

200926038A

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病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21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 豊 田 一 則  
(国立循環器病研究センター 脳血管内科)

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病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21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 豊田 一 則  
(国立循環器病研究センター 脳血管内科)

平成22(2010)年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

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	豊田 一則 -----	1
--------------------------------------	-------------	---

### 「多施設共同研究1：rt-PA患者登録研究」関連資料

1-a. 本研究班の目的と方針	-----	17
1-b. 解説：研究主題に関する国内の最新の知見	-----	18
1-c. rt-PA患者登録研究の研究計画書	-----	22
1-d. パイロット研究の成績（International Journal of Stroke 掲載論文）	-----	26
1-e. rt-PA患者登録研究の全体成績（Stroke 掲載論文）	-----	33
1-f. 本研究成果の学会発表一覧、演題抄録	-----	39
1-g. rt-PA患者登録研究のサブ解析より（臨床神経学掲載論文）	-----	68

### 「多施設共同研究2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」関連資料

2-a. 解説：研究主題に関する国内外の最新の知見	-----	77
2-b. 全国Webアンケート調査の成績（Hypertension Research 掲載論文）	----	82
2-c. 多施設共同前向き観察研究の研究計画書	-----	88
2-d. 多施設共同前向き観察研究の調査票	-----	98

### 「多施設共同研究3：急性脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き多施設共同研究」関連資料

3-a. 研究計画書	-----	109
3-b. 研究の調査票	-----	113
3-c. 研究成果	-----	114

### 「多施設共同研究4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究」関連資料

4-a. 全国アンケート調査依頼状と質問用紙	-----	119
4-b. 全国アンケート調査結果	-----	124
4-c. 多施設共同前向き観察研究の研究計画書	-----	130
4-d. 多施設共同前向き観察研究の調査票	-----	137

### その他の資料

5. 第1回班会議（2009年7月17日、豊中）プログラム 議事録	-----	147
6. 第2回班会議（2010年1月30日、大阪）プログラム 議事録	-----	155
7. 第19回欧州脳卒中カンファレンス参加報告書	-----	164
8. 国際脳卒中カンファレンス2010参加報告書	-----	167



成績 (資料) スライド

宮城 哲哉 (研究協力者) -----221

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----231

# I. 総括研究報告書



STROKE ACUTE MANAGEMENT WITH URGENT RISK-FACTOR ASSESSMENT AND IMPROVEMENT

# SAMURAI

## 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
総括研究報告書

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

主任研究者 豊田 一則  
国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長

### 研究要旨

脳卒中はわが国の国民病であり、その征圧は喫緊の課題である。とくに超急性期から急性期は治療介入による転帰改善効果がもつとも期待される時期であるが、同時期の危険因子管理の意義は国内外のいずれにおいても明らかでない。本研究では、国内各地域を代表する脳卒中基幹 10 施設を選んで下記の多施設共同研究を行い、超急性期からの危険因子管理・抗血栓療法の有効性と安全性を検証する。

**(1) rt-PA 患者登録研究：** 低用量 rt-PA 静注療法の治療成績を明らかにし、背景にある危険因子やその急性期管理、発症前や急性期の抗血栓療法が治療成績に及ぼす影響を解明する。2 年目である本年度は、研究参加施設で登録された 600 例の臨床データを解析し、その全体成績としてわが国独自の低用量 rt-PA 静注療法が国外の標準用量での治療と同等以上の治療成績を得ていることを、Stroke 誌に発表した。各危険因子と治療成績の関連を調べた多数のサブ解析が、分担研究者や研究協力者によって進行中である。

**(2) 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究：** 日本人に多い脳出血の超急性期治療として効果が期待される降圧療法に関して、日本人に適した降圧手段や降圧目標を明らかにする。本主題の現状把握を目的に、全国アンケート調査を行い、解析結果を Hypertens Res 誌に発表した。とくに添付文書上で急性期脳出血への使用が制限されているニカルジピンが 84% の施設で使われている現状を明らかにし、前年度に引き続き脳卒中学会を介して、添付文書改定意見を厚生労働省に提出中である。上記のアンケート調査で国内多数施設が行っていたニカルジピン静注を用いた収縮期血圧 140～160 mmHg ないしそれ以下への降圧の安全性・有効性を検討するため、研究参加 10 施設で前向き観察研究を始めた。2010 年 3 月末現在で 89 例が登録され、主要評価項目である 72 時間後の症状進行、24 時間以内の降圧薬中止を要する副作用は、ともに既往文献から算出した予測値と同等以上に安全な成績を示している。米国で本主題への多施設共同介入試験 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage 2 (ATACH2) を企画するミネソタ大学 Qureshi 教授らと連携を取り、ATACH2 への日米共同参加を検討中である。

**(3) 急性脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き多施設共同研究：**  
(1)の関連研究として、rt-PA 治療国内承認後の主幹脳動脈閉塞を伴う脳梗塞患者 1176 例の治療実態を、循委 20 公-2 班（坂井信幸班長）と合同で登録・解析した。慢性期の転帰良好に、若齢、初期重症度が軽いこと、内頸動脈閉塞例でないこと、再開通療法の施行が関連した。

