

古賀：M1/2 を分けなかった理由は？

山上：IC、BA が悪いというデータが欲しかった。M1/2 は J-ACT2 があるし tPA で予後が良い。

長谷川：審査に必要なコントロールデータなので、具体的にどう審査に使われるのかを示して欲しい。

山上：坂井先生の血管内治療学会の資料を持ってくるべきであった。必要であれば次回の班会議で提示する。

長谷川：最近の Stroke でも議論があったが、欧米でも治験しないで使用している。日本でも治験をせずに全例登録した場合、どのくらいの成績をもって中止とするデータがない。

山上：まずは保険を通すことを優先。治験は保険適応がないと実施できない。日本は mRS6 が少ないが、mRS5-6 全体で見ると十分予後が悪い。

峰松：他の研究とも同じで日本の mRS5-6 は足すと海外と同じになる。日本は mRS5 が多い。

古賀：日本では丁寧に診ているということ。コントロールデータという書き方が悪かったが、遠藤のデータは後ろ向き観察研究により3時間以内来院や再開通治療が予後良好と関連という内容で発表する予定。

塩川：私は MERCI の審議会の委員だが、tPA の24時間以内の(抗血栓療法)の縛りはどうなるのか。また、内頸動脈に限っていたが、脳底動脈はどうか。添付文書を厳しくすると将来のために良くない。

山上：PMDA が適応を縛りたがっている。tPA failure もしくは tPA 禁忌例と考えている。あくまで tPA first。tPA をキャンセルして機器を使用するということは考えていない。

峰松：tPA を優先しないと。エビデンスがない。

塩川：tPA 除外例という添付文書にしてしまうと縛りが出してしまう。

山上：tPA 無効例もしくは tPA 適応外になるだろう。

塩川：今日のデータは自然経過がこうであるということを押せば良いでしょう。

中川原：例えば内頸動脈などは MRI でわかるので血管造影を行う場合はシースを入れてから tPA を使用しないと。tPA を使った後では抗血栓療法禁止に抵触してしまう。

古井：いずれにせよ血管内治療ではヘパリンは必ず使うからクリアできていない。

塩川：24時間以内の抗血栓療法禁止の縛りを何とかしないと。

峰松：データがないから何も言えない。現在 J-MARS でサブ解析が行われており、適応外で使用しているものもあるがそれなりに考えて使われているのであまり成績が悪くない。ただし、それが一般に使われるのは問題がある。現実問題として24時間以内の抗血栓療法も使われ始めているが表に出てこない。そういうデータが集積されてきて非現実的だということが言われてデータがあれば可能性がある。

中川原：スライドの CA の表記は不自然。ICA(CCA)の方が良い。

長谷川：NIHSS は四分位で評価した方が良い。

中川原：mRS は 0-1 で勝負した方が良い。

山上：IC、BA は「駄目もと」というところがある。まずは国相手の仕事。デバイスを導入しないと全ての Study は機器が使えないことでは始まらない。その間に海外でどんどん進んでいってしまう。

中川原：Penumbra では mRS5-6 を減らしたということにはなっていない。

山上：mRS0-1 が増えるが mRS5-6 も増える。おそらくそれが事実。

中川原：認可で5-6が変わらないということで逆に噛み付かれないか。

山上：PMDA は mRS5-6 が増えることに非常に恐れを抱いている。

中川原：こういうのはきれいごとでいかないと。

7、多施設共同 t-PA 症例登録調査の新規サブ解析

スライド；tPA 静注療法における Weekend effect の有無についての検討 聖マリアンナ  
医大 秋山

\*質疑応答

豊田：Daytime と Night time というのは比較してみたか？

秋山：比較してみたが差はでなかった。

古賀：(本班会議の)事前の連絡が遅れたが、牧原先生からも脳卒中学会で発表される内容を教えて頂けないか？

牧原：九州医療センターではスタチンと脂質値に関する課題を頂いていて、スタチンの服用の有無に関して、転帰と頭蓋内出血の合併の有無について書いた論文を送らせて頂いた。今回脳卒中学会では入院時の HDL-Cho 値が高い症例は3ヶ月後予後に関係しているよさだという旨を発表予定である。

スライド；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

国立循環器病センター 古賀政利

\*質疑応答

刈尾：2つのクライテリアになっていたが、80歳以上の超高齢者というキーワードはこれから大事になると思う。その集団だけを解析して全然違うという特徴が明らかになったらその方が臨床の視点としてはいいかとも思う。

古賀：実際に80歳以上の集団で見ると頭蓋内出血は少ないが有意差がつかなかった。しかし、この SITS-MOST のクライテリア3つと併せると有意に少なくなりこれで抄録を作った。80歳以上の方が臨床的には意味があるかもしれない。

スライド；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。

国立循環器病センター 古賀政利

\*質疑応答

豊田：この発表も来月の International Stroke Conference と4月の脳卒中学会に出させて頂く。

峰松：先程の80歳以上の検討でも同様だが、tPAを使った症例でデータ分析しても、背景に使っていない症例や使わない時代の問題がある。使わなかった症例と比べて使った症例がどうなのかを比較しないと本当は意味がない。まずこの手の論文を書くとその点が指摘されると思う。

スライド；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

国立循環器病センター 宮城哲哉

\*質疑応答

豊田：補足するとDWIでみたpc-ASPECTSは御協力頂き点数化して印象的なFigureを作っていたが削除されている。たしか後頭蓋窩に関してはASPECTSは完全自立例や予後不良例を予測するには至らない。

古賀：今回は脳底動脈閉塞症例が対象。椎骨脳底動脈系全体で考えるとおそらくpc-ASPECTSが悪い群が含まれており、全体の他の群は点数がよいので全体の母数をそのように増やすと傾向が出るのではと考えている。この25例では今のところ傾向や数値的に転帰良好や転帰不良に関しての解析結果は出なかった。

豊田：pc-ASPECTSについては脳卒中学会に発表するときに皆さんに提示する。

山上：過去の報告は現在されているように Deep Coma の症例が除外されているのか、されていないのか分かるか？

宮城：今回示した 2 つの過去の報告のうち、BASICS に関しては経静脈的に血栓溶解療法を行った群は症状で 2 つに分かれており一方は Severe で、他方は Moderate になる。Deep Coma に関しましては確か Severe の群に分けられていたかと。Helsinki に関しては Deep Coma に関しては除外されているかと。

古賀：ただし、3 時間を超える症例とか血管内治療の併用症例なども含まれている。発症 12 時間というのもあるので 3 時間以内の tPA 症例だけではない。

山上：つまり今回のデータはセクションされたデータであると。

古賀：SAMURAI の対象データはセクションされた症例だと思う。

豊田：BASICS はこの緒言を見ると治療前の NIHSS 中央値が 21-25 点で SAMURAI は 15 点である。

峰松：(SAMURAI のデータは)塞栓症がすごく多く、海外のデータと違っている。海外で扱っているのはステントの併用をして血管内治療しないといけないような所謂 Atheroma Rupture で脳底動脈がぶわっとやられるようなタイプが多くて、たぶん Basilar Occlusion といっても海外の論文と違うものを扱っている気がする。日本でも最近ではこういった症例が増えて打つ手がないような経過をたどる事が多い。昔、循環器病センターで分析した時の脳底動脈閉塞は Basilar top に血栓は小さいが詰まっているので tPA がよく反応するものが含まれているけれど、最近はそのこそ血管内治療をしなければならぬようなものがある。その辺りのバックグラウンドを議論するときに書かないとおそらく欧米のレフェリーは理解出来ない。

古井：mRS 6 は 4% ですが、mRS 5-6 は何%ですか？

古賀：mRS 5 もある程度いる。それも追加して解析する。

古賀：最後の資料に学会発表一覧をはさんでいます。ここに豊田班が関連した昨年 5 月以降の学会発表一覧を掲載しています。もし、掲載されているもの以外にあれば追加させて頂きたいと思います。メールで結構ですので御一報頂きたく思います。

