

of Medicine 誌に掲載され、欧州で 2009 年 1 月に、カナダで 2 月に、ともにオフラベルであることを断りながら、発症 3～4.5 時間の脳梗塞患者への同治療を推奨するガイドラインの修正が行われた。

□本研究班からの報告□

「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」のパイロット研究の成績を、主任研究者の豊田が口演で発表した。TAST は本来は血栓溶解療法から始まった脳梗塞治療を主な課題とする学会であるが、今回の大会では脳出血治療のシンポジウムも組まれ、脳出血治療に対する参加者の関心も高かった。脳梗塞に比べて急性期内科治療のインパクトを欠く脳出血であるが、今後降圧療法、血栓止血学的治療などの進展が望まれる。

第 11 回大会を米国シアトルで開くことを決定して、会を終えた。

II. 分担研究報告書

平成 20 年度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」

[H20-循環器等（生習）- 一般 - 019, 主任研究者：豊田 一則]

分担研究報告書

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

分担研究者：苅尾 七臣（自治医科大学内科学講座循環器内科学部門 教授）

班友 滑川 道人（自治医科大学内科学講座神経内科学部門 助教）

研究要旨

rt-PA 静注療法を受けた脳梗塞患者 600 例について、血圧・脈拍数の観点より retrospective に解析した。rt-PA 治療開始直前の収縮期血圧(sBP)値で検討したところ、最も予後良好なのは $120\text{mmHg} \leq \text{sBP} < 140\text{mmHg}$ 群であり、sBP が高すぎても低すぎても予後不良であった。この理由として、心不全と症候性脳出血の合併がそれぞれ独立して影響を及ぼしていると考えられた。一方、治療 24 時間後以降の収縮期血圧は、低いほど予後良好であった。

A. 研究目的

国内基幹施設における脳梗塞急性期 rt-PA 静注療法認可後の治療の現状調査の一環として、血圧の推移と臨床経過・予後を retrospective に検討する。

B. 研究方法

対象は脳梗塞急性期治療として rt-PA 静注療法を受けた 600 例。血圧・脈拍数は、rt-PA 治療開始直前、治療終了直後、4、8、12、16、20、24 時間後および 1 週間後の 8 ポイントで測定した。臨床経過・予後評価は、治療開始直前および 24 時間後の NIHSS および発症 3 ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS) を使用した。治療効果判定は治療前後の NIHSS により、以下の 3 群に分割した。すなわち著効群：前後 NIHSS が 10 点以上改善した場合、もしくは 24 時間後に NIHSS が 0 点になった場合 (113 例)、悪化群：1 点以上悪化した場合 (104 例)、中間群：それ以外 (348 例) である。

C. 研究結果

0) 全体の背景および血圧・脈拍数の推移：

全 600 例の内訳は男性 377 例、女性 223 例。平均年齢 71.8 歳（男性 69.4 歳、女性 75.9 歳）。心房細動 (Af) の合併は 258 例

(43%)、高血圧の合併は 366 例 (61%) に認められた。発症機序別分類では、脳塞栓症 (E 群：380 例)、アテローム血栓性脳梗塞 (A 群：91 例)、ラクナ梗塞 (L 群：29 例)、分類不能 49 例、その他 51 例であった。

全体の血圧の推移としては、rt-PA 治療開始直前が最も高く (150.2/81.4mmHg)、治療終了直後より低下、4 時間後よりほぼ横ばい傾向 (BP 140/74mmHg 程度) を保つ。一方、脈拍数は治療終了直後に一過性に上昇するが、その後は速やかに低下し安定 (75/分程度) する。

さらに Af の有無により血圧と脈拍数に変動があるか検討したところ、血圧は収縮期・拡張期とも影響を受けないが、脈拍数は明らかに影響があり、Af 合併群では Af 非合併群よりも平均で 5.8/分、脈拍数が多くなる事が判明した。

1) 発症機序別の血圧・脈拍数の推移：

E 群 (380 例) と A+L 群 (120 例) を比較したところ、A+L 群は E 群より収縮期血圧が経過を通じて有意に高かった。一方、脈拍数については判定できなかった。というのも Af 合併率が E 群では 65%、A+L 群では 7% と差があったためである。

2) 著効例および悪化例の血圧・脈拍数の推移：

著効群の特徴としては、sBP は治療終了直後より速やかに低下し、4 時間後以降も低い血圧を維持(sBP 135~138mmHg)、脈拍数も同様(P 70~73/分)であった。

一方、悪化群は治療開始直前の sBP が有意に高かった。

3) 症候性脳出血合併例の血圧の推移：

脳出血の合併は 119 例 (19.8%) でみられた。うち 22 例 (3.6%) が症候性であり、そのうち 16 例 (73%) が脳塞栓症であった。

症候性脳出血患者では、t-PA 治療開始直前の sBP および脈拍数が有意に高く、また治療直後の拡張期血圧 (dBP) が一時的に上昇、さらに 12 時間後の収縮期血圧が一時的に上昇する、といった 4 つの特徴が抽出された。

4) t-PA 治療前後の血圧値とその臨床経過：

t-PA 治療開始直前の sBP を 120mmHg 未満の群から 180mmHg 以上の群まで、20mmHg 間隔で 5 群に分割し、治療前と治療後の NIHSS を比較した。すると治療前 NIHSS は 120mmHg 未満群 (14.5 点; 36 例) と 180mmHg 以上群 (14.6 点; 34 例) とが若干高かったが、120mmHg \leq sBP < 140mmHg 群 (13.4 点; 132 例)、140mmHg \leq sBP < 160mmHg 群 (13.4 点; 208 例)、160mmHg \leq sBP < 180mmHg 群 (13.3 点; 190 例) と他の 3 群間では有意差はなかった。ところが 24 時間後の NIHSS は 120mmHg 未満群 (11.7 点)、120mmHg \leq sBP < 140mmHg 群 (8.4 点)、140mmHg \leq sBP < 160mmHg 群 (9.9 点)、160mmHg \leq sBP < 180mmHg 群 (11.6 点)、180mmHg 以上群 (13.9 点) と明らかな差異がみられた。さらにこの値は 3 ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS) と相関していた。以上より、rt-PA 治療開始直前の sBP は低すぎても高すぎても予後不良であり、最も予後良好なのは、120mmHg \leq sBP < 140mmHg 群であることが判明した。

同様に 24 時間後および 1 週間後の sBP に基づいて検討したところ、sBP が低いほど 3 ヶ月後の mRS が良好であることが判明した。

5) 来院時重症高血圧患者の臨床経過：

rt-PA 治療前に静注降圧薬を使用した患者とは、来院時もしくは rt-PA 治療前の血圧が 185/110mmHg 以上であったことを意味

する。このような患者数は 164 例、内訳は脳塞栓症が 98 例、アテローム血栓性およびラクナ梗塞が 41 例であった。

静注降圧剤を要した群では、悪化群が 39 例 (23.8%) ; なお全体の悪化群の割合は 18.4%)、著効群が 19 例 (11.6%; 同 19.8%)、さらに症候性脳出血は 9 例 (5.5%; 同 4.4%) であった。血圧は収縮期・拡張期ともに経過を通じて高かった。しかし 24 時間後の NIHSS を比較すると、静注降圧剤を要した群では 10.9 (159 例)、要さなかった群では 10.3 (401 例) と大差なかった。さらに 3 ヶ月後の mRS も前者が 3.0 (140 例)、後者が 2.6 (381 例) であった。