**(4) 急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究：**  
(2)の関連研究として、心房細動患者の脳出血発症後の抗凝固療法再開について全国アンケート調査を行った。来院時のワルファリン是正手段や抗凝固療法の再開基準とその方法は施設によってさまざまであり、標準化の必要性が示唆された。本研究班参加 10 施設で、さらなる前向き登録研究を行う予定である。

### 分担研究者氏名

苅尾 七臣

自治医科大学循環器内科 教授

中川原譲二

中村記念病院脳神経外科 診療本部長・脳卒中センター長

古井 英介

財団法人広南会広南病院脳血管内科 医長

塩川 芳昭

杏林大学脳神経外科 教授

長谷川泰弘

聖マリアンナ医科大学神経内科 教授

奥田 聡

国立病院機構名古屋医療センター神経内科 第二神経内科部長

山上 宏

神戸市立医療センター中央市民病院脳卒中センター 医長

木村 和美

川崎医科大学脳卒中医学 教授

岡田 靖

国立病院機構九州医療センター 統括診療部長

古賀 政利 (事務局)

国立循環器病研究センター脳血管内科 医師

永沼 雅基 (事務局)

熊本労災病院神経内科 部長





## A. 研究目的

危険因子管理と抗血栓療法（血栓溶解療法を含む）は脳卒中再発予防の根幹を成す内科治療である。慢性期脳卒中への再発予防治療のエビデンスが欧米を中心に集積されつつあるが、日本人は病型内訳や好発部位などの脳卒中の特質や、薬物療法時の至適投与量などが欧米人と異なり、独自の再発予防法を確立する必要がある。とくに超急性期から急性期は治療介入による転帰改善効果がもっとも期待される時期であるが、同時期の危険因子管理の意義は国内外のいずれにおいても明らかでなく、同時期の抗血栓療法も標準化されていない。

本研究では、国内各地域を代表する脳卒中基幹 10 施設を選んで 3 年間の多施設共同研究を行い、超急性期からの危険因子管理・抗血栓療法の有効性と安全性を検証する。高血圧や脂質・糖代謝異常等の古典的危険因子や、慢性腎臓病など近年注目される危険因子、急性期バイタルサインや血液学的データ、急性期抗血栓療法の実態と、患者転帰、再発予防との関連を解明する（資料 1-a）。

以下の 2 つの多施設共同研究を、研究の支柱とする。

「1: rt-PA 患者登録研究」の目的は、急性期脳梗塞患者への遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA）静注療法の国内基幹施設における治療成績を明らかにし、背景にある危険因子や急性期におけるその管理、発症前や急性期の抗血栓療法が治療成績に及ぼす影響を解明することである。rt-PA 静注療法の国内承認（2005 年）は欧米や

東アジアの諸国と比べて数年遅れたが、わが国独自の低用量（アルテプラゼ 0.6 mg/kg）での治療や MR 診断を用いた患者情報の収集、脳梗塞亜病型の綿密な診断などが、世界から注目されている。今や国内でも脳梗塞標準治療となったが、承認後の多数例をまとめた治療成績の報告に乏しい。この治療と併用ないし後続する適切な急性期危険因子管理や抗血栓療法を明らかにすることにより、脳梗塞治療成績を改善させ、要介護患者を減らし得ると考える。この主題に関する国内の最新の知見を資料 1-b に示す。

「2: 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」の目的は、日本人に多い病型である脳出血の超急性期治療として効果が期待される降圧療法に関して、日本人に適した降圧手段や降圧目標を明らかにすることである。国内外のガイドラインは、たとえば収縮期血圧が 180mmHg を超えるような脳出血急性期の高血圧に対して降圧を考慮するよう勧めているが、どの程度まで降圧するか of 具体的目標値は確立していない。国内外での推奨降圧薬が矛盾するなど、降圧手段も定まっていない。国内施設に広くアンケートを募り、わが国における超急性期脳出血患者への血圧管理の実態を明らかにし、さらに前向きな観察研究によって現状の降圧療法の安全性と有効性を確かめる。この主題に関する国内外の最新の知見を資料 2-a に示す。

また、上記の 2 研究から派生した研究として、本年度は新たに 2 つの多施設共同研究に着手する。「3: 急性脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き多施設共同研究」は、共同研究 1 の関連研究として、rt-PA 治療国内承認

後の主幹脳動脈閉塞を伴う脳梗塞患者の急性期治療実態を明らかにすることを目的とする。循環器病研究委託費研究 20 公-2 研究班（「カテーテルインターベンションの教育訓練システムの構築と有効性に関する研究」、主任研究者：坂井信幸 神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科部長）より共同調査の実施を要請され、同班と合同で研究を行う。「4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究」は、共同研究2の関連研究として、近年普及した抗凝固療法中に脳出血を発症した患者の、超急性期における抗凝固療法の是正や抗凝固療法再開の現状を明らかにすることを、目的とする。

## B. 研究方法

### 「共同研究1：rt-PA患者登録研究」

#### (1) パイロット研究

多施設共同研究に先立ち、国立循環器病研究センターで2005年10月から2007年12月にrt-PA静注療法を受けた症例を対象に、背景因子、血液検査データ、画像所見などと早期改善、3か月後の完全自立の関連を調べ、その成績を共同研究の立案に反映させる。

