

* 質疑応答・コメント

岡田：素晴らしい成果だと思う。アピールする上で、イントロダクションに急性期脳卒中の行政的視点から見た課題について述べるのが良いのではないかと。班会議が始まったところは全国調査が行われておらず、中川原先生の J-MARS は出たが、その前にいち早く、全国の t-PA の状況、low-dose の妥当性をはっきりさせたこと、脳出血については、急性期に確立されていないことが山積していて、ニカルジピンの実態もあって、ということを一枚のスライドで表現できるとインパクトがより上がるのではないかと考えた。

豊田：まとめるスライドを作るようにする。

菊尾：岡田先生の言われたことと関連するかもしれないが、low-dose の意義をガイドラインの位置づけも含めて話をされた方がよいのではないかと。模索の状態でもどのように日本人において今までの状況からこの low-dose を setting したかについて、それから効果と合わせて出血の合併症がどうだったのかということについて説明した方がよいと思う。ガイドラインが単なる海外からの翻訳だけではなくてガイドラインを作っていくプロセスの中でのこの研究の位置付けというのも一緒に話されたら行政的な視点も含めて良いのではないかと考えた。

2、多施設共同 t-PA 症例登録調査 (SAMURAI rt-PA registry)

スライド；結果の概要と各施設のサブ解析の紹介 豊田

* 質疑応答・コメント

菊尾：非常に組織されていて、見習いたい研究だと思う。このような日本のデータベースができたときに、やはり年齢と性をマッチさせた他の集団と比較して人種差を一つのトピックとして取り上げたらどうか。ヨーロッパおよびアジアと比較して”gate keep”するというのが一つの戦略だと思う。すなわち、ガイドラインを作る上において単なる海外からのガイドラインの翻訳ではなくて、我々が自分で持っているデータから基準 (gate) を守って (keep)、(海外ガイドラインの) この部分は了承するけど、この部分は了承しないぞというのを検討するのは、多施設の共有したデータの一つの使い道かと思う。また、九州の岡田先生と牧原先生の HDL については、我々も頭に残っていて、スタチン投与時の HDL レベルについて検討すると高血圧や循環器の集団においても Flow Mediated Dilation などで見ると HDL が一番効いていて循環器学会で発表する予定だが、違う集団で検証できることが有用だと思った。

3、急性期脳出血症例に対する降圧研究

スライド；中間報告 古賀

* 質疑応答・コメント

豊田：現在 163 例なので、去年のこの時期と同じだけ登録できても 10-15 例足りない。循環器病研究センターは研究期間を延長したので、できれば更新して頂きたい。問題は予算と、ATACH2 が始まったならどうするのかについてはもう少し時間がかかるので 4、5 月まで協力頂きたい。ニカルジピンの添付文書の書き換えは脳卒中学会、高血圧学会、脳神経外科学会の三学会合同で 2009 年に意見書を出していて、脳卒中学会からさらに追加で昨年提出していたが、今週の月曜日に返事がきて、現時点の研究成果を提出した。

今後、高血圧学会と脳卒中学会の評議員、理事への意見聴取があり、苅尾先生と岡田先生を推薦させて頂いた。厚労省も ATACH2 が始まることを知っていて、早ければ年度末にも添付文書見直しのためのヒアリングなどが開かれるかもしれない。中間成績を利用して書き換えられれば当初の目標を達成したことにはなるが、できれば 200 例集めたいのでお願いしたい。

4、急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する観察研究進捗状況

スライド；進捗状況について 前田

*質疑応答

古賀：症例数が思ったより少なく継続する予定で研究申請を行っている。18 例でもイベントが起こっていることがわかってきているので、引き続き症例登録の継続をお願いしたい。

豊田：目標の 100 例に全然足りないので、次年度の班が通ったら研究課題として挙げていきたい。身内から質問で恐縮だが、4 日目に再開したら 8 日目に再発した症例についての簡単な経過を知らせてほしい。

前田：手元のデータのみになるが、INR が過延長していたなどということはない。

秋山：今後、ダビガトランが出てきた場合にどうするのか。

豊田：新規研究の時点では明らかではなかったが、3 月の最終週までにはダビガトランが実用になる予定である。新規課題の中での研究になるので一部、項目の書き換えをすることになると思うが、今までの登録症例が無駄にならない形にしたいと思う。

山上：次年度の新規研究では項目の更新があるということか。現在の登録項目は内容が多く不評である。

古賀：検討させて頂く。

5、主幹脳動脈閉塞例登録研究（JR-NET2・SAMURAI 共同研究）

スライド；全体成績のまとめ 遠藤

スライド；MERCY 承認の流れ、今後の展開について 坂井

*質疑応答

塩川：厚労省側の仕事に携わっているが、MERCY については予後良好例が半分というのは人生観の違いで、欧米では死なせてしまうという状況がある。このことに関しての厚労省の議論が HP に公開されていて、本来医療機器は安全でなくてはならない、役人や PMDA の方々は自分たちに非が来ないようにしたいが、ある意味、特攻隊となるような機器の認可に関しては根拠が必要であり、日本人のデータがないので今回は豊田班と坂井班のデータを使用し、それも今回のデータの結果からは苦しい内容ではあったが、他にないなら通すしかないのだろうということを通った経緯がある。今後のこのような承認に関しては、まずは自然歴のデータを出さなくてはならない。また、代替医療がない領域なので、施設や使用者の基準や、市販後調査が必要だろう。さらに、現在の MERCY デバイスも海外で現在使用されているものより古いものになるので、先んじた機器を選

んで通すか、個々のものを出すのではなく包括的な許可を取る方が良いのではないか。いずれにしても今回のようなデータをきちんと出すことが重要であることが分かった。

坂井：私自身がこの班会議に来て、先生方に御礼を申し上げなくてはならないと思っていた。大変感謝している。私は脳血管内治療を中心的にやっているが、様々な外科医、内科医に強く関心を持って頂けたらと思っている。結局デバイスはどんどん進んでいるので、今の時点で無理な治療をする必要はない。MERCII でしか救えないと思ったら勇気をもって使えばよいが、あくまで患者に危険が及ばないように行っていく必要がある。結果が全てである。

