

2) Nakashima T, Toyoda K, Koga M et al. Arterial occlusion sites on MRA influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischemic stroke. Int J Stroke 2009, in press

3) Naganuma M, Toyoda K, Koga M, et al. Repeated embolic stroke from an infected aortic arch graft with TEE-documented mobile vegetation. Arch Neurol 2009, in press

4) Naganuma M, Toyoda K, Nonogi H, Yokota C, Koga M, et al. Early hospital arrival improves outcome at discharge in ischemic, but not hemorrhagic, stroke: a prospective multicenter study. Cerebrovasc Dis 2009, in press

## 2. 学会発表

1) Koga M, Yoshimura S, Toyoda K, Mukai T, Umesaki A, Hyun BH, Nagatsuka K, Minematsu K. Frontal Bone Window Improves Success Rate of Transcranial Color-Coded Sonography in Visualizing the Anterior Cerebral Artery in Japanese Stroke Patients. First International Sonothrombolysis Conference, Mannheim/Heidelberg, Germany, July, 2008

2) Mukai T, Koga M, Toyoda K, Yoshimura S, Umesaki A, Nakashima T, Hyun BH, Nagatsuka K, Minematsu K. PureWave Crystal Transducer Improves Cerebral Artery Detection with Transcranial Color-coded Sonography in Japanese Stroke Patients. First International Sonothrombolysis Conference, Mannheim/Heidelberg, Germany, July, 2008

3) Koga M, Toyoda K, Nakashima T, Hyun BH, Nagatsuka K, Uehara T, Yokota C, Naritomi H, Minematsu K. Carotid Duplex ultrasonography can predict efficacy and safety of intravenous t-PA therapy for hyperacute stroke. 6<sup>th</sup> World Stroke Conference, Vienna, Austria, Sep, 2008  
<oral presentation>

4) Minematsu K, Uehara T, Koga M, Nagatsuka K, Yasui N, Okada Y, Hasegawa Y. The essential components of stroke centers in Japan: results of a nationwide questionnaire survey. 6<sup>th</sup> World Stroke Conference, Vienna, Austria, Sep, 2008

5) Suzuki R, Koga M, Toyoda K, Nagasawa H, Yakushiji Y, Nagatsuka K, Minematsu K. Transoral carotid ultrasonography detection of extracranial internal carotid artery dissection. 6<sup>th</sup> World Stroke Conference, Vienna, Austria, Sep, 2008

6) Tomii Y, Toyoda K, Nakashima T, Koga M, Mukai T, Yokota C, Nagatsuka K, Naritomi H,

Minematsu K. Effects of hyperacute blood pressure on the efficacy and safety of intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. 6<sup>th</sup> World Stroke Conference, Vienna, Austria, Sep, 2008

7) Furuta K, Koga M, Uehara T, Nagatsuka K, Yasui N, Hasegawa Y, Okada Y, Naritomi H, Minematsu K. Differences in acute stroke care system by population density in Japan. 6<sup>th</sup> World Stroke Conference, Vienna, Austria, Sep, 2008

8) Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al. Nationwide Survey for Hyperacute Blood Pressure Lowering in Patients with Intracerebral Hemorrhage in Japan. 4<sup>th</sup> Korean Japanese Joint Stroke Conference, Fukuoka, Japan, Nov 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

別紙1. 日本と欧米の脳出血治療ガイドライン

日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会合同、日本神経治療学会、日本リハビリテーション学会 5 学会合同による脳卒中治療ガイドライン 2004

脳出血（急性期）の血圧管理

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）。

米国心臓協会・米国脳卒中協会の脳出血治療ガイドライン2007(Stroke. 2007;38:2001-2023) 血圧コントロールに関する推奨

**Suggested Recommended Guidelines for Treating Elevated Blood Pressure in Spontaneous ICH**

1. If SBP is >200 mm Hg or MAP is >150 mm Hg, then consider aggressive reduction of blood pressure with continuous intravenous infusion, with frequent blood pressure monitoring every 5 minutes.
  2. If SBP is >180 mm Hg or MAP is >130 mm Hg and there is evidence of or suspicion of elevated ICP, then consider monitoring ICP and reducing blood pressure using intermittent or continuous intravenous medications to keep cerebral perfusion pressure >60 to 80 mm Hg.
  3. If SBP is >180 mm Hg or MAP is >130 mm Hg and there is no evidence of or suspicion of elevated ICP, then consider a modest reduction of blood pressure (eg, MAP of 110 mm Hg or target blood pressure of 160/90 mm Hg) using intermittent or continuous intravenous medications to control blood pressure, and clinically reexamine the patient every 15 minutes.
- SBP indicates systolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure.

推奨経静脈投与降圧剤

**Intravenous Medications That May Be Considered for Control of Elevated Blood Pressure in Patients With ICH**

| Drug     | Intravenous Bolus Dose                  | Continuous Infusion Rate                            |
|----------|---|---|
| ラベタロール   | 5 to 20 mg every 15 min                 | 2 mg/min (maximum 300 mg/d)                         |
| ニカルジピン   | NA                                      | 5 to 15 mg/h  |
| エスモロール   | 250 µg/kg IVP loading dose              | 25 to 300 µg · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> |
| エナラプリル   | 1.25 to 5 mg IVP every 6 h <sup>†</sup> | NA  |
| ヒドララジン   | 5 to 20 mg IVP every 30 min             | 1.5 to 5 µg · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup>  |
| ニトロプルシド  | NA                                      | 0.1 to 10 µg · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> |
| ニトログリセリン | NA                                      | 20 to 400 µg/min                                    |

IVP indicates intravenous push; NA, not applicable.

\*Because of the risk of precipitous blood pressure lowering, the enalapril first test dose should be 0.625 mg.

血圧コントロールに関する推奨

Routine blood pressure lowering is not recommended. Treatment is recommended if blood pressure is elevated above the following levels, confirmed by repeated measurements (class

IV evidence):

- a Patients with known history of hypertension or signs (ECG, retina) of chronic hypertension: systolic blood pressure >180 mm Hg and/or diastolic blood pressure >105 mm Hg. If treated, target blood pressure should be 170/100 mm Hg (or a MAP of 125 mm Hg).
- b Patients without known hypertension: systolic blood pressure >160 mm Hg and/or diastolic blood pressure >95 mm Hg. If treated, target blood pressure should be 150/90 mm Hg (or a MAP of 110 mm Hg).
- c A reduction of MAP by >20% should be avoided.
- d These limits and targets should be adapted to higher values in patients undergoing monitoring of increased ICP, to guarantee a sufficient CPP >70 mm Hg.

Recommended drugs for blood pressure treatment: intravenous labetalol or urapidil, intravenous sodium nitroprusside or nitroglycerin, and captopril (per os). Avoid oral nifedipine and any drastic blood pressure decrease (表4).

欧推奨経静脈投与降圧剤

Intravenous antihypertensive drugs that may be used in acute intracerebral haemorrhage

| Drug                         | Dose   | Onset of action | Duration of action | Comments  |
|------------------------------|--|-----------------|--------------------|---|
| <i>Adrenergic inhibitors</i> |  |                 |                    |   |
| ラベタロール                       | 20-80 mg bolus every 10 min, up to 300 mg; 0.5-2.0 mg/min infusion | 5-10 min        | 3-6 h              | Indicated in ischaemic and haemorrhagic stroke; contraindicated in acute heart failure  |
| エスモロール                       | 250-500 g/kg/min bolus, then 50-100 g/kg/min infusion              | 1-2 min         | 10-30 min          | Indicated in stroke and aortic dissection; contraindicated in bradycardia, AV block,  |
| ウラピジル                        | 12.5-25 mg bolus; 5-40 mg/h infusion                               | 3-5 min         | 4-6 h              | Indicated in most hypertensive emergencies including stroke; avoid in coronary ischaemia  |
| <i>Vasodilators</i>          |  |                 |                    |   |
| ニトロプルシド <sup>a</sup>         | 0.2-10 g/kg/min as infusion  | within seconds  | 2-5 min            | Indicated in most hypertensive emergencies including stroke, when diastolic blood pressure >140 mm Hg; contra-indicated in high ICP |
| ニカルジピン                       | 5-15 mg/h infusion   | 5-10 min        | 0.5-4 h            | failure, coronary ischaemia and aortic stenosis   |
| エナラプリラット                     | 1.25-5 mg every 6 h  | 15-30 min       | 6-12 h             | Indicated in acute left ventricular failure; avoid in acute MI and hypotension  |
| ヒドララジン                       | 10-20 mg bolus   | 10-20 min       | 1-4 h              | Indicated in eclampsia; avoid in tachycardia and coronary ischaemia   |
| フェノルドバム                      | 0.1-0.3 g/kg/min infusion  | <5 min          | 30 min             | Indicated in most hypertensive emergencies including stroke; avoid in glaucoma, tachycardia and portal hypertension                 |
| <i>Diuretics</i>             |  |                 |                    |   |
| フロセミド                        | 20-40 mg bolus   | 2-5 min         | 2-3 h              | Avoid in hypokalemia, eclampsia and pheochromocytoma  |

a Nitroprusside is contraindicated in patients with high ICP.  
AV = Atrioventricular; MI = myocardial infarction.