以上のように、来院時に重症高血圧を呈し、rt-PA 治療のために静注降圧薬を要した群の予後は、予想以上に悪くないという結果であった。

D. 考察 -rt-PA 治療開始時の収縮期血圧が低すぎても高すぎても臨床経過が悪い理由-

rt-PA 治療開始直前の sBP が低すぎたり、逆に高すぎたりした場合に臨床経過が悪い理由として、心不全および症候性脳出血の合併頻度が高いことが考えられた。

そこでまず心不全について検討した。心不全合併例は全体で 51 例 (8.5%) あり、心不全を伴わない例 (532 例) と比して、rt-PA 治療開始前 NIHSS (17.3 対 13.2 点) および後 NIHSS (13.5 対 10.1 点)、3 ヶ月後 mRS (4.0 対 2.5 点)、血漿中 BNP 値 (799 対 203 pg/ml) といずれも悪いことが判明した。

そこで血圧別の心不全合併率を検討したところ、120mmHg 未満群では 16.7% (6/36 例) で心不全を合併しており、全体平均と比して高率であった。

ただし心不全合併率のみからいうと、120mmHg \leq sBP < 140mmHg 群では 13.6%、140mmHg \leq sBP < 160mmHg 群では 6.7%、160mmHg \leq sBP < 180mmHg 群では 4.7%、180mmHg \leq sBP 群では 11.8% であり、3 ヶ月後の mRS とは相関しなかった。

続いて、症候性脳出血の割合を検討した。すると 120mmHg < sBP 群では 2.8% (1/36 例)、120mmHg \leq sBP < 140mmHg 群では 0.8% (1/132 例)、140mmHg \leq sBP < 160mmHg 群では 4.8% (10/208 例)、160mmHg \leq sBP

<180mmHg 群では 3.7% (7/190 例), 180mmHg \leq sBP 群では 8.8% (3/34 例)であった。

以上の事実を勘案すると, 治療後の臨床経過には, 心不全合併率と症候性脳出血合併率とがそれぞれ独立して影響を及ぼしており, そのために rt-PA 治療開始時の収縮期血圧が低すぎても高すぎても臨床経過が悪くなると考えられた。

E. 結論

rt-PA 治療開始直前の収縮期血圧は, 高すぎても低すぎても予後不良であった。これには心不全合併率と症候性脳出血合併率とが影響を及ぼしていると考えられた。最も予後良好なのは, 120mmHg \leq sBP <140mmHg 群であった。

また治療 24 時間後以降の収縮期血圧は, 低いほど予後良好であった。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため, 省略する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kario K. (他 7 名, 8 番目)

Short Sleep Duration is an Independent Predictor of Cardiovascular Events in Japanese Hypertensive Patients. Arch Intern Med. 2008; 168: 2225-2231.

2) Kario K. (他 7 名, 8 番目)

Can Ischemic Stroke be Caused by Acute Reduction of Blood Pressure in the Acute Phase of Cardiovascular Disease? J Clin Hypertens. 2008; 10: 34-42.

2. 学会発表

1) Kario K. Role of Sympathetic hyperactivity in the Kidney in uncontrolled Morning Hypertension with Microalbuminuria: The Japan Morning Surge-1 (JMS-1) study. Jpn Circ J. 2008; 72(Suppl 1): 45-46.

第 72 年次学術集会, 福岡, 2008 年 3 月 28 日-30 日。

2) 苅尾 七臣. 早朝高血圧の抑制と臓器保護効果 -心腎連関の観点より-. Program 72: 691. 第 72 年次学術集会, 福岡, 2008 年 3 月 28 日-30 日。

3) Kario K. New Concepts in the Management of Blood Pressure: Morning Surge and Masked Hypertension. Korean Circulation Journal. 2008; 38: 248. Korean Society of Circulation, Pusan, 2008.4.19.

4) Kario K. Perspectives of Blood Pressure-Related CV risks. Time for focus on morning hypertension. J of Hypertension. 2008; 26 (Suppl 1): S534. 22nd Annual Scientific Meeting and Exposition, Berlin, 2008.6.14-19.

5) Kario K. Update on epidemiology of cardiovascular diseases. Epidemiology of hypertension-Growing evidence of blood pressure measured out of clinic. J of Hypertension. 2008; 28 (Suppl 1): 277. 22nd Annual Scientific Meeting and Exposition, Berlin, 2008.6.14-19.

6) 苅尾 七臣. 血圧の評価とリスク. 抄録集; 31. 第 31 回日本高血圧学会総会, 札幌, 2008 年 10 月 9-11 日。

7) 苅尾 七臣. 早朝血圧 Up to Date:

早朝細動脈リモデリングから始まる Cardiovascular Continuum 全過程への関与. 抄録集; 238. 第 31 回日本高血圧学会総会, 札幌, 2008 年 10 月 9-11 日。

8) 苅尾 七臣. 早朝高血圧の交換神経抑制と臓器保護効果 -心腎連関の観点より-. 抄録集; 228. 第 31 回日本高血圧学会総会, 札幌, 2008 年 10 月 9-11 日。

9) 苅尾 七臣. ABPM を用いたパーフェクト 24 時間降圧. 抄録集; 150. 第 31 回日本高血圧学会総会, 札幌, 2008 年 10 月 9-11 日。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

無し。

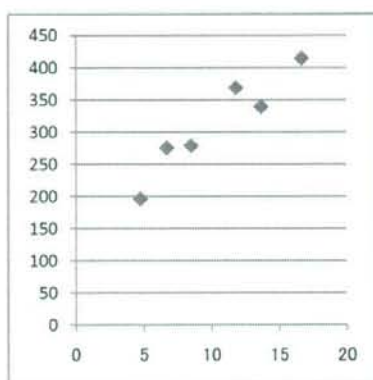
	前NIHSS 人数	後NIHSS 人数	3M後mRS 人数	BNP 人数					
心不全なし	532例(88.7%)	13.22	532	10.14	503	2.54	468	202.7	188
心不全あり	51例(8.5%)	17.29	51	13.49	47	3.98	47	798.7	28
不明	17例								

	前NIHSS	後NIHSS	3M後mRS	BNP	
心不全なし	532例(88.7%)	13.22	10.14	2.54	202.7
心不全あり	51例(8.5%)	17.29	13.49	3.98	798.7

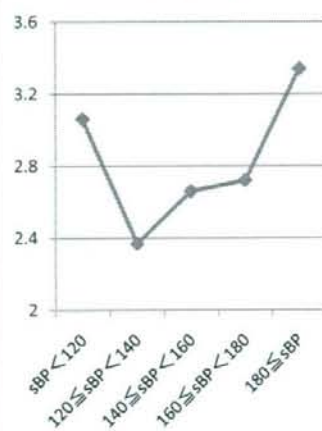
症例数	心不全合併割合(%)	BNP値平均	人数		
sBP < 120	6	16.66667	414.11	13	
120 ≤ sBP < 140	18	13.63636	338.92	54	
140 ≤ sBP < 160	14	6.730769	275.96	69	
160 ≤ sBP < 180	9	4.736842	196.55	71	
180 ≤ sBP	4	11.76471	368.84	11	
合計	600	51	8.5	278.61	218

