2. 解析1（2群間比較）

予後良好群と予後不良群で，発症より来院までの時間，治療開始までの時間，治療終了までの時間，来院時NIHSSスコア，来院時血圧，早期脳虚血性変化，ウロキナーゼ投与量，ヘパリン投与量に差はなかった．予後良好群では，予後不良群に比較し，若年で，飲酒の頻度が高かった．予後不良群では高血圧および中大脳動脈分枝閉塞の頻度が高かった．予後良好群で，良好な側副血行および良好な再開通度の頻度が高かった（表2）．

予後良好群では，治療直後より症状は急速に改善し，入院期間も短かった．治療直後