

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(図 1). 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 Δ NIHSS 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. Δ NIHSS 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

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、局所線溶療法の場合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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特に問題となる健康危険情報はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年
等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録 状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特許申請および予定はな
かった。

2. 実用新案登録

登録申請および予定はな
かった。

3. その他

特記事項はなかった。

表1. 局所線溶療法に適応基準

1. 対象症例

- 1) 超急性期虚血性脳血管障害
- 2) 発症6時間以内に薬剤投与可能な患者（発症時期不明の場合は、未発症状態であることの確認できる最終時点を発症時間とする）
- 3) 20歳～85歳
- 4) 発症様式および臨床所見などから塞栓性機序が示唆される患者（心原性、動脈原性）
- 5) $5 \leq \text{NIHSS} < 30$ （発症より4時間以上の場合 < 23 ）
- 6) 本人または患者家族からinformed consentを得られた症例

2. 除外項目

a. 臨床的除外項目

- 1) 他の原因疾患を認める
感染性心内膜炎、特殊な原因による脳血管閉塞（モヤモヤ病、血管炎など）
脳腫瘍、痙攣、くも膜下出血、脳内出血
- 2) 4週間以内の完成型脳卒中の既往（一過性脳虚血発作を除く）
- 3) 脳動脈瘤が確認されている
- 4) 出血性riskの除外
 - ① 2週間以内の手術、生検、臓器損傷を伴う外傷
 - ② 2週間以内の臓器出血（消化管出血、尿路出血、後腹膜出血など）
 - ③ 4週間以内の重症頭部外傷
 - ④ 血小板数 $< 100,000$ などの出血性素因
 - ⑤ 抗凝固療法中（INR > 1.7 ）
- 5) 治療抵抗性の高血圧（SBP $> 185\text{mmHg}$ 、DBP $> 100\text{mmHg}$ ）
- 6) 授乳中、妊娠またはその可能性がある患者
- 7) その他、担当医師が不適当と判断した患者

b. CTによる除外項目

- 1) 腫瘍、出血を認める
- 2) 明らかな新鮮梗塞を認める
- 3) 明らかなmass effectを認める
- 4) early ischemic sign陽性
 - ① 支配血管領域の33%以上のsulciの消失あるいはearly hypodensity.
 - ② 基底核構造の不鮮明化

c. 脳血管撮影による除外項目

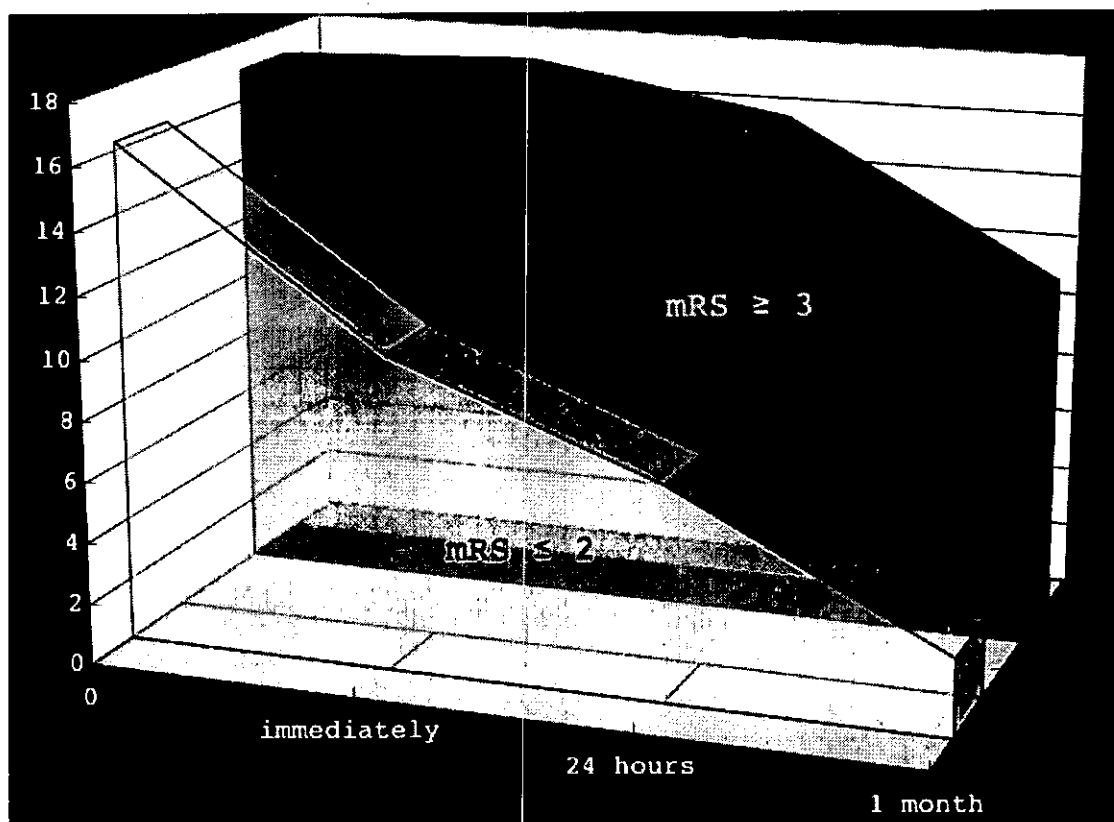
- 1) 内頸動脈閉塞
- 2) 2枝にわたる主幹動脈閉塞
- 3) 脳底動脈本幹閉塞（中脳～橋にかけて広汎穿通枝閉塞を合併しているもの）
- 4) 動脈解離

