

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 内科脳血管部門 医長
「多施設共同研究 1：rt-PA 患者登録研究」： 研究背景の解説

□要 旨□

組織型プラスミノゲン・アクティベータ (tPA) の静注療法は、発症 3 時間以内の虚血性脳卒中患者に対する標準治療として普及している。国内外の成績をおおまかにまとめると、この治療後の症候性頭蓋内出血は 1 割未満で、3 ヶ月後に約 4 割の患者が完全自立している一方、1~2 割が死の転帰をとる。治療成績に影響を及ぼす要因として、初期重症度や血管閉塞部位、早期虚血性変化の広がりなどが挙げられる。病院前救護や院内の救急診療体制の整備が、治療成績の向上のために不可欠である。

□血栓溶解療法の理論と歴史□

脳梗塞急性期には不可逆的損傷を被った虚血巣中心部の周囲に、機能障害を来しているが不可逆的損傷に至っていない虚血性ペナンプラが存在し、発症数時間以内に梗塞巣へ移行する。血栓溶解薬はプラスミノゲンをプラスミンに変換してフィブリンの分解活性を高め、血管内の病的血栓を溶解し得る。超急性期にこのような血栓溶解薬を用いて途絶した脳血流をごく早期に再開させ、不可逆的障害を回避することが、血栓溶解療法の目的である。血栓溶解薬の投与方法には、静注投与とカテーテルを用いた選択的局所投与とがあるが、1996 年に遺伝子組み換えによる組織型プラスミノゲン・アクティベータ (tissue-type plasminogen activator, tPA：一般名アルテプラゼ) の静注療法が米国で承認されたのを皮切りに、現在では多くの国で tPA 静注療法が承認され、標準治療として定着している。わが国でも 2005 年 10 月に急性期虚血性脳卒中への tPA 静注療法が承認され、3 年を経過した時点で約 15,000 例にこの治療が行われた。脳梗塞患者全体の 2~3%に当たると考えられる。血栓溶解療法の原理や開発の歴史、国内承認に至る経緯は他著に詳しく、雑誌社の許諾を得て当院の HP にも載っている。

tPA 静注療法の承認は、急性期脳梗塞の治療成績を改善させたばかりでなく、国内の脳卒中診療体制の不備を曝け出し、医療環境を改善させる起爆剤となった。

脳卒中ケアユニット (stroke care unit: SCU) 入院医療管理料や超急性期脳卒中加算 (いわゆる tPA 加算) などの医療経済上の整備も、本療法の普及を促している。この参考資料では、「多施設共同研究 1：rt-PA 患者登録研究」の研究背景として、国内外における血栓溶解療法の治療成績や本治療の問題点、今後の展望を解説する。

□tPA 静注療法：海外の成績□

海外の主要国では日本に先んじて、tPA 静注療法が承認された。いずれの国も、National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study での投与方法に準じ、0.9mg/kg の投与量を 1 時間かけて静注している。

各国の治療承認前の治験と承認後調査における治療成績を、発症 3 カ月後の modified Rankin Scale (mRS) を用いて比べる。この尺度で 0~1 は障害のない完全自立、2~3 は自力で歩行可能なレベルの障害、4~5 は介助歩行を要するレベル以上の障害、6 は死亡を指す。Randomized comparative trial (RCT) は、米国での NINDS, Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)、欧州での European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I および II の 4 治験の成績を合わせたものである。また、Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS)、Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES)、Safe Implementation of

Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) は、各々米国、カナダ、EU 諸国での市販後調査成績である。とくに SITS-MOST は 285 施設、6483 例を登録した大規模調査で、国内成績と比較検討する上で大いに参考になるが、この調査では 81 歳以上の高齢者や NIH Stroke Scale が 25 点以上の重症例、発症 3 時間以降の投与例などを解析の対象から外している。上記の諸研究では tPA 静注により、3 カ月後に 35~41% の患者が完全自立に至っている。また死亡例は 11~22% に及ぶ。

また症候性頭蓋内出血の発症率について、海外の成績では、発症 24~36 時間後に 1 点以上の NIHSS の増悪を伴う頭蓋内出血が 3.3~7.3% に起こっている。

rtPA 静注療法：国内の成績

わが国では、1990 年代初頭の時点で tPA 静注療法の開発で世界に先行していたにも関わらず、その後の開発が頓挫して臨床承認が大きく遅れた。とくに日本人は欧米人に比べて疫学的に頭蓋内出血の発症率が高いため、血栓溶解に伴う出血合併症が強く懸念され、承認のためにわが国独自の試験成績が求められた。2002 年から 2003 年にかけて実施された第 III 相治療 Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) では、1990 年代初頭の国内 RCT での tPA (デューブラーゼ) 投与量を参考に、国外での用量の 3 分の 2 にあたる 0.6mg/kg で試験が実施され、国外での調査と同等の有効性と安全性を認めたため、2005 年 10 月に同投与量での tPA 静注療法が国内承認された。承認に先立って日本脳卒中学会による適正治療指針が作成、公表され、指針に沿った治療が求められた。本治療を行う可能性のある医療者は、必ず熟読していただきたい。とくに本治療を考慮するにあたって銘記すべき点として、以下の 5 項目を挙げている。

1. 対象は発症 3 時間以内の全ての臨床カテゴリー (アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症) の脳梗塞であること

2. 使用薬剤はアルテプラーゼに限られること (他の t-PA 製剤は認可されていない)

3. その用量は欧米諸国と異なり 0.6 mg/kg (34.8 万国単位/kg) であること

4. 方法は静脈内投与 (10% ボーラス、残量を 1 時間かけて静注) であること

5. 血栓溶解薬は諸刃の剣であり、使用基準を遵守しない場合、症候性頭蓋内出血の危険性が著しく増大すること

わが国の Stroke Unit の有効性を検討する多施設共同前向き研究 (Stroke Unit Multicenter Observational [SUMO] 研究、主任研究者：国立循環器病センター 峰松一夫) では、国内承認直前の 10 か月と直後の 3 か月での脳卒中救急診療体制の変化を、国内 84 施設 (脳卒中専門病棟を持つ 24 施設を含む)、4620 例を対象に調べている。承認前にも脳梗塞患者の 0.7% に tPA 静注を行っていたが、承認後 2.6% に急増した。とくに専門病棟を持つ施設では、0.9% から 5.1% にまで増えた。脳梗塞発症 24 時間以内に拡散強調画像や MRA、頸動脈エコー検査、PT-INR や APTT などの凝血学的検査を行う割合も、承認後に増えた。tPA 静注療法を試行可能な診療体制を、多くの施設が短時間で構築しようと努めたことを、反映している。

承認条件の一つとして、2 年間で 3,000 例以上の使用成績調査 (全例調査) が求められた。その第 4 回中間集計では発症前 mRS が 0~1 であった 6416 例のうち mRS が正確に記載された 4749 例に基づいて解析すると、mRS 0~1 の割合が 33%、死亡例が 17% であった。さらに SITS-MOST の解析方法に合わせて症例を選び 3324 例に絞ると、39% が完全自立に至った。海外の投与量の 3 分の 2 の量で海外と同等の有効性を示したことは意義深く、tPA の適切な投与量を考え直す端緒となり得る成績であろう。以上の国内外の成績をおおまかにまとめると、「tPA 静注療法後の症候性頭蓋内出血は 1 割未満で、3 カ月後に約 4 割の患者が完全自立し