## 8、事務連絡

古賀：前田先生が担当しているワークシートを使って各施設の倫理委員会の審査結果がある程度分かっていることが重要かと考える。昨年は 7 月に行ったが、今年はできれば 6 月中に予定したいと考えている。場所は千里中央ライフサイエンスセンターを第一に、もし取れなければ循環器病センターにするかもしれない。都合がつかない日を教えて頂ければ。

山上：6/10-11 に脳血管内治療ブラッシュアップセミナーがあり、6/13 は East Asian Conference of Neurointervention がある。また、6/5 午後に大阪国際会議場で山田班 (CASTER) の予定がある。

豊田：山田班の予定と重複している方は挙手を(長谷川、奥田、中川原、峰松が挙手)。山田班の日程を調べておく。なお、金曜日の午後と土曜の午前ではどちらが都合がよいか？

古井：土曜がよい。

中川原：6/5 がよい。

峰松：6/18-19 に脳ドック学会がある。6/25-26 は日米共同の臨床試験ワークショップがある。老年医学会が 6/24-26 にある。

豊田：7/9-10 は JAN があるので避ける。7/2 は候補に挙がる。

古賀：頂いた御意見を参考に日程の調整を行います。事務処理に関してご不明な点があれば申し出て下さい。それではこれで班会議は終了となります。本日はお疲れ様でした。

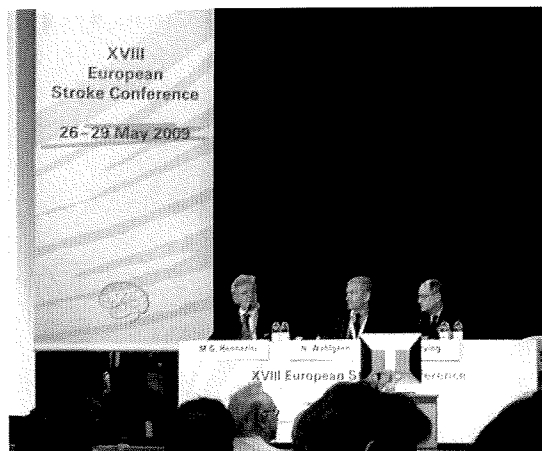
わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究  
主任研究者 豊田 一則 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長  
「第 19 回欧州脳卒中カンファレンス参加報告書」

第 18 回欧州脳卒中カンファレンス (European Stroke Conference: ESC 2009) が、2009 年 5 月 26 日から 29 日にかけての 4 日間、北欧スウェーデンの美しい港町ストックホルムで催された。86 カ国から 2770 名の参会者を得て、脳梗塞・脳出血の最新治療を中心とした熱い討議が続いた。機関誌である Cerebrovascular Diseases の伸長と共に、上昇気運に乗った学会との印象を、強く受けた。

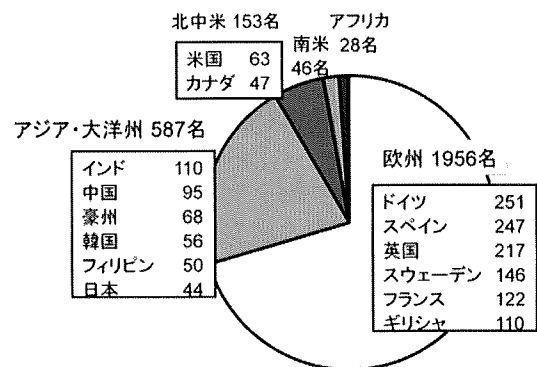
□ESC の軌跡□

ESC は 1990 年にドイツ、デュッセルドルフで 500 名を集めて第 1 回大会を開き、その後第 3 回までは隔年で、第 4 回からは毎夏に欧州各地で催され、次第に回の規模が拡大している。近年は SPARCL、PROFESS など欧州発の大規模臨床試験の最終成績が本学会で発表されることが増え、昨夏にフランス、ニースで開催された第 17 回大会では、参会者が 3700 名を超えた。ESC 2009 は第 3 回大会以来、15 年ぶりにストックホルムでの開催となり、地元スウェーデンの Norrving、Wahlgren 両教授が会長を勤められた。ニース人気には及ばぬものの、2770 名が集まる大規模な会となった。学会デスクに「日本の有名な医学雑誌で ESC を紹介するから」と頼んでおいたら、あとで随分詳しい参会者の内訳を送ってくれた。アジアからの参会も多く、国際色豊かな開会となった。

《総会で議事を進行する Hennerici 教授、Wahlgren 教授、Norrving 教授 (左から) 》



《ESC 2009 への国別参会者数》



□3 時間の枠を超えた tPA、脳出血への積極的内科治療□

今回は今年の PROFESS に匹敵するような大規模試験の発表を欠いたものの、頸動脈ステントに関する International Carotid Stenting Study (ICSS)や韓国発の頭蓋内動脈狭窄症への抗血小板療法に関する Trial of Cilostazol in Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis II (TOSS-2)などの成績が、総会に続いて報告された。欧州では昨秋の ECASSIIIの成功を受けガイドラインが既に修正されており、本学会でも脳梗塞発症後 4 時間半までの tPA 静注療法の選択は当然のこととして議論され、さらに発症 6 時間後までの治療可能性を調べる Third International Stroke Trial (IST-3)や各種デバイスを用いた再開通療法も、主要な講演のテーマに取り上げられた。なお、この ESC の開会に合わせるように、米国心臓協会 (AHA) /米国脳卒中協会 (ASA) も発症後 4 時間半までの tPA 静注療法を推奨するガイドライン改訂を発表した。米国も ESC を大いに気にしているのであろう。脳出血に対

しても、昨春に報告された Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage (INTERACT)のパイロット試験の結果を軸に、急性期の降圧療法や血栓止血学的治療（ワルファリン患者への第 9 因子複合体製剤投与など）などの積極的内科治療が議論された。内科医の視点から脳卒中治療を考える筆者らには、共鳴するテーマが多かった。

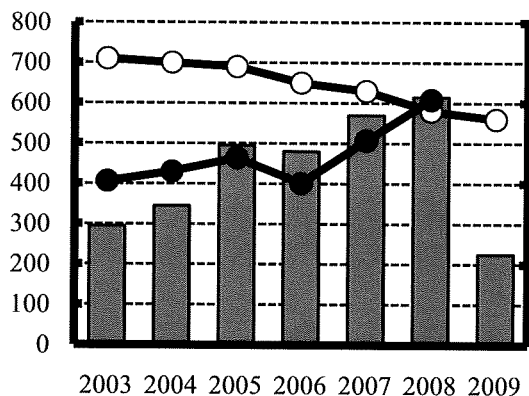
本厚生労働科学研究班からも、この学会に 2 題の演題を投稿した。筆者は多施設共同後ろ向き調査として日本独自の低用量 tPA 静注療法 600 例の治療成績を、班員の古賀政利医博は超急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査結果を報告した（Koga M, et al: Hypertens Res 2009）。ともに学会の主要テーマと重なる時機の良さに、今後の研究推進の意を強くした。