BNPと心不全の関係

横軸: 心不全の割合
縦軸: BNP値

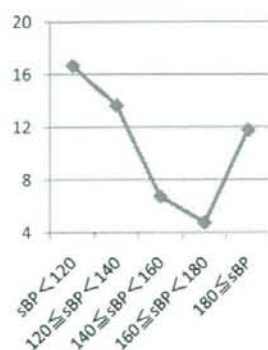


3M後mRS

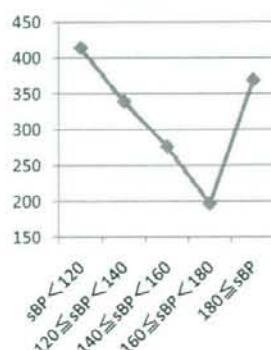


症例数	脳出血合併%	症候性脳%			
sBP < 120	6	16.66667	1	2.777778	
120 ≤ sBP < 140	23	17.42424	1	0.757576	
140 ≤ sBP < 160	45	21.63462	10	4.807692	
160 ≤ sBP < 180	39	20.52632	7	3.684211	
180 ≤ sBP	6	17.64706	3	8.823529	
合計	600	119	19.83333	22	3.666667

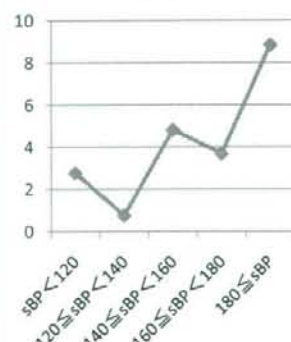
心不全合併率



BNP値平均

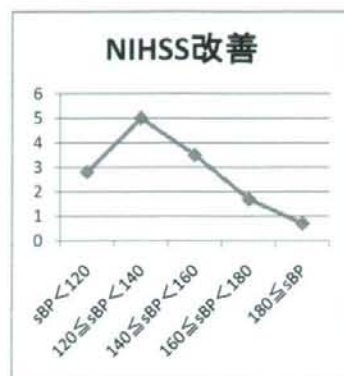


症候性脳出血合併率



	脳出血なし	脳出血あり	割合(%)	うち症候性割合(%)
心不全合併なし	532	427	105	19.73684
心不全合併なし	20	3.759398		
心不全合併なし	51	40	11	21.56863
心不全合併なし	1	1.960784		
心不全合併不明	17	3		1
心不全合併不明	600	467	119	22

	前NIHSS	後NIHSS	NIHSS改善
sBP < 120	14.5	11.7	2.8
120 ≤ sBP < 140	13.4	8.4	5
140 ≤ sBP < 160	13.4	9.9	3.5
160 ≤ sBP < 180	13.3	11.6	1.7
180 ≤ sBP	14.6	13.9	0.7



組織プラスミノゲン・アクティベータ（t-PA、アルテプラゼ）静注療法施行脳梗塞患者
への急性期危険因子管理・後続抗血栓療法の実態と治療成績との関連に関する
後ろ向き多施設共同研究

閉塞病変の影響に関する研究

分担研究者 中川原謙二 中村記念病院脳神経外科部長

研究要旨

国内 10 施設で 2005/10 月～2008/7 月に IV-tPA 治療を受けた連続 600 例を対象として、IV-tPA 療法 3 ヶ月後の転帰（mRS）に対する閉塞病変の影響について検討した。脳梗塞病型では、ラクナ梗塞の転帰が良好で、心原性脳塞栓症（CE）とアテローム血栓性脳梗塞（ATBI）とを比較すると、転帰良好（mRS0,1）の頻度は同程度であったが、前者で死亡（mRS6）の頻度が高かった。脳梗塞サイズは、転帰に対して有意に影響する因子であり、小梗塞・中大梗塞とも CE と ATBI の転帰良好の頻度は同程度であった。梗塞出現部位では、ATBI による皮質枝梗塞と CE による穿通枝梗塞の転帰は比較的良好で、皮質枝＋穿通枝梗塞の転帰はいずれの病型でも不良であった。責任閉塞血管病変では、中大脳動脈（M1,M2）閉塞症の転帰は比較的良好で、内頸動脈（ICA）閉塞症の転帰は不良であった。また、M1,M2 閉塞症では CE よりも ATBI の転帰が良好であったが、ICA 閉塞症ではこの傾向は見られなかった。

A. 研究目的

国内基幹施設における IV-tPA（0.6 mg/kg 静注）療法認可後の治療の現状を調査し、国内市販後調査では十分検討できなかった治療後の転帰に影響する様々な因子（閉塞病変、t-PA 後の抗血小板療法などの後続療法、耐糖能障害、頭蓋内出血、血圧・脈拍、エダラボン、発症前抗血栓薬投与、心房細動、スタチンなど）について調査し検討することを研究目的とした。

B. 研究方法

試験デザインは後ろ向き多施設共同観察研究とし、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 療法を受けた連続 600 例について調査した。本研究班の中央事務局（国立循環器病センター内科脳血管内科）が各研究班員の意見を集約して決定したデータベースのワークシートを電子媒体で各班員に配布し、データの収集を行った。このデータベースをもとにして、本分担研究では、IV-tPA 療法の 3 ヶ月後の転帰に対する閉塞病変の影響について検討した。登録症例 600 例のうち、

データベースにて発症3ヵ月後の modified Rankin Scale (mRS)が確定された527例の治療成績をベースラインデータとして、閉塞病変の影響を評価した。

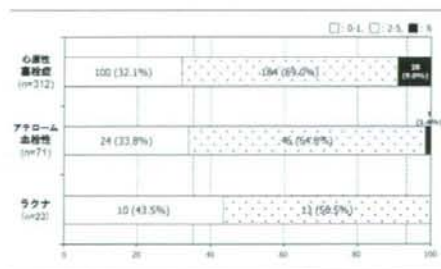
(倫理面への配慮)

本研究は、研究対象者の自発的同意と協力によりおこない、いずれの段階においても同意の撤回が可能であり、拒否による不利益は生じないこととした。また、全ての研究協力は、研究内容等を施設内の掲示板に掲示・広報するインフォームド・コンセントに基づいて行われ、個人情報の秘密は守られることとし、得られた結果は、医学的な目的以外には用いないこととした。

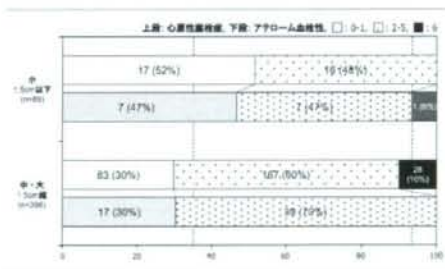
C. 研究結果

対象527例の治療成績をベースラインデータとすると、mRS 0,1 (転帰良好): 185例(35%)、mRS 2,3,4,5: 307例(58%)、mRS 6 (死亡): 35例(7%)であった。

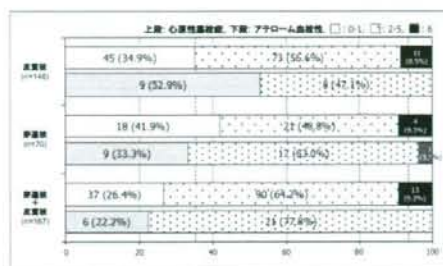
脳梗塞の病型別の治療成績は、心原性塞栓症(CE)312例ではmRS 0,1:100例(32%)、mRS 2,3,4,5: 184例(59%)、mRS 6: 29例(9%)であった。アテローム血栓性脳梗塞(ATBI)71例ではmRS 0,1: 24例(34%)、mRS 2,3,4,5: 46例(65%)、mRS 6: 29例(1%)であった。ラクナ梗塞(LI)23例ではmRS 0,1: 10例(44%)、mRS 2,3,4,5: 13例(57%)、mRS 6: 0例であった(図1)。



