

201021016B

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

平成20年度～平成22年度 総合研究報告書

主任研究者 豊田 一 則
(国立循環器病研究センター 脳血管内科)

平成23(2011)年3月

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

平成20年度～平成22年度 総合研究報告書

主任研究者 豊田 一 則
(国立循環器病研究センター 脳血管内科)

平成23(2011)年3月

目 次

I. 総合研究報告

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	1
豊田 一則 (国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長)	

「多施設共同研究1：rt-PA患者登録研究」関連資料

1-a. rt-PA患者登録研究の研究計画書	33
1-b. rt-PA患者登録研究の調査票	37
1-c. パイロット研究の成績 (International Journal of Stroke 掲載論文)	43
1-d. rt-PA患者登録研究の全体成績 (Stroke 掲載論文)	50
1-e. サブ解析：早期虚血変化 (Neurology 掲載論文)	56
1-f. サブ解析：早期虚血変化 (Stroke掲載予定論文要旨)	63
1-g. サブ解析：腎機能障害 (Cerebrovascular Diseases 掲載論文)	64
1-h. サブ解析：血液透析 (European Neurology 掲載予定論文要旨)	71
1-i. サブ解析：CHADS ₂ スコア (Journal of Neurological Sciences 掲載論文)	72
1-j. サブ解析：スタチン (臨床神経学掲載論文)	77
1-k. 解説：研究主題に関する国内治療の現状と課題	84

「多施設共同研究2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」関連資料

2-a. Webアンケート調査票	93
2-b. 多施設共同前向き観察研究の中間解析報告書	94
2-c. 多施設共同前向き観察研究の研究計画書	100
2-d. 多施設共同前向き観察研究の調査票	110
2-e. パイロット研究の成績 (Journal of Hypertension 掲載論文)	118
2-f. 全国Webアンケート調査の成績 (Hypertension Research 掲載論文)	124
2-g. 解説：研究主題に関する最新知見	130

「多施設共同研究3：急性脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き多施設共同研究」 関連資料

3-a. 研究計画書	139
3-b. 研究の調査票	143
3-c. 研究の主要所見	144

「多施設共同研究4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察 研究」関連資料

4-a. 全国アンケート調査依頼状と質問用紙	151
4-b. 多施設共同前向き観察研究の研究計画書	156
4-c. 多施設共同前向き観察研究の調査票	162
4-d. 全国アンケート調査結果	169

分担研究者・研究協力者の研究成果に関する資料

5-a. 分担研究者報告一覧	177
5-b. 本研究成果の国際学会発表一覧、演題抄録	185
5-c. 本研究成果の国内学会発表一覧、演題抄録	207

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----239

I. 総合研究報告



STROKE ACUTE MANAGEMENT WITH URGENT RISK-FACTOR ASSESSMENT AND IMPROVEMENT

SAMURAI

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）
（総合）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

主任研究者 豊田 一則
国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長

研究要旨

脳卒中はわが国の国民病であり、その征圧は喫緊の課題である。とくに超急性期から急性期は治療介入による転帰改善効果がもっとも期待される時期であるが、同時期の危険因子管理の意義は国内外のいずれにおいても明らかでない。本研究では、国内各地域を代表する脳卒中基幹 10 施設を選んで下記の多施設共同研究を行い、超急性期からの危険因子管理・抗血栓療法の有効性と安全性を検証する。

(1) rt-PA 患者登録研究： わが国独自の低用量 rt-PA 静注療法 (0.6 mg/dl) の治療成績を明らかにし、背景にある危険因子やその急性期管理、発症前や急性期の抗血栓療法が治療成績に及ぼす影響を解明する。研究参加 10 施設による後ろ向き観察研究で、rt-PA 治療を受けた急性期脳梗塞 600 例の臨床データを解析し、国外の標準用量での治療と同等以上の治療成績を得ていることを、論文発表した。背景となる危険因子として、MRI 拡散強調画像での広範な早期虚血変化や軽微な腎機能障害、心房細動患者での CHADS₂ スコア高値が転帰不良に関連する一方で、スタチンの発症前服用は転帰に有意に関連しないことを論文発表した。他に脂質代謝異常、発症前抗血栓薬内服、透析歴、急性期血圧値とその変動、エダラボン治療の併用、rt-PA 後早期の症候増悪や頭蓋内出血、閉塞血管部位など、多くの背景要因や急性期治療内容と慢性期治療成績との関連を解明し、他研究との比較解析も行った。全体成績を含めた研究成果を 3 つの国際学会に招聘されて講演し、また研究班全体でも多数の国際学会・国内学会発表を行った。低用量治療の有効性に加え、その安全性や経済性に対して海外とくにアジアから反響が大きかった。

(2) 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究： 日本人に多い脳出血の超急性期治療として効果が期待される降圧療法に関して、日本人に適した降圧手段や降圧目標を明らかにする。本主題の現状把握を目的に、全国アンケート調査を行い、解析結果を論文発表した。とくに添付文書上で急性期脳出血への使用が制限されているニカルジピンが 84% の施設で使われている現状を明らかにし、関連学会を介して、添付文書改定意見を厚生労働省に提出中である。アンケートでの多数意見であったニカルジピン静注を用いた収縮期血圧 140～160 mmHg ないしそれ以下への降圧の安全性・有効性を検討す

るため、研究参加 10 施設で前向き観察研究を行った。2011 年度末までに 188 例が登録され、主要評価項目である 72 時間後の症状進行、24 時間以内の降圧薬中止を要する副作用はともに既往文献から算出した予測値を大きく下回る好成績を示している。急性期の適切な降圧レベルを調べる国際多施設共同介入試験 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage 2 (ATACH2)をミネソタ大学 Qureshi 教授らと企画し、平成 23 年度より日米多施設で患者登録を始める予定である。研究結果をもとに、日本蘇生協議会等による心肺蘇生ガイドラインの作成に携わり、急性期脳出血の治療推奨を定めた。

(3) 急性脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き多施設共同研究：

(1)の関連研究として、rt-PA 治療国内認可後の主幹脳動脈閉塞を伴う脳梗塞患者の治療実態に関する調査への参加を要請され、循委 20 公-2 班（坂井信幸班長）と当班で 1176 例を登録・解析し、主幹動脈病変例への従来治療の限界を明らかにした。この結果は、経皮経管的脳血栓回収機器 MERCI の国内承認において、従来治療成績を判断する資料にも用いられた。

