

行政機関個人情報保護法に基づく追記事項

- 1-1) 各班員の所属する施設で方法に記す研究対象者のデータを CD-R や USB メモリに登録する。
- 1-2) データの管理は解析用 PC1 台で行い、件数は最大 1000 例とする。
- 1-3) データの保存媒体の安全管理方法：アクセス制御と使用者認証によりシステムは管理し、専用の PC 端末の部屋には施錠による盗難防止とする。
- 1-4) 匿名化の方法およびそのタイミング：匿名化は各班員の所属する施設からデータを登録する時点で行う。解析ソフトは患者名等個人情報を取得しない。
- 1-5) 臨床情報も同じく匿名化し、塩川芳昭（脳神経外科）ないし西山和利（第一内科）が管理する。
- 1-6) 利用目的が変更された場合は、再び倫理委員会に上申する。

研究によって被験者に生じる危険と不快に対する配慮

本研究は後ろ向き研究として計画され、研究内容は既に診療録等に記載の情報を収集するのみである。よって被検者が身体的に危険や不快を被る可能性はないと推定される。他方、被検者の臨床情報が漏出する可能性は否定できないため、これに起因する危険や不快が想定される。これに関しては上記の管理方法を施行することにより合理的範囲内の配慮が得られると考えられる。

C. 研究結果

- 総計 10 施設において IV-tPA 療法を行った症例は総数 600 例であった。そのうち、脳出血の合併のない症例が 484 名、脳出血の合併があった症例は 116 名であった。

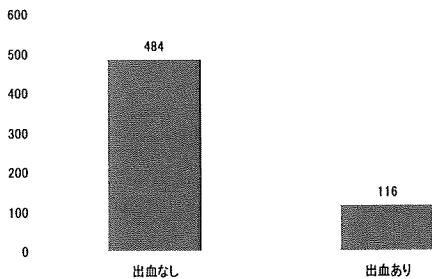


図 1. t-PA 療法における脳出血の有無 (N=600)

- 各 10 施設ごとの脳出血合併率は 7.1%~33.3% であり施設ごとのばらつきが大きかった。

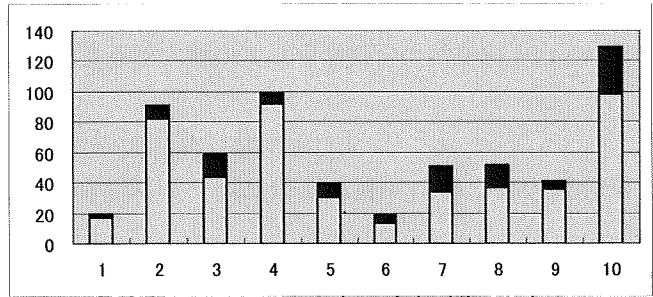


図 2. 各施設における脳出血の有無 (紫: 出血あり、青: 出血なし)

- 年齢・性別・体重と IV-tPA 療法後脳出血との間には統計学的有意差は認めなかった。

表 1. 脳出血の有無と、個人属性との関係

	年齢平均	年齢 SD	体重平均	体重 SD	男性	女性
出血なし (n=478)	71.57	12.24	61.37	20.48	300	178
出血あり (n=116)	72.56	10.02	62.12	19.43	75	41
student t-test	p=0.428		p=0.723			
X 二乗独立性の検定					p=0.786	

- 脳梗塞病型ごとの脳出血合併頻度の比較では心原性で脳出血が多い。

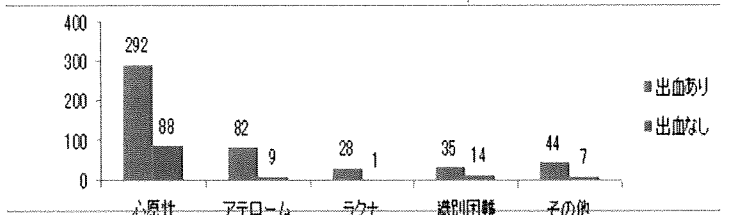


図 3. 脳梗塞病型ごとの脳出血合併の有無

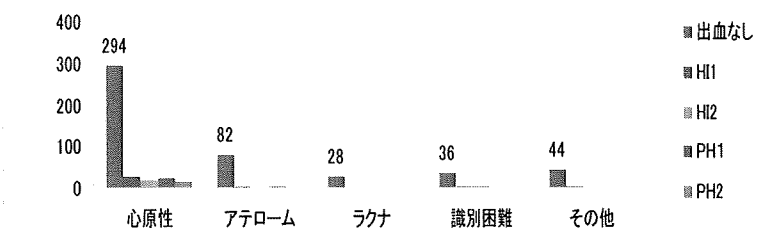


図 4. 脳梗塞病型ごとの脳出血内容

- 脳梗塞病型ごとで、女性では心原性が多く、男性ではアテロームが多かった。

表 2. 脳梗塞病型と脳出血の有無

	心原性	アテローム	ラクナ
出血なし	292	82	28
出血あり	88	9	1

表 3. 脳梗塞病型と性別

	男性	女性	合計
心原性	221	156	377
アテローム	67	23	90
合計	288	179	467

- 男性においては、心原性脳塞栓はアテローム血栓よりも脳出血合併が有意に多い。

表 4. 男性群における脳梗塞病型（心原性・アテローム）と脳出血の有無

	出血なし	出血あり	合計
心原性	168	53	221
アテローム	59	8	67

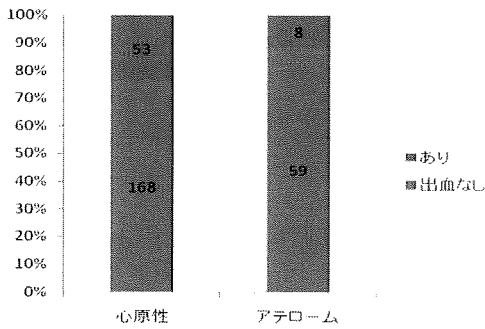


図 5. 男性の脳梗塞病型と出血の割合

- 女性では心原性脳塞栓とアテローム血栓の間で出血の有無に差があるとは言えないが、心原性で脳出血が多い傾向が見られた。

表 5. 女性における脳梗塞病型（心原性・アテローム）と脳出血の有無

	出血なし	出血あり	合計
心原性	123	33	156
アテローム	22	1	23

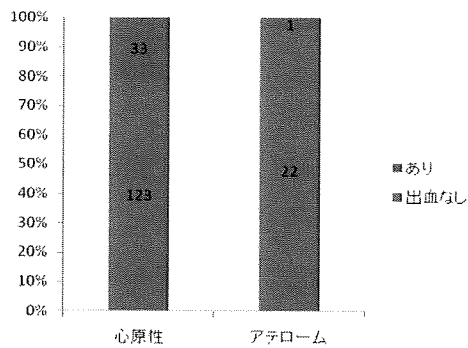


図 6. 女性の脳梗塞病型と出血の割合

- 閉塞血管の種類は脳出血合併の頻度とは関連しない。

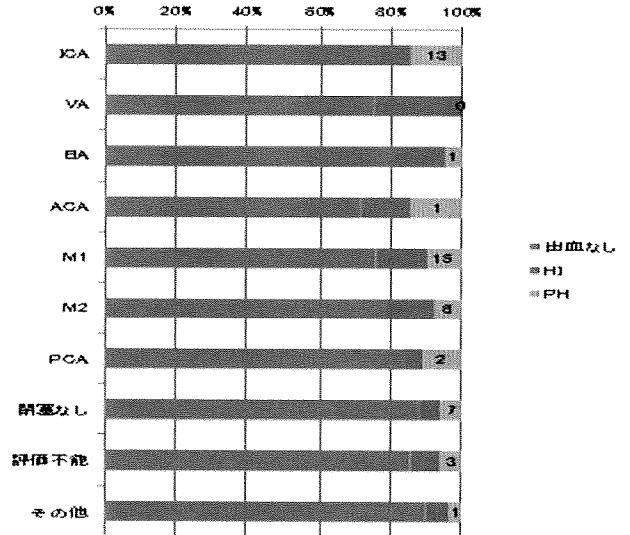


図 7. 閉塞血管の部位と脳出血との関係

- t-PA 治療までの時間が「120 分未満」の群と「120 分以上」の群とでは、脳出血合併に関して有意差を認めない。(χ<sup>2</sup>乗検定 p=0.220)

