

Table 1 Clinical characteristics.

	Pre-stroke statin use			Post-stroke statin use		
	User (N=67)	Non-user (N=533)	p value	User (N=60)	Non-user (N=540)	p value
Age (years)	72 ± 9	72 ± 12	0.730	69 ± 11	72 ± 12	0.105
Women	23 (34.3%)	200 (37.5%)	0.610	22 (36.7%)	201 (37.2%)	0.933
Hypertension	53 (79.1%)	313 (58.7%)	0.001	44 (73.3%)	322 (59.6%)	0.039
Diabetes mellitus	22 (32.8%)	88 (16.5%)	0.001	22 (36.7%)	88 (16.3%)	<0.001
Dyslipidemia	47 (70.1%)	78 (14.6%)	<0.001	28 (46.7%)	97 (18.0%)	<0.001
Coronary artery disease	24 (35.8%)	53 (9.9%)	<0.001	13 (21.7%)	64 (11.9%)	0.031
Previous ischemic stroke	15 (22.4%)	94 (17.6%)	0.342	18 (30.0%)	91 (16.9%)	0.012
Pre-stroke medications						
Antithrombotics	43 (64.2%)	182 (34.1%)	<0.001	27 (45.0%)	198 (36.7%)	0.206
Antihypertensives	50 (74.6%)	215 (40.3%)	<0.001	31 (51.7%)	234 (43.3%)	0.218
Antidiabetics/insulin	14 (20.9%)	38 (7.1%)	<0.001	9 (15.0%)	43 (8.0%)	0.066
Edaravone	52 (77.6%)	450 (84.4%)	0.155	58 (96.7%)	444 (82.2%)	0.004
Baseline NIHSS *	12 (7-18)	13 (8-19)	0.414	10 (6-15)	13 (8-19)	0.003
Findings on admission						
sBP (mmHg)	150 ± 22	150 ± 20	0.762	153 ± 20	150 ± 20	0.262
dBP (mmHg)	80 ± 16	82 ± 15	0.455	82 ± 16	81 ± 15	0.879
Blood glucose (mg/dl)	135 ± 43	137 ± 48	0.764	145 ± 59	136 ± 46	0.151
HbA1c (%) *	5.7 (5.3-6.5)	5.4 (5.2-5.8)	0.005	5.8 (5.3-6.6)	5.4 (5.1-5.8)	<0.001
T-Chol (mg/dl)	183 ± 33	190 ± 41	0.238	204 ± 40	187 ± 40	0.003
Triglyceride (mg/dl)	129 ± 99	114 ± 74	0.137	150 ± 87	112 ± 75	<0.001
HDL-C (mg/dl)	50 ± 14	52 ± 15	0.284	50 ± 14	52 ± 15	0.275
LDL-C (mg/dl)	106 ± 31	115 ± 34	0.050	128 ± 35	112 ± 33	<0.001
ASPECTS ≤ 7 **	11 (18.0%)	86 (19.5%)	0.779	6 (12.0%)	91 (20.2%)	0.165

* Median (interquartile range)

** 501 patients whose ASPECTS were available were included, including 61 pre-stroke statin users and 50 post-stroke statin users.

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, sBP = systolic blood pressure, dBP = diastolic blood pressure, T-Chol = total cholesterol, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score.

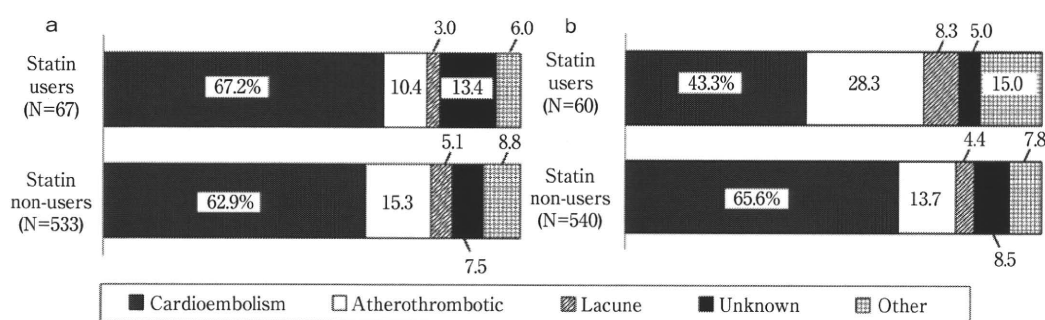


Fig. 1 Ischemic stroke subtype by pre- and post-stroke statin use.

a. Pre-stroke statin use.

There was no difference in ischemic stroke subtype between pre-stroke statin users and non-users ($p=0.293$).

b. Post-stroke statin use.

Cardioembolism was less common in statin users within 72 h after IV rt-PA than in non-users ($p=0.001$).

少なかった (11.3% vs. 23.2%, $p=0.002$). 年齢・性別, その他の因子を調整した多変量解析では, 発症前および急性期の

スタチン服用ともに転帰に関連する独立因子とはならなかったが (OR 1.05; 95% CI 0.55~2.01, $p=0.879$), (OR 1.31; 95%

Table 2 Predictors of intracranial hemorrhage and clinical outcome at 3 months (univariate analysis).

