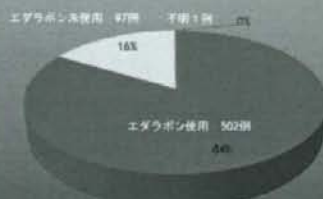


## t-PA静注療法研究 ～エダラボン～

国立病院機構名古屋医療センター 神経内科  
野田智子 奥田 聡

## エダラボンの使用状況 全600例

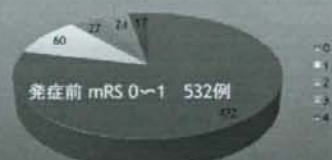


## エダラボン使用の有無 全600例 一年齢一

エダラボン使用群	エダラボン未使用群
平均 71.2歳	平均 74.8歳 *
中央値 72歳	中央値 76歳 **

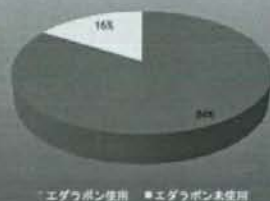
\* t-test  
P=0.025  
\*\* Mann-Whitney's U test  
P<0.0001

## 発症前のmodified Rankin Scale 全600例



予後調査対象：発症前mRS 0～1で、  
エダラボン使用不明の1例を除く531例

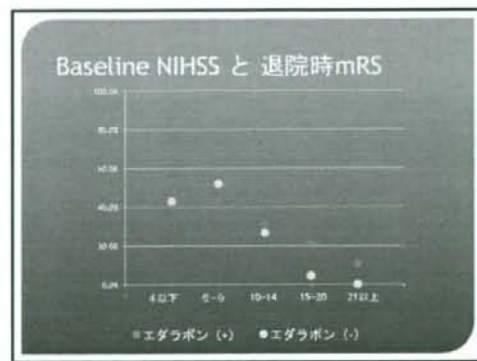
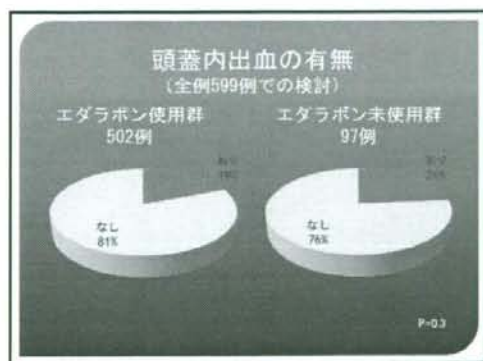
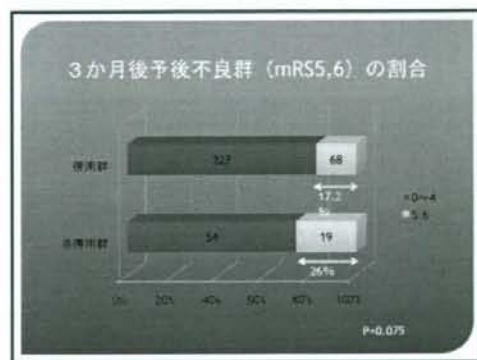
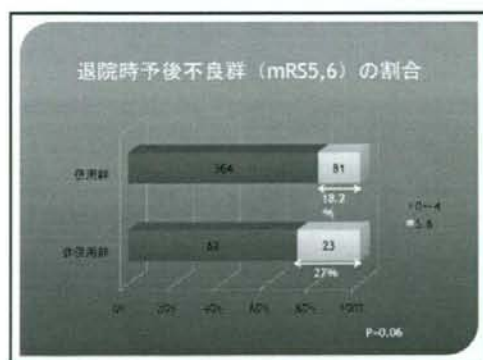
## 予後解析対象531例における エダラボン使用の有無



## 開始時NIHSS



Mann-Whitney's U test  
P=0.29



### 国内治験及びヒストリカルコントロールとの比較



### まとめ

- 今回の試験ではt-PA投与率の84%に臨床標準エダラボンが採用されていた。
- エダラボン使用群と非使用群では使用群で差があった。
- エダラボン使用群と非使用群のt-PA投与開始時のNIHSSの分布に有意差はなかった。
- エダラボン使用群は非使用群に比して、退院時および3か月後のmodified Rankin Scaleで予後良好 (mRS 0-1) の割合が大きかったが、両群で統計学的な有意差はみられなかった。一方、予後不良については退院時、3か月後ともに使用群で少ない傾向がみられた。
- Baseline NIHSSで予後を分類すると、NIHSS15-20の群でエダラボン使用群が非使用群より予後良好の割合が大きかった。

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

分担研究者 山上 宏 神戸市立医療センター中央市民病院 脳外科医長

研究要旨：急性期脳梗塞に対して tPA 静注療法を施行された 600 例を対象に、発症前の抗血栓薬投与の影響を検討した。発症前の抗血小板薬投与は、tPA 静注後の頭蓋内出血および症候性頭蓋内出血発症の独立した危険因子であった。

A. 研究目的

本邦において発症 3 時間以内の急性期脳梗塞に対する tPA 静注療法を施行された症例において、発症前の抗血栓薬投与が頭蓋内出血合併および予後に及ぼす効果を検証すること。

B. 研究方法

2005 年 10 月から 2008 年 7 月までに本研究班の班員が所属する 10 施設で tPA 静注療法を受けた 600 例を対象とし、脳梗塞発症前の抗血小板薬および抗凝固薬の投与と、頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血の発生および 3 ヶ月後の機能予後との関係について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、診療記録等の既存資料のみを用いる観察研究で、「疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示）第 3 の 1 の (2) の ② のイの定義に基づき研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要さない。

C. 研究結果

対象の患者背景は、平均年齢 71.8 ± 11.8 歳、男性 377 例 (62.8%)。脳梗塞病型は心原性脳塞栓症が 380 例 (63.3%) と最も多かった。

脳梗塞発症前に抗血栓薬が投与されていたのは 225 例 (37.5%) で、抗血小板薬が 189 例 (31.5%)、抗凝固薬が 53 例 (8.8%) であった。抗血小板薬の種類ではアスピリンが 159 例 (26.5%) と最も多かった。また、158 例 (26.3%) で抗血小板薬を単剤で、14 例 (2.3%) で二剤併用で投与されていた。

36 時間以内の全ての頭蓋内出血は抗血小板薬を投与されていた例で有意に多く (26.5% vs 16.8%,  $P=0.008$ )、特に二剤併用していた 14 例中 8 例 (57.1%) で頭蓋内出血を合併していた。ロジスティック回帰分析で、頭蓋内出血の独立した危険因子は、心房細動 (OR 2.21,  $P=0.001$ )、発症前抗血小板薬

投与 (OR 1.69,  $P=0.03$ ) および tPA 投与終了時の収縮期血圧 (OR 1.02,  $P=0.009$ ) であった。

症候性頭蓋内出血の合併も抗血小板薬投与例で有意に多く (8.5% vs 1.7%,  $P<0.001$ )、多変量解析では唯一の独立した危険因子であった (OR 6.06,  $P<0.001$ )。

抗血小板薬投与例では、3 ヶ月後の機能予後良好例 (modified Rankin Scale 0-2) が有意に少なかったが (41.6% vs 52.6%,  $P=0.02$ )、独立した危険因子ではなかった。

D. 考察

これまでの海外の報告では、脳梗塞発症前の抗血栓薬投与が頭蓋内出血や症候性頭蓋内出血の危険因子であるかについて、未だ一定の結論は得られていなかった。本研究によって、我が国では抗血小板薬が投与されている例では tPA 静注による頭蓋内出血および症候性頭蓋内出血の合併に注意する必要があることが明らかとなった。

E. 結論

急性期脳梗塞に対する tPA 静注療法において、発症前の抗血小板薬投与は頭蓋内出血および症候性頭蓋内出血の危険因子である。

F. 健康危険情報

(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

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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



