

medical emergency system.

#####

7th World Stroke Congress, Seoul, Korea 2010/10/13-16

7. Miyagi T, Koga M, Shiokawa Y, et al: Low-dose intravenous rt-PA therapy for acute stroke patients with the basilar artery occlusion.

Background and Aims: To determine baseline characteristics and outcomes in stroke patients with the basilar artery occlusion (BAO) treated with low-dose rt-PA.

Methods: A retrospective, multicenter, observational study involving 600 stroke patients treated with intravenous rt-PA (0.6 mg/kg, alteplase) was conducted in 10 stroke centers. Twenty-five patients with BAO (17 men, 32-92 years old) were assessed.

Results: Stroke subtypes included cardioembolic stroke in 15 patients and atherothrombotic infarction in 4. Median NIHSS scores were 16(IQR: 9-30.5) just before treatment, 11(4.25-21) at 24 hour, and 6(3-16.75) at discharge. Of 20 patients undergoing pre-treatment DWI, 16 had early ischemic change (EIC) in the brainstem, including 5 with isolated brainstem EIC. BA was recanalized during acute hospitalization in 18 patients. Patients with BAO had higher NIHSS score (median 16 vs 12, $p<0.001$), and more commonly showed neurological improvement within initial 24 hours (≥ 8 point-decrease in the NIHSS score, 56% vs 19%, $p<0.0001$) than the other 575 patients. Frequencies of neurological deterioration within initial 24 hours (≥ 4 point-increase in the NIHSS score, 16.0% vs 9.8%), symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) within initial 36 hours (≥ 4 point-increase in the NIHSS score, 0% vs 3.8%), mRS ≤ 2 at 3 months (44.0% vs 47.5%), and mortality at 3 months (4.0% vs 7.3%) were similar ($p>0.1$) between patients with BAO and others.

Conclusions: The rates of sICH and mortality in patients with BAO after low-dose rt-PA therapy were low as compared to those in BASICS and other previous reports. More than 40% of patients had favorable chronic outcome.

#####

7th World Stroke Congress, Seoul, Korea 2010/10/13-16

8. Toyoda K: Intravenous low-dose rt-PA for ischemic stroke: SAMURAI rt-PA Registry. (Invited)

In 2005, intravenous alteplase therapy at a dose of 0.6 mg/kg was approved in Japan after a dose comparison study using alteplase and a multicenter study using a single dose of alteplase (Japan Alteplase Clinical Trial [J-ACT]). To identify the effects of risk factors and other patient characteristics on the outcome of this low-dose rt-PA therapy, a multicenter observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement [SAMURAI] rt-PA Registry) was performed (Toyoda K, et al: Stroke 2009;40:3591-3595). A total of 600 patients (377 men, 72 ± 12 years old, median NIH Stroke Scale [NIHSS] score 13) were studied. Symptomatic ICH within 36 hours developed in 23 patients (3.8%, 95% CI 2.6 – 5.7%). At 3 months, 43 patients had died (7.2%, 5.4 – 9.5%), and 199 patients (33.2%, 29.5 –

37.0%) had a modified Rankin Scale (mRS) score ≤ 1 . Analysis of 399 patients with a premorbid mRS score ≤ 1 who met the criteria of the European license (≤ 80 years old, an initial NIHSS score ≤ 24 , etc.) showed that 40.6% (35.9 – 45.5%) had a 3-month mRS ≤ 1 . Several subanalyses for this registry were ongoing. For example, the pre-treatment Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) assessed using diffusion-weighted imaging ≥ 7 was related to an mRS score of 0-2 (OR 1.85, 95% CI 1.07 – 3.24), ASPECTS ≤ 4 was related to death (3.61, 1.23 – 9.91), and ASPECTS ≤ 5 was related to symptomatic ICH (4.74, 1.54 – 13.64) (Nezu T, et al: Neurology 2010).