表 6. t-PA 治療開始までの時間と脳出血の有無

発症から治療までの時間	出血なし	出血あり	合計
180 分以上	26	4	30
120~180 分	351	94	445
60~120 分	97	18	115
60 分以内	4	0	4
合計	478	116	594

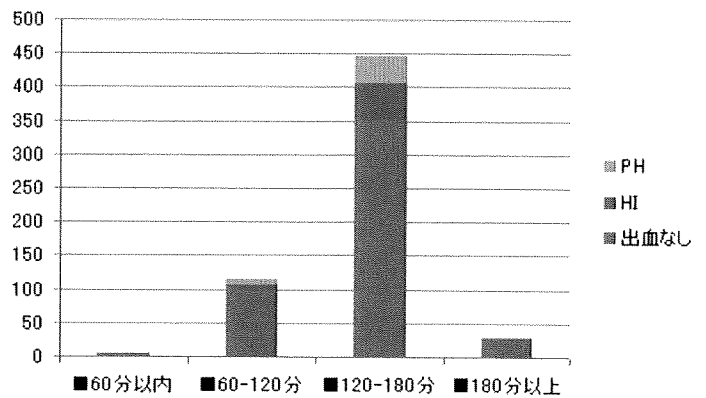


図 8. t-PA 開始までの時間と脳出血との関係

- t-PA 療法までの時間を「120 分未満」、「120 分~180 分」、「181 分以上」の 3 群に分け、脳出血の重症度を「出血なし」「HI」「PH」の 3 群にわけても、群間に脳出血への相関は認めなかった。

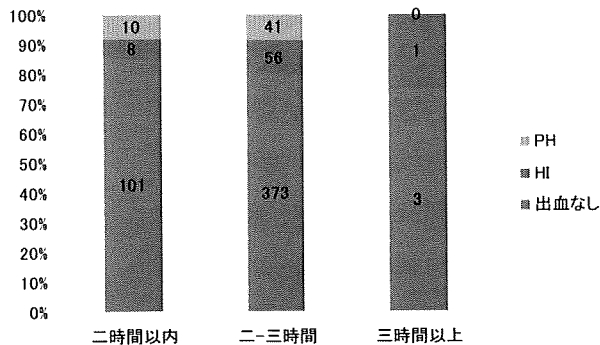


図 9. t-PA 開始までの 3 群の時間と脳出血内容との比較

- 脳出血の有無と ASPECT-CT スコアは相関しなかった。(χ<sup>2</sup>乗検定 p=0.264)

表 7. ASPECT-CT の合計点と脳出血の有無

	出血なし	出血あり
平均点	8.83	8.58
SD	1.79	1.57

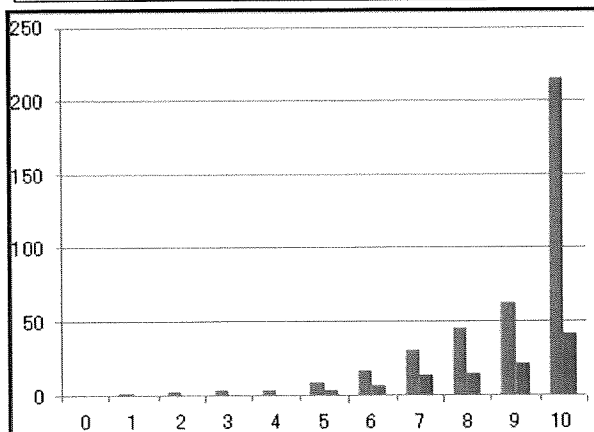


図 10. ASPECT-CT の合計点と脳出血の関係

- ASPECT-CT を 6 点未満と 7 点以上で 2 群に分類して脳出血の有無を 3 群 (出血なし, HI, PH) に分けて検定しても、脳出血と ASPECT-CT スコアは相関しない。

表 8. ASPECT-CT の 7 点での 2 分割と脳出血の内容比較

	出血なし	HI	PH
ASPECT 6 点未満	39	7	6
ASPECT 7 点以上	357	52	40

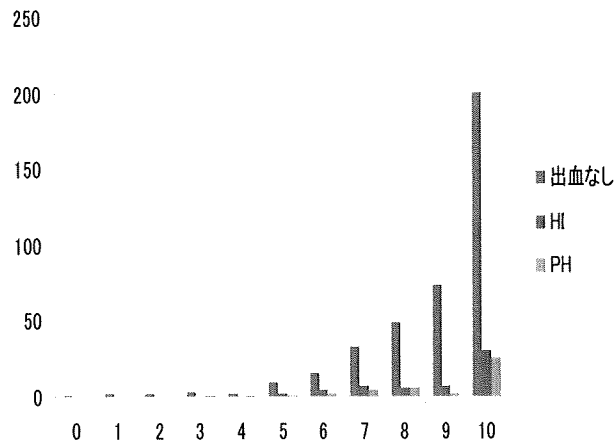


図 11. ASPECT-CT 7 点での 2 分割と脳出血の関係

- 脳出血の有無と ASPECT-DWI スコアは有意差を認め、脳出血あり群は脳出血なし群に比較して有意に ASPECT-DWI 合計点が低かった。

表 9. ASPECT-DWI の合計点と脳出血合併の有無

	出血なし (n=411)	出血あり (n=104)
平均点	8.611	7.837
SD	2.202	2.282

- 「出血なし」「HI」「PH」の 3 群での ASPECT-DWI の多重比較を行ったところ、出血なし : HI は p=0.089、出血なし : PH は p=0.007、HI : PH は p=0.553 であった。

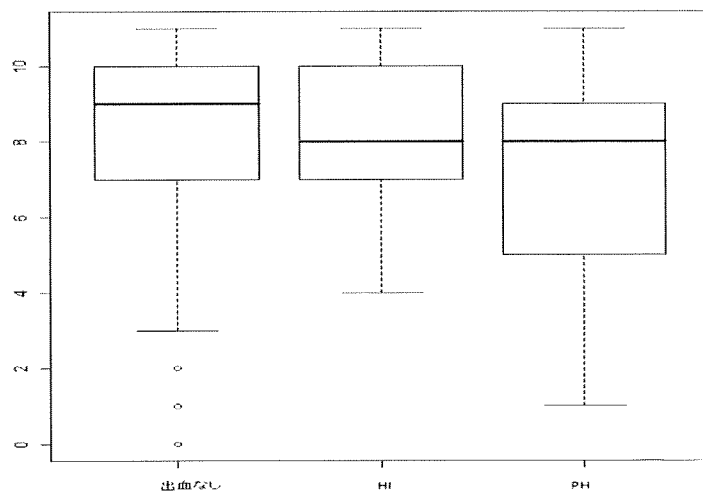


図 11. ASPECT-DWI 合計点と脳出血内容との関係

- 梗塞に陥った部位別の脳出血合併頻度をロジスティック回帰分析で検討したところ、病巣が MCA 領域にあると脳出血を合併する率が有意に高かった。

● 脳出血合併と関連する因子を検討するために次のデータを変数としてロジスティック回帰分析を行った：体重、性別、心原性かどうか、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心疾患、虚血性心疾患、心房細動、弁膜症、心不全、腎障害、発症前の抗血栓薬使用、ASPECT-CTの合計点数、責任病巣の有無、梗塞の大きさ、血糖、クレアチニン、直前降圧剤の使用、24時間以内の降圧剤の使用、抗血栓薬の使用、エダラボンの使用、静注降圧薬の使用、開始時NIHSS合計点、24時間後NIHSS合計点、退院時NIHSS合計点。この検討の結果、脳出血合併と関連する因子は以下の4つであった。

- ① 脳梗塞病巣の大きさが小ではなく中・大(1.5cm超)であること。
- ② 心疾患を有すること。
- ③ IV-tPA 静注療法直前の降圧薬の使用があること。
- ④ 24時間後NIHSSスコア合計点。

