

表2. 脳梗塞病型と脳出血の有無

	心原性	アテローム	ラクナ
出血なし	292	82	28
出血あり	88	9	1

表3. 脳梗塞病型と性別

	男性	女性	合計
心原性	221	156	377
アテローム	67	23	90
合計	288	179	467

- 男性においては、心原性脳塞栓はアテローム血栓よりも脳出血合併が有意に多い。

表4. 男性群における脳梗塞病型（心原性・アテローム）と脳出血の有無

	出血なし	出血あり	合計
心原性	168	53	221
アテローム	59	8	67

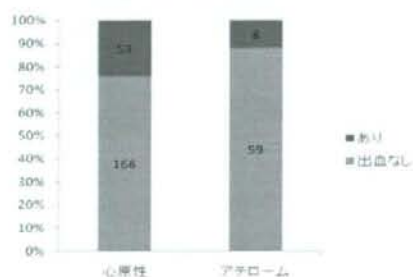


図5. 男性の脳梗塞病型と出血の割合

- 女性では心原性脳塞栓とアテローム血栓の間で出血の有無に差があるとは言えないが、心原性で脳出血が多い傾向が見られた。

表5. 女性における脳梗塞病型（心原性・アテローム）と脳出血の有無

	出血なし	出血あり	合計
心原性	123	33	156
アテローム	22	1	23

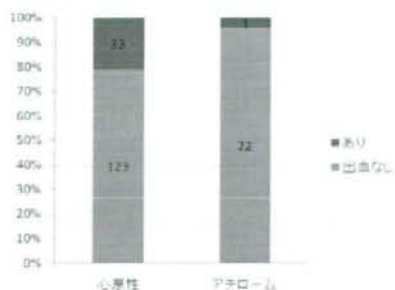


図6. 女性の脳梗塞病型と出血の割合

- 閉塞血管の種類は脳出血合併の頻度とは関連しない。

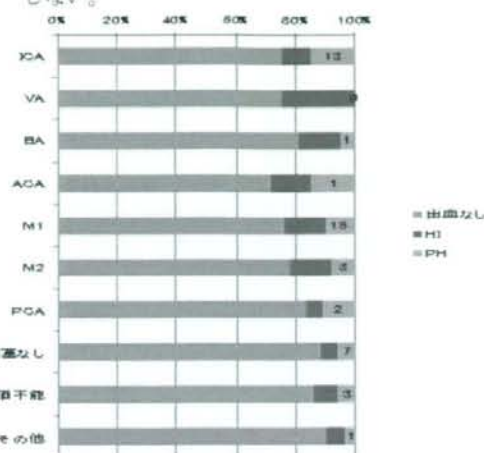


図7. 閉塞血管の部位と脳出血との関係

- t-PA 治療までの時間が「120 分未満」の群と「120 分以上」の群とでは、脳出血合併に関して有意差を認めない。（ χ^2 乗検定 $p=0.220$ ）

表6. t-PA 治療開始までの時間と脳出血の有無

発症から治療までの時間	出血なし	出血あり	合計
180 分以上	26	4	30
120~180 分	351	94	445
60~120 分	97	18	115
60 分以内	4	0	4
合計	478	116	594

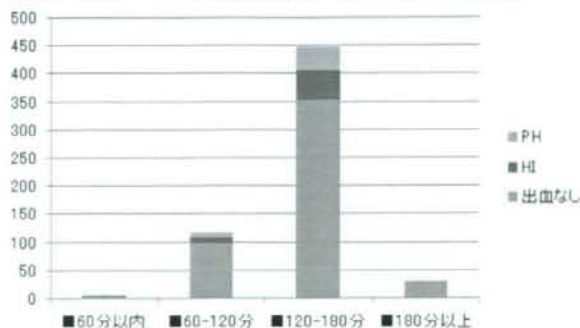


図8. t-PA 開始までの時間と脳出血との関係

- t-PA 療法までの時間を「120 分未満」、「120 分~180 分」、「181 分以上」の3群に分け、脳出血の重症度を「出血なし」「HI」「PH」の3群にわけても、群間に脳出血への相関は認めなかった。

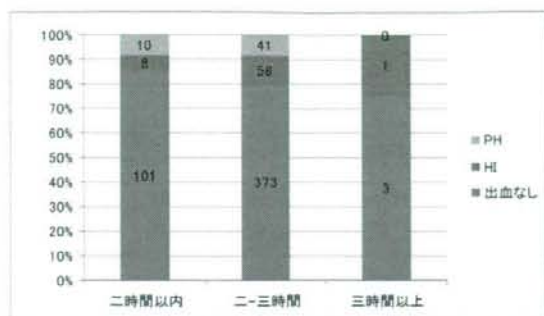


図9. t-PA開始までの3群の時間と脳出血内容との比較

- 脳出血の有無と ASPECT-CT スコアは相関しなかった。(χ²乗検定 p=0.264)

表7. ASPECT-CTの合計点と脳出血の有無

	出血なし	出血あり
平均点	8.83	8.58
SD	1.79	1.57

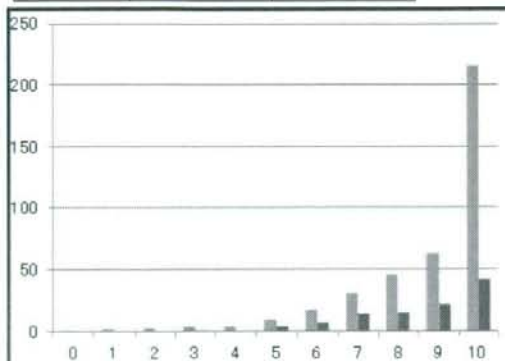


図10. ASPECT-CTの合計点と脳出血の関係

- ASPECT-CTを6点未満と7点以上で2群に分類して脳出血の有無を3群(出血なし、HI、PH)に分けて検定しても、脳出血とASPECT-CTスコアは相関しない。

表8. ASPECT-CTの7点での2分割と脳出血の内容比較

	出血なし	HI	PH
ASPECT 6点未満	39	7	6
ASPECT 7点以上	357	52	40

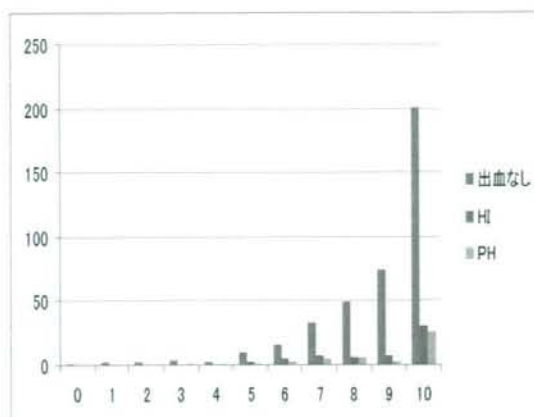


図11. ASPECT-CT 7点での2分割と脳出血の関係

- 脳出血の有無と ASPECT-DWI スコアは有意差を認め、脳出血あり群は脳出血なし群に比較して有意に ASPECT-DWI 合計点が低かった。

表9. ASPECT-DWIの合計点と脳出血合併の有無

	出血なし (n=411)	出血あり (n=104)
平均点	8.611	7.837
SD	2.202	2.282

- 「出血なし」「HI」「PH」の3群での ASPECT-DWI の多重比較を行ったところ、出血なし:HIは p=0.089、出血なし:PHは p=0.007、HI:PHは p=0.553であった。