ている一方、1~2 割が死の転帰をとる」と言える。

国立循環器病センターでは、承認後 3 年を過ぎた 2009 年初現在で、150 例を超える患者に tPA 静注療法を行った。同期間の急性期脳梗塞患者の約 10%に当たる。3 時間以内に受診した脳梗塞患者の過半数は、来院時点で軽症であったか来院後 1 時間以内に軽症化したため、tPA 静注療法を行わなかった。このうち 2007 年末までの治療例で発症前 mRS が 0~1 であり、かつ治療前に MRI, MRA の評価を行った 78 例では、NIH Stroke Scale の中央値が投与直前の 12 点から 3 週間後に 3 点まで改善し、5%に症候性頭蓋内出血を認め、3 か月後に 46%が完全自立に至り 3%が死亡した。比較的良好な成績の理由に、治療への参加等である程度十分な経験を持っていたこと、若手医療者の養成機関としてマンパワーに恵まれ医師も看護師も治療に専念できること、心臓内科との連携が良く心不全等の合併症に良く対応できたことなどが考えられる。

□治療成績に関与する要因□

国内使用成績調査中間集計における脳梗塞の性状と 3 か月後に完全自立 (mRS 0~1) に至る割合として、軽症例、ラクナ梗塞、中大脳動脈閉塞例に予後良好例が多く、重症例、心原性脳塞栓症、内頸動脈閉塞例に予後不良例が多い。他に予後に影響する要因に年齢 (20~64 歳で完全自立 41.4%、65~74 歳 35.3%、75 歳以上 24.6%) や糖尿病の有 (完全自立 24.8% 無 (34.7%) などがあった。

前述した当施設の 78 例による多変量解析を用いた検討では、内頸動脈閉塞と MRI 拡散強調画像での Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) が 6 点以下であったことが、完全自立に至らない強い要因となった。このうち ASPECTS とは、中大脳動脈領域の早期虚血性変化を 10 段階評価した半定量的指標で、CT での指標として開発されたが MRI

に用いられることも少なくない。同じく拡散強調画像を用いた検討として、本研究班の分担研究者である川崎医科大学、木村和美教授らは、ASPECTS の 5 点以下が治療 7 日後の NIH Stroke Scale で 20 点以上の予後不良に独立して関連することを報告した。木村らは、他にも右左短絡を有する患者に tPA 静注療法後の顕著な改善が多いなどの、注目すべき発表を続けている。

適正治療指針における禁忌例に tPA 静注療法を行った場合は予後不良例が多い。国内使用成績調査中間集計では、禁忌例が全体の 5.9%を占め、3 か月後の死亡の割合が非禁忌例の 12.7%に対して、禁忌例では 20.7%と高かった。また国内承認後 1 年半を過ぎた時点で、大動脈解離を有する脳梗塞患者に tPA が使用され死亡に至った例が 10 例報告されたため、添付文書に警告として「胸部大動脈解離あるいは胸部大動脈瘤を合併している可能性がある患者では、適応を十分に検討すること」が追記された。

□局所線溶療法□

静注法以外の血栓溶解療法の治療手段であるカテーテル操作による局所線溶療法として、重要な試験成績を二つ紹介する。米国で行われた Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II 試験では、発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞による脳梗塞患者に対して、プロロキナーゼ局所動注がヘパリン静注のみに比べて閉塞血管の再開通率や慢性期転帰を有意に改善した。わが国でも、発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞症例に対するウロキナーゼ局所動注の RCT として MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT-Japan) が実施され、治療群で 3 か月後の完全自立例が有意に多かった。この二つの試験と PROACT 試験を合わせたメタ解析で、3 か月後の機能的自立例 (mRS 0~2) が局所動注例で有意に多いことが示された。

□今後の展望□

tPA 静注療法は今や脳梗塞治療の大きな切り札となったが、治療を受けた患者の過半数は完全自立に至らず、また tPA 投与の機会を得る患者も専門施設でも脳梗塞患者全体の 1 割程度に留まっており、この治療の限界を打破する改善策を考える必要がある。現在の治療法を用い発症後 3～4.5 時間に治療を行った場合の有用性を示唆する観察研究（Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry：SITS-ISTR）と介入試験（ECASS-3）が、2008 年に欧州から相次いで報告され、わが国でも治療可能時間を再検討すべき時機かもしれない。しかしながら当面の間は、現在の 3 時間以内の規則遵守が求められると思われ、病院前救護や病院内の救急診療体制を整えることでこの制限に対応する必要がある。アルテプラゼより安全かつ有効な新世代 tPA の開発も待たれる。フリーラジカル消去薬をはじめとする既存の薬剤の併用療法などの有効性も、科学的に証明されるべきである。また、血管内治療や超音波血栓溶解は、tPA 静注療法の貴重な併用療法となるであろう。

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
「多施設共同研究1：rt-PA患者登録研究」： 調査票 (1)

伊A調査票のアンケート

総括研究報告：
資料1-c

1. 登録施設および患者登録番号

1. 施設 2. 患者

4. 投与前(または投与前直前)の血圧・脈拍数 | 5. 前投前シャント(前投前時間) | 6. 投前状態 | 7. 投前後のvital signsの表記
8. 投前説明 | 9. NIH Stroke Scale | 10・11. 有害事象 | 12. ADL
2. 患者背景 | 3. 投前開始前の画像診断(CT, MRI (CT, MRIのいずれか、もしくは両方に回答))

図説2の内容クリア

1. 年齢
2. 性別 男性 女性
3. 体重(小数点1桁) kg (数字を記入)
4. 身長(小数点1桁) cm 不明
5. 性別(小数点1桁) cm 不明
6. 投前の有無 なし あり その他
7. 脳梗塞の臨床類型 心原性脳血管症 アテローム血栓性脳血管症 ラクナ梗塞 脳静脈血栓 その他
8. 発症日 年 月 日
9. 発症時刻もしくは最終発見時刻 時 分
10. 高血圧症 なし あり 不明
11. 糖尿病 なし あり 不明
12. 高脂血症 なし あり 不明
13. 心疾患 なし あり 不明
- 冠動脈性心疾患 なし あり 不明
- 心室細動 なし あり 不明
- 弁膜症 なし あり 不明
- 心不全 なし あり 不明
- 上記以外の心疾患 なし あり 不明
14. 肝臓病 なし あり 不明
- ありの場合：(疾患名：)
15. 腎臓病 なし あり 不明
16. その他の慢性疾患 なし あり 不明
- ありの場合：(詳細：)
17. 発症前の投与前薬 (複数回答可)
- なし ワルファリン/カリウム アスピリン 塩酸チクロピジン シロスタゾール ジピリダモール
 経路クロビドグレル その他()
18. 脳梗塞の既往(発症時期は不明) なし あり 不明
19. 発症前 modified Rankin Scale(脳)
- 0:全く障害なし
- 1: 症状はあるが軽微な障害となる障害はない。日常生活および活動は可能
- 2: 軽度の障害。以前の活動は障害されているが、介助なしに自分のことが出来る
- 3: 中程度の障害。なんらかの介助を要するが、歩行は介助なしに可能
- 4: 比較的高度の障害。歩行や日常生活に介助が必要
- 5: 高度の障害
20. 投与前の意識障害
21. 投与前の経路障害
22. 投与前のJapan Coma Scale
- 0 I-1 I-2 I-3 II-10 II-16 II-18 III-100 III-100
23. 投与前の原投前 bpn 不明
24. 投与前もしくは最寄りの体温(小数点1桁) °C 不明
25. 投与前もしくは最寄りのSpO2 % 不明
26. SpO2測定時の酸素投与 なし あり 不明
27. 発症前の降圧薬の使用 なし あり 不明
28. 発症前のスタチンの使用 なし あり 不明
29. 発症前のインスリンの使用 なし あり 不明
30. 発症前の冠動脈疾患の使用 なし あり 不明

