

設で 2005 年 10 月から 2008 年 7 月に IV rt-PA を受けた連続 600 例を対象とした。抗血栓療法の実行群と非実行群の 2 群間で、IV rt-PA 前後の臨床指標に関し検討した。  
結果：抗血栓療法は 52 例 (8.7%) に行われた。単剤 42 例 (ヘパリン 16, アスピリン 9, アルガトロバン 7, ワルファリン 6, オザグレル 2, シロスタゾール 2), 多剤併用 9 例, 内容不明 1 例であった。非実行群に比較して実行群では、女性が有意に多く、投与前の ACPECT-CT 合計点および ACPECT-DWI 合計点が有意に高く、責任病変部位は穿通枝領域に有意に多く、72 時間以内のインスリン使用が有意に少なかった。これらを除き、36 時間以内の脳出血、出血の程度 (出血性変化か塊状出血か)、症候性出血、治療後 NIHSS、3 ヶ月後の mRS を含む指標で、実行群と非実行群に有意差はなかった。  
結論：24 時間以内の抗血栓療法は 36 時間以内脳出血を増加させず、3 ヶ月後の転帰と関連しなかった。

#####

第 12 回日本栓子検出と治療学会, 大阪, 2009/10/9-10

27. 森真由美、永沼雅基、岡田靖、他： 脳梗塞 rt-PA 静注療法 24 時間後の早期増悪に関わる因子の検討：SAMURAI Study

【目的】rt-PA 静注療法施行 24 時間後の早期増悪因子を検討した。

【方法】多施設共同後ろ向き研究(SAMURAI study)に登録された脳梗塞 rt-PA 静注療法連続 600 例中、24 時間後の NIHSS score が不明であった 34 例を除外した連続 566 例 (72±12 歳、男性 355 例)。治療 24 時間後の NIHSS 値が治療前より 4 点以上悪化した場合を神経症候早期増悪と定義し、増悪に関連する要因を検討した。【結果】早期増悪を 56 例 (9.9%、年齢 72±9 歳、男性 38 例) に認めた。増悪群の治療前 NIHSS 値中央値は 11(IQR 7-16)、非増悪群は 13(IQR 7-19)( $p=0.047$ )であった。増悪群では糖尿病( $p=0.010$ )、高脂血症( $p=0.035$ )、内頸動脈閉塞( $p<0.001$ )の割合が高く、治療前収縮期血圧( $p=0.005$ )、血糖( $p<0.001$ )、HbA1c ( $p=0.021$ )がより高値であった。多変量解析では、治療前 NIHSS 値 (1 点上昇毎) (OR 0.92, 95%CI 0.87-0.97,  $p=0.003$ )、治療前収縮期血圧(10mmHg 上昇毎) (OR 1.19, 95%CI 1.01-1.41,  $p=0.040$ )、糖尿病 (OR 2.44, 95%CI 1.18-4.92,  $p=0.014$ )、内頸動脈閉塞 (OR 6.96, 95%CI 3.34-14.81,  $p<0.001$ ) が早期増悪に独立して関連した。3 ヶ月後 mRS 中央値は増悪群 5、非増悪群 2 であった( $p<0.001$ )。

【結論】rt-PA 静注療法 24 時間後の神経症候早期増悪には、治療前 NIHSS 値低値、収縮期血圧高値、糖尿病、内頸動脈閉塞が関連した。

#####

第 21 回日本脳循環代謝学会総会, 大阪 2009/11/19-20

28. 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—Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study—

目的：rt-PA 静注療法施行症例におけるスタチンの使用が治療後の頭蓋内出血や転帰に与える影響について検討した。

方法：2005 年 10 月から 2008 年 7 月までに研究班 10 施設において、rt-PA 静注療法を施行された連続 600 例 (年齢 72±12 歳、女性 37%) を対象とした。発症前のスタチン服用の有無を調べ、36 時間以内の頭蓋内出血合併群と非合併群とで発症前のスタチン服用の割合を比較検討した。また、退院時および 3 ヶ月後の modified Rankin Scale(mRS)0-1 を転帰良好群、mRS2-6 を転帰不良群とし、両群間で発症前のスタチン服用の割合、治療開始後 72 時間以内 (急性期) のスタチン投与の割合を比較検討した。

結果：スタチンの発症前服用は 67 例(11%)、急性期投与は 60 例(10%)であった。全頭蓋内出血の合併は 119 例 (20%) で、発症前服用例が多い傾向があったが (17%vs.10%、 $p=0.055$ )、年齢・性別・合併症等で調整した多変量解析では独立した関連因子ではなかった。また、退院時および 3 ヶ月後の転帰良好群はそれぞれ 164 例 (27%)、184 例 (31%) で、スタチンの発症前服用との関連はなかった。急性期投与は、両時期の転帰良好群で有意に多かったが (退院時 16%vs.8%、 $p=0.008$ 、3 ヶ月後 14%vs.8%、 $p=0.039$ )、多変量解析では独立した関連因子とはならなかった。  
結論：rt-PA 静注療法施行症例において、スタチンの発症前服用は頭蓋内出血を増加させず、発症前服用・急性期投与の転帰への影響は認められなかった。

#####

第 37 回日本救急医学会、盛岡、2009/10/29-31

29. 加藤貴之、秋山久尚、長谷川泰弘、他： 脳梗塞に対する rtPA 静注療法の転帰に Weekend effect はあるか？

【目的】週末や休日に入院した脳卒中患者死亡率や転帰は、平日に入院したものより不良であり、Weekend effect として知られている。2005 年以降、わが国の rtPA 静注療法は、SCU などの設備と専門のスタッフがそろった施設で行われることとなったが、rtPA 静注療法適応患者の評価や転帰に関する Weekend effect の有無は知られていない。今回、われわれは多施設共同研究により得られたデータをもとに、Weekend effect の有無を検討した。【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、地域に偏りなく選ばれた国内 10 施設で 2005 年 10 月から 2008 年 7 月に rtPA 静注療法を受けた連続 600 例(男性 377 例、女性 223 例、平均年齢  $71.8 \pm 11.8$  歳)を対象に診療録を用い後ろ向きに調査した。この 600 例の入院日を平日 403 例(week day : D 群)と土・日・祝日 197 例(week end : E 群)の 2 群にわけ、両群間における発症から rtPA 静注療法までの時間、3 ヶ月後の予後、入院期間、rtPA 静注療法施行 24 時間後の NIHSS 改善度について比較検討した。【結果】発症から rtPA 静注療法までの時間は、D 群 :  $141.1 \pm 30.1$  分、E 群 :  $141.1 \pm 27.6$  分、3 ヶ月後の転帰は、mRS 0-1 が D 群 : 123 / 356 例(34.6%)、E 群 : 62 / 176 例(35.2%)、mRS 6 が D 群 : 32 / 356 例(9.0%)、E 群 : 11 / 176 例(6.3%)、入院期間は、D 群 :  $40.6 \pm 55.7$  日、E 群 :  $37.5 \pm 42.3$  日、rtPA 静注療法施行 24 時間後の NIHSS 改善度は、D 群 :  $-3.1 \pm 7.3$ 、E 群 :  $-2.8 \pm 7.3$  と有意差を認めなかった。また、投与前の MRI、MRA、超音波検査施行率にも差を認めなかった。  
【結論】調査した 10 施設の rtPA 静注療法に、Weekend effect は見られなかった。24 時間 365 日対応型の施設における成績であること、rtPA 静注療法が、標準化された治療プロトコールで行われることなどが関与したものと推定される。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

30. 上山 憲司、中川原 謙二、古賀 政利、他： t-PA 静注療法の転帰-脳梗塞病型、梗塞サイズ・部位、閉塞病変の影響- : SAMURAI rt-PA Registry

【目的】MRI/MRA による急性期脳梗塞病変の評価に基づいて、t-PA 静注療法の 3 ヶ月後の転帰 (mRS) に対する脳梗塞病型と梗塞のサイズ・部位および閉塞病変などの影響を評価した。  
【方法】対象は 10 施設で 05 年 10 月から 08 年 7 月までに t-PA 静注療法を受けた 600 例を対象とし、脳梗塞病型 (心原性脳梗塞: CE、アテローム血栓症: AT、ラクナ梗塞: LA)、脳梗塞のサイズ (小、中、大)、脳梗塞の出現部位 (皮質梗塞、穿通枝梗塞)、責任閉塞血管病変 (内頸動脈: ICA、中大脳動脈: M1, M2) ごとに転帰を評価した。

【結果】1) 脳梗塞病型では、LA の転帰が良好であった。CE とAT とを比較すると、転帰良好 (mRS 0, 1) の頻度は同等であったが、前者で死亡の頻度が高かった。2) 脳梗塞の大きさは、転帰に対して有意に影響する因子であった。小梗塞・中大梗塞とも CE とAT の転帰良好の頻度は同程度であった。3) 梗塞出現部位では、AT による皮質枝梗塞とCE による穿通枝梗塞の転帰は比較的良好で、皮質枝+穿通枝梗塞の転帰は不良であった。4) M1、M2 閉塞症の転帰は比較的良好で、ICA 閉塞症の転帰は不良であった。また、M1、M2 閉塞症ではCE よりもAT の転帰が良好であったが、ICA 閉塞症ではこの傾向は見られなかった。

【結論】急性期脳梗塞患者に対する t-PA 静注療法では、脳梗塞病型と梗塞のサイズ・部位および閉塞病変ごとに転帰が異なる。ICA 閉塞症は病型によらず転帰が不良であり、本療法には限界がある。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

### 31. 遠藤 薫、古賀 政利、坂井 信幸、他： 主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞患者の実態に関する多施設共同調査：SAMURAI・JR-NET2 合同調査

目的: わが国のrt-PA 静注療法認可後の主幹脳動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞患者の実態を多施設後ろ向きに調査した。