#### (2) 多施設共同後ろ向き観察研究

研究計画書を資料1-cに示す。

##### i. 対象

分担研究者が所属する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。

##### ii. データの登録と回収

中央事務局（国立循環器病研究センター）が各研究班員の意見を集約して決定した調査票（平成20年度報告書参照）を電子媒体で各班員に配布する。

各研究班員は、所属施設の対象症例のデータを登録後に中央事務局に返却する。中央事務局でデータの整合性を確認しながら、全調査票を統一したデータベースを完成させる。

#### iii. データの解析

患者の背景因子、血液検査データ、バイタルサイン、合併症、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)を用いたCTやMRI拡散強調画像での早期虚血所見、血管閉塞部位、併用薬剤などを説明要因とし、初期重症度、急性期の症状改善・進行、頭蓋内出血の出現、退院時・3か月後の転帰などを評価項目として、その関連を検討する。全体解析を中央事務局で行うと共に、全分担研究者がサブ解析を担当する。

### 「共同研究2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」

#### (1) パイロット研究

国立循環器病研究センターおよび国立病院機構九州医療センターに1999年1月から2003年10月に発症後24時間以内に入院した脳出血患者で、入院時血圧が180/105 mmHg以上で降圧治療を要する症例を対象に、入院後24時間の血圧と患者転帰の関連を調べる。その成績を多施設共同研究の立案に反映させる。

#### (2) 全国webアンケート調査

日本脳卒中学会、日本神経学会、日本脳神経外科学会の認定施設、計1424施設に、急性期脳出血患者への血圧管理の実態を尋ねるwebアンケート（平成20年度報告書参照）を、文書で依頼する。回収した回答結果を、中央事務局で解析する。

### (3) 急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究

上記のwebアンケートで得られたわが国の標準的な超急性期脳出血症例に対する降圧療法が安全かつ有効であることを検証することを目的に、分担研究者が所属する10施設で前向き多施設共同観察研究を行う。研究計画書を資料2-cに示す。

#### i. 対象

分担研究者が所属する10施設で2009年（倫理委員会承認後）以降に入院した、20歳以上の天幕上脳出血症例のうち、入院時収縮期血圧が180 mmHgを超え、発症3時間以内にニカルジピン持続静注による降圧治療を開始した、最大200例。

#### ii. 方法

治療開始後24時間は、目標SBPを120～160 mmHgに設定して、ニカルジピン持続静注による降圧治療を継続する。調査項目を資料2-dに示す。主要評価項目は「治療開始から72時間後の症状進行（National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS]スコアが入院時よりも4点以上増加した場合）」と「24時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用出現（過度の降圧や脳梗塞発症、静脈炎、血液所見異常など）」である。副次評価項目は「降圧が目標域に達するまでの時間」、「降圧目標域到達後に目標域を逸脱する頻度」、「72時間以内の副作用出現」、「血腫拡大（入院時と24時間後のCTでの血腫量を比べて33%を超える血腫量の増加）」、「3か月後の死亡」、「3か月後の予後不良（modified Rankin Scale [mRS]: 4～6）」である。既往文献から各評価項目の発現予測値を算出し、研究結果と比較する。

### (4) 米国ATACH試験主任研究者との研究打ち合わせ・合同会議

米国で超急性期脳出血症例に対する降圧療法の多施設共同介入試験 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) 2を企画しているA. Qureshi教授（Minnesota大学）、Y. Palesch教授（South Carolina大学）と複数回の研究打ち合わせおよび合同会議を行い、近い将来の日米共同研究の実現を図る。

### 「共同研究3：急性脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き多施設共同研究」

研究計画書を資料3-aに示す。

#### i. 対象

当班および循委20公-2坂井班の分担研究者が所属する施設で、2005年10月から2009年6月に入院した、発症24時間以内の主幹脳動脈（頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈、後大脳動脈）閉塞病変を伴う急性脳梗塞患者。

#### ii. 方法

中央事務局（国立循環器病研究センター、神戸市立医療センター中央市民病院）が各研究班員の意見を集約して作成した調査票（資料3-b）を電子媒体で各班員に配布する。各研究班員は、所属施設の対象症例のデータを登録後に中央事務局に返却する。主な評価項目は「入院90日後の日常生活自立度」、「調査期間中の全脳卒中入院における脳主幹動脈閉塞症の割合」、「調査期間中の虚血性脳卒中入院における脳主幹動脈閉塞症の割合」、「閉塞血管と転帰の関係」、「治療前NIHSSと転帰の関係」である。

## 「共同研究4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究」

### (1) 全国アンケート調査

登録研究に先行して、全国アンケート調査を行う。共同研究2-(2)におけるアンケートを実施した際に追加アンケート調査への協力に同意した施設に、非弁膜症性心房細動に対してワルファリン内服を行っていた患者が脳出血を発症した際の、抗凝固療法再開を含めた診療方針を尋ねるアンケート（資料4-a）を、文書で依頼する。回収した回答結果を、中央事務局（国立循環器病研究センター）で解析する。