《ポスター発表を行う古賀医博と座長の韓国 Kim Jong-Sung 教授》



#### □Cerebrovascular Diseases 編集会議□

本学会出席の目的の一つであった、ESC の機関誌である Cerebrovascular Diseases の編集会議が、三日目の早朝に開かれた。脳卒中領域の有名人が狭い部屋で卓を囲み、筆者はキョロキョロと周囲を見回すばかりであったが、その間にも重要な報告が次々となされた。図に最近数年間の論文投稿数、採択率、impact factor (IF) を示す。棒グラフが投稿数 (Y 軸最大目盛: 800 編)、○が採択率 (Y 軸最大目盛: 40%)、●が IF (Y 軸最大目盛: 4) を示す。2009 年は 4 月末までの中間集計である。投稿数の増加と共に採択率は 3 割を切り、また IF がついに 3 を超えた。ESC と同じく、間もなく二十歳を迎える雑誌であるが、レジデント時代に創刊号を読んだ身としては感慨深いものがある。地域別の論文数も報告され、欧州が全体の 47%、北中南米 17%、日本 13%、他のアジア 21%であった。これに比して、編集委員の割合は日本が 7 名、10%であった。



#### □インフル、メッシ、ヒヤケとヒサメ□

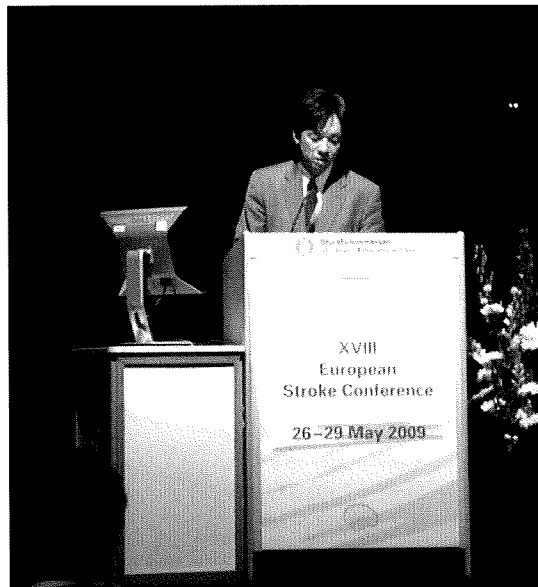
筆者にとって今回が初めての ESC 参加であった。例年はより多くの日本人を会場で見かけるのにと、常連の先生方が嘆いておられたが、新型インフルエンザ流行によって海外出張を自粛された方が多かったのであろうと思われる。盛会であっただけに、惜しい気がする。

ストックホルムは美しい町であった。去年読んだ「また会う日まで」(J アーヴ

イング著、面白いですよ)の影響で、刺青男が闊歩する港町を連想しがちであったが、実は新旧の文化が混じり合う洗練された「水に浮く」都だった。市庁舎前の広場から観た暮れなずむ街並が絶景であったが、夜半が近づいてもまだ薄明るいには新鮮な驚きをおぼえた。現地に着いた翌日は快晴で、半日戸外を歩いただけで鼻も頬も見事に焼けたが、ひとたび冷たい雨が降ると途端にセーターが手放せなくなった。また UEFA チャンピオンズリーグ決勝と日が重なり、学会期間中のスポーツニュースはこの話題一色で、水曜の夜のパブはテレビ観戦する人々であふれていた。メッシのゴールに皆が酔った。

さて、満 20 歳となる来年の ESC の開催地はスペインのバルセロナ、開催期間は 5 月 25～28 日で、チャンピオンズリーグ決勝の直後に当たる。もしバルサが再び頂点に立てば、ただでさえ充実したこの ESC 学会にプラスアルファの楽しみが伴うことは、必定であろう。

《口演発表中の筆者》



※ 本編はメディカルレビュー社の許諾を得て、「学会聴講記 European Stroke Conference 2009：暮れない町、冷めない熱気」(International Review of Thrombosis 2009;4:208-211)の学会聴講記を改変転載した。

《水に浮く都：ストックホルム旧市街》



国際学会参加報告書

国際脳卒中カンファレンス2010  
2010年3月24～26日、サンアントニオ、米国  
International Stroke Conference 2010  
San Antonio, Texas, February 24-26, 2010

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  
分担研究者 古賀 政利 国立循環器病研究センター脳血管内科

米国で毎年2月に開催されている「国際脳卒中カンファレンス」(International Stroke Conference)は、今回で35周年を迎えた世界で最も権威のある脳卒中に関する国際学会である。今回は、2010年2月24～26日、テキサス州サンアントニオで、Oregon Health & Science UniversityのPatricia D Hurn教授の主宰で開かれた。会場となったのはHenry B Gonzalez Convention Centerで、テキサス独立戦争中の1836年にアラモの戦いの舞台となった伝道所のすぐ近くであった。

□ISC2010の概要□

この学会では、米国を筆頭に世界中から脳卒中の専門家が集結し、最新知見をめぐって議論が展開された。学会事務局の発表によると、2月23日までの学会登録者数は4002人で、最終日までに5000人以上が参加したと推測される。日本からは、本研究班の成果をはじめ数十の演題が発表された。Late-Breaking Scienceでは、脳卒中の治療を変える可能性の高い研究成果が相次いだ。

□本研究班からの報告□

多施設共同rt-PA患者登録研究(SAMURAI rt-PA Registry)のサブ解析結果7演題を発表した。分担研究者の山上は、低用量rt-PA(アルテプラゼ、0.6mg/kg)静注療法前に抗血小板薬を内服していると頭蓋内出血のリスクが高まり、抗血小板薬の内服歴には注意が必要であること

を報告した。研究協力者の衞津は、rt-PA療法前に撮影した拡散強調画像(DWI)でASPECTSによる脳梗塞の拡がり进行评估し、DWI ASPECTSが3ヶ月後の機能転帰に関連していること、DWI ASPECTSはCT ASPECTSと有意に関連し、CT ASPECTSよりも機能転帰を予測する感度が高いことを報告した(2演題)。分担研究者の永沼は、腎機能低下(推定GFR60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満)が、rt-PA療法後の頭蓋内出血と3ヶ月後の死亡に関連することを報告した。研究協力者の森は、rt-PA療法後の24時間以内に症候増悪に関して報告した。早期症候増悪を全体の9.9%に認め、治療前脳卒中重症度が軽いこと、血糖高値、高脂血症、内頸動脈閉塞が独立して早期増悪に関連し、早期増悪は3ヶ月後の転帰不良に関連した。分担研究者の古賀は、心房細動患者の脳卒中発症危険予測スコアであるCHADS<sub>2</sub>がrt-PA療法後3ヶ月以内の心血管イベントに関連する可能性があり、3ヶ月後機能的転帰に関連すること、および欧州でrt-PA静注療法の対象外となっている80歳を超える高齢者、重症患者、脳卒中既往と糖尿病の合併患者の治療成績を報告した。低用量rt-PA療法は、頭蓋内出血が少なく、欧州において高齢者でこの使用が検討される可能性がある。いずれも脳卒中の臨床において重要な研究成果であった。

□Late-Breaking Science□

日本で開発されたシロスタゾールの脳

卒中再発予防を検討したCSPS2の結果が報告された。シロスタゾールはアスピリンよりも有意に26% (相対リスク低下) 脳卒中発症を抑制し、入院を要する出血性イベントはシロスタゾールでアスピリンに比べて有意に54%少なかった。シロスタゾールは、出血性イベント発生が少なく、かつ有効性の高い脳卒中再発予防薬であることが証明された。

ワルファリンに変わる可能性の高い次代の抗凝固薬 dabigatran を評価した Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) の、脳卒中もしくは一過性脳虚血発作の既往のある患者に限定したサブ解析結果が報告された。脳卒中もしくは全身性塞栓症の発症年率は、ワルファリン群 2.74%、dabigatran低用量 (110mg) 2.32%、高用量 (150mg) 2.07%と、dabigatranでやや低かったが有意差はなかった。しかしながら、出血性脳卒中の発症年率は、ワルファリン 0.77%に対し、dabigatran低用量 0.08%、高用量 0.20%にとどまり、相対リスク低下はそれぞれ89%、73%であった。わが国において早期のdabigatranの薬事承認が期待される。

