

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

(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 35 回日本脳卒中学会、平成 22 年 4 月 16 日、盛岡、口演
- (2) 7th World Stroke Congress, 2010.10.14, Seoul, Oral presentation

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

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。

主幹脳動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞に対する tPA 静注療法と血管内治療の治療成績について比較検討した。tPA 静注療法の禁忌例や慎重項目例においても、画像所見や神経症状を参考に血管内治療を行えば予後を改善させる可能性がある。

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 NIHSS 4 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～2011 年 2 月までに、12 例（男性 7 例、平均年齢 64.9 歳）が本研究

に登録された。リスクファクターは、高血圧 10 例、糖尿病 0 例、脂質異常症 3 例、喫煙 6 例であった。入院時の NIHSS は 14.6 点。血腫の部位は、被殻 9 例、視床 3 例であった。血腫量は、平均値 13.9cc。ニカルジピン投与前収縮期血圧は 207.8mmHg 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 3.3 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）
「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」
分担研究報告書

急性脳動脈解離における積極的降圧療法に関する研究

分担研究者 岡田 靖、国立病院機構九州医療センター 臨床研究センター長
研究協力者 松下知永、国立病院機構九州医療センター 脳血管神経内科 医師
古田芳彦、国立病院機構九州医療センター 脳血管神経内科 医師
矢坂正弘、国立病院機構九州医療センター 脳血管神経内科 科長

研究要旨

今年度は急性脳動脈解離と降圧療法の関連に関して検討した。2004年7月から2010年6月までに国立病院機構九州医療センターに急性期脳動脈解離で入院した118症例のうち、脳出血や虚血症状を伴わない17症例を用いて急性期動脈解離における積極的降圧療法について検討した。脳卒中を伴わない急性期動脈解離は若年（平均年齢46.3歳）、男性に多く（男性:女性 = 12 : 5）、解離部位は椎骨動脈に圧倒的に多かった（94%）。解離動脈瘤形成群と狭窄群のいずれにおいても積極的降圧により脳虚血症状を発症した症例は認めなかった。また、解離形態の増悪を認めた症例は各群1例ずつのみで、その他の症例は変化を認めないか、もしくは改善していた。急性期動脈解離に対する積極的降圧療法は脳出血や虚血症状を発症させることなく、頭痛症状や解離動脈の形態の改善に寄与することが示唆された。

A. 研究目的

脳動脈解離急性期の治療戦略を確立することを目的とし、今年度は虚血症状や出血を伴わずに頭痛のみで発症した急性期脳動脈解離における積極的降圧療法の効果を検討した。

B. 研究方法

2004年7月から2010年6月までに国立病院機構九州医療センターに急性期脳動脈解離で入院した118症例のうち、脳出血や虚血症状を伴わない17症例を対象として後ろ向きに調査した。解離した動脈の部位、危険因子、発症状況、頭痛の性状、降圧治療の有無とその予後との関連について検討した。

C. 研究結果

表1に動脈解離症例の臨床的特徴を示す。対象症例17症例の年齢分布は31歳から59歳で、その平均は46.3歳であった。男女比は12 : 5で男性に多かった。解離動脈としては94%(16例)が椎骨動脈でその中の12.5%(2

例)は両側性であった。危険因子については高血圧、喫煙の割合がそれぞれ53%、35%と多かった。

動脈解離に対する積極的降圧治療と転帰について検討した結果を表2に示す。追跡期間は平均12.1カ月であった。解離動脈の形態変化を瘤形成と狭窄病変に層別化して検討した。瘤形成、狭窄病変の何れの群においても降圧治療を行っても虚血症状を発症せず、頭痛症状は改善した。また、形態の増悪を認めた症例は何れの群においても1例ずつのみで、その他は形態に変化を認めないか改善していた。

図は入院後3日目と7日目の血圧の変化を降圧群と非降圧群の間で比較した結果を示す。7日目では非降圧群よりも降圧群で血圧低下効果が有意に大きかった(P=0.04)。

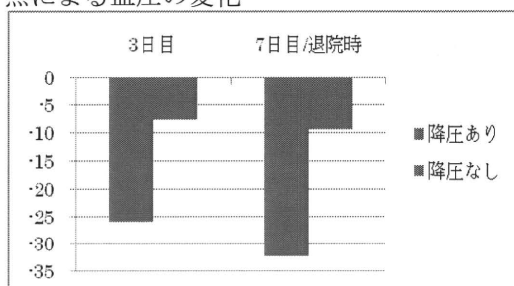
表 1)動脈解離症例の特徴

N=17	
年齢	46.3(31-59)
性別 (男(%))	12 (71)
解離部位 (椎骨動脈(%))	16 (94)
高血圧 (%)	9 (53)
糖尿病 (%)	1 (6)
脂質異常症 (%)	3 (18)
喫煙 (%)	6 (35)

表 2)動脈解離に対する降圧治療の状況

動脈解離 の形態	解離	降圧	
		あり	なし
瘤形成		N=6	N=0
	頭痛改善	6	0
	虚血症状	0	0
	形態変化なし	2	0
	形態増悪	1	0
狭窄		N=1	N=3
		0	3
	頭痛改善	10	3
	虚血症状	0	0
	変化なし	4	1
	増悪	1	1
	改善	5	1