rt-PA患者登録研究：脳梗塞臨床病型別の特徴に関する研究

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

研究班10施設で登録したt-PA治療脳梗塞600例を対象に、脳梗塞臨床病型による解析を行った。臨床病型は心原性脳塞栓症(CE)が63%と最も多く、アテローム血栓性脳梗塞15%、その他の脳梗塞9%、分類不能8%、ラクナ梗塞5%であった。CEは非CEと比べ、高齢で、女性の割合が多く、発症前の抗血栓薬投与が多く、中性脂肪とLDLコレステロールが低値で、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)が高値で、t-PA開始時の収縮期血圧が低かった。CEで治療前のNIH Stroke Scaleスコアが高値であった( $p < 0.001$ )。治療前の画像検査では、CT-ASPECTSとASPECTS-DWI(10点法)とも、CEでスコアが低く早期脳虚血性変化が広がった(ともに $p < 0.001$ )。頭蓋内出血はCEで多かったが(23.2% vs. 14.1%,  $p = 0.007$ )、症候性頭蓋内出血に差はなかった(4.5% vs. 2.7%,  $p = 0.27$ )。発症3ヶ月後のmodified Rankin ScaleはCEで低かった( $p = 0.01$ )。

A. 研究目的

本研究班に参加している10施設でt-PA療法を受けた脳梗塞600症例のデータを用いて、脳梗塞臨床病型別の背景、脳卒中重症度、転帰を調べる。また、心原性脳塞栓症(CE)と非CEを比較する。

B. 研究方法

2005年10月から2008年7月に、本研究班に参加している10施設に入院し、t-PA治療を受けた症例を後ろ向きに調査し600例を登録した。TOAST分類に従って、心原性脳塞栓症(CE)、アテローム血栓性脳梗塞(ATBI)、ラクナ梗塞(LAC)、分類不能の脳梗塞(MIS)、その他の脳梗塞(Others)に分け、その背景因子、脳卒中重症度(NIH Stroke Scale: NIHSS)、発症36時間以内の頭蓋内出血、3ヶ月後のmodified Rankin Scale(mRS)を調べた。またCEと非CEを比較検討した。

(倫理面への配慮)

研究対象者の人権の擁護のために、データを登録する前に研究の内容、目的および方法を含めて施設内の掲示板に掲示する。登録データは個人情報特定できないものとし、研究者により厳重に保護される。

C. 研究結果

脳梗塞臨床病型別では、CEが380例(63%)と最も多く、ATBI 91例(15%)、Others 51例(9%)、MIS 49例(8%)、LAC 29例(5%)が続いた。各臨床病型の背景因子、脳卒中重症度、頭蓋内出血頻度、3ヶ月後のmRSを添付資料に示す。最も多かったCEと、非CEの比較では、CEの平均年齢は73.5 ± 11.1歳、非CEは68.8 ± 12.3歳とCEが高齢であった( $p < 0.001$ )。性別では、女性がCEで158例(41.6%)、非CEで65例(29.6%)と、CEで多かった( $p = 0.003$ )。発症前のmRS < 2の症例は、CEで328例(86.3%)、非CEで204例(92.7%)

と、CEでは発症前から日常生活動作に影響のある障害を持っていた症例が多かった。発症前からの抗血栓薬内服では、CEでワルファリン内服(CE13.4% vs. 非CE0.5%,  $p < 0.001$ )と抗血小板薬(35.3% vs. 20.9%,  $p < 0.001$ )内服が多かった。血液検査では、中性脂肪(104mg/dL vs. 135mg/dL,  $p < 0.001$ )とLDLコレステロール(111mg/dL vs. 119mg/dL,  $p = 0.01$ )がCEで低く、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)がCEで高かった( $n = 218, 380, 99\text{pg/dL vs. } 95.0\text{pg/dL}, p < 0.001$ )。治療前のバイタルサインでは、収縮期血圧がCEで低かった(148mmHg vs. 154mmHg,  $p = 0.003$ )。治療前NIHSSは、CEでは中央値14(IQR9-20)で、非CEの10(7-16)より重症であった( $p < 0.001$ )。治療前の頭部画像検査では、CT-ASPECTS[中央値10(IQR8-10) vs. 10(9-10),  $p < 0.001$ ]、ASPECTS-DWI[10点法、8(6-9) vs. 9(8-10),  $p < 0.001$ ]とも、CEでスコアが低く早期脳虚血所見が広がった。治療後36時間以内の頭蓋内出血症例は、CEは88例(23.2%)と非CEの31例(14.1%)より多かったが( $p = 0.007$ )、症候性頭蓋内出血はCEが17例(4.5%)で、非CEの6例(2.7%)と差はなかった( $p = 0.27$ )。発症前mRS < 2の症例のみで検討すると、発症3ヶ月後のmRSはCEと非CEともに中央値2(IQR1-4)であったが、統計学的にはCEが不良であった( $p = 0.01$ )。多変量解析で年齢、性別、治療前NIHSSによる補正を行うと、治療後24時間以内NIHSSの10点以上の改善(0点への改善は全例含む)や3ヶ月後mRS < 2にCEと非CEで差はなかった。

D. 考察

本研究に登録されたt-PA治療を受けた患者の63%がCEであった。理由として、CEは他の病型よりも突発完成型の発症様式が多いこと、日中などの活動時発症が多いことなどが考えられた。超高齢化社会を迎えた我が国の人口

構成では、75歳を超えると女性が男性の約2倍となる。CEは非弁膜症性心房細動(NVAF)を基礎疾患とすることが多く、NVAFの罹患率は、加齢と共に増加し、60歳以上では2-4%、80歳以上では6-10%であるために高齢者で発症する脳梗塞に女性の心房細動によるCEが多くなっている。CEでは、突然に内頸動脈や中大脳動脈主幹部、脳底動脈が閉塞することも多く、CTやMRI DWIで判明したように非CEよりも広範な脳梗塞症例が多く含まれ、NIHSSスコアが高値で、発症3ヶ月後のmRSが低かった。病型ごとに年齢、性、重症度などの背景が異なるためにt-PA治療効果の比較は難しいが、多変量解析によるNIHSSの改善や3ヶ月後の転帰の検討でCEと非CEに明らかな差はなかった。

#### E. 結論

心原性脳塞栓症は非心原性脳塞栓症に比べ、高齢で、女性の割合が多く、重症で、3ヶ月後の転帰不良が多かった。

#### G. 研究発表

「分担報告書11. 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」と同じ。

#### 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

## 多施設t-PA登録調査 脳梗塞臨床病型別解析結果

厚生労働科学研究「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  
中央事務局

SAMURAI Study Investigators

## 各病型の基本情報/危険因子

|               | 全例<br>(n=602) | 心原性<br>(260) | アテローム<br>(91) | ラクナ<br>(29) | 分岐平癒<br>(46) | その他<br>(151) | 非心原性<br>(325) | 5層型<br>(P) | 心原性 vs<br>非心原性<br>(P) |
|---------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--------------|--------------|---------------|------------|-----------------------|
| 年齢、歳          | 71.8(11.4)    | 71.5(11.2)   | 71.0(9.7)     | 65.8(12.8)  | 67.2(14.0)   | 68.4(14.7)   | 68.8(12.3)    | <0.001     | <0.001                |
| 男性            | 233(37.2)     | 136(41.6)    | 23(25.3)      | 10(34.3)    | 14(30.4)     | 14(14.4)     | 43(20.6)      | 0.048      | 0.001                 |
| NIHSS+1       | 52(8.7)       | 32(9.6)      | 9(9.8)        | 2(7.0)      | 4(8.7)       | 4(4.0)       | 14(6.7)       | 0.151      | 0.017                 |
| 0分95th<br>百分位 | 142(23)       | 141(23)      | 146(30)       | 146(31)     | 142(28)      | 141(30)      | 146(29)       | 0.893      | 0.24                  |
| 最高値           | 266(43)       | 225(69.1)    | 62(68.1)      | 20(69.0)    | 30(65.2)     | 29(58.0)     | 141(64.4)     | 0.532      | 0.256                 |
| 最大値           | 118(19.4)     | 61(18.1)     | 25(27.3)      | 9(31.0)     | 7(15.2)      | 8(15.7)      | 49(23.1)      | 0.037      | 0.06                  |
| 最大値差          | 126(21.1)     | 76(18.7)     | 36(39.6)      | 5(17.4)     | 11(23.9)     | 13(25.8)     | 53(25.2)      | 0.262      | 0.059                 |
| 心原性割合         | 250(41.7)     | 247(94.6)    | 8(8.8)        | 0(0)        | 2(4.3)       | 12(12.0)     | 113(51)       | <0.001     | <0.001                |