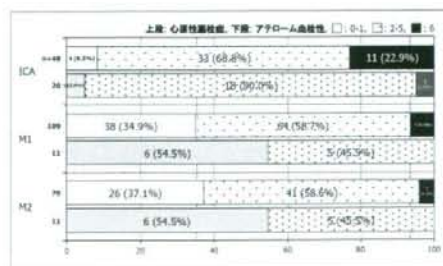
脳梗塞のサイズ別の治療成績を CE と ATBI とで比較すると、CE の場合、小 (1.5cm 以下) では mRS 0,1: 17 例(52%)、mRS 2,3,4,5: 16 例(48%)、mRS 6: 0 例、中・大 (1.5cm 超) では mRS 0,1: 83 例(30%)、mRS 2,3,4,5: 167 例(60%)、mRS 6: 28 例(10%)であった。ATBI の場合、小 (1.5cm 以下) では mRS 0,1: 7 例(47%)、mRS 2,3,4,5: 7 例(47%)、mRS 6: 1 例(6%)、中・大 (1.5cm 超) では mRS 0,1: 17 例(30%)、mRS 2,3,4,5: 39 例(70%)、mRS 6: 0 例であった(図2)。



梗塞出現部位別の治療成績 CE と ATBI とで比較すると、CE の場合、皮質枝梗塞では mRS 0,1: 45 例(35%)、mRS 2,3,4,5: 73 例(57%)、mRS 6: 11 例(9%)、穿通枝梗塞では mRS 0,1: 18 例(42%)、mRS 2,3,4,5: 21 例(49%)、mRS 6: 4 例(9%)、皮質枝+穿通枝梗塞では mRS 0,1: 37 例(26%)、mRS 2,3,4,5: 90 例(64%)、mRS 6: 13 例(9%)であった。ATBI の場合、皮質枝梗塞では mRS 0,1: 9 例(53%)、mRS 2,3,4,5: 8 例(47%)、mRS 6: 0 例、穿通枝梗塞では mRS 0,1: 9 例(33%)、mRS 2,3,4,5: 17 例(63%)、mRS 6: 1 例(4%)、皮質枝+穿通枝梗塞では mRS 0,1: 6 例(22%)、mRS 2,3,4,5: 21 例(78%)、mRS 6: 0 例であった(図3)。



責任閉塞血管病変のうち、内頸動脈 (ICA) 閉塞と中大脳動脈 (M1,M2) 閉塞の治療成績を CE と ATBI とで比較すると、CE の場合、ICA 閉塞では mRS 0,1 : 4 例 (8%)、mRS 2,3,4,5 : 33 例 (69%)、mRS 6 : 11 例 (23%)、M1 閉塞では mRS 0,1 : 38 例 (35%)、mRS 2,3,4,5 : 64 例 (59%)、mRS 6 : 7 例 (6%)、M2 閉塞では mRS 0,1 : 26 例 (37%)、mRS 2,3,4,5 : 41 例 (59%)、mRS 6 : 3 例 (4%) であった。ATBI の場合、ICA 閉塞では mRS 0,1 : 1 例 (5%)、mRS 2,3,4,5 : 18 例 (90%)、mRS 6 : 1 例 (5%)、M1 閉塞では mRS 0,1 : 6 例 (55%)、mRS 2,3,4,5 : 5 例 (46%)、mRS 6 : 0 例、M2 閉塞では mRS 0,1 : 6 例 (55%)、mRS 2,3,4,5 : 5 例 (46%)、mRS 6 : 0 例であった (図 4)。



D. 考察

これまで、IV-tPA 療法の 3 ヶ月後の転帰 (mRS) に対する閉塞病変の影響を詳細に検討した研究は極めて少ない。その第一の

理由として、IV-tPA 療法の治療適応が CT ベースで行われ、閉塞病変の同定を必要としていないこと、第二に IV-tPA 療法がすべての脳梗塞病型に対して有効とされていることが上げられる。しかし、わが国の国内基幹施設では MRI (MRA) が普及し、閉塞病変が IV-tPA 療法の開始前に同定可能となり、発症早期に精度の高い脳梗塞病型診断が可能となって来ている。こうした治療環境の整備を背景として、本調査研究では独自のデータベースが作成され、脳梗塞病型ごとの転帰に加えて、脳梗塞サイズ別、脳梗塞出現部位別、責任閉塞血管病変別の治療成績を、脳梗塞病型ごとに解析することが可能となった。

脳梗塞病型ごとの治療成績を比較すると、ラクナ梗塞の転帰が他の病型よりも良好で、転帰良好 (mRS0,1) の頻度が 44% と、他の病型よりも 10 ポイント前後高かった。心原性脳塞栓症 (CE) とアテローム血栓性脳梗塞 (ATBI) とを比較すると、転帰良好 (mRS0,1) の頻度は 32~34% でベースラインの 35% と同程度であったが、死亡 (mRS6) の頻度は前者で 9% と高く、後者では 1% 台と極めて低かった。このように IV-tPA 療法では、脳梗塞病型ごとに治療成績に差があることが見出された。

脳梗塞サイズを小梗塞 (1.5cm 以下) と中・大梗塞 (1.5cm 超) に分けて治療成績を比較すると、転帰良好 (mRS0,1) の頻度が小梗塞では 50% 前後であったが、中・大梗塞では 30% と低下し、脳梗塞サイズは転帰に対して有意に影響する因子であった。因みに小梗塞・中大梗塞とも CE と ATBI の転帰良好の頻度は同程度であった。

梗塞出現部位を皮質枝領域と穿通枝領域、

皮質枝+穿通枝領域に分類し治療成績を比較すると、ATBIによる梗塞が皮質枝領域に留まる場合やCEによる梗塞が穿通枝領域に留まる場合には転帰良好(mRS0,1)の頻度がそれぞれ53%、42%と高く、転帰は比較的良かったが、皮質枝+穿通枝領域に梗塞が出現した場合には転帰良好(mRS0,1)の頻度は22~26%と低く、いずれの病型でも転帰不良であった。皮質枝+穿通枝領域に梗塞が出現する症例では、内頸動脈や中大脳動脈M1近位部が閉塞し、IV-tPA療法では閉塞血管の早期再開通が得られなかった可能性が示唆される。

責任閉塞血管病変ごとの治療成績を比較すると、中大脳動脈(M1,M2)閉塞症の転帰は、転帰良好(mRS0,1)の頻度がベースラインレベルで比較的良かったが、内頸動脈(ICA)閉塞症の転帰は、転帰良好(mRS0,1)の頻度が10%以下で極めて不良であった。また、M1,M2閉塞症ではCEの転帰良好(mRS0,1)の頻度がベースラインレベルだったが、ATBIの転帰良好(mRS0,1)の頻度は55%と高く、転帰良好であったが、ICA閉塞症ではこのような病型によって転帰が異なる傾向は見られなかった。ICA閉塞症に対するIV-tPA療法は脳梗塞病型によらずその有効性には限界が認められ、今後、Merci-retrieverなどを用いた血管内治療の併用を積極的に検討する必要があると考えられた。

E. 結論

IV-tPA療法3ヵ月後の転帰(mRS)に対する閉塞病変の影響について検討したところ、脳梗塞病型ごとの転帰に差があることが見出された。また、脳梗塞サイズ別、脳梗塞

出現部位別、責任閉塞血管病変別の治療成績も脳梗塞病型ごとに異なることが判明した。ICA閉塞症に対するIV-tPA療法は脳梗塞病型によらずその有効性には限界が認められ、今後、血管内治療の併用などが必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

中川原諲二：アルテプラゼ投与症例と自験例に関する考察，脳卒中 30: 452-454, 2008

中川原諲二：rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針，救急医学 32: 1180-1185, 2008