図)入院3日目と7日目における降圧療法の有無による血圧の変化



D. 結論

頭蓋内動脈解離において脳虚血の主因は血行力学的機序とする報告もあり、積極的な降圧療法により虚血症状の発症のリスクも懸念されるが、本研究において、積極的な降圧療法で虚血症状や脳梗塞を発症した症例は認めなかった。従って、頭蓋内動脈解離に解離性動脈瘤の破綻からくも膜下出血の危険性もあることも併せて考えると、

積極的な降圧は効果的であることが示唆された。

動脈解離に対する降圧治療の効果としては、降圧によって解離腔への負担が軽減し、頭痛の改善が得られるとともに、病変の進展が抑制される可能性が考えられた。

E. 結論

虚血症状や出血を伴わずに頭痛のみで発症した急性脳動脈解離では、狭窄病変に対して抗血栓療法を行うことなく、高血圧の有無に拘わらず、積極的降圧療法を行うことで、虚血症状を惹起せずに、頭痛の軽減と血管病変の改善を図りうる事が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未定

2. 学会発表

第29回The Mt. Fuji Workshop on CVD
2010年8月、福岡
第13回日本栓子検出と治療学会 2010年
11月、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

rt-PA 患者登録研究：心房細動を合併症例における CHADS₂ 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卒中集中治療科 医長

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、CHADS₂ 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、CHADS₂ 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 ≤ 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 CHADS₂ 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 NIHSS 4 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、脳卒中、発症 3 ヶ月の日常生活動作自立 (mRS0-2)、転帰不良 (mRS5-6) 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 ≤ 2 であった 218 人 (男性 126 人、74 ± 10 歳) が対象となった。CHADS₂ 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、CHADS₂ 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、CHADS₂ 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 CHADS₂ スコア群毎に 20.0% (2.9%)、27.3% (4.6%)、39.1% (6.3%)、26.4% (0%) であった。3 ヶ月以内の心血管事故は 0 人 (0%)、0 人 (0%)、5 人 (7.8%)、3 人 (5.7%) に出現し、そのうち脳梗塞再発は 0 人 (0%)、0 人 (0%)、3 人 (4.7%)、1 人 (1.9%) であった。3 ヶ月後の日常生活動作自立は 57.1%、45.5%、31.3%、28.3% (p=0.017)、転帰不良は 8.6%、25.8%、32.8%、47.2% (p=0.001)。性別と治療前 NIHSS で補正すると、CHADS₂ 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 1.59、95%信頼区間 0.92-2.75、p=0.092)、3 ヶ月後の日常生活動作自立の割合 (1 点増加毎、オッズ比 0.74、95%信頼区間 0.57-0.94、p=0.015) は減少し、転帰不良の割合 (1 点増加毎、オッズ比 1.53、95%信頼区間 1.19-1.99、p=0.001) は増加した。性別と治療前 NIHSS に、ASPECTS と内頸動脈閉塞の有無を加えて補正しても CHADS₂ スコアは 3 ヶ月後の日常生活動作自立 (1 点増加毎、オッズ比 0.72、95%信頼区間 0.55-0.93、p=0.015) と負の、転帰不良 (1 点増加毎、オッズ比 1.58、95%信頼区間 1.21-2.11、p=0.001) と正の関係があった。

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、CHADS₂ スコアは心不全合併、高血圧合併、75 歳以上、糖尿病合併、脳卒中既往から計算する AF 患者における虚血性脳卒中発症の危険性を示す指標である (JAMA 2001;285:2864-2870.)。85 歳以上で CHADS₂ スコア ≥ 4 の AF を有する患者では、出血事故の頻度が高いことが報告されている (Thromb Res 2007;121:347-52)。しかしながら、rt-PA 療法後

の虚血性脳血管障害患者における発症前 CHADS₂ スコアと転帰の関係は不明であった。今回の検討の結果、低用量 rt-PA（アルテプラゼ、0.6mg/kg）静注療法では、CHADS₂ スコアと頭蓋内出血に有意な関連はなかった。CHADS₂ スコアが増加すると3ヶ月以内の脳卒中を含めた心血管事故が増加する傾向があった。性別、治療前 NIHSS、ASPECTS、内頸動脈閉塞の有無で補正後にも CHADS₂ スコアは3ヶ月後の日常生活動作自立（mRS0-2）と負の、転帰不良（mRS5-6）と正の関係があった。AF 患者では、古典的な心血管危険因子が増えるほど rt-PA 療法後の転帰が悪いことがわかった。CHADS₂ スコアは、AF 患者における rt-PA 療法後の転帰予測にも有用であろう。

E. 結論

心房細動を合併する脳梗塞患者において、CHADS₂ スコアは rt-PA 静注療法後3ヶ月後転帰に関連した。

G. 研究発表

学会発表

1. Koga M, Kimura K, Shibasaki K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Naganuma M, Minematsu K, Toyoda K. Lower CHADS2 score is associated with favorable clinical outcome after intravenous rt-PA therapy in stroke patients with AF. International Stroke Conference 2010, San Antonio, USA, Feb, 2010
2. 古賀政利、木村和美、芝崎謙作、峰松一夫、豊田一則. 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. 第35回日本脳卒中学会総会、盛岡. 2010年4月.