数字は平均値(標準偏差)、危険因子(パーセント)もしくはp値

SAMURAI Study Investigators

## 各病型の前内服薬/検査所見

|                        | 全例<br>(n=602) | 心原性<br>(260) | アテローム<br>(91) | ラクナ<br>(29) | 分岐平癒<br>(46) | その他<br>(151) | 非心原性<br>(325) | 5層型<br>(P) | 心原性 vs<br>非心原性<br>(P) |
|------------------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--------------|--------------|---------------|------------|-----------------------|
| 前内服薬                   | 528(77)       | 511(19)      | 11(1)         | 0(0)        | 0(0)         | 0(0)         | 10(3)         | <0.001*    | <0.001                |
| 前内服薬なし                 | 186(30.8)     | 113(33.1)    | 15(16.5)      | 0(0)        | 12(24.3)     | 61(11.8)     | 36(22.8)      | <0.001     | <0.001                |
| 前内服薬あり                 | 186(30.8)     | 146(45.3)    | 20(22.0)      | 29(100)     | 14(30.4)     | 90(58.2)     | 46(29.2)      | 0.004      | 0.002                 |
| 心原性、mg/dl              | 127.1(47.8)   | 126.4(47.8)  | 142.3(49.4)   | 124.5(41.8) | 127.9(42.3)  | 146.7(50.3)  | 128.3(47.8)   | 0.169      | 0.602                 |
| 心原性、%                  | 8.7(1.0)      | 8.7(1.0)     | 8.8(1.0)      | 8.8(1.1)    | 8.7(1.1)     | 8.7(1.1)     | 8.8(1.1)      | 0.868      | 0.752                 |
| TC、mg/dl               | 188.4(39.4)   | 186.4(39.4)  | 196.5(41.1)   | 187.5(32.1) | 184.3(37.3)  | 185.7(36.1)  | 192.8(40.1)   | 0.106      | 0.081                 |
| TC、mg/dl               | 115.6(27.3)   | 114.1(26.8)  | 120.8(34.3)   | 113.8(31.1) | 115.1(31.8)  | 120.8(36.1)  | 115.4(26.1)   | <0.001     | <0.001                |
| HDL-C、mg/dl            | 51.8(18.8)    | 52.2(19.1)   | 48.8(12.8)    | 48.4(18.8)  | 52.1(17.4)   | 47.3(12.7)   | 52.7(19.1)    | 0.862      | 0.247                 |
| LDL-C、mg/dl<br>(n=595) | 114.3(31.8)   | 113.9(31.8)  | 127.5(14.7)   | 114.3(18.0) | 111.1(27.8)  | 112.1(29.0)  | 118.1(31.0)   | 0.005      | 0.01                  |
| TC、mg/dl               | 6.6(0.8)      | 6.6(0.8)     | 6.8(0.4)      | 6.8(0.1)    | 6.8(0.4)     | 6.8(0.4)     | 6.8(0.8)      | 0.967      | 0.595                 |
| LDL-C、mg/dl<br>(n=572) | 179.4(31)     | 181(42)      | 118(28)       | 41(88)      | 175(8)       | 191(17)      | 191(32)       | <0.001     | <0.001                |

数字は平均値(標準偏差)、危険因子(パーセント)もしくはp値。\*25%以上が前内服薬(検査)未実施もしくは1回だけの結果

SAMURAI Study Investigators

## 各病型のバイタルサイン

|                     | 全例<br>(n=602) | 心原性<br>(260) | アテローム<br>(91) | ラクナ<br>(29) | 分岐平癒<br>(46) | その他<br>(151) | 非心原性<br>(325) | 5層型<br>(P) | 心原性 vs<br>非心原性<br>(P) |
|---------------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--------------|--------------|---------------|------------|-----------------------|
| 呼吸時NIHSS<br>(n=597) | 181(29.9)     | 146(41.8)    | 15(16.5)      | 17(58.6)    | 14(30.4)     | 14(14.6)     | 15(5.8)       | 0.006      | 0.001                 |
| 呼吸時NIHSS<br>+mRS    | 81(13.4)      | 61(14.8)     | 6(6.6)        | 9(31.0)     | 7(15.2)      | 8(10.7)      | 8(10.8)       | 0.029      | 0.45                  |
| 呼吸時NIHSS<br>+mRS    | 78(12.8)      | 60(18.5)     | 7(7.7)        | 10(34.3)    | 9(19.6)      | 7(10.7)      | 7(10.8)       | 0.208      | 0.29                  |
| 呼吸時NIHSS<br>+mRS    | 36(5.9)       | 36(11.5)     | 3(3.3)        | 3(10.3)     | 3(6.5)       | 3(4.0)       | 3(4.0)        | 0.045      | 0.04                  |
| 前内服薬<br>あり          | 187(31.1)     | 196(51.9)    | 20(22.0)      | 29(100)     | 14(30.4)     | 14(14.6)     | 15(5.8)       | 0.005      | 0.002                 |
| 前内服薬<br>なし          | 89(14.7)      | 64(19.4)     | 6(6.6)        | 10(34.3)    | 8(17.4)      | 7(10.7)      | 8(10.8)       | 0.211      | 0.338                 |

数字は平均値(標準偏差)もしくはp値

SAMURAI Study Investigators

## 各病型の画像所見

|                           | 全例      | 心原性     | アテローム    | ラクナ      | 分岐平癒     | その他      | 非心原性     | 5層型<br>(P) | 心原性 vs<br>非心原性<br>(P) |
|---------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|-----------------------|
| CT                        |         |         |          |          |          |          |          |            |                       |
| ASPECTS<br>(n=481)        | 10(1.0) | 9(1.0)  | 10(10.0) | 10(10.0) | 10(10.0) | 10(10.0) | 10(10.0) | <0.001     | <0.001                |
| ASPECTS<br>DWI<br>(n=518) | 9(1.0)  | 8(1.0)  | 9(9.0)   | 10(10.7) | 10(10.2) | 10(11.1) | 10(11.1) | <0.001     | <0.001                |
| DWI<br>ASPECTS<br>(n=518) | 8(1.0)  | 8(1.0)  | 9(9.0)   | 10(10.7) | 10(10.2) | 10(11.1) | 10(11.1) | <0.001     | <0.001                |
| 34時間T2WI<br>(n=602)       | 11(1.8) | 11(2.3) | 9(9.9)   | 1(3.4)   | 14(28.6) | 7(13.7)  | 11(14.1) | 0.002      | 0.007                 |
| 34時間<br>sT2WI<br>(n=598)  | 23(3.7) | 17(4.5) | 1(1.1)   | 1(3.4)   | 4(8.2)   | 8(8)     | 8(7.7)   | 0.065*     | 0.271                 |