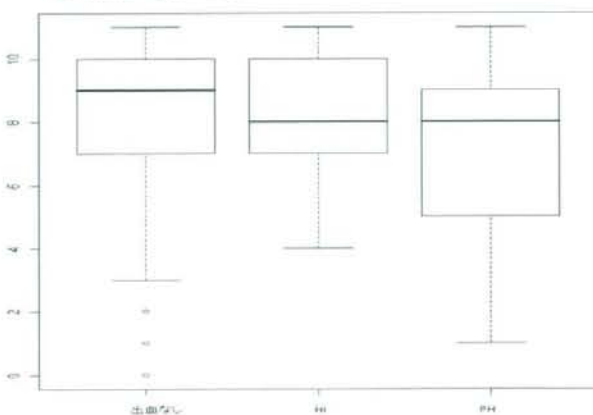


図11. ASPECT-DWI 合計点と脳出血内容との関係

- 梗塞に陥った部位別の脳出血合併頻度をロジスティック回帰分析で検討したところ、病巣がMCA領域にあると脳出血を合併する率が有意に高い。

- 脳出血合併と関連する因子を検討するために次のデータを変数としてロジスティック回帰分析を行った：体重、性別、心原性かどうか、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心疾患、虚血性心疾患、心房細動、弁膜症、心不全、腎障害、発症前の抗血栓薬使用、ASPECT-CTの合計点数、責任病巣の有無、梗塞の大きさ、血糖、クレアチニン、直前降圧剤の使用、24時間以内の降圧剤の使用、抗血栓薬の使用、エダラボンの使用、静注降圧薬の使用、開始時NIHSS合計点、24時間後NIHSS合計点、退院時NIHSS合計点。この検討の結果、脳出血合併と関連する因子は以下の4つであった。

- ① 脳梗塞病巣の大きさが小ではなく中・大 (1.5cm超) であること。
- ② 心疾患を有すること。
- ③ IV-tPA 静注療法直前の降圧薬の使用があること。
- ④ 24時間後NIHSSスコア合計点。

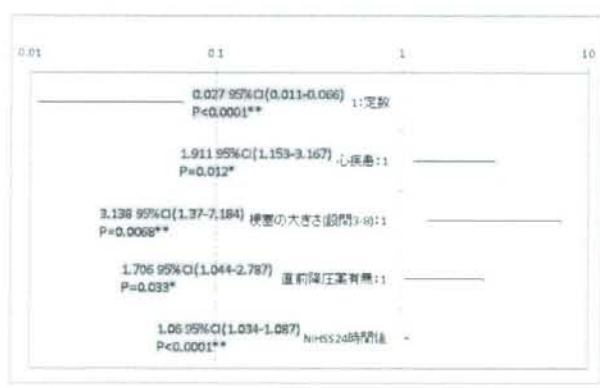


図12. 脳出血に関連する因子 (ロジスティック回帰分析結果)

- 脳出血を「なし」「HI」「PH」の3群に分類し予後 (退院時mRS) との関係を見た結果、群間に差があった。(Kruskal-Wallis の検定 $P<0.0001$)

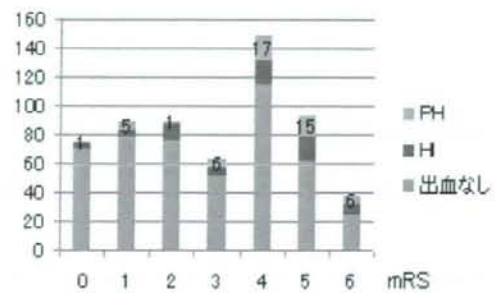


図13. 脳出血重症度と予後 (退院時mRS) との関係

- Steel-Dwass 法による群間多重比較を行った。結果、「出血なし」と比較すると「HI」でも「PH」でも退院時mRSは悪化していた。

出血なし : HI $p=0.001$
 出血なし : PH $p<0.001$
 HI : PH $p=0.37$

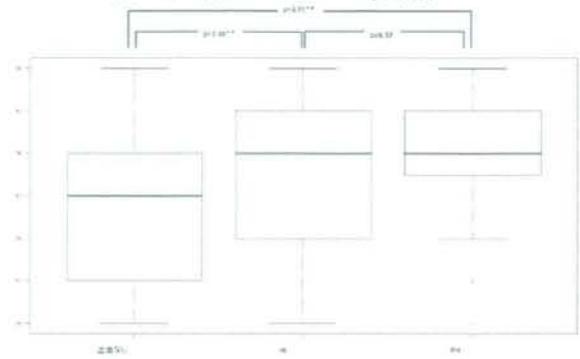


図14. 脳出血内容3群 (出血なし・HI・PH) とmRSの群間多重比較結果 (Steel-Dwass 法)

- 出血なし、HI1、HI2、PH1、PH2 の5群で群間多重比較を行ったところ、出血なしと比較するとHI2を除いたすべての出血で退院時mRSは悪化した。

出血なし : HI 1 $p=0.030$
 出血なし : HI 2 $p=0.180$
 出血なし : PH 1 $p=0.019$
 出血なし : PH 2 $p<0.001$

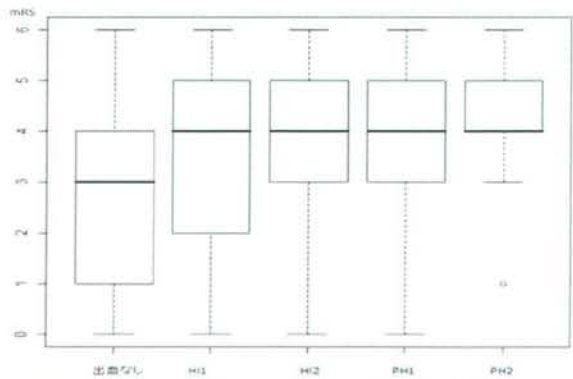


図15. 脳出血内容5群 (脳出血なし・HI1・HI2・PH1・PH2) とmRSの群間多重比較結果 (Steel-Dwass 法)