平成21年2月27日 千里ライフサイエンスセンター

平成20年度厚生労働科学研究  
(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 第4回重宝  
多施設t-PA登録調査：分担保析結果

### 治療前抗血栓薬投与

神戸市立医療センター中央市民病院  
神経内科・脳卒中センター  
山上 宏

### 目的

発症3時間以内の急性期脳梗塞に  
対するIV-tPA療法において、発症前  
の抗血栓薬投与が頭蓋内出血合併  
および予後に及ぼす効果を検証する  
こと。

### 方法

対象：2005年10月から2008年7月までに「tPA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」の参加10施設において  
IV-tPA療法を施行された600例。

方法：脳梗塞発症前の抗血小板薬および抗凝固薬の  
投与と、頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血の発生お  
よび、退院時と3ヶ月後の日常生活自立度との関  
係について検討した。

### 患者背景

年齢：71.8±11.8歳  
性別：男性 377例(62.8%)  
女性 223例(37.2%)  
発症～tPA静注開始時間：2時間21分±28分

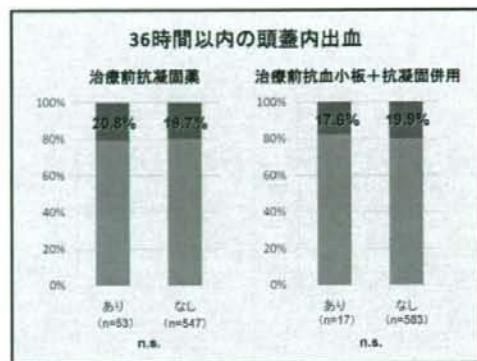
病型：心原性塞栓症 380例 (63.3%)  
アテローム血栓性脳梗塞 91例 (15.2%)  
ラクナ梗塞 29例 (4.8%)  
鑑別困難 49例 (8.2%)  
その他の脳梗塞 51例 (8.5%)

### 治療前抗血栓療法

抗血栓薬投与あり	225例	(37.5%)
抗血小板薬投与	189例	(31.5%)
アスピリン	159例	(26.5%)
チクロピジン	20例	(3.3%)
クロピドグレル	2例	(0.3%)
シロスタゾール	10例	(1.7%)
ジピリダモール	3例	(0.5%)
その他の抗血小板薬	10例	(1.7%)
抗凝固薬投与	53例	(8.8%)
ワーファリン	52例	(8.7%)
ヘパリン	2例	(0.3%)
カプロシチン	1例	(0.2%)

### 治療前抗血栓併用療法

抗血小板薬単剤	158例	(26.3%)
抗血小板薬2剤併用	14例	(2.3%)
抗血小板薬3剤併用	0例	
ワーファリン単独	33例	(5.5%)
ワーファリン+抗血小板薬単独	17例	(2.8%)
ワーファリン+抗凝固薬	2例	(0.3%)
ヘパリン単独	1例	(0.2%)



### 頭蓋内出血に関する因子 (多変量解析)

	Odds Ratio (95%CI)	P
年齢 (/1才)	0.99 (0.97 - 1.02)	0.62
性別 (男性)	1.32 (0.79 - 2.23)	0.29
心臓病あり	2.21 (1.37 - 3.58)	0.001
発症前抗血小板薬投与あり	1.69 (1.05 - 2.71)	0.03
血糖値 (/1mg/dL)	1.00 (0.99 - 1.01)	0.17
NIHSS (/1point)	1.02 (0.98 - 1.05)	0.36
ASPECTS-DWI (/1point)	0.93 (0.84 - 1.03)	0.14
投与終了時SBP (/1mmHg)	1.02 (1.01 - 1.03)	0.009

上記6因子のデータが充足する499例を対象に、ロジスティック回帰分析を行った。

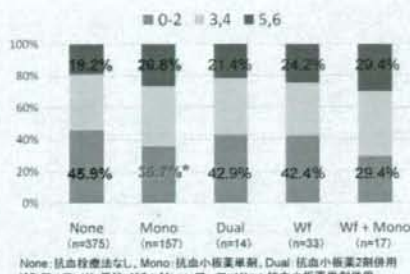


### 症候性頭蓋内出血に関する因子 (多変量解析)

	Odds Ratio (95%CI)	P
年齢(/1才)	0.98 (0.93 - 1.02)	0.26
性別(男性)	1.50 (0.49 - 4.53)	0.48
心房細動あり	1.26 (0.49 - 3.23)	0.63
発症前抗血小板薬投与あり	6.06 (2.22 - 16.5)	<0.001
血糖値(/1mg/dL)	1.01 (0.99 - 1.01)	0.15
NIHSS(/1point)	1.04 (0.94 - 1.07)	0.91
ASPECTS-DWI (/1point)	0.89 (0.73 - 1.09)	0.26
投与終了時SBP (/1mmHg)	1.02 (0.99 - 1.05)	0.06

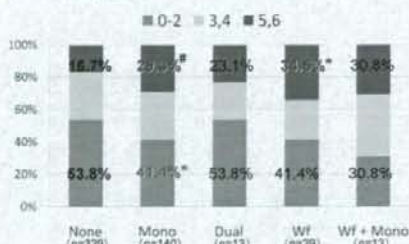
上記8因子のデータが充足する499例を対象に、ロジスティック回帰分析を行った。

### 退院時modified Rankin Scale



None: 抗血栓療法なし, Mono: 抗血小板薬単剤, Dual: 抗血小板薬2剤併用  
WF: ワーファリン単剤, WF + Mono: ワーファリン + 抗血小板薬併用  
\*P < 0.05 vs None

### 3ヶ月後modified Rankin Scale



None: 抗血栓療法なし, Mono: 抗血小板薬単剤, Dual: 抗血小板薬2剤併用  
WF: ワーファリン単剤, WF + Mono: ワーファリン + 抗血小板薬併用  
\*P < 0.05, #P < 0.005 vs None

### 3ヶ月後予後良好(mRS 0-2)に関する因子 (多変量解析)

	Odds Ratio (95%CI)	P
年齢(/1才)	0.96 (0.94 - 0.98)	<0.001
性別(男性)	1.47 (0.93 - 2.32)	0.10
心房細動あり	0.77 (0.50 - 1.20)	0.25
発症前抗血小板薬投与あり	0.75 (0.47 - 1.19)	0.22
血糖値(/1mg/dL)	0.99 (0.99 - 1.00)	0.16
NIHSS(/1point)	0.93 (0.90 - 0.96)	<0.001
ASPECTS-DWI (/1point)	1.19 (1.07 - 1.33)	0.002
投与終了時SBP (/1mmHg)	0.99 (0.98 - 1.01)	0.34

上記8因子のデータが充足する439例を対象に、ロジスティック回帰分析を行った。

### 抗血小板薬とtPA静注療法

Uyttenboogaart M, et al. Arch Neurol. 2006;63(5):607-611

Table 2. Final Logistic Regression Model for Prediction of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in the University Medical Center-Geelong Tissue Plasminogen Activator Registry\*

Variable	Odds Ratio†		P
	95% CI	95% CI	
Age	0.97	0.95-0.99	<.001
Male sex	1.56	0.58-4.31	.38
Stroke type	1.21	0.71-2.06	.48

Table 3. Final Logistic Regression Model for Prediction of Functional Outcome at Day 90 in the University Medical Center-Geelong Tissue Plasminogen Activator Registry\*

Variable	Odds Ratio†		P
	95% CI	95% CI	
Age	0.97	0.95-0.99	<.001
Male sex	1.56	0.58-4.31	.38
Stroke type	1.21	0.71-2.06	.48