方法:2005 年10 月から2009 年6 月に国内12 施設に発症24 時間以内に来院した総動脈/ 内頸動脈 (CA)、M1/M2 (MCA)、脳底動脈 (BA) 閉塞を伴う脳梗塞症例を登録、解析した。評価項目は治療開始36 時間以内の症候性頭蓋内出血 (sICH、NIHSS1 点以上悪化)、発症90 日 (もしくは退院時) のmRS0-2、5-6 とした。

成績:1060 例 (男性598 例、年齢 $74 \pm 12$  才) を登録、閉塞部位はCA34%、MCA58%、BA8%で年齢はCA 閉塞平均75 歳、MCA 閉塞75 歳、BA 閉塞70 歳 ( $p=0.0021$ )、男性各々62%、52%、60% ( $p=0.0090$ )、心原性脳塞栓症 (CES) 67%、76%、53% ( $p < 0.0001$ )、発症3 時間未満来院56%、57%、48% ( $p=0.28$ )、来院時 NIHSS 中央値19、15、17 ( $p < 0.0001$ )、再開通治療 (rt-PA 静注療法もしくは血管内治療) 29%、35%、43% ( $p=0.021$ ) であった。評価項目はsICH7%、5%、6% ( $p=0.50$ )、mRS0-2 が15%、32%、28% ( $p < 0.0001$ )、mRS5-6 が60%、31%、45% ( $p < 0.0001$ ) であった。多変量解析ではsICH に来院時NIHSS (1 点毎、オッズ比1.04、95% CI1.01-1.07)、CES (3.25、1.52-8.04) が、mRS0-2 に年齢 (1 歳減少毎、1.05、1.03-1.06)、CA 閉塞以外 (2.11、1.43-3.15)、来院時NIHSS (1 点減少毎、1.18、1.15-1.22)、再開通治療 (2.06、1.38-3.10) が、mRS5-6 に年齢 (1 歳毎、1.05、1.04-1.07)、CA 閉塞 (2.87、2.09-3.96)、来院時NIHSS (1 点毎、1.15、1.13-1.18) が独立して関連した。

結論: 主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞患者は半数以上が発症3 時間未満来院、7 割がCES、sICH は1 割以下であった。また、再開通治療はmRS0-2 に独立して関連し、年齢、来院時NIHSS、CA 閉塞は独立してmRS0-2 と負の相関、mRS5-6 と正の相関を示した。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

32. 加藤 貴之、秋山 久尚、長谷川 泰弘、他： rtPA 静注療法における Weekend effect の有無についての検討

【目的】虚血性脳卒中患者は、平日より週末や祝日に入院した方が、死亡率や転帰が不良であり Weekend effect として知られている。今回、われわれは rtPA 静注療法における Weekend effect の有無について検討した。

【方法】2005 年 10 月から 2008 年 7 月迄に国内 10 施設で rtPA 静注療法を受け SAMURAI 研究班に登録された急性期虚血性脳卒中、連続 600 例（男性 377 例、女性 223 例）を後ろ向きに調査した。この症例を平日に入院した D（week day）群と土日・祝祭日に入院した E（week end）群との 2 群にわけ、発症から rtPA 静注迄の時間、rtPA 静注 24 時間後の NIH SS スコア変化、入院期間、3 ヶ月後転帰での Weekend effect の有無を検討した。

【結果】D 群が 403 例、E 群が 197 例であった。発症から rtPA 静注迄の時間は D 群が  $141.1 \pm 30.1$  分、E 群が  $141.1 \pm 27.6$  分、rtPA 静注 24 時間後の NIH SS スコア変化は D 群が  $-3.1 \pm 7.3$  点、E 群が  $-2.8 \pm 7.3$  点、入院期間は D 群が  $40.6 \pm 55.7$  日、E 群が  $37.5 \pm 42.3$  日といずれも両群間に有意差を認めなかった。3 ヶ月後転帰も mRS0-1 が D 群 123 例（34.6%）、E 群 62 例（35.2%）、mRS6 が D 群 32 例（9.0%）、E 群 11 例（6.3%）と両群間に有意差なかった。

【結論】調査した国内 10 施設の急性期虚血性脳卒中に対する rtPA 静注療法に Weekend effect は認められなかった。rtPA 静注療法のための土日・祝祭日を考慮した現状体制に変更の必要性はないと考えられた。今後は 24 時間対応型ではない rtPA 静注療法施行数の少ない施設での Weekend effect の有無を調査する必要がある。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

33. 古賀 政利、木村 和美、芝崎 謙作、他： 心房細動合併脳梗塞患者において CHADS<sub>2</sub> スコアは rt-PA 静注療法後の転帰と関連する

【目的】心房細動合併脳梗塞患者の CHADS<sub>2</sub> スコアと rt-PA 静注療法後の臨床転帰との関連を検討した。

【方法】対象は、05 年から 08 年までに国内 10 施設で rt-PA 静注療法を受けた脳梗塞 600 例のうち、心房細動を伴い発症前 modified Rankin Scale（mRS） $\leq 2$  であった 218 例（男性 126 例、74  $\pm$  10 歳）。今回発症前の脳梗塞既往ありを 2 点、75 歳以上、高血圧あり、糖尿病あり、鬱血性心不全ありを各 1 点とし、その合計点を CHADS<sub>2</sub> スコアとした。36 時間以内の CT 上の頭蓋内出血、3 ヶ月後の mRS と脳卒中再発を含む心血管事故を転帰として評価した。36 時間以内の頭蓋内出血のうち、NIH Stroke Scale（NIHSS）が 1 以上増加したものを症候性頭蓋内出血とした。

【結果】CHADS<sub>2</sub> スコア中央値は 2（IQR1-2）で、0 が 16.1%、1 が 30.3%、2 が 29.4%、3 が 13.3%、4 が 8.7%、5 が 2.3%、6 が 0% であった。治療前の NIHSS 中央値は 15（9.75-20）で、CHADS<sub>2</sub> スコア 0 では 12（8-17）、1 では 16（10-20）、2 では 14.5（10-20.75）で、3～5 では 16（11-21）であった（ $p=0.18$ ）。頭蓋内出血（症候性頭蓋内出血）の頻度は、前述の CHADS<sub>2</sub> スコア区分毎に 20.0%（2.9%）、27.3%（4.6%）、39.1%（10.9%）、26.4%（0%）であった。3 ヶ月後の mRS  $\leq 2$  は 57.1%、45.5%、31.3%、26.4% で（ $p=0.011$ ）、3 ヶ月の心血管事故は 0%、0%、11.9%、9.4% にであった。性別と治療前 NIHSS で補正後も、CHADS<sub>2</sub> スコアは 3 ヶ月 mRS  $\leq 2$  の頻度と負の相関があった（1 点増加毎、オッズ比 0.72、95% 信頼区間 0.55-0.92、 $p=0.011$ ）。

【結論】心房細動を伴う脳梗塞患者において、CHADS<sub>2</sub> スコア低値は rt-PA 静注療法後 3 ヶ月の日常生活動作自立に関連した。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

34. 豊田 一則： 脳出血の急性期内科治療：降圧と凝血的治療 (シンポジウム)

脳出血の急性期薬物治療として、降圧療法と凝血的治療が注目される。現状と問題点、今後の展望を概説する。

【降圧療法】脳出血急性期の血圧上昇は血腫や血腫周囲の浮腫を拡大させ、脳卒中再発や他の心血管病を惹起させて、予後を増悪させ得る。総じて急性期血圧高値例は予後不良と考えられる。SAMURAI 研究班では、全国アンケート調査 (Koga M, et al: Hypertens Res 2009;32:759-764) の結果に基づき、国内多数施設の方針である「ニカルジピン静注による収縮期血圧130 ~ 160 mmHg への降圧」の有効性と安全性を調べる多施設共同研究を行っており、その中間解析結果を報告する。今後、至適降圧レベルを探求する前向き介入試験を、米国と共同で始める予定である (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage 2: ATACH2)。

【凝血的治療】脳出血急性期の凝固因子製剤投与が血腫増大を抑止することが期待されるが、国内外で行われた遺伝子組み換え第 VII 因子製剤の臨床試験では有効性を証明できなかった。抗凝固療法中の脳出血に対する乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体製剤の投与はガイドラインでも推奨されているが、必ずしも汎用されていない。SAMURAI 研究班のアンケート調査結果を交えて、現状を報告する。第 IX 因子複合体製剤の抗凝固療法下脳出血患者への使用と上記のニカルジピン急性期投与に関して、日本脳卒中学会から厚労省に能書改訂の意見を提出している。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

35. 永沼 雅基、古賀 政利、峰松 一夫、他： 腎機能障害は脳梗塞rt-PA静注療法後の転帰不良に関連する：SAMURAI rt-PA Registry

【目的】腎機能障害がrt-PA 静注療法後の転帰に与える影響を検討した。【方法】多施設共同調査 (SAMURAI Register) に登録された脳梗塞rt-PA 静注療法連続600 例中、発症前modified Rankin Scale (mRS) < 3 であった578 例 (71 ± 12 歳、男性372 例、NIHSS 中央値13)。入院時クレアチニン値に基づく推定GFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満を腎機能障害と定義し、治療後 36時間以内の頭蓋内出血 (ICH)、3 ヶ月後転帰不良 (mRS > 4)、3 ヶ月後死亡との関係を調べた。

【結果】186 例 (32.2%) に腎機能障害を認めた。腎機能障害例は非障害例に比べてより高齢 (p < 0.001) で、高血圧 (p < 0.001)、心房細動 (p=0.001)、虚血性心疾患の既往 (p < 0.001)、治療前抗血栓薬の使用 (p < 0.001) の割合が高かった。腎機能障害例では、すべてのICH (27.4% vs. 16.6% , p=0.004)、症候性ICH (NIHSS 1 点以上の増悪、7.5% vs. 2.3% , p=0.005)、転帰不良 (47.9% vs. 34.7% , p=0.003)、死亡 (13.4% vs. 3.8% , p < 0.001) が有意に高率であった。多変量解析で、腎機能障害はすべてのICH (OR 1.84, 95% CI 1.18-2.87, p=0.007)、症候性ICH (OR 2.85, 95% CI 1.15-7.40, p=0.026)、転帰不良 (OR 1.55, 95% CI 1.01-2.38, p=0.046)、死亡 (OR 2.94, 95% CI 1.38-6.42, p=0.006) に独立して関係した。【結論】腎機能障害は、脳梗塞rt-PA 静注療法後36 時間以内の頭蓋内出血および3 ヶ月後転帰不良と関連した。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