D. 考察

今回の研究では IV-tPA 療法実施症例を 600 例集積し、脳出血の合併の観点から臨床研究を行いえた。その結果、脳出血の頻度と、年齢・性別・体重などの個人属性とは rt-PA 療法後の脳出血とに関連しないことがわかった。特に高齢者では脳出血の合併が懸念される傾向があるが、今回の研究ではこの仮説は否定された。一方で、病型ごとに検討すると、男性においては心原性脳梗塞はアテローム血栓よりも脳出血を合併しやすいことが証明された。また女性においては同様の傾向を認めたが、有意差を証明するには至らなかったのは症例数の少なさに起因するものと考察される。一般に心原性脳塞栓では閉塞血管再開通時に出血性梗塞を発症しやすいが、今回の結果はこれに関連する可能性がある。脳出血を合併する症例は心疾患の既往を有する頻度が高いことが示されたが、これは心疾患による心原性脳塞栓の症例の頻度が増加し、心原性脳塞栓は脳出血と相関することに由来する可能性もある。

脳梗塞発症から IV-tPA 療法までの時間は、治療指針としては 180 分以内と厳格に規定されている。また治療までの時間が長くなるほど脳出血の合併が多くなる懸念が一般的であるが、今回の検討では治療までの時間が「120 分未満」の群と「120 分以上」の群とでは、脳出血合併に関して有意差なかった。また「120 分未満」、「120 分～180 分」、「181 分以上」の 3 群に分け、脳出血の重症度を「出血なし」「HI」「PH」の 3 群にわけて検討しても、群間に脳出血への相関は認めなかった。このことから IV-tPA 療法の開始時間は脳出血合併には関係がないともいえようが、今回の症例では 180 分を超える症例はわずかであり、かつ 180 分を超えていたとしても比較的短時間に留まっており、これらが影響している可能性が高い。

閉塞血管の部位・種類と脳出血の有無とは相関しなかった。一方で ASPECT-CT は脳出血合併とは相関せず、ASPECT-DWI 合計点は脳出血と相関した。即ち脳出血あり群は、脳出血なし群に比較して、有意に ASPECT-DWI 合計点が低かった。これは脳梗塞の範囲

が広範であることが脳出血と関連すること、さらには脳梗塞の範囲を推定するのに ASPECT-DWI は有用であるが、ASPECT-CT は感度の問題から有用でないことを示唆する。ロジスティック回帰分析においても、脳出血合併は脳梗塞巣が「小」ではなく「中・大」であることと相関しており、脳梗塞の大きさが脳出血合併と相関することがわかる。脳梗塞の部位別の脳出血合併頻度では、病巣が左右いずれにおいても MCA 領域に生じている際に脳出血を合併する率が有意に高かった。

またロジスティック回帰分析では、脳出血を生じた場合には退院時 mRS が悪化することが示された。これは HI レベルの軽微な脳出血であっても機能予後の悪化を示唆しており、脳出血の合併を可能な限り防止することの重要性を認識させる結果である。

E. 結論

IV-tPA 療法の合併症として脳出血の合併は最も重要なものであるが、それと関連する因子についての検討を行ったところ、上記のような様々な関連因子を抽出することが出来た。様々な統計処理方法を用いることで更なる検討を要するが、IV-tPA 療法実施時に脳出血を合併しやすくする因子を抽出できたことと、脳出血を合併した際には出血が軽微であっても予後が不良となることが証明できたことは、実地臨床の場において極めて重要である。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

論文発表

1. 脊山英徳、栗田浩樹、西山和利、山田深、塩川芳昭、松本由美、加藤雅江、山口芳裕：杏林大学病院における大都市型 Stroke Unit の新規開設における戦略—tPA 静注療法施行体制確立の観点から。脳卒中の外科 36: 470-474, 2008
2. 栗田浩樹、脊山英徳、山口竜一、西山和利、岡野晴子、山田深、門馬博、松本由美、下斗

米友美、新名由利子、加藤雅江、塩川芳昭、山口芳裕：脳卒中センターの開設が大学病院の脳卒中診療をどのように変えたか—杏林大学の経験。Mt Fuji Workshop on CVD 26: 76-79, 2008

3. 脊山英徳、栗田浩樹、西山和利、山田深、塩川芳昭、松本由美、加藤雅江、山口芳裕：杏林大学病院における大都市型 stroke unit の新規開設と今後の展望。Neurosurg Emerg 2008; 13:p15-20.
4. 新名由利子、山田深、岡崎雅代、松本由美、齊藤友美、西山和利、栗田浩樹、今福圭子、岡島康友、山口芳裕：脳卒中ユニットにおける看護師を中心とした摂食機能療法。脳卒中 31: 23-28, 2009
5. 大石知瑞子、松田剛明、西山和利、園生雅弘、栗田浩樹、千葉厚郎、山口芳裕：ATT (advanced triage team) と SCU 導入の初期・2次救急診療への影響と、神経内科医の救急医療での役割についての検討。日本神経救急学会誌 2009 in press
6. 山田深、栗田浩樹、西山和利：連携バス実例集3 (急性期) 都市型脳卒中診療連携の一例。「脳卒中リハビリテーション連携バス」。東京。医学書院。2007。p87-92
7. 西山和利：診療科からみた歩行障害・内科：脳血管障害 (梗塞、出血)。「歩行障害ハンドブック」三木隆己、嶋田裕之 (編集) 2009年1月20日。p138-151。東京。真興交易 (株) 医書出版部

学会発表

1. Kurita H, Shiokawa Y, Seyama H, Nishiyama K, Yamada S, Momma H, Matsumoto Y, Shimotomai Y, Yamaguchi Y: Urgent/early surgery for ruptured cerebral arteriovenous malformations (AVMs): 10-year-experience in a critical care/stroke center. The 3rd Japanese-Korean Joint

Stroke Conference (JKJSC) (06/11/25-26 Jeju, Korea)

2. Kurita H, Shiokawa Y, Seyama H, Nishiyama K, Yamada S, Momma H, Matsumoto Y, Shimotomai Y, Yamaguchi Y: Urgent/early surgery for ruptured cerebral arteriovenous malformations (AVMs): 10-year-experience in a critical care/stroke center. The 8th International conference on cerebrovascular surgery (ICCVS2006) (06/11/30-12/3 Taipei, Taiwan)
3. 脊山英徳、野末恭子、栗田浩樹、西山和利、岡野晴子、塩川芳昭、山口芳裕：当院で rt-PA 静注療法施行体制をとった 100 例の検討、第 66 回日本脳神経外科学会総会 2007 年 10 月 3 日-5 日、東京
4. 西山和利、脊山英徳、岡野晴子、山田智美、栗田浩樹、山田深、松田剛明、松本由美、岡島康友、塩川芳昭、千葉厚郎、山口芳裕：本邦における現状の tPA 静注療法運用の問題点に関する検討、第 49 回神経学会総会、横浜、2008 年 5 月 15 日-17 日
5. 本田有子、脊山英徳、栗田浩樹、西山和利、山田深、塩川芳昭、山口芳裕：杏林大学病院脳卒中センターで施行した tPA 静注療法 89 例の解析、第 67 回日本脳神経外科学会総会、2008 年 10 月 1 日-3 日、盛岡、岩手
6. 野沢絵理、小林洋和、西山和利、佐藤研隆、栗田浩樹、山田深、千葉厚郎、山口芳裕：rt-PA 静注療法後の頭蓋内出血合併に関する検討、第 34 回日本脳卒中学会総会、島根、2009 年 3 月 20 日-22 日
7. 野末恭子、栗田浩樹、脊山英徳、西山和利、岡野晴子、山田智美、山田深、松本由美、塩川芳昭、山口芳裕：当院脳卒中センターで 14 ヶ月間に施行した rt-PA 静注療法 53 例の治療成績、第 103 回日本脳神経外科学会関東支部、2007 年 9 月 8 日、東京
8. 横矢重臣、脊山英徳、山田深、西山和利、栗