Bravo Y, et al. Cerebrovasc Dis. 2008;26(2):126-33

605例の脳梗塞tPA静注治療患者において、発症前の抗血小板薬投与は全てのタイプの頭蓋内出血および症候性頭蓋内出血の発生に関連しなかった。

### 結語

- ✓ 今回の調査において発症前の抗血小板薬投与は、tPA静注療法後の頭蓋内出血および症候性頭蓋内出血の発生に関連する独立した危険因子であった。
- ✓ 発症前の抗血小板薬投与は、3ヶ月後の機能予後不良に関連していたが、独立した危険因子ではなかった。
- ✓ 心房細動を有する患者への抗血小板薬投与は心原性脳塞栓症の発症予防にならないだけでなく、tPA静注療法施行時の頭蓋内出血を増加させるため、出来る限り抗凝固療法を行うべきであると考えられる。



## 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

分担研究者 山上 宏 神戸市立医療センター中央市民病院 脳外科医長

研究要旨：主幹脳動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞に対する tPA 静注療法と血管内治療の治療成績について比較検討した。tPA 静注療法の禁忌例や慎重項目例においても、画像所見や神経症状を参考に血管内治療を行えば予後を改善させる可能性がある。

### A. 研究目的

2005年10月より、本邦において発症3時間以内の急性期脳梗塞に対するtPA静注療法が認可されたが、その適応とならない主幹脳動脈閉塞例に対しては脳血管内治療による血行再建術の有効性が期待される。本研究の目的は、当院におけるrt-PA静注療法と脳血管内治療の成績を比較し、特に後者における予後予測因子を明らかにすることである。

### B. 研究方法

2005年10月から2008年5月までの32ヶ月間に、当院で主幹脳動脈閉塞に対して発症3時間以内にtPA静注療法を施行した39例（tPA群）と、血管内治療を施行した79例（IVR群）について、患者背景、画像所見、神経症状、3ヶ月後の予後について検討した。（倫理面への配慮）

本研究は、診療記録等の既存資料のみを用いる観察研究で、「疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示）第3の1の(2)の②のイの定義に基づき研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要さない。

### C. 研究結果

IVR群においてrt-PA静注療法の適応とならなかった理由の半数以上が発症3時間以降の来院であり、その他のほとんどはt-PA静注の禁忌項目あるいは複数の慎重項目に合致した症例であった。

IVR群ではtPA群に比し、発症から治療開始までの時間が長く（ $14.5 \pm 25.9$  vs  $2.3 \pm 0.6$  時間、 $P=0.004$ ）、心原性塞栓症が少なく（ $67.1$  vs  $84.6\%$ 、 $P=0.05$ ）、内頸動脈/脳底動脈閉塞が多かった（ $44.3$  vs  $23.1\%$ 、 $P=0.03$ ）。年齢、性別、入院時NIHSSは両群間で差がなかった。

重篤な頭蓋内出血は、IVR群で4例（ $5.1\%$ ）、tPA群では4例（ $10.5\%$ ）で生じたが、統計学的には差がなかった。

発症3ヶ月後のmodified Rankin Scale(mRS)が良好(mRS 0-2)であった頻度はIVR群でtPA群よりも少ない傾向にあった（ $35.4\%$  vs  $51.3\%$ 、 $P=0.11$ ）。IVR群で予後良好を予測する独立した因子は、入院時NIHSSと入院時MRI拡散強調画像による脳梗塞病変の大きさであった。また、IVRによって完全または部分再開通を得た52例中27例（ $51.9\%$ ）では3ヶ月後のmRSが0-2であった。

### D. 考察

急性期脳梗塞に対するtPA静注療法は、出血性合併症を回避するために禁忌や慎重投与がいくつか設定されている。また、そもそも発症3時間以降の症例には投与が出来ない。しかしながら、このような症例であっても血管内治療によって早期に主幹脳動脈閉塞の再開通が得られれば、tPA静注療法に近い予後改善効果が得られると考えられる。

### E. 結論

急性期脳梗塞に対するtPA静注療法の適応外・慎重投与重複例においても、臨床症状やMRI拡散強調画像所見を参考に血管内治療を施行すれば、予後を改善できる可能性がある。

### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表  
第27回The Mt. Fuji Workshop on CVD  
（平成20年8月30日、仙台）  
第34回日本脳卒中学会（発表予定）  
（平成21年3月22日、松江）

### 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



心房細動を有する急性脳梗塞患者における rt-PA 静注療法に関する研究

分担研究者 木村 和美 川崎医科大学附属病院教授

研究要旨：rt-PA 静注療法は、脳梗塞患者の転帰を改善することが知られている。しかしながら、心房細動は rt-PA 静注療法後の転帰不良と関連があると報告されている。我々は、後ろ向き多施設共同研究により、心房細動を有する急性脳梗塞患者における rt-PA 後の転帰について検討した。結果、心房細動を有する急性期脳梗塞患者において rt-PA 療法後の転帰は、心房細動を有さない患者と比べて著効例も少なく転帰不良であった。

A. 研究目的

心房細動を有する急性脳梗塞患者における遺伝子組み換え組織プラスミノーゲンアクチベーター(recombinant tissue plasminogen activator; rt-PA) 静注療法後の転帰について検討する。

B. 研究方法

後ろ向き多施設共同観察研究。対象は、2005年10月から2008年8月にrt-PA 静注療法を受けた患者。心房細動の有無により、心房細動群と非心房細動群にわけた。神経徴候の改善度および退院時の転帰について比較検討した。

(倫理面への配慮)

研究対象者の自発的同意と協力により行い、いずれの段階においても撤回可能。個人情報の秘密は守られる。

C. 研究結果

245例(男性161例、平均年齢71.4歳)が本研究に登録された。心房細動群は111例(45%)であった。心房細動群は、非心房細動群と比較し、高齢(74.0 vs. 69.1,  $p=0.001$ )、女性(43.3% vs. 27.6,  $p=0.016$ )が多く、入院時NIHSSスコアが高値であった(14.1 vs. 11.5,  $p=0.004$ )。また、rt-PA 著効例(入院7日目のNIHSSスコアが0か1点、あるいは10点以上の改善)が少なかった(33.3% vs. 45.5%,  $p=0.05$ )。症候性頭蓋内出血の頻度に差はなかった。退院時の転帰は、心房細動群が予後不良(modified Rankin Scale スコア $\geq 4$ と死亡)の頻度が多かった(48.6% vs. 31.1%,  $p=0.005$ )。

D. 考察

NINDS rt-PA Stroke Trial のサブ解析の結果、心房細動はrt-PA 静注療法後

の転帰不良と関連があると報告されている。また心房細動は、rt-PA 静注療法後の非再開通と独立して関連があることが示されている。本研究結果から、心房細動を有する患者において、rt-PA 投与後7日目の神経徴候の著効例が少ないことが転帰に影響した可能性があると考えられた。

E. 結論

心房細動を有する急性期脳梗塞患者におけるrt-PA 静注療法後の転帰は、心房細動を有さない患者と比べて著効例も少なく転帰不良である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kimura K, Cerebrvasc Dis 25:189-91, 2008  
Kimura K, J Neurol Sci 267:61-7, 2008  
Kimura K, Stroke 39:2388-91, 2008  
Kimura K, J Neurol Sci 270:48-52, 2008  
Kimura K, J Neurol Sci 272:136-42, 2008  
Kimura K, Stroke 40:33-5, 2009  
Kimura K, J Neurol Sci 276:6-8, 2009  
Kimura K, Stroke 40:e32, 2009

2. 学会発表

なし

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

## 心房細動を有する急性脳梗塞患者 におけるrt-PA 静注療法

川崎医科大学 脳卒中医学教室  
芝崎謙作, 木村和美

## 背景

- ▶ 心房細動は、脳梗塞の重症度と早期死亡の予測因子である。

Kimura K. JNW 2005

- ▶ NINDS rt-PA Stroke Trial のサブ解析の結果、心房細動はt-PA 静注療法後の転帰不良と関連がある。 *Stroke* 2000
- ▶ 心房細動は、t-PA 療法後24時間以内の神経徴候の改善と関連がない。 *Stroke* 2004
- ▶ 心房細動は、t-PA 療法後の非再開通と独立して関連がある。 *Kimura K. J Neuro Sci* 2008
- ▶ 心房細動を有する急性脳梗塞患者におけるt-PA 療法後の転帰は、心房細動を有さない患者と比べて不良である。 *Kimura K. J Neuro Sci* 2009