	ICH			Symptomatic ICH			Clinical outcome at 3 months		
	Presence (N=119)	Absence (N=481)	p value	Presence (N=23)	Absence (N=577)	p value	mRS < 1 (N=199)	mRS ≥ 2 (N=336)	p value
Age (years)	72 ± 10	72 ± 12	0.579	72 ± 8	72 ± 12	0.961	67 ± 13	73 ± 10	<0.001
Women	42 (35.3%)	181 (37.6%)	0.637	6 (26.1%)	217 (37.6%)	0.262	61 (30.7%)	125 (37.2%)	0.124
Cardioembolism	88 (73.9%)	292 (60.7%)	0.007	17 (73.9%)	363 (62.9%)	0.283	115 (57.8%)	216 (64.3%)	0.135
Pre-stroke statins	19 (16.0%)	48 (10.0%)	0.063	5 (21.7%)	62 (10.7%)	0.164	23 (11.6%)	40 (11.9%)	0.904
Post-stroke statins							27 (13.6%)	29 (8.6%)	0.071
Baseline NIHSS *	16 (9-20)	12 (7-18)	0.005	15 (7-20)	13 (7.5-19)	0.465	9 (6-14)	15 (9-20)	<0.001
Findings on admission									
Blood glucose (mg/dl)	143 ± 48	136 ± 47	0.124	152 ± 58	136 ± 47	0.134	132 ± 46	141 ± 47	0.033
T-Chol (mg/dl)	187 ± 38	189 ± 40	0.683	188 ± 44	189 ± 40	0.923	190 ± 38	189 ± 42	0.821
Triglyceride (mg/dl)	115 ± 99	116 ± 71	0.928	131 ± 164	115 ± 72	0.645	124 ± 86	113 ± 73	0.128
HDL-C (mg/dl)	51 ± 13	52 ± 15	0.807	52 ± 14	52 ± 15	0.886	54 ± 15	51 ± 14	0.023
LDL-C (mg/dl)	111 ± 32	115 ± 34	0.269	112 ± 42	114 ± 34	0.813	112 ± 33	115 ± 35	0.367

* Median (interquartile range)

ICH = intracranial hemorrhage, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, T-Chol = total cholesterol, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

Table 3 Effects of pre-stroke statin use on intracranial hemorrhage (multivariate analysis).

		OR (95%CI)	p value
(Unadjusted)	Pre-stroke statins	1.71 (0.97-3.04)	0.063
(Adjusted) *	Pre-stroke statins	1.46 (0.76-2.81)	0.225
	Age (per 10 years increased)	1.00 (0.80-1.26)	0.998
	Women	0.69 (0.41-1.17)	0.167
	Cardioembolism	2.04 (1.19-3.51)	0.009
	Baseline NIHSS (per 1 point increased)	1.03 (0.99-1.07)	0.078
	Blood glucose (per 10 mg/dl increased)	1.05 (1.00-1.09)	0.046

* Adjustment for age, sex and the other factors chosen by a backward selection procedure using $p > 0.10$ on the likelihood ratio test for exclusion.

OR = odds ratio, 95%CI = 95% confidence interval, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale.

CI 0.66~2.59, $p = 0.440$). 脂質に関連する因子の中で高 HDL-C が転帰良好に関連した (OR 1.20; 95%CI 1.01~1.42, $p = 0.035$) (Table 4).

考 察

本研究は、rt-PA 静注療法を施行された急性期脳梗塞患者を対象に、スタチンが治療後の頭蓋内出血や転帰におよぼす影響を検討した、後ろ向き観察研究である。単変量解析の結果、発症前のスタチン服用が治療後の頭蓋内出血を増加、急性期のスタチン服用が3カ月後の転帰を改善する傾向がみられたが、年齢・性別、その他の因子を調整した多変量解析ではいずれも有意な関連はみられなかった。

血栓溶解療法を施行された急性期脳梗塞患者に対する発症前のスタチン服用の影響についてしらべた近年の研究では、スタチン服用の割合は17.7~25%と報告されている⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾。本研究では11.2%とやや少なく、これは本研究で、心原性脳塞

栓症の割合が多いという病型分布の違いや、人種の違いなどが原因と考えられた。これまでの研究と同様に、本研究でも発症前にスタチンを服用している症例は、脂質異常症、虚血性心疾患のほか、高血圧や糖尿病といった複数の動脈硬化因子を合併しており、ハイリスク症例が多いことがわかった。また、急性期にスタチンの投与を受ける症例では、これらに加えて、脳梗塞再発例が多く、とくにアテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞で、抗血栓薬以外の治療薬としてスタチンが認識、選択されていることが示唆された。

血栓溶解療法(経動脈性をふくむ)と頭蓋内出血の関連についての検討では、低 LDL-C⁹⁾が症候性頭蓋内出血の危険因子 (OR 0.968; 95%CI 0.941~0.955)、発症前のスタチン服用¹⁰⁾が頭蓋内出血の危険因子 (OR 3.1; 95%CI 1.53~6.39) との報告がある。しかし、rt-PA 静注療法症例を対象とした検討⁶⁾では、スタチンや脂質値と頭蓋内出血との有意な関連はみられなかった。ただし LDL-C85mg/dl 未満の割合 (Bang ら⁹⁾33%、本研究 18%) や、スタチン服用群の高血圧合併率 (Meier

Table 4 Effects of pre- and post-stroke statin use on clinical outcome at 3 months (multivariate analysis).

		OR (95%CI)	p value
(Unadjusted)	Pre-stroke statins	0.97 (0.56-1.67)	0.904
	Post-stroke statins	1.66 (0.95-2.90)	0.071
(Adjusted) *			
Model 1	Pre-stroke statins	1.05 (0.55-2.01)	0.879
	Age (per 10 years increased)	0.74 (0.60-0.91)	0.005
	Women	0.77 (0.47-1.27)	0.308
	Cardioembolism	1.53 (0.95-2.46)	0.078
	Baseline NIHSS (per 1 point increased)	0.91 (0.87-0.94)	<0.001
	Blood glucose (per 10 mg/dl increased)	0.95 (0.91-1.00)	0.070
	HDL-C (per 10 mg/dl increased)	1.20 (1.01-1.42)	0.035
	ASPECTS ≤ 7	0.59 (0.31-1.10)	0.096
Model 2	Post-stroke statins	1.31 (0.66-2.59)	0.440

Model 1) A logistic regression model was performed including pre-stroke statins.