閉じる

入力チェック

保存する

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
 「多施設共同研究1：rt-PA患者登録研究」： 調査票（3）

総括研究報告：
 資料1-c

rt-PA患者のアンケート

1. 登録施設および患者登録番号
 1. 施設 国立循環器病センター 2. 患者 Junks Teruo 性別 男性 全ての内容クリア

2. 研究機関 3. NIH Stroke Scale 1.0-1.1, 無意識 1.2. aB3
 2. 患者同意 3. 脳卒中発症時の服用薬剤：CT, MRI (CT, MRIのない場合は、もしもは処方に同意)

4. 脳卒中（または脳卒中発症前）の血圧・尿検査 5. 脳卒中（または脳卒中発症前）のCT, MRI検査結果 6. rt-PA投与状況 7. 脳卒中後のvital signの変化
 経路4の内容をクリア

1. TCD あり 未実施
 2. TEE なし あり 未実施

rt-PA患者のアンケート

1. 登録施設および患者登録番号
 1. 施設 国立循環器病センター 2. 患者 Junks Teruo 性別 男性 全ての内容クリア

2. 研究機関 3. NIH Stroke Scale 1.0-1.1, 無意識 1.2. aB3
 2. 患者同意 3. 脳卒中発症時の服用薬剤：CT, MRI (CT, MRIのない場合は、もしもは処方に同意)

4. 脳卒中（または脳卒中発症前）の血圧・尿検査 5. 脳卒中（または脳卒中発症前）のCT, MRI検査結果 6. rt-PA投与状況 7. 脳卒中後のvital signの変化
 経路6の内容をクリア

5. 脳卒中発症時刻 時 分
 6. 脳卒中発症の有無 なし あり
 7. 脳卒中発症時刻 脳卒中発症から 分
 8. 脳卒中発症理由
 脳卒中発症前 脳卒中発症時 脳卒中発症後

rt-PA患者のアンケート

1. 登録施設および患者登録番号
 1. 施設 国立循環器病センター 2. 患者 Junks Teruo 性別 男性 全ての内容クリア

5. 研究機関 3. NIH Stroke Scale 1.0-1.1, 無意識 1.2. aB3
 2. 患者同意 3. 脳卒中発症時の服用薬剤：CT, MRI (CT, MRIのない場合は、もしもは処方に同意)

4. 脳卒中（または脳卒中発症前）の血圧・尿検査 5. 脳卒中（または脳卒中発症前）のCT, MRI検査結果 6. rt-PA投与状況 7. 脳卒中後のvital signの変化
 経路7の内容をクリア

1. 脳卒中発症時刻 収縮期血圧 mmHg 拡張期血圧 mmHg 脈拍 bpm 未検
 2. 脳卒中発症10分間 収縮期血圧 mmHg 拡張期血圧 mmHg 脈拍 bpm 未検
 3. 脳卒中発症15分間 収縮期血圧 mmHg 拡張期血圧 mmHg 脈拍 bpm 未検
 4. 脳卒中発症1時間間 収縮期血圧 mmHg 拡張期血圧 mmHg 脈拍 bpm 未検
 5. 脳卒中発症1.5時間間 収縮期血圧 mmHg 拡張期血圧 mmHg 脈拍 bpm 未検
 6. 脳卒中発症2時間間 収縮期血圧 mmHg 拡張期血圧 mmHg 脈拍 bpm 未検
 7. 脳卒中発症2.5時間間 収縮期血圧 mmHg 拡張期血圧 mmHg 脈拍 bpm 未検
 8. 脳卒中発症3時間間 収縮期血圧 mmHg 拡張期血圧 mmHg 脈拍 bpm 未検
 9. 脳卒中発症3時間後の体温（小児未満以下1例） °C 未検
 10. 脳卒中発症3時間後のSpO2 % 未検
 11. 脳卒中発症3時間後の酸素飽和 なし あり 不明

閉じる 入力チェック 保存する

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
 「多施設共同研究1：rt-PA患者登録研究」： 調査票（4）

総括研究報告：
 資料1-c

rt-PA患者のアンケート

1. 登録施設および患者登録番号
 1. 施設： 国立循環器病センター 2. 患者： Jakes Teruo 3. 科： 内科 4. 医師の氏名フリガナ

5. 患者性別
 6. 脳卒中発症時の意識レベル（GCS）
 7. 脳卒中発症時の瞳孔反応
 8. 脳卒中発症時の瞳孔径（mm）
 9. 脳卒中発症時の瞳孔差（mm）
 10. 脳卒中発症時の瞳孔差（mm）
 11. 脳卒中発症時の瞳孔差（mm）

1. 脳卒中発症時の脳保護剤の使用
 あり 不明
 ありの場合：（薬剤名）
 使用した薬剤名
 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 841. 842. 843. 844. 845. 846. 847. 848. 849. 850. 851. 852. 853. 854. 855. 856. 857. 858. 859. 860. 861. 862. 863. 864. 865. 866. 867. 868. 869. 870. 871. 872. 873. 874. 875. 876. 877. 878. 879. 880. 881. 882. 883. 884. 885. 886. 887. 888. 889. 890. 891. 892. 893. 894. 895. 896. 897. 898. 899. 900. 901. 902. 903. 904. 905. 906. 907. 908. 909. 910. 911. 912. 913. 914. 915. 916. 917. 918. 919. 920. 921. 922. 923. 924. 925. 926. 927. 928. 929. 930. 931. 932. 933. 934. 935. 936. 937. 938. 939. 940. 941. 942. 943. 944. 945. 946. 947. 948. 949. 950. 951. 952. 953. 954. 955. 956. 957. 958. 959. 960. 961. 962. 963. 964. 965. 966. 967. 968. 969. 970. 971. 972. 973. 974. 975. 976. 977. 978. 979. 980. 981. 982. 983. 984. 985. 986. 987. 988. 989. 990. 991. 992. 993. 994. 995. 996. 997. 998. 999. 1000. 1001. 1002. 1003. 1004. 1005. 1006. 1007. 1008. 1009. 1010. 1011. 1012. 1013. 1014. 1015. 1016. 1017. 1018. 1019. 1020. 1021. 1022. 1023. 1024. 1025. 1026. 1027. 1028. 1029. 1030. 1031. 1032. 1033. 1034. 1035. 1036. 1037. 1038. 1039. 1040. 1041. 1042. 1043. 1044. 1045. 1046. 1047. 1048. 1049. 1050. 1051. 1052. 1053. 1054. 1055. 1056. 1057. 1058. 1059. 1060. 1061. 1062. 1063. 1064. 1065. 1066. 1067. 1068. 1069. 1070. 1071. 1072. 1073. 1074. 1075. 1076. 1077. 1078. 1079. 1080. 1081. 1082. 1083. 1084. 1085. 1086. 1087. 1088. 1089.