## 目的

- ▶ 心房細動を有する急性脳梗塞患者におけるt-PA 静注療法後の転帰について検討する。

## 対象と方法

- ▶ 後ろ向き多施設共同観察研究
- ▶ 2005年10月から2008年7月にrt-PA 静注療法を受けた患者

- ▶ 心房細動の有無により、心房細動群と非心房細動群の2群に分けた。
- ▶ 患者背景、t-PA 療法前血圧、t-PA 療法前と7日目のNIHSS スコア、退院時mRS スコアについて2群間で比較検討した。

- ▶ 神経徴候の改善度の定義  
(t-PA 投与前と7日目のNIHSS スコアで評価)

著効: NIHSS スコアが0点が1点  
または10点以上改善  
改善: 4~9点以上改善  
増悪: 4点以上増悪

## 結果

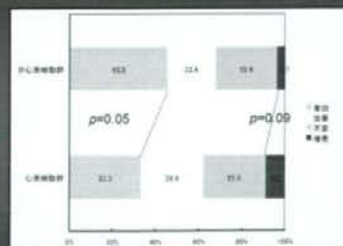
- 245例(男性161例,65.7%)
- 平均年齢 71.4±10.5歳
- 脳梗塞病型分類
  - 心原性脳塞栓症 145例(59.2%)
  - アテローム血栓性脳梗塞 34例(13.9%)
  - ラクナ梗塞 8例(3.3%)
  - その他の脳梗塞 58例(23.7%)

### 心房細動患者の割合

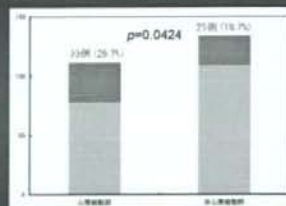


項目	心房細動群 n=111	非心房細動群 n=134	p値
年齢, 歳, mean±SD	71.0±9.8	69.1±10.6	0.0010
男性	69(62.2)	67(50.0)	0.0155
高齢症	60(54.1)	53(39.6)	0.0002
糖尿病	15(13.5)	26(19.4)	0.0177
高血圧症	34(30.6)	30(22.4)	0.0273
脳梗塞の既往	23(20.7)	17(12.7)	0.0903
t-PA 投与前NIHSSスコア	14.1±6.5	11.6±6.9	0.0010
NIHSS	36(32.4)	87(64.2)	0.0044
t-PA 投与前血清総蛋白, mean±SD	145.6±19.9	153.0±22.9	0.0050
t-PA 投与前血清総蛋白, mean±SD	67.4±13.0	67.9±12.4	0.8009

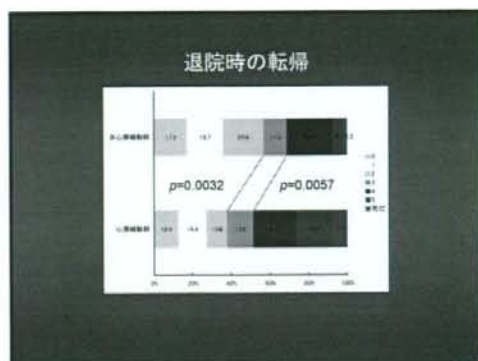
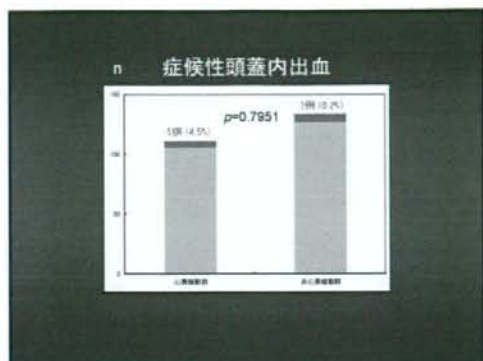
### 神経徴候の改善度



### 頭蓋内出血







結語

- 心房細動を有する急性期脳梗塞患者におけるt-PA 療法後の転帰は、心房細動を有さない患者と比べて著効例も少なく転帰不良である。

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  
分担研究報告書

rt-PA 静注療法施行症例におけるスタチン使用の実態と頭蓋内出血・転帰に与える影響に関する研究

(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)

分担研究者：岡田 靖 国立病院機構 九州医療センター脳血管内科部長  
研究協力者：牧原 典子 同 医師

**研究要旨：** rt-PA 静注療法施行脳梗塞症例における発症前および急性期のスタチン使用の実態を調査し、頭蓋内出血や転帰との関連を検討、急性期治療としての位置づけについて検討した。対象症例 600 例中、発症前スタチン服用例は 67 例 (11%)、急性期投与例は 60 例 (10%) で、急性期投与群において非投与群と比較してアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の割合が多かった。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 (OR 1.81 (95%CI:0.97-3.40),  $p=0.0645$ )、症候性頭蓋内出血の発症との関連はなく、転帰との関連もみられなかった。急性期のスタチン投与群では、単変量解析では、退院時および 3 か月後の転帰良好例が有意に多かったが、多変量解析においては、独立した関連因子とはならなかった。これは、心原性脳塞栓症が多いという、本研究の病型分布の偏りの影響も大きいと考えられ、今後、より大規模な臨床試験での検討が望まれる。

#### A. 研究目的

脳梗塞患者に対する適切な急性期危険因子管理と再発予防戦略を確立することを目的とし、その一環として、rt-PA 静注療法を受けた症例のスタチン使用の実態を調査し、頭蓋内出血・転帰との関連を検討する。

#### B. 研究方法

「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 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を対象に後ろ向きに調査した。発症前のスタチン服用の有無と発症後 72 時間以内のスタチン投与の有無を調べ、各々両群間で臨床的特徴を比較した。また、36 時間以内の全頭蓋内出血および症候性頭蓋内出血との関連、退院時および 3 か月後転帰 (転帰良好群；mRS0-1) との関連を比較検討した (発症前 mRS2 以上の症例は除外)。

#### C. 研究結果

対象症例は 600 例 (年齢  $72 \pm 12$  歳、女性 37%)

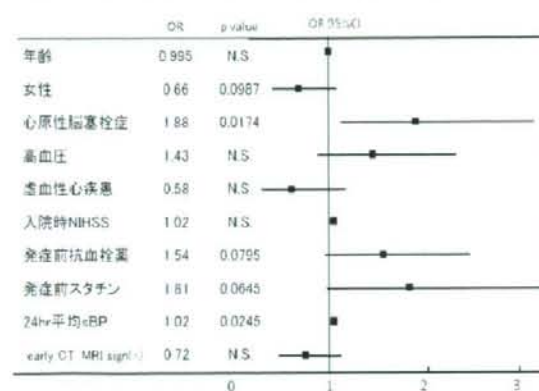
で、発症前にスタチンを服用していた症例 (発症前服用群) は 67 例 (11%)、72 時間以内にスタチン投与を受けた症例 (急性期投与群) は 60 例 (10%) であった。また、発症前服用群 67 例のうち、21 例 (31%) にスタチンが継続された。

発症前服用群は非服用群に比べ、高血圧、糖尿病、高脂血症、虚血性心疾患を合併することが多く、発症前の抗血栓薬、降圧薬、経口糖尿病薬を服用する症例が多かったが、病型分布には差はなかった。臨床所見では、服用群で HbA1c が高く、LDL-C は有意に低かった。急性期投与群と非投与群とは、病型分布に差がみられ、投与群でアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の割合が大きかった (28%vs14%, 8%vs4%)。また、投与群では、前述の合併症に加えて肥満合併例、脳梗塞再発例が多かった。臨床所見では、軽症例が多く、HbA1c、T-Chol、中性脂肪、LDL-C が高かった。