数字は平均値(標準偏差)、危険因子(パーセント)もしくはp値。\*25%以上が前内服薬(検査)未実施もしくは1回だけの結果

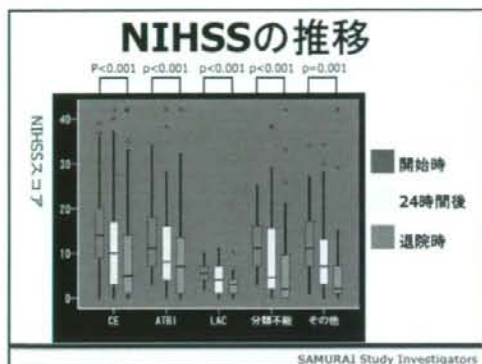
SAMURAI Study Investigators

## 各病型のNIHSSとmRS

|                      | 全例      | 心原性    | アテローム   | ラクナ   | 分岐平癒   | その他    | 非心原性   | 5層型<br>(P) | 心原性 vs<br>非心原性<br>(P) |
|----------------------|---------|--------|---------|-------|--------|--------|--------|------------|-----------------------|
| 最終時NIHSS<br>(n=600)  | 11(1.7) | 14(19) | 11(17)  | 5(17) | 11(17) | 11(17) | 10(17) | <0.001     | <0.001                |
| 34時間NIHSS<br>(n=598) | 8(1.3)  | 10(17) | 8(14)   | 4(17) | 4(17)  | 4(17)  | 4(17)  | <0.001     | <0.001                |
| 最終時NIHSS<br>(n=478)  | 5(1.1)  | 5(1.4) | 5(13.5) | 3(14) | 2(9.5) | 2(14)  | 3(14)  | 0.001      | 0.008                 |
| 最終時mRS#<br>(n=523)   | 2(1.4)  | 2(1.4) | 2(3.4)  | 2(14) | 1(9.4) | 2(14)  | 2(14)  | 0.014      | 0.041                 |
| 34時間NIHSS<br>(n=602) | 2(1.4)  | 2(1.4) | 2(3.4)  | 2(14) | 1(9.4) | 2(14)  | 2(14)  | 0.005      | 0.013                 |

数字は平均値 (標準偏差) もしくはp値。#n=478+5+5+5

SAMURAI Study Investigators



## 厚生労働省 H20-循環器等(生習)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)

腎機能障害が転帰に与える影響に関する研究

研究協力者 永沼雅基

国立循環器病センター 内科脳血管部門

### 研究要旨

腎機能障害が、rt-PA 静注療法後の転帰に与える影響を調査した。対象は、487 例(年齢 71.0 ± 11.4 歳、男性 65.5%)であり、152 例で腎機能障害を認めた。腎機能障害群は、高齢、高血圧、心房細動、発症前降圧薬内服が高率で、発症前抗血栓薬内服およびエダラボン使用率が低率であった。腎機能障害群は、治療後 36 時間以内頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血が高率であり、3 ヶ月後 mRS が高く、死亡率が高率であった。多変量解析の結果、腎機能障害は他因子から独立して治療後 36 時間以内頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血および 3 ヶ月後死亡に正の相関を示した。

### A. 研究目的

2005 年 10 月に組織プラスミノゲンアクチンペクター(rt-PA)静注療法が適応拡大承認され、使用症例が蓄積されつつある。転帰に影響する因子として発症-治療時間や初期重症度などが知られているが、腎機能障害が rt-PA 静注療法後の転帰に影響を与えるかについては、十分な検討が行われていない。

本研究では、発症時血液データから得られた情報に基づき、推定糸球体濾過量(eGFR)により定義される腎機能低下(60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満)が rt-PA 療法後の転帰に影響するかを調査した。

### B. 研究方法

厚生労働省 H20-19「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究(豊田班)」に登録された、rt-PA 静注療法を実施された急性期脳梗塞患者 600 例中、発症前 ADL が自立(mRS 0-2)しており、入院時クレアチニンを測定しており、3 ヶ月後予後が追跡できた 487 例(年齢 71.0 ± 11.4 歳、男性 65.5%)を対象とした。

eGFR は高血圧治療ガイドライン 2009 にて提唱されている日本人の GFR 推定式

$$eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{0.287} \quad (\text{女性は} \times 0.739)$$

を用いて算出した。

eGFR 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満を腎機能低下群、それ以外を対照群とし、比較検討した。

### C. 研究結果

腎機能低下群は対照群に比べ、高齢(75.4 ± 9.9 vs 69.1 ± 11.5, p<0.001)であり、高血圧(73.7% vs 57.2%, p<0.001)、心房細動(52.0% vs 37.7%, p=0.004)、虚血性心疾患(19.9% vs 10.3%, p=0.008)、発症前降圧薬内服(51.3% vs 38.6%, p=0.010)が高率であり、エダラボン使用(62.3% vs 94.0%, p<0.001)、発症前抗血栓薬内服(52.0% vs 69.9%)が低率であった。また、総コレステロール(179 ± 41 vs 194 ± 39 mg/dl, p<0.001)、HDL コレステロール(48 ± 13 vs 53 ± 15 mg/dl, p=0.002)が低値であった。

転帰に関しては、腎機能低下群で、治療後 36 時間以内のすべての頭蓋内出血(28.3% vs 17.0%, p=0.005)、症候性頭蓋内出血(7.9% vs



2.1%,  $p=0.004$ ) が高率であった。3ヶ月後転帰に関しては、腎機能低下群において、mRS (median 3 vs 2,  $p=0.012$ ) は有意に高く、死亡率 (11.2% vs 3.3%,  $p=0.001$ ) が高かった。腎機能低下は転帰良好(mRS 0-2)には関連しなかった(46.1% vs 55.5%,  $p=0.063$ )。

単変量解析で有意差を認めた治療36時間後頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血、3ヶ月後死亡に対する腎機能低下の影響を調べる目的で多変量解析を実施した。独立変数としては、年齢、性別、腎機能低下を選択し、それ以外の因子としては交絡因子を除外したBMI、高血圧、糖尿病、心房細動、虚血性心疾患および脳梗塞の既往、降圧薬・スタチン・経口糖尿病薬・抗血栓薬の発症前内服、脳梗塞臨床病型(心原性をreference)、総コレステロール値、発症・治療時間、治療前NIHSS scoreからstepwise法を用いて選択した。

治療36時間以内の頭蓋内出血 (OR 1.75, 95% CI 1.07-2.85)、症候性頭蓋内出血 (OR 4.91, 95%CI 1.42-20.3)、3ヶ月後死亡 (OR 3.37, 95%CI 1.32-9.01)いずれも、腎機能低下と正の相関を示した。

#### D. 考察

年齢および治療開始前クレアチニン値から算出したeGFRを用いて判断した腎機能低下は、rtPA静注療法後36時間以内の頭蓋内出血・症候性頭蓋内出血、および3ヶ月後死亡と関連することが示唆された。GFRの推定式に年齢が入っているため、腎機能低下群はより高齢であり、また高血圧、心房細動を高率に有し、虚血性心疾患の既往が多く、総コレステロールやHDLコレステロールが低いことから、腎機能低下群は、患者背景として高齢で全身状態が不良な症例の割合が高いと考えられ、そのことが、腎機能障害群では3ヶ月後死亡が多いことに関連しているのかもしれない。多変量解析の結果では、3ヶ月後死亡に有意に関連する因子

としては、腎機能障害の他に、虚血性心疾患の既往および治療前NIHSS score高値となっており、一般的に受け入れられる結果だと考えられるため、腎機能障害そのものが3ヶ月後死亡に関連している可能性も否定はできない。

治療36時間以内の頭蓋内出血および症候性頭蓋内出血に関しては、stepwise法を用いて多変量解析を実施したところ、頭蓋内出血は治療前抗血小板剤の使用が因子として選択されず、また症候性頭蓋内出血に関しては、治療前の抗血小板剤の使用が3ヶ月後死亡と負の相関となっており、一般的に受け入れられている結果とは異なっており、統計解析手法の問題も考えられる。

#### E. 結論

腎機能低下は、tPA静注療法施行後の頭蓋内出血、3ヶ月後死亡に関連する可能性が示唆された。

#### 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

#### I. 倫理面への配慮

上記の登録研究は、宛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、データは完全匿名化されて扱われた。

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)

-脳梗塞tPA静注療法と腎機能-

国立循環器病センター 内科脳血管部門  
永沼雅基、森真由美、祢津智久、古賀政利  
豊田一則

### 解析対象

>参加10施設に入院したtPA実施急性期脳梗塞  
登録症例:600例(年齢:71.8±11.8歳, 男性:62.8%)

除外  
発症前mRS 3-5:41例  
3ヶ月後mRS 不明:60例  
血清クレアチニン値不明:4例

解析対象:487例(年齢:71.0±11.4歳, 男性:65.5%)

### 目的

>治療前推定糸球体濾過量(estimated glomerular  
filtration rate:eGFR)で評価した腎機能障害が、脳  
梗塞tPA静注療法の転帰に影響するかを調査する