#####

7th World Stroke Congress, Seoul, Korea 2010/10/13-16

9. Yamagami H, Sakai N, Endo K, et al: Associations between treatment and outcomes in acute ischemic stroke with major cerebral artery occlusion.

Aims: To investigate the associations between treatment and outcomes in acute ischemic stroke (AIS) with major artery occlusion in a retrospective observational study in Japan.

Methods: We retrospectively registered AIS patients with major artery occlusion admitted within 24-hour from onset between 2005 and 2009 in 12 stroke centers. 706 patients who had obtained modified Rankin scale (mRS) at 3 months were selected and categorized as three groups; 193 (27%) patients who treated with intravenous rt-PA (rt-PA group), 81 (11%) patients with neuro-endovascular treatment (NET group), and 432 (61%) patients with other medical treatment (medical group).

Results: Patients in NET group were younger than other groups (rt-PA group 74 ± 11 , NET group 68 ± 14 , medical group 75 ± 13 years, $P < 0.005$). Onset-to-admission time were faster in rt-PA group than other groups (rt-PA group 69 ± 35 , NET group 254 ± 293 , medical group 312 ± 316 minutes, $P < 0.001$). Cardioembolic stroke were fewer in medical group than other groups (rt-PA group 76%, NET group 74%, medical group 65%, $P = 0.012$). Baseline NIHSS and incidence of carotid or basilar artery occlusion were similar in 3 groups. After multivariate regression analysis, IV rt-PA and NET were independently associated with favorable outcome (mRS at 3months ≤ 1) compared with medical treatment (rt-PA: OR 1.75, 95% CI 1.01-3.06, $P = 0.048$, NET: OR 2.12, 95%CI 1.03-4.36, $P = 0.041$).

Conclusion: Although patients' background were quite difference, intravenous rt-PA and neuro-endovascular therapy appeared to be associated with favorable outcome in AIS patients with major cerebral artery occlusion.

#####

International Stroke Conference 2011, Los Angeles, USA, 2011/2/9-11

10. Maeda K, Koga M, Okada Y, et al: Nationwide survey of expert opinions to restart anticoagulant therapy after intracerebral hemorrhage for patients with nonvalvular atrial fibrillation.

Background and Purpose: Warfarin-related intracerebral hemorrhage (ICH) in patients with

atrial fibrillation (AF) is associated with high incidence of subsequential hematoma enlargement and high mortality. Conversely, withholding of warfarin has a potential risk to develop thromboembolic complications such as embolic stroke. There is a considerable dilemma concerning when to restart anticoagulant therapy following ICH, because there is no established guideline for appropriate antithrombotic therapy in acute ICH patients with AF. We conducted a nationwide survey regarding ~~of~~ resumption of anticoagulant therapy in patients with acute ICH on warfarin with nonvalvular AF.

Methods: A questionnaire on standard therapeutic strategy for warfarin-related ICH in patients with nonvalvular AF was mailed to physicians responsible for ICH management at 416 institutes in October 2009.

Results: Of those mailed, 329 physicians (79%) responded with a filled-in questionnaire. On admission, all respondents stopped oral warfarin intake and 94% of them normalized prothrombin time (PT-INR) mainly by Vitamin K (63%), followed by fresh frozen plasma (20%), and prothrombin complex concentrations (10%). Regarding the further prevention of thromboembolism, 91% restarted anticoagulant, 3% used antiplatelets instead of warfarin, and 6% disagreed with restarting any antithrombotic therapy. Of those who restarted anticoagulation, the timing was within 4 days in 7%, 5 to 7 days in 21%, 8 to 14 days in 25%, 15 to 28 days in 28% and 29 days or later in 18%. The key findings on follow-up CT to restart anticoagulation were absorption tendency of hematoma in 47%, followed by discontinuation of hematoma growth in 28%, and complete absorption of hematoma in 17%. To restart anticoagulation, warfarin alone was used in 76% and unfractionated heparin alone or combined with warfarin in 20%. As a contraindication for restarting anticoagulation, recurrent ICH and poor functional status corresponding to the modified Rankin Scale score of 4 or 5 were two major reasons (170 respondents, 59.4% for each), followed by dementia or frequent falls (139, 48.6%), suspected cerebral amyloid angiopathy (107, 37.4%), multiple brain microbleeds on T2*-weighted MRI (85, 29.7%), advanced age (80 years old, 71, 24.8%), and so on.