豊田：現在 ESC の抄録を査読しているが、Solitaire の結果があまりにも良い。どうだろうか。

坂井：使用しているグループは独立した評価者を立てていて自信たっぷりである。信用するしかない。ただし、flow diverter というステントを入れて動脈瘤が閉塞するという夢のようなデバイスが3年前に登場して、pipeline と silk というデバイスの会社のデータがすごく良い結果だったが、その直後に単施設で悪いデータが出て、大紛糾になった。会社主導の研究は問題がある。Solitaire の場合は ev3 Inc. との関係を見た方が良さだろう。内科でいうと MEGA study と薬業との関係と問われているが、同じことがデバイスの世界ではもっと強烈に起こっている。会社の資金がないと研究はできないが、会社にサポートされている研究で、会社にとって悪い結果を返せるかという問題がある。Solitaire は今のところ悪いデータは出ていないが、1年1年で結果が変わってくる。私は日本で実際に扱わないと信用しないというのがポリシーで、外国のデータがどれほど良くても、日本で自分達が使ってみるまでは信用しない。PMDA に説明しているのは外国のデータのみをもとに承認するのは無駄であり、限定承認で使用してみて、その結果、承認取り消しでも構わないと言っている。一番良いのは治験であり、データが悪かったら認めなければ良い。そういう意味では薬剤の世界とは少し違うかもしれない。

6、最後に

豊田：4月からの新規研究についてアナウンスする。急性期脳卒中に積極的な危険因子管理や抗血栓療法を組み合わせる患者さんの予後を改善していこうという趣旨で作成している。SAMURAI の意味をそのまま日本語にしたような名前である。この班の実績が評価されれば採択して頂けると思う。具体的な内容について、申請書を書いた時点ではダビガトランの承認時期が確定していなかったし、tPA の 4.5 時間への延長の承認のタイミングが今後3年間のどこかで来ると考えている。研究への取り掛かりとして新しい抗凝固療法についての観察研究を組みたいと考えていて、4.5 時間に関する観察研究もおこなえればと思う。介入試験は検討しているが、ATACH 2 も動いているので各施設のキャパシティも考慮する必要がある。まだ、本研究がどれくらいの最終評価を受けるかわからないので、今回の班研究の評価を見て次の3年間の考えていきたいと思う。継続できたらよろしく申し上げます。

7、連絡事項

事務処理の連絡について 金井

II. 分担研究報告

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： $<140\text{mmHg}$ ($n=142$)、

第 2 群： $140\leq\text{sBP}<160\text{mmHg}$ ($n=149$)、

第 3 群： $160\leq\text{sBP}<180\text{mmHg}$ ($n=132$)、

第 4 群： $180\text{ mmHg}\leq\text{sBP}$ ($n=176$)、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

1) 患者背景

表 1 : 患者背景

group	1	2	3	4*	p value
血圧	sBP < 140	140 ≤ sBP < 160	160 ≤ sBP < 180	180 ≤ sBP	
N	(n=142)	(n=149)	(n=132)	(n=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

* t-PA治療前に静注降圧療法を施した患者(164例)は、180 ≤ sBP に分類

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)・うっ血性心不全(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。

表 2 : 予後の検討 (1)

group	1	2	3	4	p value
血圧	sBP < 140	140 ≤ sBP < 160	160 ≤ sBP < 180	180 ≤ sBP	
N	(n=142)	(n=149)	(n=132)	(n=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

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。

表 3 : 予後の検討 (2)

rt-PA治療開始直前血圧	N	3ヶ月後の予後不良群 (mRS ≥ 2の場合)	OR (95%CI)
SBP < 140	(n = 142)	1	
140 ≤ SBP < 160	(n = 149)	1.32 (0.78 – 2.22)	
160 ≤ SBP < 180	(n = 132)	1.18 (0.69 – 2.02)	
180 ≤ SBP	(n = 176)	2.30 (1.34 – 3.92)	

年齢、性別、BMI、HT・DM・HL・Af・CHF合併症の有無を補正

3) 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。

表 4 : rt-PA 治療前に静注降圧薬を使用した群の検討

group	静注降圧薬不使用 (n = 435)	静注降圧薬使用 (n = 164)	p value
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

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。

表 5 : rt-PA 治療前に静注降圧薬を使用した群の背景

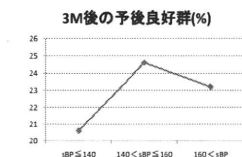
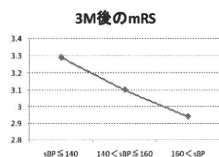
GROUP	静注降圧薬不使用 (n = 435)	静注降圧薬使用 (n = 164)	p value
3ヵ月後mRS	2.67	3.07	0.018
予後良好群 (%) *	35.9	23.2	0.002
症候性脳出血 合併率 (%)	3.0	6.1	0.129
脳梗塞再発 合併率 (%)	3.7	3.1	0.713
急性冠症候群 合併率 (%)	0.7	0	0.083
死亡率 (%)	4.8	6.7	0.359

*予後良好群: 3ヶ月後のmRSが0もしくは1

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。

表 6 : rt-PA 治療前に静注降圧薬を使用した群の予後

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



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ヶ月後の「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。

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は 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

>160mmHg, n=69)でも、逆に過度に降圧(sBP \leq 140mmHg, 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) 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

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

(別紙3)

2. 学会発表

滑川道人, 苅尾七臣, 古賀政利, 豊田一則. 脳梗塞においては rt-PA 治療前の収縮期血圧が予後を規定する: SAMURAI rt-PA Registry. 抄録集; 76, 第 35 回日本脳卒中学会総会, 盛岡市, 2010 年 4 月 15~17 日,

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：閉塞血管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）をベースラインデータとして脳梗塞の臨床病型別に閉塞血管病変の影響について検討した。脳梗塞の臨床病型では、ラクナ梗塞（LI）の転帰が心原性脳塞栓症（CE）やアテローム血栓性梗塞（ATBI）よりも有意に良好で、CE と ATBI の転帰はほぼ同等であった。脳梗塞のサイズでは、小梗塞（1.5cm 以下）の転帰が中・大梗塞（1.5cm 超）よりも有意に良好であった。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、CE、ATBI とともに皮質枝梗塞に比較して皮質枝＋穿通枝梗塞の転帰が不良であったが、ATBI では穿通枝梗塞も不良であった。閉塞血管病変では、CE、ATBI とともに内頸動脈（ICA）閉塞症の転帰が中大脳動脈（M1,M2）閉塞症に比較して有意に不良であった。また、CE では、脳底動脈（BA）閉塞症の転帰が不良であった。CE、ATBI とともに閉塞なしの症例の転帰は、ベースラインよりもやや良好であった。