Model 2) A logistic regression model was performed including post-stroke statins. Independent predictors identified by a backward selection procedure were the same as in model 1.

* Adjustment for age, sex and the other factors chosen by a backward selection procedure using $p > 0.10$ on the likelihood ratio test for exclusion.

OR = odds ratio, 95%CI = 95% confidence interval, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score.

ら¹⁰⁾92.6%, Álvarez-Sabin ら⁶⁾69.2%, 本研究 79.1%) などの背景因子や治療法がそれぞれの研究でことなっていることから単純な比較はできない。

スタチンは出血性梗塞と相関する MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) の活性化を抑制することが動物実験で報告されている¹¹⁾¹²⁾。MMP-9 は、脳虚血によって活性が上昇し、血管内皮細胞を傷害して血液脳関門の破綻をひき起こすと考えられる。rt-PA の投与によってさらに MMP-9 活性が増強され、出血性変化が助長されるが、スタチンはこれを抑制することで、出血性梗塞に保護的に作用する可能性がある。一方で、スタチンは内因性 t-PA を上昇させ、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) を抑制して抗凝固作用を示すことが報告されている¹³⁾。観察研究では、スタチンが血栓溶解療法後の再開通率を上昇させるとの報告があり¹⁴⁾、閉塞血管の再開通は、時期によっては頭蓋内出血の危険因子となる¹⁵⁾。スタチンは頭蓋内出血に対して保護する作用、助長する作用の両面をもつ可能性があり、再開通の有無や時期などとの関連もふくめた検討が望まれる。

また、スタチンが脳梗塞の転帰を改善することは、多くの臨床研究で示されている^{3)~5)}。実験的には、スタチンの投与によって、梗塞巣が縮小、脳血流量が増加し、神経症候が改善することが観察されており、eNOS (endothelial nitric oxide synthase) の発現増強を介した血管新生や神経形成の促進作用によるものと考えられている¹⁶⁾¹⁷⁾。rt-PA 静注療法症例においても、スタチンは3カ月後の転帰を改善することが報告され⁶⁾、多面的作用の効果が期待されたが、本研究では、発症前のスタチン服用と3カ月後の転帰に明らかな関連はみとめられなかった。急性期のスタチン服用においては、単変量解析で良好

な転帰と関連する傾向がみられたが、多変量解析の結果、独立因子とはならず、急性期のスタチンが非心原性脳梗塞やより軽症例に多くもちいられていることが交絡因子であったと考えられた。また、発症前からのスタチン継続例(31%)が少ない点も、転帰との関連に影響を与えた可能性がある。本研究ではスタチン継続の有無については、症例数が少ないため検討をおこなっていないが、脳梗塞発症当日からのスタチン継続による転帰への好影響も報告されている¹⁸⁾。

本研究の限界として、スタチン服用群と非服用群間で背景因子に差がある点が挙げられる。これについては多変量解析をおこなって他の因子の調整を試みたが、背景因子の偏りが結果に影響した可能性は否定できない。また、スタチン服用者の割合が少なく、統計学的検討に症例数が十分でない点やスタチンの種類の詳細についての情報が少ない点も本研究の限界であり、今後、スタチンの種類や継続もふくめ、大規模な前向き研究での更なる検討が期待される。

今回の多変量解析では、頭蓋内出血において心原性脳塞栓症と血糖が、転帰において年齢、入院時 NIHSS、HDL-C が関連因子となった。他の因子については、SAMURAI rt-PA Registry の全体成績ですでに報告されている⁷⁾。今回脂質値を検討に加えた結果、HDL-C が転帰良好の規定因子となった点だが、興味深い。Newman らは、脳梗塞患者一般において、HDL-C の低値が転帰不良と関連すると報告した¹⁹⁾。今回の対象症例における治療成績と脂質諸値の関連については、別の論文で詳述する予定である。

文 献

- 1) Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in

- stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
- 2) The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
 - 3) Marti-Fàbregas J, Gomis M, Arboix A, et al. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004;35:1117-1123.
 - 4) Reeves MJ, Gargano JW, Luo Z, et al. Effect of pretreatment with statins on ischemic stroke outcomes. *Stroke* 2008;39:1779-1785.
 - 5) Yoon SS, Dambrosia J, Chalela J, et al. Rising statin use and effect on ischemic stroke outcome. *BMC Med* 2004;2:4.
 - 6) Álvarez-Sabin J, Huertas R, Quintana M, et al. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. *Stroke* 2007;38:1076-1078.
 - 7) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009;40:3591-3595.
 - 8) Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. for the ASPECTS Study Group. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;355:1670-1674.
 - 9) Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology* 2007;68:737-742.
 - 10) Meier N, Nedelchev K, Brekenfeld C, et al. Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:1729-1737.
 - 11) Wang S, Lee SR, Guo SZ, et al. Reduction of tissue plasminogen activator-induced matrix metalloproteinase-9 by simvastatin in astrocytes. *Stroke* 2006;37:1910-1912.
 - 12) Zhang L, Zhang ZG, Ding GL, et al. Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat. *Circulation* 2005;112:3486-3494.
 - 13) Essig M, Nguyen G, Prie D, et al. 3-Hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res* 1998;83:683-690.
 - 14) Georgiadis AL, Hussein HM, Vazquez G, et al. Premorbid use of statins is associated with higher recanalization rates in patients with acute ischemic stroke undergoing endovascular treatment. *J Neuroimaging* 2009;19:19-22.
 - 15) Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al. Recanalization between 1 and 24 hours after t-PA therapy is a strong predictor of cerebral hemorrhage in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2008;270:48-52.
 - 16) Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, et al. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke* 2001;32:980-986.
 - 17) Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2437-2449.
 - 18) Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
 - 19) Newman GC, Bang H, Hussain SI, et al. Association of diabetes, homocysteine, and HDL with cognition and disability after stroke. *Neurology* 2007;69:2054-2062.