表2. 各群における背景因子

	予後良好群 (n=13)	予後不良群 (n=13)	p value
年齢, mean (SD), 年	57 (13)	73 (6)	0.0003
男性, %	84.6	76.9	>.9999
危険因子, %			
高血圧	38.5	76.9	0.047
糖尿病	15.4	23.0	>.9999
高脂血症	23.1	15.4	>.9999
喫煙	61.5	30.8	0.116
飲酒	61.5	23.0	0.047
治療前抗凝固療法, %	38.5	15.4	0.378
治療前抗血小板療法, %	23.0	7.6	0.593
発症～来院, mean (SD), 時間	1.06 (0.95)	0.85 (0.81)	0.519
発症～治療開始, mean (SD), 時間	3.81 (1.23)	3.75 (1.15)	0.858
発症～治療終了, mean (SD), 時間	4.86 (1.11)	4.85 (1.22)	0.739
来院時NIHSSスコア, median (range)	16 (6 - 22)	18 (9 - 23)	0.757
血圧 (来院時), mean (SD), mmHg			
収縮期血圧	149 (32)	151 (23)	0.741
拡張期血圧	86 (15)	83 (9)	0.739
早期脳虚血性変化, %	53.8	38.5	0.431

中大脳動脈主幹部閉塞, %	61.5	23.1	0.047
側副血行 (≥ 50%), %	61.5	15.4	0.016
ウロキナーゼ投与量, mean (SD), x10 ⁴ IU	40.6 (11.6)	36 (14.9)	0.527
ヘパリン投与量, mean (SD), x10 ³ IU	3.8 (2.8)	3.3 (2.1)	0.723
再開通度 (≥ 50%), %	69.2	30.7	0.049
出血性梗塞, %	38.5	46.2	0.691
Use of antihypertensive drug, %	31	46	0.973
入院期間, mean (SD), 日	38 (9)	61 (26)	0.014

図 1



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

分担研究者 滝 和郎 三重大学 医学部 脳神経外科学 教授

研究要旨

局所線溶療法の術前検査の標準化 多施設共同試験

A. 研究目的

虚血性脳血管障害超急性期患者に対する血栓溶解剤を用いた動注法による局所線溶療法の有用性に関しては、いまだ質の高いエビデンスは存在せず、その有用性と安全性を検証することが急務となっている。本邦において超急性期線溶療法と一般的治療法を対照として多施設共同大規模ランダム化比較試験を行うにあたり、線溶療法の適応基準の標準化を行う必要がある。これは、手技に伴う出血性合併症の発生を極力抑えて安全性を確保すると共に、治療によって少しでも患者の Quality of Life を向上させるために、極めて重要である。本邦における各地の医療施設の現状（検査機器、専門医師などの対応）を鑑み、最善の術前検査のプロトコールを作成する。

B. 研究方法

本邦においてこれまで独自の基準において超急性期線溶療法を行ってきた施設あるいは、各地の脳血管障害受け入れ救急施設を選択し、それら施設へのアンケート結果をもとに、本邦における超急性期線溶療法の実態を把握すると共に、それら施設の各種検査機器の種別、機能、精度を把握する。放射線科専門医、神経内科専門医、内科専門医、脳神経外科専門医により、術前検査の種別とその検査基準（画像検査においてはその機種と撮影条件、血液・生化学検査においては検査項目、臨床症状に関しては他覚的第三者評価）について策定する。

（倫理面への配慮）

術前の評価を行うにあたっては、従来の一般的治療を行う場合以上に、患者の肉体的負担、侵襲が及ばないようにする。

C. 研究結果

各施設へのアンケート調査結果、各分野の専門

家の意見を総合すると共に、現時点での文献的裏付けを考慮して、「超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験」を行うための、術前検査の標準化を行った。すなわち、画像所見においての虚血変化については厳密な撮影条件を満たした CT 検査での評価とした。これは、本邦において、一般の医療施設に広く設置され、24 時間緊急対応が可能な検査機器として一般的であるためである。適応としては、「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僅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」とした。神経学的評価基準としては、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) を用いた第三者評価とした。これは、虚血性脳血管障害患者の症状評価に広く用いられているスケールにて、第三者の神経内科専門医による評価を行うことで画一化できるためである。適応としては NIHSS が 5 点以上で 22 点以下とした。血液・生化学検査においても、一般的治療および線溶療法の双方において治療上必要な項目を選定し、基準値を各々で設定することにより合併症を予防することを第一とした。