### (2) 多施設共同前向き登録研究

患者毎の背景要因や脳出血の性状に応じた診療方針を調べる目的で、分担研究者が所属する10施設で多施設共同前向き観察研究を行う。ワルファリン内服中に脳出血を発症した患者の抗血栓療法再開の実態と、再開が患者転帰に及ぼす影響を、明らかにする。研究計画書を資料4-cに示す。

#### i. 対象

分担研究者が所属する10施設でワルファリン内服中に発症し、3日以内に入院した、急性期脳出血患者（性別・年齢の制限なし、目標 100症例）。急性期に脳外科手術を受けた症例を含む。

#### ii. 方法

中央事務局が各研究班員の意見を集約して作成した調査票（資料4-d）を電子媒体で各班員に配布する。各研究班員は、所属施設の対象症例のデータを登録後に中央事務局に返却する。主な評価項目は参加施設における、調査期間中の急性期脳出血患者総数、そのうちのワルファリン内服者数、患者背景、脳出血入院時の性状、PT-INRの是正、抗血栓療法再開の有無と再開時期、再開時期の判断根拠、再開時の薬物選択、目標PT-INR、再開抗血栓療法による有害事象などである。転帰として、退院時および3か月後・1年後の自立度（mRS）、3か月（1年）以内の死亡、3か月（1年）以内の脳卒中再発（出血、虚血）、脳以外の血栓症（動脈・静脈）や出血合併症を調査する。

#### （倫理面への配慮）

共同研究 1, 3 において、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と特定できないものとし、研究者により厳重に保護される。共同研究 2-(2), 4-(1)のアンケート調査で、患者個人を特定するような設問を設けない。2-(3), 4-(2)において、添付説明文書にて本研究の目的、実施方法、その利益と不利益について十分説明し、患者または家族等の代諾者の同意を得られた場合に実施する。



**C 研究結果**

**1. 「共同研究1：rt-PA患者登録研究」**

(1) パイロット研究

研究成果は、平成20年度報告書に記したとおりである。International Journal of Stroke誌の2009年第4巻6号に、原著論文として掲載された（Nakashima T, 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;4:425-431、資料1-d）。

蓋内出血（NIHSS 1点以上の増悪）を3.8%（95% CI 2.6 – 5.7）に、3か月以内の死亡を7.2%（5.4 – 9.5）に、3か月後の完全自立（mRS 0-1）を33.2%（29.5 – 37.0）に認め、欧州基準に合わせて患者を限ると40.6%（35.9 – 45.5）が完全自立した。背景要因で補正した後に、若齢、初期軽症、内頸動脈閉塞を伴わないこと、早期虚血所見軽度、治療前に降圧を要しないことの5項目が3か月後の完全自立に関連し、心不全と入院時血糖高値が死亡に関連した。

(2) 多施設共同後ろ向き観察研究

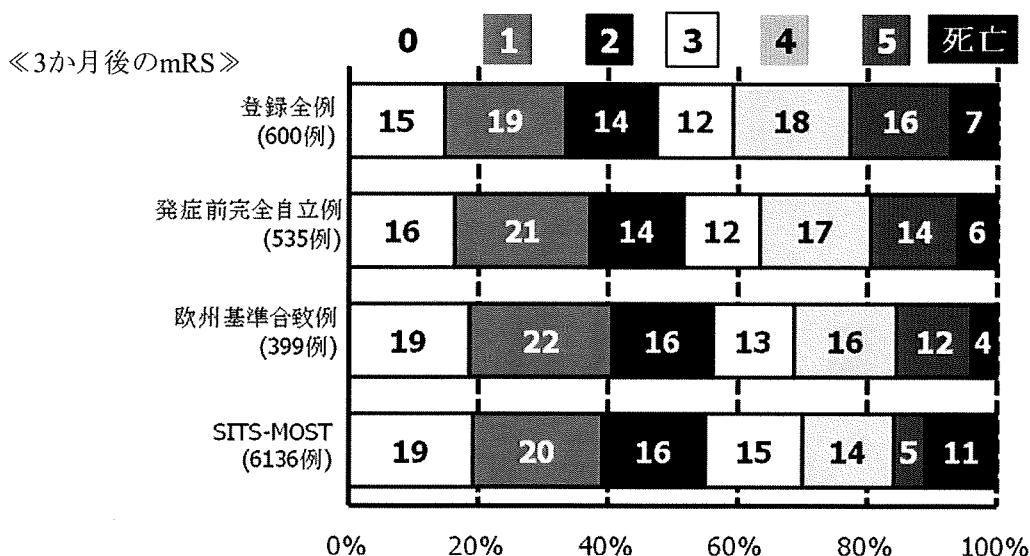
研究に登録された600例全体の治療成績は、平成20年度報告書に記したとおりである。Stroke誌の2009年第40巻11号に、原著論文として掲載された（Toyoda K, et al: Routine use of intravenous low-dose rt-PA in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. Stroke 2009;40:3591-3595、資料1-e）。以下に要旨を略記する。rt-PA静注療法を受けた600例（男性377例、16～97歳 [中央値73歳]、治療前NIHSS 中央値13）において、36時間以内の症候性頭