Abstract**Effects of statin use on intracranial hemorrhage and clinical outcome after intravenous rt-PA for acute ischemic stroke: SAMURAI rt-PA Registry**

Noriko Makihara, M.D.¹⁾, Yasushi Okada, M.D.¹⁾, Masatoshi Koga, M.D.²⁾, Yoshiaki Shiokawa, M.D.³⁾, Jyoji Nakagawara, M.D.⁴⁾, Eisuke Furui, M.D.⁵⁾, Kazumi Kimura, M.D.⁶⁾, Hiroshi Yamagami, M.D.⁷⁾, Yasuhiro Hasegawa, M.D.⁸⁾, Kazuomi Kario, M.D.⁹⁾, Satoshi Okuda, M.D.¹⁰⁾, Masaki Naganuma, M.D.²⁾ and Kazunori Toyoda, M.D.²⁾

¹⁾Department of Cerebrovascular Disease, Cerebrovascular Center and Clinical Research Center, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

²⁾Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center

³⁾Department of Neurosurgery and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine

⁴⁾Department of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital

⁵⁾Department of Stroke Neurology, Kohnan Hospital

⁶⁾Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School

⁷⁾Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City General Hospital

⁸⁾Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine

⁹⁾Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine

¹⁰⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

Purpose: We evaluated whether pre- and post-stroke statin use was associated with intracranial hemorrhage (ICH) and clinical outcome at 3 months after intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV rt-PA) for acute ischemic stroke.

Methods: This study enrolled 600 consecutive patients (72 ± 12 years, woman 37.2%) who received IV rt-PA at ten stroke centers that participated in the SAMURAI rt-PA Registry from October 2005 to July 2008.

Results: Statins were used prior to stroke in 11.2% and within 72 h after IV rt-PA in 10.0% of patients. One hundred nineteen patients (19.8%) developed ICH. Pre-stroke statin use was not an independent factor associated with ICH (OR 1.46; 95% CI 0.76-2.81, $p = 0.225$). Of 535 patients with a premorbid mRS ≤ 1 , 199 (37.2%) had a favorable clinical outcome at 3 months (mRS ≤ 1). Pre-stroke statin use (OR 1.05; 95% CI 0.55-2.01, $p = 0.879$), as well as post-stroke statin use (OR 1.31; 95% CI 0.66-2.59, $p = 0.440$), was not an independent predictor of outcome.

Conclusions: In patients who received IV rt-PA for acute ischemic stroke, statin use did not increase ICH after thrombolysis, nor was it associated with clinical outcome.

(Clin Neurol 2010;50:225-231)

Key words: brain infarction, thrombolysis, statin, dyslipidemia, intracranial hemorrhage

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
「多施設共同研究 1：rt-PA 患者登録研究」
本主題に関する国内治療の現状と課題
主任研究者 豊田 一則

I. rt-PA 静注療法 の四つの問題点

脳梗塞急性期内科治療の標的として、現時点では損傷神経細胞の修復よりも脳循環保持、閉塞動脈の再開による神経細胞損傷の抑止に主眼が置かれる。遺伝子組み換えによる組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA：一般名アルテプラナーゼ) を用いた超急性期の血栓溶解療法は、この目的を適え得る代表的治療法と言える。米国に 10 年近く遅れて 2005 年に国内承認されたこの rt-PA 静注療法も、承認後 5 年を過ぎて国内での推定使用件数が 30000 例を超え、今や標準治療として定着してきた。同時に、現状の治療法に対する問題点も、明らかになってきた。すなわち、(1) 0.6mg/kg の投与量は適切か、(2) 発症 3 時間以内の治療可能時間は適切か、(3) 超急性期の唯一の治療法なのか、(4) アルテプラナーゼしか使えないのか、などである。ここではとくに最初の二つの課題を検証し、今後の展望を解説する。

II. 「0.6mg/kg」は適切か？：国内外の成績の比較

rt-PA の国際標準投与量であるアルテプラナーゼ 0.9mg/kg 体重の根拠は、1990 年代に行われた幾つかの大規模臨床試験での投与量が次第に 0.9 mg/kg に収斂し、この量を用いた米国 NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) 主導による多施設共同臨床試験が成功した点によるところが大きい [1]。一方でわが国では、独自の投与量である 0.6mg/kg を用いて、第 III 相試験 J-ACT (Japan Alteplase Clinical Trial) [2] が実施され、その成功に基づいて同量での国内承認に至った。投与量設定根拠に、急性心筋梗塞における同薬の投与量の国内外での違いや、1990 年代初頭の国内臨床試験における rt-PA (デュテプラナーゼ) 投与量が挙げられるが、そもそも日本人が疫学的に頭蓋内出血を発症し易く、rt-PA の治療合併症としての頭蓋内出血発症を抑えようという考えが底流にあったと推し量れる。