推定糸球体濾過量(eGFR) =  $194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$  (女性は  $\times 0.720$ )  
JSH 2009

### 主要評価項目

- ✓治療36時間以内頭蓋内出血
- ✓3ヶ月後転帰

### 患者背景(1)

|                                    | eGFR 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> 未満<br>n=152 | eGFR 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> 以上<br>n=335 | p value |
|------------------------------------|--|--|---------|
| 年齢, 歳                              | 76.4±9.9                                     | 68.1±11.8                                    | <0.001  |
| 男性, n (%)                          | 76 (63.2)                                    | 223 (66.6)                                   | 0.423   |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup> | 22.9±3.2                                     | 23.1±3.4                                     | 0.587   |
| 高血圧                                | 111 (73.7)                                   | 199 (59.2)                                   | <0.001  |
| 糖尿病                                | 28 (18.4)                                    | 60 (17.9)                                    | 0.899   |
| 高脂血症                               | 29 (19.1)                                    | 77 (23.1)                                    | 0.248   |
| 心臓病                                | 78 (51.6)                                    | 128 (37.7)                                   | 0.004   |
| 既往歴                                |  |  |         |
| 虚血性心疾患                             | 29 (19.1)                                    | 34 (10.3)                                    | 0.006   |
| 脳梗塞                                | 29 (19.3)                                    | 86 (25.2)                                    | 0.208   |
| 脳動脈瘤症, mmHg                        | 150±20                                       | 151±20                                       | 0.708   |
| 脳静脈瘤症, mmHg                        | 81±16  | 82±15  | 0.328   |
| 発症前内服薬                             |  |  |         |
| 降圧薬                                | 77 (51.3)                                    | 128 (38.6)                                   | 0.010   |
| スタチン                               | 21 (14.0)                                    | 36 (10.7)                                    | 0.341   |
| 糖口薬群内服薬                            | 16 (10.7)                                    | 22 (6.7)                                     | 0.206   |
| 抗血栓薬                               | 79 (52.0)                                    | 224 (66.9)                                   | <0.001  |

### 患者背景(2)

|                   | eGFR 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> 未満<br>n=152 | eGFR 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> 以上<br>n=335 | p value |
|-------------------|--|--|---------|
| 脳梗塞臨床病型           |  |  |         |
| アアーム血栓性           | 17 (11.2)                                    | 55 (16.4)                                    | 0.198   |
| 心原性               | 107 (70.4)                                   | 198 (59.1)                                   |         |
| ラクナ               | 4 (2.6)                                      | 28 (8.6)                                     |         |
| その他               | 24 (15.8)                                    | 62 (18.5)                                    |         |
| ASPECTS-CT        | 9 (6.0)                                      | 19 (5.7)                                     | 0.128   |
| ASPECTS-DWI       | 9 (6.0)                                      | 9 (2.7)                                      | 0.127   |
| 血腫, mg/dl         | 127±52                                       | 138±48                                       | 0.392   |
| Hemoglobin A1c, % | 5.8±1.0                                      | 5.9±1.0                                      | 0.848   |
| 総コレステロール, mg/dl   | 179±41                                       | 194±39                                       | <0.001  |
| 中性脂肪, mg/dl       | 114±42                                       | 118±76                                       | 0.848   |
| HDLコレステロール, mg/dl | 48±13  | 53±15  | 0.092   |
| LDLコレステロール, mg/dl | 119±36                                       | 117±34                                       | 0.968   |
| 発症-治療開始時間, 分(IQR) | 149 (120-163.75)                             | 145 (120-164)                                | 0.782   |
| tPAの使用            | 94 (62.3)                                    | 215 (64.2)                                   | <0.001  |
| 治療前NIHSS score    | 13 (7.19)                                    | 12 (7.18)                                    | 0.478   |

### 評価項目

|                             | eGFR 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> 未満<br>n=152 | eGFR 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> 以上<br>n=335 | p value |
|-----------------------------|--|--|---------|
| 24時間後NIHSS score            | 8.5 (3-17)                                   | 7 (2.75-15)                                  | 0.118   |
| 頭蓋内出血(治療後36時間以内)            | 43 (28.3)                                    | 57 (17.4)                                    | 0.007   |
| 症候性頭蓋内出血(治療後36時間以内)         | 12 (7.9)                                     | 7 (2.1)                                      | 0.004   |
| 3ヶ月後転帰                      |  |  |         |
| mRS, median (IQR)           | 3 (1-5)                                      | 2 (1-4)                                      | 0.012   |
| Favorable outcome (mRS 0-2) | 78 (46.1)                                    | 186 (55.5)                                   | 0.063   |
| Dead (mRS 6)                | 17 (11.2)                                    | 11 (3.3)                                     | 0.001   |

### 多変量解析

eGFR低下は治療36時間以内頭蓋内出血に関連するか？

|                                      | OR   | 95%CI     | p値    |
|--------------------------------------|------|-----------|-------|
| 年齢、歳                                 | 1.00 | 0.99-1.03 | 0.817 |
| 男性                                   | 1.28 | 0.78-2.11 | 0.380 |
| eGFR 80 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 未満 | 1.75 | 1.07-2.85 | 0.028 |
| 心臓病歴                                 | 2.12 | 1.31-3.42 | 0.002 |
| 脳梗塞の既往                               | 0.77 | 0.39-1.46 | 0.444 |
| 発症前スタチンの使用                           | 1.54 | 0.77-2.84 | 0.201 |

年齢、性別、eGFR 80ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満を調整し、残りの因子は交絡因子を除外したOR、高血圧、糖尿病、心臓病歴、虚血性心疾患および脳梗塞の既往、発症前スタチン使用の有無、発症前脳梗塞・脳出血の既往を除外し、脳出血・脳梗塞の既往を除外して解析した。

### 多変量解析

eGFR低下は治療36時間以内症候性頭蓋内出血に関連するか？

|                                      | OR   | 95%CI     | p値    |
|--------------------------------------|------|-----------|-------|
| 年齢、歳                                 | 0.99 | 0.99-1.05 | 0.819 |
| 男性                                   | 2.80 | 0.98-17.4 | 0.287 |
| eGFR 80 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 未満 | 4.81 | 1.42-20.3 | 0.017 |
| Body mass Index                      | 1.17 | 0.99-1.40 | 0.078 |
| 発症前抗血栓薬の使用                           | 0.11 | 0.02-0.48 | 0.008 |
| アテローム血溶性                             | 0.88 | 0.04-4.40 | 0.742 |
| Lesion 程度                            | 4.55 | 0.21-98.0 | 0.206 |
| その他の脳梗塞                              | 0.98 | 0.13-4.78 | 0.871 |

年齢、性別、eGFR 80ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満を調整し、残りの因子は交絡因子を除外したOR、高血圧、糖尿病、心臓病歴、虚血性心疾患および脳梗塞の既往、発症前スタチン使用の有無、発症前脳梗塞・脳出血の既往を除外し、脳出血・脳梗塞の既往を除外して解析した。

### 多変量解析

eGFR低下は治療3ヶ月後死亡に関連するか？

|                                       | OR   | 95%CI     | p値     |
|---------------------------------------|------|-----------|--------|
| 年齢、歳                                  | 1.00 | 0.99-1.05 | 0.936  |
| 男性                                    | 1.08 | 0.42-2.99 | 0.883  |
| eGFR 80 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 未満  | 3.37 | 1.32-9.01 | 0.012  |
| 虚血性心疾患の既往                             | 4.78 | 1.81-12.6 | 0.001  |
| 発症前スタチンの使用                            | 2.48 | 0.79-7.17 | 0.102  |
| 治療前NIHSS score (per 1 point increase) | 1.13 | 1.06-1.20 | <0.001 |

年齢、性別、eGFR 80ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満を調整し、残りの因子は交絡因子を除外したOR、高血圧、糖尿病、心臓病歴、虚血性心疾患および脳梗塞の既往、発症前スタチン使用の有無、発症前脳梗塞・脳出血の既往を除外し、脳出血・脳梗塞の既往を除外して解析した。