頸動脈狭窄に対する、ステント留置術 (CAS) と内膜剥離術 (CEA) の心血管イベント抑制効果を検討したCREST試験では、治療後30日以内の脳卒中、心筋梗塞および死亡と、治療後4年までの同側の脳卒中発症を比べた。この複合エンドポイントは、CAS7.2%、CEA6.8% (ハザード比 1.11、95%信頼区間 0.81-1.51、 $p=0.51$ ) で差はなかった。年齢別では、70歳未満ではCASで、70歳以上ではCEAでイベントが少なかった。脳卒中発症はCASで多く (CAS4.1% 対 CEA2.3%、 $p=0.01$ )、MIはCEAで多かった (CAS1.1% 対 CEA2.3%、 $p=0.03$ )。今後は、年齢と虚血性心疾患の合併を重視したCASもしくはCEAの選択が重要となる。

国際脳卒中カンファレンス 2011 (International Stroke Conference 2011) を米国ロサンジェルスで開くことを決定して、会を終えた。



## II. 分担研究報告書



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

分担研究者：苅尾 七臣 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門 教授  
班友：滑川 道人 自治医科大学内科学講座神経内科学部門 学内講師

## 研究要旨

本邦における rt-PA 静注療法を施行した脳梗塞患者 600 例について、収縮期血圧(sBP)の観点から後ろ向きに解析した。rt-PA 治療開始直前の sBP によって 140mmHg 未満群から 180mmHg 以上群まで 20mmHg 間隔で 4 群に分割して検討したところ、sBP が低い群ほど「予後良好群」(3 ヶ月後の mRS: 0 もしくは 1) の割合は高かった( $p = 0.007$ )。これは他要因(年齢、性別、他の合併症など)で補正した後も有意であり、rt-PA 治療直前の sBP が低いことが rt-PA 治療後の長期予後を規定する独立因子であることが判明した。また「予後良好群」を検討すると、治療開始後 24 時間の sBP の変動が有意に小さかった( $p = 0.008$ )。

また来院時に著明な高血圧を呈しており、静注薬で降圧した上で rt-PA を施行した場合( $n=164$ )、静注降圧薬を必要としなかった群( $n=435$ )と比較すると、症候性脳出血・脳梗塞再発・急性冠症候群の合併率は増加しなかったが、3 ヶ月後の mRS 値が高く( $p = 0.018$ )、「予後良好群」の割合は低かった( $p = 0.002$ )。

## A. 研究目的

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。

## B. 研究方法

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 静注治療を受けた 600 例。発症機序分類では、脳塞栓症(CE 群) 380 例、アテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞(A+L 群) 120 例、その他 100 例であった。

血圧・脈拍数は、rt-PA 治療開始直前、治療終了直後、4、8、12、16、20、24 時間後および 1 週間後の 8 ポイントで測定した。臨床経過・予後評価は、治療開始直前および 24 時間後の NIH Stroke Scale (NIHSS) および発症 3 ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS) を使用した。3 ヶ月後の mRS が 0 もしくは 1 である場合「予後良好群」と、また 2 以上である場合「予後不良群」とした。

また治療開始直前の sBP により、

第 1 群：<140mmHg ( $n=142$ ),

第 2 群：140 ≤ sBP < 160mmHg ( $n=149$ ),

第 3 群：160 ≤ sBP < 180mmHg ( $n=132$ ),

第 4 群：180 mmHg ≤ sBP ( $n=176$ )、の 4 群に分類した。なお rt-PA 治療前に静注降圧療法を施行した症例 ( $n=164$ ) は、第 4 群に分類して検討した。

## C. 研究結果

### 0) 全体の血圧の推移

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。発症機序別の検討では、A+L 群は CE 群と比べて、常に sBP は高かったが、トレンド自体には差はなかった。

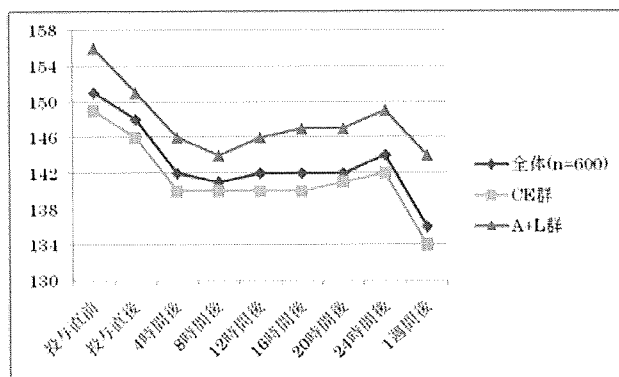


図 1：全体の血圧の推移

また rt-PA 治療開始直前の血圧を 120mmHg 未満から 180mmHg 以上と 20mmHg 間隔で 5 群に分類すると、経過とともにいずれも血圧が収束してゆくことが確認された。

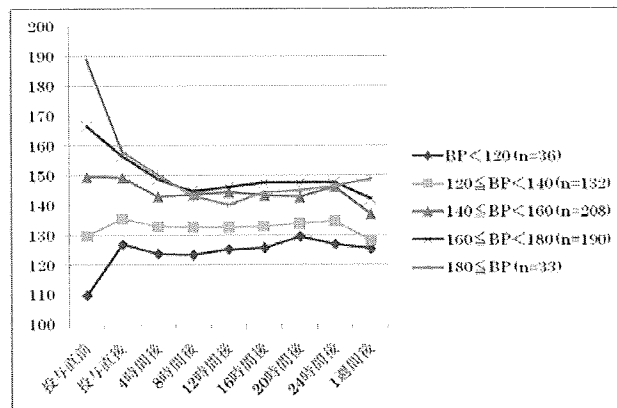


図 2：血圧の経時的変化

### 1) 患者背景

group	1	2	3	4	P
N	142	149	132	176	
Age (years)	70.3 ± 12.9	71.4 ± 13.2	73.4 ± 10.3	72.2 ± 10.6	0.169
Female (%)	31.0	41.6	39.4	36.4	0.272
BMI	22.1 ± 3.2	23.0 ± 3.6	23.1 ± 3.4	23.3 ± 3.1	0.019
HT合併 (%)	49.3	51	66.7	74.4	0.000
DM合併 (%)	16.9	16.8	15.2	22.7	0.308
HL合併 (%)	26.8	16.8	23.5	17.6	0.104
Af合併 (%)	46.5	44.2	45.4	38.9	0.521
CHF合併 (%)	16.2	8.1	6.1	4.0	0.001
投与開始時 NIHSS	13.6 ± 6.9	13.7 ± 7.1	13.7 ± 7.3	13.2 ± 7.4	0.911

表 1：患者背景

各群について、年齢、性別、BMI、高血圧 (HT)・糖尿病 (DM)・高脂血症 (HL)・心房細動 (Af)・うつ

血性心不全 (CHF) の合併率、投与開始直前の NIHSS は表 1 の通りである。この中では、BMI、HT 合併率および CHF 合併率に統計学的有意差がみられた。

### 2) 予後の検討

各群における予後を検討した。すると rt-PA 治療開始直前の sBP が低いほど「予後良好群」の割合が有意に高かった ( $p=0.007$ )。一方、症候性脳出血合併率、脳梗塞再発率、急性冠症候群合併率、死亡率はいずれも有意な差はみられなかった。

group	1	2	3	4	p value
N	142	149	132	176	
予後良好群* (%)	40.1	34.9	34.1	22.7	0.007
症候性脳出血合併率 (%)	0.7	4.0	3.8	6.3	0.087
脳梗塞再発合併率 (%)	2.8	4.7	3.0	3.4	0.822
急性冠症候群合併率 (%)	1.4	0.7	0	0	0.264
死亡 (%)	4.2	4.7	5.3	6.8	0.747

\*予後良好群: 3ヶ月後の mRS が 0 もしくは 1

表 2：予後の検討 (1)