国内承認条件の一つとして、規制当局から承認後 2 年間の全例使用成績調査が求められた。これに応え、全国の医療機関に広く協力を求めた観察研究 J-MARS (Japan post-Marketing Alteplase Registration Study) が実施された [3]。2005 年からの 2 年間に、1100 施設で 8313 例に rt-PA 静注療法施行されたと考えられ、そのうち 942 施設 7492 例 (女性 2836 例、中央値 72 歳、治療前 NIH Stroke Scale [NIHSS] 中央値 15) のデータを安全性の解析に、また発症前および 3 か月後の mRS が明らかな 4944 例を有効性の解析に用いた。この成果発表に先行して、本研究者は国内 10 施設共同の観察研究 SAMURAI (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement) rt-PA Registry での rt-PA 静注療法施行 600 例 (女性 223 例、72±12 歳、治療前 NIHSS 中央値 13) の治療成績を纏めた [4]。両研究の安全性評価として治療後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率と 3 か月後の死亡率を図 1 に、有効性評価として 3 か月後の modified Rankin Scale (mRS) を図 2 に、それぞれ NINDS での試験 [1]、J-ACT [2]、欧州における大規模市販後調査 SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study：6483 例、女性 2581 例、中央値 68 歳、NIHSS 中央値 12) [5] の成績と対比させて示す。J-MARS は SITS-MOST や SAMURAI と比べて、症候性頭蓋内出血がやや多いが絶対的な発現率は低く、死亡率は SITS-MOST とほぼ同等であった。また J-MARS と SAMURAI における全患者を対象とした 3 か月後の mRS 0-1 の患者 (完全自立に復する患者) はともに 33% であったが、欧州での患者適応基準に合わせて 80 歳以下、治療前 NIHSS 25 未満、糖尿病と脳梗塞既往の合併例以外などの条件を満たす患者に限ると、各々 39%、

41%となった。これらの頻度は、アルテプラゼ 0.9mg/kg を用いた SITS-MOST の成績と比べて、遜色がなかった。国内でのアルテプラゼ 0.6mg/kg による治療が、欧米と同等の有効性を持つことが示唆された。

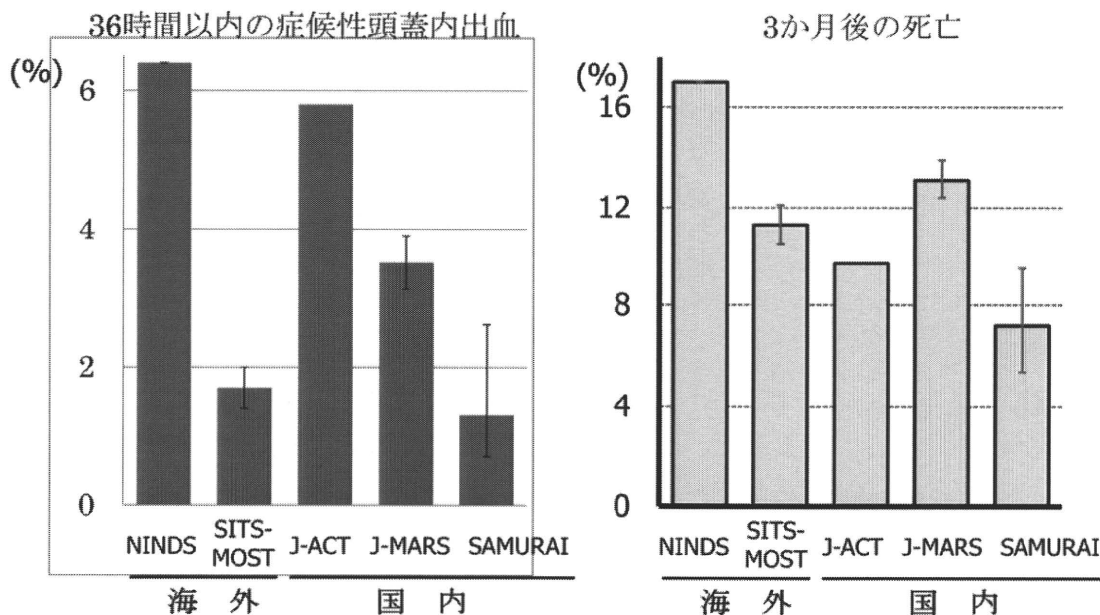


図 1. rt-PA 静注療法の安全性：国内外の臨床試験の比較
NIHSS 4 以上の増悪をもって「症候性」と定義した。
ただし NINDS は軽度の増悪も症候性とみなしている。

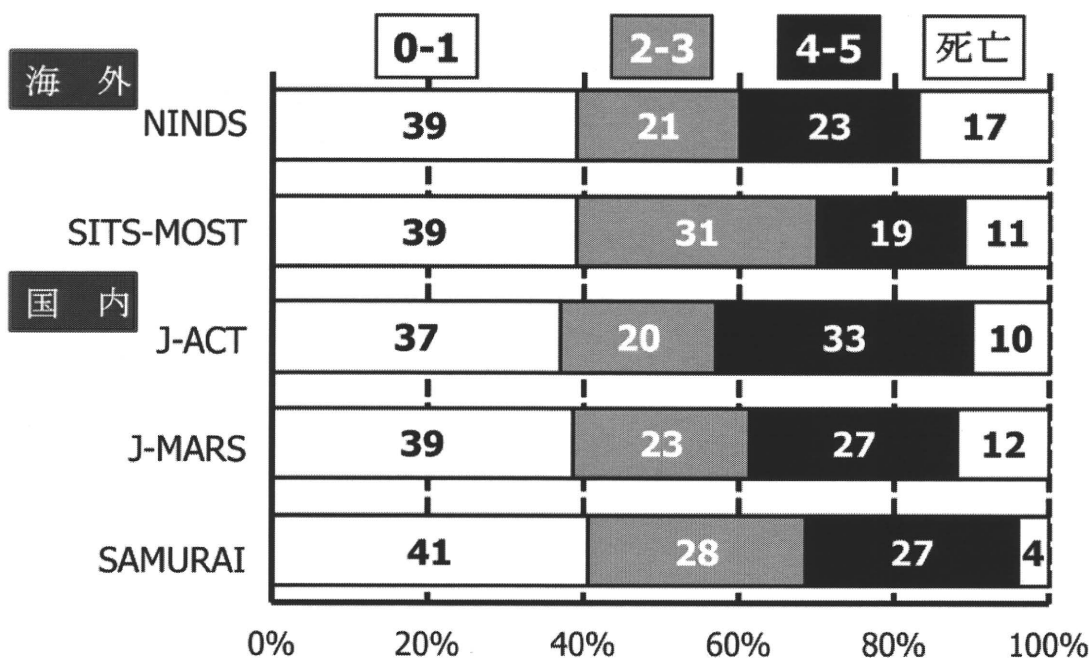


図 2. rt-PA 静注療法の有効性：国内外の臨床試験の比較
3 か月後の modified Rankin Scale を示す。
J-MARS, SAMURAI は、欧州の適応基準に合う患者に限った成績を表す。

