

200825065A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

わが国における脳卒中再発予防のための
急性期内科治療戦略の確立に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 豊田 一 則
(国立循環器病センター 内科脳血管部門)

平成21年(2009年)3月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

わが国における脳卒中再発予防のための
急性期内科治療戦略の確立に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 豊田一則
(国立循環器病センター 内科脳血管部門)

平成21年(2009年)3月

目 次

I. 総括研究報告	
わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究	豊田 一則 1
<u>「多施設共同研究1：rt-PA患者登録研究」関連資料</u>	
1-a. 本研究班の目的と方針 17
1-b. 研究背景の解説 18
1-c. 調査票 22
1-d. パイロット研究の成績 28
1-e. 全体成績の図表による解説（第4回班会議における発表スライド） 30
<u>「多施設共同研究2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」関連資料</u>	
2-a. 研究背景の解説 35
2-b. Webアンケート調査票 39
2-c. パイロット研究の成績（10th International Symposium on Thrombolysis and Acute Stroke Therapy 発表スライド） 40
2-d. パイロット研究の成績（Journal of Hypertension掲載論文） 43
2-e. Webアンケート調査成績 49
2-f. INTERACTおよびATACHのパイロット試験成績の要旨 53
2-g. ATACH 2試験計画の要旨 55
<u>その他の資料</u>	
3. 第1回班会議（2008年5月15日、横浜）プログラム 議事録 59
4. 第2回班会議（2008年8月8日、豊中）プログラム 議事録 68
5. 第3回班会議（2008年11月5日、東京）プログラム 議事録 76
6. 第4回班会議（2009年2月27日、豊中）プログラム 議事録 86
7. 第1回国際超音波線溶療法カンファレンス参加報告書 94
8. 第10回血栓溶解と急性期脳卒中治療に関する国際シンポジウム参加報告書 99
II. 分担研究報告	
1. rt-PA患者登録研究：急性期血圧推移と治療成績との関連に関する研究 103
（資料）第4回班会議における発表スライド	
荻尾 七臣 103
2. rt-PA患者登録研究：血管閉塞病変と治療成績との関連に関する研究 108
（資料）第4回班会議における発表スライド	
中川原 譲二 108
3. rt-PA患者登録研究：超急性期抗血栓療法と治療成績との関連に関する研究 115
（資料）第4回班会議における発表スライド	
古井 英介 115

4.	rt-PA患者登録研究：合併症としての脳出血に関する研究 塩川 芳昭	119
	(資料) 第4回班会議における発表スライド	
5.	rt-PA患者登録研究：耐糖能障害と治療成績との関連に関する研究 長谷川 泰弘	133
	(資料) 第4回班会議における発表スライド	
6.	rt-PA患者登録研究：脳保護薬エダラボン併用の意義に関する研究 奥田 聡	140
	(資料) 第4回班会議における発表スライド	
7.	rt-PA患者登録研究：発症前の抗血栓療法と治療成績との関連に関する研究 山上 宏	144
	(資料) 第4回班会議における発表スライド	
8.	主幹脳動脈閉塞症へのrt-PA静注療法と血管内治療の比較に関する研究 山上 宏	148
9.	rt-PA患者登録研究：心房細動と治療成績との関連に関する研究 木村 和美	149
	(資料) 第4回班会議における発表スライド	
10.	rt-PA患者登録研究：スタチン使用の実態と治療成績への影響に関する研究 岡田 靖	153
	(資料) 第4回班会議における発表スライド	
11.	超急性期脳出血への降圧療法に関する研究：全国webアンケート調査に関する研究 古賀 政利	158
	(資料) 欧米と日本の脳出血降圧に関するガイドライン Webアンケートと結果	
12.	rt-PA患者登録研究：脳梗塞臨床病型別の特徴に関する研究 古賀 政利	164
	(資料) 第4回班会議における発表スライド	
13.	rt-PA患者登録研究：腎機能障害が転帰に与える影響に関する研究 永沼 雅基 (研究協力者)	168
	(資料) 第4回班会議における発表スライド	
14.	rt-PA患者登録研究：DWIにおける早期虚血変化と患者転帰に関する研究 柘津 智久 (研究協力者)	172
	(資料) 報告書の表 第4回班会議における発表スライド	
15.	rt-PA患者登録研究：rt-PA静注療法施行24時間後増悪因子に関する研究 森 真由美 (研究協力者)	179
	(資料) 第4回班会議における発表スライド	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	185

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
総括研究報告書

わが国における脳卒中再発予防のための
急性期内科治療戦略の確立に関する研究

主任研究者 豊田 一則

国立循環器病センター 第二リハビリテーション科（内科脳血管部門） 医長

研究要旨

危険因子管理と抗血栓療法は脳卒中再発予防の根幹を成す内科治療である。慢性期脳卒中への再発予防治療のエビデンスが欧米を中心に集積されつつあるが、日本人は病型内訳や好発部位などの脳卒中の特質や、薬物療法時の至適投与量などが欧米人と異なり、独自の再発予防法を確立する必要がある。とくに超急性期から急性期は治療介入による予後改善効果がもっとも期待される時期であるが、同時期の危険因子管理の意義は国内外のいずれにおいても明らかでない。本研究では、国内各地域を代表する脳卒中基幹 10 施設を選んで 3 年間の多施設共同研究を行い、超急性期からの危険因子管理・抗血栓療法の有効性と安全性を検証する。具体的には、2 つの多施設共同研究「共同研究 1：rt-PA 患者登録研究」、「共同研究 2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」を中心に研究を進める。