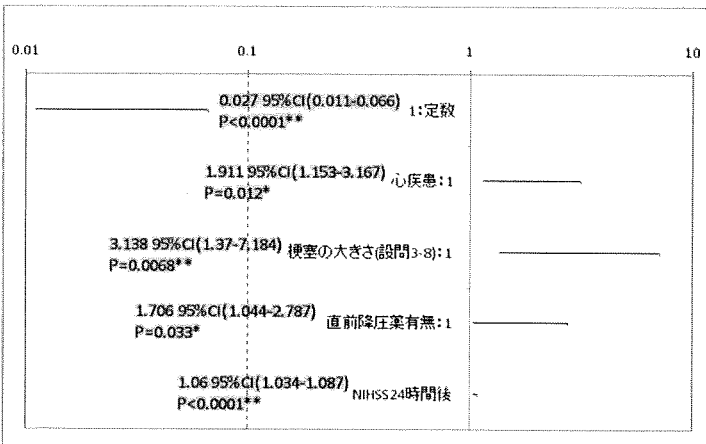
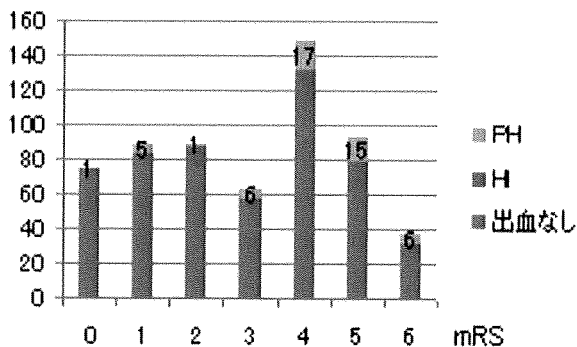


図12. 脳出血に関連する因子(ロジスティック回帰分析結果)

● 脳出血を「なし」「HI」「PH」の3群に分類し予後(退院時mRS)との関係をみた結果、群間に差があった。(Kruskal-Wallisの検定  $P < 0.0001$ )



Steel-Dwass 法による群間多重比較を行った。結果、「出血なし」と比較すると「HI」でも「PH」でも退院時mRSは悪化していた。

出血なし : HI  $p = 0.001$   
 出血なし : PH  $p < 0.001$   
 HI : PH  $p = 0.37$

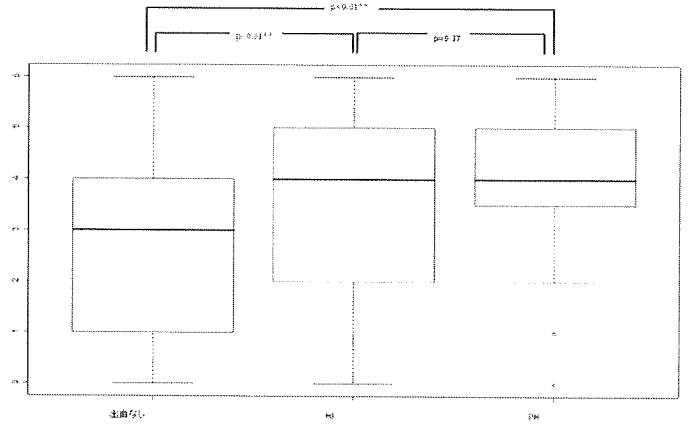


図14. 脳出血内容3群(出血なし・HI・PH)とmRSの群間多重比較結果(Steel-Dwass法)

● 出血なし、HI1、HI2、PH1、PH2の5群で群間多重比較を行ったところ、出血なしと比較するとHI2を除いたすべての出血で退院時mRSは悪化した。

出血なし : HI1  $p = 0.030$   
 出血なし : HI2  $p = 0.180$   
 出血なし : PH1  $p = 0.019$   
 出血なし : PH2  $p < 0.001$

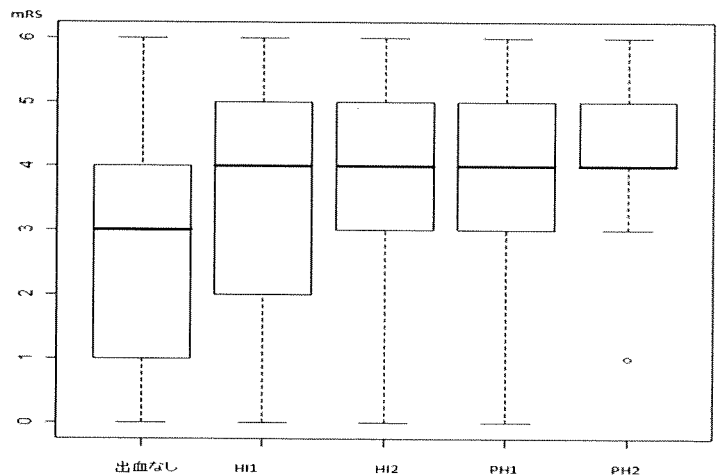


図15. 脳出血内容5群(脳出血なし・HI1・HI2・PH1・PH2)とmRSの群間多重比較結果(Steel-Dwass法)

#### D. 考察

今回の研究ではIV-tPA療法実施症例を600例集

積し、脳出血の合併の観点から臨床研究を行いえた。その結果、脳出血の頻度と、年齢・性別・体重などの個人属性とはrt-PA療法後の脳出血とに関連しないことがわかった。特に高齢者では脳出血の合併が懸念される傾向があるが、今回の研究ではこの仮説は否定された。一方で、病型ごとに検討すると、男性においては心原性脳梗塞がアテローム血栓よりも脳出血を合併しやすいことが証明された。また女性においては同様の傾向を認めたが、有意差を証明するには至らなかったのは症例数の少なさに起因するものと考察される。一般に心原性脳塞栓では閉塞血管再開通時に出血性梗塞を発症しやすいが、今回の結果はこれに関連する可能性がある。脳出血を合併する症例は心疾患の既往を有する頻度が高いことが示されたが、これは心疾患による心原性脳塞栓の症例の頻度が増加し、心原性脳塞栓は脳出血と関連することに由来する可能性もある。

脳梗塞発症からIV-tPA療法までの時間は、治療指針としては180分以内と厳格に規定されている。また治療までの時間が長くなるほど脳出血の合併が多くなる懸念が一般的であるが、今回の検討では治療までの時間が「120分未満」の群と「120分以上」の群とでは、脳出血合併に関して有意差はなかった。また「120分未満」、「120分～180分」、「181分以上」の3群に分け、脳出血の重症度を「出血なし」「HI」「PH」の3群にわけて検討しても、群間に脳出血への相関は認めなかった。このことからIV-tPA療法の開始時間は脳出血合併には関係がないともいえようが、今回の症例では180分を超える症例はわずかであり、かつ180分を超えていたとしても比較的短時間に留まっており、これらが影響している可能性が高い。

閉塞血管の部位・種類と脳出血の有無とは相関しなかった。一方でASPECT-CTは脳出血合併とは相関せず、ASPECT-DWI合計点は脳出血と相関した。即ち脳出血あり群は、脳出血なし群に比較して、有意にASPECT-DWI合計点が低かった。これは脳梗塞の範囲が広範であることが脳出血と関連すること、さら

は脳梗塞の範囲を推定するのにASPECT-DWIは有用であるが、ASPECT-CTは感度の問題から有用でないことを示唆する。ロジスティック回帰分析においても、脳出血合併は脳梗塞巣が「小」ではなく「中・大」であることと相関しており、脳梗塞の大きさが脳出血合併と相関することがわかる。脳梗塞の部位別の脳出血合併頻度では、病巣が左右いずれにおいてもMCA領域に生じている際に脳出血を合併する率が有意に高かった。

またロジスティック回帰分析では、脳出血を生じた場合には退院時mRSが悪化することが示された。これはHIレベルの軽微な脳出血であっても機能予後の悪化を示唆しており、脳出血の合併を可能な限り防止することの重要性を認識させる結果である。

## E. 結論

IV-tPA療法の合併症として脳出血の合併は最も重要なものであるが、それと関連する因子についての検討を行ったところ、上記のような様々な関連因子を抽出することが出来た。様々な統計処理方法を用いることで更なる検討を要するが、IV-tPA療法実施時に脳出血を合併しやすくする因子を抽出できたことと、脳出血を合併した際には出血が軽微であっても予後が不良となることが証明できたことは、実地臨床の場において極めて重要である。

## F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

論文発表

1. 塩川芳昭、栗田浩樹、藤井清孝<sup>1</sup>、集計参加施設  
(<sup>1</sup>北里大学脳神経外科)：急性期破裂脳動脈瘤の治療選択の現状(第一報)2005年前向き集計。脳卒中の外科 37 巻 1 号:1-6、2009。
2. 塩川芳昭、栗田浩樹、齋藤勇、藤井清孝<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北里大学脳神経外科)：急性期破裂脳動脈瘤の治療選択の現状(第二報)2005年前向き集計。と1994年前向き集計との比較。脳卒中の外科