### 結語

✓腎機能障害(eGFR低下)は、脳梗塞tPA静注療法36時間以内頭蓋内出血および3ヶ月後死亡と関連する。

「我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)」

### DWI における早期虚血変化と患者転帰に関する研究

研究協力者 祢津智久

国立循環器病センター 内科脳血管部門

#### 研究要旨

rt-PA 静注療法施行前に評価した MRI 拡散強調画像 (DWI) での早期虚血変化と転帰の関連を検討した。対象は連続 420 例 (男性 280 例、71±11 歳)。ASPECTS-DWI で領域別虚血変化を評価し、3 ヶ月後の mRS0-2 を転帰良好とした。単変量解析では年齢、心房細動、治療直前 NIHSS、DWI-ASPECTS(10 点法)、内頸動脈閉塞で有意差を認めた (各々 P<0.001)。ROC 曲線で求めた転帰良好を予測する DWI-ASPECTS の閾値は 7 点 (感度 88%、特異度 33%、AUC 0.627) であり、DWI-ASPECTS 7 以上は転帰良好と関連し (年齢、性補正後 OR 3.64、95%CI 2.19-6.22)、治療直前 NIHSS、心房細動、内頸動脈閉塞で補正後も有意に転帰良好に関連した (OR 1.93、95%CI 1.06-3.54)。DWI による早期虚血変化は rt-PA 静注療法患者の転帰を検討するうえで有用であった。

#### A. 研究目的

rt-PA 療法では、CT による広範な早期虚血変化は rt-PA 投与禁忌とされており、近年は定量的にスコアをつける ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) が一般的になっている (Lancet 2000;355:1670-1674)。超急性期脳梗塞症例の脳梗塞体積の詳細な定量は 3 時間以内しかない rt-PA 療法の場面では困難であるが、ASPECTS を用いると画像撮影時に脳梗塞定量的スコアを得ることができうる。一方で脳梗塞急性期の診断における MRI の拡散強調画像 (DWI) は CT と異なり早期虚血変化を明瞭に判断することができ有効性が示されているが、脳梗塞超急性期治療の rt-PA 療法における DWI の有用性に関する検討は少ない (Stroke 2008;39:2388-

2391)。今回、DWI における早期虚血変化と rt-PA 治療患者の転帰について検討した。

#### B. 研究方法

本研究班に属する 10 施設で 2005 年 10 月から 2008 年 8 月までに rt-PA 療法施行した 600 例 (男性 377 例、年齢 72±12 歳) のうち、発症前 modified Rankin scale (mRS) 3 以上 (41 例)、rt-PA 投与前に MRI 未施行 (65 例)、3 ヶ月後転帰が追跡不能 (62 例) および DWI における ASPECTS 各領域の未評価 (12 例) を除外した 420 例 (男性 280 例、71±11 歳) を対象とした。危険因子、治療直前 NIHSS score、DWI の早期虚血変化、脳梗塞病型分類、閉塞血管、発症 3 ヶ月後 mRS を調査した。

DWI における早期虚血変化は、

ASPECTS に対応する各領域を評価し DWI-ASPECTS (10 点法) を用いた。病型は TOAST 分類に従い、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、分類不能の脳梗塞、その他の脳梗塞に分類し、閉塞血管を内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈 (M1 segment, M2 segment)、後大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈、閉塞なし、評価不能に分類した。3 か月後の mRS 0-2 を転帰良好とした。

#### C. 研究結果

対象 420 例中、危険因子は高血圧を 267 例 (63.6%)、糖尿病 76 例 (18.1%)、脂質代謝異常 89 例 (21.5%)、心房細動 173 例 (41.4%) に認めた。治療直前 NIHSS score の中央値は 12 (IQR 7-19)、DWI-ASPECTS の中央値は 9 (IQR 7-10) であった (表 1)。心原性脳塞栓症が 257 例 (61%) と最も多く、続いてアテローム血栓性が 64 例 (15%) であった。閉塞血管は中大脳動脈 (M1) 閉塞 122 例 (31%) が最も多く、続いて中大脳動脈 (M2) 閉塞 83 例 (21%)、内頸動脈閉塞 66 例 (17%) であった。

転帰良好は 221 例 (52.6%) であり、要介護や死亡 (mRS 3-6) と比較し、年齢が低く、心房細動が少なく、治療直前 NIHSS score が低値で、DWI-ASPECTS スコアが高く、内頸動脈閉塞が少なかった (単変量解析、各々  $p < 0.001$ ) (表 2)。ROC 曲線で求めた転帰良好を予測する DWI-ASPECTS の閾値は 7 点 (感度 88%、特異度 33%、AUC 0.627) であり、DWI-ASPECTS 7 以上の 60%、6 以下の 22% が転帰良好であった。多変量解析でも DWI-ASPECTS 7 以上は転帰良好と関連し (年齢、性補正後 OR 3.64, 95%CI

2.19-6.22)、治療直前 NIHSS score、心房細動、内頸動脈閉塞で補正後も有意に転帰良好に関連した (OR 1.93, 95%CI 1.06-3.54) (表 3)。

#### D. 考察

転帰良好 (mRS0-2) に関連する DWI-ASPECTS (10 点法) の閾値は 7 点以上であった。同様の検討を、ASIST-Japan (Acute Stroke Imaging Standardization Group-Japan) が提唱する APECTS に白質 (W) を加えた 11 領域で評価する ASPECTS-DWI (11 点法) でも検討したが、閾値は 7 点で変わりなかった (別紙 第 3 回 tPA 研究会スライド参照)。

MRI 設備があれば、ペースメーカー植え込みなどの特殊事情がないほとんどの患者で DWI 画像を撮影することが可能であるが、CT 検査に比べると MRI 検査が時間を要すること、脳出血の評価が難しい可能性があること、体動によるアーチファクトの問題などが指摘されている。DWI の撮像時間は数十秒程度で、体動によるアーチファクトの影響を受けにくい。脳出血が否定できない場合には、T2\*強調画像を組み合わせることも可能である。今回の結果からは rt-PA 療法前に MRI 検査を行うことで、対象患者の転帰を予測する上で非常に重要な情報を得ることができることがわかった。

本検討ではいくつかの問題点もある。DWI の信号変化の程度に関する検討は行っておらず、今後は拡散係数 (apparent diffusion coefficient) などによる信号変化の程度を検討し、DWI による早期虚血変化が可逆性か不可逆性かの議論も必要であろう。また、ASPECTS では、同じ領域の陽

性であっても、その全体に変化がある場合と、一部にある場合の重み付けが同じ点になる。このような違いが、rt-PA 療法の効果に影響を与えているのか更なる検討が必要であろう。

注意しなければならないのは、「6点以下であれば rt-PA 治療の適応から除外したほうがよい」といった認識を与えてはならないことである。DWI-ASPECTS 5点、6点の症例でも転帰良好例の症例が少ないながらも存在するからである。

#### E. 結論

rt-PA 静注療法前の DWI-ASPECTS 7以上が、脳梗塞患者の転帰良好に独立して関連する。

#### H. 研究発表

1. 苅津智久、古賀政利、永沼雅基、塩川芳昭、中川原譲二、古井英介、木村和美、山上宏、岡田靖、長谷川泰弘、苅尾七臣、奥田聡、峰松一夫、豊田一則

DWI-ASPECTS における領域別早期虚血変化と rt-PA 静注療法後の脳梗塞患者の転帰 第3回 t-PA 研究会、2009年3月22日、島根

2. 苅津智久、古賀政利、豊田一則、永沼雅基、森真由美、中島隆宏、松岡秀樹、成富博章、峰松一夫

DWI-ASPECTS における領域別早期虚血変化と rt-PA 静注療法後の脳梗塞患者の転帰 第34回日本脳卒中学会、2009年3月20日、島根

#### I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 患者背景

|                     | n=420     |
|---------------------|-----------|
| 年齢 *                | 71 ± 11   |
| 男性, %               | 66.7      |
| 高血圧, %              | 63.6      |
| 糖尿病, %              | 18.1      |
| 脂質代謝異常, %           | 21.5      |
| 心房細動, %             | 41.4      |
| Onset to needle, 分  | 140 ± 28  |
| 収縮期血圧, mmHg         | 151 ± 20  |
| 拡張期血圧, mmHg         | 82 ± 15   |
| 治療前 NIHSS score #   | 12 (7-19) |
| DWI ASPECTS(10点法) # | 8 (7-10)  |

#中央値 (4分位値)