この結果は、日本人にとって 0.6 mg/kg が閉塞脳動脈を再開通させるに十分な量であることを、示しているのであろうか。第IV相試験 J-ACT II では、MR angiography (MRA)で中大脳動脈主幹部 (M1) ないし分枝 (M2) の閉塞を認めた脳梗塞患者 58 例を対象に、rt-PA 静注療法後の閉塞動脈の再開通所見と転帰との関係が調べられた(図 3) [6]。発症 6 時間後における中大脳動脈の完全ないし部分再開通患者は 51.7%、24 時間後で 69.0%を占め、再開通患者で 3 か月後に完全自立患者 (mRS 0-1) が有意に多かった。初期重症度や CT での早期虚血所見などを含めた背景要因で補正した後も、6 時間後 (オッズ比 6.030、95% CI 1.730 – 21.011) や 24 時間後 (21.231、3.318 – 135.859) の再開通所見が 3 か月後の完全自立に独立して有意に関係した。登録患者を M1 起始後 5mm 未満の近位部閉塞、5mm 以遠の閉塞、M2 閉塞の 3 群に分けると、M1 近位部閉塞群の再開通率が他群に比べて有意に低く、M1 近位部閉塞が早期再開通しないことや 3 か月後に完全自立しないこと (オッズ比 0.082、95% CI 0.008 – 0.812) に、独立して有意に関連した[7]。海外での再開通の評価は MRA よりも超音波で行われることが多く、単純な比較は困難であるが、J-ACT II の成績は 0.6 mg/kg のアルテプラゼが一定の割合で早期再開通をもたらすことを示している。しかしながら、日本人に 0.9 mg/kg を用いた場合に、より良い成績が得られる可能性もある。両投与量を直接比べる試験の機会があれば、この課題への最適な回答が得られるであろう。

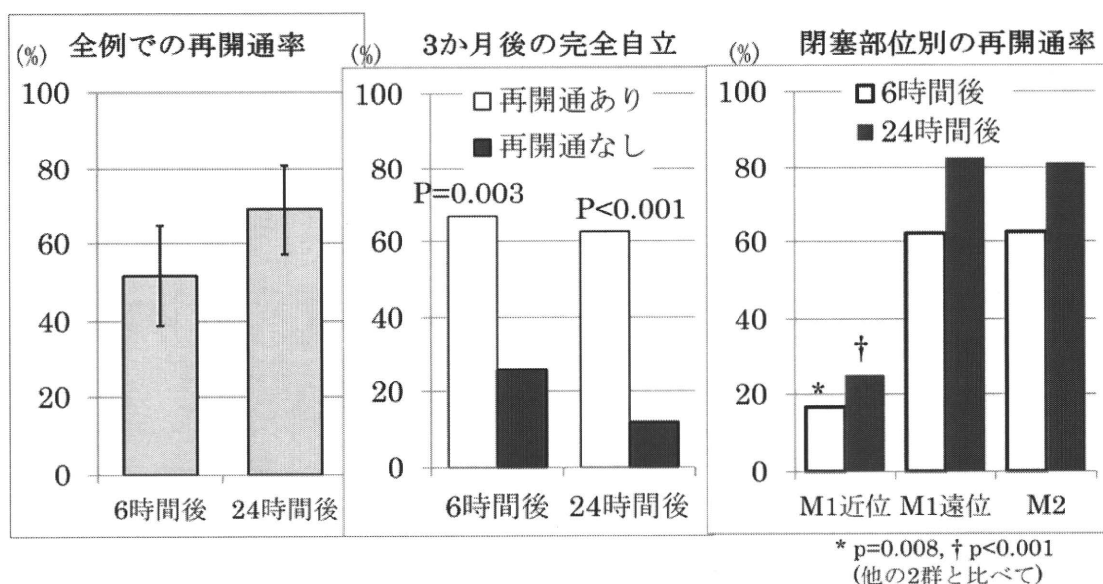


図 3.閉塞中大脳動脈の再開通率と転帰: J-ACT II
(文献 6, 7 より引用改変)

Ⅲ. 「3 時間以内」は適切か? : 治療可能時間の延長

「発症 3 時間以内の治療開始」は、rt-PA 使用時にとくに重要な規則として、厳守されている。本来虚血侵襲の程度には個体差があり、治療可能時間を一律に定めることは困難であるが、治療を標準化しある程度の安全性を確保する上では、何らかの時間設定が必要であつたろう。「3 時間」の根拠は、3 時間以内に投与開始可能な患者を対象とした NINDS 試験が治療の有効性を証明し得た一方で[1]、6 時間以内を対象とした ECASS I (European Cooperative Acute Stroke Study I)、ECASS II、ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke、ただし ATLANTIS part B は 5 時間以内) で確実な有効性を示せなかったことに由来する。これらの試験成績の統合解析を行うと、3 時間を過ぎても 4.5 時間までは有意に良好な成績を得ることがで