田浩樹、塩川芳昭、山口芳裕：杏林大学脳卒中センターにおける高齢者へのtPA療法：効果と安全性についての検討、第21回日本老年脳神経外科学会、東京、2008年1月30日-31日

9. 木内善太郎、西山和利、脊山英徳、岡野晴子、河合拓也、山田智美、山田深、松本由美、栗田浩樹、山口芳裕：脳出血における早期痙攣発作発現の臨床的検討：特に視床出血、被殻出血に注目して、第33回日本脳卒中学会総会、京都、2008年3月20日-22日
10. 石田幸平、山田深、門馬博、境哲生、前田直、栗田浩樹、西山和利、松本由美、岡島康友、山口芳裕：アルテプラゼ（t-PA）静注療法後の高次脳機能障害とリハビリテーション介入、第33回日本脳卒中学会総会、京都、2008年3月20日-22日
11. 岡村耕一、西山和利、岡野晴子、山田深、栗田浩樹、塩川芳昭、山口芳裕：心原性脳塞栓症における超急性期抗凝固療法の評価、第67回日本脳神経外科学会総会、2008年10月1日-3日、盛岡、岩手

H. 知的財産の出願・登録状況予定を含む

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他 無



厚労科研H20-看護器等(生醫)-一般-019
2009年2月27日・大阪

rt-PA静注療法に関する大規模後視研究 ～脳出血の合併に関して～

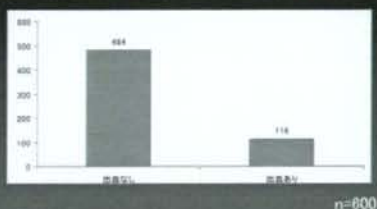
杏林大学附属病院脳卒中センター
西山和利
山田智美
小林洋和
杏林大学医学部脳神経外科学教室
塩川芳昭 (班員)

背景・目的・方法

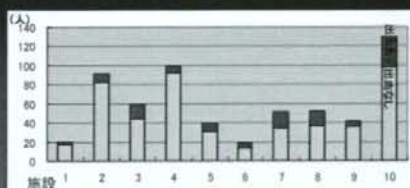
- > 本邦でのrt-PA静注療法はそのプロトコルにおいて敗血症とは異なっており、大規模な分析を行うことは臨床的意義がある
- > 脳卒中診療の拠点病院10施設での登録を行い、後方的研究を行う
- > 本邦におけるrt-PA静注療法が認可されて以来、2008年7月までに当該施設において実施されたすべてのrt-PA療法症例を登録・調査
- > 杏林大学附属病院脳卒中センターでは、rt-PA静注療法実施例における「脳出血」を中心に検討

結果

すべての脳出血の合併の有無



施設ごとの症例数・脳出血の有無



脳出血の合併率は7.1%～33.3%
施設ごとのばらつきが大きい

年齢・性別・体重とrt-PA療法後の脳出血との間には統計学的有意差は認めない

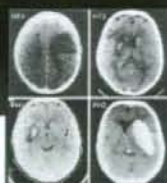
	年齢 平均	年齢 標準偏差	体重 平均	体重 標準偏差
出血なし n=478	71.57	12.24	61.37	20.48
出血あり n=116	72.56	10.02	62.12	19.43

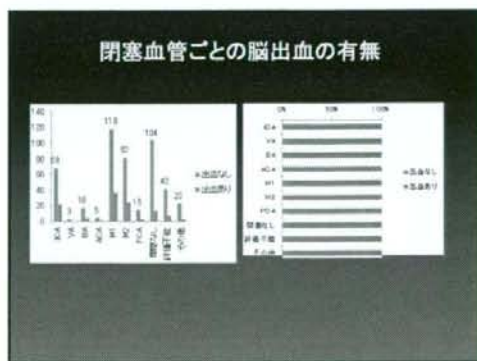
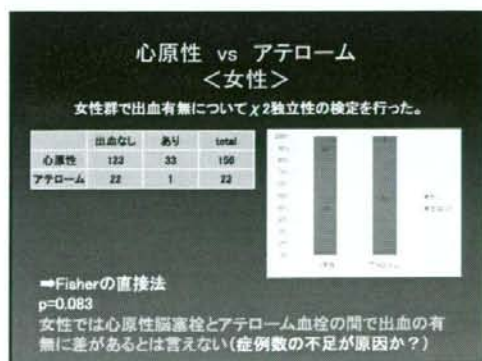
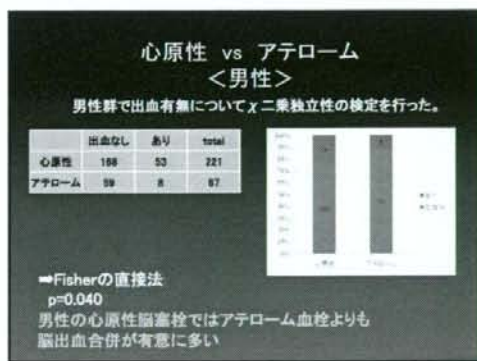
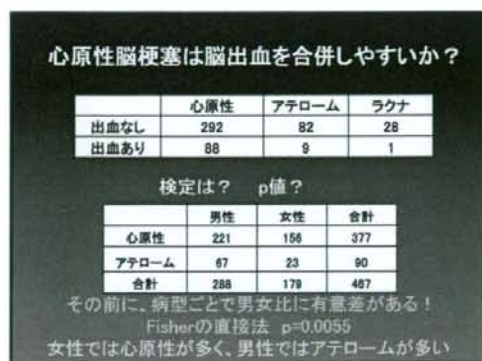
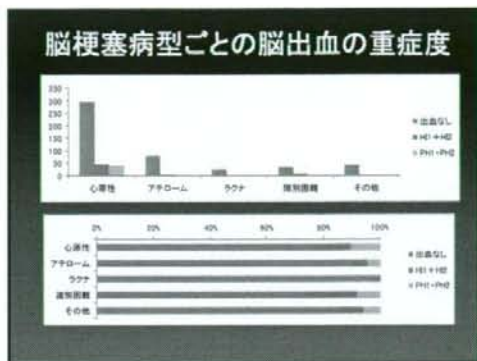
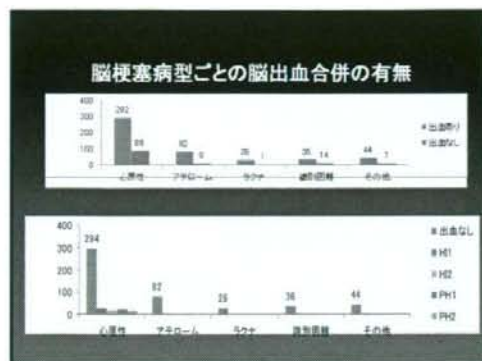
student t-test p=0.428 p=0.723