論文発表

1. Koga M, Kimura K, Shibasaki K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Naganuma M, Nezu T, Maeda K, Minematsu K, Toyoda K. CHADS(2) score is associated with 3-month clinical outcomes after intravenous rt-PA therapy in stroke patients with atrial fibrillation: SAMURAI rt-PA Registry. J Neurol Sci. 2011, in press.

H. 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

rt-PA患者登録研究:心房細動を合併症例 におけるCHADS₂スコアに関する研究

背景

- CHADS₂スコアは、心房細動(AF)合併患者で、
虚血性脳血管障害発症の予測に有用

Gage BF et al. JAMA 2001

- AFを合併する脳梗塞患者で、CHADS₂スコアが
脳梗塞後の転帰に関連するか、またrt-PA静注
療法(IV rt-PA)後の転帰に関連するか不明

目的

- AFを合併する虚血性脳血管障害患者において、
CHADS₂スコアがIV rt-PA後の転帰予測に有用か検
討すること

方法

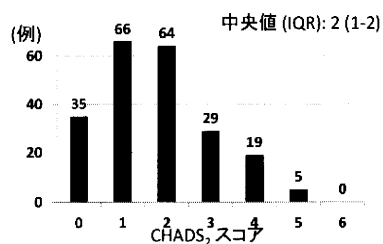
- 対象: SAMURAI rt-PA Registryに登録された600人中、脳血管障害発
症前mRS≤2で、AFを合併する218例(男126例, 74±10歳, ワルファリ
ン内服中29例(13%))

Toyoda K et al. Stroke 2009

- CHADS₂スコア: 心不全(C)、高血圧(H)、75歳以上(A)、糖尿病(D)各
1点、入院前脳卒中既往(S)2点とし、その合計点

- 評価項目(臨床転帰)
あらゆる頭蓋内出血(ICH):
IV rt-PA開始36時間以内にCTで確認された頭蓋内出血
症候性頭蓋内出血(sICH):
NIHSSが4点以上増悪したICH
心血管事故:
発症3ヶ月以内の脳梗塞、脳出血、虚血性心疾患など
発症3ヶ月後日常生活自立(mRS 0-2)
発症3ヶ月後転帰不良(mRS 5-6)

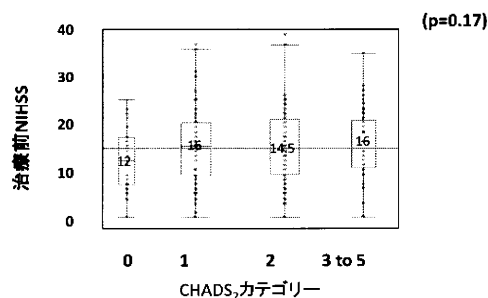
CHADS₂スコア毎の患者分布



CHADS₂カテゴリー:

CHADS₂ 0, CHADS₂ 1, CHADS₂ 2 and CHADS₂ 3 to 5

CHADS₂カテゴリー毎の治療前NIHSS



CHADS₂カテゴリー毎の臨床転帰

CHADS ₂ カテゴリー	0	1	2	3 to 5
ICH (%)	20.0	27.3	39.1	26.4
sICH (%)	2.9	4.6	6.3	0
心血管事故 (%)	0	0	7.8	5.7
3ヶ月後日常生活自立 (%) [*]	57.1	45.5	31.3	28.3
3ヶ月後転帰不良 (%) [#]	8.6	25.8	32.8	47.2

*p=0.017, #p=0.001

多変量解析

臨床転帰	オッズ	95% CI	p	
ICH	1.06	0.84 – 1.34	0.617	
sICH	0.74	0.37 – 1.37	0.340	
CHADS ₂ スコア* (1ポイント増加毎)	心血管事故	1.59	0.92 – 2.75	0.092
3ヶ月後mRS 0-2	0.74	0.57 – 0.94	0.015	
3ヶ月後mRS5-6	1.53	1.19 – 1.99	0.001	

*性別と治療前NIHSSで補正

まとめ

- ✓ CHADS₂スコア≥2のAF合併患者の約10%に、IV rt-PA後3ヶ月までに脳卒中を含む心血管事故発症
- CHADS₂は脳卒中発症後早期の虚血事故発症の指標
- ✓ CHADS₂スコアが増加すれば3ヶ月後mRS≤2減少
- AFを合併した虚血性脳血管障害患者において、古典的な危険因子の集積がIV rt-PA後3ヶ月のmRSと関連
 - CHADS₂はIV rt-PA後3ヶ月の転帰予測に有用