1 年目である本年度は、共同研究 1 に関して rt-PA 静注療法を受けた急性期虚血性脳卒中患者 600 例を登録し、治療成績とその関連要因を解析した。39%の患者が 3 か月後に完全自立し（modified Rankin Scale 0-1）、欧州基準に則って 81 歳以上の高齢者と rt-PA 投与前 NIH Stroke Scale 25 以上の重症者を除いて検討すると、43%に完全自立を認めた。わが国独自の低用量 rt-PA 静注療法が、国外の成績と同等以上の成績を得ていることを示唆する成績であった。発症前の抗血小板療法や投与前の MRI 拡散強調画像による早期信号強度変化（Alberta Stroke Program Early CT Score を用いた半定量的評価）が、治療後の頭蓋内出血や慢性期転帰に関連することを示した。

共同研究 2 に関して、全国 web アンケート調査で急性期脳出血患者に対する降圧療法の実態を調べ、大半の施設でニカルジピン静注を用いて 140～160 mmHg ないしそれ以下の収縮期血圧を降圧目標に治療していることを明らかにした。この調査結果から得られた標準的治療の安全性・有効性を検討する観察研究の準備を進めた。また降圧療法に関する近い将来の日米共同介入試験を目指し、第Ⅲ相試験 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) 2 の主任研究者である A. Qureshi 教授らと話し合いを進めた。

分担研究者氏名

苅尾 七臣

自治医科大学循環器内科 教授

中川原 譲二

中村記念病院脳神経外科 診療本
部長・脳卒中センター長

古井 英介

財団法人広南会広南病院脳血管
内科 医長

塩川 芳昭

杏林大学脳神経外科 教授

長谷川 泰弘

聖マリアンナ医科大学神経内科
教授

奥田 聡

国立病院機構名古屋医療センター
神経内科 第二神経内科部長

山上 宏

神戸市立医療センター中央市民病
院脳卒中センター 医長

木村 和美

川崎医科大学脳卒中医学 教授

岡田 靖

国立病院機構九州医療センター脳
血管センター脳血管内科 統括診
療部長

古賀 政利 (事務局)

国立循環器病センター内科脳血管
部門 医師

A. 研究目的

危険因子管理と抗血栓療法（血栓溶解療法を含む）は脳卒中再発予防の根幹を成す内科治療である。慢性期脳卒中への再発予防治療のエビデンスが欧米を中心に集積されつつあるが、日本人は病型内訳や好発部位などの脳卒中の特質や、薬物療法時の至適投与量などが欧米人と異なり、独自の再発予防法を確立する必要がある。とくに超急性期から急性期は治療介入による予後改善効果がもっとも期待される時期であるが、同時期の危険因子管理の意義は国内外のいずれにおいても明らかでなく、同時期の抗血栓療法も標準化されておらず、施設間で適用基準が大きく異なる。

本研究では、国内各地域（北海道・東北・関東・東京・中部・近畿・中四国・九州）を代表する脳卒中基幹 10 施設（全国の rt-PA 静注療法施行件数の 5% を占める）を選んで 3 年間の多施設共同研究を行い、超急性期からの危険因子管理・抗血栓療法の有効性と安全性を検証する。高血圧や脂質・糖代謝異常等の古典的危険因子や慢性腎臓病など近年注目される危険因子、急性期バイタルサインや血液学的データ、急性期抗血栓療法の実態と、患者転帰、再発予防との関連を解明する（資料 1-a）。

具体的には、2 つの多施設共同研究と分担研究施設毎の研究を企画する。

「多施設共同研究 1：rt-PA 患者登録研究」の目的は、急性期脳梗塞患者への遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA）静注療法の国内基幹施設における治療成績を明らかにし、背景にある危険

因子や急性期におけるその管理、発症前や急性期の抗血栓療法が治療成績に及ぼす影響を解明することである。
 rt-PA 静注療法は平成 17 年に脳梗塞患者に対して独自の低用量での使用が国内で承認され、その後 3 年を経て標準治療となりつつあるが、承認後の多数例をまとめた治療成績の報告に乏しい。この治療と併用ないし後続する適切な急性期危険因子管理や抗血栓療法を明らかにすることにより、脳梗塞治療成績を改善させ、要介護患者を減らし得ると考える。研究背景の解説を資料 1-b に示す。

「多施設共同研究 2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」の目的は、日本人に多い病型である脳出血の超急性期治療として効果が期待される降圧療法に関して、日本人に適した降圧手段や降圧目標を明らかにすることである。国内外のガイドラインは、たとえば収縮期血圧が 180mmHg を超えるような脳出血急性期の高血圧に対して降圧を考慮するよう勧められているが、どの程度まで降圧するかの具体的な目標値は確立されていない。また欧米で脳出血患者への代表的推奨薬である静注ニカルジピンが、わが国の添付文書では一部の脳出血患者に使用が制限され、かつ制限対照患者の判断基準が曖昧であるなど、降圧手段も定まっていない。国内施設に広くアンケートを募り、わが国における超急性期脳出血患者への血圧管理の実態を明らかにし、さらに前向きな観察研究によって現状の降圧療法の安全性と有効性を確かめる。その結果をもとに、本治療に関する国際共同研究への参加を検討する。研究背景の解説を資料 2-a に示す。