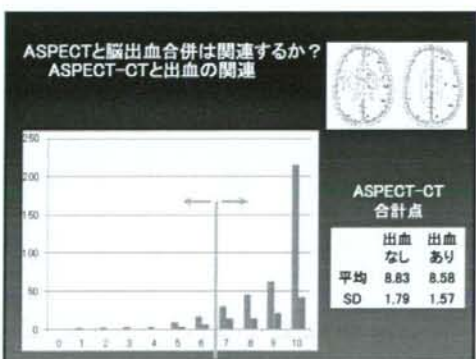
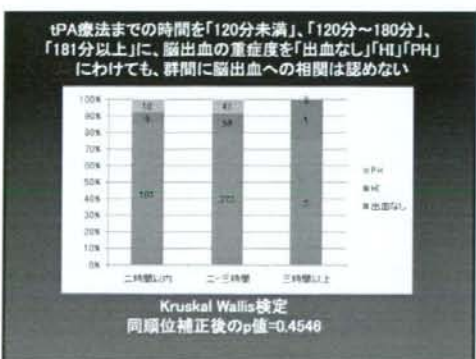
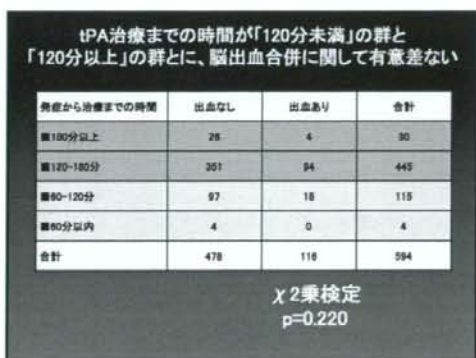
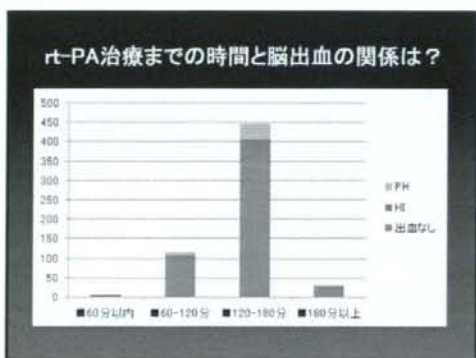
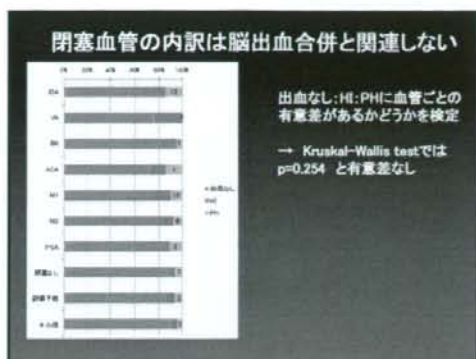
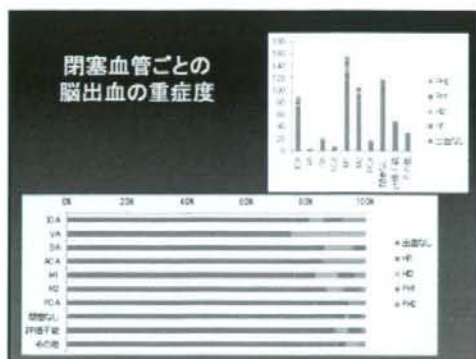
	男性	女性
出血なし n=478	300	178
出血あり n=116	75	41

χ^2 検定
p=0.786

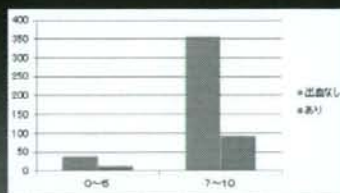
脳出血の重症度の内訳





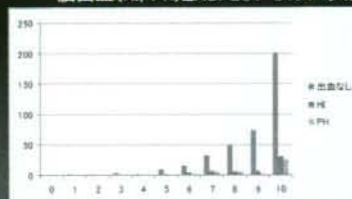


ASPECT-CTと脳出血の関連
脳出血の有無とASPECT-CTは相関しない



χ^2 乗検定
p=0.264

ASPECT-CTを6点未満と7点以上で2分すると
脳出血(HI, PH)とASPECT-CTスコアは相関しない



	出血なし	HI	PH
ASPECT7未満	39	7	6
ASPECT7以上	357	52	40

Mann-WhitneyのU検定
p=0.439

ASPECT-DWIと脳出血の関係
脳出血の有無でASPECT-DWIは有意差を示す

	出血なし (n=411)	出血あり (n=104)
平均	8.811	7.837
SD	2.202	2.282

student t-testでp=0.0016

Mann-WhitneyのU検定で同順位補正後p=0.0006
脳出血あり群は脳出血なし群に比較して有意に
ASPECT-DWI合計点が低い

「出血なし」「HI」「PH」の3群でのASPECT-DWIの比較

Kruskal-Wallis test
p=0.002

いずれかの群間に有意差がある！

→ Steel-Dwasa法による群間多重比較
3群(出血なし, HI, PH)間の多重比較
出血なし : HI p=0.089
出血なし : PH p=0.007
HI : PH p=0.553



梗塞部位別の出血頻度
病巣がMCA領域では脳出血を合併する率が有意に高い

部位	出血数	出血割合	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率	有病率
L 脳実質	112	0.027	112	0.027	0.027	0.027	0.027	0.027
R 脳実質	104	0.024	104	0.024	0.024	0.024	0.024	0.024
R ACA-MCA領域	49	0.047	49	0.047	0.047	0.047	0.047	0.047
R MCA-MCA領域	10	0.010	10	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
R PCA-MCA領域	1	0.001	1	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
L 脳実質	112	0.027	112	0.027	0.027	0.027	0.027	0.027
L ACA-MCA領域	12	0.012	12	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012
L MCA-MCA領域	23	0.023	23	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023
L PCA-MCA領域	1	0.001	1	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
L 脳実質	112	0.027	112	0.027	0.027	0.027	0.027	0.027
L ACA-MCA領域	12	0.012	12	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012
L MCA-MCA領域	23	0.023	23	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023
L PCA-MCA領域	1	0.001	1	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
L 脳実質	112	0.027	112	0.027	0.027	0.027	0.027	0.027
L ACA-MCA領域	12	0.012	12	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012
L MCA-MCA領域	23	0.023	23	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023
L PCA-MCA領域	1	0.001	1	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
L 脳実質	112	0.027	112	0.027	0.027	0.027	0.027	0.027
L ACA-MCA領域	12	0.012	12	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012
L MCA-MCA領域	23	0.023	23	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023
L PCA-MCA領域	1	0.001	1	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