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
 「多施設共同研究1：rt-PA患者登録研究」： 調査票（5）

総括研究報告：
 資料1-c

伊A調査のアンケート

1. 登録施設および患者登録番号
 1. 施設 国立循環器病センター 2. 患者 Jinko Teruo 新規 印刷 全ての内容クリア

2. 患者背景
 3. 脳卒中発症時の意識状態：付、軽（GCS13-14）、すい、しん（意識不明）

4. 発症前（または発症直後）の血液・尿検査 5. 脳卒中（脳梗塞）の診断 6. 脳卒中発症 7. 発症後48時間以内のrt-PA投与
 8. 脳卒中 9. NIH Stroke Scale 10-11. 有害事象 12. MRS

13. 調査日 200 年 月 日

14. 調査開始日 年 月 日

15. 1ヶ月以内の脳卒中再発
 なし あり 脳梗塞、TIA あり；出血性脳卒中 あり；虚血性および出血性脳卒中
 あり；詳細不明 不明

16. 2ヶ月以内の急性冠症候群の発症
 なし あり 不明

17. 2ヶ月以内の血栓性疾患の発症（脳動脈硬化）
 なし あり；CA あり；GD あり；IC/O動脈硬化 あり；冠動脈硬化
 あり；その他の詳細不明 不明

18. 2ヶ月以内の他の心血管系疾患
 なし あり（詳細： ） 不明

19. 観察中止例、中止理由
 上記1-18の項目が「不明」の場合、中止理由

上記、質問4（2ヶ月以内）が「6」の場合に質問10、11を回答

20. 発症後（発症後30日以内）の死亡
 200 年 月 日

21. 原因
 脳卒中 その他（ ）

伊A調査のアンケート

1. 登録施設および患者登録番号
 1. 施設 国立循環器病センター 2. 患者 Jinko Teruo 新規 印刷 全ての内容クリア

2. 患者背景
 3. 脳卒中発症時の意識状態：付、軽（GCS13-14）、すい、しん（意識不明）

4. 発症前（または発症直後）の血液・尿検査 5. 脳卒中（脳梗塞）の診断 6. 脳卒中発症 7. 発症後48時間以内のrt-PA投与
 8. 脳卒中 9. NIH Stroke Scale 10-11. 有害事象 12. MRS

10. 有害事象（脳出血）
 1. 脳室内出血発症の有無（脳卒中発症後48時間以内） なし あり
 （ありの場合のみ質問11-14に回答）

2. 脳室内出血発症日 200 年 月 日

3. 脳室内出血の内容（発症後48時間以内）
 付 軽 中 重 非常に重

4. 脳室内出血の内容（発症後48時間以上より重症の状態を記載）（問2）
 付 軽 中 重 非常に重

5. 脳室内出血の重症化区分（重症化の定義：発症48時間以内に出血によりNIHSS点以上悪化した場合）
 重症化 なし

6. 重症化の場合、悪化の内容
 NIHSS 点（発症時）→ 点（悪化時）

11. その他の有害事象
 2-Aは発症後に発症されたもの（発症後48時間以降に限定しない）

1. 脳梗塞 あり なし

2. 大動脈解離の合併 なし あり

3. 冠動脈解離の合併 なし あり

4. 脳動脈瘤の合併 なし あり

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
「多施設共同研究1：rt-PA患者登録研究」：調査票(6)

総括研究報告：
資料1-c

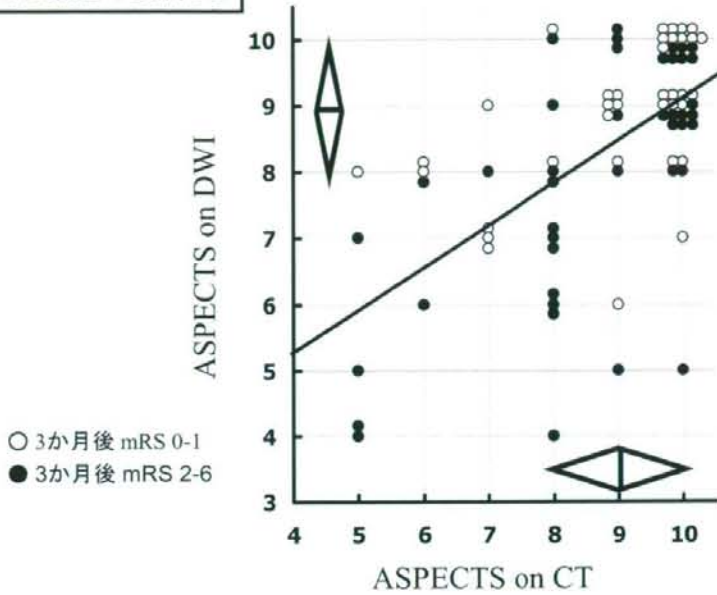
研究票の内部カテゴリ

| | 調査項目 | 調査項目 | 調査項目 | 調査項目 | 調査項目 |
|----------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1-a | 意識水準
1) 意識が明瞭である
2) 意識が明瞭でない(昏睡、浅い意識)
3) 意識が明瞭でない(深部意識) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1-b | 意識障害 - 覚醒
(4時間以内の覚醒および覚醒) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1-c | 意識障害 - 覚醒
(4時間以上の覚醒および覚醒) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | 瞳孔の拡張
1) 瞳孔が正常
2) 瞳孔が拡張 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | 瞳孔の縮小
1) 瞳孔が正常
2) 瞳孔が縮小 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | 瞳孔の異常
1) 瞳孔が正常
2) 瞳孔が異常 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5-a | 上肢の運動(右)
1) 運動が正常である
2) 運動が正常でない | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5-b | 上肢の運動(左)
1) 運動が正常である
2) 運動が正常でない | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6-a | 下肢の運動(右)
1) 運動が正常である
2) 運動が正常でない | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6-b | 下肢の運動(左)
1) 運動が正常である
2) 運動が正常でない | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | 運動失調、感覚異常
1) 正常
2) 異常 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 | 感覚
1) 正常
2) 異常 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 | 瞳孔の異常
1) 正常
2) 異常 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 | 瞳孔の異常
1) 正常
2) 異常 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11 | 瞳孔の異常
1) 正常
2) 異常 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 合計 | | 1点 | 1点 | 1点 | 1点 |
| 合計(本人入力) | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