- 37 卷 1 号:1-6、2009.
3. 塩川芳昭 : 前交通動脈瘤は手術か血管内治療か? The Mt Fuji Workshop on CVD vol27:1-4.2009.
  4. Toyoda k, Koga M, Naganuma M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami K, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Minematsu K: Routine Use of Intravenous Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Japanese Patients General Outcomes and Prognostic Factors From the SAMURAI Register, STROKE40:3591-3595,2009.
  5. Koga M, Toyoda K, Naganuma M, Kario K, Nakagawara J, Furui E, Shiokawa Y, Hasegawa Y, Okuda S, Yamagami H, Kimura K, Okada Y, Minematsu K : Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. Hypertension Research (2009) 32:759-764,2009.
  6. 祢津智久<sup>1</sup>、古賀政利<sup>1</sup>、永沼雅基<sup>1</sup>、木村和美<sup>2</sup>、塩川芳昭、中川原譲二<sup>3</sup>、古井英介<sup>4</sup>、山上宏<sup>5</sup>、岡田精<sup>6</sup>、長谷川泰弘<sup>7</sup>、菊尾七臣<sup>8</sup>、奥田聡<sup>9</sup>、峰松一夫<sup>1</sup>、豊田一則<sup>1</sup> (1国立循環器病センター 内科脳血管部門、2川崎医科大学 脳卒中医学、3中村記念病院 脳神経外科、4広南病院 脳血管内科、5神戸市立医療センター中央市民病院 脳卒中センター、6国立病院機構九州医療センター 脳血管内科、7聖マリアンナ医科大学 神経内科、8自治医科大学 循環器内科、9国立病院機構名古屋医療センター 神経内科、11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) :ASPECTS-DWIにおける領域別早期虚血変化とrt-PA静注療法後の脳梗塞患者の転帰. 脳卒中 vol.31No.5:366-373.2009.
  7. 塩川芳昭 : 外科治療の選択 .脳神経外科エキスパート 脳動脈瘤:22-26、中外医学社、東京、2009.
  8. 塩川芳昭 : くも膜下出血. 今日の治療指針 私はこちら治療している : 659-660、医学書院、東京、2009.
  9. 大石知端子<sup>1</sup>、千葉厚郎<sup>1</sup>、松田剛明<sup>2</sup>、山口芳裕<sup>2</sup>、西山和利<sup>3</sup>、園生雅弘<sup>4</sup>、栗田浩樹 (杏林大学 <sup>1</sup>神経内科、<sup>2</sup>救急医学科、<sup>3</sup>神経内科・脳卒中センター、<sup>4</sup>帝京大学神経内科) : ATT(advanced triage team)とSCU導入の1・2次救急診療への影響と、神経内科医の救急医療での役割についての検討. Journal of Japanese Congress on Neurological Emergencies vol.21 No.2,2009
  10. 栗田浩樹、塩川芳昭 : 未破裂脳動脈瘤に対する distal transsylvian key-hole approach. Video Journal of Japan Neurosurgery 16: No.4, 2009
  11. 脊山英徳、塩川芳昭 : 病態生理-頸動脈病変へのアプローチ. Angiology Frontier vol.8 No.2 : 18-24、メディカルレビュー社、2009.
  12. 脊山英徳、塩川芳昭、柴田健雄<sup>1</sup>、小林祥泰<sup>2</sup> (<sup>1</sup>東海大学、<sup>2</sup>島根大学) : 脳出血の原因別・部位別・年代別・性別頻度. 脳卒中データベース 2009 : 130-131、中山書店、東京、2009.

#### H. 知的財産の出願・登録状況予定を含む

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他 無

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  
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

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

今年度から新たに開始した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。

#### A. 研究目的

わが国において脳卒中は死因の第3位、要介護疾患の首位である。とくに脳出血は脳卒中の17%～30%を占め、発症率が欧米諸国の数倍高い。高血圧は脳出血の最も重要な原因であり、発症時の血圧高値は血腫拡大、症候増悪、転帰不良、死亡の重要な決定因子である。米国心臓協会・米国脳卒中協会のガイドラインでは、収縮期血圧 (SBP) 180mmHgもしくは平均血圧130mmHgを超える場合に降圧を考慮することが推奨されているが、どの程度まで降圧するかは具体的な目標値は確立されていない。

INTERACTパイロット研究では、SBP 140mmHgを目標とした積極的な降圧療法の抑制することが報告された。米国ATACH研究では、ニカルジピンの経静脈持続投与による積極的な降圧の実行可能性と安全性が報告された (International Stroke Conference 2009, San Diego)。現在SBP降圧目標値を180-140, 140-110 mmHgの2群に分け、治療成績を比べる第Ⅲ相試験ATACH2が企画され、その主任研究者 (A Qureshi教授, Minnesota大学) から厚生労働科学研究「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班 (H20-循環器等(生習)一般-019、主任研究者 豊田一則、以下厚労H20-019班) に共同参加を呼びかけられている。ATACH 2への参加は厚労H20-019班の研究目的に合致し、わが国における急性期脳出血症例への降圧指針を確立するために重要である。

ATACH2参加の前段階として、厚労H20-019班では2008年に全国アンケート調査を行った。国内施設の82%がSBP 140～160 mmHgないしそれ以下を降圧目標値に定め、降圧薬としてニカルジピン静注

が第一選択の57%、第二選択まで含めると84%を占めた。この降圧目標や降圧薬の日本人への妥当性は、既報でも示唆される。しかしながらニカルジピンの位置づけは国内外で多少異なり、欧米のガイドラインや日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2009で脳出血患者への代表的推奨薬である一方、わが国の添付文書 (別紙1-1) では一部の脳出血患者に使用が制限され、かつ制限対象となる患者の判断基準が曖昧である。国内外の指針の乖離を是正すべく、現在日本脳卒中学会・日本脳神経外科学会・日本高血圧学会の三学会合同で、厚生労働省に添付文書改訂の要望書を提出している。アンケートから示された降圧目標値や降圧薬の日本人への有効性と安全性を、前向き観察研究で確かめるべきであろう。ATACH 2への参加を念頭に置き、同試験の治療手段 (薬剤量、投与速度など) が日本人に適しているかも、検証を要す。

本研究はATACH2を計画するためのパイロット研究である。本研究の目的は、全国アンケートで多数意見として示された急性期脳出血への降圧目標や降圧薬の妥当性、およびATACH2の降圧手段の日本人への安全性を証明することである。作業仮説は「急性期脳出血症例に対して、ATACH2に準じたニカルジピンの持続静注で、国内施設の多くが定める降圧目標域に効率よく到達でき、ニカルジピンの副作用や血腫拡大などの出現を過去の報告から想定される範囲内に抑えて、安全に降圧治療を遂行できる」である。ニカルジピンは添付文書上の制限もある薬剤なので、上述した学会の動向も踏まえながら慎重に研究を行う。

## B. 研究方法

多施設共同の前向き観察研究を行う。厚労H20-019班の参加10施設に2009年4月から2011年3月に天幕上の脳出血で入院し、入院時SBP >180 mmHgで発症2.5時間以内に頭部CTで診断され、発症3時間以内にニカルジピンで降圧を始められた200症例を対象とする。

降圧方法として、降圧開始後24時間までは、ATACH2の薬剤投与手段が推奨される。すなわちSBP120~160 mmHgを目標に投与量を漸増し、目標域に達するまでは15分毎に、その後は60分毎に血圧を測定し、目標域を保つように投与量を調節する。24時間以降の降圧方法は、担当医の判断に任せる。約24時間後に頭部CTを再検査し、入院時と比べて33%を超える血腫量の増加を血腫拡大と定義する。入院時と72時間後にNIH Stroke Scaleを用いて神経所見重症度を評価し、4点以上増加した場合を症状進行と定義する。72時間以内の脳梗塞発症や静脈炎、血液所見異常などの副作用の有無を評価する。3か月後に診察または電話インタビューで死亡の有無や自立度を調べ、modified Rankin Scaleで4-6の場合を予後不良と定義する。主要評価項目は、72時間後の症状進行および24時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用である。副次評価項目は、降圧が目標域に達するまでの時間、その後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、3か月後の死亡と予後不良の割合である。関連文献から算出した各評価項目の90%信頼区間を参考として評価する。本研究は観察研究ではあるが、独立した研究データモニタリング委員会を設置し、同委員会が安全性に問題があると判断した時点でニカルジピン投与方法の変更や中止等の措置を勧告する。