Conclusions: For acute ICH patients with nonvalvular AF, a large majority of Japanese physicians stopped oral warfarin intake and normalized PT-INR on admission, and restarted anticoagulation several days to months later. However the strategies to normalize PT-INR and to restart anticoagulant therapy enormously varied and depended on physicians decisions.

#####

International Stroke Conference 2011, Los Angeles, USA, 2011/2/9-11

11. Makihara N, Okada Y, Koga M, et al: High-density lipoprotein cholesterol level is a predictor of outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute stroke: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry.

Background and Purpose: Recent studies showed that statin improved clinical outcome of ischemic stroke, but the effect of lipid levels on the outcome is controversial. We investigated whether baseline lipid levels were associated with clinical outcome at 3 months after IV recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) therapy for acute ischemic stroke.

Methods: Six-hundred consecutive patients who received IV rt-PA at ten stroke centers were

registered in the SAMURAI rt-PA Registry. We assessed lipid levels on emergent visit; total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol. The primary outcome was favorable outcome at 3 months corresponding to the modified Rankin scale ≤ 1 . The secondary outcome was any intracranial hemorrhage (ICH) within the initial 36 hours. We examined whether each lipid profile was predictive of these outcomes.

Results: Of 600 patients, those with a premorbid modified Rankin scale ≥ 2 or those who had lack of any lipid profiles or initial MRI were excluded. Of 408 included patients (140 women, 70.9 ± 11.1 years old), 48 patients used statins prior to stroke. One-hundred and fifty-eight patients (38.7%) had favorable outcome. HDL-C level in patients with favorable outcome was higher than in those with unfavorable outcome (1.40 ± 0.40 mmol/l versus 1.32 ± 0.37 mmol/l, $p=0.025$), whereas other lipid levels or frequency of prior statin use were not different between two groups. The patients with favorable outcome were gradually increased with HDL-C levels divided into tertiles (32.1%, 39.1%, 44.9%). After multivariate analysis, HDL-C level was only independently related to favorable outcome among lipid profiles (OR 1.89; 95%CI 1.02-3.50 per 1-mmol/L, $p=0.043$). For 164 non-cardioembolic patients, HDL-C level was also independently related to favorable outcome (OR 2.95; 95%CI 1.11-7.83, $p=0.030$), although it was not for 244 cardioembolic patients. Any ICH occurred in 76 patients (18.6%). There were no significant associations between ICH and any lipid profiles.

Conclusions: Baseline HDL-C level was associated with favorable outcome at 3 months after IV rt-PA therapy for acute ischemic stroke.

#####

International Stroke Conference 2011, Los Angeles, USA, 2011/2/9-11

12. Miyagi T, Koga M, Nakagawara J, et al: Intravenous rt-PA therapy for stroke patients without cerebral artery occlusion: SAMURAI Stroke Registry.

Background and Purpose: Information about cerebral artery occlusive lesions is not taken into account for the CT-based patient selection of intravenous rt-PA therapy. The safety and efficacy of intravenous rt-PA for patients without cerebral artery occlusion (CAO) have not been elucidated. This study was aimed to clarify characteristics and outcomes in stroke patients without CAO who were treated with 0.6 mg/kg alteplase from the SAMURAI rt-PA registry, a retrospective, multicenter, observational study.