B. 研究方法

1. 「共同研究 1: rt-PA 患者登録研究」

(1) パイロット研究

多施設共同研究に先立ち、国立循環器病センター内科脳血管部門で 2005 年 10 月から 2007 年 12 月に rt-PA 静注療法を受けた症例を対象に、背景因子、血液検査データ、画像所見などと早期改善（投与前に比べて 24 時間後の National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] 8 点以上の改善ないし 24 時間後の NIHSS 0）、3 か月後の完全自立（modified Rankin scale [mRS] 0-1）の関連を調べ、その成績を共同研究の立案に反映させる。

(2) 多施設共同後ろ向き観察研究

2-i. 対象

分担研究者が所属する 10 施設で 2005 年 10 月から 2008 年 7 月に rt-PA 静注療法を受けた症例。

2-ii. データの登録と回収

中央事務局（国立循環器病センター内科脳血管部門）が各研究班員の意見を集約して決定した調査票を電子媒体で各班員に配布する（資料 1-c）。各研究班員は、所属施設の対象症例のデータを登録後に 2008 年 11 月までに中央事務局に返却する。中央事務局でデータの整合性を確認しながら、全調査票を統一したデータベースを完成させる。

2-iii. データの解析

患者の背景因子、血液検査データ、バイタルサイン、合併症、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) を用いた CT や MRI 拡散強調画像での早期虚血所見、血管閉塞部位、併用薬剤などを説明要因とし、初

期重症度（NIHSSで評価）、急性期の症状改善・進行、頭蓋内出血の出現、退院時・3か月後の転帰（mRSで評価）などを評価項目として、その関連を検討する。全体解析を中央事務局で行うと共に、全分担研究者が層別解析を担当する。

2. 「共同研究2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」

(1) パイロット研究

アンケート調査や多施設共同研究に先立ち、国立循環器病センター内科脳血管部門および国立病院機構九州医療センター脳血管内科に1999年1月から2003年10月に発症後24時間以内に入院した脳出血患者で、入院時血圧が180/105 mmHg以上で降圧治療を要する症例を対象に、入院後24時間の血圧と患者転帰の関連を調べる。説明因子として入院後6, 12, 24時間後の収縮期血圧（systolic blood pressure: SBP）平均値と拡張期血圧（diastolic blood pressure: DBP）平均値、およびこの平均値の入院時血圧値からの変化率を算出し、主要評価項目を3週間後のmRS 0-1とする。パイロット試験の成績を多施設共同研究の立案に反映させる。

(2) 全国webアンケート調査

日本脳卒中学会、日本神経学会、日本脳神経外科学会の認定施設、計1424施設の施設長に対して、急性期脳出血患者への血圧管理の実態を尋ねるwebアンケート（<https://ssl/e-ult.jp/ICH/>、資料2-b）に各施設の急性期脳卒中診療責任者が回答していただくことを、文書で依頼する。回収した回答結果を、中央事務局で解析する。

(3) 急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究

上記のwebアンケートで得られたわが国の標準的な超急性期脳出血症例に対する降圧療法が安全かつ有効であることを検証することを目的に、分担研究者が所属する10施設で前向き多施設共同観察研究を行う。

(4) 米国ATACH試験主任研究者との研究打ち合わせ・合同会議

米国で超急性期脳出血症例に対する降圧療法の多施設共同介入試験Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) 2を企画しているA. Qureshi教授（Minnesota大学）とY. Palesch教授（South Carolina大学）から本研究班に、試験への共同参加を呼びかけられている。両教授と複数回の研究打ち合わせおよび合同会議を行い、近い将来の日米共同研究の実現を図る。

（倫理面への配慮）

共同研究1においては、研究対象者の人権の擁護のために、データを登録する前に研究の内容、目的および方法を含めて施設内の掲示板に掲示する。登録データは個人情報をも特定できないものとし、研究者により厳重に保護される。共同研究2-(1)のアンケート調査で、患者個人を特定するような設問を設けない。2-(2)において、添付説明文書にて本研究の目的、実施方法、その利益と不利益について十分説明し、患者または家族等の代諾者の同意を得られた場合に実施する。

C. 研究結果

1. 「共同研究1: rt-PA患者登録研究」

(1) パイロット研究

研究期間にrt-PA静注療法を受けた94例のうち、発症前mRSが2以上であった5例とMRIが禁忌であった11例を除く78例（男性59例、71±9歳）を研究対象とした。発症～治療開始時間は136±27分で、臨床病型として心原性脳塞栓症が51%を占め、MRAでの閉塞血管は内頸動脈24%、中大脳動脈主幹部26%、同分枝15%であった。ASPECTSはCT, MRI拡散強調画像（10点法）とも中央値9、四分位値8～10であった。

rt-PA投与に伴い、NIHSS中央値は投与前12から、投与終了直後9、1時間後9、24時間後7.5、3週間後3に改善した。早期改善に関連する臨床要因を多変量解析で求めると、内頸動脈閉塞、MRIでのASPECTS6以下、NIHSS低値が有意な負の相関関係を示した。また、3か月後のmRS 0-1に関連する臨床要因を多変量解析で求めると、内頸動脈閉塞とMRIでのASPECTS6以下が有意な負の相関関係を示した。

この研究論文はInternational Journal of Stroke誌へ掲載受理された（Nakashima T, Toyoda K, Koga M, et al: Int J Stroke 2009, in press）。