さらに「予後不良群」(n=405) の割合を、年齢、性別、BMI、HT・DM・HL・Af・CHF 合併の有無により多変量解析をしたところ、第 1 群と比較するとそれぞれのオッズ比 (95%信頼区間) が第 2 群: 1.32 (0.78-2.22)、第 3 群: 1.18 (0.69-2.02)、第 4 群: 2.30 (1.34-3.92) となった。

群	rt-PA治療 開始直前sBP	N	OR (95%CI)
			3M mRS poor outcome
1	sBP < 140	142	1
2	140 ≤ sBP < 160	149	1.32 (0.78 – 2.22)
3	160 ≤ sBP < 180	132	1.18 (0.69 – 2.02)
4	180 ≤ sBP	176	2.30 (1.34 – 3.92)

(註) Poor Outcome: 3ヶ月後のmRS: 2以上  
年齢, 性別, BMI, HT・DM・HL・AF・CHF合併有無を補正

表 3 : 予後の検討 (2)

### 3) 治療開始後 24 時間の血圧変動について

rt-PA 治療直前から 24 時間後までの 8 ポイントにおける sBP の推移の標準偏差(SD)を, 予後別に比較した. すると「予後良好群」は「予後不良群」と比較して, SD 平均値 (13.81 vs. 15.21)は小さく, 有意に変動が少ない( $p = 0.008$ )ことが判明した.

### 4) rt-PA 治療前に静注降圧治療を必要とした群の検討

rt-PA 治療直前に著明な高血圧を呈し, 静注降圧療法を必要とした 164 例を対象にサブ解析を施行した.

group	静注降圧薬使用 なし	静注降圧薬使用 あり	p value
N	435	164	
Age (years)	71.3 ± 12.3	72.1 ± 10.3	0.693
Female (%)	37.9	34.8	0.471
BMI	22.7 ± 3.4	23.4 ± 3.0	0.019
HT合併 (%)	55.1	76.2	0.000
DM合併 (%)	16.5	22.6	0.106
HL合併 (%)	22.0	17.7	0.228
Af合併 (%)	45.2	38.7	0.149
CHF合併 (%)	6.4	3.1	0.060
投与開始時 NIHSS	13.7 ± 7.1	13.0 ± 7.2	0.276

表 4 : rt-PA 治療前に静注降圧薬を使用した群の検討

静注降圧療法を施行した群 (n=164) は, 施行しない群 (n=435) と比べて, HT 合併率, BMI が有意に高かった.

group	静注降圧薬使用 なし	静注降圧薬使用 あり	p value
N	435	164	
3ヵ月後mRS	2.67	3.07	0.018
予後良好群 (%) *	35.9	23.2	0.002
症候性脳出血 合併率 (%)	3.0	6.1	0.129
脳梗塞再発 合併率 (%)	3.7	3.1	0.713
急性冠症候群 合併率 (%)	0.7	0	0.083
死亡率 (%)	4.8	6.7	0.359

\*予後良好群: 3ヶ月後のmRSが0もしくは1

表 5 : rt-PA 治療前に静注降圧薬を使用した群の検討

また予後の検討では, 症候性脳出血・脳卒中再発・急性冠症候群の合併率は有意差がなかったが, 3ヶ月後の mRS 値, 長期予後不良群の割合が有意に高かった.

rt-PA治療直前sBP	sBP ≤ 140	140 < sBP ≤ 160	160 < sBP	p value
N	(n=34)	(n=61)	(n=69)	
3M後のmRS	3.29	3.10	2.96	0.647
予後良好群 (%) (3M後のmRS ≤ 1)	20.6	24.6	23.2	0.908

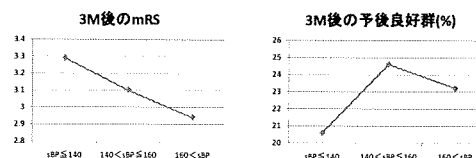


表 6 : rt-PA 治療前に静注降圧薬を使用した群の検討

rt-PA 治療前に静注降圧薬で降圧した群を, 更に 3 分割すると, 3ヶ月後の mRS は, 降圧すればするほど悪く, また降圧が不十分であった群 (160mmHg < sBP), および過度に降圧した群 (sBP ≤ 140mmHg) は, 中等度の降圧に成功した群 (140 < sBP ≤ 160mmHg) と比して, いずれ

も3か月後の「予後良好群」の割合が低かったが、有意差はなかった。

#### D. 考察

##### 1) rt-PA 治療後の長期予後は、治療開始直前の sBP によって規定される

今回の検討により、発症機序にかかわらず、脳梗塞では rt-PA 治療開始直前の sBP によって、治療後の長期予後が決定されることが判明した。

血圧ごとに分類した各群間の治療前の NIHSS は有意差がないこと ( $p = 0.911$ ) が確認されており、治療前に sBP が低い群が軽症であることは否定されている。また多変量解析の結果からも、sBP が低いことが、長期予後を規定する独立因子であると確認された。

さらに3ヶ月後の mRS が0もしくは1である「予後良好群」では、「予後不良群」と比べて、rt-PA 治療 24 時間以内の sBP の変動が有意に小さかった。

##### 2) 来院時に著明な高血圧を呈していた場合

rt-PA 治療前の sBP により rt-PA 治療後の長期予後が規定されるとするならば、来院時に著明な高血圧を呈していた場合は、予後不良なのだろうか？ もしくは治療前に積極的降圧療法をすれば、予後が改善するのであるだろうか？ この疑問を解決するべく、rt-PA 治療開始直前に著明な高血圧を呈し、静注降圧療法を必要とした 164 例を対象にサブ解析を施行した。

rt-PA 治療前に sBP が 185mmHg 以上の著明な高血圧を呈し、静注降圧薬を使用した上で rt-PA 治療をした群 ( $n=164$ ) は、静注降圧薬を必要としなかった群 ( $n=435$ ) と比較すると、症候性脳出血・脳梗塞再発・急性冠症候群の各合併率は増加することなかったが、3ヶ月後の mRS 値が高く ( $p = 0.018$ )、「予後良好群」の割合は低かった ( $p = 0.002$ )。すなわち静注降圧薬を使用して降圧した後に rt-PA を施行した時点で、3ヶ月後の予後が悪いことは決定されている。これは前項の結論に

矛盾しない。

この場合の人為的な降圧は、降圧が不十分 (sBP  $>160$ mmHg,  $n=69$ ) でも、逆に過度に降圧 (sBP  $\leq 140$ mmHg,  $n=34$ ) しても (有意差はなかったものの) 予後が悪化する傾向にはあった。過度の降圧により、penumbra における脳虚血が増悪し、脳梗塞域が拡大することが原因であろうと推察された。さらなる大規模な解析が必要であろう。

#### E. 結論

- 1) rt-PA 治療開始直前の sBP によって、3ヶ月後の予後が規定される。
- 2) 「予後良好群」は治療 24 時間以内の血圧の変動が有意に小さい。
- 3) 来院時、著明な高血圧を呈していた場合、静注降圧療法で人為的に降圧しても、「予後良好群」は増加しない。過度に降圧 (140mmHg 以下) した場合、予後がさらに悪くなる傾向があり、注意が必要である。

#### F. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

#### G. 研究発表

論文発表  
別紙参照

#### H. 知的所有権の取得状況 (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。

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）  
分担研究報告書

組織プラスミノゲン・アクティベータ（t-PA、アルテプラゼ）静注療法施行脳梗塞患者への急性期危険因子管理・後続抗血栓療法の実態と治療成績との関連に関する  
後ろ向き多施設共同研究