き、また 6 時間までは良好な転帰のオッズ比が 1 を超えることが示された [8]。Cochrane review も、6 時間までの治療開始によって 3~6 か月後の死亡ないし自立できない状態 (mRS 3-6) が有意に減ったと報告している (オッズ比 0.84、95% CI 0.75 - 0.95) [9]。上述の統合解析にさらに後述する ECASS III[10]、EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial) [11]を加えた新たな統合解析の結果を、図 4 に示す[12]。この結果によれば、発症 3~4.5 時間の rt-PA 群は偽薬群に比べて、有意に 3 か月後の完全自立者 (オッズ比 1.34、95% CI 1.06 - 1.68) や複合評価での転帰良好患者 (1.32、1.09 - 1.61) が多く、4.5~6 時間においては両群の有意差を認めなかった。

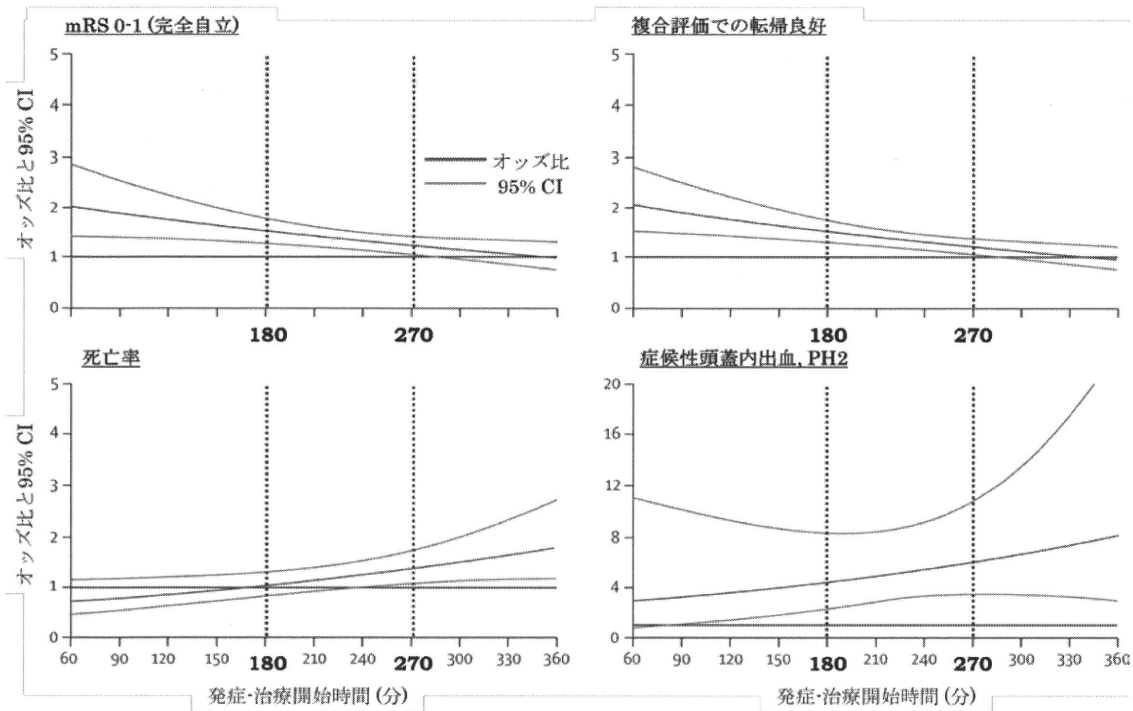
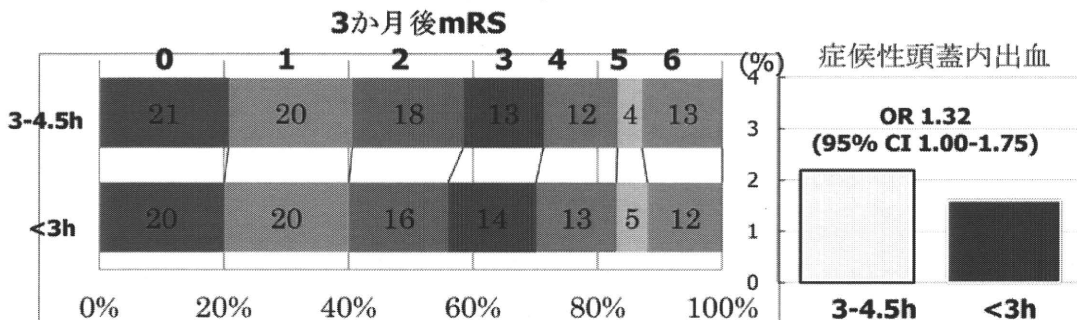


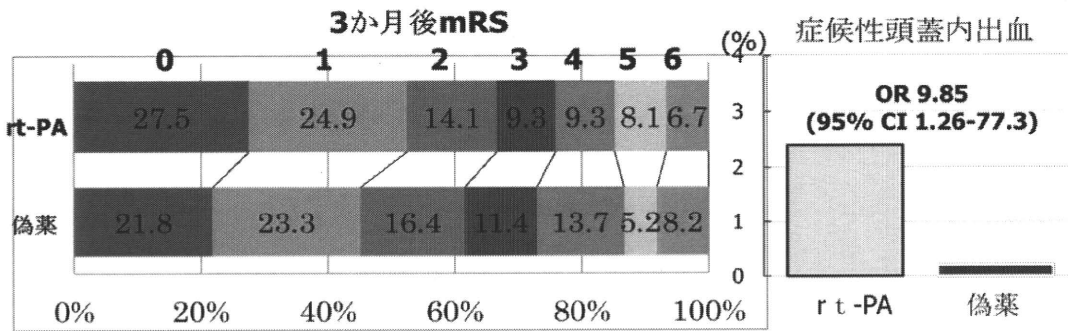
図 4.発症-治療開始時間と 3 か月後の転帰：統合解析結果

NINDS 試験、ECASS I,II,III、ATLANTIS、EPITHET の統合解析 (文献 12 より引用改変)