《3か月後mRS 0-1に関連する要因》

	OR	95%CI	P値
年齢, 毎10歳	0.74	0.59 – 0.91	0.006
NIHSS, 毎1点	0.92	0.88 – 0.95	<0.001
内頸動脈閉塞	0.27	0.11 – 0.61	0.003
ASPECTS(CT), 毎1点	1.25	1.06 – 1.51	0.013
rtPA 前静注降圧	0.38	0.21 – 0.67	0.001

《3か月後死亡に関連する要因》

	OR	95%CI	P値
心不全	5.90	2.74 – 12.27	<0.001
血糖, 毎1 mmol/L	1.14	1.03 – 1.26	0.015

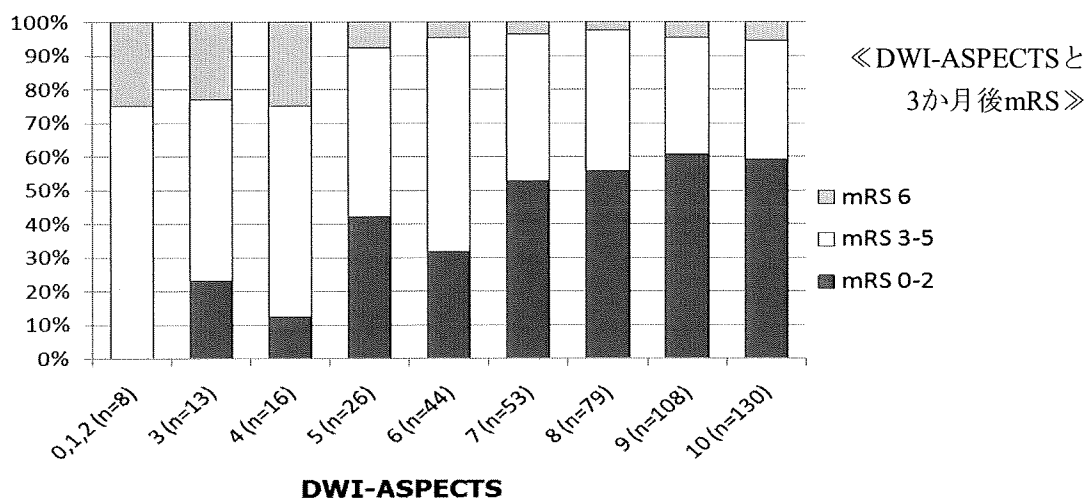


全分担研究者が、本研究のサブ解析を行った。平成21年度に国際学会、国内学会に発表されたサブ解析研究を、**資料1-f**に記す。研究内容の詳細は、各分担研究の記載に譲る。このうち九州医療センターの牧原・岡田らの研究が臨床神経学誌の2010年第50巻4号に原著論文として掲載され(牧原典子、他：rt-PA静注療法施行症例におけるスタチンの頭蓋内出血および転帰に及ぼす影響：Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry、臨床神経学 2010;40:225-231、**資料1-g**)、国立循環器病センターの柘津・古賀らの論文が、Neurology誌に原著論文としての掲載を許可された (Nezu T, et al: Pre-treatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. Neurology 2010, in press)。この二編の要旨を略記する。

牧原らはスタチンの発症前ないし急性期服用が、rt-PA静注療法後の頭蓋内出血や転帰に与える影響について検討した。発症前に67例(11.2%)が、急性期に60例(10.0%)がスタチンを服用した。頭蓋内出血を119例(19.8%)に合併したが、スタチンの発症前服用

との関連はみられなかった(OR 1.46; 95%CI 0.76-2.81)。3か月後の完全自立患者(mRS 0-1)は199例(発症前mRS 0-1の535例中37.2%)で、スタチンの発症前・急性期服用との関連はみられなかった(各々OR 1.05, 95%CI 0.55-2.01; OR 1.31, 95%CI 0.66-2.59)。

柘津らはrt-PA投与前のMRI拡散強調画像におけるASPECTSと治療成績の関連を調べた。発症前mRS 0-2で、かつ投与前の拡散強調画像所見が解析可能であった477例において、DWI-ASPECTSの中央値は8(IQR 7-10)であった。この477例のうち15例(3.1%)に治療後36時間以内の症候性頭蓋内出血(NIHSSで4点以上の増悪)を認め、3か月後に245例(51.4%)がmRS 0-2、29例(6.1%)が死亡した。mRS 0-2の患者はmRS 3-6の患者に比べてASPECTSが高く(中央値9対8,  $p < 0.001$ )、ROC解析でmRS 0-2を予測する至適ASPECTSは7以上であった。変数減少法を用いた多変量解析で、ASPECTS  $\geq 7$ はmRS 0-2に有意に関連した(OR 1.85, 95% CI 1.07-3.24)。同様にASPECTS  $\leq 4$ は死亡に(OR 3.61, 95% CI 1.23-9.91)、ASPECTS  $\leq 5$ は症候性頭蓋内出血に有意に関連した(OR 4.74, 95% CI 1.54-13.64)。