(4) 急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究：

(2)の関連研究として、心房細動患者の脳出血発症後の抗凝固療法について全国アンケート調査を行い、超急性期のワルファリン是正手段や抗凝固再開時期に施設間の差が大きいことを示した。治療方針の標準化の必要性が示唆された。この結果に基づき、脳出血発症後の抗凝固療法再開に関する研究参加 10 施設での前向き観察研究を始めた。

研究成果の意義および今後の発展

1. わが国独自の低用量 rt-PA 静注療法の適正性を証明した。
2. 超急性期脳出血患者への降圧治療の安全性を証明し、この主題に関する薬剤添付文書・ガイドライン改定を提言するとともに、国際試験企画に貢献した。
3. 抗凝固療法中の脳出血に関する診療基準の不統一という問題点を明らかにした。基準統一のための観察研究・介入試験を企画遂行する。
4. 国内での新治療（MERCİ）承認のための基礎資料として貢献し、いわゆるデバイスラグを防いだ。
5. 研究成果の情報発信に努め、とくに海外研究者との交流の契機となった。
6. 国内各地で医師やコメディカル、救急隊員、国民への啓発資料として用いた。
7. ガイドラインの作成や厚生労働省検討会での提言に貢献した。
8. 現行治療の限界を示したことで、治療法改善を目的に基礎研究者と情報交換できた。今後のトランスレーショナル・リサーチを企画する契機となった。

分担研究者氏名

苅尾 七臣

自治医科大学循環器内科 教授

中川原譲二

中村記念病院脳神経外科 診療本部長・脳卒中センター長

古井 英介

財団法人広南会広南病院脳血管内科 医長

塩川 芳昭

杏林大学脳神経外科 教授 (杏林大学医学部付属病院 副院長)

長谷川泰弘

聖マリアンナ医科大学神経内科 教授

奥田 聡

国立病院機構名古屋医療センター神経内科 第二神経内科部長

山上 宏

神戸市立医療センター中央市民病院脳卒中センター 医長

木村 和美

川崎医科大学脳卒中医学 教授

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

古賀 政利 (事務局)

国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医長

永沼 雅基 (事務局)

熊本労災病院神経内科 部長



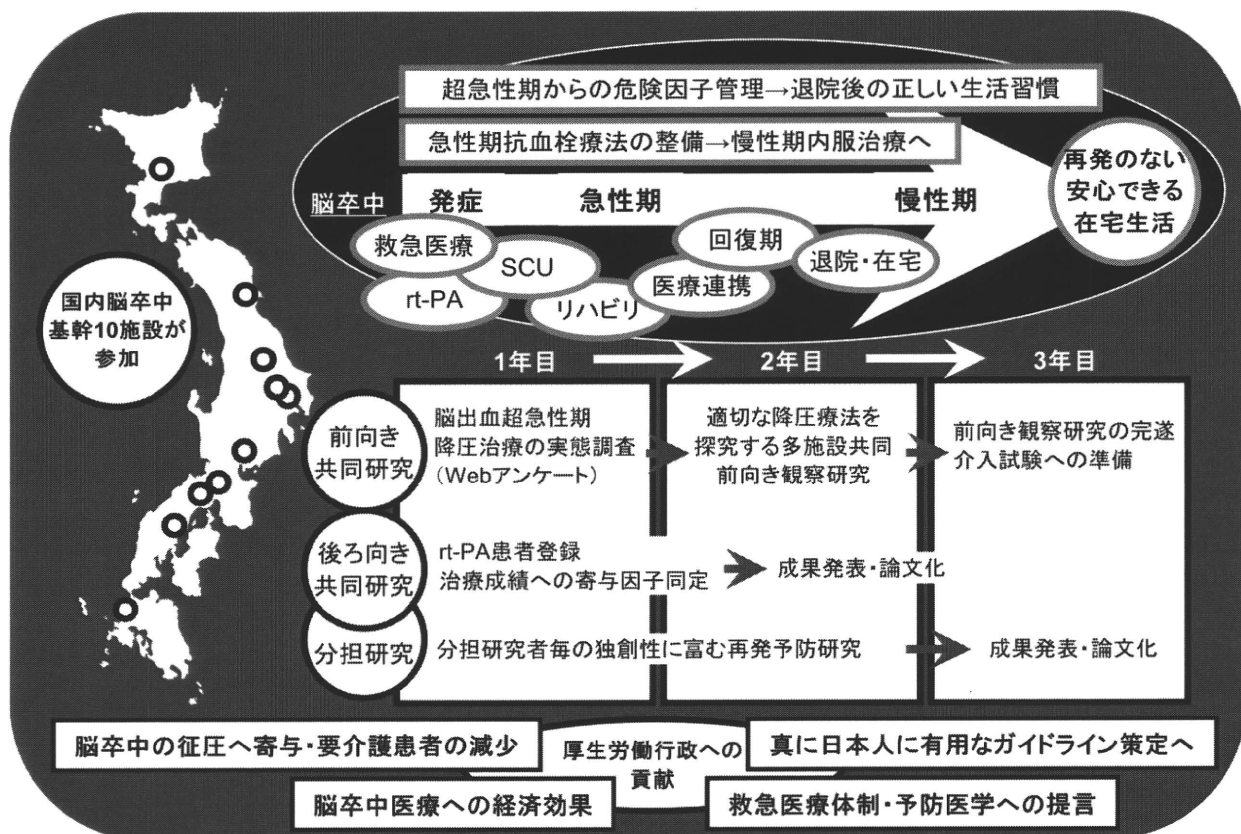
A. 研究目的

危険因子管理と抗血栓療法（血栓溶解療法を含む）は脳卒中再発予防の根幹を成す内科治療である。慢性期脳卒中への再発予防治療のエビデンスが欧米を中心に集積されつつあるが、日本人は病型内訳や好発部位などの脳卒中の特質や、薬物療法時の至適投与量などが欧米人と異なり、独自の再発予防法を確立する必要がある。とくに超急性期から急性期は治療介入による転帰改善効果がもっとも期待される時期であるが、同時期の危険因子管理の意義は国内外のいずれにおいても明らかでなく、同時期の抗血栓療法も標準化されていない。

本研究では、国内各地域を代表する脳卒中基幹 10 施設を選んで 3 年間の多施設共同研究を行い、超急性期からの危険因子管理・抗血栓療法の有効性と安全性を検証する。高血圧や脂質・糖代謝異常等の古典的危険因子や、慢性腎臓病など近年注目される危険因子、急性期バイタルサインや血液学的データ、急性期抗血栓療法の実態と、患者転帰、再発予防との関連を解明する。この目的を織り込んで、本研究の愛称を Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) 研究と名付けた。