SAMURAI rt-PA registry サブ解析：閉塞病変の影響に関する研究

分担研究者 中川原譲二 中村記念病院脳神経外科部長

**研究要旨**

国内 10 施設で 2005/10 月～2008/7 月の間に t-PA 静注療法を受けた連続 600 例を対象として、3 ヶ月後の転帰（mRS）に対する閉塞病変の影響について検討した。臨床病型では、ラクナ梗塞（LI）の転帰が心原性脳塞栓症（CE）、アテローム血栓性梗塞（ATBI）よりも良好であった。CE と ATBI を比較すると、転帰良好は同程度で、前者で死亡の頻度が高かった。脳梗塞の大きさは、転帰に対して有意に影響した。この関係は CE で認められたが、ATBI では認められなかった。梗塞出現部位では、皮質枝＋穿通枝梗塞の転帰が不良であった。ATBI、CE ともに、皮質枝＋穿通枝梗塞に比して皮質枝梗塞の転帰は良好であったが、穿通枝梗塞の転帰は良好ではなかった。責任閉塞血管病変では、ATBI、CE ともに内頸動脈(ICA)閉塞症の転帰が不良であった。また、両病型ともに中大脳動脈 M1、M2 閉塞症の転帰は ICA 閉塞症に比較して良好であり、M1 閉塞症と M2 閉塞症の間では転帰に差はなかった。

**A. 研究目的**

国内基幹施設における tPA (0.6 mg/kg) 静注療法認可後の治療の現状を調査し、国内市販後調査では十分検討できなかった治療後の転帰に影響する様々な因子（閉塞病変、t-PA 後の抗血小板療法などの後続療法、耐糖能障害、頭蓋内出血、血圧・脈拍、エダラボン、発症前抗血栓薬投与、心房細動、スタチンなど）について調査検討する研究 SAMURAI rt-PA registry のサブ解析として、閉塞病変の影響について研究すること。

**B. 研究方法**

試験デザインは後ろ向き多施設共同観察研究とし、地域に偏りなく選ばれた国内 10 施設で、2005/10 月～2008/7 月に tPA 静注療法を受けた連続 600 例について調査した。本研究班の中央事務局（国立循環器病研究センター脳血管内科）が各研究班員の意見を集約して決定したデータベースのワークシートを電子媒体で各班員に配布し、データの収集を行った。このデータベースをもとにして、本分担研究では、t-PA 静注療法の 3 ヶ月後の転帰に対する閉塞病変の影響について検討した。検討項目として、脳梗塞

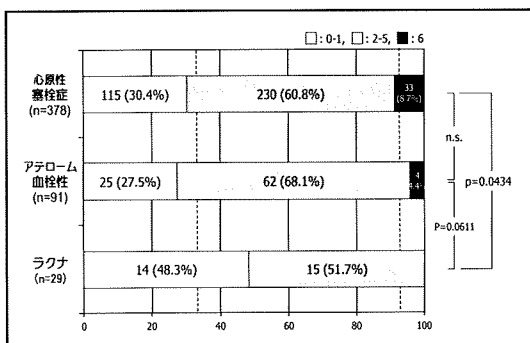
臨床病型、脳梗塞の大きさ、梗塞出現部位、責任閉塞血管病変を取り上げ、その影響を統計学的に評価するために、転帰を良好群 (mRS 0,1) と不良群 (mRS 2,3,4,5,6) とに分け、 $\chi^2$ 検定による群間比較を行なった。(倫理面への配慮)

本研究は、研究対象者の自発的同意と協力によりおこない、いずれの段階においても同意の撤回が可能であり、拒否による不利益は生じないこととした。また、全ての研究協力は、研究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、個人情報の秘密は守られることとし、得られた結果は、医学的な目的以外には用いないこととした。

### C. 研究結果

対象 595 例の治療成績をベースラインデータとすると、mRS 0,1 (転帰良好) : 198 例(33.3%)、mRS 2,3,4,5 : 354 例(59.5%)、mRS 6 (死亡) : 43 例(7.2%)であった。

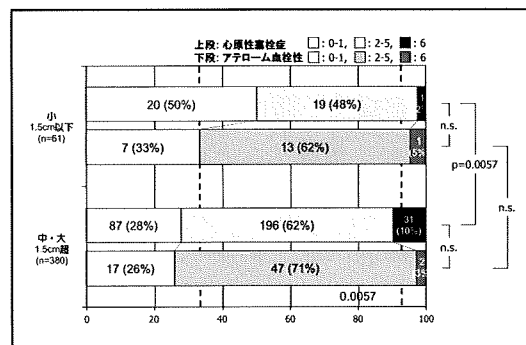
脳梗塞の臨床病型別の治療成績は、心原性塞栓症(CE)378 例では、mRS 0,1 : 115 例(30.4%)、mRS 2,3,4,5 : 230 例(60.8%)、mRS 6 : 33 例(8.7%)であった。アテローム血栓性脳梗塞(ATBI)91 例では、mRS 0,1 : 25 例(27.5%)、mRS 2,3,4,5 : 62 例(68.1%)、mRS 6 : 4 例(4.4%)であった。ラクナ梗塞



(LI) 29 例では mRS 0,1 : 14 例(48.3%)、mRS

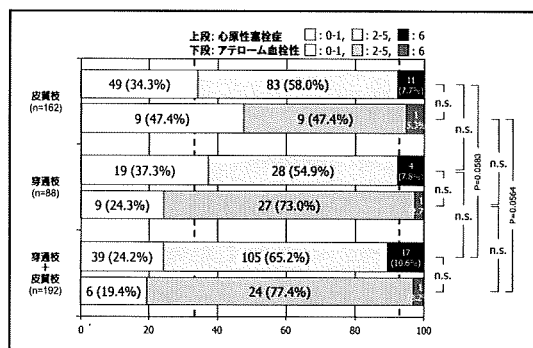
2,3,4,5 : 13 例(51.7%)、mRS 6 : 0 例であった。LI の転帰は、CE や ATBI に比較して有意に良好であった。CE と ATBI とを比較すると、転帰良好は同程度で、前者で死亡 (mRS6) の頻度が高かった (図 1)。

脳梗塞の大きさ別の治療成績は、小梗塞 (1.5cm 以下) 108 例では、mRS 0,1 : 50 例(46%)、mRS 2,3,4,5 : 53 例(49%)、mRS 6 : 5 例(4.6%)、中・大梗塞 (1.5cm 超) 448 例では、mRS 0,1 : 131 例(29%)、mRS 2,3,4,5 : 281 例(63%)、mRS 6 : 36 例(8%)で、脳梗塞の大きさは転帰に対して有意に影響した (P=0.0009)。臨床病型別検討では、CE の場合には、小梗塞で mRS 0,1 : 20 例(50%)、mRS 2,3,4,5 : 19 例(48%)、mRS 6 : 1 例(2%)、中・大梗塞で mRS 0,1 : 87 例(28%)、mRS 2,3,4,5 : 196 例(62%)、mRS 6 : 31 例(10%)となり、脳梗塞の大きさが転帰に対して有意に影響していた (P=0.0075)。しかし、ATBI の場合には、小梗塞で mRS 0,1 : 7 例(33%)、mRS 2,3,4,5 : 13 例(62%)、mRS 6 : 1 例(5%)、中・大梗塞で mRS 0,1 : 17 例(26%)、mRS 2,3,4,5 : 47 例(71%)、mRS 6 : 2 例(%)となり、脳梗塞の大きさは転帰に影響していなかった (図 2)。



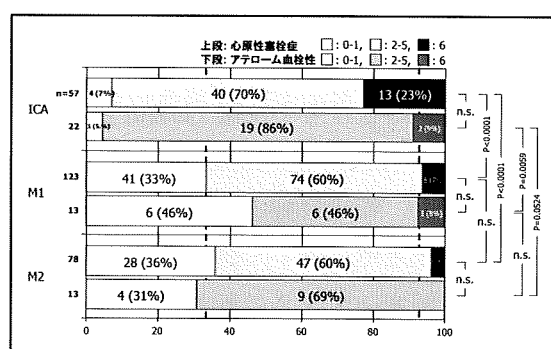
梗塞出現部位別の治療成績を臨床病型別に検討すると、CE の場合、皮質枝梗塞では mRS 0,1 : 49 例(34.3%)、mRS 2,3,4,5 : 83 例