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詳細を調査することを目的として実施された SAMURAI rt-PA registry では、国内市販後調査（J-MARS 研究）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（閉塞血管病変、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）について研究が進捗している。本研究では、SAMURAI rt-PA registry

のサブ解析として、閉塞血管病変の転帰に対する影響について検討が行なわれた。

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であり、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（国立循環器病センター内科脳血管内科）がデータベースのワークシートを電子媒体で各施設に配布し、データ収集を行った。このデータベ

ースをもとにして、本研究では、t-PA 静注療法の 3 ヶ月後の転帰に対する閉塞血管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、脳梗塞のサイズ、脳梗塞出現部位、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、 χ^2 検定による群間比較を行なった。

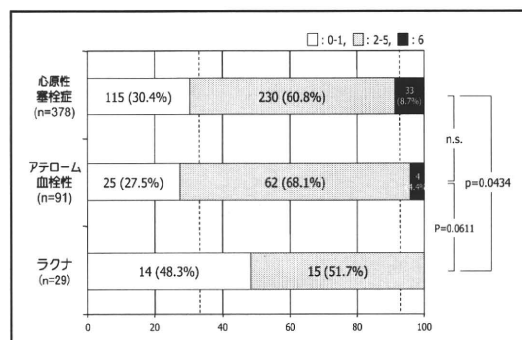
(倫理面への配慮)

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。

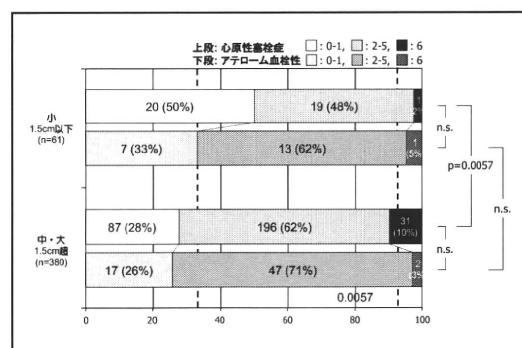
C. 研究結果

対象 595 例の転帰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転帰は、心原性塞栓症 (CE) 378 例では、mRS 0,1 : 30.4%、mRS 2,3,4,5 : 60.8%、mRS 6 : 8.7%、アテローム血栓性脳梗塞 (ATBI) 91 例では、mRS 0,1 : 27.5%、mRS 2,3,4,5 : 68.1%、mRS 6 : 4.4%、ラクナ梗塞 (LI) 29 例では、mRS 0,1 : 48.3%、mRS 2,3,4,5 : 51.7%、mRS 6 : 0% であり、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、転帰はほぼ同等であった (図 1)。

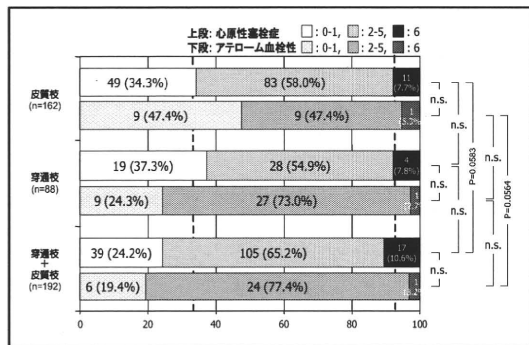


脳梗塞のサイズ別の転帰は、小梗塞 (1.5cm 以下) 108 例では、mRS 0,1 : 46%、mRS 2,3,4,5 : 49%、mRS 6 : 4.6%、中・大梗塞 (1.5cm 超) 448 例では、mRS 0,1 : 29%、mRS 2,3,4,5 : 63%、mRS 6 : 8% となり、小梗塞の転帰が有意に良好であった (P=0.0009)。しかし、臨床病型別の検討では、ATBI の場合、小梗塞で mRS 0,1 : 33%、mRS 2,3,4,5 : 62%、mRS 6 : 5%、中・大梗塞で mRS 0,1 : 26%、mRS 2,3,4,5 : 71%、mRS 6 : 3% となり、小梗塞での転帰の改善がなく、脳梗塞のサイズは転帰に影響していなかった (図 2)。

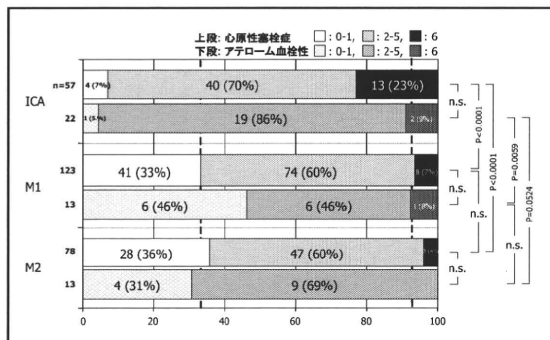


梗塞出現部位別の転帰を CE と ATBI で解析したところ、CE では、皮質枝梗塞に比較して穿通枝梗塞の転帰は同等で、皮質枝 + 穿通枝梗塞の転帰 (mRS 0,1 : 24.2%、mRS 2,3,4,5 : 65.2%、mRS 6 : 10.6%) が有意に不良であった。ATBI では、皮質枝梗塞に比較して穿通枝梗塞 (mRS 0,1 : 24.3%、

mRS 2,3,4,5: 73.0%、mRS 6: 2.7%) の転帰が不良で、皮質枝+穿通枝梗塞 (mRS 0,1: 19.4%、mRS 2,3,4,5: 77.4%、mRS 6: 3.2%) が有意に不良であった (図 3)。