## 2. 「共同研究2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」

### (1) パイロット研究

研究成果は、平成20年度報告書に記したとおりである。Journal of Hypertension誌の2008年第26巻10号に、原著論文として掲載された (Itabashi R, et al: The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. J Hypertens 2008;26:2016-2021、平成20年度報告書に転載)。

### (2) 全国webアンケート調査

研究成果は、平成20年度報告書に記したとおりである。Hypertension Research誌の2009年第32巻9号に、原著論文として掲載された (Koga M, et al: Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. Hypertens Res 2009;32:759-764、資料2-b)。

調査結果でニカルジピンが国内の大半の施設で急性期脳出血患者に用いられていたことは、同薬の添付文書での急性期脳出血患者への使用を制限する内容と合致しない。同薬は欧米のガイドラインで急性期脳出血患者への主要推奨薬に挙げられており、EBMの観点からも、脳卒中治療の国際的標準化の観点からも、添付文書の禁忌事項記載の見直しが必要であると考えた。2008年10月に日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本高血圧学会の三学会合同で、厚生労働省医薬食品局へ禁忌事項記載見直しの要望書を提出していたが、2009年9月に日本脳卒中学会から厚生労働省へ、再度の見直し要望を意見提出していただいた。

### (3) 急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究

2010年3月末時点で、89例 (目標症例数の45%) が登録された。

《登録患者の背景要因、臨床像》

男性	51例 (57%)
年齢	66±12歳
治療前収縮期血圧	193±20 mmHg
出血部位：被殻	41例 (46%)
視床	35例 (39%)
皮質下	6例 (7%)
血腫量	11.4 ml (6.6-19.6)
来院時 NIHSS	14 (9-19)

患者数 (%)、中央値 (IQR)、平均±SD

主要評価項目の「治療開始から72時間後の症状進行 (NIHSS値の4点以上増加)」を6例 (7%) に認め、既往文献から算出した最終予測値 (90% CI) である27.0~38.4%の下限値を下回り、100例到達時の再検討基準である40例 (40.5%) に達しなかった。「24時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用出現」を1例 (1%、過度の降圧) に認め、最終予測値3.1~8.9%の下限値を下回り、100例到達時の再検討基準である10例 (10.2%) に達しなかった。副次評価項目の「降圧目標域に達するまでの時間」は中央値30分 (IQR15-45分)、「到達後に目標域を逸脱する頻度」は491回/2445回 (20%)であった。また「24時間後の血腫拡大」を17例 (20%) に認めた (最終予測値[90% CI] 18.6~29.0%)。「死亡」、「予後不良 (mRS: 4~6)」は3か月後の確定情報が少ないため、退院時情報で代用し、各々2/72例 (3%、最終予測値5.1~11.9%)、37/72例 (51%、最終予測値55.0~66.8%) であった。他に、72時間以内に表に示す有害事象を認めた。

《72時間以内の有害事象》

24-72 時間の血腫拡大	5/89 (5.6%)
脳出血再発	1/89 (1.1%)
脳梗塞	0/89 (0%)
静脈炎 (24 時間以降)	2/89 (2.2%)
頻脈 (24 時間以降)	1/89 (1.1%)
昇圧が必要な血圧低下	0
その他 *	9/89 (%)

\* 過度降圧によるニカルジピン中断1例、  
24時間以内の脳外科手術 5例など

50例経過時に研究データモニタリング委員（九州大学病態機能内科 北園孝成講師、熊本大学神経内科 平野照之講師）から、安全性に問題なく研究継続可能との判定を得た。100例到達時に、再評価を受ける予定である。

(4) 米国ATACH試験主任研究者との研究打ち合わせ・合同会議

米国の多施設共同介入試験ATACHのパイロット試験の成績が、Critical Care Medicine誌の2010年第38巻2号に掲載された (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Crit Care Med 2010;38:637-648)。収縮期血圧が180 mmHgを超える天幕上脳出血患者を、ニカルジピンの持続静注で140-180 mmHgないし110-140 mmHgの範囲へ降圧する2群に無作為に振り分け、その有効性と安全性を調べる第三相試験ATACH 2（主任研究者A. Qureshi教授）に対して、米国国立衛生研究所（NIH）からの研究助成が内定した。その日米共同での実施に向けての意見交換会が、2010年2月25日に米国サンアントニオで開かれ、本研究班から古賀らが参加した。

3. 「共同研究3：急性脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き多施設共同研究」

研究結果を、分担研究者の山上や研究協力者の遠藤が第35回日本脳卒中学会総会（2010/4/15-17）などで報告予定であり、論文作成中である。その詳細を、資料3-cと山上・遠藤の分担研究報告に記す。以下に要旨を略記する。発症24時間以内に来院した主幹脳動脈閉塞に伴う急性期脳梗塞1170例（男性58%、年齢74±12歳）を登録した。閉塞部位は内頸動脈31%、中大脳動脈52%、脳底動脈7.6%。病型は心原性脳塞栓症が68%であった。3時間未満来院は59%、NIHSS中央値16（IQR 8-21）。再開通治療として、rt-PA静注を23%、血管内治療を12%、両者の併用を2.5%が受けた。評価項目の症候性頭蓋内出血を5.3%に、90日もしくは退院時mRS 0-2を29%、mRS 5-6を40%に認めた。多変量解析の結果を表に記す。