36. 滑川 道人、苅尾 七臣、古賀 政利、他： 脳梗塞においては rt-PA 治療前の収縮期血圧が長期予後を規定する：SAMURAI rt-PA Registry

【目的】rt-PA 治療開始前の収縮期血圧 (sBP) と臨床経過・予後を後ろ向きに検討する。

【対象と方法】対象は国内10施設において、脳梗塞急性期治療としてrt-PA 静注療法を受けた600例。脳塞栓症 (CE 群) 380例, アテロームおよびラクナ梗塞 (A+L 群) 120例, その他100例。治療開始前のsBPにより, < 140mmHg 群 (n=142), 140 ≤ sBP < 160mmHg 群 (n=149), 160 ≤ sBP < 180mmHg 群 (n=132), ≥ 180mmHg 群 (n=176) に分類し, 治療24時間後のNIHSSおよび発症3ヶ月後のmodified Rankin Scale (mRS) を検討した。なおrt-PA 静注前に静注降圧療法を実施した症例は, ≥ 180mmHg 群とした。

【結果】全体のsBP の推移は, 治療直後から速やかに低下し, 8時間後まで低下し続け, その後横ばいの経過を辿った。A+L 群はCE 群と比べて, 常にsBP は高かったが, トレンド自体に差はなかった。また治療開始前のsBP による4群の分類では, 各群間の平均年齢, 性, 心房細動合併率に群間差はなかったが, 高血圧合併率はsBP が高くなるに従って有意に多かった ( $p < 0.0001$ )。さらにrt-PA 静注療法前のNIHSS は各4群間で有意差はなかったが, 治療後24時間のNIHSS は< 140mmHg 群が最も良好 (治療前13.61点→24時間後9.18点) で, sBP が高くなるにつれて, その改善は悪かった。その上3ヶ月後のmRS でもsBP が高いほど予後が不良であることが確認された (3ヶ月後のmRS > 2の割合; < 140mmHg 群:47.2% vs. ≥ 180mmHg 群:62.5%,  $p < 0.033$ )。症候性脳出血合併率は< 140mmHg 群が最も少なく, 血圧が高くなるに従って増加した (< 140mmHg 群:0.71% vs. ≥ 180mmHg 群:6.3%,  $p < 0.01$ )。

【結論】発症機序にかかわらず, 脳梗塞ではrt-PA 治療開始前のsBP が高くなるにつれて症候性脳出血の合併が増加し, 予後の悪化が規定された。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

37. 野田智子、奥田 聡、古賀 政利、他： t-PA 静注療法施行例におけるエダラボンの効果：SAMURAI rt-PA Registry

【目的】t-PA 静注療法施行症例における脳保護薬エダラボンの使用状況と、治療後の転帰や頭蓋内出血に与える影響について検討する。【方法】多施設後ろ向き研究

(SAMURAI Study) において登録された、t-PA 静注療法を施行された連続 600 例において、エダラボン使用群と非使用群の予後、脳出血合併率について検討した。【結論】エダラボンは 503 例 (84%) に使用されていた。エダラボン使用群は非使用群に比べ若年で (平均年齢 71.2 歳 vs 74.8 歳,  $p=0.006$ ) あったが、両群で t-PA 静注開始時の NIHSS の分布に有意差はなかった ( $p=0.612$ )。発症前 modified Rankin Scale (mRS) 0-1 の 532 例で検討すると、使用群は非使用群に比して、退院時および 3 か月後の mRS で予後良好 (mRS0-1) の割合が大きかった (退院時 32% vs 25%,  $p=0.226$ , 3ヶ月後 38% vs 32%,  $p=0.349$ ) が統計学的に有意差は見られなかった。予後不良群 (mRS5-6) については全例を対象に検討したところ、退院時、3 か月後ともに使用群で有意に少なかった (退院時 20% vs 31%,  $p=0.029$ , 3ヶ月後 21% vs 33%,  $P=0.0014$ )。また頭蓋内出血の合併は使用群で少ない傾向が見られた (19% vs 24%,  $p=0.364$ ) が有意差は見られなかった。【結論】t-PA 施行例におけるエダラボンの使用率は 84% と高かった。エダラボンは予後良好群を増やし、頭蓋内出血合併例を減らす傾向があるが、両群に統計学的な有意差は見られなかった。一方予後不良群に関しては、エダラボン使用群で有意に少なかった。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

**38. 牧原典子、岡田 靖、古賀政利、他： スタチンの発症前服用および脂質値が rt-PA 静注療法後の転帰に及ぼす影響：SAMURAI rt-PA Registry**

【目的】rt-PA 静注療法を施行された急性期脳梗塞症例において、スタチンの発症前服用および入院時脂質値と治療後の転帰との関連について調べた。

【方法】2005 年10 月～ 2008 年7 月にSAMURAI 研究班に参加する全国10 施設で、rt-PA 静注療法を施行された急性期脳梗塞患者600 例を登録した (SAMURAI rt-PA Registry)。このうち、発症前mRS (modified Rankin Scale)  $\geq 2$  の症例、3 か月後mRS 不明例、入院時脂質値不明例を除外した。3 か月後のmRS 0-1 を転帰良好群、2-6 を転帰不良群とし、スタチンの発症前服用の割合、総コレステロール (T-Chol)、中性脂肪、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C) の値を比較検討した。

【成績】対象は463 例で、年齢 $70.8 \pm 11.7$  歳、男性64.8%、入院時NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) 中央値12 点であった。スタチンを服用していた症例は55 例 (11.9%)、各脂質値は、T-Chol  $189.1 \pm 40.6$ mg/dl、中性脂肪 $117.8 \pm 79.9$ mg/dl、HDL-C  $52.1 \pm 14.6$ mg/dl、LDL-C  $113.6 \pm 34.2$ mg/dl であった。3 か月後の転帰良好群は178 例 (38.4%) で、HDL-C が転帰良好群で有意に高かったが ( $53.9 \pm 15.4$ mg/dl vs.  $50.9 \pm 14.0$ mg/dl、 $p=0.034$ )、スタチン服用やその他の脂質値と転帰との関連はみられなかった。年齢・性、変数減少法を用いて他の因子を調整した多変量解析では、HDL-C は3 か月後の良好な転帰に関連する独立因子であった (10mg/dl 毎にオッズ比1.20 ; 95%信頼区間 1.01-1.40、 $p=0.033$ )。

【結論】rt-PA 静注療法を施行された急性期脳梗塞症例において、入院時の HDL-C 高値が転帰良好の予測因子となり得る。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

**39. 宮城 哲哉、古賀 政利、塩川 芳昭、他： 脳底動脈閉塞症例に対する低用量rt-PA 静注療法の成績：SAMURAI研究**

【目的】脳底動脈閉塞による超急性期脳梗塞に対するrt-PA 静注療法の治療成績を検討した。

【方法】国内10 施設でSAMURAI 研究に登録したrt-PA (アルテプラザーゼ0.6mg/kg) 使用600 例のうち脳底動脈閉塞例 (両側椎骨動脈閉塞例含む) を対象とした。発症から治療開始までの時間、臨床病型、治療前、24 時間後、退院時の各NIHSS、治療後36 時間以内の頭蓋内出血、3 ヶ月後modified Rankin Scale (以下mRS) を調べた。rt-PA 治療開始後24 時間以内のNIHSS  $\geq 8$  点の改善を著効、 $\geq 1$  点の悪化を早期増悪、3 ヶ月後mRS  $\leq 2$  を転帰良好とした。早期脳虚血病変の評価にはDWI 上のpc-ASPECTS

(posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT score, Puetz V, et al: Stroke 2008, 10 点満点) を用いた。

【結果】脳底動脈閉塞は25 例 (3.7%) で、年齢 $70 \pm 16$  歳、男性68%、発症からrt-PA 静注療法開始まで中央値150 分であった。病型は、心原性脳塞栓症が63%と最多で、アテローム血栓性脳梗塞16%、その他の脳梗塞12%、分類不能12%の順であった。治療前、24 時間後、退院時のNIHSS の中央値 (IQR) は 16 (9-30.5)、11 (4.25-21)、6 (3-16.75) であった。DWI 施行例 (n=20) のpc-ASPECTS は7 (4.25-8) で、早期虚血変化出現部位は橋10 例 (50%)、中脳9 例 (45%)、小脳9 例 (45%)、視床6 例 (30%)、後頭葉1 例 (5%) であった。著効は56%、早期増悪は28%で、頭蓋内出血例が20% (症候性

4%) に出現した。3 ヶ月後の転帰良好は44%、死亡は4%であった。

【結果】：脳底動脈閉塞症例に対する低用量rt-PA 静注療法では、頭蓋内出血や3 ヶ月後の死亡は多くなかった。4 割以上の症例で、発症3 ヶ月後の日常生活動作が自立していた。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

40. 森 真由美、永沼 雅基、岡田 靖、他： rt-PA 静注療法 24 時間後の脳梗塞早期増悪とその関連因子：SAMURAI rt-PA Registry

【目的】rt-PA 静注療法施行24 時間後の脳梗塞早期増悪に関わる臨床要因、および早期増悪が転帰に及ぼす影響を検討した。

【方法】対象は、05 年から08 年までに国内10 施設でrt-PA 静注療法を受けた脳梗塞600 例のうち、24 時間後のNIHSS 値が不明であった34 例を除外した連続566例 (72 ± 12 歳、男性355 例)。治療24 時間後のNIHSS 値が治療前より4 点以上増えた場合を神経症候早期増悪と定義し、増悪に関連する要因を検討した。