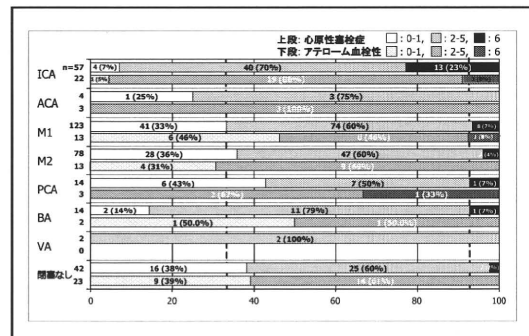


閉塞血管病変別の転帰を CE と ATBI で解析したところ、CE では、内頸動脈 (ICA) 閉塞 (mRS 0,1: 7%、mRS 2,3,4,5: 70%、mRS 6: 27%) の成績が悪く、中大脳動脈 M1 閉塞 (mRS 0,1: 33%、mRS 2,3,4,5: 60%、mRS 6: 7%) や中大脳動脈 M2 閉塞 (mRS 0,1: 36%、mRS 2,3,4,5: 60%、mRS 6: 4%) よりも有意に不良であった。ATBI でも、ICA 閉塞 (mRS 0,1: 5%、mRS 2,3,4,5: 86%、mRS 6: 9%) の転帰が悪く、M1 閉塞 (mRS 0,1: 46%、mRS 2,3,4,5: 46%、mRS 6: 8%) や M2 閉塞 (mRS 0,1: 31%、mRS 2,3,4,5: 69%、mRS 6: 0%) よりも有意に不良であった (図 4)。



閉塞血管病変別の転帰については、このほかに前大脳動脈 (ACA)、後大脳動脈

(PCA)、脳底動脈 (BA)、椎骨動脈 (VA) の閉塞症例、さらに閉塞なしの症例についても解析が行なわれ、CE では、BA 閉塞症の転帰は不良であった。また、CE、ATBI とも、閉塞なしの症例の転帰は、ベースラインよりもやや良好であった (図 5)。



D. 考察

これまで、tPA 静注療法の 3 ヶ月後の転帰 (mRS) に対する閉塞血管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。その理由として、tPA 静注療法の適応判定に必須の画像診断が CT による組織障害の程度とされ、閉塞血管病変の有無を問わず tPA 静注療法がすべての脳梗塞の臨床病型に対して適応とな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、脳組織障害とともに閉塞血管病変の有無が tPA 静注療法の開始前に同定可能となり、発症早期に脳梗塞の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、脳梗塞の臨床病型別の転帰だけでなく、閉塞血管病変の転帰に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。

脳梗塞の臨床病型別の転帰では、CE と ATBI の転帰がほぼ同等であったのに対し

て、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ポイント前後高く、転帰に明らかな差があることが見出された。

脳梗塞のサイズは小梗塞ほど転帰が良好で、転帰に対して有意に影響する因子であった。しかし、臨床病型別の検討では、こうした関係はCEで認められたが、ATBIでは認められず、ATBIでは、転帰に影響する部位に小梗塞が出現する可能性が示唆された。

梗塞出現部位では、CE、ATBIともに皮質枝梗塞に比較して皮質枝+穿通枝梗塞の転帰が不良であったが、ATBIでは穿通枝梗塞の転帰も不良であった。ATBIで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。

閉塞血管病変別の転帰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で7%、ATBIで5%と、いずれの病型でもM1閉塞症やM2閉塞症に比較して極めて不良であった。ICA閉塞症に対するtPA静注療法は脳梗塞の臨床病型によらずその有効性には限界があった。今後は、tPA静注療法に加えてMerci-retrieverなどを用いた血管内治療の併用を積極的に導入する必要がある。このことはBA閉塞でも同様と考えられる。今回の検討では、CE、ATBIともにM1閉塞症とM2閉塞症との間では転帰に差はなかったが、最近のJ-ACT2研究のサブ解析により、M1閉塞症に関しては、近位部閉塞(内頸動脈分岐部より5mm以下)と遠位部閉塞(分岐部より5mm

以上)との間で転帰に差があることが見出されており、本研究でもより詳細な検討が必要である。

また、CE、ATBIともにMRAで閉塞なしと診断された症例の転帰は、ベースラインよりもやや良好であったが、CEではMRAで明瞭に捉えられないM2、A2、P2よりも末梢の閉塞血管病変、ATBIでは末梢の動脈原性塞栓、脳主幹動脈のアテローム血栓に合併する穿通枝梗塞(BADに近似)、あるいは末梢の血行力学的脳虚血など、様々な脳虚血病態の機序が混在していると考えられ、これらを一様な病態として分析することには注意が必要であると考えられた。

E. 結論

tPA静注療法3ヵ月後の転帰に対する閉塞血管病変の影響を評価するために、脳梗塞の臨床病型別に、脳梗塞のサイズ、脳梗塞出現部位、閉塞血管病変などの項目について検討したところ、いずれも転帰に大きく影響する因子であることが判明した。ICA閉塞症やBA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あり、今後、血管内治療の併用が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T; Japan Alteplase Clinical Trial II Group. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical

outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* 41:461-465, 2010

Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, Shinohara Y, Yamaguchi T; J-MARS Investigators. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 41:1984-1989, 2010

Nezu T, Koga M, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Naganuma M, Minematsu K, Toyoda K. Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology* 75: 555-561, 2010

Hirano T, Sasaki M, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T; Japan Alteplase Clinical Trial II Group. Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients: exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke* 41:2828-2833, 2010

2. 学会発表

中川原 譲二、峰松 一夫、岡田 靖、棚橋 紀夫、永廣 信治、森 悦朗、篠原 幸人、山口 武典: 一般臨床における 0.6mg/kg アルテプラゼ静注血栓溶解療法の市販後調査研究 (合同シンポジウム)

第 35 回日本脳卒中学会総会 *Stroke* 2010
平成 22 年 4 月 15 日～17 日 盛岡

上山憲司、中川原譲二、豊田一則、塩川芳昭、古井英介、木村和美、山上宏、岡田靖、長谷川泰弘、荻尾七臣、奥田聡、峰松一夫、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 35 回日本脳卒中学会総会 *Stroke* 2010
平成 22 年 4 月 15 日～17 日 盛岡

Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, Shinohara Y, Yamaguchi T. Thrombolysis with 0.6mg/kg Intravenous Alteplase for acute Ischemic Stroke in Routine Clinical Practice: THE JAPAN post-marketing Alteplase Registration Study (J-MARS)