目標とする集積症例数は参加全施設の合計で200例であり、10施設が参加していることを勘案して当施設では20症例前後が見込まれる。

## C. 研究結果

当施設では2009年11月から症例の登録を開始した。登録症例数は2009年11月(0名)、同12月(0名)、2010年1月(4名)、同2月(2名)となっている。報告書作成時点での登録6例は女性4名、男性2名、平均年齢64.2歳である。観察期間内では、6例中5例は保存的治療で経過良好であるが、1例は治療開始後3時間以内の脳出血血腫拡大があり、緊急開頭術を要した。

## D. 考察

報告書作成時点で当施設単独での考察を行うには登録症例数が充分でない。多施設合同の症例数をもって検討した場合には安全面は担保されているため、研究は継続されうると考察される。

## E. 結論

研究は完結していないので、結論を記することは留保する。

## F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

論文発表

無

学会発表

無

## H. 知的財産の出願・登録状況予定を含む

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他 無



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  
（急性期脳卒中治療戦略）

rt-PA患者登録研究：Weekend effectの有無に関する研究

分担研究者 長谷川泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科 教授

### 研究要旨

週末や休日の医療スタッフ数は平日よりも少なく、検査も平日より行い難い環境となること  
が多いため医療の質の低下が起こる場合があり、一般にWeekend effect（週末効果）として知  
られている。SAMURAI研究に登録された600例の組織プラスミノゲンアクチベータ(tPA)静注  
療法施行例の検査内容や転帰等に週末効果が見られるか否かを検討した。その結果、tPA投与  
前の検査施行率、発症からtPA投与までの時間に週末効果は見られず、tPA静注療法後の神経症  
候改善度、3ヵ月後の転帰に関する多変量解析でも週末効果は証明されなかった。SAMURAI研  
究参加施設は、すべてtPA静注療法の経験豊富な24時間対応型の施設であり、これらの施設の  
データを見る限り、我が国のtPA静注療法に週末効果はないと考えられた。SAMURAI研究のデ  
ータは、tPA施行例のデータであり、tPA非施行例のデータは反映されていない。このため、地  
域の全脳卒中患者搬送データをもとに週末効果の有無を検証する作業を開始した。

### A.研究目的

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（週末効果）として知ら  
れている(Hasegawa Y, Cerebrovasc Dis, 200  
5, Saposnik G, Stroke, 2007)。2005年10月以降、  
わが国のtPA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、tPA静注療法適応患者の  
評価や転帰に関する週末効果の有無は知ら  
れていない。我々は、本研究班で得られた共  
同研究(SAMURAI研究)のデータをもとに、  
週末効果の有無を検討した。

### B.研究方法

本研究は、分担研究者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tPA静注療法を受けた連続6  
00例(男性377例、女性223例、平均年齢71.8  
± 11.8歳)のデータを用いた後ろ向き研究で  
ある。登録患者を各々の入院日に基づき、平  
日入院403例(weekday: WD群)と土・日・祝  
日入院197例(weekend: WE群)の2群に分類し、  
以下検討を行った。

#### 1.単変量解析

以下の因子について群間比較を行った。

##### (1)投与前検査施行率

頭部MRI, MRA, 頸動脈エコー検査、

頭部CT、3D-CTA、血液検査

(2)発症からtPA静注療法までの時間(分)

(3)3ヶ月後の転帰

・入院期間(日)

・tPA静注療法施行24時間後のNIHSS改善  
度

#### 2.多変量解析

(1)tPA静注後の神経症状改善(NIHSSスコ  
ア4点以上の減少)の有無

(2)3ヶ月後の転帰良好の有無(mRS=0-1)

の2点について、各々WE群か否か(土日祝  
祭日入院か否か)との関連を、年齢、性、高  
血圧、糖尿病、脂質異常症、入院前ADL良好  
(mRS=0)、入院時NIHSSスコア(3分位)、  
発症からtPA静注開始までの時間(分)を調  
整したロジスティック回帰分析により検討  
した。

(倫理面への配慮)

連結可能匿名化のもとに、各施設のデー  
タが事務局に送付され、データクリーニングを  
行ったのち、各施設が共同で統計処理を行う  
研究であり、個々のデータを取り扱うことは  
ない。本研究は各施設の生命倫理委員会の承  
認を得て行われた。

## C. 研究結果

### 1. 患者背景

年齢、性、収縮期血圧、拡張期血圧、血液生化学検査所見には、2群間に差はなかった。

### 2. 単変量解析

#### (1) 投与前検査施行率

頭部MRI、頭部MRAの施行率、頸部動脈エコー検査施行率、頭部CT、3D-CTA施行率、血液検査に2群間に有意な差は見られず、調査された600例について土日、祝祭日入院における検査施行率の低下は見られなかった。

#### (2) 発症からtPA静注療法までの時間

WD群は $141.1 \pm 30.1$ 分、WE群は $141.1 \pm 27.6$ 分であり、両群間に差はなかった。

#### (3) 3ヶ月後の転帰

mRS 0-1であった患者数は、WD群356例中123例(34.6%)、WE群176例中62例(35.2%)であり、死亡(mRS=6)はWD群で32例(9.0%)、WE群で11例(6.3%)であり、いずれも2群間に有意な差はなかった。

#### (4) 入院期間

WD群の入院期間は $40.6 \pm 55.7$ 日、WE群は $37.5 \pm 42.3$ 日で両群間に有意な差は見られなかった。

#### (5) tPA静注24時間後のNIHSSスコア改善度

WD群の改善度は $-3.1 \pm 7.3$ 、WE群は $-2.8 \pm 7.3$ で、両群間に有意差を認めなかった。

### 3. 多変量解析

#### (1) tPA静注後の神経症状改善

NIHSSスコア4点以上の減少をもって有意な改善と定義し、ロジスティック回帰分析を行ったところ、Weekend入院であるか否かと有意な関連は見られなかった(OR: 1.068,  $p = 0.730$ 、図1)。

#### (2) 3ヶ月後の転帰良好の有無(mRS=0-1)

入院前のADL不良、入院時NIHSS不良例では3ヶ月後の転帰良好と負の関連を有したが、Weekend入院であるか否かとの間に有意な関連は見られなかった(OR: 1.068,  $p = 0.730$ 、図2)。

## D. 考察

土日祝祭日には、スタッフ数が減少し、検査の迅速な施行が滞りがちと懸念され、これを裏付ける証拠も報告されている。脳卒中診療を多く手掛けている分担研究者らの施設でのデータであるというバイアスはあるものの、少なくともこのような施設において行

われたtPA静注療法については、週末効果の存在は確認されなかった。本研究の参加施設は、地域差を考慮して国内の様々な地域から選択されていることから、脳卒中救急医療を専門的に手掛けている施設でtPA静注療法を受けている患者については入院する曜日による医療の質の低下はないものと推定される。

本研究はあくまで各施設でtPA静注療法を受けるにいたった連続例のデータによる研究であり、本研究に用いた対象からは、曜日によるtPA静注療法の施行率や搬送遅延の有無、院内遅延の有無等に関する比較は不可能である。最近Kazley Aら(Arch Neurol、

2010)は、米国Virginia州の脳卒中医療における週末効果を後方視的に検討し、tPA静注療法がWeekdayよりもWeekend入院例でむしろ多く行われ、入院曜日による死亡率の差も見られなかったと報告している。今後一般自治体あるいは医療圏全体のtPA静注療法の施行率、搬送や院内での診断遅延によるtPA非施行率等の検討が必要と思われる。このためtPA適応例をMaria Prehospital Scale(MPSS)でトリアージして搬送を行っている川崎市のすべての搬送例を対象に、週末効果の有無の解析を開始した。

## E. 結論

調査した10施設のtPA静注療法に、投与前検査施行率、発症から静注までの時間、静注24時間後のNIHSS改善度、3ヶ月後の転帰、入院期間にweekend effectは見られなかった。今後、24時間対応型ではない地域のすべてのtPA静注療法対応施設、tPA静注療法施行数の少ない施設等を含めて、地域全体の搬送データをもとにweekend effectの有無を調査する必要がある。