【結果】早期増悪を56 例 (9.9%、72 ± 9 歳、男性38 例) に認めた。増悪群の治療前 NIHSS 中央値は11 (IQR 7-16)、非増悪群は13 (IQR 7-19) (p=0.076) であった。増悪群では糖尿病 (32%対17%、p=0.010)、脂質異常症 (32%対19%、p=0.035)、内頸動脈閉塞 (36%対13%、p < 0.001) の割合が高く、治療前収縮期血圧 (158mmHg 対 150mmHg、p=0.005)、血糖 (162mg/dl 対134mg/dl、p < 0.001)、HbA1c (6.1%対5.7%、p=0.021) がより高値であった。多変量解析では、治療前NIHSS 値 (1 点増加毎にOR 0.91, 95% CI 0.87-0.96)、血糖 (1mg/dl 上昇毎にOR 1.01, 95% CI 1.00-1.01)、脂質異常症 (OR 2.21, 95% CI 1.13-4.21)、内頸動脈閉塞 (OR 5.68, 95% CI 2.72-12.00) が早期増悪に独立して関連した。増悪群で36 時間以内の症候性頭蓋内出血 (46%対12%、p < 0.001) や死亡 (25%対5%、p < 0.001) が多かった。3 ヶ月後mRS 中央値は増悪群5、非増悪群3 で (p < 0.001)、多変量解析後に早期増悪は転帰不良 (3 ヶ月後mRS3-6) と関連した (OR24.97, 95% CI 8.50 -94.13)。

【結論】rt-PA 静注療法 24 時間後の神経症候早期増悪には、治療前 NIHSS 値低値、高血糖、脂質異常症、内頸動脈閉塞が関連した。早期増悪は、3 ヶ月後の転帰不良に独立して寄与した。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

41. 山上 宏、古賀 政利、豊田 一則： t-PA 静注療法施行例における発症前抗血小板薬療法と頭蓋内出血の関係：SAMURAI rt-PA Registry

【目的】発症3 時間以内の急性期脳梗塞に対してtPA 静注療法を施行された症例において、発症前の抗血小板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】SAMURAI 研究参加10 施設において2005 年10 月から2008 年7 月までにt-PA 静注療法を施行された600 例 (年齢71.8 ± 11.8 歳、男性377 例) を対象とし、脳梗塞発症前の抗血小板薬の投与と、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。

【結果】脳梗塞発症前に抗血小板薬が投与されていたのは189 例 (31.5%) で、アスピリンが159例 (26.5%) と最も多く、抗血小板薬単剤投与は158 例 (26.3%)、抗血小板薬 2 剤併用は14 例 (2.3%) であった。36 時間以内の全ての頭蓋内出血は抗血小板薬投与例で非投与例に比して有意に多く (26.5% vs 16.8%, P=0.008)、特に 2 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。多変量解析で頭蓋内出血の独立



した危険因子は、心房細動 (OR 2.11, 95% CI 1.31-3.40) と発症前抗血小板薬投与 (OR 1.74, 95% CI 1.09-2.80) であった。また、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%,  $P < 0.001$ )、多変量解析では抗血小板薬が症候性頭蓋内出血の唯一の独立した危険因子であった (OR 5.21, 95% CI 1.99-13.7)。抗血小板薬投与例では、3 ヶ月後の機能予後良好例 (mRS 0-2) が有意に少なかったが (40.7% vs 50.4%,  $P=0.03$ )、予後良好の独立した危険因子ではなかった。

【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。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

42. 山上 宏、坂井 信幸、遠藤 薫、他：主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞例に対する治療法と予後との関係：SAMURAI・JR-NET2 合同調査

【目的】わが国の rt-PA 静注療法認可後の主幹脳動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞患者の実態を多施設で後ろ向きに調査し、治療選択と予後との関係について検討した。

【方法】2005 年 10 月から 2009 年 6 月の間に国内 12 施設に入院した発症 24 時間以内の主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞例の実態を後ろ向きに調査した。このうち、発症から来院までの時間と 3 ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS) が判明した症例を対象に、治療法と機能予後との関係を検討した。

【成績】1173 例が登録され、このうち 706 例 (年齢  $73.9 \pm 12.5$  歳、男性 415 例) を今回の解析対象とした。急性期の治療は、rt-PA 静注療法が 193 例 (rt-PA 群)、血管内治療が 81 例 (IVR 群)、内科治療が 432 例 (med 群) で行われた。年齢は IVR 群で若く (rt-PA 群  $74 \pm 11$  歳、IVR 群  $68 \pm 14$  歳、med 群  $75 \pm 13$  歳、 $P < 0.005$ )、発症 - 来院時間は rt-PA 群で早かったが ( $69 \pm 35$  分、 $254 \pm 293$  分、 $312 \pm 316$  分、 $P < 0.001$ )、治療前 NIHSS (中央値 (IQR) : 16 (11-20)、16 (12-22)、15 (6-22)) および頸動脈/脳底動脈閉塞の頻度 (33.7%、44.4%、38.9%) に差はなかった。3 ヶ月後の mRS 0-1 の頻度に有意な差はなかったが (23.8%、28.4%、21.3%)、多変量解析では rt-PA 群および IVR 群は med 群に比べて予後良好と有意な関係が認められた (オッズ比: rt-PA 1.75、 $P=0.049$ 、IVR 2.16、 $P=0.035$ )。

【結論】主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞例に対して、rt-PA 治療または血管内治療が施行された例では、その他の内科治療施行例よりも 3 ヶ月後の機能予後が良好であることが示唆された。

#####

第 4 回 tPA 研究会、盛岡、2010/4/17

43. 豊田 一則、古賀政利、塩川芳昭、他：国内多施設共同登録研究 Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry：全体成績とサブ研究の紹介

【目的】わが国でのみ承認されている低用量 rt-PA 静注療法 (アルテプラゼ 0.6 mg/kg) の治療成績を明らかにし、治療成績に影響を及ぼす諸因子を解明する。

【方法】厚生労働科学研究 (H20-循環器等 (生習) -一般-019) の参加 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 600 例 (男性 377 例、 $72 \pm 12$  歳) の臨床情報を、統一した調査票を用いて登録した。全体解析を中央事務局で行うと共に、分担研究者がサブ解析を担当した。

【成績】全体成績：登録症例の治療前 NIHSS 中央値は 13 で、24 時間後は 8 であった。36 時間以内の症候性頭蓋内出血 ( $\sphericalangle$ NIHSS  $\geq 1$ ) は 23 例 (3.8%、95% CI 2.6 - 5.7%) に

起こった。3 か月後に 43 例 (7.2%、95% CI 5.4–9.5%) が死亡し、199 例 (33.2%、95% CI 29.5–37.0%) が mRS ≤1 であった。欧州基準 (80 歳以下、NIHSS ≤24 など) を満たし、発症前 mRS ≤1 の 399 例に限ると、3 か月後 mRS ≤1 は 40.6% (95% CI 35.9–45.5%) であった。多変量で補正後は、若齢、治療前 NIHSS 低値、内頸動脈閉塞なし、ASPECTS 高値、rt-PA 投与直前の降圧薬非使用が、3 か月後の mRS ≤1 に有意に関連した。心不全と入院時高血糖が、3 か月後の死亡に関連した。(Toyoda K, et al: Stroke 2009;40:3591-3595) サブ解析：治療成績に及ぼす eGFR 低下などの非古典的危険因子や MRI 早期虚血所見などの影響を検討した。10 編のサブ解析結果を、第 35 回日本脳卒中学会に演題応募した。本研究会で、その概要を紹介する。

【結語】わが国における低用量 rt-PA 静注療法は、欧米の通常用量治療 (0.9 mg/kg) と同等の治療効果を示した。

#####

第 9 回日本頸部脳血管治療学会、横浜、2010/4/23-24

#### 44. 遠藤 薫、古賀 政利、坂井 信幸、他： 内頸動脈閉塞による急性期脳梗塞患者の実態に関する多施設共同調査

目的:わが国の rt-PA 静注療法認可後の頸動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞患者の実態を多施設後ろ向きに調査した。

方法:2005 年 10 月から 2009 年 6 月に国内 12 施設に発症 24 時間以内に来院した頸動脈(CA)閉塞を伴う脳梗塞症例を登録、解析した。評価項目は治療開始 36 時間以内の症候性頭蓋内出血(sICH、NIHSS1 点以上悪化)、発症 90 日(もしくは退院時)の mRS0-2、5-6 とした。

成績:361 例を登録、年齢は 75±11 歳、男性が 62%、病型は心原性脳塞栓症(CES)が 67%、アテローム血栓性脳梗塞が 24%、その他の脳梗塞が 9%であった。3 時間以内来院が 56%、来院時 NIHSS 中央値が 19、再開通治療(rt-PA 静注療法または血管内治療)が 29%であった。評価項目は sICH が 7%、mRS0-2 が 15%、5-6 が 60%であった。多変量解析では sICH に再開通治療(OR 2.86、95%CI 1.11-7.48)、CES(3.25、1.03-14.5)が、mRS0-2 に年齢(1 歳毎、0.95、0.92-0.97)、来院時 NIHSS(1 点毎、0.82、0.77-0.87)、再開通治療(2.50、1.03-6.28)が、mRS5-6 に年齢(1 歳毎、1.04、1.01-1.06)、来院時 NIHSS(1 点毎、1.14、1.10-1.19)、CES(2.55、1.45-4.49)が独立して関連した。

結論:頸動脈閉塞による急性期脳梗塞患者は半数以上が発症 3 時間未満来院、CES が 2/3 を占め、sICH は 1 割弱、6 割が寝たきりもしくは死亡であった。また、再開通治療は mRS0-2 に、CES は mRS5-6 に独立して関連し、年齢、来院時 NIHSS は独立して mRS0-2 と負の相関、mRS5-6 と正の相関を示した。