早期改善しないことへの関連要因

	Odds比	95%CI	P値
年齢, 毎10歳	0.94	0.34-2.48	0.901
男性	0.38	0.05-1.99	0.279
高血圧	0.35	0.05-1.80	0.244
現在の喫煙	4.83	0.83-42.22	0.104
抗血栓療法歴	0.26	0.06-1.09	0.075
内頸動脈閉塞	11.82	1.73-142.7	0.025
DWI-ASPECTS ≤6	15.23	1.88-351.5	0.028
NIHSS, 毎1点	1.24	1.08-1.47	0.005

mRS 2-6への関連要因

	Odds比	95%CI	P値
年齢, 毎10歳	0.96	0.44-2.06	0.911
男性	0.59	0.12-2.73	0.496
高血圧	3.99	1.02-18.56	0.058
心房細動	2.41	0.69-9.17	0.175
現在の喫煙	4.03	0.98-19.27	0.063
抗血栓療法歴	0.29	0.07-1.09	0.078
内頸動脈閉塞	15.84	3.12-128.6	0.003
DWI-ASPECTS ≤6	15.62	1.78-410.1	0.034

(2) 多施設共同後ろ向き観察研究

600例（男性377例、16～97歳〔中央値73歳〕）が登録された。これは同時期に国内でrt-PAを受けた患者推定数約13500例の4.4%に当たる。

登録患者の背景危険因子は、高血圧61.3%、糖尿病18.3%、脂質異常症21.0%、心房細動43.3%、既往症は脳梗塞18.2%、虚血性心疾患13.1%、肝機能障害2.8%、腎機能障害6.7%であり、発症前のmRSが2以上の患者が11.3%を占めた。また発症前に、37.5%が抗血栓薬、44.2%が降圧薬、11.2%がスタチン、1.7%がインスリン、7.7%が経口糖尿病薬を使用していた。脳梗塞の臨床病型は心原性脳塞栓症63.3%、アテローム血栓性脳梗塞15.2%、ラクナ梗塞4.8%、その他の脳梗塞16.7%。16.2%が椎骨脳底動脈領域の梗塞を呈した。rt-PA治療前の頭部画像検査に、11.5%がCTを、0.7%がMRIを、87.7%が両診断法を用いた。CTでの早期虚血所見であるASPECTSは中央値10、四分位値8～10、MRI拡散強調画像でのASPECTS（10点法）は中央値9、四分位値7～10であった。頭頸部動脈を評価し得た患者のうち、28.4%が中大脳動脈主幹部、19.4%が中大脳動脈分枝、16.5%が内頸動脈に閉塞を認めた。入院時のバイタルサインは、血圧 150.2±20.2/

81.4±15.4 mmHg、脈拍79.7±19.5拍/分、体温36.3±0.6℃、血液所見は血糖137±47 mg/dl、クレアチニン0.96±1.26 mg/dl、コレステロール188.9±39.9 mg/dlなどであった。

発症後145分（中央値）でrt-PAの静注を開始した。27.6%の患者に対してrt-PA投与前に静注降圧薬を、83.7%に急性期にフリーラジカル消去薬エダラボンを投与した。6例で状態悪化等を理由にrt-PA投与を中断した。

NIHSSは投与前の中央値13（四分位値7.25～19）から24時間後8（3～16）、退院時に5（1～13）に改善した。頭蓋内出血を19.8%に、このうち36時間以内にNIHSSで1点以上進行する症候性頭蓋内出血を3.7%に認めた。3か月後に37例（6.2%）が死亡し、原疾患による直接死が13例、肺炎が6例、心不全が5例を占めた。発症前に完全自立（mRS: 0～1）しており、かつ3か月後の追跡調査を受けた469例のうち、39.2%が3か月後に完全自立した。欧州基準に則って81歳以上の高齢者とrt-PA投与前NIHSS 25以上の重症者を除いた369例で検討すると、43.1%が3か月後に完全自立した。この割合は、欧州での市販後調査 Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS- MOST) や国内使用成績調査（第4回中間集計、欧州基準）での39%の自立率と比べて、良好な成績であった。

以上の全体成績の図表による説明を、資料1-dに示す。この成績を、2009年5月の European Stroke Conference 2009 (Stockholm) において、主任研究者の豊田が口演発表予定である。

全分担研究者が、本研究の層別解析を行った。

苅尾は血圧・脈拍数と治療成績の関連を調べた。rt-PA投与前のSBPが120～140 mmHgの患者が最も転帰良好である、いわゆるU字現象を呈した。また治療24時間後以降の収縮期血圧が低いほど、転帰良好であった。

中川原は閉塞血管病変と治療成績の関連を調べた。中大脳動脈閉塞症の転帰が比較的良好、内頸動脈閉塞は転帰不良であった。また皮質枝＋穿通枝梗塞の転帰はいずれの臨床病型でも不良であった。

古井はrt-PA静注療法後24時間以内の抗血栓療法施行の実態と治療成績への影響を調べた。24時間以内の抗血栓療法は適正治療指針で禁忌とされているが、対象患者の52例（8.7%）に施行されており、内訳はヘパリンが16例、アスピリンが9例などであった。この52例と他の患者との間に、頭蓋内出血や3か月後の転帰に有意な差を認めなかった。

塩川はrt-PA静注療法の合併症としての脳内出血発症について調べた。600例全体での発生率は19%で、心原性脳塞栓症に起こりやすく、ロジスティック回帰分析では梗塞の大きさ、心疾患、直前の降圧薬の使用、24時間後NIHSSスコアが脳出血合併との相関を認めた。