ロジスティック
回帰分析

r-tPA静注療法後の脳出血の有無と相関する因子の検討
ロジスティック回帰分析で検討した項目

因子	脳出血の有無
体重	血糖
性別	クレアチニン
心原性かどうか	直前降圧剤の使用
高血圧	24時間以内の降圧剤の使用
糖尿病	抗血栓薬の使用
脂質異常症	エタラポンの使用
心疾患	静注降圧剤の使用
虚血性心疾患	開始時NIHSS合計点
心室細動	24時間後NIHSS合計点
弁膜症	退院時NIHSS合計点
心不全	
腎障害	
発症前の抗血栓薬使用	→ ステップワイズ法により 変数選択
ASPECT-CTの合計点数	
責任病巣の有無	
梗塞の大きさ	

ロジスティック回帰分析で脳出血の有無と 관련된 因子



梗塞の大きさと出血



ロジスティック回帰分析で脳出血の有無と 관련된 因子



脳出血の合併と関連する因子
～ロジスティック回帰分析～

- 脳梗塞病巣の大きさが小ではなく中・大であること
- 心疾患を有すること
- rt-PA静注療法直前の降圧薬の使用があること
- 24時間後NIHSSスコア合計点

脳出血と予後 (退院時mRS)との関係



脳出血を「なし」「H」「PH」の3群に分け、退院時mRSについてKruskal-Wallisの検定を行うと、群間に差がある ($P < 0.0001$)

Steel-Dwass法による群間多重比較
「出血なし」と比較すると「HI」でも「PH」でも退院時mRSは悪化

3群 (出血なし, HI, PH) 間の多重比較

出血なし : HI $p=0.001$
出血なし : PH $p<0.001$
HI : PH $p=0.37$

5群 (出血なし, HI1, HI2, PH1, PH2) 間の多重比較

出血なし : HI1 $p=0.030$
出血なし : HI2 $p=0.180$
出血なし : PH1 $p=0.019$
出血なし : PH2 $p<0.001$



まとめ

◆本邦におけるt-PA静注療法実施症例600例に関して、脳出血の合併の観点から臨床研究を行った。

- ◆心原性脳梗塞はアテローム血栓よりも脳出血を合併しやすい。
- ◆脳梗塞巣が小さいことは脳出血を合併しにくい。
- ◆ASPECT-DWIは脳出血合併と相関するが、ASPECT-CTは相関しない。
- ◆脳梗塞病変が中大脳動脈領域にあることは脳出血の合併と相関するが、責任血管と脳出血の間には相関を認めない。
- ◆治療直前の降圧療法の実施歴、心疾患の有ることは脳出血の合併と相関する。
- ◆脳出血の合併は、その重症度と関わらず、退院時mRS(機能予後)不良と相関する。

◆今後も統計処理方法等を変えることに更なる検討を要する。

謝辞

杏林大学附属病院脳卒中センター

- 青山 英徳 (脳神経外科 医師)
- 岡野 晴子 (神経内科 医師)
- 岡村 耕一 (脳神経外科 医師)
- 内堀 歩 (神経内科 医師)
- 宮崎 泰 (神経内科 医師)
- 浅井 小夜子 (神経内科 秘書)
- 山岸 有子 (脳神経外科 秘書)
- 井上 裕美子 (脳神経外科 秘書)
- 栗田 浩樹 (脳神経外科 医師)

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

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
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

分担研究者 長谷川泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科 教授

研究要旨

研究班に参加した 10 施設が共同で共通の様式で後方視的に調査した 600 例の組織プラスミノゲンアクチベータ(tPA)静注療法施行患者のデータについて、糖尿病が転帰に与える影響に関する解析を行った。その結果、tPA 静注直前の血糖値が高いほど静注後症候の増悪を呈する可能性が高くなることが明らかとなった。tPA 静注後の増悪を予測する上で、血糖値がどの程度有用な情報かについて、血糖値を予測モデルに入れた場合の精度上昇を 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ないことが明らかとなった。すなわち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。tPA 施行直前の血糖値を急速に正常化させることが、静注後の増悪回避につながるか否かについては、介入試験を要すると思われた。

A. 研究目的

組織プラスミノゲンアクチベータ(tPA)静注療法における、静注前の諸因子と転帰との関連を明らかにすることにより、最良の転帰をもたらす方策を考察することが可能と思われる。班員の施設が共同で共通の様式によって後方視的に調査した 600 例の tPA 静注療法施行患者のデータをもとに、糖尿病と転帰に関する検討を行った。

B. 研究方法

対象は、参加10施設でtPA静注療法が行われた連続600例（男377例、女223例、平均年齢71.8±11.8歳）で、臨床病型は、心原性脳塞栓症380例（63.3%）、アテローム血栓性脳梗塞91例（15.2%）、ラクナ梗塞39例（4.8%）その他の脳梗塞および病型不明が100例（16.7%）であった。脳梗塞初発例は80.7%であった。糖尿病は18.3%に見られ、このうち発症前の治療としてインスリンを使用していたもの8.2%、経口糖尿病薬を使用していたものが40.9%であった。

CTはtPA静注前に99.2%に施行されMRIのみでtPA静注を施行されたものは5例（0.8%）であった。MRIを投与前に行ったものは88.3%であり、CTとMRIの2つの検査をtPA前に施行した症例が多かった。tPAは発症後平均2時間21分±29分で投与され、

83.7%にエダラボンが併用されていた。出血性梗塞となったものは119例（19.8%）で、このうち症候性であったものは22例（3.7%）であった。

患者転帰として、1) 出血性梗塞、2) 症候性出血性梗塞、3) 24時間後のNIHSS増悪(>1point)、4) 24時間後のNIHSS高度悪化(>5point)、5) 24時間後のNIHSS 1以上改善、6) 再増悪、7) 3ヶ月後の良好な転帰(mRS<2)の7項目について、年齢、性、高血圧、糖尿病、高脂血症、心原性脳塞栓か否か、IC閉塞か否か、入院時NIHSS(4分位、Q1:0-7、Q2:8-12、Q3:13-18、Q4:19-39)、血糖値、HbA1c値、収縮期血圧値、CT-ASPECT、発症後から静注までの時間(分)を独立変数としたロジスティック回帰分析を行い、糖尿病、高血糖との関連について考察を行った。

(倫理面への配慮)

連結可能匿名化のもとに、各施設のデータが事務局に送付され、データクレンジングを行ったのち、各施設が共同で統計処理を行うもので、個々のデータを取り扱うことはない。本研究は各施設の生命倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

1. 出血性梗塞

心原性脳塞栓症であること、高血圧の既往が有意な関連因子であり、糖尿病や高血糖は関連がなかった(表1)

2. 症候性出血性梗塞

明らかな関連因子はなかった(表2)。

3. 24時間後のNIHSS以上1増悪

静注前血圧値、IC閉塞であること、静注前血糖値が有意な関連を示した(表3)。

4. 24時間後のNIHSS高度悪化(>5)