以下の 2 つの多施設共同研究を、研究の支柱とする。

《本研究班の目的と方針》



「1：rt-PA 患者登録研究」

急性期脳梗塞患者への遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA）静注療法の国内基幹施設における治療成績を明らかにし、背景にある危険因子や急性期におけるその管理、発症前や急性期の抗血栓療法が治療成績に及ぼす影響を解明することを目的とする。本療法の国内承認（2005年）は欧米や東アジアの諸国と比べて数年遅れたが、わが国独自の低用量（アルテプラゼ 0.6 mg/kg、海外では 0.9 mg/kg）での治療やMR診断を用いた患者情報の収集、脳梗塞亜病型の綿密な診断などが、世界から注目されている。今や国内でも脳梗塞標準治療となったが、承認後の多数例をまとめた治療成績の報告に乏しい。この治療と併用ないし後続する適切な急性期危険因子管理や抗血栓療法を明らかにすることにより、脳梗塞治療成績を改善させ、要介護患者を減らし得ると考える。

「2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」

日本人に多い病型である脳出血の超急性期治療として効果が期待される降圧療法に関して、日本人に適した降圧手段や降圧目標を明らかにすることを目的とする。国内外のガイドラインは、たとえば収縮期血圧（systolic blood pressure: SBP）が 180mmHg を超えるような脳出血急性期の高血圧に対して降圧を考慮するよう勧めているが、どの程度まで降圧するか of 具体的目標値は確立していない。国内外での推奨降圧薬が矛盾するなど、降圧手

段も定まっていない。国内施設に広くアンケートを募り、わが国での超急性期脳出血患者への血圧管理の実態を明らかにし、さらに前向きな観察研究によって現状の降圧療法の安全性と有効性を確かめる。

また、上記の2研究から派生した研究として、さらに2つの多施設共同研究を行う。

「3：急性脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き多施設共同研究」

共同研究1の関連研究として、rt-PA治療国内承認後の主幹脳動脈閉塞を伴う脳梗塞患者の急性期治療実態を明らかにすることを目的とする。循環器病研究委託費研究 20 公-2 研究班（「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」、主任研究者：坂井信幸 神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科部長）より共同調査の実施を要請され、同班と合同で研究を行う。

「4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究」

共同研究2の関連研究として、近年普及した抗凝固療法中に脳出血を発症した患者の、超急性期における抗凝固療法の是正や同療法再開の現状を明らかにすることを、目的とする。



B. 研究方法

「1：rt-PA 患者登録研究」

(1) パイロット研究

多施設共同研究に先立ち、国立循環器病研究センター（国循）で 2005 年 10 月から 2007 年 12 月に rt-PA 静注療法を受けた症例を対象に、背景因子、血液検査データ、画像所見などと早期改善、3 か月後の完全自立の関連を調べ、その成績を共同研究の立案に反映させる。

(2) 多施設共同後ろ向き観察研究

研究計画書を資料 1-a に示す。

i. 対象

分担研究者が所属する 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。

ii. データの登録と回収

中央事務局（国循）が各研究班員の意見を集約して決定した調査票（資料 1-b）を電子媒体で各班員に配布する。各研究班員は、所属施設の対象症例のデータを登録後に中央事務局に返却する。中央事務局でデータの整合性を確認しながら、全調査票を統一したデータベースを完成させる。

iii. データの解析

患者の背景因子、血液検査データ、バイタルサイン、合併症、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)を用いた CT や MRI 拡散強調画像での早期虚血所見、血管閉塞部位、併用薬剤などを説明要因とし、初期重症度、急性期の症状改善・進行、頭蓋内出血の出現、退院時・3 か月後の転帰などを評価項目として、その関連を検討する。全体解析を中央事務局

で行うと共に、全分担研究者がサブ解析を担当する。

「2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」

(1) パイロット研究

国循および国立病院機構（NHO）九州医療センターに 1999 年 1 月から 2003 年 10 月に発症後 24 時間以内に入院した脳出血患者で、入院時血圧が 180/105 mmHg 以上で降圧治療を要する症例を対象に、入院後 24 時間の血圧と患者転帰の関連を調べる。その成績を多施設共同研究の立案に反映させる。

(2) 全国 web アンケート調査

日本脳卒中学会、日本神経学会、日本脳神経外科学会の認定施設、計 1424 施設に、急性期脳出血患者への血圧管理の実態を尋ねる web アンケート（資料 2-a）を、文書で依頼する。回収した回答結果を中央事務局で解析する。

(3) 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

研究目的・方法・中間解析結果を、この総合研究報告に記すと同時に、資料 2-b に詳述する。

上記の web アンケートで得られたわが国の標準的な超急性期脳出血症例に対する降圧療法が安全かつ有効であることを検証することを目的に、分担研究者が所属する 10 施設で前向き多施設共同観察研究を行う。研究計画書を資料 2-c に示す。

i. 対象

分担研究者が所属する 10 施設で

2009年(倫理委員会承認後)以降に入院した、20歳以上の天幕上脳出血症例のうち、入院時SBPが180mmHgを超え、発症3時間以内にニカルジピン持続静注による降圧治療を開始した、最大200例。

ii. 方法

治療開始後24時間は、目標SBPを120~160mmHgに設定して、ニカルジピン持続静注による降圧治療を継続する。調査項目を資料2-dに示す。主要評価項目は「治療開始から72時間後の症状進行(National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS]スコアが入院時よりも4点以上増加した場合)」と「24時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用出現(過度の降圧や脳梗塞発症、静脈炎、血液所見異常など)」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」、「降圧目標域到達後に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(入院時と24時間後のCTでの血腫量を比べて33%を超える血腫量の増加)」、「3か月後の死亡」、「3か月後の予後不良(modified Rankin Scale [mRS]: 4~6)」である。既往文献から各評価項目の発現予測値を算出し、研究結果と比較する。

(4) 米国 ATACH 試験主任研究者との 研究打ち合わせ・合同会議

超急性期脳出血症例への降圧手段や降圧目標は、海外でも確立していない。超急性期の積極的降圧の有効性を検討する目的で、中豪韓を中心とする多施設共同介入試験 Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT)と米国を中心とする多施設共同介入試験

Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)が進行中であり、ともにパイロット試験を終えて本研究を開始している。ATACHを企画運営している Adnan Qureshi 教授(Minnesota 大学)、Yuko Palesch 教授(South Carolina 大学)と複数回の研究打ち合わせおよび合同会議を行い、近い将来の日米共同研究の実現を図る。