長谷川は糖尿病と治療成績の関連を調べた。rt-PA投与前の血糖値が高いほど静注後症候の増悪を呈し易かったが、血糖値を予測モデルに入れた場合の転帰予測精度の上昇をROC解析にて検討したところ、血糖値の考慮は有意な精度上昇に結びつかず、静注直前の血糖値をもとにtPA静注療法を躊躇すべき根拠はないと思われた。

奥田はフリーラジカル消去薬（脳保護薬）であるエダラボン静注点滴の併用効果を調べた。全600例の84%がエダラボンを併用しており、とくに投与前NIHSSが15~20の群でエダラボン併用例が非併用例に比べて、転帰良好の頻度が高かった。

山上は脳梗塞発症前の抗血栓療法と治療成績との関連を調べた。発症前に31.5%の例に抗血小板薬が用いられ、抗血小板薬服用は36時間以内の頭蓋内出血や症候性頭蓋内出血の独立した危険因子であった。とくに抗血小板薬二剤併用例の過半数が、頭蓋内出血を合併した。

木村は心房細動と治療成績の関連を調べた。7日後にNIHSSで10点以上改善する著効例は、心房細動を有さない患者と比べて心房細動患者で有意に少なく（46%対33%、 $p=0.05$ ）、退院時mRS0-2の割合も心房細動患者で有意に少なかった（57%対38%、 $p=0.003$ ）。

岡田は発症前および急性期のスタチン使用の実態を調べた。発症前スタチン服用は全体の11%、急性期服用は10%を占め、発症前のスタチン服用は全頭蓋内出血の発症を増加させる傾向にあったが、症候性頭蓋内出血の発症や転帰との関連はみられなかった。急性期のスタチン服用は、単変量解析では退院時および3か月後の転帰良好に有意に関連したが、多変量解析で独立した関連因子とはならなかった。

古賀は登録患者を心原性脳塞栓症と非心原性脳塞栓症に分け、患者背景、脳卒中重症度、転帰を比較した。心原性脳塞栓症はその他の脳梗塞に比べ、高齢で、女性が多く、重症で、3ヶ月後の転帰不良が多かった。

研究協力者の永沼は腎機能障害と治療成績の関連を調べた。多変量解析に

おいて、治療直前血液データから算出した推算糸球体濾過率の低下と治療3か月後の患者死亡とに有意な相関関係を認めた。

研究協力者の津津はMRI拡散強調画像におけるASPECTSと治療成績の関連を調べた。3か月後のmRS 0-2を予測するASPECTSの閾値はROC解析で7以上であり、この閾値は多変量解析でもmRS 0-2に独立して有意に関連した。

研究協力者の森はrt-PA静注24時間後のNIHSSで4点以上の増加に相当する神経症候増悪に寄与する因子を調べた。多変量解析で糖尿病、投与前SBP高値、治療前NIHSS低値、内頸動脈閉塞が症候増悪に寄与した。

これらの分担研究成績の詳細を、各分担研究者・研究協力者の報告書に記す。

2. 「共同研究2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」

(1) パイロット研究

研究期間に両施設に入院した発症24時間以内の脳出血患者688例のうち244例（男性140例、65±12歳）が、入院時血圧180/105 mmHg以上に対して静注降圧薬（ニカルジピン、ニトログリセリンなど）による降圧治療を受け、これらの患者を登録した。入院後24時間のSBP平均値の中央値と四分位値は138, 148, 158 mmHg、DBP平均値では74, 80, 87 mmHgであった。

3週間後に27%の患者が完全自立（mRS 0-1）し、多変量解析でSBP 138mmHg未満の群は158 mmHg以上の群に比べて、有意にmRS 0-1が多かった。DBP平均値、およびSBP、DBPの入院時値と24時間平均値の変化率と、完全自立患者の頻度との間には、同様の

関連を認めなかった。

3週間後の完全自立と24時間SBP平均値			
SBP _{24h} (mmHg)	Odds比	95%CI	P値
158+	1.00	(reference)	
148 - 158	1.72	0.45-6.62	0.433
138 - 148	1.34	0.33-5.48	0.680
<138	4.36	1.10-17.22	0.036

この研究成果は、10th International Symposium on Thrombolysis and Acute Stroke Therapy (2008年9月、Budapest) で報告され (資料2-c, 8) Journal of Hypertension誌へ掲載された (Itabashi R, Toyoda K, et al: J Hypertens 2008; 26:2016- 2021, 資料2-d)。

(2) 全国webアンケート調査

2009年7月に国内1424施設にwebアンケートへの協力依頼文書を郵送し、同年9月を回答の期限とした。600施設 (42.1%) が回答し、うち急性期脳出血を診療していないと回答した50施設を除く 550施設を解析対象とした。

回答者の医師としての経験年数は中央値で23年で、83.1%が脳外科医であった。1施設での脳出血患者年間診療数は中央値で41~60例の範囲にあった。81.3%の施設が自動血圧計で急性期血圧を測っており、入院初期24時間の血圧測定回数は中央値で24回であった。550施設のうち2施設は、急性期脳出血に降圧すべきでないと回答し、以後の設問は残りの548施設に回答を求めた。

降圧開始時期として、85.0%が脳出血の診断直後にCT/MRI室または緊急外来で始めていた。降圧開始の目安とするSBPは中央値160 mmHg (IQR 150-180 mmHg) で、脳外科医の回答 (中央値160 mmHg) が他の医師 (180 mmHg)

よりも有意に低かった ($p<0.001$)。降圧目標値は、140 mmHg以下 (29.7%)、150 mmHg以下 (25.5%)、160 mmHg以下 (29.4%) を合わせて82%を占めた。脳外科医回答の中央値 (150 mmHg以下) が他の医師 (160 mmHg以下) より有意に低かった ($p<0.001$)。