Methods: Studied were 416 patients with premorbid modified Rankin Scale (mRS) of 0-1 who underwent MRA to identify CAO before rt-PA therapy. Endpoint events were intracranial hemorrhage (ICH) within the initial 36 hours, and favorable (modified Rankin Scale [mRS] 0-1) and unfavorable (mRS 4-6) outcomes, and mortality at 3 months.

Results: CAO was documented in 327 patients (78.6%, 211 men, 71.9 ± 11.3 years old), but not in 89 patients (21.4%, 65 men, 67.0 ± 11.5 years old). As compared to patients with CAO, those without CAO were younger ($p < 0.001$) and more frequently diabetic (27.0% vs. 16.8%, $p=0.031$), and had less commonly atrial fibrillation (13.5% vs. 48.3%, $p < 0.001$), higher initial systolic (154.2 ± 15.4 mmHg vs. 149.4 ± 19.4 mmHg, $p=0.030$) and diastolic blood pressure values (85.7 ± 13.4 mmHg vs. 81.0 ± 14.7 mmHg, $p=0.006$), higher ASPECTS on DWI (median 9

vs. 8, $p<0.001$), lower initial NIHSS score (median 7 vs. 14, $p<0.001$), more commonly lacunar infarction (19.1% vs. 1.5%, $p<0.001$) but less frequently cardioembolic stroke (30.3% vs. 68.5%, $p=0.007$). With regards to endpoint events, patients without CAO had less frequently ICH within the initial 36 hours (11.2% vs. 22.9%, $p=0.015$), more frequently favorable outcome (56.2% vs. 33.6%, $p<0.001$), less commonly unfavorable outcome (16.9% vs. 43.3%, $p<0.001$), and no mortality at 3 months (vs. 7.7%, $p<0.001$) than those without CAO. After adjustment with various baseline features, absence of CAO was no longer associated with favorable outcome (OR 1.37, 95% CI 0.77-2.41), unfavorable outcome (0.58, 0.28-1.12), and ICH within the initial 36 hours (0.67, 0.30-1.37). Among patients without CAO, higher initial NIHSS score (OR 1.08, 95% CI 1.00-1.17 per 1-score increase, $p=0.048$) were associated with 3-month unfavorable outcome after multivariate adjustment with underlying features.

Conclusions: Although 3-month outcomes of stroke patients without CAO after rt-PA were better than those of patients with, these associations became insignificant after adjustment with baseline features. The initial neurological severity was associated with 3-months outcome in patients without CAO.

#####

International Stroke Conference 2011, Los Angeles, USA, 2011/2/9-11

13. Nezu T, Koga M, Shiokawa Y, et al: Female sex is associated with unfavorable outcomes following low-dose intravenous rt-PA therapy: the SAMURAI rt-PA Registry.

Background: Sex differences in the effect of intravenous (IV) rt-PA therapy for ischemic stroke are controversial. The aim of this study was to elucidate the sex differences in the stroke outcome after low-dose IV rt-PA (0.6mg/kg alteplase) therapy.

Methods: A retrospective, multicenter, observational study was conducted to clarify the practical conditions of low-dose IV rt-PA therapy in 10 stroke centers in Japan (SAMURAI rt-PA Registry: Stroke 2009;40:3591-3595). Studied were consecutive patients with a premorbid modified Rankin Scale (mRS) ≤ 2 who were treated with IV rt-PA from October 2005 through July 2008. We assessed baseline data, including sex, age, comorbidities (hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and atrial fibrillation), time from onset to treatment, NIH stroke scale (NIHSS) score, Alberta Stroke Programme Early CT score (ASPECTS), and presence of internal carotid artery (ICA) occlusion identified on MR angiography or carotid ultrasound. Outcomes were a favorable outcome defined as an mRS score 0-2 and death at 3 months, as well as symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) within 36 hours: i.e. a parenchymal ICH associated with neurological deterioration corresponding to an increase of ≥ 4 point from the baseline NIHSS score.