#####

第 51 回日本神経学会総会、東京、2010/5/20-22

#### 45. 古賀政利、永沼雅基、塩川芳昭、他： 欧州指針で rt-PA 静注療法適応外の脳梗塞患者における低用量 rt-PA 静注療法の成績：SAMURAI 研究

【目的】欧州では、NIH Stroke Scale(NIHSS)25 以上、81 歳以上、糖尿病を伴う脳卒中既往例は、脳梗塞 rt-PA 静注療法の適応から除外されている。欧州基準での適応外に相当する患者への低用量 rt-PA 静注療法(アルテプラザーゼ 0.6mg/kg)の治療成績を検討した。

【方法】対象は、05 年から 08 年までに国内 10 施設で rt-PA 静注療法を受けた脳梗塞例のうち、欧州基準外の 178 例(男性 85 例、82±9 歳、Ex 群)と欧州基準内の 422 例(男性 292 例、68±10 歳、In 群)で、背景因子と臨床転帰を群間比較した。症候性頭蓋内出

血は治療後 36 時間以内に NIHSS が 1 以上増加した CT 上の頭蓋内出血、転帰良好は 3 ヶ月後 modified Rankin Scale(mRS)0-2 とした。

【結果】Ex 群のうち、NIHSS25 以上は 40 例、81 歳以上は 129 例、糖尿病を伴う脳卒中既往は 25 例であった。Ex 群は In 群に比べ、高血圧(68%対 59%、 $p=0.032$ )、糖尿病(24%対 16%、 $p=0.032$ )、心房細動(53%対 40%、 $p=0.004$ )が多く、高脂血症(17%対 23%、 $p=0.108$ )は少なく、治療前 NIHSS(中央値 16 対 11、 $P<0.0001$ )は高値であった。全ての頭蓋内出血及び症候性頭蓋内出血は、Ex 群で 15%と 2%、In 群で 22%と 5%であった( $p=0.037$  及び  $p=0.189$ )。また、Ex 群は転帰良好(36%対 55%、 $p=0.0001$ )が少なく、3 ヶ月までの死亡(13%対 5%、 $p<0.001$ )が多かった。

【結論】欧州基準外患者では基準内患者に比べ、3 ヶ月後の転帰良好が少なく死亡が多かったが、頭蓋内出血は少なかった。

#####

第 51 回日本神経学会総会、東京、2010/5/20-22

46. 永沼雅基、森真由美、祢津智久、他： 透析患者の脳梗塞に対する rt-PA 静注療法：SAMURAI 研究

【目的】維持血液透析症例に対する脳梗塞 rt-PA 静注療法の影響を検討した。

【方法】対象は、多施設共同後ろ向き研究に登録された脳梗塞 rt-PA 静注療法連続 600 例中維持血液透析を受けていた 4 例(男性 3 例、64-77 歳)である。患者背景、治療後の出血合併症、転帰について調査した。

【結果】原因腎疾患は、糸球体腎炎 2 例、糖尿病性腎症 1 例、原因不明 1 例で、全例で透析中にヘパリンを用い、透析期間は 1.2~28 年間で、発症前 mRS は全例 0 であった。発症時期は、透析中 1 例、直後 1 例、2 時間後 1 例、翌日 1 例で、来院時の APTT は 26~43 秒であった。全例が高血圧を有し、3 例が治療直前に降圧剤を静注された。2 例が心原性脳塞栓症、2 例がその他の脳梗塞と分類され、梗塞部位は、基底核・放線冠 2 例、大脳皮質 2 例で、MRA 上の閉塞血管部位は内頸動脈 1 例、中大脳動脈 1 例、なし 2 例であった。1 例で rt-PA 療法終了直後の検査で無症候性異所性脳出血を認めた。急性期の透析中にトラブルはなかった。治療前→24 時間後→7 日後の NIHSS は、4→5→2, 11→5→6, 13→11→9, 20→18→18, 3 ヶ月後 mRS は 0, 2, 2, 4 であった。

【結論】rt-PA 静注療法を受けた維持血液透析患者 4 例では、症候性頭蓋内出血は生じず、3 例が機能的自立以上 ( $mRS\leq 2$ ) に改善した。

#####

第 51 回日本神経学会総会、東京、2010/5/20-22

47. 祢津智久、古賀政利、岡田靖、他： rt-PA 静注療法治療前の CT と DWI を用いた ASPECTS の比較：SAMURAI 研究

【目的】rt-PA 静注療法前の CT や DWI で評価した早期虚血所見 (ASPECTS) は治療後の転帰予測に有効であるが、同一患者で CT と DWI の ASPECTS を比較した報告は少ない。発症 3 時間以内の rt-PA 静注療法における治療前 CT と DWI の ASPECTS を比較検討した。

【方法】国内 10 施設で 05 年から 08 年に rt-PA 静注療法を受けた脳梗塞患者 600 例中、発症前 modified Rankin scale (mRS)  $\leq 3$  の内頸動脈系梗塞のうち治療前に CT と MRI を撮像した 381 例(72±11 歳、男性 249 例、NIHSS 中央値 13)を対象とした。両者の ASPECTS (10 点法) を比較し、3 か月後 mRS 0-3 を予測するカットオフ値を ROC 曲線解析で検討した。

【結果】230 例 (60.4%)が3ヶ月後 mRS 0-3 であった。CT の ASPECTS (中央値 9、IQR 8-10)は DWI の ASPECTS (8、6-9)より高値で(P<0.001)、両者に正の相関があった( $r=0.57$ ,  $P<0.001$ )。部位別には M1 ( $\kappa$  0.54) や M3 (0.53) の陽性所見一致率が高く、IC (0.25) や C(0.26)の一致率が低かった。3ヶ月後 mRS0-3 予測のカットオフ値はCTの ASPECTS 9 点以上 (感度 76%,特異度 48%, AUC 0.64)、DWI の ASPECTS 7 点以上 (感度 86%,特異度 45%, AUC 0.68) であった。

【結論】早期虚血変化(ASPECTS)の評価において、DWIはCTより1~2点低得点となり、3ヶ月後転帰予測のカットオフ値もDWIはCTより低かった。

#####

第 51 回日本神経学会総会、東京、2010/5/20-22

#### 48. 前田 亘一郎、古賀 政利、苅尾 七臣、他：心房細動を有する脳出血患者における抗凝固療法の再開に関する全国調査

【目的】非弁膜症性心房細動のためワルファリン内服中の患者が脳出血を発症した場合の抗凝固療法再開について全国調査した。

【方法】急性期脳出血の降圧療法に関する当班の2008年全国アンケート調査(Hypertens Res 2009)で追加調査に同意した414施設を対象に郵送で調査を行った。

【結果】327施設(79%)が回答した。全施設が入院時にワルファリンを中断し、入院時に94%がVK(63%)、新鮮凍結血漿(20%)、または凝固第9因子複合体(10%)で是正していた。90%が抗凝固療法を再開し、77%がワルファリン単独で、21%がヘパリンで再開した。再開時期は発症後4日以内が8%、1週間以内が21%、2週間以内が26%、1ヶ月以内が27%、1ヶ月以降が18%だった。28%はCT上の血腫拡大が止まってから、48%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選択されたのは、重度の後遺症(mRS4-5)59%、再発性脳出血58%、認知症や頻回の転倒49%、アミロイドアンギオパチー疑い38%、MRIのmicrobleeds多発30%、高齢24%、消化管出血既往15%、発作性心房細動10%の順だった。

【結語】ワルファリン内服中に発症した脳出血患者では、全例、入院時にワルファリンが中断され、大部分で是正処置が加えられ、また抗凝固療法が再開されていた。しかし是正方法、再開基準と方法、あるいは再開しない条件は様々だった。

## 原 著

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  
におよぼす影響—Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and  
Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry—

牧原 典子<sup>1)\*</sup> 岡田 靖<sup>1)</sup> 古賀 政利<sup>2)</sup> 塩川 芳昭<sup>3)</sup> 中川原讓二<sup>4)</sup>  
古井 英介<sup>5)</sup> 木村 和美<sup>6)</sup> 山上 宏<sup>7)</sup> 長谷川泰弘<sup>8)</sup> 菊尾 七臣<sup>9)</sup>  
奥田 聡<sup>10)</sup> 永沼 雅基<sup>2)</sup> 豊田 一則<sup>2)</sup>

要旨：目的：スタチンの発症前ないし急性期服用が、脳梗塞患者における 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。方法：SAMURAI rt-PA Registry 参加 10 施設で、rt-PA 静注療法を受けた脳梗塞患者連続 600 例を対象に後ろ向きに調査した。結果：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、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 カ月後の完全自立患者 (mRS≤1) は 199 例 (発症前 mRS≤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 (OR 1.05 ; 95%CI 0.55~2.01), (OR 1.31 ; 95%CI 0.66~2.59)。結論：rt-PA 静注療法施行症例でスタチンによる頭蓋内出血や転帰への影響はみとめられなかった。

(臨床神経 2010;50:225-231)

Key words : 脳梗塞, 血栓溶解療法, スタチン, 脂質異常症, 頭蓋内出血

## はじめに

急性期脳梗塞に対して 2005 年に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 plasminogen activator : rt-PA) 静注療法が適応認可され、神経症候の劇的な改善をもたらしうる治療として、現在、多くの症例に使用されている。血圧や抗血栓薬の使用については、適正使用指針で厳格な基準が示されているが、脳保護薬やスタチンなどその他の併用薬の使用状況やそれらが与える影響については明らかでない。

スタチンについては、脳卒中の再発予防への有用性<sup>1)2)</sup>や転

帰改善効果<sup>3)~5)</sup>が、多くの研究によって示され、その多面的作用に注目が集まっている。血栓溶解療法への影響についての報告も近年散見され、Álvarez-Sabin らは、rt-PA による血栓溶解療法が施行された中大脳動脈領域の脳梗塞症例について発症前のスタチン服用が 3 カ月後の良好な転帰に関連する因子であったと報告した<sup>6)</sup>。