発症前のスタチン服用は、多変量解析において、全頭蓋内出血を増加させる傾向がみられたが (OR 1.81 (0.97-3.40),  $p=0.0645$ ) (図 1)、症候性頭蓋内出血や転帰との関連はみられな

かった。

図1) 全頭蓋内出血発症の関連因子 (多変量解析)



急性期のスタチン投与群では、単変量解析において、退院時および3か月後転帰ともに良好群が有意に多かったが(図2、3)、多変量解析では独立した関連因子ではなかった。

図2) 急性期スタチンと退院時転帰

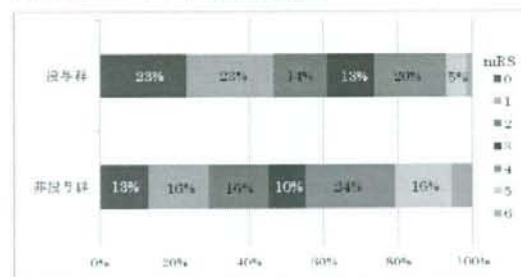
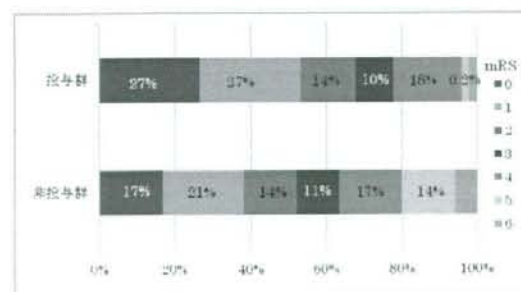


図3) 急性期スタチンと3か月後転帰



#### D. 考察

本研究では、発症前のスタチン服用が全頭蓋内出血を増加させる傾向がみられた。これまでの動物実験で、スタチンが内因性 t-PA 活性を上昇させることが示されており、また、出血性

梗塞は閉塞血管の再開通と強く関連している。発症前のスタチン使用が内因性 t-PA 活性を上昇させ、再開通を促進、出血を増加させることが考えられたが、症候性頭蓋内出血との関連はみられず、転帰への影響もみられなかった。

また、近年、スタチンの多面的作用による脳梗塞発症予防効果に加えて、予後を改善するという報告が相次いでいるが、本研究では、発症前、急性期のスタチン使用ともに転帰との関連はみられなかった。これは、本研究が rt-PA 静注療法施行例を対象とし、心原性脳塞栓症が全体の 64%を占めるといった偏った病型分布による影響も大きいと考えられた。

#### E. 結論

rt-PA 静注療法施行症例において、発症前のスタチン使用は、全頭蓋内出血の発症を増加させる傾向があったが、症候性頭蓋内出血との関連はみられなかった。また、発症前、急性期のスタチン使用は、どちらも転帰との関連はみられなかったが、今後、より大規模な研究での検討や病型別での検討が望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



rt-PA静注療法施行症例におけるスタチン使用の実態と  
頭蓋内出血・転帰に与える影響に関する研究

【アルテプラゼ静注療法施行脳障害患者への急性期危険因子管理・継続  
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】

厚生労働科学研究費補助金（看護医療推進）立派な研究助成金  
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

国立病院機構 九州医療センター 脳血管内科  
分担研究者 岡田 謙、研究協力者 牧野 真子

目的

- ✓ 発症前、急性期のスタチンの使用の実態  
(服用頻度や臨床背景)
- ✓ スタチンの使用が頭蓋内出血や転帰に与  
える影響

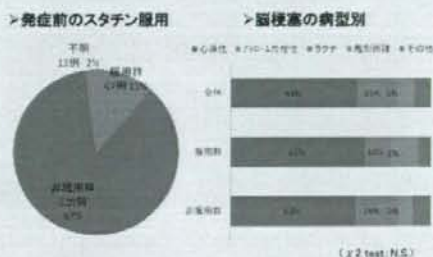
方法

対象: 10施設において  
2005年10月から2008年7月までにrtPA静注療法を施行された600例  
(女性 233例(37%) 平均 72 ± 12歳)

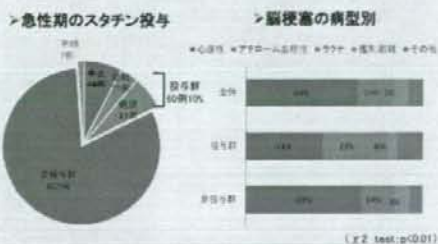
方法:

1. スタチン使用の実態
  - ・発症前スタチン服用
  - ・急性期スタチン投与(72時間以内の投与)
2. 頭蓋内出血
  - ・36時間以内の全頭蓋内出血
  - ・36時間以内の症候性頭蓋内出血
3. 転帰(mRS 0-1 vs mRS 2-6)
  - ・退院時mRS
  - ・3ヶ月後mRS + 発症前mRSは2は除外

スタチンの使用(発症前服用)



スタチンの使用(急性期投与)



発症前および急性期スタチンの使用と臨床背景1

	発症前スタチン		急性期スタチン		p value	
	服用例 (%)	非服用例 (%)	服用例 (%)	非服用例 (%)		
年齢* (歳)	72.6 ± 9.4	72.8 ± 12	N.S.	69.8 ± 11	72.8 ± 12	N.S.
女性	23 (34%)	192 (37%)	N.S.	22 (37%)	197 (37%)	N.S.
肥満(BMI25以上)	19 (29%)	107 (21%)	N.S.	25 (42%)	104 (20%)	0.001
高血圧	19 (29%)	105 (20%)	0.0014	44 (73%)	117 (22%)	0.0013
糖尿病	23 (34%)	84 (17%)	0.0012	22 (37%)	86 (16%)	<0.0001
高脂血症	41 (62%)	78 (15%)	<0.0001	28 (47%)	97 (18%)	<0.0001
虚血性心疾患	24 (37%)	11 (2%)	<0.0001	13 (22%)	62 (12%)	0.0299
肝機能障害	2 (3%)	15 (3%)	N.S.	0	16 (3%)	N.S.
腎機能障害	6 (9%)	33 (6%)	N.S.	3 (5%)	35 (7%)	N.S.
脳梗塞の既往	15 (23%)	88 (17%)	N.S.	18 (30%)	89 (17%)	0.011
発症前抗血栓薬	41 (62%)	175 (34%)	<0.0001	27 (45%)	195 (37%)	N.S.
臨床背景	50 (77%)	212 (41%)	<0.0001	31 (52%)	232 (44%)	N.S.
経口DM薬	12 (18%)	14 (3%)	0.0011	7 (12%)	18 (3%)	N.S.
インスリン	2 (3%)	8 (1%)	N.S.	3 (5%)	7 (1%)	0.0091

\* mean ± SD

発症前および急性期スタチンの使用と臨床背景2

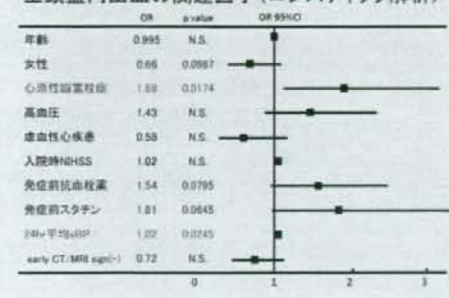
	慢性期スタチン			急性期スタチン		
	発症前 n(%)	急性期 n(%)	p value	発症前 n(%)	急性期 n(%)	p value
入院時HbA1c**	12 (8-17)	13 (8-19)	N.S.	10 (6-13)	13 (8-18)	0.007
24h前HbA1c**	7 (3-14)	9 (3-16)	N.S.	5 (1-13)	9 (3-17)	0.010
発症前eGFR	149±22	150±20	N.S.	153±20	150±20	N.S.
発症前eGFR	80±16	82±15	N.S.	82±16	81±15	N.S.
24h平均eGFR	143±16	142±16	N.S.	144±15	142±16	N.S.
24h平均eGFR (mean±SD)	75±12	76±11	N.S.	75±11	76±11	N.S.
血糖 (mg/dl)	135±43	137±47	N.S.	145±59	136±46	N.S.
HbA1c** (%)	5.7 (5.3-6.4)	5.4 (5.2-5.8)	0.0042	5.7 (5.3-6.5)	5.4 (5.3-5.8)	<0.0001
T-cho (mg/dl)	183±33	180±41	N.S.	208±60	208±60	0.0038
TG** (mg/dl)	89 (69-137)	97 (67-141)	N.S.	117 (64-184)	95 (68-137)	<0.0001
HDL (mg/dl)	50±14	52±15	N.S.	30±14	52±15	N.S.
LDL (mg/dl)	206±32	133±34	0.0019	143±25	112±33	0.0003