《症候性頭蓋内出血に関連する要因》

	OR	95%CI	P値
NIHSS, 1点毎	1.04	1.01 - 1.08	0.012
心原性脳塞栓症	3.43	1.54 - 9.17	0.002

《mRS 0-2に関連する要因》

	OR	95%CI	P値
年齢, 1歳毎	0.95	0.94 - 0.97	<0.001
NIHSS, 1点毎	0.84	0.82 - 0.87	<0.001
内頸動脈閉塞	0.43	0.28 - 0.65	<0.001
再開通治療	2.02	1.34 - 3.06	<0.001

《mRS 5-6に関連する要因》

	OR	95%CI	P値
年齢, 1歳毎	1.05	1.04 - 1.07	<0.001
NIHSS, 1点毎	1.15	1.12 - 1.18	<0.001
内頸動脈閉塞	3.16	2.26 - 4.43	<0.001
3時間未満来院	0.68	0.48 - 0.96	0.027



閉塞血管別に検討すると、内頸動脈閉塞例での mRS 0-2 は 15%、mRS 5-6 は 60%と治療成績が際立って不良であり、この患者群においては再開通治療と転帰に有意な関連を認めなかった。

#### 4. 「共同研究 4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究」

##### (1) 全国アンケート調査

研究結果を、研究協力者の前田が第 51 回日本神経学会総会（2010/4/15-17）などで報告予定であり、論文作成中である。その詳細を、資料 4-b と前田の分担研究報告に記す。以下に要旨を略記する。

調査を依頼した 417 施設中 329 施設 (79%) の回答を得た。非弁膜症性心房細動のためワルファリンを内服中に脳出血を発症した患者を年に 1 例以上経験すると回答した 319 施設のうち、全施設が入院時にワルファリンを中断した。入院時に 94% の施設が PT-INR の是正を行い、是正に用いる薬剤はビタミン K (63%)、新鮮凍結血漿 (20%)、凝固第 IX 因子複合体 (10%) の順だった。

91% の施設が抗凝固療法を再開し、再開時に使用する薬剤は 77% がワルファリン単独、20% がヘパリン。再開時期は脳出血発症後 4 日以内が 8%、1 週間以内が 21%、2 週間以内が 25%、1 ヶ月以内が 28%、1 ヶ月以降が 18%。CT 所見を参考にする場合、28% は CT 上の血腫拡大が止まってから、47% は血腫の吸収が始まってから、17% は血腫が消失してから再開していた。抗凝固療法を再開すべきでない条件として、重度の後遺症 (mRS 4-5) 59%、再発性脳出血 59%、認知症や頻回の転倒 48%、アミロイドアンギオパチー疑い 37%、MRI T2\* 強調画像上の微小脳出血多発 29%、高齢 25%、消化管出血既往 15%、発作性心房細動 10% などが挙げられた。このように、PT-INR の是正方法、抗凝固療法の再開基準や手段、あるいは再開しない条件は様々で、標準化されていなかった。

##### (2) 多施設共同前向き登録研究

国立循環器病研究センターでの倫理審査を 2010 年 3 月に終え、4 月より患者登録を始める。



#### D. 考察

本研究班の活動も2年目を迎え、研究の円滑な進行に努めるとともに、研究成果の公表と医療現場や医療行政への研究成果の還元を考えながら活動を行った。

「rt-PA患者登録研究」における多施設共同後ろ向き観察研究のStroke誌への成果発表は、わが国独自の低用量（アルテプラゼ 0.6 mg/kg）rt-PA静注療法の有効性を国内外に示し、国外からも多くの反応を得た。国際的標準用量である 0.9 mg/kgは科学的根拠に富むと言えず、安全性や医療経済効果を考えても、0.6 mg/kgは実用的な用量と思われる。とくに民族的に近いアジア諸国で、同用量の有効性を検証する動きが見られる。主任研究者の豊田は、平成22年度に3つの国際学会で、この研究成果に基づく特別講演・シンポジウム発表に招聘されている（19<sup>th</sup> European Stroke Conference, Barcelona, Spain; Tiantan International Stroke Conference 2010, Beijing, China; 7<sup>th</sup> World Stroke Congress, Seoul, Korea）。同じく平成22年度に多くの国際・国内学会で、サブ解析研究成果が発表される予定であり、その英語論文化を目指す。本研究成果の公表が、資料1-bで解説したJ-ACT2や国内承認後全国調査などとともに、国内の脳卒中診療施設における脳梗塞超急性期治療の指針となることを期待する。

「超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」での全国アンケート調査成果の論文発表は、急性期降圧薬の選択における国内添付文書と現場での診療内容の乖離を明らかにし、乖離の是正を促す契機となった。アンケート調査での多数意見の妥当性を検証する前向き観察研究の中間解析結果も、肯定的な成績を挙げている。今後、国内ガイドラインや添付文書の改定を目指す。超急性期脳出血患者への降圧目標や降圧手段は、わが国のみならず国外でも未解決であり、この研究班を母体として日米共同での介入試験ATACH2の国内実施を目指す。