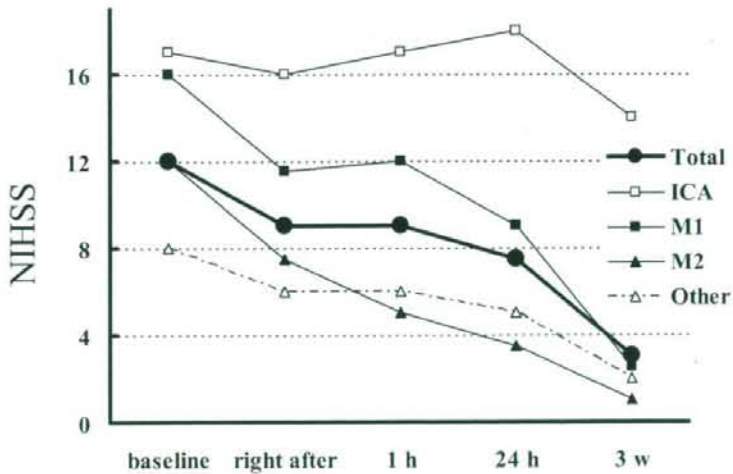
戻る 入力チェック 保存する

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
 「多施設共同研究1：rt-PA患者登録研究」：パイロット研究の成績（1）

総括研究報告：資料1-d



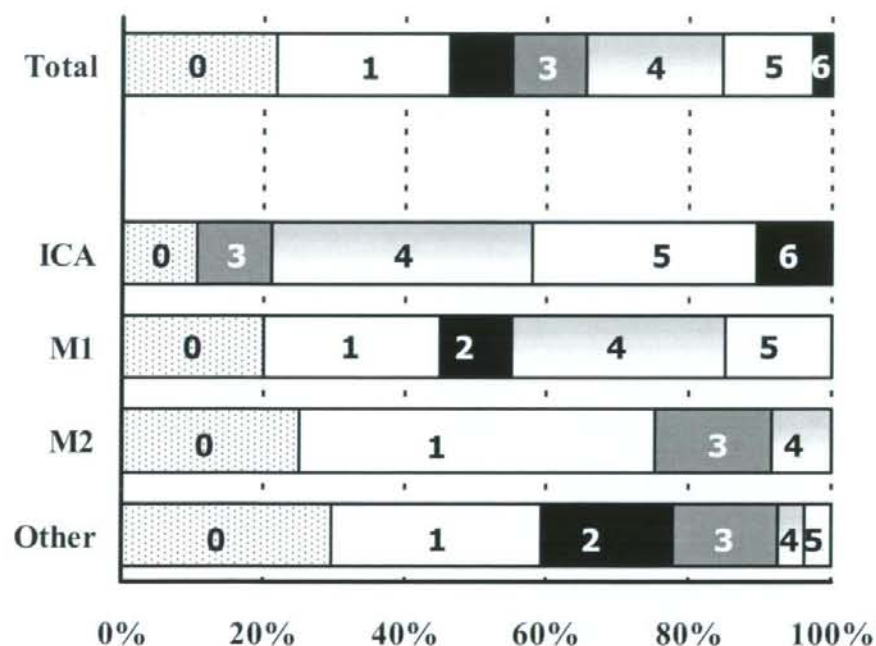
CTとMRI拡散強調画像（DWI）でのASPECTSの比較、 $R^2=0.326$, $p<0.001$
 両者とも中央値9, 四分位値8-10（菱形）である



MRAで同定した血管閉塞部位毎のNIH Stroke Scale値の推移

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
 「多施設共同研究1：rt-PA患者登録研究」：パイロット研究の成績（2）

総括研究報告：資料1-d



MRAで同定した血管閉塞部位毎の3か月後のmodified Rankin Scale値

総括研究報告: 資料1-e

厚労科研H20-循環器等(生醫)-一般-019

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)

平成20年度 第4回班会議
2009/2/27(金曜)

千里ライフサイエンスセンター 6階601会議室

Stroke features and outcome of 600 patients receiving intravenous low-dose rt-PA for ischemic stroke: a Japanese multicenter observational study

Kazunori Toyoda, Masaki Naganuma, Masatoshi Koga, Yoshiaki Shiokawa, Jyoji Nakagawara, Eisuke Furui, Kazumi Kimura, Hiroshi Yamagami, Yasushi Okada, Yasuhiro Hasegawa, Kazuomi Kario, Satoshi Okuda, Kazutoshi Nishiyama, Kazuo Minematsu for Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators

European Stroke Conference, May-27-2009, Stockholm

総括研究報告: 資料1-e

目的

- ✓国内基幹施設におけるIV rt-PA (0.6 mg/kg)認可後の治療の現状を調査する

総括研究報告: 資料1-e

方法

- ✓試験デザイン: 後ろ向き多施設共同観察研究
- ✓患者: 地域に偏りなく選ばれた国内10施設で2005/10月~2008/7月にIV-tPA治療を受けた連続600例

総括研究報告: 資料1-e

登録患者数

- ✓600例
(全国での推定施行件数約13500例の4.4%)

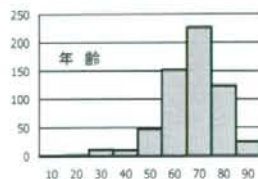


総括研究報告: 資料1-e

登録患者の背景因子



J-ACT 62.1%
J-PMR 62.1%



中央値: 73y, (16-97y, IQR 65-79y)
75y+: 46.2%
J-ACT 71±10y
J-PMR 中央値: 72y

総括研究報告: 資料1-e

登録患者の特徴

| | H2O-019 | J-ACT | J-PMR |
|----------|---------|-------|-------|
| 高血圧症 | 61.7% | 53.4% | 51.4% |
| 糖尿病 | 18.3% | 18.4% | 16.9% |
| 高脂血症 | 21.0% | - | - |
| 心房細動 | 43.3% | - | 45.2% |
| 虚血性心疾患 | 13.1% | - | 9.4% |
| 肝機能障害 | 2.8% | - | 2.4% |
| 腎機能障害 | 6.7% | - | 2.2% |
| 脳梗塞の既往 | 18.2% | 20.4% | 14.7% |
| 発症前mRS≥2 | 11.3% | - | - |

総括研究報告 資料1-e

登録患者の発症前服薬内容

| | H2O-019 | J-ACT | J-PMR |
|--------|---------|-------|-------|
| 抗血栓薬 | 37.5% | 29.1% | - |
| 降圧薬 | 44.2% | - | - |
| スタチン | 11.2% | - | - |
| インスリン | 1.7% | - | - |
| 経口糖尿病薬 | 7.7% | - | - |