高脂血症の存在、IC閉塞であること、静注前血糖値が有意な関連を有した(表4)。

5. 24時間後のNIHSS1以上改善

年齢とIC閉塞であることが有意な関連因子であった(表5)。

6. 再増悪との関連

有意な関連因子は見られなかった(表6)。

7. 3ヶ月後mRS<2との関連

年齢、高血圧の既往、IC閉塞であること、投与前のNIH stroke scale scoreが有意な関連を示したが血糖や糖尿病との関連はなかった。また、退院時mRS<2においても同様の結果であった。(表7)

8. tPA静注後の症候悪化を予測する上で直前の血糖値を考慮することに意義はあるか

年齢、性、収縮期血圧、IC閉塞であること、NIH stroke scale、発症から静注開始までの時間(分)を入れたmodel 1と、これに静注開始直前の血糖値を入れたfull model (model 2)で、静注後の増悪予測にどの程度差があるかをROC解析により検討した。図1に示すごとく、Model 1とModel 2のROC曲線下面積(AUC)は各々0.647と0.664で、血糖値の情報を入れても増悪の有無の判断には役立たないものと思われた。

D. 考察

これまで再開通モデルを用いた実験では、再灌流前の高血糖は梗塞体積を増大

させることが知られており、tPA静注療法におけるヒトの検討でも同様の結果が得られている。今回の検討でも、tPA投与前の血糖値が高いほど出血性梗塞を起こしやすく、投与後神経症候が増悪しやすいことがわかった。従来より再灌流モデルにおける高血糖は、再灌流後の組織アシドーシスや酸化ストレスに関与すると推定されてきた。

tPA静注直前の情報として臨床医は、年齢、性、血圧、IC閉塞か否か、神経脱落症状の強さ(NIHSS)、発症から静注までの時間などを重視することが多い。これに血糖値の情報を入れても予測精度はほとんど上がらないことが今回の検討で明らかとなった。すなわち、これらの情報に加えて、静注前の血糖値が高かったとしても、tPA静注療法を躊躇すべきものではないと考えられる。

今回の検討から、tPA施行直前の血糖値が静注後の症候増悪と関連していることは明らかであったが、静注前の血糖値を急速に正常化させることの意義は介入試験を行わない限り言及できない。

E. 結論

tPA静注療法において、静注前の血糖値は静注後の神経症状改善と有意に関連しており、高値であるほど改善はしにくく、増悪する可能性が高くなる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Kato B, Takaishi S, Isahaya K, Sakurai K, Yamada K, Hirayama T, Hasegawa Y. Serum levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 within 24 hours of onset in relation to ischemic stroke subtypes. 6th World Stroke Congress Vienna, Austria, September 25, 2008.
2. Horiuchi M, Shiobara K, Yanagisawa T, Hasegawa Y. The risk factors of arteriosclerosis and stroke in the hemifacial spasm. 6th

World Stroke Congress Vienna, Austria, September 26, 2008.

3. Isahaya K, Hasegawa Y. Relations of inflammatory biomarkers with transesophageal echocardiographic findings in acute stroke patients. The 4th Korean-Japanese Joint Stroke Conference Fukuoka, Japan, November 22, 2008.
4. 櫻井謙三, 高田達郎, 佐々木直, 加藤文太, 高石智, 清水高弘, 山田浩史, 真木二葉, 平山俊和, 長谷川泰弘. アルテプラゼ静注療法効果不良例の検討 発症24時間以内の神経脱落症状の経過から. 脳卒中 30(2): 278, 2008.
5. 吉江智秀, 高田達郎, 佐々木直, 長谷川泰弘. アルテプラゼ静注療法開始時間の遅延に関する因子. 脳卒中

30(2); 277, 2008.

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

研究協力者

- 聖マリアンナ医科大学神経内科 講師
秋山 久尚
聖マリアンナ医科大学神経内科 助教
加藤 貴之

表 1. 出血性梗塞

背景因子	OR	95%CI
心原性脳塞栓症	2.127	1.237-3.659
高血圧症の既往	1.668	1.011-2.752

表 2. 出血性梗塞、症候性

背景因子	OR	95%CI
有意な因子なし		

表 3. iv-tPA24時間後増悪 (NIHSS>1)

背景因子	OR	95%CI
静注前血圧	1.014	1.002-1.026
IC閉塞である	2.292	1.221-4.302
静注前血糖値	1.006	1.000-1.011

表4. iv-tPA24時間後高度増悪 (NIHSS>5)

背景因子	OR	95%CI
高脂血症の存在	3.146	1.466-6.751
IC閉塞である	7.632	3.118-18.681
静注前血糖値	1.007	1.000-1.014

表5. iv-tPA24時間後改善 (NIHSS<1)

背景因子	OR	95%CI
年齢	0.975	0.952-0.997
IC閉塞である	0.496	0.284-0.867

表6. iv-tPA後一旦改善の後増悪

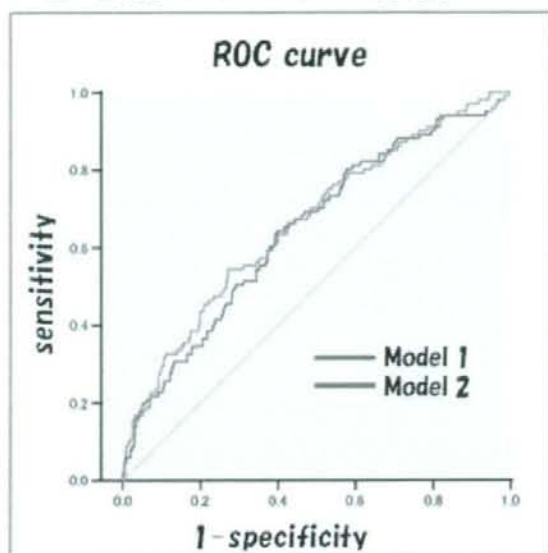
(NIHSS)背景因子	OR	95%CI
有意な因子なし		

表7. 3ヶ月後の良好な転帰 (mRS<2)

背景因子	OR	95%CI
年齢	0.976	0.954-0.998
高血圧の既往	0.607	0.368-1.000
IC閉塞である	0.289	0.120-0.692
投与前NIHSS score		
1 st Quartile (score: 0-7)	1	-----
2 nd Quartile (score: 8-12)	0.702	0.376-1.309
3 rd Quartile (score: 13-18)	0.416	0.217-0.796
4 th Quartile (score: 19-39)	0.210	0.099-0.442

* 退院時mRS<2でも同じ因子が関連

iv-tPA後の症候悪化を予測する上で直前の血糖値を考慮することに意義があるか？



Model1:年齢、性、SBP、IC閉塞、NIHSS、Onset-to-time(分)

Model2:上記に血糖値を入れた full model

検定結果変数	AUC	p value
model1	.647	
model2	.664	n.s.