表 2. 転帰良好に寄与する因子 (単変量解析)

|                       | mRS0-2 (n=221) | mRS3-6 (n=199) | P     |
|-----------------------|----------------|----------------|-------|
| 年齢                    | 69.2 ± 11.1    | 73.8 ± 9.8     | 0.001 |
| 男性, %                 | 72.9           | 59.8           | 0.005 |
| 高血圧, %                | 58.4           | 70.1           | 0.015 |
| 糖尿病, %                | 18.6           | 17.6           | 0.899 |
| 脂質代謝異常, %             | 23.1           | 19.7           | 0.408 |
| 心房細動, %               | 33.8           | 50.3           | 0.001 |
| Onset to needle, 分    | 139.1 ± 27.0   | 140.8 ± 28.3   | 0.529 |
| 収縮期血圧, mmHg           | 151.6 ± 20.0   | 151.5 ± 19.8   | 0.972 |
| 拡張期血圧, mmHg           | 82.9 ± 15.1    | 81.8 ± 14.5    | 0.481 |
| Baseline NIHSS score# | 9 (6-14)       | 17 (11-21)     | 0.001 |
| DWI ASPECTS(10点法) #   | 9 (8-10)       | 8 (6-9)        | 0.001 |
| 内頸動脈閉塞, %             | 3.9            | 30.4           | 0.001 |

#中央値 (4分位値)、解析は *t* test,  $\chi^2$  test, Mann-Whitney U test

表 3. DWI ASPECTS 7 以上患者の転帰良好との関連 (多変量解析)

| Odds ratio (95%CI) |                  |                  |
|--------------------|------------------|------------------|
| Model1             | Model2           | Model3           |
| 3.64 (2.19-6.22)   | 2.19 (1.26-3.88) | 1.93 (1.06-3.54) |

Model1 : 年齢、性で補正

Model2 : 年齢、性、Baseline NIHSS で補正

Model3 : Model2 + 内頸動脈閉塞、心房細動で補正

## ASPECTS DWI における領域別 早期虚血変化とrt-PA静注療法後の 脳梗塞患者の転帰

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

研究協力者 神津智久



## 目的

急性期脳梗塞患者の早期虚血変化は、血栓溶解療法の適応判定に有用であり、CTやMRIで広範な早期虚血変化が生じた症例は転帰不良とされている  
MRI拡散強調画像(DWI)におけるASPECTS、およびその領域ごとの虚血変化の有無と転帰の関係を検討した

## 対象

2005年10月～2008年7月の期間に、研究班に属する10施設でrt-PA療法を受けた600例



- 発症前mRS3以上(41例)を除外
- rt-PA投与前にMRI未施行(65例)を除外
- 3ヶ月後のmRS追跡不能(62例)を除外
- ASPECTS DWI 未評価(12例)を除外

420例(71±11歳、男性280例)、ASIST-JAPANが推奨するASPECTS-DWI 11部位で虚血変化を評価し、3か月後のmRS 0-2を転帰良好とした

## ASPECTS-DWI

ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score)

IC: 基底核、I: 島葉、LL: 心臓核、TC: 内野、M1: 腹内臓、M2: 腹外臓部、M3: 腹外臓、M4: MLC、M5: MLC、M6: MLCの腹外臓

に大脳白質(W)を加えた11領域で評価



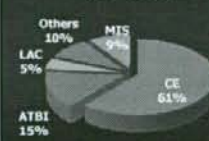
ASIST-JAPAN (<http://asist.umin.jp>) より引用

## 患者背景

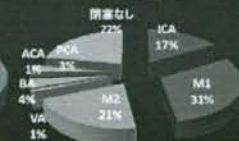
|                        | n=420    |
|------------------------|----------|
| 年齢*                    | 71(11)   |
| 男性(%)                  | 66.7     |
| 高血圧(%)                 | 63.6     |
| 糖尿病(%)                 | 18.1     |
| 脂質代謝異常(%)              | 21.5     |
| 心房細動(%)                | 41.4     |
| Onset to needle (min)* | 140(28)  |
| 収縮期血圧(mmHg)*           | 151(20)  |
| 拡張期血圧(mmHg)*           | 82(15)   |
| Baseline NIHSS #       | 12(7-19) |
| ASPECTS DWI #          | 9(7-10)  |

\*平均(標準偏差)、#中央値(四分位値)

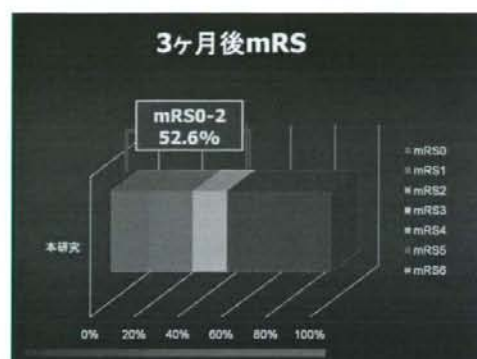
## 病型分類



## 閉塞血管



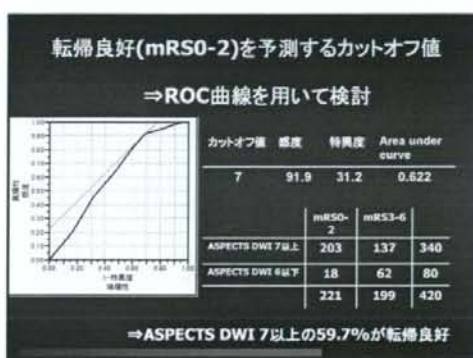
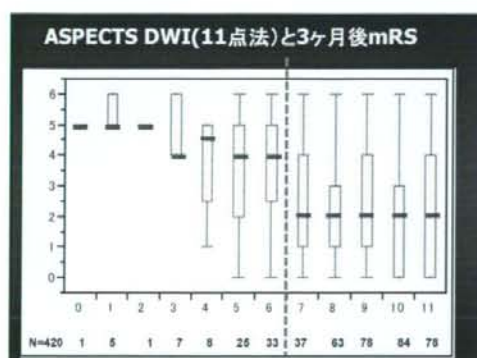




### 転帰良好(mRS0-2)

|                       | mRS0-2<br>(n=221) | mRS3-6<br>(n=199) | P     |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------|
| 年齢*                   | 69.2(11.1)        | 73.8(9.8)         | 0.001 |
| 男性(%)                 | 72.9              | 59.8              | 0.005 |
| 高血圧(%)                | 58.4              | 70.1              | 0.015 |
| 糖尿病(%)                | 18.6              | 17.6              | 0.899 |
| 脂質代謝異常(%)             | 23.1              | 19.7              | 0.408 |
| 心房細動(%)               | 33.8              | 50.3              | 0.001 |
| Onset to needle(min)* | 139.1(27.0)       | 140.8(28.3)       | 0.529 |
| 収縮期血圧(mmHg)*          | 151.6(20.0)       | 151.5(19.8)       | 0.972 |
| 拡張期血圧(mmHg)*          | 82.9(15.1)        | 81.8(14.5)        | 0.481 |
| Baseline NIHSS #      | 9(6-14)           | 17(11-21)         | 0.001 |
| ASPECTS DWI #         | 9(8-10)           | 8(6-10)           | 0.001 |
| 内服抗凝薬(%)              | 3.9               | 30.4              | 0.001 |

\*平均(標準偏差), #中央値(四分位値), 層別化: test, Mann-Whitney U test



### 転帰良好(mRS0-2)に關与する因子 (多変量解析)

| 背景因子                | odds ratio | 95%CI     |
|---------------------|------------|-----------|
| 年齢(76歳以下)           | 2.05       | 1.24-3.41 |
| 性(女性)               | 0.57       | 0.35-0.95 |
| 心房細動                | 0.77       | 0.47-1.25 |
| Baseline NIHSS 14以下 | 2.63       | 1.58-4.39 |
| ASPECTS DWI 7以上     | 2.50       | 1.27-2.03 |
| 内服抗凝薬               | 0.13       | 0.05-0.28 |

mRS0-2を予測するカットオフポイント(ROC曲線)  
年齢 76歳  
Baseline NIHSS 14点

### ASPECTS-DWI 領域別高信号病変陽性者の割合

|            | mRS0-2<br>(n=221) (%) | mRS3-6<br>(n=199) (%) | P value † | DWI16<br>割合(%) |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------|----------------|
| C (n=48)   | 9                     | 15                    | 0.065     | 56             |
| L (n=97)   | 19                    | 28                    | 0.038     | 41             |
| IC (n=60)  | 11                    | 18                    | 0.037     | 28             |
| I (n=181)  | 35                    | 52                    | 0.001     | 44             |
| M1 (n=85)  | 13                    | 29                    | 0.001     | 69             |
| M2 (n=90)  | 16                    | 31                    | 0.001     | 62             |
| M3 (n=51)  | 9                     | 18                    | 0.006     | 65             |
| M4 (n=56)  | 9                     | 20                    | 0.002     | 54             |
| M5 (n=118) | 23                    | 35                    | 0.007     | 42             |
| M6 (n=68)  | 14                    | 20                    | 0.154     | 49             |
| W (n=191)  | 44                    | 52                    | 0.118     | 29             |