結論

- AF合併虚血性脳血管障害患者において、CHADS₂はIV rt-PA後3ヶ月mRSや心血管事故発症と関連

rt-PA 患者登録研究：欧州における rt-PA 治療適応外患者に関する研究

分担研究者 古賀 政利 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医長

研究要旨

国内多施設共同調査の結果からは、NIH Stroke Scale 25 以上、81 歳以上もしくは糖尿病を伴う脳卒中既往患者（欧州適応外患者）ではその他の患者に比べ、3 ヶ月後の転帰不良（mRS5-6）と死亡が多かったが、頭蓋内出血は少なかった。

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）のうち欧州の rt-PA 療法適応外[NIH Stroke Scale (NIHSS) 25 以上、81 歳以上もしくは糖尿病を伴う脳卒中既往]となる患者の背景因子と臨床転帰を調べ、適応内患者と比較した。

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。欧州適応外の 178 例（男性 85 例、82±9 歳、OUT 群）と欧州適応内の 422 例（男性 292 例、68±10 歳、IN 群）で、背景因子と臨床転帰を比較した。症候性頭蓋内出血は治療後 36 時間以内に NIHSS が 4 以上増加した CT 上の頭蓋内出血、治療 3 ヶ月後日常生活完全自立 [modified Rankin Scale (mRS) 0-1] と、転帰不良 (mRS 5-6) を評価した。日常生活自立の解析では、発症前 mRS 0-1 を対象とした。

（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

OUT 群のうち、NIHSS25 以上は 40 例、81 歳以上は 129 例、糖尿病を伴う脳卒中既往は 25 例であった。OUT 群は IN 群に比べ、高血圧(68% 対 59%、 $p=0.032$)、糖尿病(24% 対 16%、 $p=0.032$)、心房細動(53% 対 40%、 $p=0.004$)が多く、脂質異常症(17% 対 23%、 $p=0.108$)は少なく、治療前 NIHSS (中央値 16 対 11、 $P<0.0001$)は高値であった。全ての頭蓋内出血および症候性頭蓋内出血は、OUT 群で 15%と 2%、IN 群で 22%

と 3%であった(各々 $p=0.037$ と $p=0.416$)。OUT 群は日常生活完全自立(26% 対 40%、 $p=0.003$)が少なく、3 ヶ月の転帰不良(39% 対 16%、 $p<0.0001$)と死亡(13% 対 5%、 $p=0.0004$)が多かった。性別、危険因子、発症-治療開始時間、治療前 CT 上の早期虚血所見の拡がり (ASPECTS)、内頸動脈閉塞の有無による補正後も、OUT 群は独立して全ての頭蓋内出血(補正オッズ比 0.50, 95% 信頼区間 0.29-0.84)には負の、転帰不良(2.48, 1.55-3.94)と死亡(2.04, 1.02-4.04)には正の関連があったが、症候性頭蓋内出血(0.53, 0.11-1.79)や転帰良好(0.65, 0.40-1.03)には関連しなかった。

81 歳以上の患者では、それ以外に比べ頭蓋内出血(症候性頭蓋内出血)[18% 対 20%、 $p=0.519$ (1% 対 3%、 $p=0.215$)]に差はなく、3 ヶ月後の日常生活完全自立(25% 対 39%、 $p=0.008$)は少なく、転帰不良(40% 対 18%、 $p<0.0001$)と死亡(14% 対 5%、 $p=0.0007$)が多かった。治療前 NIHSS ≥ 25 の患者でも、それ以外に比べ頭蓋内出血(症候性頭蓋内出血)[15% 対 20%、 $p=0.428$ (3% 対 3%、 $p=1.0$)]に差はなく、3 ヶ月後の日常生活完全自立(16% 対 38%、 $p=0.010$)は少なく、転帰不良(50% 対 21%、 $p<0.0001$)と死亡(23% 対 6%、 $p<0.0001$)が多かった。糖尿病を伴う脳卒中の既往患者では、それ以外に比べ頭蓋内出血(症候性頭蓋内出血)[8% 対 20%、 $p=0.130$ (4% 対 3%、 $p=0.498$)]、3 ヶ月後の日常生活完全自立(39% 対 37%、 $p=0.855$)、転帰不良(36% 対 22%、 $p=0.109$)、死亡(8% 対 7%、 $p=0.869$)のいずれも差はなかった。前述した多変量による補正後も、80 歳を超えた患者は転帰不良(2.36, 1.36-4.09、 $p=0.0021$)に、NIHSS ≥ 25 の患者は転帰不良(3.23, 1.51-6.97、 $p=0.0026$)と死亡(3.75, 1.45-9.09、 $p=0.0044$)に関連したが、糖尿病を伴う脳卒中の既往患者はいずれの転帰にも関連しなかった。

D. 考察

欧州では rt-PA 療法が認可され、市販後調査によりその安全性と有効性が確認されたが、治療対象から NIHSS25 以上、81 歳以上および糖尿病を伴う脳卒中既往の脳卒中患者が除外されている。欧州のガイドラインでは NIH Stroke Scale (NIHSS) 25 以上と 81 歳以上に rt-PA 療法を推奨していない (ESO Guideline Update 2009)。しかしながら、80 歳を超える高齢者に対する rt-PA 療法の有効性を示唆する報告もある (JNNP 2006;77:826-829 、 JNNP 2006;77:375-377 、 JNNP 2007;78:690-693)。SAMURAI rt-PA registry の全体成績では、高齢と NIHSS 高値が 3 ヶ月後の身体機能の転帰不良に関連していた。今回の検討では、糖尿病を伴う脳卒中既往例では、それ以外に比べて治療後の頭蓋内出血や生命予後、身体機能転帰に差はなかった。81 歳以上と NIHSS ≥ 25 では、各々のその他の患者と比べて生命予後と身体機能転帰が良好とは言えなかったが、症候性を含めた頭蓋内出血は多くなかった。