「3: 急性脳主幹動脈閉塞症の実態 に関する後ろ向き多施設共同研究」

研究計画書を資料3-aに示す。

i. 対象

当班および循委20公-2坂井班の分担研究者が所属する施設で、2005年10月から2009年6月に入院した、発症24時間以内の主幹脳動脈(頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈、後大脳動脈)閉塞病変を伴う急性脳梗塞患者。

ii. 方法

中央事務局(国循、神戸市立医療センター中央市民病院)が各研究班員の意見を集約して作成した調査票(資料3-b)を電子媒体で各班員に配布する。各班員は、所属施設の対象症例のデータを登録後に中央事務局に返却する。主な評価項目は「入院90日後の日常生活自立度」、「調査期間中の全脳卒中入院における脳主幹動脈閉塞症の割合」、「調査期間中の虚血性脳卒中入院における脳主幹動脈閉塞症の割合」、「閉塞血管と転帰の関係」、「治療前NIHSSと転帰の関係」である。

「4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究」

(1) 全国アンケート調査

登録研究に先行して、全国アンケート調査を行う。共同研究 2-(2)におけるアンケートを実施した際に追加アンケート調査への協力に同意した施設に、非弁膜症性心房細動に対してワルファリン内服を行っていた患者が脳出血を発症した際の、抗凝固療法再開を含めた診療方針を尋ねるアンケート（資料 4-a）を、文書で依頼する。回収した回答結果を、中央事務局（国循）で解析する。

(2) 多施設共同前向き登録研究

患者毎の背景要因や脳出血の性状に応じた診療方針を調べる目的で、分担研究者が所属する 10 施設で多施設共同前向き観察研究を行う。ワルファリン内服中に脳出血を発症した患者の抗血栓療法再開の実態と、再開が患者転帰に及ぼす影響を、明らかにする。研究計画書を資料 4-b に示す。

i. 対象

分担研究者が所属する 10 施設でワルファリン内服中に発症し、3 日以内に入院した、急性期脳出血患者（性別・年齢の制限なし、目標 100 症例）。急性期に脳外科手術を受けた症例を含む。

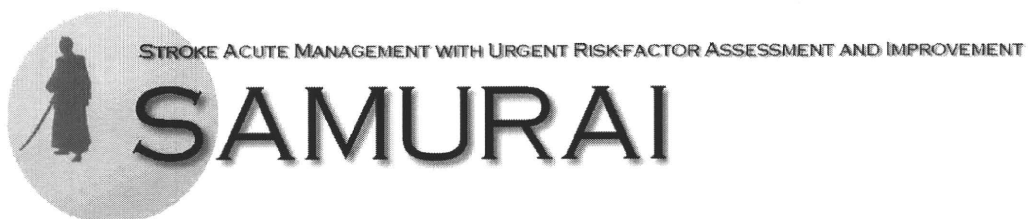
ii. 方法

中央事務局が各研究班員の意見を集約して作成した調査票（資料 4-c）

を電子媒体で各班員に配布する。各研究班員は、所属施設の対象症例のデータを登録後に中央事務局に返却する。主な評価項目は参加施設における、調査期間中の急性期脳出血患者総数、そのうちのワルファリン内服者数、患者背景、脳出血入院時の性状、PT-INR の是正、抗血栓療法再開の有無と再開時期、再開時期の判断根拠、再開時の薬物選択、目標 PT-INR、再開抗血栓療法による有害事象などである。転帰として、退院時および 3 か月後・1 年後の自立度（mRS）、3 か月（1 年）以内の死亡、3 か月（1 年）以内の脳卒中再発（出血、虚血）、脳以外の血栓症（動脈・静脈）や出血合併症を調査する。

（倫理面への配慮）

共同研究 1, 3 において、研究対象者の人権の擁護のために、データを登録する前に研究の内容、目的および方法を含めて施設内の掲示板に掲示する。登録データは個人情報をも特定できないものとし、研究者により厳重に保護される。共同研究 2-(2), 4-(1) のアンケート調査で、患者個人を特定するような設問を設けない。2-(3), 4-(2) において、添付説明文書にて本研究の目的、実施方法、その利益と不利益について十分説明し、患者または家族等の代諾者の同意を得られた場合に実施する。



C. 研究結果

「1 : rt-PA 患者登録研究」

(1) パイロット研究

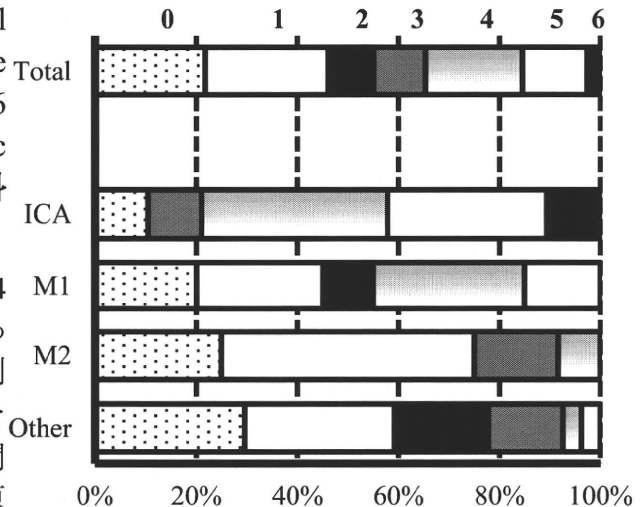
研究成果は、原著論文として掲載された (Nakashima T, et al: Arterial occlusion sites on MRA influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischemic stroke. Int J Stroke 2009;4:425-431、資料 1-c)。その概要を記す。

研究期間に rt-PA 静注療法を受けた 94 例のうち、発症前 mRS が 2 以上であった 5 例と MRI が禁忌であった 11 例を除く 78 例 (女性 19 例、71±9 歳) を研究対象とした。発症～治療開始時間は 136±27 分で、臨床病型として心原性脳塞栓症が 51% を占め、MRA での閉塞血管は内頸動脈 24%、中大脳動脈主幹部 26%、同分枝 15% であった。ASPECTS は CT, MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted image: DWI) (10 点法) とも中央値 9、四分位値 8~10 であった。

rt-PA 投与に伴い、NIHSS 中央値は投与前 12 から、投与終了直後 9、1 時間後 9、24 時間後 7.5、3 週間後 3 に改善した。24 時間で 8 点以上の NIHSS 値減少、または 24 時間後の NIHSS 値 0 を早期改善と定義すると、19 例 (24%) が早期改善に該当した。早期改善に関連する臨床要因を多変量解析で求めると、内頸動脈閉塞、DWI での ASPECTS6 以下、NIHSS 低値が有意な負の相関関係を示した。また、3 か月後に 2 例 (2%) が死亡し、36 例 (46%) が mRS 0-1 を呈した。mRS 0-1 に関連する臨床要因を多変量解析で求めると、内頸動脈閉塞と DWI での ASPECTS6 以下が有意な負の相関関