急性期の静注降圧薬として、ニカルジピンが第一選択の57.1% (次いでジルチアゼムが34.9%)、第二選択の26.5%、合わせて83.5%を占めた。ニカルジピンを選ぶ主たる理由は強い降圧効果 (96.2%) であった。その反面、25.6%が、ニカルジピンの急性期使用に対して、添付文書上の使用制限などの問題があると答えた。

静注降圧治療に後続する内服降圧薬の第一選択に、65.5%がカルシウム拮抗薬を、30.0%がアンジオテンシン受容体拮抗薬を挙げた。60.5%が140 mmHg以下を降圧目標値としていた。

追加調査として、2008年9月を回答期限として、静注降圧薬の副作用の経験を尋ねた。32施設から回答があり、うち19施設がジルチアゼムによる徐脈や房室ブロックなどの不整脈を挙げた。ニカルジピンによる副作用として、6施設が静脈炎、3例が頻脈、2例が肝機能障害を挙げた。

この成績を、2009年5月の European Stroke Conference 2009 (Stockholm)において、分担研究者 (事務局) の古賀が発表予定である (資料2-e)。

アンケート調査結果でニカルジピンが国内の大半の施設で急性期脳出血患者に用いられていることが分かった。しかしながら同薬の添付文書には、頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者には出血を促進させる可能性があるため、また脳卒中急性期で

頭蓋内圧が亢進している患者には頭蓋内圧を高めるおそれがあるため、いずれも投与しないように記載されており、急性期脳出血患者への使用を躊躇する内容である。このように能書上の記載と臨床現場での判断とに大きな乖離が有り、看過できない問題と考えられた。本研究班で渉猟し得た範囲では、ニカルジピンによって脳血流量が増えるとの報告はあるものの、病態モデルにて対照との比較からニカルジピンによる出血の増悪、血腫の増大、頭蓋内圧亢進の進行を検証した報告はなかった。また欧米のニカルジピンの能書には上記の禁忌記載はなく、American Heart Association/American Stroke Associationの合同ガイドライン (Broderick J, et al: Stroke 2007;38: 2001-2023) やEuropean Stroke Initiativeのガイドライン (Steiner T, et al: Cerebrovasc Dis 2006;22:294-316) では急性期脳出血患者への主要推奨薬に挙げられている。同薬の人種差による作用の違いは報告されておらず、同一の薬剤が欧米で急性期脳出血患者に使用を推奨され、わが国では使用に制限を受けている現状は、EBMの観点からも、また脳卒中治療の国際的標準化の観点からも、是正すべきと考えた。

本研究班の上記の判断を、日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本高血圧学会に説明し、添付文書の禁忌事項記載の見直しが必要であることを理解していただいた。2008年10月に三学会から厚生労働省医薬食品局へ、禁忌事項記載見直しの要望書が提出された。

(3) 急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究

全国webアンケートで得られたわが国の標準的な超急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性と有効性を、前向き多施設共同観察研究で検討するための、以下の研究計画を立案した。

分担研究者の所属する10施設に天幕上の脳出血で入院し、入院時のSBPが180mmHgを超え、発症2.5時間以内に頭部CTで診断され、発症3時間以内にニカルジピンで降圧を始められた200症例を対象とする。降圧方法として、降圧開始後24時間まではSBP120~160mmHgを目標に投与量を漸増し、目標域に達するまでは15分毎に、その後は60分毎に血圧を測定し、目標域を保つように投与量を調節する手段が推奨される。24時間以降の降圧方法は、担当医の判断に任せる。約24時間後に頭部CTを再検査し、入院時と比べて33%を超える血腫量の増加を血腫拡大と定義する。入院時と72時間後にNIHSSを用いて神経所見重症度を評価し、4点以上増加した場合を症状進行と定義する。72時間以内の脳梗塞発症や静脈炎、血液所見異常などの副作用の有無を評価する。3か月後に診察または電話インタビューで死亡の有無や自立度を調べ、mRSで4-6の場合を予後不良と定義する。主要評価項目は、72時間後の症状進行および24時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用である。副次評価項目は、降圧が目標域に達するまでの時間、その後目標域を逸脱する頻度、72時間以内の副作用出現、血腫拡大、3か月後の死亡と予後不良の割合である。関連文献から算出した各評価項目の90%信頼区間を参考として評価する。

この研究計画は、2009年4月に国立循環器病センター高度先駆的医療・研究専門委員会および倫理委員会で審査された後、引き続き分担研究者の所属施設の倫理委員会でも審査される予定である。その後、研究対象者の人権の擁護に十分に配慮しながら、研究を始める。

(4) 米国ATACH試験主任研究者との研究打ち合わせ・合同会議

超急性期脳出血症例に対する降圧手段や降圧目標は、わが国のみでなく国外でも確立していない。超急性期の積極的降圧の有効性を検討する目的で、現在、中豪韓3か国の多施設共同介入試験Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT)と米国の多施設共同介入試験Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH、主任研究者A. Qureshi教授)が進行中であり、ともにパイロット試験を終えて本研究開始を計画している(資料2-f)。このうちATACHの主要研究者であるY. Palesch教授から国立循環器病センター内科脳血管部門峰松一夫部長に、第三相試験ATACH 2への日本における複数施設の共同参加の打診があった。SBP >180 mmHgの天幕上脳出血患者を2群に無作為に振り分け、ニカルジピンの持続静注でSBP140-180 mmHgないし110-140 mmHgの範囲へ降圧して、治療成績を比べるとという内容の介入試験である(資料2-g)。その主題が急性期危険因子管理によって脳卒中進行・再発予防を図る本研究班の研究目的と合致し、とくにSBP 140 mmHg以下への積極的降圧の有用性の検討はわれわれのパイロット研究の成績と共通点を持つことから、本研究班の事務局が中心