D. 考察

本邦においては、これまで、脳血管内治療を早くから積極的に取り入れている施設において、独自の適応において急性期線溶療法が行われていたが、今回の術前検査の標準化作業を行うことにより、一定基準を設けることが可能となった。それらをもとに、全国共通の基準をもとにしたランダム化試験が可能になると共に、手技に基づく合併症を極力抑えることが出来るものと考えられた。

E. 結論

本邦での超急性期局所線溶療法に関する、質の高い多施設共同ランダム化試験の実施が可能となり、本邦発の EBM を確立するための術前検査の標準化を行うことが出来たが、今後、試験結果をもとに改定や修正を行う必

要はある。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし（ただし、「超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験（MELT-Japan）」のホームページには研究者向けページにて術前検査のプロトコールを公開済みである）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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））

（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

分担研究者 高橋 明 東北大学神経病態制御学分野

研究要旨

発症 6 時間以内入院の急性期脳虚血症例について、本研究のプロトコールではどの程度が適応になるか、仮登録と本登録についてその内容を検討した。

A. 研究目的

MELT Japan の症例選択基準に従った場合に、急性期に搬入される救急患者のうち、どの程度が治療対象になるかを、実際の症例に即して検討した。

B. 研究方法

急性期塞栓性中大脳動脈閉塞症例について、引き続き、プロトコールに則って症例登録、治療を行った。この間（2002年1月1日から12月31日まで）の発症6時間以内の脳虚血症例は104例で、塞栓性47例、血栓性40例、ラクナ梗塞17例であった。塞栓性47例のうち、本登録に至ったものは1例で、その他に9例は仮登録までの条件を満たしていたが、以下の理由で本登録に至らなかった。中大脳動脈の血栓症または狭窄病変のもの3例、閉塞部位が後大脳動脈または内頸動脈のもの3例、NIHSSが4以下に改善したもの2例、動脈-動脈塞栓の危険がありリスクが高いと判断されたもの1例であった。

C. 研究結果

これらは仮登録と本登録の診断基準上の問題であり、プロトコールを厳密に適応す

る限り改善することは困難と考えられた。従って、6時間以内発症の脳虚血急性期症例における MELT Japan の適応症例は1%程度であると考えられた。

D. 考察

症例の分布に施設の特徴、紹介パターンなどのバイアスが存在するため、一概には言えないが、急性期脳虚血を積極的に扱っている施設でも適応症例はかなり限られるものと考えられた。研究の初期の目的を達成するため、引き続きプロトコールを遵守して、更に症例を積み重ねる必要があると考えられる。

E. 結論

2004年2月の時点で、われわれの施設からの症例登録は本登録5例、仮登録13例で合計18例であった。今回検討した期間では6時間以内の脳虚血急性期症例のうちの MELT Japan の適応基準に合致して本登録に至る症例は1%程度という結論になった。引き続き症例を重ねて検討するとともに、今後はこの基準に適応しない症例の治療基準の確立、局所線溶療法以外の治療法の開発などを研究していく必要がある。

G.研究発表

1.論文発表

1) Hassan T, Timofeev EV, Ezura M, Saito T, Takahashi A, Takayama K, Yoshimoto T. :

Hemodynamic analysis of an adult vein of Galen aneurysm malformation by use of 3D image-based computational fluid dynamics.

AJNR. Vol.24(6),pp1075-1082,2003

2) Hassan T, Ezura M, Timofeev EV, Tominaga T, Saito T, Takahashi A, Takayama K, Yoshimoto T. :

Computational Simulation of Therapeutic Parent Artery Occlusion to Treat Giant Vertebrobasilar Aneurysm.

AJNR,Vol.25(1):pp63-68,2004

研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井上敬、小川彰	急性期一血栓溶解療法 (i. a.)	篠原幸人	脳卒中治療ガイドライン	共和企画	東京	2004	36-37

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
小川彰	大規模試験の遂行に行政の壁	日経メディカル	434	135	2004
井上敬、小笠原邦昭	MELT Japanのその後	分子脳血管病	3	61-64	2004
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	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: 7. 文献の批判的吟味, わが国における急性期薬物治療.	分子脳血管病	2	339-346	2003
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
井上剛、峰松一夫	Stroke unit と stroke care unitの有用性	神経内科	58	533-540	2003

木村和美、数井誠 司、峰松一夫、山 口武典	発症3時間以内に受診し た脳梗塞の入院NIHSSス コアと退院時転帰	脳卒中	25	312-321	2003
Nakajima M, Kimura K, Ogata T, Takada T, Uchino M, Minematsu K	Relationships between angiographic findings and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).	AJNR	In press		2003
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
Hassan T, Timofeev Ev, Ezura M, Saito T, Takahashi A, Takayama K, Yoshimoto T.	Hemodynamic analysis of an adult vein of Galen aneurysm malformation by use of 3D image-based computational fluid dynamics.	AJNR	24	1075-1082	2003
Hassan T, Ezura M, Timofeev EV, Tominaga T, Saito T, Takahashi A, Takayama K, Yoshimoto T.	Computational Simulation of Therapeutic Parent Artery Occlusion to Treat Giant Vertebrobasilar Aneurysm.	AJNR	25	63-68	2004

20030478

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。