係を示した。

《MRA で同定した血管閉塞部位毎の 3 か月後の mRS》



《早期改善しないことへの関連要因》

	Odds比	95%CI	P値
年齢, 毎 10 歳	0.94	0.34 - 2.48	0.901
男性	0.38	0.05 - 1.99	0.279
高血圧	0.35	0.05 - 1.80	0.244
現在の喫煙	4.83	0.83 - 42.22	0.104
抗血栓療法歴	0.26	0.06 - 1.09	0.075
内頸動脈閉塞	11.82	1.73 - 142.7	0.025
DWI-ASPECTS ≤6	15.23	1.88 - 351.5	0.028
NIHSS, 毎 1 点	1.24	1.08 - 1.47	0.005

《mRS 2-6 への関連要因》

	Odds比	95%CI	P値
年齢, 毎 10 歳	0.96	0.44 - 2.06	0.911
男性	0.59	0.12 - 2.73	0.496
高血圧	3.99	1.02 - 18.56	0.058
心房細動	2.41	0.69 - 9.17	0.175
現在の喫煙	4.03	0.98 - 19.27	0.063
抗血栓療法歴	0.29	0.07 - 1.09	0.078
内頸動脈閉塞	15.84	3.12 - 128.6	0.003
DWI-ASPECTS ≤6	15.62	1.78 - 410.1	0.034

(2) 多施設共同後ろ向き観察研究

i) 全体成績

研究成果は、原著論文として掲載された (Toyoda K, et al: Routine use of intravenous low-dose rt-PA in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. Stroke 2009;40:3591-3595、資料 1-d)。その概要を記す。

rt-PA 静注療法を受けた 600 例 (女性 223 例、72±12 歳、治療前 NIHSS 中央値 13) において、36 時間以内の症候性頭蓋内出血 (NIHSS 1 点以上の増悪) を 3.8% (95% CI 2.6 – 5.7) に、3 か月以内の死亡を 7.2% (5.4 – 9.5) に、3 か月後の完全自立 (mRS 0-1) を 33.2% (29.5 – 37.0) に認め、欧州基準に合わせて患者を限ると 40.6% (35.9 – 45.5) が完全自立した。背景要因で補正した後に、若齢、初期軽症、内頸動脈閉塞を伴わないこと、早期虚血所見軽度、治療前に降圧を要しないことの 5 項目が 3 か月後の完全自立に関連し、心不全と入院時血糖高値が死亡に関連した。

《研究対象600例の脳梗塞性状》

主要血管閉塞部位	546 例
内頸動脈	91 (16.7%)
中大脳動脈水平部	159 (29.1%)
中大脳動脈分枝	108 (19.8%)
心原性脳塞栓症	380 (63.3%)
ASPECTS (CT)	10 (8-10)
ASPECTS (DWI)	8 (7-10)
発症-治療開始時間(分)	145 (121-166)
rt-PA 前の降圧薬静注	164 (27.6%)
エダラボン併用	502 (83.7%)

※例数 (%) または中央値 (四分位値)

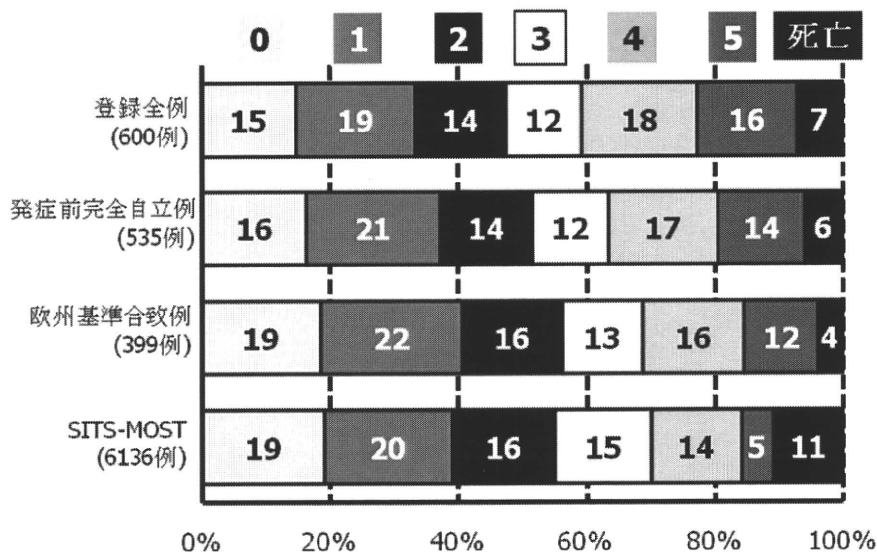
《3か月後mRS 0-1に関連する要因》

	OR	95%CI	P値
年齢, 毎 10 歳	0.74	0.59 – 0.91	0.006
NIHSS, 毎 1 点	0.92	0.88 – 0.95	<0.001
内頸動脈閉塞	0.27	0.11 – 0.61	0.003
ASPECTS(CT), 毎 1 点	1.25	1.06 – 1.51	0.013
rtPA 前静注降圧	0.38	0.21 – 0.67	0.001

《3か月後死亡に関連する要因》

	OR	95%CI	P値
心不全	5.90	2.74 – 12.27	<0.001
血糖, 毎 1 mmol/L	1.14	1.03 – 1.26	0.015

《3 か月後の mRS》



ii) サブ解析

全分担研究者が、本研究のサブ解析を行った。このうち平成 23 年度末までに、5 編が英文誌、1 編が邦文誌に、いずれも原著論文として掲載された。他にも多くの研究が国際学会、国内学会に発表され、論文作成中である。各研究者の成果は、平成 20~22 年度総括・分担研究報告書の分担研究報告欄に詳述されている。このうち平成 22 年度報告書における分担研究者報告の要旨を、資料 5-a に纏める。また資料 5-b, c に国際学会・国内学会での発表内容の一覧と演題抄録を纏める。