Results: Of 554 patients (358 men, 71 \pm 11 years) who were studied, 282 (50.9%) had a favorable outcome and 35 (6.3%) died at 3 months. Symptomatic ICH was identified in 16 patients (2.9%). Women were older (mean age 75 \pm 11 vs. 69 \pm 12 years, $p<0.001$), more frequently had atrial fibrillation (50.8 vs. 37.5%, $p=0.004$), and had higher median initial NIH Stroke Scale score (13 vs. 12, $p=0.009$) than men. There were no significant sex differences in hypertension, diabetes, hyperlipidemia, time from onset to treatment, ASPECTS, and ICA occlusion. Women had less

favorable outcome (41.3% vs. 56.2%, $p=0.001$) than men. There were no significant sex differences in mortality (8.7% vs. 5.0%, $p=0.102$) and sICH (3.1% vs. 2.8%, $p=0.999$). After multivariate analysis using the stepwise backward selection procedure with age and other baseline data, women were inversely related to favorable functional outcome at 3 months (odds ratio 0.63, 95%CI 0.40-0.99, $p=0.044$).

Conclusion: Initial stroke symptoms were severer in female patients who were scheduled to receive intravenous rt-PA therapy than in male ones. After adjustment for the initial severity and other baseline features, women were independently related to unfavorable stroke outcome 3 months after rt-PA.

#####

International Stroke Conference 2011, Los Angeles, USA, 2011/2/9-11

14. Sakai N, Toyoda K, et al: Mechanical thrombectomy by the penumbra system has the potential to improve neurological and functional outcomes in Japanese patient with acute ischemic stroke.

Introduction: Mortality from acute ischemic stroke in Japan is known to be much lower than that reported in the West. In Japan, IV rt-PA therapy has been approved since 2005, and endovascular intervention is indicated in patients who are either contraindicated to, or failed IV rt-PA therapy. However, mechanical thrombectomy devices, such as the Merci Retriever or Penumbra System are not approved, and it remains controversial if mechanical thrombectomy has a role for acute stroke intervention in Japan.

Methods: This study was a retrospective review of 1176 acute stroke patients from 13 hospitals in the JR-NET2 and SAMURAI registry group. The goal was to select those who would qualify for mechanical thrombectomy therapy but were never treated. These patients (N=334) had large vessel occlusions who presented within 8 hours from symptom onset with a NIHSS score of at least 8 and not eligible for IV rt-PA therapy. Their outcomes were then compared with matched patients pooled from the Penumbra Pivotal and POST trials* who were treated by the Penumbra System (N=143). The primary endpoints were all cause mortality, poor functional outcome as defined by a modified Rankin Scale (mRS) score of >5 and good functional outcome as defined by a mRS score of ≤2 at 90 day post-procedure.

Results:

	JAPANESE PATIENTS (N=334)	POOLED PENUMBRA PATIENTS* (N=143)
Age (mean)(years)	77	64
Female	48%	46%
Baseline NIHSS (median)	20	17
Mortality at 90 Days	36.2%	30.1%
mRS 5 + mRS 6 at 90 Days	62.3%	39.2% #
mRS ≤ 2 at 90 Days	12.0%	31.5% #

* Stroke 2009;40:2761-2768. JNIS 2010;In Press.

$P < 0.01$ from a 2-tailed Fisher's Exact Test.

Conclusion: These results suggest that patients with large vessel occlusion, eligible for mechanical thrombectomy in Japan, who present within 8 hours from symptom onset and with a NIHSS score of at least 8 could potentially get benefits from treatment by the Penumbra System.

#####

20th European Stroke Conference, Hamburg, Germany, 2010/5/25-28

15. Endo K, Kario K, Namekawa M, et al: Early Systolic Blood Pressure Variability is Associated with Stroke Outcome after Intravenous rt-PA: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry.

Background: Early systolic blood pressure (SBP) profiles were reported to be independent predictors for long-term stroke outcome in ECASS-II trial. The aim of this study was to elucidate the association of early SBP variability with the outcomes of stroke patients treated with low-dose recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA).