7th World Stroke Congress

平成 22 年 10 月 13 日～16 日 ソウル

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

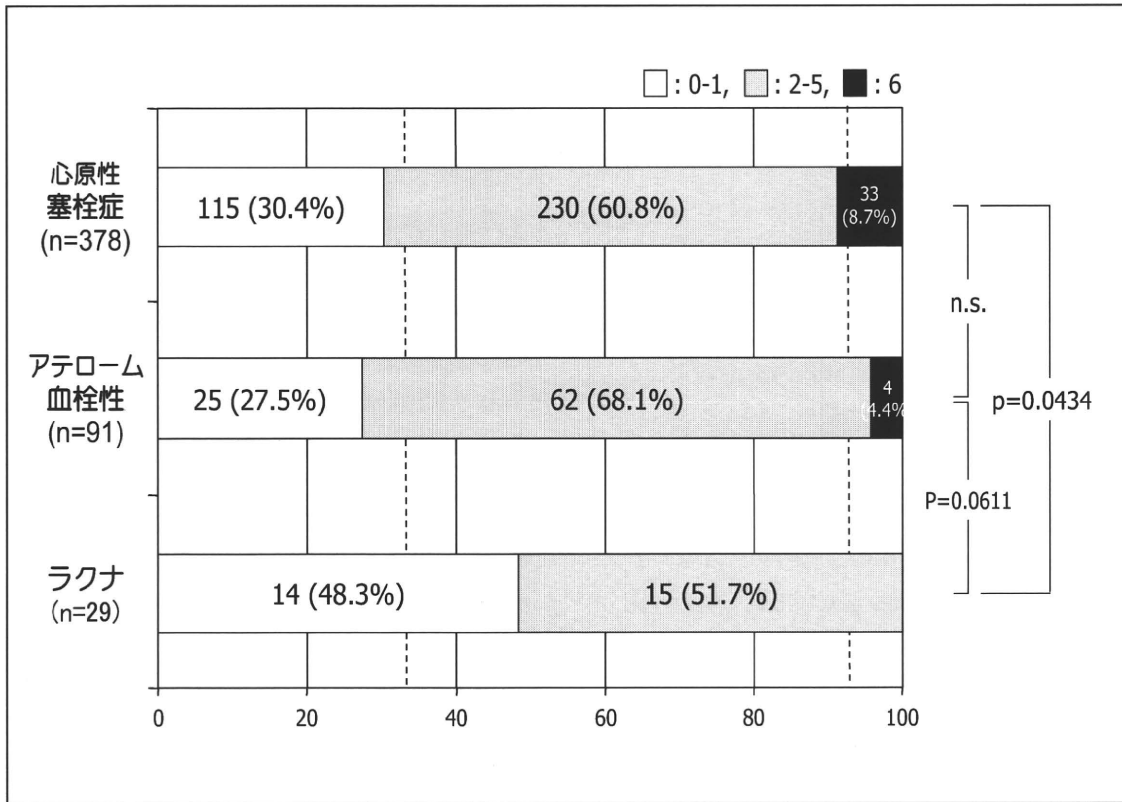


図 1

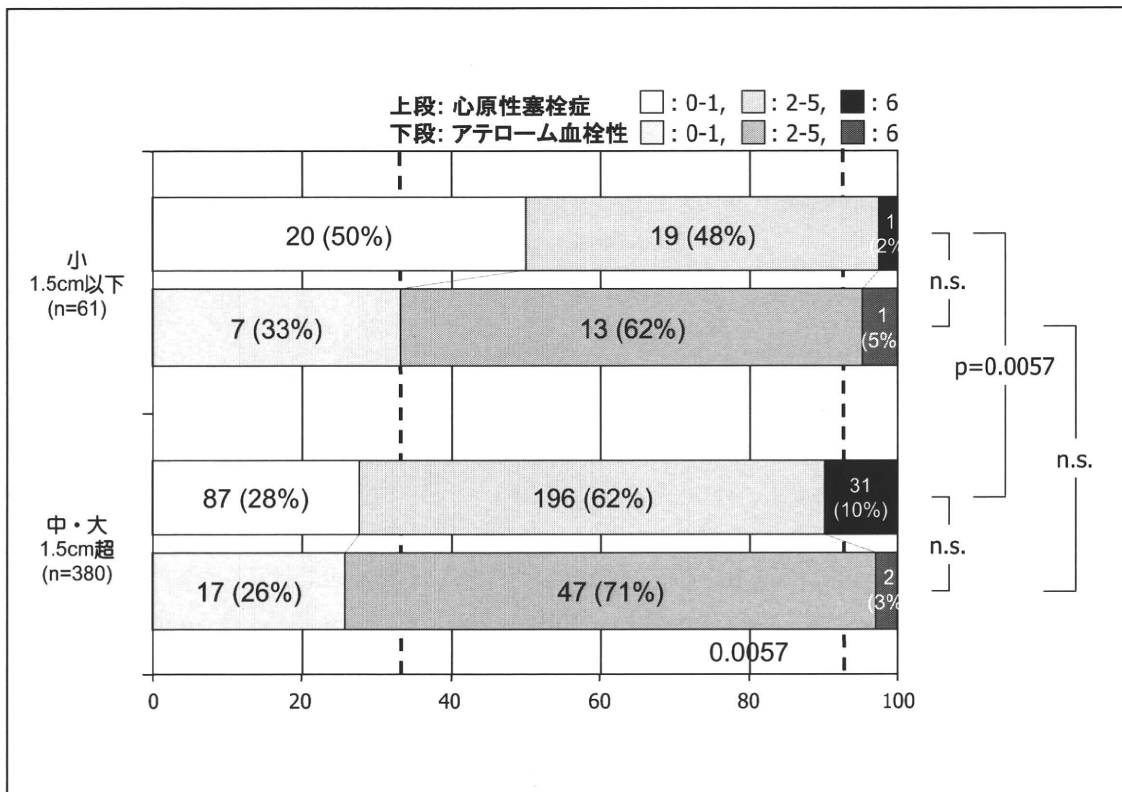


図 2

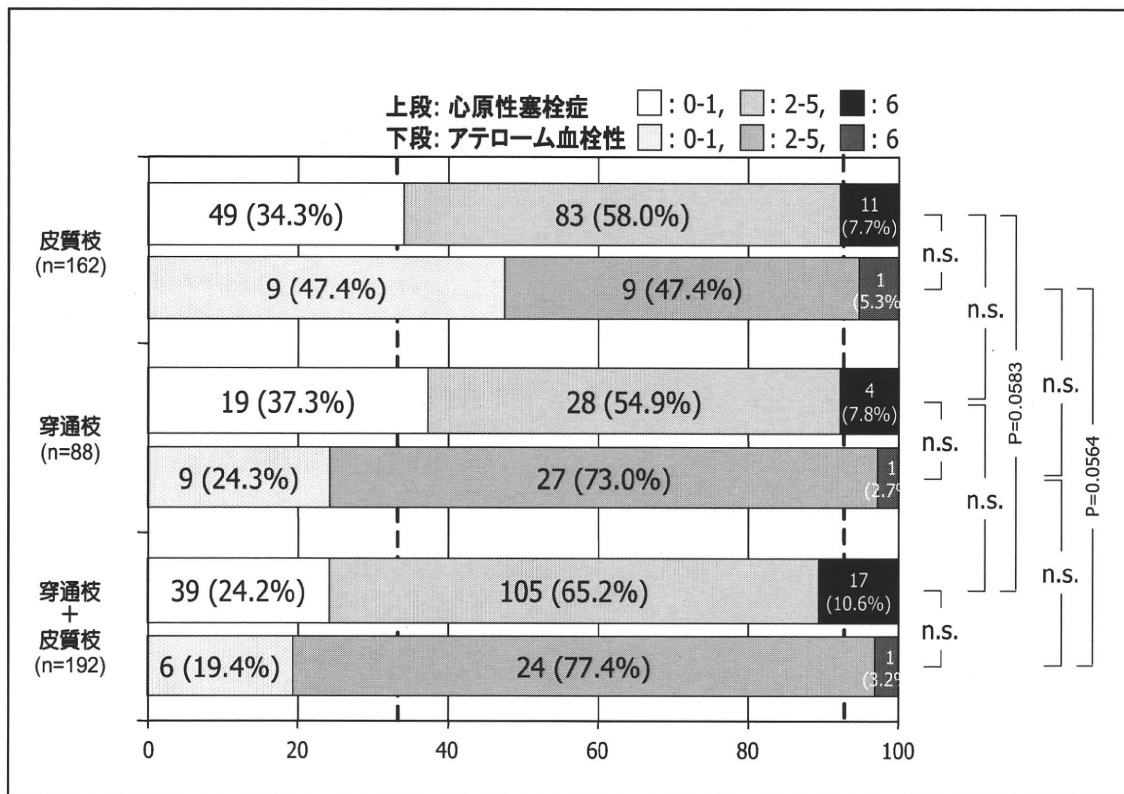


図 3

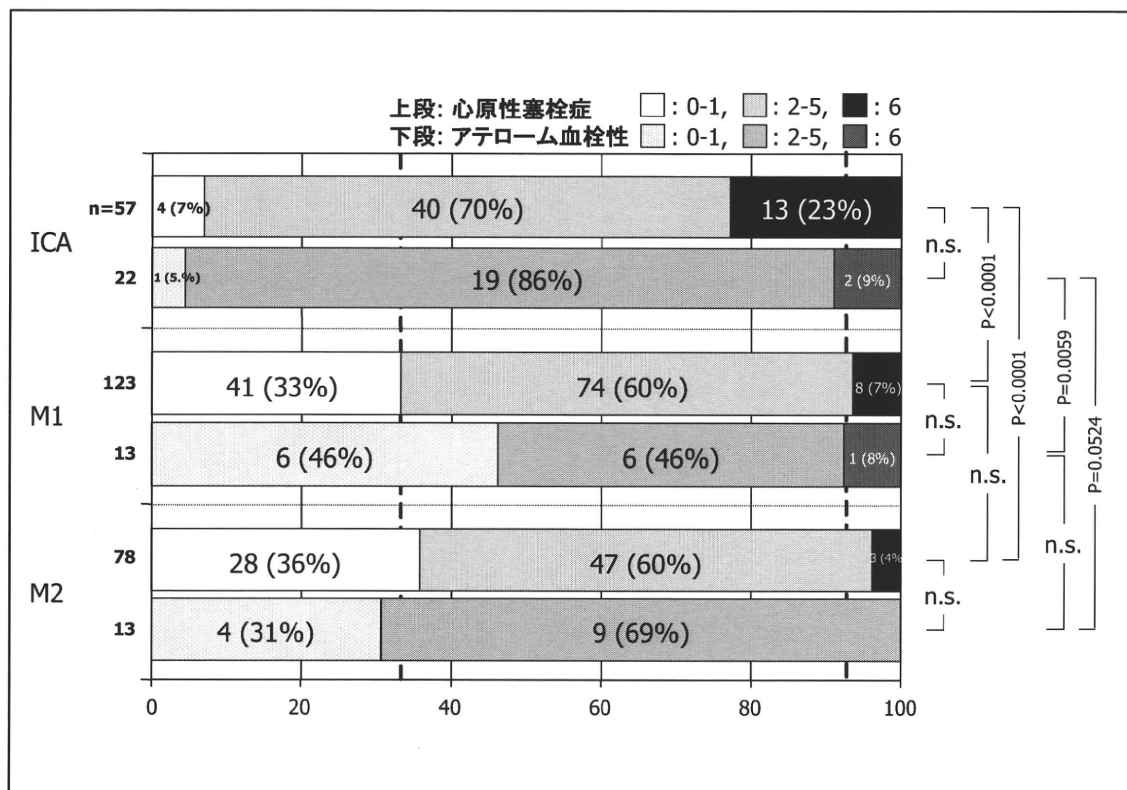


図 4

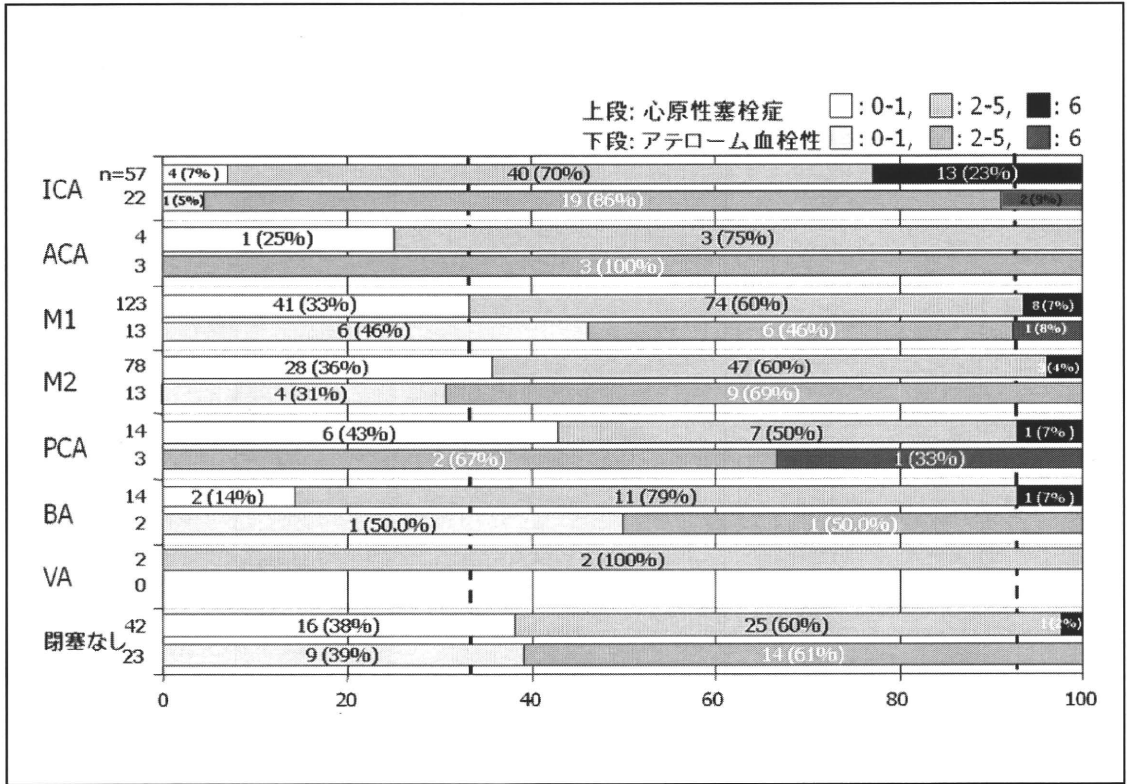


図 5

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治療戦略の確立に関する研究」

rt-PA 静注療法を受けた軽症脳梗塞の臨床像—Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry—

分担研究者	古井 英介	広南病院	脳血管内科	部長
研究協力者	佐藤祥一郎	広南病院	脳血管内科	医師
	板橋亮	広南病院	脳血管内科	医師
	矢澤由加子	広南病院	脳血管内科	医師
	突田健一	広南病院	脳血管内科	医師

研究要旨 軽症脳梗塞に対する rt-PA 静注療法の是非は、議論の分かれるところであり、SAMURAI rt-PA registry を用いて軽症脳梗塞の臨床像を検討した。rt-PA 静注療法を受けた軽症脳梗塞患者の転帰は良好で、頭蓋内出血の合併は少なかった。

A. 研究目的