現在わが国のtPA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ており、今回検討した地域に偏りなく選択され、tPA静注療法施行数の多い、24時間対応型の施設のデータを見る限り、tPA静注療法のための土日祝祭日を考慮して、人員配置や検査体制を改める必要はないものと思われた。

## F. 健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 加藤貴之、秋山久尚、長谷川泰弘、豊田一則. 脳梗塞に対する rtPA 静注療法の転帰に Weekend effect はあるか?(抄). 日本救急医学会雑誌 20 : 518,2009
2. 佐々木直、長谷川泰弘、小野元、平泰彦、箕輪良行、明石勝也. 当科における t-PA 静注療法を中心とした脳卒中救急トリアージシステムの構築. 神奈川医学会雑誌 36 : 202,2009

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

研究協力者

聖マリアンナ医科大学神経内科 講師秋

山 久尚

聖マリアンナ医科大学神経内科 助教加

藤 貴之

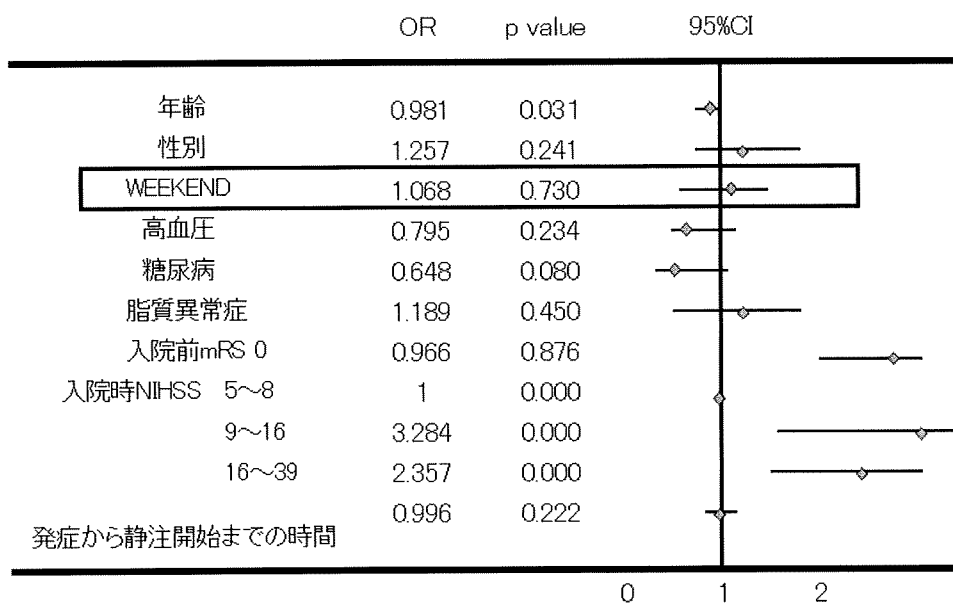


図 1 .tPA静注後の神経症候改善 (NIHSS ≥ 4) に関連する因子  
Weekend入院は関連因子とはならない

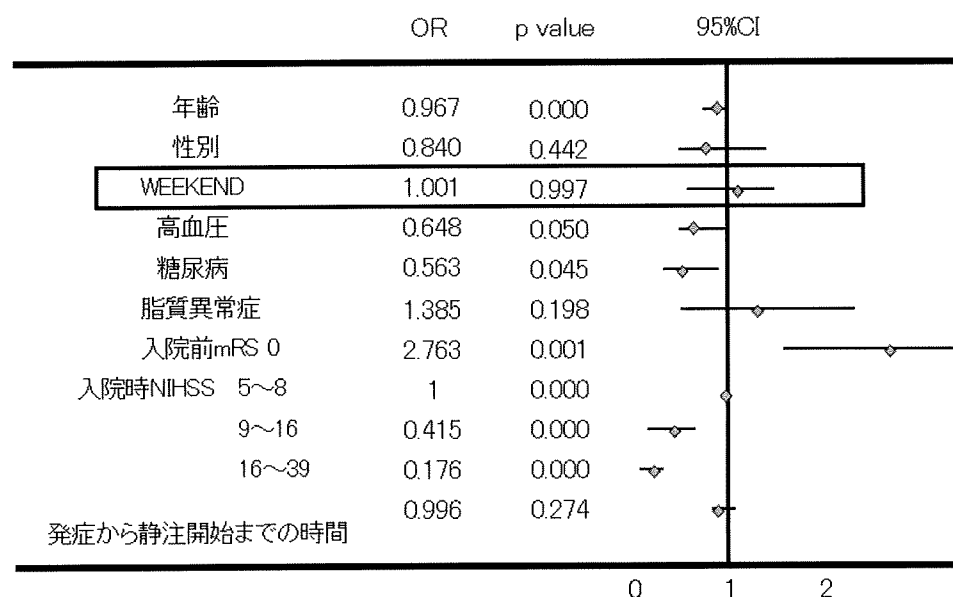


図 2.3ヶ月後の転帰良好 (mRS=0,1) に関連する因子  
Weekend 入院の有無は3ヶ月後の転帰に関連しない

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

Branch atheromatous disease (BAD) と診断された脳梗塞急性期例に対する  
スタチン投与の意義

分担研究者 奥田 聡 国立病院機構名古屋医療センター 神経内科医長

### 研究要旨

Branch Atheromatous Disease (BAD) は急性期治療にもかかわらず症状が進行しやすいことが知られているが、急性期治療にスタチンを併用した場合、症状進行例は 16.7%、スタチンを併用しなかった場合の症状進行例は 55.2%で、スタチンが BAD の症状進行抑制に有効である可能性が示唆された。

### A. 研究目的

脳卒中は我が国の死因の第 3 位、高齢者の寝たきり原因の第 1 位を占める common disease である。したがってその急性期治療に関してはどのような施設においても平易に実行可能な治療法の確立が重要である。その意味において、我々は初年度、脳梗塞急性期の t-PA 静注療法における脳保護薬エダラボン併用の意義を検討し、脳梗塞中等症例でエダラボンが予後を改善する可能性のあることを報告した。今年度は脳梗塞急性期におけるスタチン投与の意義について検討した。スタチンは脂質異常症の治療薬であり、脳梗塞の一次・二次予防についての有効性が証明されているが、その多面的作用から予防的投与が急性期の重症度を軽減する可能性があることも示唆されている。

今回、検討対象としたのは脳梗塞の中で Branch Atheromatous Disease (以下 BAD) と呼ばれる一群である。BAD は 1989 年に Caplan により提唱された穿通枝梗塞の一病型で、発症時軽症であってもその後数日に渡って症状が進行し、従来の抗血栓療法ではこの進行阻止が困難な点が特徴である。我々は BAD に対し急性期のスタチン投与が症状の進行抑制に有効であるかどうか、過去の自験例から検討した。

### B. 研究方法

対象は 2007 年～2008 年の 2 年間に発症から 3 日以内に当院へ入院し BAD と診断された脳梗塞 41 例（橋梗塞 16 例、外側レンズ核線条体動脈領域梗塞 25 例、平均年齢 68.6 歳、男性 22 例、女性 19 例）で、これらをスタチン投与群 12 例（発症前から

投与された 4 例+入院後 3 日以内に投与開始した 8 例）と非スタチン投与群 29 例に分類し、比較検討した。BAD は中大脳動脈穿通枝領域においては MRI 拡散強調画像上 3 スライスに渡る梗塞、橋においては底部から楔形に広がる梗塞で、責任血管に 50%以上の狭窄がないものとした。

### C. 研究結果

抗血栓療法の内容は抗凝固薬アルガトロバンと内服（あるいは座薬）の抗血小板剤の併用が 31 例、抗血小板剤の内服のみが 6 例、抗血小板薬オザグレルナトリウム単独が 3 例、オザグレルナトリウムと内服の抗血小板剤の併用が 1 例であった。

スタチン投与群 12 例で症状の進行がみられたのは 2 例（16.7%）のみであったのに対し、非スタチン投与群 29 例では 16 例（55.2%）で症状の進行がみられ、スタチン投与により進行が抑制される傾向がみられた ( $p=0.06$ )。