総括研究報告 資料1-e

登録患者の脳梗塞性状

| | H2O-019 | J-ACT | J-PMR |
|----------------------------|-------------------|-------|-------|
| 心原性脳塞栓症 | 63.3% | 77.7% | 60.3% |
| ATBI | 15.2% | 11.7% | 24.4% |
| ラクナ | 4.8% | 1.9% | 4.2% |
| その他の脳梗塞 | 16.7% | 8.7% | 10.6% |
| VB系の梗塞 | 84/520
(16.2%) | - | - |
| 投与前のNIHSS
(median, IQR) | 13
(7.3-19) | 15 | 15 |

総括研究報告 資料1-e

登録患者の画像所見

| | H2O-019 | J-ACT | J-PMR |
|---------------|---------------|-------|----------------|
| CT/MRI/両方 | 11.5/0.7/87.8 | - | 56.5/10.1/33.0 |
| MRA/CTA | 79.8/2.5% | - | - |
| ASPECTS:CT | 10 (8-10) | - | - |
| ASPECTS:DWI11 | 9 (7-10) | - | - |
| ICA閉塞 | 16.5% | - | - |
| M1/M2閉塞 | 28.4/19.4% | - | - |
| ACA/PCA閉塞 | 1.3/3.3% | - | - |
| VA/BA閉塞 | 0.7/4.0% | - | - |
| 他の閉塞所見 | 26.4% | - | - |

総括研究報告 資料1-e

登録患者の検査所見

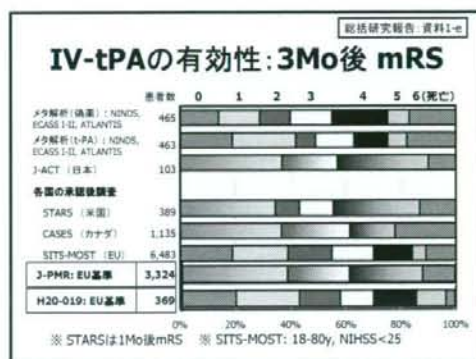
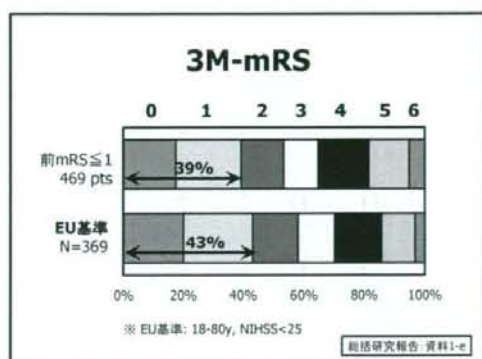
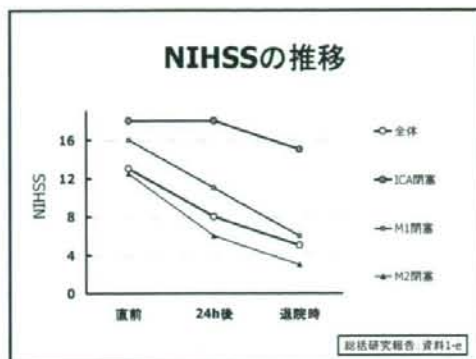
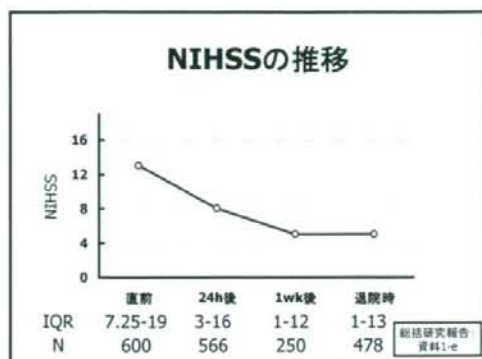
| | H2O-019 | J-ACT | J-PMR |
|-----------|------------|------------|-------|
| SBP, mmHg | 150.2±20.2 | 151.0±19.0 | - |
| DBP, mmHg | 81.4±15.4 | 82.3±11.9 | - |
| 脈拍 | 79.7±19.5 | - | - |
| 体温 | 36.3±0.6 | - | - |
| SpO2 | 97.6±4.3 | - | - |
| 血糖 | 137±47 | 141.3±48.3 | - |
| HbA1c | 5.7±1.0 | - | - |
| Cr | 0.96±1.26? | - | - |
| TC | 188.9±39.9 | - | - |
| TG | 115.6±77.0 | - | - |
| HDL | 51.6±14.9 | - | - |
| LDL | 114.0±33.8 | - | - |

総括研究報告 資料1-e

治療状況

| | H2O-019 |
|-------------|-----------------------------|
| 発症一治療時間 | 145 min (IQR 122-167) |
| tPA前降圧 | 27.6% |
| Edaravone併用 | 83.7% |
| tPA中断 | 6例
(有害事象3, 状態悪化2, 評価判明1) |
| 抗血栓薬:<24h | 8.7% |
| 大動脈解離合併 | 3例 |
| 脳動脈解離合併 | 1例 |
| 脳動脈瘤合併 | 7例 |

総括研究報告 資料1-e



治療成績

| | H2O-019 |
|----------|---|
| ICH | 19.8% |
| sICH | 3.7% |
| 3M 脳卒中再発 | 3.5% (21例)
(虚血14, 出血3, 両2, ? 2) |
| 3M ACS発症 | 3例 |
| 3M 血行再建術 | 9例 (CEA 1, CAS 3, PCI 1) |
| 3M 死亡 | 32例
(原疾患 13, 脳梗塞再発 1, ICH 1, 肺炎 6, 心不全 5, 敗血症 2, 心破裂, IE, ネフローゼ, 下肢動脈閉塞: 各1) |

総括研究報告 資料1-e

結 語

✓国内10施設におけるIV-tPA(0.6 mg/kg) 3か月後の治療成績は、国外での治験および市販後調査 (0.9 mg/kg) や国内での市販後調査の中間成績と同等以上の成績であった。

総括研究報告 資料1-e

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

- 2-a. 研究背景の解説
- 2-b. Webアンケート調査票
- 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)
- 2-d. パイロット研究の成績 (Journal of Hypertension掲載論文)
- 2-e. Webアンケート調査成績
- 2-f. INTERACTおよびATACHのパイロット試験成績の要旨
- 2-g. ATACH 2試験計画の要旨

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 内科脳血管部門 医長
「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」： 研究背景の解説

□緒言□

血圧が高い住民ほど脳卒中を起こし易く、一次予防として血圧をより下げるほど脳卒中を起こし難くなるのが、多くの疫学研究や介入試験によって明らかにされている。脳卒中慢性期の降圧についても、日本を含む 10 か国で実施された多施設前向き共同の Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS 試験) で再発予防のための降圧療法の有効性がはじめて示され、現在では国内外の指針で降圧療法が強く勧められている。その一方で、脳卒中急性期の血圧管理は、確立していない。ここでは、急性期脳卒中の血圧管理の現状を、脳出血と脳梗塞に分けて解説する。