中川原諲二：rt-PA静注療法の臨床的転帰に及ぼす患者背景因子の影響，脳卒中 30: 782-785, 2008

2. 学会発表

大里俊明、中川原諲二、上山憲司、他：t-PA導入前後における心原性脳塞栓症治療成績の検討(シンポジウム)，第13回日本脳神経外科救急学会 平成20年1月18日~19日 東京

大里俊明、中川原諲二、上山憲司、他：当院におけるt-PA導入前後における心原性脳塞栓症治療成績の検討，第33回日本脳卒中学会総会 平成20年3月20日~22日 京都

中川原諲二：血栓溶解療法の現状と課題

(シンポジウム).
第 31 回日本血栓止血学会学術集会
平成 20 年 11 月 21 日 東京

G. 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

平成20年度厚生労働科学研究(看護医療老年生活管理研究推進研究事業)
「わが国における脳卒中発症予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」
(H20 - 看護医療(生管) - 一般 - 219, 主任研究者 豊田 一朗)

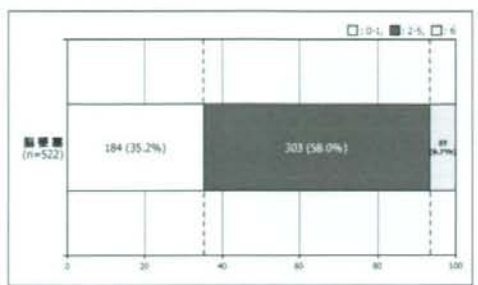
組織プラスミン/ゲン・アクティベータ(t-PA, アルテプラゼ)静注療法施行
脳梗塞患者への急性期治療因子管理・後継抗血栓療法の実験と治療成績
との関連に関する後ろ向き多施設共同研究

t-PA静注療法の転帰に関する検討 — 閉塞病変の影響 —

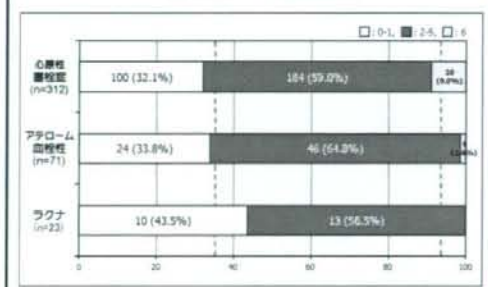
中村記念病院 脳神経外科 脳卒中センター
中川康雄二

2009.02.23 平成20年度 第4回研究会 大塚

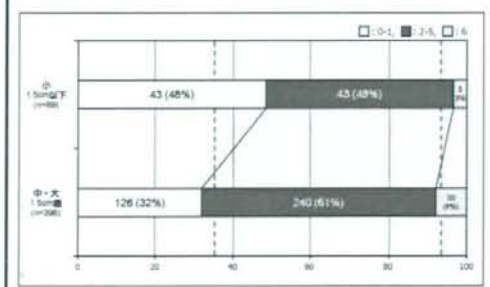
発症3ヶ月後のmRS: 登録症例(522例)の治療成績(ベースライン)



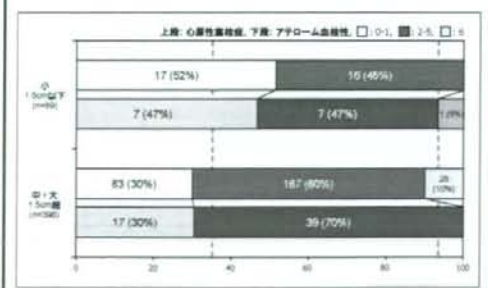
発症3ヶ月後のmRS: 脳梗塞病型の影響



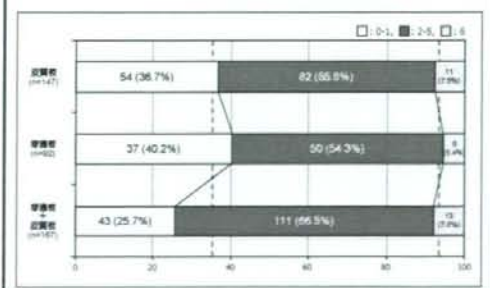
発症3ヶ月後のmRS: MRI (MRA) による梗塞巣の大きさの影響

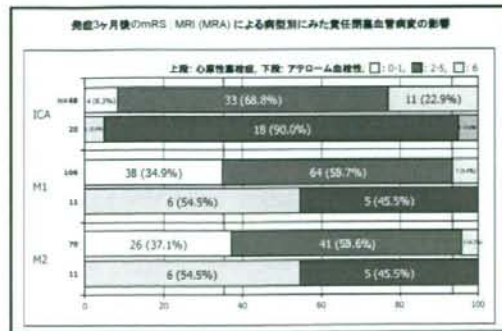
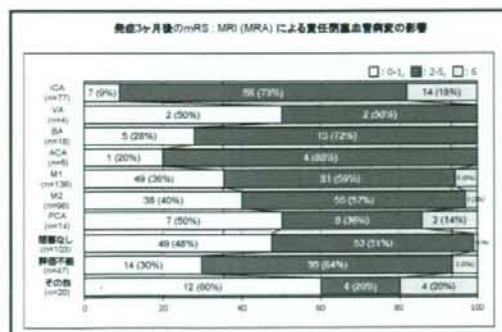
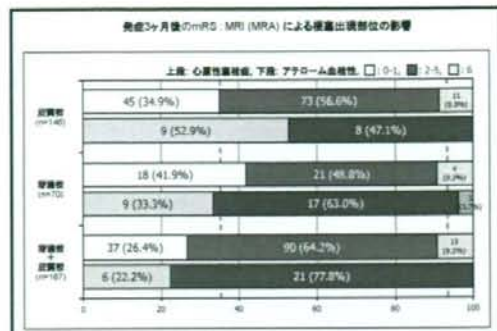
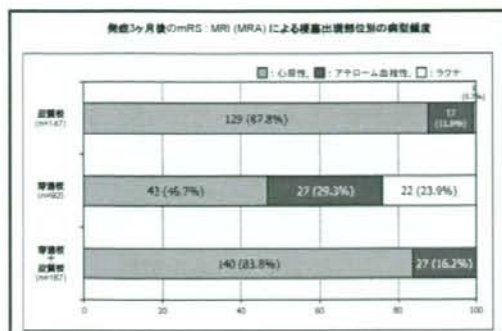


発症3ヶ月後のmRS: MRI (MRA) による病型別に見た梗塞巣の大きさの影響



発症3ヶ月後のmRS: MRI (MRA) による梗塞巣出現部位の影響





結論

- t-PA静注療法後の3ヶ月後の転帰に対する閉塞病変の影響について検討した。
- 脳梗塞病型では、ラクナ梗塞の転帰が良好であった。心原性脳塞栓症とアテローム血栓性梗塞とを比較すると、転帰良好(mRS0,1)の頻度は同等であったが、前者で死亡(mRS6)の頻度が高かった。
- 脳梗塞の大きさは、転帰に対して有意に影響する因子であった。心原性脳塞栓症とアテローム血栓性梗塞の転帰良好(mRS0,1)の頻度は、脳梗塞の大小とも同程度であった。
- 梗塞出現部位では、皮質野よりも穿通野梗塞の転帰がやや良好で、皮質野+穿通野梗塞の転帰は不良であった。皮質野梗塞では心原性脳塞栓症よりもアテローム血栓性梗塞の転帰が良好であった。
- 責任閉塞血管病変では、中大脳動脈(M1, M2)閉塞症の転帰は比較的良く、内頸動脈閉塞症の転帰は不良であった。また、中大脳動脈(M1, M2)閉塞症では心原性脳塞栓症よりもアテローム血栓性梗塞の転帰が良好であったが、内頸動脈閉塞症ではこの傾向は見られなかった。