### D. 考察

今回は症例数も限られ、retro-spective な検討ではあるが、急性期脳梗塞に対するスタチンの経口投与（あるいは経管からの投与）という比較的簡便な方法が脳梗塞の伸展を防止する可能性があることが示唆された。

### E. 結論

今後、スタチン併用療法が有効な脳梗塞病型の検討、コレステロール値との関係などの検討が必要と思われ、エビデンス確立のためにより多数例での検討が望まれる。

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

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

分担研究者 山上 宏 神戸市立医療センター中央市民病院 脳外科医長

### 研究要旨

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

#### A. 研究目的

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

#### B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

#### C. 研究結果

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

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

36 時間以内の全ての頭蓋内出血は抗血小板薬

を投与されていた例で有意に多く（26.5% vs 16.8%,  $P=0.008$ ）、特に二剤併用していた 14 例中 8 例（57.1%）で頭蓋内出血を合併していた。ロジスティック回帰分析で、頭蓋内出血の独立した危険因子は、心房細動（OR 2.21,  $P=0.001$ ）、発症前抗血小板薬投与（OR 1.69,  $P=0.03$ ）および tPA 投与終了時の収縮期血圧（OR 1.02,  $P=0.009$ ）であった。

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

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

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
  - (1) 第 8 回日本頸部脳血管治療学会 平成 21 年 5 月 29 日、小倉、口演
  - (2) International Stroke Conference 2010, 2010.2.25, San Antonio, Poster

#### 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

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

主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞に対する治療実態に関する研究

SAMURAI・JR-NET2 合同研究

分担研究者 山上 宏 神戸市立医療センター中央市民病院 脳外科医長

### 研究要旨

主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞に対する治療の実態を後ろ向きに調査し、治療法と予後との関係について検討した。多変量解析では、血管内治療および rt-PA 静注療法は、3ヶ月後の予後良好と有意な関係が認められた。

#### A. 研究目的

わが国における主幹脳動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞患者に対する治療の実態を、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すること。

#### B. 研究方法

2005年10月から2009年6月までに国内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1170例のうち、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706例を対象に、治療法と機能予後との関係を検討した。

（倫理面への配慮）

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

#### C. 研究結果

対象の患者背景は、平均年齢73.9±12.5歳、男性415例（58.8%）。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（内科治療群）で行われた。

各治療群で背景因子を比較したところ、年齢はIVR群で有意に若く（rt-PA群 74±11歳、IVR群 68±14歳、内科治療群 75±13歳、 $P<0.005$ ）、発症から来院までの時間はrt-PA群で有意に短かったが（69±35分、254±293分、312±316分、 $P<0.001$ ）、治療前のNIHSS（中央値[IQR]: 16 [11-20]、16 [12-22]、15 [6-22]）および頸動脈/脳底動脈の頻度（33.7%、44.4%、38.9%）に差はなかった。

単変量解析では、3ヶ月後のmodified Rankin Scale $\leq 1$ の頻度に3群間で有意な差はなかったが（23.8%、28.4%、21.3%）、年齢、発症から来院までの時間、治療前NIHSS、頸動脈/脳底動脈閉塞の有無で補正した多変量解析において、rt-PA群およびIVR群は内科治療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,  $P=0.035$ ）。

#### D. 考察

本研究は後ろ向きの調査であり、急性期治療の選択には様々なバイアスが存在することが予想されるが、臨床における再開通療法の有用性が示唆された。また、現在のわが国における急性期治療では、主幹脳動脈閉塞による脳梗塞例が3ヶ月後に社会復帰する率は3割に満たないことが明らかとなった。

#### E. 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静注療法や血管内治療による再開通療法は、予後を改善させる可能性がある。

#### F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

急性期脳出血の降圧療法に関する前向き研究

分担研究者 木村 和美 川崎医科大学附属病院教授

**研究要旨**

高血圧性脳出血において、血圧高値は血腫拡大、症候増悪、転帰不良、死亡の重要な決定因子である。急性期における降圧は推奨されているが、どの程度まで降圧するか具体的な目標値は確立されていない。今回我々は、急性期脳出血の降圧療法に関する前向き多施設共同研究に参加し、ニカルジピンによる降圧（降圧目標：収縮期血圧 120～160mmHg）の妥当性および安全性について検討する。

**A. 研究目的**

超急性期脳出血患者において、ニカルジピンによる降圧療法（降圧目標：収縮期血圧120～160mmHg）の妥当性および安全性について検討する。

**B. 研究方法**

前向き多施設共同観察研究。対象は、天幕上脳出血、収縮期血圧180mmHg以上、発症から3時間以内にニカルジピンで降圧を始めた患者。収縮期血圧120～160mmHgを目標にニカルジピンの投与量を漸減、24hまで目標域を保つように投与量を調節する。背景因子、症状進行（72時間以内にNIHSS4点以上の悪化）、ニカルジピン投与中断を要する副作用、血腫拡大24h(>33%)、死亡と予後不良の割合について検討する。

（倫理面への配慮）

研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。個人データを匿名化し、個人情報厳守する。

**C. 研究結果**

2009年11月～2010年2月までに、7例(男性4例、平均年齢64.4歳)が本研究に登録された。リスクファクターは、高血圧5例、糖尿病0例、脂質異常症1例、喫煙3例であった。入院時のNIHSSは16.3点。血腫の部位は、被殻4例、視床3例であった。血腫量は、平均値15.9cc。ニカルジピン投与前収縮期血圧は204.6mmHgで、投与開始後に全例120～160mmHgで調節出来た。症状進行、ニカルジピン投与中断を要する副作用、血腫増大は1例もなかった。入院中の死亡は0例、退院時mRSは平均値4.3であった。

**D. 考察**

超急性期脳出血患者における降圧療法（降圧目標：収縮期血圧120～160mmHg）は、症状進行、血腫拡大なく、降圧目標値も妥当であると思われる。また、ニカルジピン投与による副作用もみられず、安全面についても問題はないと思われる。さらなる症例のデータの蓄積が必要であろう。

**E. 結論**

超急性期脳出血患者において、ニカルジピンによる降圧治療（降圧目標：収縮期血圧120～160mmHg）は有用かつ安全であると思われる。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし



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

rt-PA 静注療法施行症例における入院時脂質値と頭蓋内出血・転帰との関連について  
(アルテプラゼ静注療法施行脳梗塞患者への急性期危険因子管理・後続抗血栓療法の実態  
と治療成績との関連に関する後ろ向き多施設共同研究)

分担研究者：岡田 靖 国立病院機構 九州医療センター 統括診療部長  
研究協力者：牧原 典子 同 医師

### 研究要旨

今年度は研究班員が所属する 10 施設で SAMURAI rt-PA Registry に登録した rt-PA 静注療法施行脳梗塞症例を用いて、入院時脂質値が頭蓋内出血や転帰に及ぼす影響について検討した。対象症例 600 例中、入院時脂質値の欠損例などを除く 463 例について検討を行った。入院時の脂質値(平均±標準偏差)は、T-Chol 189.1±40.6mg/dl、TG 117.8±79.9mg/dl、HDL-C 52.1±14.6mg/dl、LDL-C 113.6±34.2mg/dl であった。いずれの脂質値も頭蓋内出血との関連はみられなかった。3 か月後の転帰では、良好群で入院時の HDL-C が有意に高く(53.9±15.4 mg/dl vs. 50.9±14.0 mg/dl、 $p=0.034$ )、多変量解析においても転帰良好に関連する独立因子であった(10mg/dl 増加毎にオッズ比 1.20 ; 95%信頼区間 1.01-1.40、 $p=0.033$ )。HDL-C の上昇を目指した積極的な脂質改善治療により、脳梗塞後の転帰を改善する可能性が示唆された。

### A. 研究目的

脳梗塞患者に対する適切な急性期危険因子管理と再発予防戦略を確立することを目的とし、今年度は rt-PA 静注療法を受けた症例における入院時の脂質値と頭蓋内出血・転帰との関連を検討する。

### B. 研究方法

「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班の班員が所属する 10 施設で、2005 年 10 月から 2008 年 7 月に rt-PA 静注療法を受けた症例 (SAMURAI rt-PA Registry) を対象に後ろ向きに調査した。入院時脂質値として、総コレステロール(T-Chol)、中性脂肪(TG)、HDL コレステ