(58.0%)、mRS 6 : 11 例(7.7%)、穿通枝梗塞では mRS 0,1 : 19 例(37.3%)、mRS 2,3,4,5 : 28 例(54.9%)、mRS 6 : 4 例(7.8%)、皮質枝 + 穿通枝梗塞では mRS 0,1 : 39 例(24.2%)、mRS 2,3,4,5 : 105 例(65.2%)、mRS 6 : 17 例(10.6%)であった。ATBI の場合、皮質枝梗塞では mRS 0,1 : 9 例(47.4%)、mRS 2,3,4,5 : 9 例(47.4%)、mRS 6 : 1 例(5.3%)、穿通枝梗塞では mRS 0,1 : 9 例(24.3%)、mRS 2,3,4,5 : 27 例(73.0%)、mRS 6 : 1 例(2.7%)、皮質枝 + 穿通枝梗塞では mRS 0,1 : 6 例(19.4%)、mRS 2,3,4,5 : 24 例(77.4%)、mRS 6 : 1 例(3.2%)であった (図 3)。ATBI、CE ともに、皮質枝 + 穿通枝梗塞に比較して皮質枝梗塞の転帰は有意に良好であったが、穿通枝梗塞の転帰は良好ではなかった。



責任閉塞血管病変のうち、内頸動脈(ICA)閉塞と中大脳動脈(M1,M2)閉塞の治療成績を臨床病型別に検討すると、CE の場合、ICA 閉塞では mRS 0,1 : 4 例(7%)、mRS 2,3,4,5 : 40 例(70%)、mRS 6 : 13 例(27%)、M1 閉塞では mRS 0,1 : 41 例(33%)、mRS 2,3,4,5 : 74 例(60%)、mRS 6 : 8 例(7%)、M2 閉塞では mRS 0,1 : 28 例(36%)、mRS 2,3,4,5 : 47 例(60%)、mRS 6 : 3 例(4%)であった。ATBI の場合、ICA 閉塞では mRS 0,1 : 1 例(5%)、mRS 2,3,4,5 : 19 例(86%)、mRS 6 : 2 例(9%)、M1 閉塞では mRS 0,1 : 6 例(46%)、

mRS 2,3,4,5 : 6 例(46%)、mRS 6 : 1 例(8%)、M2 閉塞では mRS 0,1 : 4 例(31%)、mRS 2,3,4,5 : 9 例(69%)、mRS 6 : 0 例であった (図 4)。ABTI、CE ともに内頸動脈(ICA)閉塞症の転帰は不良であった。また、両病型ともに中大脳動脈 M1、M2 閉塞症の転帰が ICA 閉塞症に比較して有意に良好であり、M1 閉塞症と M2 閉塞症との間では転帰に差はなかった。



#### D. 考察

これまで、tPA 静注療法の 3 ヶ月後の転帰 (mRS) に対する閉塞病変の影響を脳梗塞の臨床病型別に検討した研究は極めて少ない。その第一の理由として、tPA 静注療法の治療適応が CT ベースで行われ、閉塞病変の同定を必要としていないこと、第二に tPA 静注療法がすべての脳梗塞臨床病型に対して有効とされていることが上げられる。しかし、わが国の国内基幹施設では MRI (MRA) が普及し、閉塞病変が tPA 静注療法の開始前に同定可能となり、発症早期に精度の高い脳梗塞臨床病型診断が可能となって来ている。こうした治療環境の整備を背景として、本調査研究では独自のデータベースが作成され、臨床病型別の転帰だけでなく、脳梗塞サイズ、脳梗塞出現部位、責任閉塞血管病変の治療成績の与える影響についても臨床病型別に解析することが可



能となった。

脳梗塞臨床病型別の治療成績では、LIの転帰がCEやATBIの転帰よりも有意に良好で、転帰良好 (mRS0,1) の頻度が48%と、他の病型よりも20ポイント前後高かった。CEとATBIとを比較すると、転帰良好の頻度は前者30%、後者28%で差がなく、死亡の頻度は前者9%、後者4%と前者で高かった。このようにtPA静注療法では、臨床病型ごとに明らかに治療成績に差があることが見出された。

脳梗塞の大きさを小梗塞 (1.5cm以下) と中・大梗塞 (1.5cm超) に分けて治療成績を比較すると、転帰良好の頻度が小梗塞では46%であったが、中・大梗塞では29%と低下し、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。臨床病型別の検討では、このような関係はCEで認められたが、ATBIでは認められず、両者の間で治療成績に差があることが見出された。

脳梗塞出現部位を皮質枝領域、穿通枝領域、皮質枝+穿通枝領域に分類し治療成績を臨床病型別に比較すると、脳梗塞が皮質枝領域に留まる場合の転帰良好の頻度はCE:34%、ATBI:47%、穿通枝領域に留まる場合の転帰良好の頻度はCE:37%、ATBI:27%、皮質枝+穿通枝領域に出現した場合の転帰良好の頻度はCE:22%、ATBI:19%となった。ATBI、CEともに、皮質枝+穿通枝領域の脳梗塞の転帰に比較して、皮質枝領域の脳梗塞の転帰は良好であったが、穿通枝領域の脳梗塞では良好ではなかった。穿通枝領域に梗塞が出現する症例では、内頸動脈や中大脳動脈M1近位部が閉塞し、tPA静注療法では穿通枝領域の早期再灌流が得られず、転帰不良となる可

能性が示唆された。

責任閉塞血管病変別の治療成績を臨床病型別に比較すると、ICA閉塞症の転帰良好の頻度は、CE:7%、ATBI:5%でいずれも極めて不良であった。また、M1閉塞症の転帰良好の頻度は、CE:33%、ATBI:46%、M2閉塞症の転帰良好の頻度は、CE:36%、ATBI:31%で、ICA閉塞症に比較して転帰は良好であったが、M1閉塞症とM2閉塞症の間では転帰に差はなかった。ICA閉塞症に対するtPA静注療法は脳梗塞臨床病型によらずその有効性には限界が認められ、今後、Merci-retrieverなどを用いた血管内治療の併用を積極的に検討する必要があると考えられた。

## E. 結論

tPA静注療法3ヵ月後の転帰に対する閉塞病変の影響を評価するために、脳梗塞の大きさ、脳梗塞出現部位、責任閉塞血管病変などの項目について臨床病型を加味して検討したところ、いずれも転帰に大きく影響を与える因子であることが判明した。責任閉塞血管病変の検討の結果、ICA閉塞症に対するtPA静注療法は臨床病型によらずその有効性には限界が認められ、今後、血管内治療の併用などが必要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

中川原譲二：アルテプラゼ投与症例と自験例に関する考察．脳卒中 30: 452-454, 2008

中川原譲二：rt-PA（アルテプラゼ）静

注療法適正治療指針. 救急医学 32:  
1180-1185, 2008

中川原譲二: rt-PA 静注療法の臨床的転帰  
に及ぼす患者背景因子の影響. 脳卒中  
30: 782-785, 2008

中川原譲二: 脳卒中診療はいま: rt-PA 時  
代における急性期脳梗塞の診断・治療の  
現状. INNERVISION 24: 2-4, 2009

中川原譲二: 抗凝固薬による頭蓋内出血  
(脳出血)の現状. 医学のあゆみ 228:  
1057-1061, 2009

中川原譲二: 当院脳卒中センターにおけ  
る SCU の現状. 脳卒中 31:461-466, 2009

## 2. 学会発表

大里俊明、中川原譲二、上山憲司、他:  
t-PA 導入前後における心原性脳塞栓症治  
療成績の検討 (シンポジウム).  
第 13 回日本脳神経外科救急学会  
平成 20 年 1 月 18 日～19 日 東京

大里俊明、中川原譲二、上山憲司、他:  
当院における t-PA 導入前後における心原  
性脳塞栓症治療成績の検討.  
第 33 回日本脳卒中学会総会  
平成 20 年 3 月 20 日～22 日 京都

中川原譲二: 血栓溶解療法の現状と課題  
第 31 回日本血栓止血学会学術集会  
平成 20 年 11 月 21 日 東京

上山憲司、中川原譲二、大里俊明、渡部

寿一、高田英和、武田利兵衛、中村博彦  
急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法の  
背景と治療成績.