Methods: A retrospective, multicenter, observational study was conducted to identify the effects of underlying risk factors on intravenous (IV) rt-PA therapy using 0.6 mg/kg alteplase in 10 stroke centers in Japan (the SAMURAI rt-PA Registry). Consecutive stroke patients with a pre-morbid modified Rankin Scale (mRS) score ≤ 1 who received rt-PA were studied. BP was measured at 0 (just before IV rt-PA), 1, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 hours and standard deviation (SD), successive variation (SV) and difference between max and min (max-min) were used to represent SBP variability. Stroke outcomes were assessed with symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) within 36 hours with a ≥ 1 -point increase from the baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, 3-month favorable outcome (mRS 0-1) and death within 3 months.

Results: Of a total of 535 patients (women 35%, 71 \pm 12 years old), mean SD, SV and max-min were 14 \pm 6, 17 \pm 7 and 42 \pm 18 mmHg, respectively. High SD and max-min were associated with an increased risk of sICH [adjusted OR (/10 mmHg) 2.97, 95% CI 1.61-5.63; 1.42, 1.16-1.76; respectively], although SV was not [1.61, 0.93-2.71]. High SD, SV and max-min were inversely associated with 3-month favorable outcome [0.66, 0.45-0.95; 0.68, 0.50-0.91; 0.84, 0.74-0.95; respectively] and positively associated with death within 3 months [2.57, 1.46-4.57; 1.92, 1.16-3.12; 1.35, 1.12-1.64; respectively]. Systolic BP just before IV rt-PA was not associated with any outcomes.

Conclusion: Early SBP variability was associated with sICH, 3-month favorable outcome and death in stroke patients following low-dose rt-PA therapy.

#####

20th European Stroke Conference, Hamburg, Germany, 2010/5/25-28

16. Koga M, Yamagami H, Okuda S, et al: Moderately aggressive blood pressure lowering using intravenous nicardipine for acute intracerebral hemorrhage: an interim report of a multicenter, prospective, observational study.

Background: Moderately aggressive blood pressure (BP) lowering with target systolic BP (SBP) ≤ 160 mmHg using IV nicardipine is the major strategy for patients with acute intracerebral hemorrhage (ICH) in Japan (Koga M, et al: Hypertens Res 2009). We aimed to assess whether this strategy is safe and feasible.

Methods: This is an interim report of a prospective, observational study from 10 centers. The inclusion criteria include: supratentorial ICH, initiation of IV nicardipine ≤ 3 hrs, admission SBP ≥ 180 mmHg, GCS ≥ 5 , and hematoma volume ≤ 60 ml. Some of these criteria followed those of the ATACH study. A final sample size is scheduled to be 200 patients. Patients were initially treated with 5mg/hr of IV nicardipine and the dose was increased up to a maximum of 15 mg/hr to maintain SBP between 120 and 160 mmHg with tight BP monitoring for initial 24 hr. The primary endpoints were neurological deterioration (ND) corresponding to an increase ≥ 4 points from initial NIHSS within 72 hrs (estimated 90% CI based on previous reports: 27.4-38.0%) and serious adverse effects (SAE) within 24 hrs which need to stop IV nicardipine (3.1-8.9%). The secondary endpoints included hematoma enlargement (HE) $>33\%$ on follow-up CT at 24 hrs (18.6-29.0%) and unfavorable outcome (mRS 4-6) at 3 months (55.0-66.8%), and death within 3 months (5.1-11.9%).

Results: 143 patients (86 men, 66+-12 years old) were enrolled until November 2011. The median initial SBP was 192 mmHg. The median initial hematoma volume was 10.5 ml and the median NIHSS score was 13. ND was found in 7 patients (5%). SAE was observed in one patient (1%). HE was identified in 22 patients (15%). Of 113 patients, 47 patients (42%) had unfavorable outcome and 5 patients (4%) died.