ロール(HDL-C)、LDL コレステロール(LDL-C)を調べ、それぞれの値と、36 時間以内の全頭蓋内出血および症候性頭蓋内出血、3 か月後転帰 (転帰良好群;mRS0-1)との関連を検討した。

### C. 研究結果

対象症例は 600 例で、うち発症前 mRS2 以上の症例、入院時脂質値の欠損例、3 か月後転帰不明例を除外した 463 例(年齢 71±12 歳、男性 64.8%)について解析を行った。入院時脂質値はそれぞれ、T-Chol 189.1±40.6mg/dl、TG 117.8±79.9mg/dl、HDL-C 52.1±14.6mg/dl、LDL-C 113.6±34.2mg/dl であった(平均±標準偏差)。

頭蓋内出血について、全頭蓋内出血は 84 例 (18.1%)に、NIHSS1 点以上の悪化を伴う症候性

頭蓋内出血は 17 例(3.7%)に合併した。全頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血ともに入院時脂質値との関連はみられなかった(表 1,2)。

3 か月後の転帰良好群は 178 例(38.4%)で、転帰不良群と比較して良好群では、入院時 HDL-C が有意に高かったが(良好群 53.9±15.4 mg/dl vs. 不良群 50.9±14.0 mg/dl、 $p=0.034$ )、その他の脂質値とは差はみられなかった(表 3)。年齢、性別、その他の因子で調整を行った多変量解析の結果、HDL-C は 3 か月後の良好な転帰に寄与する独立因子であった(10mg/dl 増加毎にオッズ比 1.20 ; 95%信頼区間 1.01-1.40、 $p=0.033$ )。

表 1)全頭蓋内出血と入院時脂質値

	全頭蓋内出血		p 値
	あり (n=84)	なし (n=379)	
T-Chol (mg/dl)	189.0±39.1	189.1±41.0	0.981
TG (mg/dl)	120.8±109.7	117.2±71.9	0.704
HDL-C (mg/dl)	51.8±13.4	52.1±14.9	0.862
LDL-C (mg/dl)	109.7±31.6	114.5±34.8	0.252

表 2)症候性頭蓋内出血と入院時脂質値

	症候性頭蓋内出血		p 値
	あり (n=17)	なし (n=446)	
T-Chol (mg/dl)	194.4±44.1	188.9±40.5	0.581
TG (mg/dl)	144.9±185.0	116.8±73.3	0.554
HDL-C (mg/dl)	52.1±13.3	52.1±14.7	0.990
LDL-C (mg/dl)	107.6±42.2	113.8±33.9	0.464

表 3)3 か月後転帰と入院時脂質値

	3 か月後転帰		p 値
	転帰良好 (n=178)	転帰不良 (n=285)	
T-Chol (mg/dl)	189.3±38.1	188.9±42.2	0.932
TG (mg/dl)	123.7±88.5	114.2±74.0	0.215
HDL-C (mg/dl)	53.9±15.4	50.9±14.0	0.034
LDL-C (mg/dl)	111.6±33.7	114.9±34.6	0.321

#### D. 考察

rt-PA 静注療法を受けた急性期脳梗塞症例において、入院時 HDL-C 値は 3 か月後の良好な転帰に関連した。頭蓋内出血については、各脂質値との関連はみられなかった。

近年、HDL-C が脳卒中の発症を予防するという報告や、脳梗塞の重症度を軽減し、転帰を改善するという報告が散見される。HDL 類似の構造・作用をもつ reconstituted HDL が脳梗塞巣を縮小させたとの実験報告もある。HDL-C は抗炎症作用や抗酸化作用を有することが示されており、これらによって、虚血後の神経毒性を軽減し、良好な転帰に寄与すると推察される。

頭蓋内出血については、T-Chol や LDL-C の低値が頭蓋内出血の危険因子であるとの先行研究の報告もあるが、背景因子の偏りなどの問題もあり、明確な結論には至っていない。本研究では、脂質値と頭蓋内出血との関連はみられなかったが、出血例が少なく、統計学的な有意差を検出し得なかったのかもしれない。より大規模での観察研究が期待される。

## E. 結論

rt-PA 静注療法施行症例において、入院時 HDL-C の高値は 3 か月後の良好な転帰に関連した。HDL-C を上昇させることで、脳梗塞後の転帰を改善させる可能性がある。脳梗塞急性期の危険因子管理・後続抗血栓療法に關与する因子として興味深く、発症予防や重症度の軽減も含めて、さらに大規模な研究でのエビデンスの構築が望まれる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

牧原典子、岡田 靖他：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. 臨床神経学 50：2010 印刷中

### 2. 学会発表

牧原典子他：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. 第 21 回日本脳循環代謝学会. 2009 年 11 月、大阪

牧原典子他：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. 第 35 回日本脳卒中学会総会. 2010 年 4 月、岩手(予定)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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

rt-PA患者登録研究：心房細動を合併症例におけるCHADS<sub>2</sub>スコアに関する研究

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 医師

### 研究要旨

国内多施設共同調査の結果からは、心房細動を合併する脳梗塞患者では、CHADS<sub>2</sub>スコアが低いほどrt-PA静注療法後3ヶ月の日常生活動作自立が多かった。

#### A. 研究目的

本研究班に参加している10施設でrt-PA療法を受けた脳梗塞600症例（SAMURAI rt-PA Registry）のうち、心房細動（AF）を合併する脳梗塞患者のデータを用いて、CHADS<sub>2</sub>スコアと転帰の関係を調べた。

#### B. 研究方法

2005年10月から2008年7月に、本研究班に参加している10施設に入院し、rt-PA療法を受けた症例を後ろ向きに調査し600例を登録した。うちAFを合併し発症前mRS $\leq$ 2の症例を対象とした。発症前の脳卒中の既往2点、心不全1点、高血圧1点、年齢75歳以上1点、糖尿病1点とし、その合計点をCHADS<sub>2</sub>スコアとした。治療前NIH Stroke Scale（NIHSS）、治療開始36時間以内にCTで確認した頭蓋内出血と症候性頭蓋内出血（治療後36時間以内にNIHSS1点以上の増悪）、発症3ヶ月以内の脳卒中を含むあらゆる心血管事故、発症3ヶ月の日常生活動作自立（mRS $\leq$ 2）の割合を検討した。

（倫理面への配慮）

上記の登録研究は、研究内容等を施設の掲示板に掲示・広報するインフォームド・コンセントに基づいて行われ、データは完全匿名化されて扱われた。

#### C. 研究結果

AFを合併し発症前mRS $\leq$ 2であった218人（男性126人、74 $\pm$ 10歳）が対象となっ

た。CHADS<sub>2</sub>スコアは中央値2（IQR1-2）であった。各スコアでは0が35人（16.1%）、1が66人（30.3%）、2が64人（29.4%）、3が29人（13.3%）、4が19人（8.7%）、5が5人（2.3%）、6が0人（0%）であった。スコア3以上は症例が少なく、CHADS<sub>2</sub>スコアを0、1、2、3~5の4群に分けた。治療前NIHSSの中央値は15（IQR9.75-20）で、CHADS<sub>2</sub>スコア0で12（8-17）、1で16（10-20）、2で14.5（10-20.75）、3~5で16（11-21）であった（ $p=0.17$ ）。頭蓋内出血（症候性頭蓋内出血）の頻度は、前述のCHADS<sub>2</sub>スコア群毎に20.0%（2.9%）、27.3%（4.6%）、39.1%（10.9%）、26.4%（0%）であった。3ヶ月以内の心血管事故（ $n=145$ ）は0人（0%）、0人（0%）、5人（11.9%）、3人（9.4%）に出現し、3ヶ月後の日常生活動作自立は57.1%、45.5%、31.3%、28.3%であった（ $p=0.017$ ）。性別と治療前NIHSSで補正すると、CHADS<sub>2</sub>スコアが増加すると3ヶ月以内の心血管事故が多い傾向となり（オッズ比1.74、95%信頼区間0.99-3.10、 $p=0.052$ ）、3ヶ月後の日常生活動作自立の割合は有意に減少した（1点増加毎、オッズ比0.74、95%信頼区間0.57-0.94、 $p=0.017$ ）。

#### D. 考察

疫学調査や臨床研究から、急性期脳梗塞の転帰を規定する因子には、脳卒中の既往、高齢、高血圧、糖尿病、心不全の合併などが存在する。一方で、CHADS<sub>2</sub>スコアは心