□脳出血急性期：血圧管理の現状□

脳出血の急性期には、概して血圧が上昇する。急性期の血腫や浮腫の増大が予後増悪因子として知られるが、これらは血圧の高い患者に起こり易いとの報告が多い。一方、急性期降圧によって血腫周囲に低灌流、虚血を招くことが懸念され、発症 24 時間以内の降圧療法によって死亡例が増えたとの報告もある。総じて、急性期血圧高値は予後不良と考えられる。表 1 に、日米の脳出血急性期における血圧管理指針を示す。わが国の 2004 年版脳卒中治療ガイドラインは米国心臓病学会・米国脳卒中学会合同の 2007 年指針に倣い、収縮期血圧 >180mmHg、拡張期血圧 >105mmHg、または平均血圧 >130 mmHg を降圧開始の目安としている。また国際高血圧学会は、220/120mmHg を超える患者に、血圧値で 20% 程度までの降圧を推奨している。降圧目標値として、米国の指針は平均血圧 110mmHg または血圧 160/90mmHg を例示している。

□脳出血急性期：適切な降圧療法の探求□

国内外の指針における降圧開始の目安

や目標値は、米国の指針でも指摘されているように「不十分なエビデンス」にしか基づいていない。血圧管理の明確なエビデンスを得るべく、現在 Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) や Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT) などの介入試験が行われている。このうち INTERACT のパイロット試験成績が、最近発表された。登録時の収縮期血圧値が 150~220 mmHg を示す発症 6 時間以内の脳出血患者 404 例(うち 95% が中国人) を、異なる降圧目標値(収縮期血圧 180 mmHg 程度、および 140 mmHg 程度)の二群に分けて比べた結果、24 時間後の血腫拡大率はより厳しい降圧の患者群で有意に低かったが、慢性期予後に有意な差を認めなかった。また Ohwaki らは、急性期脳出血患者 76 例の入院後 48 時間以内の血腫拡大に 48 時間以内の収縮期血圧最高値が他の要因から独立して有意に関与しており、降圧の目安を 160 mmHg 以上に設定した患者より 150 mmHg 以下に設定した患者の方が有意に血腫拡大を起こし難かったと報告している。

著者らは入院時血圧 180/105 mmHg 以上であった発症 24 時間以内の脳出血患者 244 例に速やかに静注降圧治療を行い、最初の 24 時間以内の収縮期血圧平均値を四分して 3 週間後の予後を比べた。多要因で補正した後も、収縮期血圧平均値がもっとも低かった群 (<138 mmHg) はもっとも高かった群 (≥158 mmHg) に比べて 3 週間後に完全自立に復する割合が有意に高かった。これは観察研究であり、より厳しい急性期降圧が予後を改善したとも、予後良好が見込まれる患者が急性期降圧治療に反応し易いとも解釈できる。しかしながら、先に述べた INTERACT のパイロット試験成績と合わせて考えても、米国の指針で例示された収縮期血圧

160mmHg よりもより低い降圧目標値を、急性期脳出血患者に対して設けるべきかも知れない。

□脳出血急性期：降圧薬の選択□

降圧薬の種類として、わが国の 2004 年版脳卒中治療ガイドラインは「特に推奨できるものはない」との説明に続いて、脳血管を拡張する可能性のある薬剤は脳圧亢進を引き起こすため慎重な投与が望まれると断っている。ニカルジピンとニルバジピンの添付文書には、頭蓋内出血で止血が完成していない患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進の患者には使用禁忌とされることが書かれている（他のカルシウム拮抗薬にはこの禁忌項目記載はない）。しかしながら渉猟し得る範囲で、ニカルジピンが血腫増大や予後増悪に関連したことを示す基礎的・臨床的研究はまったく無く、欧米のニカルジピンの添付文書には脳出血患者への使用を制限する記載は無い。米国の指針では、推奨される静注降圧薬として、ラベタロール・ニカルジピン・エスモロール・エナラプリル・ヒドララジン・ナイブリッド・ニトログリセリンを挙げている。米国で進行中の ATACH 試験でも、急性期治療薬としてニカルジピン静注薬が選ばれている。

□脳梗塞急性期の血圧動態□

脳出血と同様に、脳梗塞の急性期においても血圧は上昇し、急性期の血圧がより高い例は概して急性期死亡や予後不良の転帰をとり易い。とくに入院直後がもっとも高く、その後数時間ないし数時間の経過で下がってくる。脳梗塞急性期患者 588 例の入院後 6 日間の血圧変化を調べた著者らの研究では、収縮期血圧はラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞が、拡張期血圧はラクナ梗塞が、他の病型に比べて有意に高く、高血圧症の既往と管理不良の糖尿病が、いずれの病型でも急性期血圧高値に独立して関与していた。また入院後 12~36 時間の収縮期血圧高値が、入院時と比べて 3 週間後の神経症候

増悪に関与していた (Toyoda K, et al: Stroke 2009)。

脳梗塞急性期の降圧は、従来禁忌とみなされてきた。その主な理由として、全身血圧の変動にかかわらず脳血流量を一定に保つ脳血流自動調節能が、脳梗塞急性期には上手く機能しないことがあり、軽度の血圧低下でも脳血流量を低下させ得ることが挙げられる。しかしながら近年の医療の進歩に伴い、脳梗塞急性期に血圧高値を見逃せない状況が生じてきた。たとえば急性期に血栓溶解薬を含めた抗血栓薬が積極的に用いられるようになり、同薬を使用しながら血圧をあまりに高く保つことによる出血性合併症が懸念される。また超音波診断技術や MRA などの普及によって、入院初期段階で頭頸部主幹動脈病変の有無を診断でき、降圧が望ましくない高度狭窄・閉塞病変を持つ患者と、それ以外の患者の鑑別がつき易くなったことも、急性期降圧への支障を取り除く一因となった。

□脳梗塞急性期：血圧管理の現状□

わが国や米国の指針は、血栓溶解療法を予定している患者を除いた脳梗塞患者への超急性期の対応として、非常に血圧が高い患者にのみ降圧を勧めている。一方、2003 年に報告された Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors (ACCESS) 試験は、従来の急性期降圧に否定的な見解に一石を投じた。この研究では、脳梗塞発症後 6~24 時間に収縮期血圧 200mmHg 以上または拡張期血圧 110 mmHg 以上、あるいは発症後 24~36 時間に収縮期血圧 180mmHg 以上または拡張期血圧 105 mmHg 以上の急性期高血圧を呈する患者 342 例に対して、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin type I receptor blocker: ARB) のカンデサルタン 4~16mg/日ないし偽薬を 7 日間投与し、8 日目以降の 1 年間はほぼ全例がカンデサルタンを服用した。この結果、両群間に急性期の 7 日間を含めて有意な血圧差が生じなかったにもかかわらず、1 年を過ぎた時点での脳血管障害を含む血管病発症

ないし死亡の割合が実業群で有意に低かった。この成績は、降圧効果を超えたARBの脳および全身臓器保護作用を示唆する。ACCESS試験に続いて、幾つかの臨床試験が進行中である。