しかし、その一方で、スタチンや LDL コレステロール (LDL-C) の低値が頭蓋内出血を増加させることも懸念されている。血栓溶解療法において、頭蓋内出血はとくに転帰に影響する重要な合併症であり、本研究では、rt-PA 静注療法施行症例について、スタチンの服用が頭蓋内出血および転帰に与える影響について検討した。

\*Corresponding author: 国立病院機構九州医療センター脳血管内科脳血管センター臨床研究センター〔〒810-8563 福岡市中央区地行浜 1-8-1〕

<sup>1)</sup>国立病院機構九州医療センター脳血管内科脳血管センター臨床研究センター

<sup>2)</sup>国立循環器病センター内科脳血管部門

<sup>3)</sup>杏林大学脳神経外科

<sup>4)</sup>中村記念病院脳神経外科

<sup>5)</sup>広南病院脳血管内科

<sup>6)</sup>川崎医科大学脳卒中医学

<sup>7)</sup>神戸市立医療センター中央市民病院脳卒中センター

<sup>8)</sup>聖マリアンナ医科大学神経内科

<sup>9)</sup>自治医科大学循環器内科

<sup>10)</sup>国立病院機構名古屋医療センター神経内科

(受付日：2009 年 10 月 19 日)

## 対象と方法

「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 (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement [SAMURAI] Study Investigators) に参加する 10 施設で、2005 年 10 月から 2008 年 7 月までに rt-PA 静注療法を施行された脳梗塞連続症例を対象に後ろ向き調査をおこなった。この調査の全体成績は、すでに別報で報告されている<sup>7)</sup>。本研究では、登録患者の発症前のスタチン服用の有無と rt-PA 投与後 72 時間以内のスタチン服用の有無をしらべ、それぞれを発症前服用群/非服用群、急性期服用群/非服用群とし、使用頻度や臨床的特徴について調査した。

臨床的特徴として、年齢、性別、病型、合併症(高血圧、糖尿病、脂質異常症、虚血性心疾患、脳梗塞の既往)、発症前投薬(抗凝固薬や抗血小板薬などの抗血栓薬、降圧薬、経口糖尿病薬またはインスリン)、入院時重症度 (National Institutes of Health Stroke Scale : NIHSS)、投与前血圧、検査所見(随時血糖、HbA1c、総コレステロール [T-Chol]、中性脂肪、HDL コレステロール [HDL-C]、LDL-C)、CT 所見について検討をおこなった。CT 所見については、ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score)<sup>8)</sup>にて評価し、7 点以下と 8 点以上の 2 群に分けて検討した。

頭蓋内出血・症候性頭蓋内出血の有無について、rt-PA 投与後 36 時間以内に CT または MRI (T<sub>2</sub>\*) にて評価し、発症前のスタチン服用および脂質値との関連を検討した。なお、症候性頭蓋内出血については、Cochrane/NINDS 基準に基づいて、NIHSS1 点以上の神経症候の悪化をとらなうものとした<sup>7,9)</sup>。

また、3 カ月後の mRS (modified Rankin Scale) が 1 以下を転帰良好群、2 以上を転帰不良群とし、発症前および rt-PA 投与後 72 時間以内のスタチン服用との関連を検討し、また脂質値との関連についてもしらべた。なお、転帰の検討においては、発症前 mRS2 以上の症例を除外した。

統計解析については、統計解析ソフト (SPSS Statistics 17.0) を使用し、 $\chi^2$  検定、*t* 検定および Mann-Whitney *U* 検定をもちいて比較、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。多変量解析では、スタチンの関与について、頭蓋内出血の合併および 3 カ月後の転帰良好を従属変数として、年齢・性別を調整、その他の因子を変数減少法 (尤度比検定法で  $p > 0.10$  となる変数を除外) によるロジスティック回帰分析にて調整をおこなった。

## 結 果

対象症例は 600 例で、年齢 72 ± 12 歳、女性 223 例 (37.2%)、発症前のスタチン服用群は 67 例 (11.2%) であった (Table 1)。発症前服用群/非服用群間で、年齢、性別、病型分布 (Fig. 1-a)、入院時 NIHSS に差はみられなかった。発症前服用群では、非服用群と比較して、高血圧 (79.1% vs. 58.7%,  $p = 0.001$ )、

糖尿病 (32.8% vs. 16.5%,  $p = 0.001$ )、脂質異常症 (70.1% vs. 14.6%,  $p < 0.001$ )、虚血性心疾患 (35.8% vs. 9.9%,  $p < 0.001$ ) を合併していることが多く、発症前に抗血栓薬 (64.2% vs. 34.1%,  $p < 0.001$ )、降圧薬 (74.6% vs. 40.3%,  $p < 0.001$ ) を服用している例や、経口糖尿病薬あるいはインスリンでの糖尿病薬治療 (20.9% vs. 7.1%,  $p < 0.001$ ) を受けている例も有意に多かったが、脳梗塞の既往については、両群間に差はみとめなかった (22.4% vs. 17.6%,  $p = 0.342$ )。検査所見では、服用群で HbA1c が高く (中央値 : 5.7% vs. 5.4%,  $p = 0.005$ )、LDL-C (106 ± 31mg/dl vs. 115 ± 34mg/dl,  $p = 0.050$ ) が低かったが、T-Chol (183 ± 33mg/dl vs. 190 ± 41mg/dl,  $p = 0.238$ ) や中性脂肪 (129 ± 99mg/dl vs. 114 ± 74mg/dl,  $p = 0.137$ )、HDL-C (50 ± 14mg/dl vs. 52 ± 15mg/dl,  $p = 0.284$ ) には差はみとめなかった。

急性期のスタチン服用群は 60 例 (10.0%) で、発症前からの継続症例は 21 例であった (Table 1)。急性期服用群/非服用群間では、発症前服用と同じく、年齢、性別に差はなかったが、病型分布 (Fig. 1-b) では、非服用群とくらべて、服用群で心原性脳塞栓症が少なく (43.3% vs. 65.6%,  $p = 0.001$ )、入院時 NIHSS は有意に低い結果であった (中央値 : 10 点 vs. 13 点,  $p = 0.003$ )。合併症では、発症前服用と同様に、高血圧 (73.3% vs. 59.6%,  $p = 0.039$ )、糖尿病 (36.7% vs. 16.3%,  $p < 0.001$ )、脂質異常症 (46.7% vs. 18.0%,  $p < 0.001$ )、虚血性心疾患 (21.7% vs. 11.9%,  $p = 0.031$ ) の合併例が急性期服用群で有意に多く、加えて脳梗塞の既往がある症例 (30.0% vs. 16.9%,  $p = 0.012$ ) も多かった。検査所見では、HbA1c (中央値 : 5.8% vs. 5.4%,  $p < 0.001$ )、T-Chol (204 ± 40mg/dl vs. 187 ± 40mg/dl,  $p = 0.003$ )、中性脂肪 (150 ± 87mg/dl vs. 112 ± 75mg/dl,  $p < 0.001$ )、LDL-C (128 ± 35mg/dl vs. 112 ± 33mg/dl,  $p = 0.001$ ) が有意に高かった。

対象症例 600 例中、119 例 (19.8%) に頭蓋内出血がみとめられ、23 例 (3.8%) が症候性であった (Table 2)。頭蓋内出血合併例で、発症前のスタチン服用例が多い傾向にあったが (16.0% vs. 10.0%,  $p = 0.063$ )、脂質値との関連はみられなかった。年齢・性別、その他の因子を調整した多変量解析の結果では、発症前のスタチン服用は頭蓋内出血に関連する独立因子とはならなかった (OR 1.46 ; 95% CI 0.76~2.81,  $p = 0.225$ ) (Table 3)。また、症候性頭蓋内出血においても関連はみられなかった (OR 1.27 ; 95% CI 0.33~4.81,  $p = 0.728$ )。

3 カ月後の転帰に関しては、発症前の mRS が 1 以下であった 535 例について検討をおこなった。転帰良好群は 199 例 (37.2%) で、発症前のスタチン服用との関連はみとめなかったが、急性期のスタチン服用例が転帰良好群で多い傾向があった (13.6% vs. 8.6%,  $p = 0.071$ ) (Table 2)。また、転帰不良群と比較して、転帰良好群は、年齢 (67 ± 13 歳 vs. 73 ± 10 歳,  $p < 0.001$ )、入院時 NIHSS が低く (中央値 : 9 点 vs. 15 点,  $p < 0.001$ )、高血圧の合併 (51.8% vs. 65.8%,  $p = 0.001$ ) が少なかった。検査所見では、有意に血糖が低く (132 ± 46mg/dl vs. 141 ± 47mg/dl,  $p = 0.033$ )、HDL-C が高く (54 ± 15mg/dl vs. 51 ± 14mg/dl,  $p = 0.023$ )、ASPECTS7 点以下の症例が

Table 1 Clinical characteristics.