† Fisher's exact test

### mRS3-6に関連する領域別早期虚血変化の有無(多変量解析)

|            | P value |         |         |
|------------|---------|---------|---------|
|            | Model 1 | Model 2 | Model 3 |
| C (n=48)   | 0.021   | 0.372   | 0.882   |
| L (n=97)   | 0.015   | 0.206   | 0.868   |
| IC (n=60)  | 0.031   | 0.064   | 0.124   |
| I (n=181)  | 0.002   | 0.314   | 0.170   |
| M1 (n=85)  | 0.001   | 0.046   | 0.997   |
| M2 (n=90)  | 0.001   | 0.042   | 0.742   |
| M3 (n=51)  | 0.002   | 0.032   | 0.386   |
| M4 (n=56)  | 0.011   | 0.093   | 0.602   |
| M5 (n=118) | 0.025   | 0.169   | 0.920   |
| M6 (n=68)  | 0.138   | 0.453   | 0.530   |
| W (n=191)  | 0.043   | 0.655   | 0.513   |

Model1:年齢、性補正; Model2:年齢、性、BaselineNIHSS補正  
Model3:年齢、性、Baseline NIHSS, ASPECTS DWI補正

### 結果

- 3ヶ月後転帰良好(mRS0-2)を予測する閾値は7点以上であり、年齢、性、心房細動、Baseline NIHSS、内頸動脈閉塞で補正後も有意に転帰良好と関連した。
- M1-M3の早期虚血変化陽性は年齢、性、Baseline NIHSS補正後にmRS 3-6と関連したが ASPECTS-DWIで補正後は有意差が消失した

### 考察

- KimuraらはDWI ASPECTS(10点法)で5点以下が多変量解析後も転帰不良(治療1週間後のNIHSSが20以上)を予測することを報告している<sup>1)</sup>
- 1) Kimura K et al. Stroke 39:2388-2391,2008
- 本研究はASPECTS-DWI(11点法)で7点以上が転帰良好(3ヶ月後mRS0-2)を有意に関連した
  - M1-M3の早期虚血変化陽性例は広範囲な高信号病変を介してmRS3-6と関連している可能性がある

### 結語

- rt-PA静注療法後の転帰良好に関連するASPECTS DWIの値は7以上であった

#### 研究要旨

rt-PA 静注療法施行 24 時間後の神経症候増悪に寄与する因子を調査した。対象は連続 566 例（年齢  $72 \pm 12$  歳，男性：62.7%）。神経症候増悪を、治療 24 時間後 NIHSS score が治療前 NIHSS score より 4 点以上増悪した場合と定義し、増悪群と非増悪群で比較した。単変量解析では治療前 NIHSS score、糖尿病、高脂血症、治療前収縮期血圧、血糖、HbA1c、内頸動脈閉塞が神経症候増悪に関連した。多変量解析では、上記のうち高脂血症以外の因子が関連した。rt-PA 静注療法施行 24 時間後の神経症候増悪に治療前 NIHSS score 低値、糖尿病、治療前収縮期血圧高値、内頸動脈閉塞が寄与することが示された。

#### A. 研究目的

2005 年 10 月から我が国でも rt-PA 静注療法が承認され、約 3 年が経過した。今回の多施設共同研究によって我が国での rt-PA 治療成績が明らかとなり、欧米諸国での成績と遜色ないものであることが判明した。一方で、therapeutic time window の拡大や、併用療法/後療法など、今後検討すべき課題も次々と明確になっている。今回我々は、rt-PA 静注療法施行 24 時間後の神経症候増悪に寄与する因子を調査し、課題解決の糸口とすることを目的とした。

#### B. 研究方法

対象は、2005 年 10 月～2008 年 7 月に国内 10 施設で rt-PA 静注療法を受けた連続 600 例のうち、24 時間後 NIHSS score が不明であった 34 例を除外した 566 例（年齢  $72 \pm 12$  歳，男性：62.7%）である。神経症

候増悪を、治療 24 時間後 NIHSS score が治療前 NIHSS score より 4 点以上増悪した場合と定義した。増悪群と非増悪群の 2 群に分類し、それぞれの背景因子を比較し、さらに多変量解析を行った。

#### C. 研究結果

増悪群は 56 例（年齢  $72 \pm 9$  歳）で、全体の 9.9% を占めた。男性は 38 例（67.9%）であった。増悪群の治療前 NIHSS score は中央値 11（非増悪群 13、 $p=0.005$ ）だった。単変量解析では、糖尿病 32.1%（非増悪群 16.7%、 $p=0.010$ ）、高脂血症 32.1%（非増悪群 19.3%、 $p=0.035$ ）、治療前収縮期血圧  $158 \pm 20$  mmHg（非増悪群  $150 \pm 20$  mmHg、 $p=0.005$ ）、血糖  $162 \pm 63$  mg/dl（非増悪群  $134 \pm 44$  mg/dl、 $p<0.001$ ）、HbA1c  $6.1 \pm 0.9\%$ （非増悪群  $5.7 \pm 1.0\%$ 、 $p=0.002$ ）、内頸動脈閉塞 40.8%（非増悪群 13.8%、

p<0.001)で有意な差を認めた。それ他の因子に関しては、年齢、性別、BMI、治療前 mRS、高血圧症、心房細動、発症前抗血栓療法、脳梗塞臨床病型（心原性脳塞栓症、アテローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞、その他）、治療前拡張期血圧、発症-治療開始時間、エダラボンの併用、24 時間以内の抗血栓療法の併用、その他の血液生化学所見（総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、血清クレアチニン）、M1 閉塞、ASPECTS CT、ASPECTS DWI（11 点法）、脳梗塞責任病巣（内頸動脈系、椎骨動脈系）では 2 群間に差を認めなかった。

多変量解析では、年齢、性別に加え、単変量解析にて p 値が 0.15 以下の項目を選択した。交絡因子は変数ひとつのみを選択した。年齢、性別、治療前 NIHSS score、糖尿病、高脂血症、治療前収縮期血圧、内頸動脈閉塞で多変量解析を行うと、治療前 NIHSS score（OR 0.92, 95%CI 0.87-0.97, p=0.003）、糖尿病（OR 2.44, 95%CI 1.18-4.92, p=0.014）、治療前収縮期血圧 10mmHg 上昇毎（OR 1.19, 95%CI 1.01-1.41, p=0.004）、内頸動脈閉塞（OR 6.96, 95%CI 3.34-14.80, p<0.001）で有意な相関がみられた。

転帰としては、治療 36 時間以内の頭蓋内出血（症候性・無症候性）は 24 例（42.9%）（非増悪群 17.5%、p<0.001）、うち症候性頭蓋内出血は 11 例（45.8%）（非増悪群 12.4%、p<0.001）であり、24 時間後の神経症候増悪と相関がみられた。退院時 mRS 中央値は増悪群 5、非増悪群 3（p<0.001）、3 ヶ月後 mRS は中央値で増悪群 5、非増悪群 2 であり（p<0.001）、rt-PA 静注療法施行

24 時間後の神経症候増悪は転帰不良につながる事が示された。

#### D. 考察

従来の報告では、転帰不良や症候性頭蓋内出血の予測因子として、報告間にばらつきがあるものの、脳梗塞初期重症度、高齢、治療前血圧高値、早期虚血変化、糖尿病、高血糖、主幹動脈閉塞などが挙げられている。今回の検討は、投与 24 時間後増悪の関連因子を調査したものであったが、上記と類似した結果であった。さらに、投与 24 時間後の神経症候増悪は概して 3 か月後の転帰不良と相関することが示されたことから、rt-PA 静注療法 24 時間以内の治療法をさらに検討する必要があるかもしれない。

#### E. 結論

rt-PA 静注療法施行 24 時間後の神経症候増悪に寄与する因子として、治療前 NIHSS score 低値、糖尿病、治療前収縮期血圧高値、内頸動脈閉塞が関与した。

#### 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