となって日米共同研究実現の可能性を検討することとした。

2008年5月にPalesch教授が来日し、主任研究者の豊田と国立循環器病センター臨床研究開発部山本晴子室長が同教授からATACHパイロット研究の成績やATACH 2の研究計画の説明を受けた。

10月の第3回班会議(東京)にQureshi教授とPalesch教授が出席し、ATACH 2を日米共同で行う意義と問題点を班員全体で討議した。ATACHパイロット研究の最終報告が2009年2月のInternational Stroke Conference (San Diego)でQureshi教授によって報告され、豊田が聴講するとともに、現地でもQureshi教授、Palesch教授と再度の情報交換を行った。ATACH 2は2009年3月に米国国立衛生研究所(NIH)にグラントを申請し、審査を受けている。

D. 考察

本研究班に課せられた「脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略」の主題は範囲が広く、研究を実施するに当たって焦点を絞る必要があった。脳卒中の二大病型である脳梗塞と脳出血、再発予防の二大手段である抗血栓療法と危険因子管理を組み合わせ、脳梗塞への抗血栓療法(血栓溶解療法)、脳出血への危険因子(血圧)管理の二つの主題で多施設共同研究を企画した。

わが国における超急性期脳梗塞へのrt-PA静注療法の承認は諸外国より遅れ、この治療に関する臨床データの蓄積は概して欧米に劣る。しかしながら以下の四つの点で、わが国のrt-PA静注療法の治療成績を多施設で収集・解析する意義が大いにあると考える。

①日本人を含む東アジア人は、疫学的に頭蓋内出血の発症が多いなど人種的な特異性を有するため、アジア人種の比率が少ない欧米の研究とは、治療の有効性・安全性に少なからぬ差異が生じる可能性がある。

②日本のみが諸外国の rt-PA 投与量の 2/3 に当たる 0.6 mg/kg での投与を定めており、低用量治療の有効性・安全性を検証する必要がある。

③わが国では、諸外国に比べて医療施設への MRI の普及率が高く、MRI や MRA を用いた治療成績の検討を行い易い。

④発症前や急性期の危険因子の状況やその治療、抗血栓療法と、rt-PA 静注療法の治療成績との関連を検討した報告は多くなく、またぜひ解明すべき課題である。

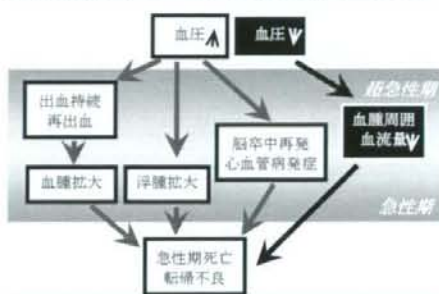
国内では登録件数が 7000 例を超える大型の市販後調査が行われ、その最終成績も近日中に発表されるであろうが、脳卒中診療の基幹施設での成績を解析することで、広範な全国調査との比較に耐える有用な成績が得られることを期待した。

共同研究 1 の登録症例における慢性期完全自立の割合は欧米の成績と同等以上であり、症候性頭蓋内出血の頻度も既報告の頻度以下で、比較的有効かつ安全に治療が行われていると考える。発症前の患者背景として、心房細動が転帰不良に関連し得る点、抗血小板薬服用が頭蓋内出血の独立した危険因子である点などが、解明された。急性期データとして、投与直前の SBP と治療成績に U 字現象を認める点、MRI 拡散強調画像での ASPECTS 7 点以上が 3 か月後の転帰良好に関連する点などが、新たに示された。今回の報告は、全対象患者の観察終了後、

限られた時間で解析作業を行った。次年度は全体成績、分担研究成績ともさらに考察を加えた内容を、国内外の学会で報告し、英語論文化を目指す。

共同研究 2 も、前述したように疫学的に頭蓋内出血の発症が多い日本人にとって、重要な課題である。脳出血急性期の血圧上昇は血腫や血腫周囲の浮腫を拡大させ、また脳卒中再発や他の心血管病を惹起することによって、予後を増悪させ得る。一方で、急性期降圧によって血腫周囲に低灌流、虚血を招くことも懸念されるが、総じて急性期血圧高値は予後不良と考えられる。

急性期脳出血の血圧と患者転帰の関連



現在の急性期脳出血患者に対する降圧目標や降圧手段は、施設毎、担当医毎の判断に委ねられており、降圧治療方法の標準化が必要である。この問題は、わが国のみならず国外でも未解決であり、日米共同での介入試験で適切な降圧療法を解明することは有意義と考える。次年度は降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究を通して、webアンケート調査で得られた国内での標準的な降圧療法の安全性と有効性を調べるとともに、ATACH 2を国内で実施する上での問題点を検証する予定である。

E. 結論

本年度は、パイロット研究の成績やアンケート調査結果に基づき、2つの多施設共同研究計画を立案した。

「共同研究 1：rt-PA 患者登録研究」に関して、600 例の患者を登録し、治療成績とその関連要因を解析した。わが国独自の低用量 rt-PA 静注療法が、国外の成績と同等以上の成績を得ていることを示した。次年度は、危険因子とその管理、抗血栓療法が rt-PA 治療成績に及ぼす影響を、より詳しく検討する予定である。