	Pre-stroke statin use			Post-stroke statin use		
	User (N=67)	Non-user (N=533)	p value	User (N=60)	Non-user (N=540)	p value
Age (years)	72 ± 9	72 ± 12	0.730	69 ± 11	72 ± 12	0.105
Women	23 (34.3%)	200 (37.5%)	0.610	22 (36.7%)	201 (37.2%)	0.933
Hypertension	53 (79.1%)	313 (58.7%)	0.001	44 (73.3%)	322 (59.6%)	0.039
Diabetes mellitus	22 (32.8%)	88 (16.5%)	0.001	22 (36.7%)	88 (16.3%)	<0.001
Dyslipidemia	47 (70.1%)	78 (14.6%)	<0.001	28 (46.7%)	97 (18.0%)	<0.001
Coronary artery disease	24 (35.8%)	53 ( 9.9%)	<0.001	13 (21.7%)	64 (11.9%)	0.031
Previous ischemic stroke	15 (22.4%)	94 (17.6%)	0.342	18 (30.0%)	91 (16.9%)	0.012
Pre-stroke medications						
Antithrombotics	43 (64.2%)	182 (34.1%)	<0.001	27 (45.0%)	198 (36.7%)	0.206
Antihypertensives	50 (74.6%)	215 (40.3%)	<0.001	31 (51.7%)	234 (43.3%)	0.218
Antidiabetics/insulin	14 (20.9%)	38 ( 7.1%)	<0.001	9 (15.0%)	43 ( 8.0%)	0.066
Edaravone	52 (77.6%)	450 (84.4%)	0.155	58 (96.7%)	444 (82.2%)	0.004
Baseline NIHSS *	12 (7-18)	13 (8-19)	0.414	10 (6-15)	13 (8-19)	0.003
Findings on admission						
sBP (mmHg)	150 ± 22	150 ± 20	0.762	153 ± 20	150 ± 20	0.262
dBP (mmHg)	80 ± 16	82 ± 15	0.455	82 ± 16	81 ± 15	0.879
Blood glucose (mg/dl)	135 ± 43	137 ± 48	0.764	145 ± 59	136 ± 46	0.151
HbA1c (%) *	5.7 (5.3-6.5)	5.4 (5.2-5.8)	0.005	5.8 (5.3-6.6)	5.4 (5.1-5.8)	<0.001
T-Chol (mg/dl)	183 ± 33	190 ± 41	0.238	204 ± 40	187 ± 40	0.003
Triglyceride (mg/dl)	129 ± 99	114 ± 74	0.137	150 ± 87	112 ± 75	<0.001
HDL-C (mg/dl)	50 ± 14	52 ± 15	0.284	50 ± 14	52 ± 15	0.275
LDL-C (mg/dl)	106 ± 31	115 ± 34	0.050	128 ± 35	112 ± 33	<0.001
ASPECTS ≤ 7 **	11 (18.0%)	86 (19.5%)	0.779	6 (12.0%)	91 (20.2%)	0.165

\* Median (interquartile range)

\*\* 501 patients whose ASPECTS were available were included, including 61 pre-stroke statin users and 50 post-stroke statin users.

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, sBP = systolic blood pressure, dBP = diastolic blood pressure, T-Chol = total cholesterol, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score.

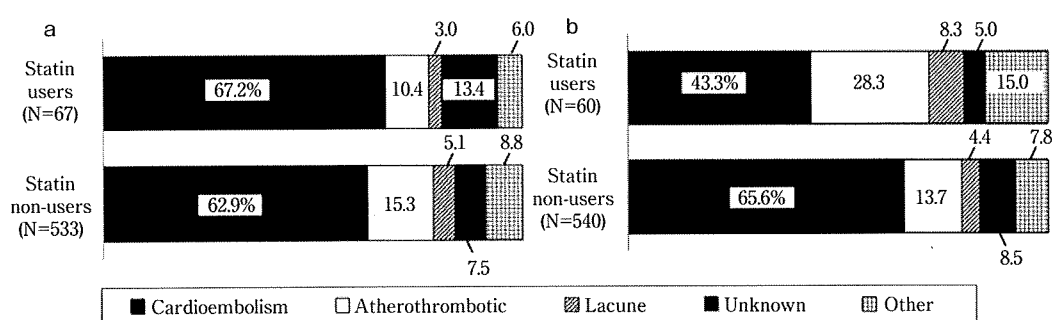


Fig. 1 Ischemic stroke subtype by pre- and post-stroke statin use.

a. Pre-stroke statin use.

There was no difference in ischemic stroke subtype between pre-stroke statin users and non-users ( $p=0.293$ ).

b. Post-stroke statin use.

Cardioembolism was less common in statin users within 72 h after IV rt-PA than in non-users ( $p=0.001$ ).

少なかった (11.3% vs. 23.2%,  $p=0.002$ ). 年齢・性別, その他の因子を調整した多変量解析では, 発症前および急性期の

スタチン服用とともに転帰に関連する独立因子とはならなかったが (OR 1.05; 95% CI 0.55~2.01,  $p=0.879$ ), (OR 1.31; 95%

Table 2 Predictors of intracranial hemorrhage and clinical outcome at 3 months (univariate analysis).

	ICH			Symptomatic ICH			Clinical outcome at 3 months		
	Presence (N=119)	Absence (N=481)	p value	Presence (N=23)	Absence (N=577)	p value	mRS ≤ 1 (N=199)	mRS ≥ 2 (N=336)	p value
Age (years)	72 ± 10	72 ± 12	0.579	72 ± 8	72 ± 12	0.961	67 ± 13	73 ± 10	<0.001
Women	42 (35.3%)	181 (37.6%)	0.637	6 (26.1%)	217 (37.6%)	0.262	61 (30.7%)	125 (37.2%)	0.124
Cardioembolism	88 (73.9%)	292 (60.7%)	0.007	17 (73.9%)	363 (62.9%)	0.283	115 (57.8%)	216 (64.3%)	0.135
Pre-stroke statins	19 (16.0%)	48 (10.0%)	0.063	5 (21.7%)	62 (10.7%)	0.164	23 (11.6%)	40 (11.9%)	0.904
Post-stroke statins							27 (13.6%)	29 ( 8.6%)	0.071
Baseline NIHSS *	16 (9-20)	12 (7-18)	0.005	15 (7-20)	13 (7.5-19)	0.465	9 (6-14)	15 (9-20)	<0.001
Findings on admission									
Blood glucose (mg/dl)	143 ± 48	136 ± 47	0.124	152 ± 58	136 ± 47	0.134	132 ± 46	141 ± 47	0.033
T-Chol (mg/dl)	187 ± 38	189 ± 40	0.683	188 ± 44	189 ± 40	0.923	190 ± 38	189 ± 42	0.821
Triglyceride (mg/dl)	115 ± 99	116 ± 71	0.928	131 ± 164	115 ± 72	0.645	124 ± 86	113 ± 73	0.128
HDL-C (mg/dl)	51 ± 13	52 ± 15	0.807	52 ± 14	52 ± 15	0.886	54 ± 15	51 ± 14	0.023
LDL-C (mg/dl)	111 ± 32	115 ± 34	0.269	112 ± 42	114 ± 34	0.813	112 ± 33	115 ± 35	0.367

\* Median (interquartile range)

ICH = intracranial hemorrhage, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, T-Chol = total cholesterol, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

Table 3 Effects of pre-stroke statin use on intracranial hemorrhage (multivariate analysis).

		OR (95%CI)	p value
(Unadjusted)	Pre-stroke statins	1.71 (0.97-3.04)	0.063
(Adjusted) *	Pre-stroke statins	1.46 (0.76-2.81)	0.225
	Age (per 10 years increased)	1.00 (0.80-1.26)	0.998
	Women	0.69 (0.41-1.17)	0.167
	Cardioembolism	2.04 (1.19-3.51)	0.009
	Baseline NIHSS (per 1 point increased)	1.03 (0.99-1.07)	0.078
	Blood glucose (per 10 mg/dl increased)	1.05 (1.00-1.09)	0.046

\* Adjustment for age, sex and the other factors chosen by a backward selection procedure using  $p > 0.10$  on the likelihood ratio test for exclusion.

OR = odds ratio, 95%CI = 95% confidence interval, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale.

CI 0.66~2.59,  $p = 0.440$ ), 脂質に関連する因子の中で高 HDL-C が転帰良好に関連した (OR 1.20 ; 95%CI 1.01~1.42,  $p = 0.035$ ) (Table 4).

## 考 察

本研究は、rt-PA 静注療法を施行された急性期脳梗塞患者を対象に、スタチンが治療後の頭蓋内出血や転帰におよぼす影響を検討した、後ろ向き観察研究である。単変量解析の結果、発症前のスタチン服用が治療後の頭蓋内出血を増加、急性期のスタチン服用が3カ月後の転帰を改善する傾向がみられたが、年齢・性別、その他の因子を調整した多変量解析ではいずれも有意な関連はみられなかった。

血栓溶解療法を施行された急性期脳梗塞患者に対する発症前のスタチン服用の影響についてしらべた近年の研究では、スタチン服用の割合は17.7~25%と報告されている<sup>6)9)10)</sup>。本研究では11.2%とやや少なく、これは本研究で、心原性脳塞

栓症の割合が多いという病型分布の違いや、人種の違いなどが原因と考えられた。これまでの研究と同様に、本研究でも発症前にスタチンを服用している症例は、脂質異常症、虚血性心疾患のほか高血圧や糖尿病といった複数の動脈硬化因子を合併しており、ハイリスク症例が多いことがわかった。また、急性期にスタチンの投与を受ける症例では、これらに加えて、脳梗塞再発例が多く、とくにアテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞で、抗血栓薬以外の治療薬としてスタチンが認識、選択されていることが示唆された。

血栓溶解療法(経動脈性をふくむ)と頭蓋内出血の関連についての検討では、低 LDL-C<sup>9)</sup>が症候性頭蓋内出血の危険因子 (OR 0.968 ; 95%CI 0.941~0.955), 発症前のスタチン服用<sup>10)</sup>が頭蓋内出血の危険因子 (OR 3.1 ; 95%CI 1.53~6.39) との報告がある。しかし、rt-PA 静注療法症例を対象とした検討<sup>6)</sup>では、スタチンや脂質値と頭蓋内出血との有意な関連はみられなかった。ただし LDL-C85mg/dl 未満の割合 (Bang ら<sup>9)</sup>33%, 本研究 18%) や、スタチン服用群の高血圧合併率 (Meier



**Table 4** Effects of pre- and post-stroke statin use on clinical outcome at 3 months (multivariate analysis).

		OR (95%CI)	p value
(Unadjusted)	Pre-stroke statins	0.97 (0.56-1.67)	0.904
	Post-stroke statins	1.66 (0.95-2.90)	0.071
(Adjusted) *			
Model 1	Pre-stroke statins	1.05 (0.55-2.01)	0.879
	Age (per 10 years increased)	0.74 (0.60-0.91)	0.005
	Women	0.77 (0.47-1.27)	0.308
	Cardioembolism	1.53 (0.95-2.46)	0.078
	Baseline NIHSS (per 1 point increased)	0.91 (0.87-0.94)	<0.001
	Blood glucose (per 10 mg/dl increased)	0.95 (0.91-1.00)	0.070
	HDL-C (per 10 mg/dl increased)	1.20 (1.01-1.42)	0.035
	ASPECTS ≤ 7	0.59 (0.31-1.10)	0.096
Model 2	Post-stroke statins	1.31 (0.66-2.59)	0.440

Model 1) A logistic regression model was performed including pre-stroke statins.