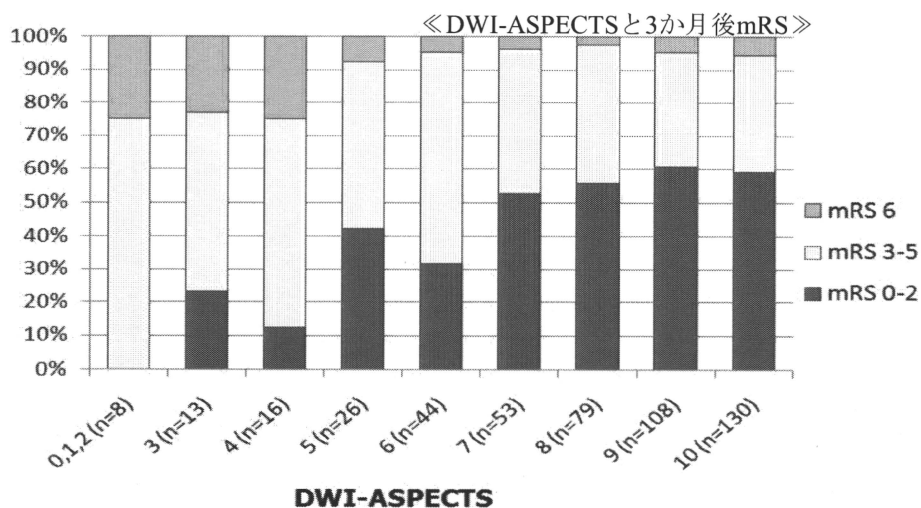
ここではその概要を記す。

ii-a) 早期虚血変化

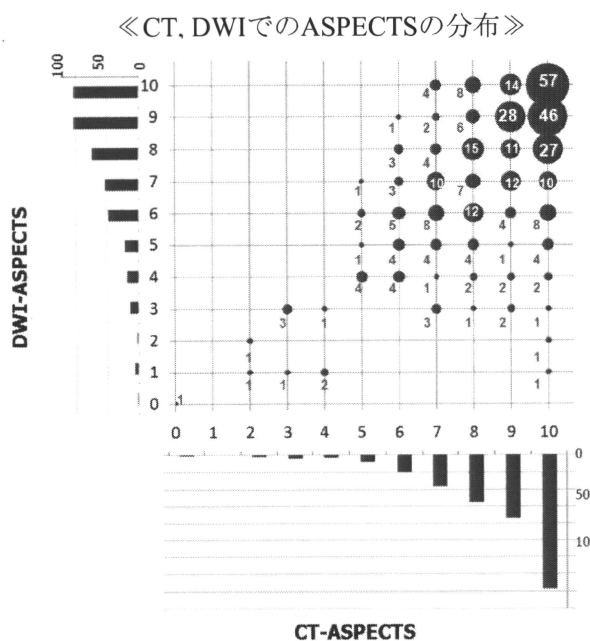
柘津(国循)が担当し、研究成果は原著論文として掲載された(Nezu T, et al: Pre-treatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. Neurology 2010;75:555-561, 資料 1-e; Nezu T, et al: Early ischemic change on CT versus DWI for stroke patients receiving intravenous rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA Registry. Stroke 2011, in press, 資料 1-f)。概要を記す。

発症前mRS 0-2で、かつ投与前のMRI拡散強調画像(DWI)所見が解析可能であった477例において、DWI-ASPECTS(10点法)の中央値は8(IQR 7-10)であった。この477例のうち15例(3.1%)に治療後36時間以内の症候性頭蓋内出血(NIHSSで4点以上の増悪)を認め、3か月後に245例(51.4%)がmRS 0-2、29例(6.1%)が死亡した。mRS 0-2の患者はmRS 3-6の患者に比べてASPECTSが高く(中央値9対8, $p < 0.001$)、ROC分析でmRS 0-2を予測する至適ASPECTSは7以上であった。変数減少法を用いた多変量解析で、ASPECTS ≥ 7 はmRS 0-2に有意に関連した(OR 1.85, 95% CI 1.07-3.24)。同様にASPECTS ≤ 4 は死亡に(OR 3.61, 95% CI 1.23-9.91)、ASPECTS ≤ 5 は症候性頭蓋内出血に有意に関連した(OR 4.74, 95% CI 1.54-13.64)。以上のように、対象患者においてDWI-ASPECTSが3か月後転帰を予測する良い指標となった。

この477例のうち、中大脳動脈領域の初発脳梗塞患者360例を対象に、CTとDWIの早期虚血変化を比べると、両者の撮像開始時間の差は中央値19分で、



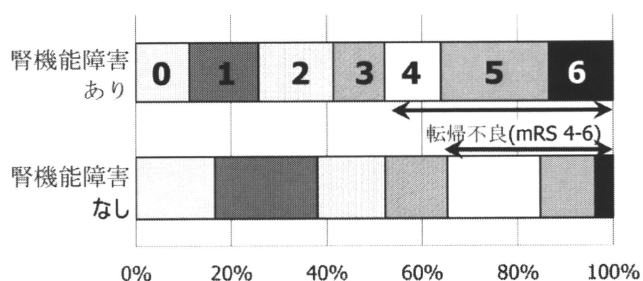
ASPECTSはDWIが平均0.92 (95% CI 0.74-1.10) 低かった。ROC分析で3か月後のmRS 0-2を予測するCT-ASPECTSのAUCは0.621 (95% CI 0.564-0.674)、同じくDWI-ASPECTSのAUCは0.639 (95% CI 0.580-0.694) であった。



(SAMURAI) rt-PA Registry. Eur Neurol 2011, in press, **資料1-h**)。概要を記す。

緊急入院時の血中クレアチニン値から推算した糸球体濾過率が60 ml/min/1.73m²未満の場合を腎機能障害ありと判定すると、発症前mRS 0-3の578例中186例 (32.2%) が該当し、多変量解析によって腎機能障害は36時間以内のすべての脳出血(OR 1.81, 95%CI 1.16-2.84, p=0.009)、症候性頭蓋内出血(2.64, 1.10-6.56, p=0.031)、3か月後のmRS 4-6 (1.55, 1.01 - 2.38, p=0.046)、3か月後の死亡 (2.94, 1.38 - 6.42, p=0.006)に独立して有意に関係した。