脳梗塞に対する rt-PA 静注療法は、軽症例や症候の急速な改善を認める例では行われない場合が多く、J-ACT においても、NIHSS スコア 4 以下の症例は除外されている。しかしながら、主幹動脈閉塞を有する軽症脳梗塞例では、早期の症候悪化が多く、転帰も不良であると報告されており、軽症例に対する rt-PA 静注療法の是非は、議論の分かれるところである。本研究では、rt-PA 静注療法が施行された軽症脳梗塞の臨床像を検討した。

B. 研究方法

SAMURAI rt-PA Registry 参加 10 施設において rt-PA 静注療法を受けた脳梗塞患者連続 600 例を対象に後ろ向きに調査した。

C. 研究結果

治療前 NIHSS スコア 4 以下の症例は 41 例（7%，年齢 72 ± 12 ，男性 71%）であった。NIHSS スコア中央値は 4（四分位範囲 3-4）であり、失調，感覚障害，構音障害，軽度の麻痺のみを呈する症例はなかった。24 時間以内に NIHSS スコア 4 点以上の悪化を呈したのは 1 例で、74%

が 3 カ月後の mRS1 以下であった。20 例（49%）で治療前に血管閉塞が確認されたが、血管閉塞の有無と転帰には有意な関連を認めなかった ($p=0.522$)。スコア 5 以上の症例との比較では、心原性脳塞栓が少なく（44%対 65%）、ラクナ梗塞が多かった（20%対 4%）($p<0.001$)。治療前の MRA 施行率は高かった（95%対 80%， $p=0.013$)。治療後 24–72 時間の抗血栓療法の実行率が高かったが（90%対 75%， $p=0.035$)、36 時間以内の頭蓋内出血は少なく（7%対 20%， $p=0.04$)、すべて無症候性であった。

E. 結論