「共同研究 2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」に関して、全国 web アンケート調査で急性期脳出血患者に対する降圧療法の実態を調べ、大半の施設でニカルジピン静注を用いて 140～160 mmHg ないしそれ以下の収縮期血圧を降圧目標に治療していることを示した。この調査結果から得られた標準的治療の安全性・有効性を検討する観察研究の準備を進めた。次年度は、多施設共同観察研究を開始する予定である。また降圧療法に関する近い将来の日米共同介入試験 (ATACH 2) を目指し、本研究班で引き続き試験開始への準備を進める。

本研究の成果が、わが国でのガイドラインに真に日本人に有用な再発予防法として記載されること、そして国民病である脳卒中の征圧に大きく貢献できることを目指す。

F. 健康危険情報： なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Toyoda K, et al: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multicenter observational study. *Stroke* 39:1740-1745, 2008

Toyoda K, et al: Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) retrospective study. *Cerebrovasc Dis.* 27:151-159, 2009

Itabashi R, Toyoda K, et al: The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. *J Hypertens* 26:2016-2021, 2008

その他、研究成果の刊行に関する一覧表を参照

2. 学会発表

Toyoda K, et al: Effect of hyperacute blood pressure lowering on clinical outcome in intracerebral hemorrhage. 10th International Symposium on Thrombolysis and Acute Stroke Therapy, Budapest, Hungary, 2008/9/21-23

Naganuma M, Toyoda K, et al: Early hospital arrival improves the clinical outcome in ischemic, but not hemorrhagic, stroke. 6th World Stroke Congress, Vienna, Austria, 2008/9/24-27

Tomii Y, Toyoda K, et al: Effects of hyperacute blood pressure on the efficacy and safety of intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. 6th World Stroke Congress, Vienna, Austria, 2008/9/24-27

Toyoda K: Risk of intracranial and extracranial major bleeds with antithrombotic therapy (symposium). 4th Korean-Japanese Joint Stroke Conference, Fukuoka, 2008/11/21-23

Toyoda K, et al: Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. International Stroke Conference, San Diego, USA, 2009/2/18-20

Naganuma M, Toyoda K, et al: Albuminuria is associated with severe neurological deficits on admission in acute stroke patients. International Stroke Conference, San Diego, USA, 2009/2/18-20

Sato S, Toyoda K, et al: Isolated anterior cerebral artery territory infarction: a study using magnetic resonance angiography and three-dimensional rotational angiography. International Stroke Conference, San Diego, USA, 2009/2/18-20

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得： なし
2. 実用新案登録： なし
3. その他： なし

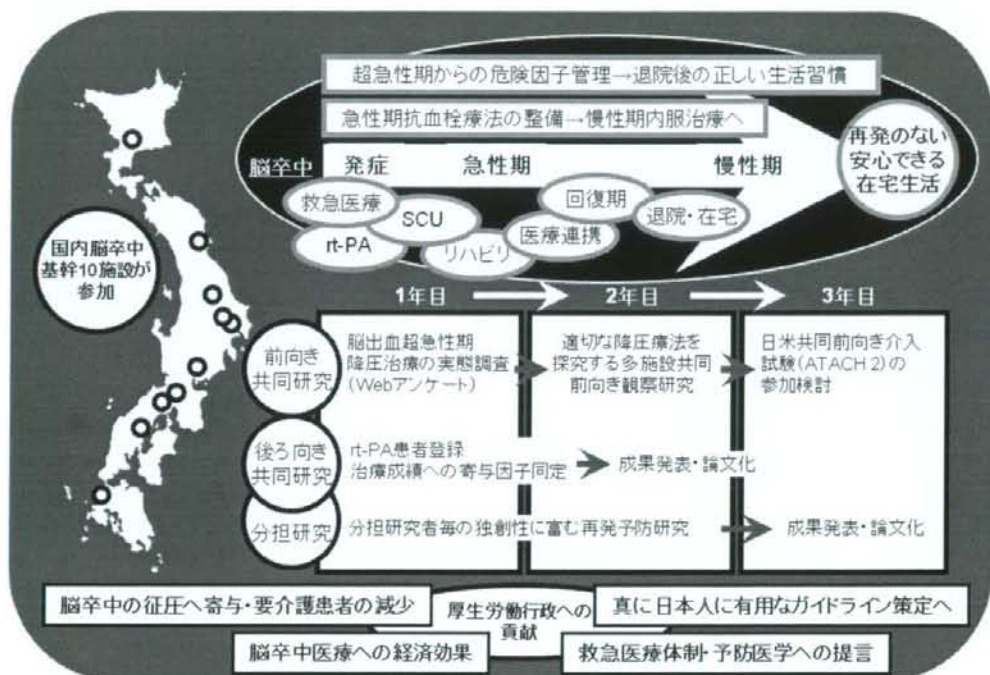
多施設共同研究 1 :

rt-PA患者登録研究

関連資料

- 1-a. 本研究班の目的と方針
- 1-b. 研究背景の解説
- 1-c. 調査票
- 1-d. パイロット研究の成績
- 1-e. 全体成績の図表による解説（第4回班会議における発表スライド）

わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究
本研究班の目的と方針



Stroke Acute Management with Urgent Riskfactor Assessment
and Improvement (SAMURAI) Study Group