「急性脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き多施設共同研究」での成果は、主幹脳動脈閉塞を伴う脳梗塞患者の治療実態を知る良い指標となる。内頸動脈閉塞患者の転帰がとくに不良であることがあらためて明らかにされた。現在主幹脳動脈閉塞患者の急性期治療手段として、新たな血管内治療機器などの国内承認が検討されており、日本人への治療効果を判断するうえでの良い資料となるであろう。

「急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究」のアンケート調査結果で、ガイドラインに推奨されている凝固第IX因子複合体の使用頻度が低いこと、抗凝固療法の再開時期が全く標準化されていないことなどの問題点が、明らかとなった。平成22年度に行う前向き登録研究の成果も踏まえて、抗凝固療法患者の脳出血発症後の治療方針を確立するための介入試験を企画したい。

## E. 結論

本年度は、4つの多施設共同研究を企画、遂行した。急性期脳梗塞患者へのわが国独自の低用量rt-PA静注療法の有効性と安全性、主幹動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞患者へのrt-PA静注療法を含めた急性期治療の効果、日本人に多い病型である超急性期脳出血への降圧療法の必要性、抗凝固療法中に発症した脳出血患者への対応など、いずれも未解決の問題に対して一定の研究成果を得、その公表に努めた。研究最終年度にあたる平成22年度には、とくに国外に向けた情報発信と、これまでの研究成果を踏まえた今後の介入試験の企画に力を入れた。

本研究の成果が、わが国でのガイドラインに真に日本人に有用な再発予防法として記載されること、そして国民病である脳卒中の征圧に大きく貢献できることを目指す。

## F. 健康危険情報： なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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;4:425-431 (共同研究 1-(1)の成績)

Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al: Routine use of intravenous low-dose rt-PA in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009;40:3591-3595 (共同研究 1-(2)の全体成績)

牧原典子、岡田 靖、古賀政利、他：rt-PA静注療法施行症例におけるスタチンの頭蓋内出血および転帰に及ぼす影響：Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry、*臨床神経学* 2010;40:225-231 (共同研究 1-(2)のサブ解析)

Nezu T, Koga M, Kimura K, et al: Pre-treatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology* 2010, in press (共同研究 1-(2)のサブ解析)

Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al: Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* 2009;32: 759-764 (共同研究 2-(2)の成績)

Toyoda K: Pharmacotherapy for the secondary prevention of stroke. *Drugs* 2009;69:633-647 (脳梗塞の危険因子管理に関する総説)

その他、「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照



## 2. 学会発表

Toyoda K, Naganuma M, Koga M, et al: Stroke features and outcome of 600 patients receiving intravenous low-dose rt-PA for ischemic stroke: a Japanese multicenter observational study. 18<sup>th</sup> European Stroke Conference, Stockholm, Sweden 2009/5/26-29 (共同研究 1-(2)の全体成績)

Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al: Expert opinions on hyperacute blood pressure lowering in patients with intracerebral hemorrhage. 18<sup>th</sup> European Stroke Conference, Stockholm, Sweden 2009/5/26-29 (共同研究 2-(2)の成績)

Koga M, Kimura K, Shibasaki K, et al: Lower CHADS2 score is associated with favorable clinical outcome after intravenous rt-PA therapy in stroke patients with AF. International Stroke Conference 2010, San Antonio, USA, 2010/2/24-26 (共同研究 1-(2)のサブ解析)

Koga M, Naganuma M, Shiokawa Y, et al: Low-dose intravenous rt-PA therapy for stroke patients out of the indications by the European licence: the SAMURAI study. International Stroke Conference 2010, San Antonio, USA, 2010/2/24-26 (共同研究 1-(2)のサブ解析)

Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, et al: Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcomes after intravenous low-dose rt-PA: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study. International Stroke Conference 2010, San Antonio, USA, 2010/2/24-26 (共同研究 1-(2)のサブ解析)

Nezu T, Koga M, Kimura K, et al: Pre-treatment DWI-ASPECTS has a relation with functional outcome at 3 months following intravenous rt-PA therapy. International Stroke Conference 2010, San Antonio, USA, 2010/2/24-26 (共同研究 1-(2)のサブ解析)

Nezu T, Koga M, Kimura K, et al: Pre-treatment DWI-ASPECTS is superior to ct-aspects in detecting excellent to fairly good outcome after intravenous rt-PA therapy. International Stroke Conference 2010, San Antonio, USA, 2010/2/24-26 (共同研究 1-(2)のサブ解析)

Mori M, Naganuma M, Okada Y, et al: Predictors of acute clinical deterioration in stroke patients receiving intravenous low-dose rt-PA: a multicenter observational study. International Stroke Conference 2010, San Antonio, USA, 2010/2/24-26 (共同研究 1-(2)のサブ解析)

Yamagami H, Koga M, Shiokawa Y, et al: Impact of antiplatelet pre-treatment on intracranial hemorrhage and stroke outcome after intravenous thrombolysis: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study. International Stroke Conference 2010, San Antonio, USA, 2010/2/24-26 (共同研究 1-(2)のサブ解析)

その他、「資料1-f：本研究成果の学会発表一覧、演題抄録」を参照

## 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