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

分担研究者 古井 英介 広南病院

研究要旨： 国内基幹施設における IV rt-PA 開始 24 時間以内の抗血栓療法の現状を検討した。抗血栓療法の施行群と非施行群はおおむね臨床的に似通っていた。抗血栓療法は脳出血を増加せず、また転帰に関連しなかった。

A. 研究目的

適正使用刺針において IV rt-PA 開始後 24 時間以内の抗血栓療法は禁止されている。国内基幹施設における IV rt-PA 開始 24 時間以内の抗血栓療法の現状を明らかにする。

B. 研究方法

試験デザインは後ろ向き多施設共同観察研究で、国内 10 施設で 2005 年 10 月から 2008 年 7 月に IV rt-PA を受けた連続 600 例を対象とした。抗血栓療法の施行群と非施行群の 2 群間で、IV rt-PA 前後の臨床指標に関し検討した。

C. 研究結果

抗血栓療法は 52 例 (8.7%) に行われた。単剤 42 例 (ヘパリン 16, アスピリン 9, アルガトロバン 7, ワルファリン 6, オザグレール 2, シロスタゾール 2), 多剤併用 9 例, 内容不明 1 例であった。

IV rt-PA 前の臨床指標では、非施行群に比較して施行群では、女性が有意に多く、投与前の ACPECT-CT 合計点および ACPECT-DWI 合計点が有意に高く、責任病変部位は穿通枝に有意に多かった。これら以外の指標に差はなかった。IV rt-PA 後の臨床指標では、36 時間以内の脳出血、出血の程度 (出血性変化か塊状出血か)、症候性出血、治療後の NIHSS、3ヶ月後の mRS を含む全ての指標で、施行群と非施行群に差はなかった。ただし、施行群では 72 時間以内のインスリン使用が有意に少なかった。

D. 考察

抗血栓療法は主幹動脈に狭窄・閉塞を有するアテローム血栓性脳梗塞の進行予防に使われている可能性が高いと予想したが、施行群と非施行群で、臨床病型、閉塞血管に有意差はなかった。ただし、投与前の CT, MRI で早期虚血変化が小さく、

責任病変部位が穿通枝領域である症例に多く施行されていた。この理由は、このような症例では、抗血栓療法による脳出血の危惧が少ないためと推定した。また、施行群に女性がより多く、72 時間以内のインスリン使用が少なかった理由は不明である。

これらの指標を除くと施行群と非施行群はおおむね臨床的に似通っており、発症 24 時間以内の抗血栓療法によって 36 時間以内脳出血は増加せず、また 3ヶ月後の転帰に関連しないことが明らかとなった。

E. 結論

IV rt-PA 開始後 24 時間以内の抗血栓療法は対象の 8.7% に使用され、このうち 17.3% は多剤併用であった。発症 24 時間以内の抗血栓療法によって、脳出血は増加せず、転帰に関連しなかった。

F. 健康危険情報

なし
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

- 論文発表
なし
- 学会発表
なし
(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。)
- 特許取得
なし
 - 実用新案登録
なし
 - その他
なし

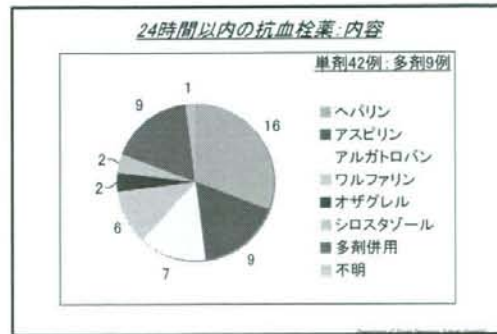
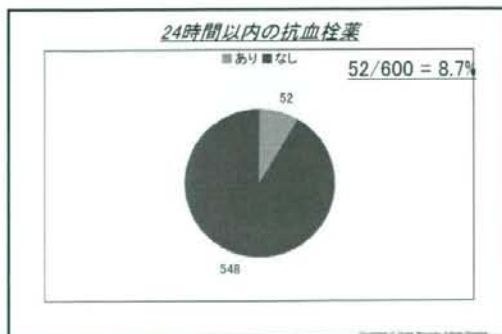

広南病院 Hiroshima Hospital


IV rt-PA開始24時間以内の抗血栓薬・血栓溶解薬
 財団法人広南会 広南病院 脳血管内科
 古井英介
 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
 第4回会議
 2009年2月27日(3月16日修正)
 千里ライフサイエンスセンター(大阪)

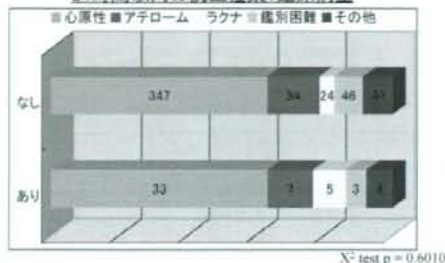
背景
 ・治療後24時間以内の抗血栓療法禁止
 rt-PA(アルテプラゼ)静注療法 適正治療指針
 ・抗血栓薬については、24時間後のOTで出血がないことを確認後、
 アスピリンなどの投与を検討する。
 アルテプラゼ適正使用講習会Q&A集 (Version 1-1)
 ・本剤投与後24時間以内に血液凝固阻止作用を有する薬剤(ヘパリン、ワルファリン、カリウム、アルガトロバン等)並びに血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン、オザグレルナトリウム、チクロピジン塩、酸塩、硫酸クロピドグレル等)、血栓溶解薬(ワロキナーゼ等)を投与した場合の安全性及び有効性は検討されていないので、本剤投与後24時間以内は、これらの薬剤を投与しないことが望ましい。本剤投与後24時間以降は、これらの薬剤による標準的治療が実施可能であるが、画像所見で頭蓋内出血の有無を確認すること。
 アルテプラゼ使用上の注意

目的
 ・国内基幹施設におけるIV rt-PA (0.6 mg/kg)開始24時間以内の抗血栓薬・血栓溶解薬に関し検討する
 ・仮説
 ✓それほど使われていないはず
 ✓狭窄・閉塞合併のアテローム血栓性脳梗塞の進行予防に使用されているのでは
 ✓脳出血を増加させるのでは

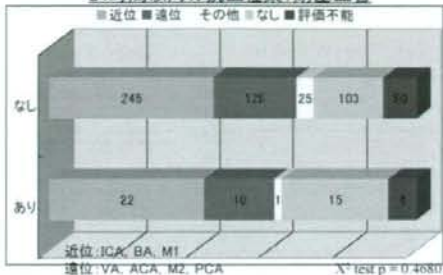
研究方法
 ・試験デザインは後ろ向き施設共同観察研究で、国内10施設で2005年10月から2008年7月にIV rt-PAを受けた連続600例を対象とした。
 ・抗血栓療法の施行群と非施行群の2群間で、IV rt-PA前後の臨床指標に関し検討した。
 ・各臨床指標は、連続変数では分散分析、名義変数では χ^2 検定、順序変数ではWilcoxon/Kruskal-Wallisの検定を用いて、 $p < 0.05$ の場合有意とした。