rt-PA 静注療法を受けた軽症脳梗塞患者の転帰は良好であり、頭蓋内出血の合併は少ない。血管閉塞を有する例における症候悪化を防止している可能性がある。

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

研究要旨－1

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

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）が各研究班員の意見を集約して決定したデータベースワークシート

を電子媒体で各班員に配布。当施設では、このデータベースをもとに、頭蓋内出血に関係する血液検査データ、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。

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。

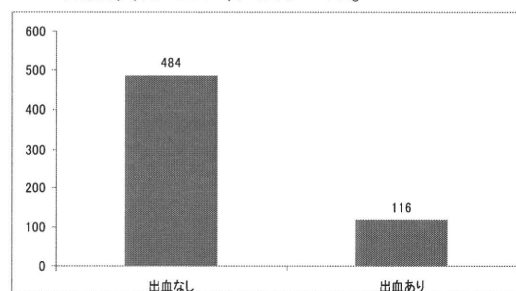


図1. t-PA 療法における脳出血の有無 (N=600)

- 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。

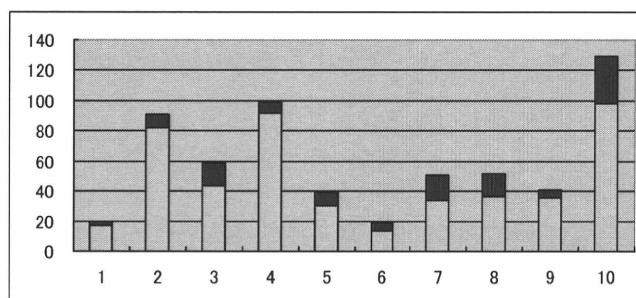


図2. 各施設における脳出血の有無 (紫:出血あり、青:出血なし)

- 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。
- 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。