\*\* = median (IQR)

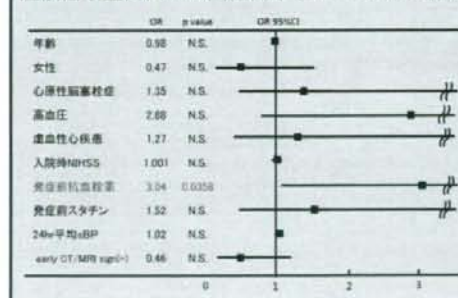
頭蓋内出血の関連因子(単変量解析)

	慢性期使用			急性期使用		
	n(%)	n(%)	p value	n(%)	n(%)	p value
年齢 (歳)	52±19	52±12	N.S.	52±8	52±12	N.S.
女性	42 (20%)	181 (32%)	N.S.	8 (28%)	217 (37%)	N.S.
心疾患	18 (7%)	70 (12%)	0.0278	17 (18%)	263 (42%)	N.S.
脳卒中	81 (38%)	288 (50%)	0.0029	19 (32%)	341 (57%)	0.0052
糖尿病	18 (10%)	91 (16%)	N.S.	8 (28%)	104 (18%)	N.S.
高血圧	28 (21%)	105 (21%)	N.S.	9 (30%)	111 (21%)	N.S.
虚血性心疾患	14 (12%)	63 (11%)	N.S.	4 (17%)	71 (12%)	0.0470
入院時HbA1c	18 (10%)	80 (14%)	N.S.	4 (17%)	108 (18%)	N.S.
発症前スタチン	19 (17%)	48 (10%)	0.0047	3 (29%)	62 (11%)	0.0060
急性期スタチン	38 (19%)	67 (12%)	0.0047	16 (32%)	200 (32%)	0.0012
T-cho (mg/dl)	19±20	137 (24)	0.0008	18 (32%)	13 (8-18)	N.S.
発症前eGFR (mean±SD)	151±19	150±20	N.S.	196±25	160±20	N.S.
24h平均eGFR (mean±SD)	143±18	142±16	0.0088	147±14	142±16	N.S.
血糖 (mg/dl)	143±48	136±47	N.S.	152±68	136±47	N.S.
HbA1c** (%)	5.8 (5.3-6.5)	5.5 (5.2-6.0)	N.S.	5.8 (5.3-6.3)	5.8 (5.3-6.6)	N.S.
T-cho (mg/dl)	187±38	180±40	N.S.	186±44	188±40	N.S.
TG (mg/dl)	96 (62-130)	84 (58-142)	N.S.	87 (58-120)	88 (68-128)	N.S.
HDL (mg/dl)	31±13	32±16	N.S.	32±14	32±16	N.S.
LDL (mg/dl)	114±35	116±34	N.S.	112±42	114±34	N.S.
early CT-MRI sign(+)	18 (10%)	74 (13%)	0.0181	7 (25%)	282 (46%)	0.0003

全頭蓋内出血の関連因子(ロジスティック解析)



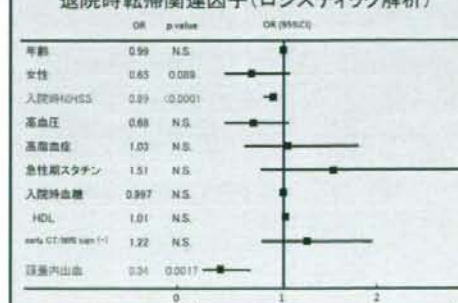
症候性頭蓋内出血の関連因子(ロジスティック解析)



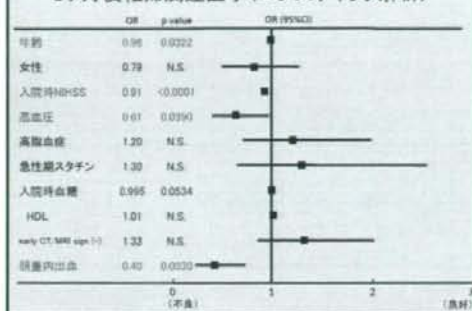
転帰関連因子(単変量解析)

	悪化		p value	生存		p value
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
年齢 (歳)	67±14	71±10	0.0001	68±11	71±11	0.0001
女性	47 (20%)	128 (27%)	0.0008	58 (20%)	138 (26%)	N.S.
心疾患	37 (16%)	120 (26%)	N.S.	168 (20%)	185 (29%)	N.S.
脳卒中	68 (30%)	214 (46%)	0.0001	100 (35%)	159 (26%)	0.0008
糖尿病	39 (18%)	19 (18%)	N.S.	21 (17%)	59 (10%)	N.S.
高血圧	38 (18%)	13 (12%)	N.S.	47 (16%)	18 (10%)	0.0001
虚血性心疾患	18 (14%)	49 (10%)	N.S.	24 (10%)	30 (10%)	N.S.
入院時HbA1c	21 (10%)	32 (10%)	N.S.	25 (10%)	83 (10%)	N.S.
発症前抗血栓薬	59 (27%)	119 (26%)	N.S.	59 (20%)	198 (31%)	N.S.
発症前スタチン	12 (12%)	43 (10%)	N.S.	21 (17%)	127 (20%)	N.S.
入院時HbA1c	2 (12%)	1 (10%)	0.0001	1 (10%)	1 (10%)	0.0001
急性期スタチン	31 (15%)	31 (26%)	0.0001	15 (10%)	13 (8%)	0.0001
24h平均eGFR	142 (27%)	107 (23%)	N.S.	138 (20%)	128 (20%)	N.S.
入院時血糖	132±44	140±47	0.0719	137±40	117±49	0.0049
HbA1c** (%)	64 (19-68)	65 (15-69)	N.S.	61 (15-64)	57 (15-60)	N.S.
T-cho (mg/dl)	199±40	199±49	N.S.	189±38	181±47	N.S.
TG (mg/dl)	102 (70-146)	91 (67-127)	N.S.	102 (70-147)	100 (67-140)	N.S.
HDL (mg/dl)	59±13	59±14	0.0001	51±10	51±14	0.0004
LDL (mg/dl)	113±33	119±33	N.S.	119±34	119±33	N.S.
early CT-MRI sign(+)	17 (10%)	108 (24%)	0.0008	107 (35%)	171 (28%)	0.0001
頭蓋内出血	11 (5%)	61 (13%)	0.0001	37 (13%)	18 (10%)	0.0001

退院時転帰関連因子(ロジスティック解析)



### 3ヶ月後転帰関連因子(ロジスティック解析)



### まとめ 1

- ✓発症前のスタチン服用/非服用群間では病型の分布に差はないが、急性期のスタチン投与群では非投与群と比較し、心原性脳塞栓症の割合が低かった。
- ✓発症前のスタチン服用群は動脈硬化のリスク因子の合併が多く、抗血小板薬や降圧薬、経口DM薬を内服している頻度が高かった。
- ✓急性期のスタチン投与群では、発症前スタチン服用群のリスク因子に加えて、肥満合併例や脳梗塞再発例が多かった。