Conclusions: SBP lowering (range 120-160 mmHg) using IV nicardipine with tight BP monitoring appears to be safe and feasible for acute ICH. We are planning to participate in ATACH 2 trial for seeking better BP target based on this observational study.

#####

20th European Stroke Conference, Hamburg, Germany, 2010/5/25-28

17. Noda T, Okuda S, Koga M, et al : Edaravone usage in Japanese stroke patients treated with intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator: the SAMURAI rt-PA Registry

Background and purpose: The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare approved intravenous (i.v.) edaravone, a free radical scavenger for treating acute ischemic stroke in 2001. In 2005, low dose i.v. recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) at a dose of 0.6 mg/kg was approved for use within 3 hours of stroke onset. Herein, we report on the use of edaravone and its effects on the prognosis of patients after i.v. rtPA therapy.

Methods: We enrolled 600 consecutive patients with stroke who were treated with low-dose rtPA at 10 Japanese stroke centers.

Results: Edaravone was administered to 503 (84%) of the 600 patients. Age (71.2 ± 11.8 vs. 74.9 ± 11.3 y, $p = 0.005$) and serum creatinine (0.83 ± 0.67 vs. 1.34 ± 1.26 mg/dl, $p = 0.001$) significantly differed between the groups that received edaravone (E+) and that did not (E-), whereas no differences were identified among sex, NIHSS upon admission and mRS scores before onset. Among 532 patients with pre-morbid mRS scores of 0 - 1, 169 of 447 patients in

the E+ group (38%) and 27 of 85 in the E- group (32%) had mRS 0 – 1 at 3 months after onset ($p = 0.349$). The incidences of any and symptomatic intracerebral hemorrhage the difference did not reach significance. At 3 months, 105 patients in the E+ group (21%) and 32 (33%) in the E- group had mRS scores of 5 - 6 ($p = 0.0014$), and 28 (5.6%) and 15 (15.5%), respectively, scored mRS 6 ($p = 0.001$). Multivariable logistic regression analysis also showed that the E+ group was less fatal than the E- group (OR, 0.38; 95%CI, 0.16 - 0.90; $p = 0.028$).

Conclusions: Edaravone reduced the mortality of 503 patients who also received i.v. rtPA within 3 hours of stroke, compared with those who did not receive edaravone, presumably partly because younger patients with milder renal dysfunction were selected as eligible patients for edaravone and partly because of the therapeutic effect of edaravone.

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
本研究成果の国内学会発表一覧、演題抄録（平成 22 年度）

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

1. 上山 憲司、中川原 譲二、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。
2. 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。
3. 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。
4. 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 CHADS₂ スコアは rt-PA 静注療法後の転帰と関連する。
5. 豊田 一則： 脳出血の急性期内科治療：降圧と凝血学的治療（シンポジウム）。
6. 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。
7. 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。
8. 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。
9. 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。
10. 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。
11. 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。
12. 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。
13. 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。

第 4 回 tPA 研究会、盛岡、2010/4/17

14. 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。

第 9 回日本頸部脳血管治療学会、横浜、2010/4/23-24

15. 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。

第 51 回日本神経学会総会、東京、2010/5/20-22

16. 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。
17. 永沼雅基、森真由美、柁津智久、他： 透析患者の脳梗塞に対する rt-PA 静注療法：SAMURAI 研究。
18. 柁津智久、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。
19. 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。