著者らはACCESS試験の登録基準を満たすような急性期高血圧患者に特徴的な背景因子を調べ、入院時ヘモグロビンA1c高値や入院時血中クレアチニン値高値が、急性期高血圧に独立して寄与した。したがって、脳梗塞急性期に血圧高値を示す例には管理不良の糖尿病や進行した腎機能障害を有する患者が多いと考えられ、このような全身血管・他臓器障害を持つ患者に急性期カンデサルタン治療が有効なのかもしれない。

□血栓溶解療法後の血圧管理□

日米の指針とも、急性期脳梗塞患者のうち血栓溶解療法を予定している患者に対しては比較的厳格な降圧を勧め、組織プラズミノゲン・アクティベータ (tPA) 静注療法終了後 24 時間の目標血圧は 180/105mmHg 未満である。Second European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS-II)に登録された tPA 治療患者 407 例では、登録時や治療後 24 時間の収縮期血圧 (最大値、平均値、変動性) が 90 日後の予後不良 (modified Rankin Scale [mRS] 2 以上) や 7 日以内の塊状頭蓋内出血に有意に相関していた。tPA 静注療法患者 80 例の閉塞動脈の再開通を経頭蓋ドブラで評価した研究では、再開通を認めなかった患者でのみ収縮期血圧の変動性が 36~48 時間後の拡散強調画像での梗塞サイズの増加や予後不良 (mRS 3 以上) と有意な相関関係を得た。

□結 語□

脳卒中急性期の血圧管理について、最近の知見を中心に解説した。脳卒中と血圧の因果関係は古くから指摘されているにもかかわらず、急性期における降圧治療には未解決の問題が非常に多い。適切な血圧管理の方法を確立するために、国内での臨床研究が活発に行われ、さらに

は国際研究にわが国からも積極的に参加する必要を強く感じる。

表 1 脳出血急性期の血圧管理指針

《脳卒中治療ガイドライン 2004(日本)》

1. 脳出血急性期の血圧に関しては、収縮期血圧 > 180mmHg、拡張期血圧 > 105mmHg、または平均血圧 > 130mmHg のいずれかの状態が 20 分以上続いたら降圧を開始すべきである (グレード C1)。収縮期血圧 < 180mmHg かつ拡張期血圧 < 105mmHg では降圧薬をすぐに始める必要はない (グレード C1)。
2. 外科治療を考慮する際には、より積極的な降圧が推奨される (グレード C1)。
3. 降圧薬の種類としては特に推奨できるものはないが、脳血管を拡張する可能性のある薬剤は脳圧亢進を引き起こすため慎重な投与が望まれる (グレード C1)。

《米国内臓病学会・米国脳卒中学会合同脳出血治療ガイドライン 2007》

進行中の臨床試験の成績が明らかになるまでは、現状の不十分なエビデンスに基づいた血圧管理を行わざるを得ない。以下のような指針が考慮される。(クラス IIb、エビデンスレベル C)

1. 収縮期血圧 > 200mmHg または平均血圧 > 150mmHg の場合には、5 分毎に血圧を測定しながら降圧薬持続静注による積極的な降圧を考える。
2. 収縮期血圧 > 180mmHg または平均血圧 > 130mmHg で頭蓋内圧亢進が存在する、あるいは疑われる場合には、頭蓋内圧を測定しながら、脳灌流圧 > 60~80mmHg を維持するように、降圧薬持続ないし間欠静注による降圧を考える。
3. 収縮期血圧 > 180mmHg または平均血圧 > 130mmHg で頭蓋内圧亢進が存在しない、あるいは疑われない場合には、たとえば平均血圧 110mmHg または血圧 160/90mmHg を目標とした緩やかな降圧を降圧薬持続ないし間欠静注によって行い、15 分毎に降圧を再検討する。

表 2 脳梗塞急性期の血圧管理指針

《脳卒中治療ガイドライン 2004(日本)》

1. 脳卒中発症直後の高血圧に対する管理は高血圧性脳症、クモ膜下出血が強く疑われる場合以外は病型診断が確定してから行ってよい。一方、著しい低血圧（ショック）は速やかに是正すべきである（グレード C1）。
2. 脳梗塞急性期では、収縮期血圧 220mmHg 以上または平均血圧 130mmHg 以上の極度の高血圧が持続する場合や、大動脈解離・急性心筋梗塞・心不全・腎不全などを合併している場合に限り、慎重な降圧療法が推奨される（グレード C1）。
3. 血栓溶解療法を予定する患者では、収縮期血圧 180mmHg 以上または拡張期血圧 105mmHg 以上の場合に静脈投与による降圧療法が推奨される（グレード C1）。

※ グレード C1: 行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない

《米国心臓病学会・米国脳卒中学会合同脳梗塞急性期治療ガイドライン 2007》

1. 血圧管理方針は定まっていない。治療に関するデータは不十分である。多くの患者は発症後 24 時間以内に自然に血圧が下がる。より決定的なデータを得るまでは、概して慎重な血圧管理が求められる（クラス I、エビデンスレベル C）。積極的な血圧管理を要する疾患を合併している場合は、降圧療法を行う。
2. tPA 静注療法を予定する患者では、その治療前に収縮期血圧 ≤ 185 mmHg、拡張期血圧 ≤ 110 mmHg になるよう、降圧療法を考えてよい（クラス I、エビデンスレベル B）。tPA 静注療法終了後の 24 時間は、血圧 $< 180/105$ mmHg に維持する。脳梗塞発症後 tPA 投与までの制限時間は短いので、推奨した基準値以上の高血圧が持続する患者には、tPA 静注療法を行えない。

3. 他のデータが得られるまでは、局所血栓溶解療法など他の急性期血行再建治療を行う場合も、上記指針に従う（クラス I、エビデンスレベル C）。
4. 極度の高血圧には、降圧療法が一般的に推奨される。降圧目標として、脳梗塞発症後 24 時間以内は約 15% までの降圧が推奨される。収縮期血圧 > 220 mmHg または平均血圧 > 120 mmHg に至らなければ、降圧治療を行わない方が良いとみなされる（クラス I、エビデンスレベル C）。急性期降圧治療の有効性を調べる試験が進行中である。
5. 低血圧の場合は、原因を究明すべきである。脱水は生理食塩水で補正し、心拍出量を減らす可能性のある不整脈も治療すべきである（クラス I、エビデンスレベル C）。
6. 降圧薬の選択については、とくに有用なデータがない（クラス IIa、エビデンスレベル C）。
7. 発症 24 時間以内の降圧療法開始が比較的安全であることを示す報告がある。したがって、神経症候が安定している高血圧症患者については、特別な問題点がなければ約 24 時間で降圧療法を再開して良い（クラス IIa、エビデンスレベル B）。

- ※ クラス I: 有効性を示すエビデンスまたは一般的合意がある
 クラス IIa: 有効性に関して対立するエビデンスや見解の相違があるが、有効性を支持するエビデンスや見解が優位である
 エビデンスレベル B: ひとつの無作為化試験または複数の非無作為化試験より得られたデータがある
 ※ クラス IIb: 有効性に関して対立するエビデンスや見解の相違があり、有効性を支持するエビデンスや見解が不十分である
 ※ エビデンスレベル C: 専門家の見解による