E. 結論

欧州適応外患者では適応内患者に比べ、3 ヶ月後の転帰不良と死亡が多かったが、頭蓋内出血は少なかった。

G. 研究発表

1. Koga M, Naganuma M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Minematsu K, Toyoda K.
Low-dose intravenous rt-PA therapy for stroke patients out of the indications by the European licence: the SAMURAI study. International Stroke Conference 2010, San Antonio, USA, Feb, 2010
2. 古賀政利、永沼雅基、塩川芳昭、中川原譲二、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、西山和利、峰松一夫、豊田一則. 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. 第 51 回日本神経学会総会、東京. 2010 年 5 月.

H. 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

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

分担研究者 古賀 政利 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医長

研究要旨

主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞発症早期に来院した症例が血管再開通療法（rt-PA 静注療法や血管内治療）を受けない要因を検討した。高齢、120 分以降の来院と内頸動脈閉塞は主幹動脈閉塞脳梗塞患者が再開通療法を受けていない主要な要因であった。今後も発症早期の来院を促すために更なる啓発活動が重要である。

A. 研究目的

主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞発症早期に来院した症例が血管再開通療法（rt-PA 静注療法や血管内治療）を受けない要因は明かではない。発症から150分以内に来院した脳主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞で血管再開通療法（rt-PA 静注療法もしくは血管内治療）を受けなかった患者に関連する要因を調べた。

B. 研究方法

2005年10月から2009年6月までに「カテーテルインターベンションの教育訓練システムの構築と有効性に関する研究」（循環器病研究委託費研究20公-2、主任研究者 坂井信幸）と本研究班に参加する国内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150分以内に来院した症例を対象とした。登録例には総頸動脈/内頸動脈（ICA）、中大脳動脈（M1/M2）、前大脳動脈（ACA）、後大脳動脈（PCA）、椎骨動脈（VA）もしくは脳底動脈（BA）のいずれかに閉塞があった。再開通療法を受けた治療群と再開通療法を受けなかった非治療群に分け背景因子、発症から来院までの時間（<120分もしくは ≥ 120 分）、脳卒中重症度（NIHSS）、閉塞血管部位、脳梗塞病型を比較した。また、両群間で退院時の転帰を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は、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

603例（全体の51.5%、女性257例、74 \pm 13歳）が発症150分以内に来院し、治療群は297例

（49%、女性120例、72 \pm 13歳）、非治療群は306例（51%、女性45%、75 \pm 13歳）であった（図1）。

非治療群は、治療群に比べ、高齢（平均75歳 vs. 72歳、 $p=0.0024$ ）で、発症120分以降の来院（20% vs. 10%、 $p=0.0011$ ）、内頸動脈閉塞（36% vs. 27%、 $p=0.0221$ ）が多く、心原性脳塞栓症（71% vs. 78%、 $p=0.082$ ）が少ない傾向であったが、入院時のNIHSS（中央値17 vs. 16、 $p=0.83$ ）に差はなかった（図2）。多変量解析では、高齢（1歳毎、OR1.02、95% CI 1.008-1.036）、120分以降の来院（2.165、1.35-3.54）、内頸動脈閉塞（1.55、1.07-2.23）は独立して非治療群に関連していた（図3）。退院時mRS ≤ 2 は非治療群23%、治療群30%で（ $p=0.056$ ）、入院中死亡は非治療群21%、治療群10%であった（ $p=0.0004$ ）（図4）。

D. 考察

わが国の rt-PA 静注療法ガイドラインでは、75 歳以上の高齢者と NIHSS23 以上の重症者は慎重投与となっているため、非治療群に高齢、内頸動脈閉塞（重症多い）が関連している可能性がある。本研究では、患者の危険因子、合併症、内服薬、早期虚血所見などの情報を収集しておらず研究の limitation となっている。

E. 結論

高齢、120 分以降の来院と内頸動脈閉塞は主幹動脈閉塞脳梗塞患者が再開通療法を受けていない主要な要因であった。今後も発症早期の来院を促すために更なる啓発活動が重要である。

G. 研究発表

学会発表

1. Koga M, Endo K, Sakai N, Yamagami H, Minematsu K, Toyoda K for the Joint Research Group from JR-NET2 and SAMURAI Study Investigators. Characteristics of acute stroke patients with major artery occlusion who did not receive recanalization therapy. 7th World Stroke Congress, Seoul, Korea, Oct 13-16, 2010
2. 古賀政利、遠藤薫、坂井信幸、山上宏、峰松一夫、豊田一則. 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.
日本神経学会総会、名古屋、2011年5月18-20日