図1.ROC解析

rtPA静注療法を行った脳梗塞患者への
急性期危険因子管理・抗血栓療法の実態と
治療成績に関する多施設共同研究

～糖尿病～

聖マリアンナ医科大学
神経内科 長谷川泰弘

目 的

rtPA (0.6mg/kg)静注療法認可後の治療の現状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。

対 象

参加10施設でiv-tPA療法を受けた連続600症例。

男性 377例 女性 233例 年齢 71.8 ± 11.8歳

心原性脳塞栓症 380例 (63.3%)、アテローム血栓性脳塞栓 91例 (15.2%)

ラクナ梗塞 39例 (4.8%) 脳動脈瘤・その他 100例 (16.7%)

糖尿病合併例 110例 (18.3%)

組織

国立循環器病センター、自治医科大学病院、中村記念病院、広南病院、
杏林大学病院、聖マリアンナ医科大学病院、名古屋医療センター、
神戸市立中央市民病院、川崎医科大学病院、九州医療センター

解析方法

ロジスティック回帰分析

- 従属変数 1. 出血性梗塞, 2. 症候性出血性梗塞,
(7項目) 3. 24時間後の増悪 (NIHSS > 1 point),
4. 24時間後の高度悪化 (NIHSS > 5 point),
5. 24時間後の改善 (NIHSS > 1 point),
6. 再増悪の有無,
7. 3ヶ月後の良好な転帰 (mRS < 2)

■ 独立変数

年齢、性、高血圧、糖尿病、高脂血症、血糖値、収縮期血圧値、
入院時NIHSS (4分位)、心原性脳塞栓症か否か、IC閉塞か否か、
CT-ASPECT、発症から静注開始までの時間

Logistic Regression Analyses

1. 出血性梗塞

背景因子	OR	95% CI
心原性脳塞栓症	2.127	1.237-3.659
高血圧症の既往	1.668	1.011-2.752

2. 出血性梗塞、症候性

背景因子	OR	95% CI
有意な因子なし		

3. iv-tPA24時間後増悪 (NIHSS > 1)

背景因子	OR	95% CI
静注前血圧	1.014	1.002-1.026
IC閉塞である	2.292	1.221-4.302
静注前血糖値	1.006	1.000-1.011

4. iv-tPA24時間後高度増悪 (NIHSS > 5)

背景因子	OR	95% CI
高脂血症の存在	3.146	1.466-6.751
IC閉塞である	7.632	3.118-18.681
静注前血糖値	1.007	1.000-1.014

5. iv-tPA24時間後改善 (NIHSS > 1)

背景因子	OR	95% CI
年齢	0.975	0.952-0.997
IC閉塞である	0.496	0.284-0.867

6. iv-tPA後一旦改善の後再増悪 (NIHSS > 1)

背景因子	OR	95% CI
有意な因子なし		

7. 3ヶ月後の良好な転帰 (mRS < 2)

背景因子	OR	95% CI
年齢	0.976	0.954-0.998
高血圧の既往	0.607	0.368-1.000
IC閉塞である	0.289	0.120-0.692
投与前NIHSS score		
1 st Quartile (score: 0-7)	1	-----
2 nd Quartile (score: 8-12)	0.702	0.376-1.309
3 rd Quartile (score: 13-18)	0.416	0.217-0.796
4 th Quartile (score: 19-39)	0.210	0.099-0.442

* 連続mRS-2でも同じ因子が関連

t-PA 静注療法における脳保護薬エダラボン併用の意義に関する研究

分担研究者 奥田 聡 国立病院機構名古屋医療センター 神経内科医長

研究要旨：脳保護薬エダラボンはt-PA 静注療法施行例の8割以上の症例で併用されていた。エダラボン併用群は非併用群に比して、退院時および3か月後のmodified Rankin Scale 0,1 の予後良好群が多かったが、統計学的に有意差はみられなかった。Baseline NIHSS に基づいて予後を検討すると NIHSS15-20 の中等症群で併用群の退院時、3か月後の予後が良好で、退院時mRS において統計学的に有意な傾向がみられた。

A. 研究目的

脳保護薬エダラボンは脳虚血時に発生するフリーラジカルを消去することで、細胞障害・血管内皮障害の軽減、脳浮腫の抑制などの効果が期待され、広く臨床で用いられている。t-PA 静注療法（以下t-PA療法）においては再灌流に伴いフリーラジカルの発生が多くなると推測され、従来治療以上にエダラボンの臨床効果が期待される。我々はt-PA療法における脳保護薬エダラボン併用の意義について検討した。

B. 研究方法

対象は本研究班10施設で2005年10月-2008年7月にt-PA療法を受けた600例で、集積されたデータから、エダラボンの使用頻度、エダラボン併用群（以下併用群）、非併用群の特徴、併用群、非併用群における転帰の差、頭蓋内出血の頻度の差などを検討した。

C. 研究結果

600例中、エダラボンは502例83.7%に使用されていた。併用群と非併用群の平均年齢は各71.2歳、74.8歳で、併用群で有意に若かった（ $p=0.005$ ）。発症前のmodified Rankin Scale（以下、mRS）0,1は532例で、このうちエダラボン使用が不明な1例を除く531例で以下の検討を行った。531例におけるエダラボンの使用率は84%で全体とほぼ同じであった。t-PA療法開始時の脳卒中重症度スケールNIHSS（Baseline NIHSS）を4以下、5-9、10-14、15-20、21以上の5段階に分類した場合、非併用群にやや重症群が多かったが、統計学的に有意な差はみられなかった。退院時mRS0,1の割

合は併用群32%、非併用群25%で、併用群で予後良好が多かったが、統計学的に有意差はみられなかった。同様に3ヶ月のmRS0,1の割合は併用群40%、非併用群34%と併用群で予後良好であったが、統計学的な有意差はなかった。頭蓋内出血の割合については全症例で検討し、併用群19%、非併用群24%で、併用群で少なかったが、統計学的有意差はなかった。一方、mRS5,6の割合は併用群、非併用群でそれぞれ退院時18.2%、27%、3か月後17.2%、26%で、併用群で予後不良群が少ない傾向にあった。（退院時、 $p=0.06$ ）（3か月後、 $p=0.075$ ）

Baseline NIHSSに基づき予後を検討すると、NIHSS15-20の群で併用群が非併用群に対してmRS0,1の割合が退院時に16.1%、3ヶ月後に15.3%多く、退院時mRSにおいて統計学的に有意な傾向がみられた（ $p=0.06$ ）。

D. 考察

今回のt-PA静注例では8割以上の症例にエダラボンが併用されており、t-PA療法における脳保護薬への期待が高いことが伺われる。実際に退院時、3か月後とも併用群で転帰良好群は多く、転帰不良群は少なく、また頭蓋内出血も少なかった。今回の検討では非併用群の割合が少なく、十分な統計学的な比較は困難かと思われるが、中等症例でその効果を期待できる可能性が示唆されたのではないかと考える。

E. 結論

t-PA静注療法に脳保護薬エダラボンを併用することは脳梗塞中等症での転帰を改善する可能性がある。