《腎機能障害の有無と3か月後mRS》

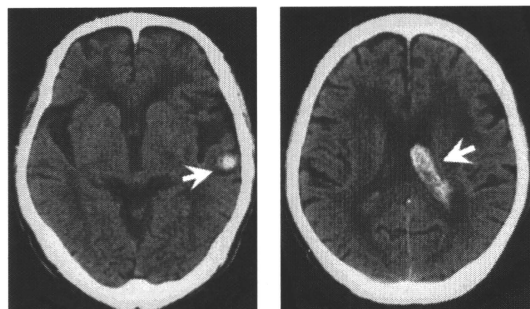


ii-b) 腎機能障害

永沼 (熊本労災病院) が担当し、研究成果は原著論文として掲載された (Naganuma M, et al: Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcomes 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, **資料1-g**; Naganuma 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

腎機能障害患者のうち4例は維持血液透析患者であり、1例は透析中、1例は透析終了直後に脳梗塞を発症した。1例がrt-PA投与後に無症候性の異所性頭蓋内出血を発症し、3か月後のmRSは0が1例、2が2例、4が1例であった。

《透析患者の異所性頭蓋内出血》



ii-c) 心房細動患者におけるCHADS₂スコア

古賀 (国循) が担当し、研究成果は原著論文として掲載された (Koga M, et al: CHADS₂ 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, Epub ahead of print, **資料1-i**)。概要を記す。

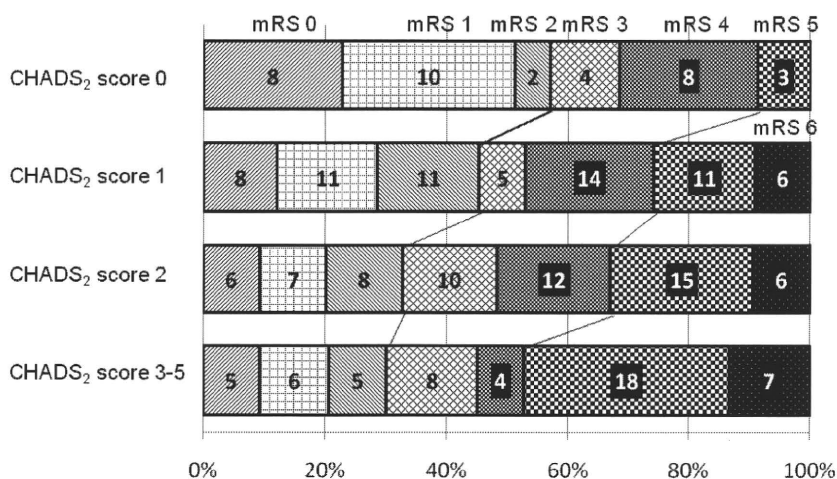
CHADS₂スコアは、心房細動患者の塞栓症リスクを定量的に判定する尺度であるが、同スコアがrt-PA治療成績の予測尺度となり得ないかを調べた。発症前mRS 0-2で、かつ心房細動を有する218例において、脳梗塞発症前のCHADS₂スコアは中央値2で、分布は0: 35例、1: 66例、2: 64例、3: 29例、4: 19例、5: 5例、6: 0例であった。3か月後のmRS 0-2の頻度は、CHADS₂スコア0: 57.1%、1: 45.5%、2: 31.3%、3-5: 28.3%で、同スコアはmRS 0-2に独立して有意な負の関係を示した (OR 0.72, 95%CI 0.55-0.93, p=0.015)。同じくmRS 5-6に独立して有意な正の関係を示した (1.58, 1.21-2.11, p=0.001)。

ii-d) スタチン、脂質値

岡田・牧原 (NHO九州医療センター) が担当し、スタチン服用に関する研究成果は原著論文として掲載された (牧原典子、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: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry、臨床神経学 2010;40:225-231、**資料1-j**)。また脂質値に関する研究成果は、International Stroke Conference 2011などで発表された。概要を記す。

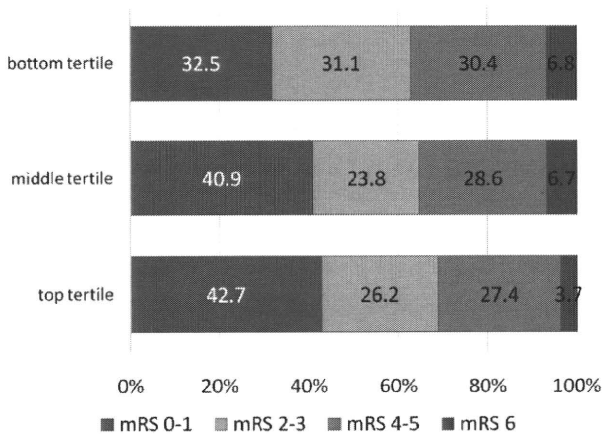
脳梗塞発症前に67例 (11.2%) が、急性期に60例 (10.0%) がスタチンを服用した。頭蓋内出血を119例 (19.8%) に合併したが、スタチンの発症前服用との関連は見られなかった (OR 1.46; 95%CI 0.76-2.81)。3か月後の完全自立患者 (mRS 0-1) は199例 (発症前mRS 0-1の535例中37.2%) で、スタチンの発症前・急性期服用との関連は見られなかった (各々OR 1.05, 95%CI 0.55-2.01; OR 1.31, 95%CI 0.66-2.59)。

《CHADS₂スコアと3か月後 mRS》



一方で、入院時の血中脂質諸値のうちHDLコレステロールのみが、3か月後のmRS 0-1に独立して有意に関係した(1 mmol/L毎にOR 1.89, 95% CI 1.07 - 3.32, p=0.028)。

《入院時HDLコレステロール値で患者を三分した場合の群毎の3か月後mRS》



ii-e) 急性期血圧

苅尾・滑川 (自治医科大学) が担当し、第35回日本脳卒中学会総会 (2010年) などで発表した。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) の割合が高かった(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)。

《入院時SBPと3か月後転帰不良》

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)	

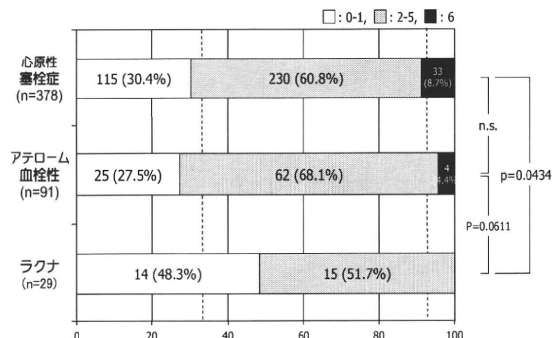
年齢, 性別, BMI, HT・DM・HL・AF・CHF合併症の有無を補正

遠藤 (国循) はrt-PA開始後24時間の血圧変動を最大値と最小値の差、標準偏差、successive variabilityで表し、いずれも3か月後の転帰良好や死亡と有意に関連することを、European Stroke Conference 2011などで発表する。

ii-f) 脳梗塞病型と閉塞脳動脈病変

中川原・上山 (中村記念病院) が担当し、第35回日本脳卒中学会総会 (2010年) などで発表した。臨床病型のうちラクナ梗塞群の3か月後転帰が最も良好で、心原性脳塞栓症とアテローム血栓性梗塞の転帰はほぼ同等であった。