H. 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

図 1

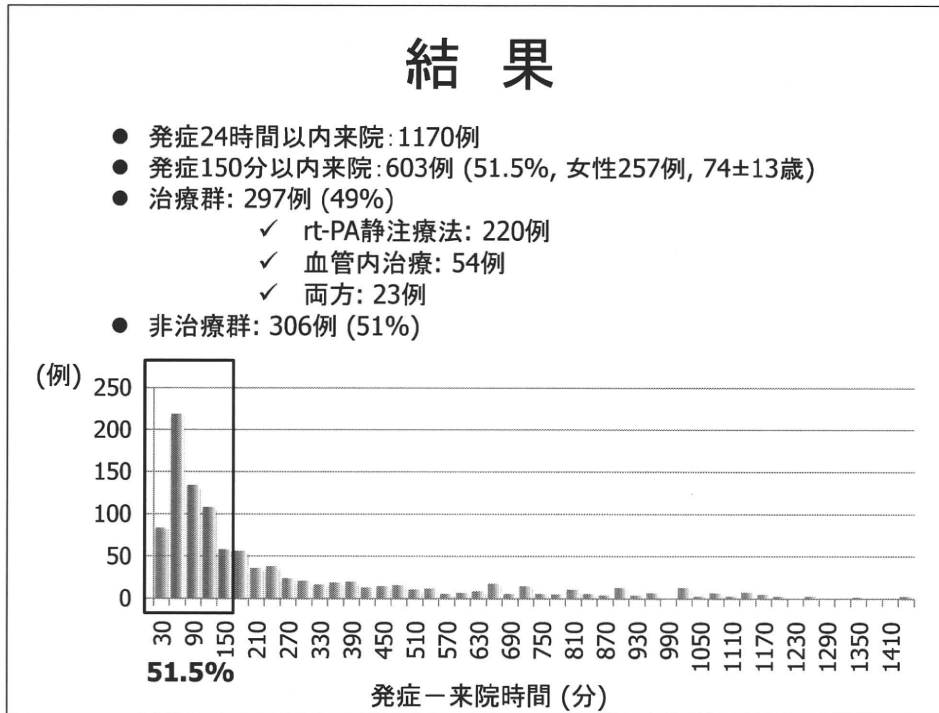


図 2

患者背景

	治療群 n=297	非治療群 n=306	p
女性, 例 (%)	120 (40)	137 (45)	0.278
年齢, 歳, 平均 ± SD	72±13	75±13	0.002
発症120分以降来院, 例 (%)	30 (10)	60 (20)	0.001
NIHSSスコア, 中央値 (IQR)	16 (11-21)	17 (7.5-23)	0.829
血管閉塞部位			
ICA, 例 (%)	81 (27)	110 (36)	
M1/M2, 例 (%)	175 (59)	149 (49)	
ACA, 例 (%)	2 (1)	2 (1)	0.007
PCA, 例 (%)	5 (2)	17 (6)	
VA, 例 (%)	8 (3)	12 (4)	
BA, 例 (%)	26 (9)	16 (5)	
脳梗塞病型			
心原性脳塞栓症, 例 (%)	230 (77)	218 (71)	0.082

図 3

非治療群に関連する要因(多変量解析)			
	OR	95% CI	p
年齢(1歳毎)	1.022	1.008-1.036	0.0028
発症120分以降の来院	2.165	1.349-3.541	0.0016
内頸動脈閉塞	1.546	1.074-2.234	0.0197

図 4

転 帰			
	治療群	非治療群	p
死亡退院, n (%)	30 (10)	63 (21)	0.0004
退院時転帰良好(mRS 0-2), 例 (%)	89 (30)	71 (23)	0.0564

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

腎機能障害と脳梗塞rt-PA静注療法後の転帰に関する研究

分担研究者 永沼 雅基 熊本労災病院神経内科副部長

研究要旨

国内多施設共同調査の結果からは、推定 GFR 60 ml/min/1.73m² 未満で定義される腎機能障害は、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。

A. 研究目的

多施設共同調査の患者データを用いて、腎機能障害を有する急性期脳梗塞患者に対するrt-PA静注療法の影響を検討する。

B. 研究方法

平成20年度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）「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」[H20-循環器等（生習）-一般-019, 主任研究者：豊田 一則]に登録された、rt-PA静注療法を実施した脳梗塞患者600例中、症例発症前ADLが自立(mRS 0-3)しており、3ヶ月後予後が追跡できた578例(年齢71.4±11.7歳、男性64.4%)を対象とした。推定腎機能 (eGFR) は日本人の推定式

$eGFR=194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ (女性は×0.739) を用いて算出し、eGFR 60ml/min/1.73m²未満を腎機能障害群、それ以外を対照群とし、比較検討した。
(倫理面への配慮)

上記の登録研究は患者ないし家族の文書合意のもとに行われ、データは完全匿名化されて扱われた。

C. 研究結果

機能障害群は186例(32.2%)であり、対照群と比べ高齢(76±10歳 vs 69±12歳, p<0.001)であり、高血圧(73.7% vs 55.9%, p<0.001)、心房細動(52.2% vs