24時間以内の抗血栓薬：臨床病型



24時間以内の抗血栓薬：閉塞血管



24時間以内の抗血栓薬：頭蓋内出血

頭蓋内出血	数 (n=102)	率 (%)	p value
頭蓋内出血	8 (7.8%)	11 (10.9%)	0.201
硬膜下出血	4 (3.9%)	17 (16.8%)	0.001
硬膜上出血	1 (1.0%)	12 (11.9%)	0.001

24時間以内の抗血栓薬：治療前臨床指標-1

項目	数 (n=102)	率 (%)	p value
性別	49 (48.0%)	53 (51.9%)	0.440
性別 (女性, %)	40 (39.2%)	50 (49.0%)	0.011
年齢	71 (69.6%)	68 (66.7%)	0.607
年齢 (平均)	70.7 ± 14.2	68.3 ± 14.4	0.047
年齢 (標準偏差)	14.2	14.4	0.461
病歴	27 (26.5%)	29 (28.6%)	0.715
脳出血	17 (16.7%)	18 (17.8%)	0.908
脳梗塞	9 (8.8%)	11 (10.8%)	0.179
脳血管性認知症	9 (8.8%)	10 (9.8%)	0.712
心臓病	4 (3.9%)	10 (9.8%)	0.179
心不全	3 (2.9%)	10 (9.8%)	0.002
心房細動	1 (1.0%)	10 (9.8%)	0.002
糖尿病	1 (1.0%)	10 (9.8%)	0.002
高血圧性脳出血	14 (13.7%)	10 (9.8%)	0.200
脳腫瘍	14 (13.7%)	10 (9.8%)	0.200
脳動脈瘤	14 (13.7%)	10 (9.8%)	0.200
脳脊髄液循環障害	10 (9.8%)	10 (9.8%)	0.979
脳脊髄液循環障害 (軽度)	10 (9.8%)	10 (9.8%)	0.984
脳脊髄液循環障害 (重度)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.984

24時間以内の抗血栓薬：治療前臨床指標-2

項目	数 (n=102)	率 (%)	p value
既往症	73 (71.6%)	72 (70.6%)	0.891
既往症 (女性, %)	61 (59.8%)	72 (70.6%)	0.016
既往症 (年齢)	33 (32.4%)	30 (29.7%)	0.541
既往症 (年齢)	8 (7.8%)	17 (16.8%)	0.002
既往症 (年齢)	3 (2.9%)	10 (9.8%)	0.001
既往症 (年齢)	4 (3.9%)	12 (11.9%)	0.004
既往症 (年齢)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.975
既往症 (年齢)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0.975
既往症 (年齢)	4 (3.9%)	14 (13.7%)	0.001
既往症 (年齢)	10 (9.8%)	14 (13.7%)	0.001
既往症 (年齢)	1 (1.0%)	14 (13.7%)	0.001
既往症 (年齢)	1 (1.0%)	14 (13.7%)	0.001
既往症 (年齢)	1 (1.0%)	14 (13.7%)	0.001
既往症 (年齢)	1 (1.0%)	14 (13.7%)	0.001

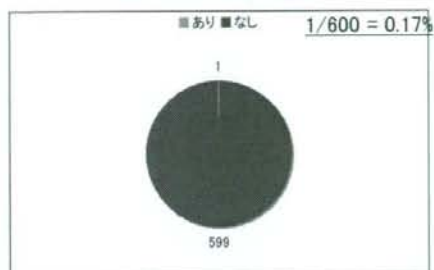
24時間以内の抗血栓薬：治療後臨床指標-1

項目	数 (n=102)	率 (%)	p value
既往症	73 (71.6%)	72 (70.6%)	0.891
既往症 (女性, %)	61 (59.8%)	72 (70.6%)	0.016
既往症 (年齢)	33 (32.4%)	30 (29.7%)	0.541
既往症 (年齢)	8 (7.8%)	17 (16.8%)	0.002
既往症 (年齢)	3 (2.9%)	10 (9.8%)	0.001
既往症 (年齢)	4 (3.9%)	12 (11.9%)	0.004
既往症 (年齢)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.975
既往症 (年齢)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0.975
既往症 (年齢)	4 (3.9%)	14 (13.7%)	0.001
既往症 (年齢)	10 (9.8%)	14 (13.7%)	0.001
既往症 (年齢)	1 (1.0%)	14 (13.7%)	0.001
既往症 (年齢)	1 (1.0%)	14 (13.7%)	0.001
既往症 (年齢)	1 (1.0%)	14 (13.7%)	0.001
既往症 (年齢)	1 (1.0%)	14 (13.7%)	0.001
既往症 (年齢)	1 (1.0%)	14 (13.7%)	0.001

24時間以内の抗血栓薬治療後臨床指標-2

項目	施行群 (n=52)	非施行群 (n=54)	p value
24時間以内の抗血栓薬治療 (n=52)	52 (100%)	0 (0%)	0.001
24時間以内の抗血栓薬治療 (n=54)	13 (25%)	41 (75%)	0.000
脳出血	0 (0%)	1 (1.9%)	0.708
大血管閉塞	0 (0%)	1 (1.9%)	0.477
脳塞栓症	0 (0%)	1 (1.9%)	0.478
脳動脈瘤	0 (0%)	1 (1.9%)	0.708
遠隔脳出血 (n=1, %)	18 (34.6%)	19 (35.2%)	0.980
遠隔脳出血 (n=2, %)	21 (40.4%)	23 (42.6%)	0.974

24時間以内血栓溶解薬



考察

- 抗血栓療法は主幹動脈に狭窄・閉塞を有するアテローム血栓性脳梗塞の進行予防に使われている可能性が高いと予想したが、抗血栓療法の施行群と非施行群の間群で臨床病型、閉塞血管に有意差はなかった。
- 抗血栓療法施行群に女性および72時間以内のインスリン使用が多かったが、その理由は不明である。
- 抗血栓療法施行群に、CT・MRIで早期虚血変化が小さく、梗塞巣が穿通枝領域である症例が多かった。このような症例は、抗血栓療法による脳出血の危険が少ないためであろうと推定した。
- これらの指標を除くと施行群と非施行群は臨床的に似通っており、発症24時間後の抗血栓療法によって36時間以内脳出血は増加せず、また3ヶ月後の転帰に関連しなかった。

結語

- IV rt-PA開始後24時間以内の抗血栓療法は対象の8.7%に使用され、このうち17.3%は多剤併用であった。
- 発症24時間以内の抗血栓療法によって、脳出血は増加せず、転帰に関連しなかった。
- IV rt-PA開始後24時間以内の血栓溶解薬はわずか1例に施行されたのみであった。

分担研究報告書

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 杏林大学医学部 脳神経外科教授

研究協力者

西山和利、栗田浩樹、小林洋和、脊山英徳、岡村耕一、岡野晴子、田中雅樹、山田智美

研究要旨

IV-tPA 療法後の合併症としての脳内出血発症について、市販後調査で得られた10施設600症例を後方視的に解析した。全体での発生率は19%、心源性に多いが年齢・性別・体重、閉塞血管の部位、tPA治療までの時間、ASPECT-CTスコアとは相関しなかったが、ASPECT-DWIスコアとMCA領域の梗塞症例では有意差を認めた。ロジスティック回帰分析では梗塞の大きさ、心疾患、静注直前の降圧薬の使用、24時間後NIHSSスコアで脳出血合併と相関がみられた。広範囲かつ重度の塞栓性閉塞がIV-tPA療法後の脳内出血発症に関与していることが示された。