《亜病型と3か月後mRS》



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。この関係は心原性脳塞栓症で認められたが、アテローム血栓性梗塞では認められなかった。梗塞出現部位では、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性梗塞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、アテローム血栓性梗塞では穿通枝梗塞も不良であった。閉塞血管病変では、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性梗塞ともに内頸動脈(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、心原性脳塞栓症では、脳底動脈(BA)閉塞症の転帰が不良であった。心原性脳塞栓症、ATBI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。

また宮城(国循)が脳底動脈閉塞25例の臨床像と転帰を調べ、World Stroke Congress 2010などで発表した。脳底動脈閉塞患者は中大脳動脈閉塞患者と比べて24時間以内にNIHSS 8以上の改善を示す例が多く(56.0%対25.9%)、3か月後のmRS 0-2の頻度(24.0%)も欧米の既報と比べて比較的高かった。

同じく宮城(国循)が初診時にMRAで脳動脈閉塞の同定されない89例の転帰を調べ、閉塞がある327例と比べて3か月後のmRS 0-1の頻度が高いが、NIHSS値などで補正した後には有意差がなくなることを、International Stroke Conference 2011などで発表した。

ii-g) rt-PA 静注療法開始後 24 時間以内の抗血栓療法

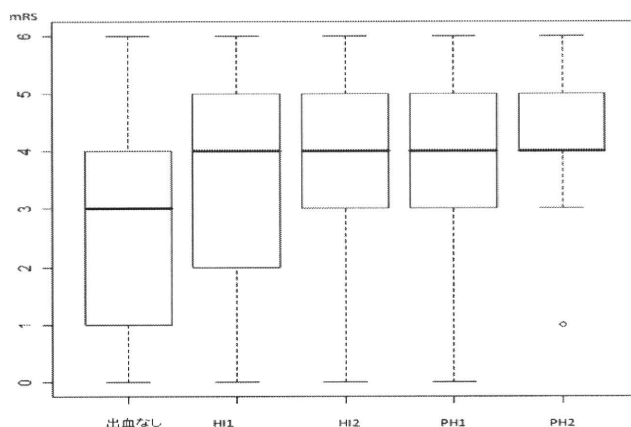
古井(広南病院)が担当し、第52回日本神経学会学術大会(2011年)などで報告する。rt-PA静注療法開始後24時間以内の抗血栓療法は本来禁忌であるが、様々な理由で52例(8.7%)に用いられ、このうち9例が多剤併用であった。IV rt-PA前の臨床指標では、非施行群に比較して施行群では、女性が有意に多く、投与前のASCPECT-CTおよびASCPECT-DWIが有意に高く、責任病変部位は穿通枝に有意に多かった。治療直前のNIHSSを含めて、これら以外の指標に差はなかった。IV rt-PA後の臨床指標では、施行群において72時間以内のインスリン使用が有意に少なかった。これ以外では、36時間以内の脳出血、出血の程度(出血性変化か塊状出血か)、症候性出血、治療後のNIHSS、3ヶ月後のmRSを含む全ての指標で、施行群と非施行群に差はなかった。

古井・板橋(広南病院)は、本研究とウロキナーゼによる局所線溶療法を行ったMELT(Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial)-Japanの中大脳動脈閉塞症例(68±7歳, 男性67%, 全例がM1-2閉塞)を比べて、3か月後のmRS 0-1の頻度がほぼ同等であることを、第36回日本脳卒中学会総会(2011年)で発表する。また古井・佐藤(広南病院)は、NIHSS 4以下の軽症脳梗塞41例の治療成績を調べ、49%が治療前に閉塞血管を確認できており、また74%が3か月後のmRS 0-1であることを、第36回日本脳卒中学会総会(2011年)で発表する。

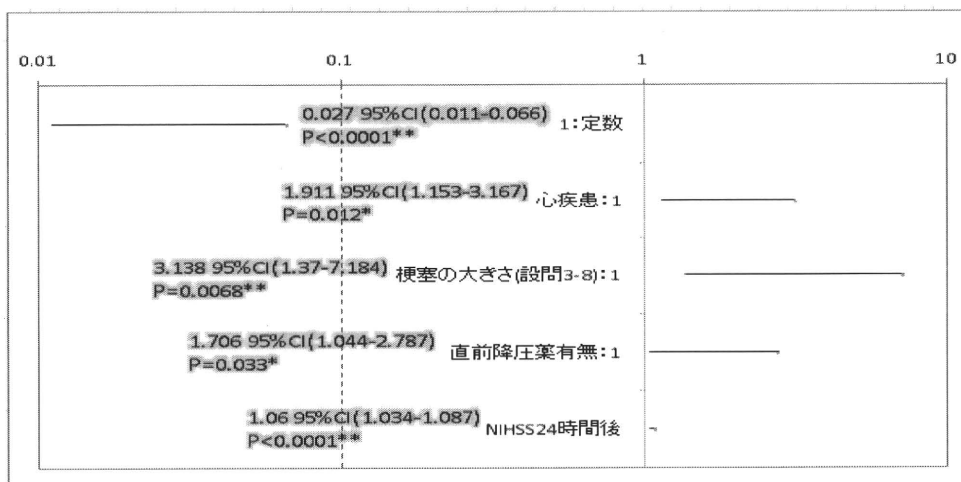
ii-h) 治療後の頭蓋内出血発症

塩川・西山（杏林大学）が担当し、European Stroke Conference（2010年）などで報告した。119例（19.8%）が36時間以内に頭蓋内出血を認め、うち30例がPH I、21例がPH IIで、23例（3.8%）がNIHSS 1以上進行した症候性頭蓋内出血であった。頭蓋内出血発症に、心原性脳塞栓症、DWI-ASPECTS低値、投与直前の降圧薬静注などが関係した。

《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》



《脳出血に関連する因子
（ロジスティック回帰分析）》



《週末効果と3か月後mRS 0-1
（ロジスティック回帰分析）》

（次頁 ii-I, 成果）