### まとめ 2

- ✓発症前のスタチン服用の有無は急性期頭蓋内出血を増加させる傾向があった。
- ✓発症前および急性期のスタチン使用は転帰に関連する独立した因子ではなかった。



急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国webアンケート調査

分担研究者 古賀 政利 国立循環器病センター内科脳血管部門医師

研究要旨 前向き研究として超急性期脳出血症例に対する降圧療法に関する研究を行う。血圧高値は脳出血急性期の血腫拡大、転帰不良の原因であるが、超急性期脳出血症例に対する血圧コントロールの確立した治療指針はない。現在、この問題を究明するべく2つの国際共同研究(Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage: ATACH; Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage: INTERACT)のパイロット試験が終了し、本試験が開始されつつある。ATACHの主任研究者である米国ミネソタ大学から、当主任研究者豊田に対して国際共同研究への参加打診があり、ATACHへの参加を目標に国内共同研究を進める。初年度は、わが国の現状把握のため、平成20年7月に脳外科学会、神経学会、脳卒中学会の1424認定施設を対象としたwebアンケート調査を行い、600施設(42%)から回答を得た。解析の結果、降圧目標値には大きな施設間差があり、降圧手段としてニカルジピン静脈投与が最も頻用されていた。ニカルジピンは添付文書上の禁忌項目との兼ね合いから脳出血超急性期には使用し難く、海外の指針や国内臨床現場での実態と乖離している。10月に脳卒中学会、脳外科学会、高血圧学会の3学会が、添付文書改定意見を厚生労働省に提出した。ニカルジピンを使用した降圧薬持続静注療法の有効性と安全性を検証する前向き共同研究を立案し、倫理委員会の承認を求めている。

A. 研究目的

脳卒中急性期の内科的管理を確立することで、脳卒中の治療成績を改善させ、その後の増悪や再発が防止できる可能性が高い。前向き研究では、超急性期脳出血の血圧管理を確立するための国際共同研究Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage(ATACH、主任研究者ミネソタ大学Qureshi教授)(*Neurocrit Care*. 2007;6:56-66)への参加を目指して、我が国における超急性期脳出血の血圧管理を明らかにするために国内共同研究を進める。

B. 研究方法

初年度は、①文献による我が国の脳出血の現状調査、②米国、欧州と日本のガイドラインの比較、③我が国の超急性期脳出血の血圧管理の現状を調査するためのwebアンケート調査を行った。③の対象は、日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会が認定する全ての病院(1424施設)の脳出血診療の責任医師とした。2008年7月14日にweb上での質問に対する回答を依頼する手紙を送り、7月31日を一次締め切りとした。回収できなかった施設に8月15日に再度郵送し、9月15日を二次締め切りとした。そのアンケート内容は総括研究報告書の関連資料2-bに示されている。この中では脳出血患者の急性期診療を行っているかの質問を行い、「はい」と回答した場合のみ、急性期脳出血に対する降圧療法に関する質問を行った。また発症後24時間以内の脳出血と診断し、降圧を行う場合の詳細を質問

した。最後に、「急性期脳出血への降圧治療」に関する二次アンケート調査や前向き共同研究への興味の有無を質問した。興味があると回答した医師に対し、経静脈投与降圧剤による副作用の現状を調査するための追加アンケートを行った。急性期脳出血の血圧管理で、経静脈投与降圧剤使用により何らかの副作用(疑い含む)を経験したことがある場合には、降圧剤の種類と副作用の内容をメールで回答するよう依頼した。(倫理面への配慮)  
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ていない。

C. 研究結果

①文献による脳出血の現状調査。我が国において脳出血は、全脳卒中の17-30%を占める(*Cerebrovasc Dis*. 2008;27:67-74; *Stroke*. 1987;18:402-406; *Stroke*. 1982;13:62-73)。欧米(10万人あたり年間7-11人; *N Engl J Med*. 1992;326:733-736; *Ann Neurol*. 1979;5:367-373; *Neurology*. 1984;34:653-657; *Stroke*. 1986;17:1078-1083; *Stroke*. 1990;21:1412-1418)に比べるとその頻度は高く、10万人あたり年間52-130人程度と報告されている(*Stroke*. 2003;34:2349-2354; *Int J Epidemiol*. 1999;28:1059-1065; *Neurosurgery*. 2003;53:1283-1297)。これから類推するに、年間6万人から16.6万人の脳出血患者が新規に発症している。  
②米国、欧州と日本のガイドラインの比較。各ガイドラインの概要を別紙1に示す。米国心

臓協会・米国脳卒中協会合同の脳出血治療ガイドライン2007(Stroke, 2007;38:2001-2023)では、収縮期血圧(SBP)180mmHgもしくは平均血圧(MAP)130mmHgを超える場合に降圧を考慮することが推奨されているが、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(確立したエビデンスなし)。降圧推奨薬剤として、経静脈投与のラベタロール(日本では未承認)、ニカルジピン、エスモロール(日本では抗不整脈薬として注射剤のみ承認)、エナラプリル(日本では内服錠剤のみ承認)、ヒドララジン、ニトロブシド、ニトログリセリンが挙げられている。欧州脳卒中学会の脳出血治療ガイドライン(Cerebrovasc Dis. 2006; 22:294-316)もほぼ同様であるが、高血圧の既往がある患者や心電図や眼底に慢性的な高血圧の影響が出ている患者に対してはSBPが180mmHgもしくは拡張期血圧(DBP)が105mmHgを超える場合に降圧し、目標血圧を160-170/100mmHgもしくはMAP120-125mmHgにコントロールすることが推奨されている(確立したエビデンスなし)。高血圧の影響がない患者では、降圧開始を160/95mmHgとし、目標血圧を150/90mmHg(MAP110mmHg)としている。降圧に用いる薬剤は、ラベタロール(日本では未承認)、エスモロール(日本では抗不整脈薬として注射液のみ承認)、ウラビジル(日本では内服カプセル剤のみ承認)、ニトロブシド、ニカルジピン、エナラプリラット(日本では未承認)、ヒドララジン、フェノルドパム(日本では未承認)、フロセミドを挙げている。日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本リハビリテーション学会5学会合同の脳卒中治療ガイドライン2004では、SBP>180mmHg、DBP>105mmHg、MAP>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としている(行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない)。また推奨薬剤がないと記載されている。

③我が国の超急性期脳出血の血圧管理の現状を調査するためのwebアンケート調査。1424施設中600施設(42.1%)から有効回答を得た。結果を総括研究報告書の関連資料2-eにまとめられている。600施設中50施設は急性期脳出血症例の診療を行っておらず、診療していた残りの550件を対象に解析を行った(質問1)。550件中457件(83.1%)は脳神経外科医からの回答であった。回答者の臨床経験年数は中央値で23年(IQR18-28)であった。一年間の急性期脳出血診療症例数は、21-40人が118件(21.5%)と最多で、41-60人113件(20.5%)、<20人は88件(16.0%)、61-80人85件(15.5%)、≥101人83件(15.1%)、81-100人63件(11.5%)の順であった(質問2)。急性期脳出血を診療する科は、