脳血管内治療ブラッシュアップセミナー2010、神戸、2010/6/11-12

20. 豊田一則： rt-PA 静注療法の現状と今後 (Key Note 講演)。

第 13 回日本栓子検出と治療学会、福岡、2010/11/19-20

21. 豊田一則： SAMURAI 研究からのメッセージ。(シンポジウム)。

第 26 回日本脳神経血管内治療学会学術総会、北九州、2010/11/18-20

22. 豊田一則： IV rt-PA には限界があるか。(指定発言)。

第 31 回日本脳神経外科コンgres、横浜、2011/5/6-8

23. 豊田一則： 日本発の脳卒中登録研究 (セミナー)。

第 52 回日本神経学会総会、名古屋、2011/5/18-20

24. 遠藤 薫、苅尾七臣、滑川道人、他： rt-PA 静注療法後 24 時間の血圧変動が転帰規定因子となる：SAMURAI rt-PA Registry。

25. 古賀政利、遠藤 薫、坂井信幸、他： 血管再開通療法を受けなかった主幹動脈閉塞脳梗塞患者の特徴。

26. 柘津智久、古賀政利、塩川芳昭、他： rt-PA 静注療法の転帰への性差の影響：SAMURAI rt-PA 患者登録研究。

27. 古井英介、古賀政利、苅尾七臣、他： アルテプラゼ静注療法開始 24 時間以内の抗血栓療法。

28. 宮城哲哉、古賀政利、中川原譲二、他： 脳動脈閉塞病変の同定されない急性期脳梗塞患者に対する血栓溶解療法の成績：SAMURAI rt-PA registry。

第 10 回日本頸部脳血管治療学会、豊中、2011/6/10-11

29. 豊田一則： 急性頸動脈閉塞・狭窄例へのマネージメント：tPA、メルシー、そして……：内科治療・抗血栓治療。(シンポジウム)。

第 36 回日本脳卒中学会総会、京都、2011/7/30-8/1

30. 板橋 亮、井上 敬、古井英介、他： MELT 対 SAMURAI: 超急性期 M1-2 閉塞における t-PA 静注療法と局所線溶療法の比較検討。

31. 古賀政利、山上 宏、岡田 靖、他： 急性期脳出血患者に対するニカルジピン静注による降圧療法：多施設共同前向き観察研究 (中間報告)。

32. 佐藤祥一郎、古井英介、古賀政利、他： rt-PA 静注療法を受けた軽症脳梗塞の臨床像：SAMURAI rt-PA Registry。

33. 豊田一則： 日本発の大規模観察研究：SAMURAI (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement) 研究 (シンポジウム)。

《抄録集》

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

1. 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

2. 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 ± 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

3. 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±30.1分、E 群が141.1±27.6 分、rtPA 静注24 時間後のNIH SS スコア変化はD 群が- 3.1±7.3 点、E 群が- 2.8±7.3 点、入院期間はD 群が40.6±55.7 日、E 群が37.5±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

4. 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 CHADS₂ 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CHADS₂ 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) ≤ 2であった218例(男性126例、74±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CHADS2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】CHADS2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、CHADS2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CHADS2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 ≤ 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、CHADS2スコアは3ヶ月mRS ≤ 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、CHADS2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

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

脳出血の急性期薬物治療として、降圧療法と凝血学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)。

【凝血学的治療】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

6. 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/1.73m² 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

7. 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. \geq 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. \geq 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

8. 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

9. 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) ≥ 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±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±40.6mg/dl、中性脂肪117.8±79.9mg/dl、HDL-C 52.1±14.6mg/dl、LDL-C 113.6±34.2mg/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±15.4mg/dl vs. 50.9±14.0mg/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

10. 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 ≥ 8 点の改善を著効、≥ 1 点の悪化を早期増悪、3 ヶ月後 mRS ≤ 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±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

11. 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

12. 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

13. 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 時間以内の主幹脳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 ± 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 ± 11 歳、IVR 群 68 ± 14 歳、med 群 75 ± 13 歳、 $P < 0.005$)、発症 - 来院時間は rt-PA 群で早かったが (69 ± 35 分、 254 ± 293 分、 312 ± 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

14. 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 (アルテプラザーゼ 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±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（ Δ 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 \leq 1 であった。欧州基準（80 歳以下、NIHSS \leq 24 など）を満たし、発症前 mRS \leq 1 の 399 例に限ると、3 か月後 mRS \leq 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 \leq 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

15. 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。

#####