第 14 回日本脳神経外科救急学会  
平成 21 年 1 月 16 日～17 日 さいたま

上山憲司、中川原譲二、大里俊明、渡部  
寿一、高田英和、佐々木雄彦、中村博彦  
急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法の  
背景と治療成績.

第 35 回日本脳卒中学会総会 Stroke2009  
平成 21 年 3 月 20 日～22 日 松江

中川原譲二: 脳卒中センターにおける院  
内連携の現状と課題 (シンポジウム)  
第 23 回日本神経救急学会学術集会  
平成 21 年 6 月 20 日 栃木

中川原譲二: t-PA 静注療法の転帰に関  
する多施設共同検討 - 脳梗塞病型、梗  
塞サイズ・部位、閉塞病変の影響 - 第 12  
回日本栓子検出・治療学会平成 21 年 10  
月 10 日 大阪

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得  
なし

2.実用新案登録  
なし

3.その他  
なし

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）

分担研究報告書

「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科的治療戦略の確立に関する研究」

rt-PA 静注療法後の脳梗塞再発

分担研究者 古井 英介 広南病院

### 研究要旨

IV rt-PA 後 3 ヶ月以内に 5.1%の症例に脳梗塞が再発した。治療後早期の椎骨脳底動脈系アテローム血栓性梗塞で起こる事が多く、転帰不良であった。

#### A. 研究目的

アルテプラゼ静注療法（IV rt-PA）後の脳梗塞再発の頻度，時期，臨床的特徴を明らかにする。

#### B. 研究方法

当院で 2005 年 12 月から 2008 年 6 月に IV rt-PA を施行した 59 例を対象とし，治療後 3 ヶ月以内の脳梗塞再発を評価した。再発は，脳浮腫，脳ヘルニア，出血性梗塞，けいれん，低酸素血症などによらない新たな神経症状で，画像所見が先行した脳梗塞の進行と明らかに異なる場合と定義した。

#### C. 研究結果

再発は 3 例に起こり，再発時期は 24 時間以内 2 例，第 6 病日 1 例であった。臨床病型はアテローム血栓性梗塞 2 例，原因未確定 1 例であった。全例において先行・再発とも梗塞領域は椎骨脳底動脈系であり，うち 2 例は脳底動脈閉塞として再発した。3 ヶ月後の転帰は mRS 4，mRS 5，mRS 6 が各々 1 例ずつで，いずれも転帰不良であった。

#### D. 考察

脳梗塞再発に関しては，再発時期，梗塞領域に関し種々の定義が提案されている。発症早期の再発を含めると，再発以外の種々の要因による増悪まで含んでしまう危険がある。このような考えから，1 日以内の同一血管領域の梗塞を除外するという定義が発表されている。一方，アテローム血栓性梗塞では，発症早期に同一血管領域に再発が多い事も知られている。再発

の定義を狭めてしまうと，再発を見逃してしまうおそれがある。我々が調べた範囲では，IV rt-PA 後の再発としての報告はなされていない。IV rt-PA 後の臨床的悪化，TCD 上の血管再開塞などとして報告されている症例の中に，再発も含まれていると推定される。

#### E. 結論

脳梗塞再発は 5.1%の症例に起こった。全例治療後早期であり，椎骨脳底動脈系のアテローム血栓性梗塞に多く，転帰は全例不良であった。

#### F. 健康危険情報

なし

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

第 50 回日本神経学会総会

#### 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

「IV-tPA療法後の合併症としての脳内出血発症についての多施設共同研究」

塩川芳昭 杏林大学医学部 脳神経外科教授

研究協力者 西山和利、栗田浩樹、小林洋和、脊山英徳、岡村耕一、岡野晴子、山田智美

**研究要旨**

昨年来継続している IV-tPA 療法後の合併症としての脳内出血発症についての後方視的解析。

**A. 研究目的**

2005年10月に急性期脳梗塞症例に対して組織プラスミノゲン・アクティベータ（t-PA、一般名アルテプラゼ）静注（IV-tPA）療法が適応拡大され、2008年6月現在までに1万症例以上へ使用されている。IV-tPA療法時には、適正使用指針で血圧高値時の対処や治療開始後24時間以内の抗血栓薬投与の禁止が示されているが、血圧、脈拍、体温や血糖値などのコントロール目標や方法、脳保護薬などの併用薬使用、24時間以降の抗血栓薬使用に関する指針はない。我々は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（主任研究者：豊田一則）を組織し、超急性期脳血管障害の生理学的・血液学的諸量とその管理の実態や急性期抗血栓療法が、長期予後・再発に及ぼす効果を検証し、脳卒中予後判定に有用な危険因子を同定するとともに、日本人に適切な急性期危険因子管理や抗血栓療法による再発予防戦略を構築している。この研究はIV-tPA療法を受けた症例の急性期危険因子管理や、後療法としての急性期抗血栓療法の実態と、予後・頭蓋内出血合併症との関連を後ろ向きに多施設で調査し、同療法時の適切な血圧、脈拍、各種合併症などの管理方法や、後続療法を明らかにする。特に当施設では、IV-tPA療法と脳内出血の合併に関して様々な側面からの解析を行うことを課題とする。

**B. 研究方法**

杏林大学附属病院は「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が、その他にも班員が所属する施設（国立循環器病センター、自治医科大学附属病院、中村記念病院、広南病院、聖マリアンナ医科大学附属病院、国立病院機構名古屋医療センター、神戸市立医療センター中央市民病院、川崎大学附属病院、国立病院機構九州医療センター）で、2005年10月から2008年7月にIV-tPA療法を受けた症例を対象とする。方法は、本研究班の中央事務局（国立循環器病研究センター脳血管内科）が各研究班員の

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。登録するデータは、個人情報や特定できないものとし、このデータベースをもとに、頭蓋内出血に係る血液検査データ、バイタルサイン、合併症、画像所見や併用薬剤などを解析する。

（倫理面への配慮）

医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

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各施設の掲示板などに掲示する。また、得られたいかなる個人情報について秘密が厳守されることを保証する。

研究対象者またはその家族等から研究への不参加の申し出があれば、そのデータは破棄し、それ以外の研究対象者のデータを用いて研究を行う。ただし、申し出があったときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することが出来ない場合がある。登録データは研究者により厳重に保護されること、臨床成績を医学雑誌などに発表する際には最大限にプライバシー保護に努め、研究対象者の名前や身元などを明らかにするようなことはない。

本研究は以下の4点を満たすため、2007年8月16日に改正された文部科学省・厚生労働省の疫学研究倫理指針に従い、研究対象者からの同意書取得を行わずインフォームド・コンセントを掲示板掲示の方式に簡略化して良いと判断する。すなわち、(1)研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まず、(2)研究内容を掲示板に掲示して広報することが研究対象者の不利益とならず、(3)各対象者から同意書を取得する方法では重症例・死亡例の登録に概して同意を得がたく、研究結果に大きな歪みを来す危険が高く、(4)本研究の社会的な重要性が高い。