A. 研究目的

2005年10月に急性期脳梗塞症例に対して組織プラスミノゲン・アクティベータ（t-PA、一般名アルテプラゼ）静注（IV-tPA）療法が適応拡大され、2008年6月現在までに1万症例以上へ使用されている。IV-tPA療法時には、適正使用指針で血圧高値時の対処や治療開始後24時間以内の抗血栓薬投与の禁止が示されているが、血圧、脈拍、体温や血糖値などのコントロール目標や方法、脳保護薬などの併用薬使用、24時間以降の抗血栓薬使用に関する指針はない。我々は厚生労働科学研究費補助金による「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」班（主任研究者：豊田一則）を組織し、超急性期脳血管障害の生理学的・血液学的諸量とその管理の実態や急性期抗血栓療法が、長期予後・再発に及ぼす効果を検証し、脳卒中予後判定に有用な危険因子を同定するとともに、日本人に適切な急性期危険因子管理や抗血栓療法による再発予防戦略を構築している。この研究はIV-tPA療法を受けた症例の急性期危険因子管理や、後療法としての急性期抗血栓療法の実態と、予後・頭蓋内出血合併症との関連を後ろ向きに多施設で調査し、同療法時の適切な血圧、脈拍、各種合併症などの管理方法や、後続療法を明らかにする。特に当施設では、IV-tPA療法と脳内出血の合併に関して様々な側面からの解析を行うことを課題とする。

B. 研究方法

杏林大学附属病院は「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」班の班員が所属するが、その他にも班員が所属する施設（国立循環器病センター、自治医科大学附属病院、中村記念病院、広南病院、聖マリアンナ医科大学附属病院、国立病院機構名古屋医療センター、神戸市立医療センター中央市民病院、川崎大学附属病院、国立病院機構九州医療センター）で、2005年10月から2008年7月にIV-tPA療法を受けた症例を対象とする。方法は、本研究班の中央事務局（国立

循環器病センター内科脳血管内科）が各研究班員の意見を集約して決定したデータベースワークシートを電子媒体で各班員に配布する。各研究班員は、所属施設の対象症例のデータを登録後に中央事務局に返却する。登録するデータは、個人情報特定できないものとし、このデータベースをもとに、頭蓋内出血に係る血液検査データ、バイタルサイン、合併症、画像所見や併用薬剤などを解析する。

（倫理面への配慮）

医学研究及び医療行為の対象となる個人の
人権の擁護

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各施設の掲示板などに掲示する。また、得られたいかなる個人情報について秘密が厳守されることを保証する。

研究対象者またはその家族等から研究への不参加の申し出があれば、そのデータは破棄し、それ以外の研究対象者のデータを用いて研究を行う。ただし、申し出があったときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することが出来ない場合がある。登録データは研究者により厳重に保護されること、臨床成績を医学雑誌などに発表する際には最大限にプライバシー保護に努め、研究対象者の名前や身元などを明らかにするようなことはない。

本研究は以下の4点を満たすため、2007年8月16日に改正された文部科学省・厚生労働省の疫学研究倫理指針に従い、研究対象者からの同意書取得を行わずインフォームド・コンセントを掲示板掲示の方式に簡略化して良いと判断する。すなわち、(1)研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まず、(2)研究内容を掲示板に掲示して広報することが研究対象者の不利益とならず、(3)各対象者から同意書を取得する方法では重症例・死亡例の登録に

概して同意を得がたく、研究結果に大きな歪みを来す危険が高く、(4)本研究の社会的な重要性が高い。

行政機関個人情報保護法に基づく追記事項

1-1) 各班員の所属する施設で方法に記す研究対象者のデータを CD-R や USB メモリに登録する。

1-2) データの管理は解析用 PC1 台で行い、件数は最大 1000 例とする。

1-3) データの保存媒体の安全管理方法：アクセス制御と使用者認証によりシステムは管理し、専用の PC 端末の部屋には施錠による盗難防止とする。

1-4) 匿名化の方法およびそのタイミング：匿名化は各班員の所属する施設からデータを登録する時点で行う。解析ソフトは患者名等個人情報を取得しない。

1-5) 臨床情報も同じく匿名化し、塩川芳昭(脳神経外科)ないし西山和利(第一内科)が管理する。

1-6) 利用目的が変更された場合は、再び倫理委員会に上申する。

研究によって被験者に生じうる危険と不快に対する配慮

本研究は後ろ向き研究として計画され、研究内容は既に診療録等に記載の情報を収集のみである。よって被験者が身体的に危険や不快を被る可能性はないと推定される。他方、被験者の臨床情報が漏出する可能性は否定できないため、これに起因する危険や不快が想定される。これに関しては上記の管理方法を施行することにより合理的範囲内の配慮が得られると考えられる。

C. 研究結果

● 総計 10 施設において IV-tPA 療法を行った症例は総数 600 例であった。そのうち、脳出血の合併のない症例が 484 名、脳出血の合併があった症例は 116 名であった。

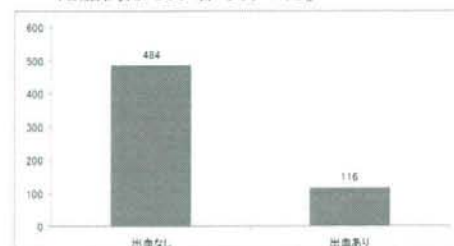


図 1. t-PA 療法における脳出血の有無 (N=600)

● 各 10 施設ごとの脳出血合併率は 7.1%~33.3% であり施設ごとのばらつきが大きかった。

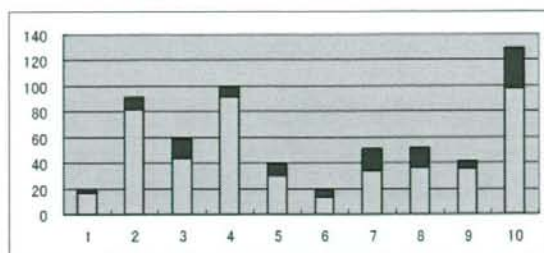


図 2. 各施設における脳出血の有無(赤:出血あり、青:出血なし)

● 年齢・性別・体重と IV-tPA 療法後脳出血との間には統計学的有意差は認めなかった。

表 1. 脳出血の有無と、個人属性との関係

	年齢平均	年齢 SD	体重平均	体重 SD	男性	女性
出血なし (n=478)	71.57	12.24	61.37	20.48	300	178
出血あり (n=116)	72.56	10.02	62.12	19.43	75	41
student t-test	p=0.428		p=0.723			
X 二乗独立性の検定					p=0.786	

● 脳梗塞病型ごとの脳出血合併頻度の比較では心原性で脳出血が多い。

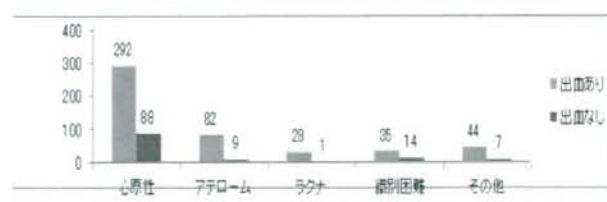


図 3. 脳梗塞病型ごとの脳出血合併の有無

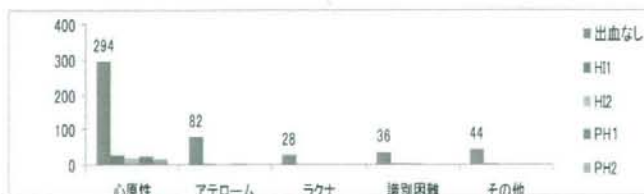


図 4. 脳梗塞病型ごとの脳出血内容

● 脳梗塞病型ごとで、女性では心原性が多く、男性ではアテロームが多かった。