Model 2) A logistic regression model was performed including post-stroke statins. Independent predictors identified by a backward selection procedure were the same as in model 1.

\* Adjustment for age, sex and the other factors chosen by a backward selection procedure using  $p > 0.10$  on the likelihood ratio test for exclusion.

OR = odds ratio, 95%CI = 95% confidence interval, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score.

ら<sup>10)</sup>92.6%, Álvarez-Sabin ら<sup>6)</sup>69.2%, 本研究 79.1%) などの背景因子や治療法がそれぞれの研究でことなっていることから単純な比較はできない。

スタチンは出血性梗塞と相関する MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) の活性化を抑制することが動物実験で報告されている<sup>11)12)</sup>。MMP-9 は、脳虚血によって活性が上昇し、血管内皮細胞を傷害して血液脳関門の破綻をひきおこすと考えられる。rt-PA の投与によってさらに MMP-9 活性が増強され、出血性変化が助長されるが、スタチンはこれを抑制することで、出血性梗塞に保護的に作用する可能性がある。一方で、スタチンは内因性 t-PA を上昇させ、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) を抑制して抗凝固作用を示すことが報告されている<sup>13)</sup>。観察研究では、スタチンが血栓溶解療法後の再開通率を上昇させるとの報告があり<sup>14)</sup>、閉塞血管の再開通は、時期によっては頭蓋内出血の危険因子となる<sup>15)</sup>。スタチンは頭蓋内出血に対して保護する作用、助長する作用の両面をもつ可能性があり、再開通の有無や時期などとの関連もふくめた検討が望まれる。

また、スタチンが脳梗塞の転帰を改善することは、多くの臨床研究で示されている<sup>3)~5)</sup>。実験的には、スタチンの投与によって、梗塞巣が縮小、脳血流量が増加し、神経症候が改善することが観察されており、eNOS (endothelial nitric oxide synthase) の発現増強を介した血管新生や神経形成の促進作用によるものと考えられている<sup>16)17)</sup>。rt-PA 静注療法症例においても、スタチンは 3 カ月後の転帰を改善することが報告され<sup>6)</sup>、多面的作用の効果が期待されたが、本研究では、発症前のスタチン服用と 3 カ月後の転帰に明らかな関連はみとめられなかった。急性期のスタチン服用においては、単変量解析で良好

な転帰と関連する傾向がみられたが、多変量解析の結果、独立因子とはならず、急性期のスタチンが非心原性脳梗塞やより軽症例に多くもちいられていることが交絡因子であったと考えられた。また、発症前からのスタチン継続例 (31%) が少ない点も、転帰との関連に影響を与えた可能性がある。本研究ではスタチン継続の有無については、症例数が少ないため検討をおこなっていないが、脳梗塞発症当日からのスタチン継続による転帰への好影響も報告されている<sup>18)</sup>。

本研究の限界として、スタチン服用群と非服用群間で背景因子に差がある点が挙げられる。これについては多変量解析をおこなって他の因子の調整を試みたが、背景因子の偏りが結果に影響した可能性は否定できない。また、スタチン服用者の割合が少なく、統計学的検討に症例数が十分でない点やスタチンの種類の詳細についての情報がない点も本研究の限界であり、今後、スタチンの種類や継続もふくめ、大規模な前向き研究での更なる検討が期待される。

今回の多変量解析では、頭蓋内出血において心原性脳塞栓症と血糖が、転帰において年齢、入院時 NIHSS, HDL-C が関連因子となった。他の因子については、SAMURAI rt-PA Registry の全体成績ですでに報告されている<sup>7)</sup>。今回脂質値を検討に加えた結果、HDL-C が転帰良好の規定因子となった点が、興味深い。Newman らは、脳梗塞患者一般において、HDL-C の低値が転帰不良と関連すると報告した<sup>19)</sup>。今回の対象症例における治療成績と脂質値の関連については、別の論文で詳述する予定である。

## 文 献

- 1) Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, et al. Statins in

- stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
- 2) The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
  - 3) Marti-Fàbregas J, Gomis M, Arboix A, et al. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004;35:1117-1123.
  - 4) Reeves MJ, Gargano JW, Luo Z, et al. Effect of pretreatment with statins on ischemic stroke outcomes. *Stroke* 2008;39:1779-1785.
  - 5) Yoon SS, Dambrosia J, Chalela J, et al. Rising statin use and effect on ischemic stroke outcome. *BMC Med* 2004;2:4.
  - 6) Álvarez-Sabin J, Huertas R, Quintana M, et al. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. *Stroke* 2007;38:1076-1078.
  - 7) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009;40:3591-3595.
  - 8) Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. for the ASPECTS Study Group. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;355:1670-1674.
  - 9) Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology* 2007;68:737-742.
  - 10) Meier N, Nedeltchev K, Brekenfeld C, et al. Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:1729-1737.
  - 11) Wang S, Lee SR, Guo SZ, et al. Reduction of tissue plasminogen activator-induced matrix metalloproteinase-9 by simvastatin in astrocytes. *Stroke* 2006;37:1910-1912.
  - 12) Zhang L, Zhang ZG, Ding GL, et al. Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat. *Circulation* 2005;112:3486-3494.
  - 13) Essig M, Nguyen G, Prie D, et al. 3-Hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res* 1998;83:683-690.
  - 14) Georgiadis AL, Hussein HM, Vazquez G, et al. Premorbid use of statins is associated with higher recanalization rates in patients with acute ischemic stroke undergoing endovascular treatment. *J Neuroimaging* 2009;19:19-22.
  - 15) Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al. Recanalization between 1 and 24 hours after t-PA therapy is a strong predictor of cerebral hemorrhage in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2008;270:48-52.
  - 16) Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, et al. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke* 2001;32:980-986.
  - 17) Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2437-2449.
  - 18) Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
  - 19) Newman GC, Bang H, Hussain SI, et al. Association of diabetes, homocysteine, and HDL with cognition and disability after stroke. *Neurology* 2007;69:2054-2062.

**Abstract****Effects of statin use on intracranial hemorrhage and clinical outcome after intravenous rt-PA for acute ischemic stroke: SAMURAI rt-PA Registry**

Noriko Makihara, M.D.<sup>1)</sup>, Yasushi Okada, M.D.<sup>1)</sup>, Masatoshi Koga, M.D.<sup>2)</sup>, Yoshiaki Shiokawa, M.D.<sup>3)</sup>, Jyoji Nakagawara, M.D.<sup>4)</sup>, Eisuke Furui, M.D.<sup>5)</sup>, Kazumi Kimura, M.D.<sup>6)</sup>, Hiroshi Yamagami, M.D.<sup>7)</sup>, Yasuhiro Hasegawa, M.D.<sup>8)</sup>, Kazuomi Kario, M.D.<sup>9)</sup>, Satoshi Okuda, M.D.<sup>10)</sup>, Masaki Naganuma, M.D.<sup>2)</sup> and Kazunori Toyoda, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Cerebrovascular Disease, Cerebrovascular Center and Clinical Research Center, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

<sup>2)</sup>Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center

<sup>3)</sup>Department of Neurosurgery and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital

<sup>5)</sup>Department of Stroke Neurology, Kohnan Hospital

<sup>6)</sup>Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School

<sup>7)</sup>Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City General Hospital

<sup>8)</sup>Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine

<sup>9)</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine

<sup>10)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

**Purpose:** We evaluated whether pre- and post-stroke statin use was associated with intracranial hemorrhage (ICH) and clinical outcome at 3 months after intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV rt-PA) for acute ischemic stroke.

**Methods:** This study enrolled 600 consecutive patients ( $72 \pm 12$  years, woman 37.2%) who received IV rt-PA at ten stroke centers that participated in the SAMURAI rt-PA Registry from October 2005 to July 2008.

**Results:** Statins were used prior to stroke in 11.2% and within 72 h after IV rt-PA in 10.0% of patients. One hundred nineteen patients (19.8%) developed ICH. Pre-stroke statin use was not an independent factor associated with ICH (OR 1.46; 95% CI 0.76-2.81,  $p = 0.225$ ). Of 535 patients with a pre-morbid mRS  $\leq 1$ , 199 (37.2%) had a favorable clinical outcome at 3 months (mRS  $\leq 1$ ). Pre-stroke statin use (OR 1.05; 95% CI 0.55-2.01,  $p = 0.879$ ), as well as post-stroke statin use (OR 1.31; 95% CI 0.66-2.59,  $p = 0.440$ ), was not an independent predictor of outcome.

**Conclusions:** In patients who received IV rt-PA for acute ischemic stroke, statin use did not increase ICH after thrombolysis, nor was it associated with clinical outcome.

(Clin Neurol 2010;50:225-231)

**Key words:** brain infarction, thrombolysis, statin, dyslipidemia, intracranial hemorrhage

# 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
- 2-b. 全国Webアンケート調査の成績 (Hypertension Research 掲載論文)
- 2-c. 多施設共同前向き観察研究の研究計画書
- 2-d. 多施設共同前向き観察研究の調査票