37.8%, p=0.001)、虚血性心疾患の既往(19.9%vs 9.4%, p<0.001)、発症全抗血栓薬の使用(49.5% vs 31.9%, p<0.001)の割合が高く、総コレステロール値(181 ± 41 vs 193 ± 39 mg/dl, p<0.001)、HDLコレステロール値(49 ± 14 vs 53 ± 15 mg/dl, p=0.003)、LDLコレステロール値(109 ± 34 vs 116 ± 33 mg/dl, p=0.043)が低値であった。治療後36時間以内のすべての頭蓋内出血(27.4% vs 16.6%, p=0.004)、症候性頭蓋内出血(7.5% vs 2.3%, p=0.005)は腎機能低下群で多かった。3ヶ月後転帰(mRS score)は、腎機能障害群が高かった(3vs2, p<0.001)。多変量解析を実施すると、腎機能障害は治療後36時間以内のすべての頭蓋内出血(OR 1.84, 95%CI 1.18-2.87)、症候性頭蓋内出血(2.85, 1.15-7.40)、3ヶ月後死亡(2.94, 1.38 - 6.42)に独立して関連していた。

D. 考察・結論

今回の調査結果からは、腎機能障害は、急性期脳梗塞に対するrt-PA静注療法後36時間以内のすべての頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血、3ヶ月後死亡に関連していた。その理由は明確ではないが、腎機能障害時には、rt-PAの効果をも中和する血中PAI-1およびLp(a)濃度が上昇すると報告されている。これらのメカニズムが、腎機能障害例におけるrt-PA静注療法後の転帰と関連しているのではないかと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表：

Naganuma M, Koga M, et al.
Reduced estimated Glomerular Filtration rate is Associated with stroke outcome after intravenous rt-PA: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. Cerebrovasc Dis 2011;31:123-129

2. 学会発表

1)Naganuma M, Koga M, et al.
Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcomes after intravenous low-dose rt-PA: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Registry. International Stroke Conference 2010. San Antonio, Texas. 2010/2/24-26

2) 永沼雅基、古賀政利ら. 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 Register. 第35回日本脳卒中学会総会. 岩手. 2010/4/15-17

H. 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：特記事項なし

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

透析患者の脳梗塞に対するrt-PA静注療法に関する研究

分担研究者 永沼 雅基 熊本労災病院神経内科副部長

研究要旨

国内多施設共同研究において、rtPA 静注療法を受けた脳梗塞 600 例中 4 例が血液透析実施症例であった。1 例に無症候性頭蓋内出血を生じ、3 例が機能的自立以上に改善した。

A. 研究目的

多施設共同調査の患者データを用いて、維持血液透析症例に対する脳梗塞 rt-PA 静注療法の影響を検討する。

B. 研究方法

平成20年度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）「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」[H20-循環器等（生習）- 一般-019, 主任研究者：豊田 一則]に登録された、rt-PA 静注療法を実施した脳梗塞患者600例中、維持血液透析療法を受けていた4例を調査した。

（倫理面への配慮）

上記の登録研究は患者ないし家族の文書同意のもとに行われ、データは完全匿名化されて扱われた。

C. 研究結果

血液透析の原因腎疾患は、糸球体腎炎 2 例、糖尿病性腎症 1 例、原因不明 1 例であった。透析期間は 1.2～28 年間であり、発症前 ADL は全員自立(mRS 0)していた。脳梗塞発症時期は、透析中 1 例、直後 1 例、2 時間後 1 例、翌日 1 例であった。全例透析中にヘパリンが使用され、来院時の APTT は 26～43 秒であった。全例が高血圧を有し、1 例が治療直前に降圧剤を静注された。2 例が心原性脳塞栓症、2 例がその他の脳梗塞と分類され、梗塞部位は、基底核・放線冠 2 例、大脳皮質 2 例で、MRA 上の閉塞

血管部位は内頸動脈 1 例、中大脳動脈 1 例、なし 2 例であった。1 例で rt-PA 療法終了直後の検査で無症候性異所性脳出血を認めた。3 例が治療後 24 時間以内に、1 例が治療 2 日後に血液透析が再開されたが、急性期の透析中にトラブルはなかった。治療前→24 時間後→7 日後の NIHSS は、それぞれ 4→5→2, 11→5→6, 13→11→9, 20→18→18、3 ヶ月後 mRS は 0, 2, 2, 4 であった。

D. 考察

透析患者は、以下の理由のため rtPA 静注療法を行うようになったって困難を伴う：1) 近年透析の原因として糖尿病性腎症が非常に多くなっているが、糖尿病は rtPA 静注療法後の転帰不良の因子として知られている、2) 透析の際に用いるヘパリンは、その効果の程度次第では rtPA 静注療法の禁忌に該当する、3) 透析患者は脳出血を起こしやすい。

透析患者に対する rtPA 静注療法の効果についてはこれまで報告されていない。4 例と数は少ないが、透析患者に対する rtPA 静注療法の影響を検討した本研究の意義は高いと考えられる。