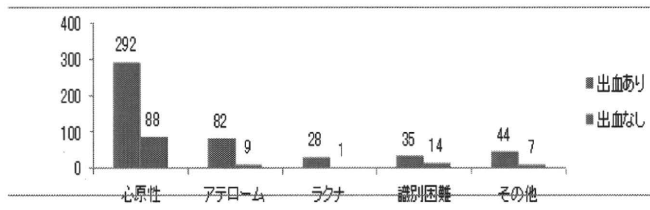


図3. 脳梗塞病型ごとの脳出血合併の有無

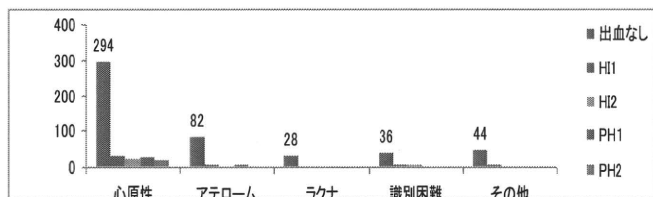


図4. 脳梗塞病型ごとの脳出血内容

- 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1. 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2. 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3. 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

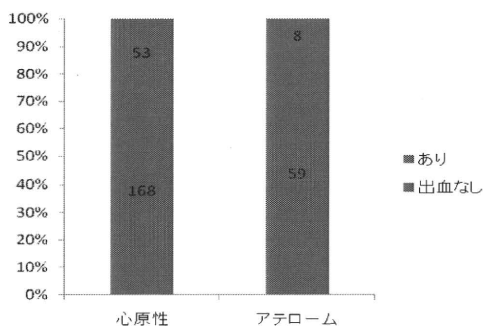


図5. 男性の脳梗塞病型と出血の割合

- 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4. 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

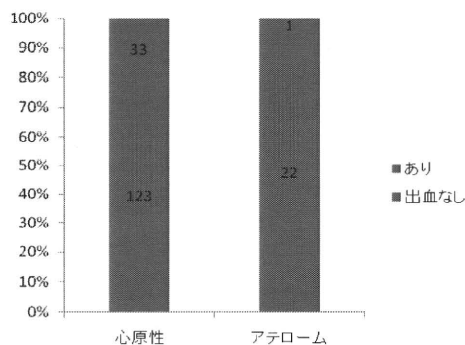


図6. 女性の脳梗塞病型と出血の割合

- 閉塞血管の種類は脳出血合併の頻度とは関連しない。

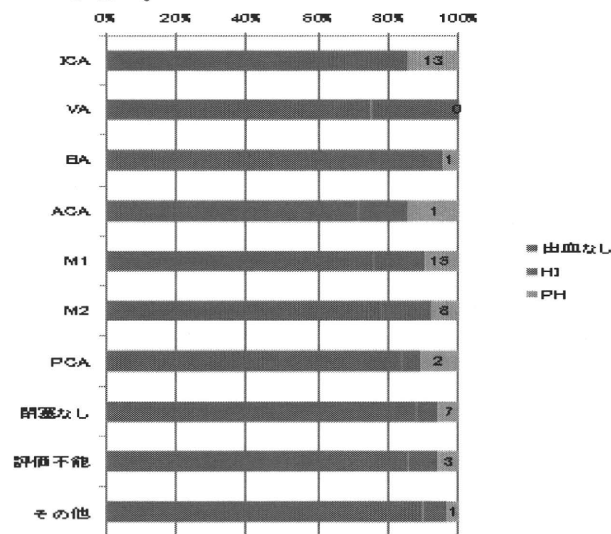


図7. 閉塞血管の部位と脳出血との関係

- 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^2 乗検定 $p=0.220$ ）

表 5. 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

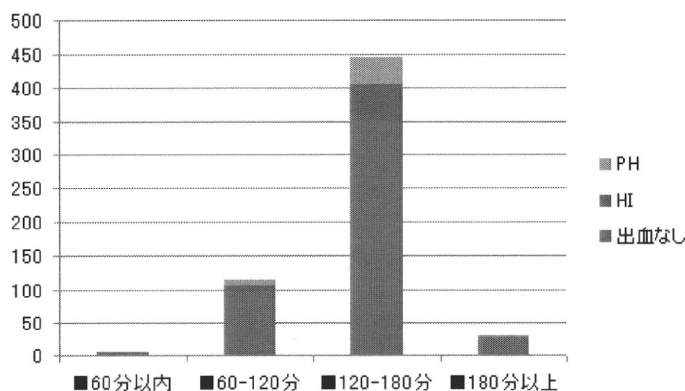


図 8. t-PA 開始までの時間と脳出血との関係

- 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。

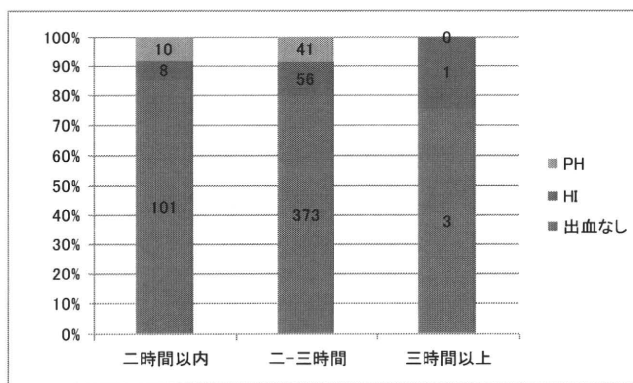


図 9. t-PA 開始までの 3 群の時間と脳出血内容との比較

- 脳出血の有無と ASPECT-CT スコアは相関しなかった。(χ² 乗検定 p=0.264)

表 6. 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

- 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 7. 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

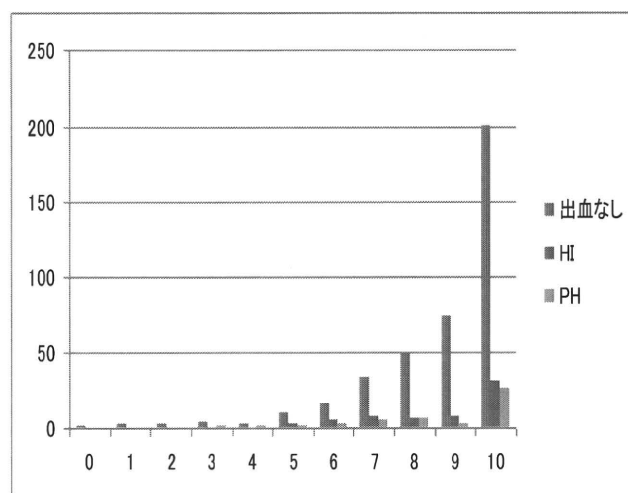


図 10. ASPECT-CT 7 点での 2 分割と脳出血の関係

- 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 8. 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。