脳神経外科が437件(79.5%)と最多で、神経内科44件(8.0%)、脳神経外科と神経内科のチーム診療が58件(10.5%)、救急科が2件(0.4%)であった(質問3)。診療医師数は中央値3人(IQR2-5)(質問4)で、診療病棟はストローク(ケア)ユニットは70件(12.7%)と少なく、集中治療室190件(34.5%)が最多で、一般病棟153件(27.8%)、緊急病棟110件(20.0%)も多かった(質問5)。夜間や休日に急性期脳出血が来院した場合の初期対応では、専門診療科以外の医師を含めた当直医による診療体制が206件(37.5%)と最多で、専門診療科の医師・当直医師182件(33.1%)、専門診療科のオンコール当番医(自宅待機)157件(28.5%)で、夜間・休日には診ないと回答したのは5件(0.9%)であった(質問6)。急性期の血圧測定方法では、自動血圧計が447件(81.3%)と最多で、動脈ラインによるモニターは32件(5.8%)であった(質問7)。入院して24時間以内の血圧測定回数は、中央値24回(IQR12-48)であった(質問8)。発症24時間以内の脳出血への降圧を行うことに対しては、2件(0.4%)のみが「ない」と回答し、残り548件(99.6%)が「ある」と回答した(質問9)。24時間以内の降圧を行っている施設では、そのタイミングは、CTやMRIでの診断直後が466件(85%)と多く、病棟に入室後は60件(10.9%)、数時間様子を見ては22件(4.0%)と少なかった(質問10)。降圧を開始するSBP(関連資料2-eの上図)は、180mmHg以上(195件、35.6%)と160mmHg以上(169件、30.8%)に2つのピークを認めた。329件(60%)はSBP180mmHgを下回る選択枝を選んだ。脳神経外科医[中央値160mmHg(IQR150-180)]、その他の診療科の医師[180mmHg(160-180)]で降圧開始SBPに差があった( $p<0.001$ , Mann-Whitney U test)。どの位のSBPになるまで、降圧しますかの質問(質問12、関連資料2-eの中図)には、160mmHgが161件(29.4%)、140mmHgが163件(29.7%)、150mmHgが124件(22.6%)で、この3つの選択枝を選んだ回答が多く全体の81.8%を占めた。全体の90.1%が160mmHgよりも低いSBPを目標にしていた。降圧目標でも脳神経外科医[150mmHg(140-160)]と他の診療科の医師[160mmHg(150-170)]の間に差があった( $p<0.001$ , Mann-Whitney U test)。降圧の第一選択薬では、ニカルジピンが313件(57.1%)と最多で、ジルチアゼム191件(34.9%)、ニトログリセリン38件(6.9%)が続いた(質問13)。米国や欧州の推奨薬剤の一つであるニトロブシドを選択する回答はなかった。ニカルジピンを選択した理由としては、降圧作用301件(96.2%)が最多であった(質問14)。ジルチアゼムの選択理由としては、降圧作用72件(37.7%)、安全性95件(49.7%)で、ニトログリセリンでは、降圧作用19件(50%)、安全性28件(73.7%)であった(質問14)。質問15の降圧の第二選択降圧



剤では、ニカルジピン146件(26.5%)、ニトログリセリン132件(24.0%)、ジルチアゼム159件(28.9%)であり、第一選択と第二選択をあわせるとニカルジピンが83.8%で使用されていた。一方で、質問16の使うべきでないと思う静注降圧剤は、どの静注薬もよいが266件(48.4%)と最多で、ジルチアゼム159件(28.9%)、ニカルジピン141件(25.6%)、ニトログリセリン132件(24.0%)、ニトロプルシド83件(15.1%)の順であった。ニカルジピンを使うべきでない理由は、添付文書で制限があるが127件(90.1%)であったが、安全性に問題があるのは14件(9.9%)と少なかった。ニトログリセリン、ニトロプルシドでも添付文書で制限があるが各々65件(52.8%)と44件(53.0%)と多かった。一方で、ジルチアゼムは安全性に問題があるが19件(34.5%)と多かった。頭蓋内出血で止血が完成する時期は、3-6時間が156件(28.4%)と最多で、24時間以内の全てを合わせると89.2%となった(質問17)。急性期脳出血患者に第一選択として使う内服降圧剤は、カルシウムブロッカーが360件(65.5%)と最多で、アンジオテンシン受容体拮抗薬165件(30.0%)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬25(4.5%)の順であった(質問18)。慢性期降圧目標は、140mmHg以下が333件(60.5%)と最多で、130mmHg以下83件(15.1%)、150mmHg以下72件(13.1%)の選択が多かった(質問19、関連資料2-eの下図)。質問20の「急性期脳出血の降圧治療に関する二次アンケート調査や前向き共同研究へ、ご興味を持たれますかの質問に414人が「参考資料や説明会の予定を送ってほしい」と回答した。締め切りまでに回答があった390施設に対して、急性期脳出血の血圧管理中の経静脈降圧剤使用による副作用(疑い含む)の現状を質問した。32件のメールによる回答があった。うち10件は、特に副作用の経験がないことを報告するものであった。ジルチアゼム使用中の副作用は18件で、ほとんどが徐脈か房室ブロックで、1件のみ不整脈(種類不明)であった。ニカルジピン使用では、6件の点滴刺入部静脈炎と3件の頻脈、2件の肝障害の報告があった。ニトログリセリン使用では、1件の血液酸素飽和度の低下が報告された。死亡につながるような重篤な副作用の報告はなかった。

#### D. 考察

これまでの報告によると日本における脳出血の発症頻度は欧米の数倍~10倍程度と高い。脳出血は、死亡の原因として重要であるのみでなく、後遺症状による要介護性疾患としても重要である。急性期の血圧管理に関する確立した指針がなく、転帰を改善すべく早急な指針の確立が望まれている。米国、欧州と日本のガイドラインでは、同様にSBP>180mmHg、DBP>105mmHg、MAP>130mmHgが降圧開始

の目安になっている。しかし、米国と日本のガイドラインではどの程度まで降圧すべきかは明らかにされていない。欧州のガイドラインでは、目標血圧を高血圧既往がある患者では160/170/100mmHg、ない患者では150/90mmHg(MAP110mmHg)としている。INTERACTの予備的試験では最良の内科的治療によるより積極的な降圧(目標SBP 140mmHg)により血腫拡大が減少する傾向があった(Lancet Neurol. 2008;7:391-399)。ATACHはニカルジピンによる積極的降圧療法(目標SBP<140mmHg)で死亡や要介護者10%以上の減少を主評価項目とした試験である。今回のアンケート結果より、我が国では急性期脳出血症例に対する経静脈投与薬剤による降圧療法が一般的であることがわかった。降圧を開始するSBPはガイドラインに示されている $\geq 180$ mmHgを選択する回答が多かった一方で、6割の回答者が $\geq 170$ mmHg、 $\geq 160$ mmHg、 $\geq 150$ mmHg、 $\geq 140$ mmHg、 $\geq 130$ mmHgもしくは $\geq 120$ mmHgを選択し、180mmHgよりも低いSBPで降圧療法を開始していた。降圧目標では4割がSBP $\leq 140$ mmHg、 $\leq 130$ mmHgもしくは $\leq 120$ mmHgのいずれかを選択し、積極的降圧療法も一般的であることが判明した。急性期脳出血症例の降圧を目的として使用する降圧静注薬としてニカルジピン注射剤が最も頻用されていることがわかった。アンケートで調査し得た範囲では、ニカルジピンによる副作用は静脈炎、頻脈、肝障害で、重篤な副作用の報告はなかった。日本のガイドラインには推奨できる薬剤はないと記載されており、臨床現場の混乱を招いている。今後もニカルジピンなどが安全に使用できる実態を明らかにしていく必要がある。平成21年度より前向きにニカルジピンによる静注降圧療法の多施設共同観察研究によるその安全性と有効性を確認し、ATACHへの参加を目指して検討を重ねていく。

#### E. 結論

我が国において、急性期脳出血症例に対するニカルジピン経静脈投与による療法は一般的であった。しかし、降圧開始血圧やコントロール目標は様々であり、今後その安全性を確認しながら降圧治療指針の確立を目指す。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yoshimura S, Koga M, Toyoda K, Mukai T, Hyun BH, Naganuma M, Nagatsuka K, Minematsu K. Frontal Bone Window Improves the Ability of Transcranial Color-Coded Sonography to Visualize the Anterior Cerebral Artery of Asian Patients with Stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2009, in press