E. 結論

維持血液透析を受けている脳梗塞患者に対する rtPA 静注療法は、適応を慎重に判断すればその効果が得られる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Naganuma M, Mori M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for stroke patients receiving maintenance hemodialysis: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. Eur Neurol 2011. in press

2. 学会発表

1)永沼雅基、森真由美ら. 透析患者の脳梗塞に対する rt-PA 静注療法 : SAMURAI 研究. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010/5/20-22

H. 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:特記事項なし

rt-PA静注療法24時間後の神経症候早期増悪因子に関する研究

研究協力者 森 真由美 吉塚林病院リハビリテーション科 医師

研究要旨

国内多施設共同調査の結果からは、治療 24 時間後 NIHSS score が治療前より 4 点以上の悪化で定義される増悪には、治療前 NIHSS score 低値、高血糖、脂質異常症、内頸動脈閉塞が関与した。また増悪群では 36 時間以内の頭蓋内出血が多く、3 カ月後の転帰不良と非常に強く関連した。

A. 研究目的

多施設共同調査の患者データを用いて、rt-PA静注療法施行24時間後の神経症候早期増悪に寄与する因子、および早期増悪の転帰に与える影響を調査する。

B. 研究方法

平成20年度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）「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」[H20-循環器等（生習）- 一般- 019, 主任研究者：豊田 一則] に登録された、rt-PA静注療法を実施した脳梗塞患者600例中、24時間後NIHSS scoreが不明であった34例を除外した566例（年齢72±12歳，男性：62.7%）を対象とした。

神経症候早期増悪を、治療24時間後 NIHSS scoreが治療前NIHSS scoreより4点以上増悪した場合と定義した。増悪群と非増悪群の2群に分類し、それぞれの背景因子を比較し、多変量解析を行った。また、増悪群と非増悪群の3カ月後転帰を比較した。

（倫理面への配慮）

上記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

増悪群は 56 例（年齢 72±9 歳）で、全体の 9.9%であり、男性 67.9%であった。増悪群の治療前 NIHSS score は中央値 11（非増悪群 13、 $p=0.076$ ）だった。増悪群は非増悪群と比べ、糖尿病(32.1% vs 16.7%, $p=0.010$)、脂質異常症(32.1% vs 19.0%, $p=0.034$)、内頸動脈閉塞(35.7% vs 13.1%, $p<0.001$)の頻度が有意に高く、治療前収縮期血圧(158±20 vs 150±20 mmHg, $p=0.005$)、血糖(162±63 vs 134±44 mg/dl, $p<0.001$)、HbA1c (6.1±0.9% vs 5.7±1.0%, $p=0.021$)が有意に高値であった。多変量解析を行うと、治療前 NIHSS score(OR 0.91, 95% CI 0.87-0.96, $p=0.001$)、脂質異常症(OR 2.21, 95% CI 1.13-4.21, $p=0.018$)、血糖(1mg/dl 上昇毎, OR 1.01, 95%CI 1.00-1.01, $p<0.001$)、内頸動脈閉塞(OR 5.68, 95%CI 2.72-12.00, $p<0.001$)が独立して早期増悪に関連していた。3 ヶ月後転帰は、増悪群は非増悪群と比べ転帰良好 (mRS0-1) ; 0% (vs 37.3%, $p<0.001$)、転帰不良 (mRS3-6) ; 91.1% (vs 47.8%, $p<0.001$)、mRS6 ; 25.0% (vs 4.7%, $p<0.001$)と有意に不良であった。転帰不良に関する多変量解析を行うと、増悪群は転帰不良と非常に強く関連していた (OR 22.70, 95%CI 7.75-86.21, $p<0.001$)。

D. 考察・結論

今回の調査結果からは、rt-PA静注療法施行24時間後の神経症候早期増悪に寄与する因子として、治療前NIHSS score低値、脂質異常症、高血糖、内頸動脈閉塞が示唆された。その理由として高血糖による血管内皮損傷や、組織のアシドーシス、BBBの破綻、高コレステロールの炎症の増悪や線溶系の減弱への関与が考えられる。また内頸動脈閉塞は他血管閉塞に比して転帰不良となりやすいことも以前より指摘されている。軽症群が増悪に関連したことに關しては増悪時のNIHSS score変動幅が相対的に大きかったのではないかと考えられる。また神経症候早期増悪は3ヶ月後転帰不良と非常に強く関連し、発症前や発症後超急性期の管理も重要であることが示唆された。

G. 研究発表

学会発表

1. 森真由美, 永沼雅基ら:脳梗塞rt-PA静注療法24時間後の早期増悪に関わる因子の検討 -SAMURAI Study-.第12回 日本栓子検出と治療学会.大阪.2009/10/10
2. Mayumi Mori, Masaki Naganuma, et al. Predictors of acute clinical deterioration in stroke patients receiving intravenous low-dose rt-PA the SAMURAI rt-PA Registry. International Stroke Conference 2010. San Antonio, Texas. 2010/2/24-26
3. 森真由美, 永沼雅基ら. 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: the SAMURAI rt-PA Registry. 第35回 日本脳卒中学会総会. 岩手.2010/4/15-17

H. 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:特記事項なし