これらの背景に基づき、欧州では発症後 3~4.5 時間の治療開始例の成績を観察研究 (SITS-ISTR: Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry) [13]と介入試験 (ECASS III) [10]で調べた。SITS-ISTR では欧州での rt-PA 静注療法承認後に多施設共通のデータベースに登録された患者のうち 3~4.5 時間に治療開始された 664 例を、3 時間以内に治療開始された 11865 例と比べた。前者は後者に比べて有意に若く、治療前の NIHSS 値が有意に低いなど、背景因子に多少の差があるものの、症候性頭蓋内出血の頻度や 3 か月後の mRS で示された患者自立度や死亡率に、有意な差を認めなかった (図 5)。



ECASS III では3～4.5時間に治療を始められる821例をrt-PA治療群と偽薬群に無作為に割りつけた。rt-PA群で治療前のNIHSS値が有意に低く脳卒中既往例が有意に少ないなど、二群がやや不均質であったものの、3か月後に完全自立に至った患者(mRS 0-1)はrt-PA群で有意に多かった(52.4%対45.2%、オッズ比1.34、95%CI 1.02-1.76、図6)。rt-PA群では症候性頭蓋内出血の発症率も偽薬群に比べて有意に高いが、その値は2.4%と低く、両群間の死亡率にも差を認めなかった。このECASS IIIの成績を根拠に、2008年から2010年にかけて欧州、米国、カナダ、豪州などでガイドラインが改訂され、発症4.5時間以内のrt-PA静注療法開始が推奨されるに至った。わが国でも治療可能時間を見直すべく、日本脳卒中学会から厚生労働省へ提言が行われている。さらに、現在発症6時間以内のrt-PA静注療法の有効性を調べるIST-3(Third International Stroke Trial)が英国などを中心に行われている。



個別化医療の立場から考えれば、治療対象患者を発症からの経過時間で選ぶよりも、個々の症例の画像所見から治療可能領域や易出血域の範囲を判断して選ぶ方が、合理的に思える。MRI 拡散強調画像(diffusion-weighted image: DWI)での高信号病変は完全虚血域を、灌流画像(perfusion-weighted image: PWI)での異常信号は灌流異常域を表し、両者の差をdiffusion perfusion mismatch(DPM)と呼ぶ。このDPM内に、速やかに血流が再開すれば梗塞を免れるが、血流再開がない場合は梗塞に陥る、不完全な虚血部位(いわゆるペナンプラ)が存在すると考えられる。そしてペナンプラの多寡によって発症後3時間を過ぎてもtPA静注療法の効果が期待される患者を抽出する試みがなされている[14]。

表：ペナンプラの評価を行ったrt-PA静注療法の臨床試験(文献14より引用改変)

試験名	rt-PAの種類	治療開始時間	試験デザイン	患者選択時のDPM所見の利用	患者数	主要評価項目	おもな成績
EPITHET	アルテプラゼ	3～6h	第Ⅱ相、RCT、rt-PA対偽薬	患者の割りつけにDPMを参照せず	100	初回DWIと90日目T2WIで比べた梗塞の増大	DPMを持つ患者で、rt-PAは梗塞の増大をやや抑え、再灌流を有意に増やした。
DEFUSE	アルテプラゼ	3～6h	第Ⅱ相、実薬のみ	患者登録にDPMを参照せず	74	PWIでの早期再灌流、臨床転帰	DPMを持つ患者で、早期再灌流が転帰良好に関連。
DIAS	デスマテプラゼ	3～9h	第Ⅱ相、5段階用量の実薬と偽薬の比較	MRIで20%以上のDPMを持つ患者を登録	102	sICHの頻度、PWIでの早期再灌流、90日後の臨床上的改善	実薬群で再灌流が多く転帰良好な傾向。とくに高用量(125μg/kg)群が有望。
DEDAS	デスマテプラゼ	3～9h	第Ⅱ相、2段階用量の実薬と偽薬の比較	MRIで20%以上のDPMを持つ患者を登録	37	DIASと同じ	DIASと同様。とくに高用量(125μg/kg)群が有望。
DIAS-2	デスマテプラゼ	3～9h	第Ⅲ相、RCT、2段階用量の実薬と偽薬の比較	MRI/CTで20%以上のDPMを持つ患者を登録	186	90日後の臨床上的改善	rt-PA2群とも偽薬群より優れた効果を示さず。高用量(125μg/kg)群で死亡増加。

このうち EPITHET[11]と DEFUSE[15]は、DPM を持つ患者においてのみ、再灌流（PWI での高信号病変の軽減）や転帰の改善が期待できることを示し、DPM を基準に患者を抽出して第Ⅲ相試験を行う可能性を考察している。DIAS[16], DEDAS[17], DIAS-2[18]は、いずれもデスマテプラゼと呼ばれる新世代 rt-PA を用いている。デスマテプラゼは南米の吸血コウモリの唾液から発見された蛋白を遺伝子工学で合成し、高いフィブリン親和性を示す。治療可能時間を一気に発症後 9 時間まで延ばすことが期待されたが、第Ⅲ相試験（DIAS-2）で rt-PA 群の有効性が証明できなかった。この不成功の原因として、約 2 割の患者の DPM 評価に MRI でなく CT を用いたことや患者数が比較的少なかったことに加え、DPM の評価の難しさも指摘すべきであろう。とくに灌流画像の撮像法の標準化が必要であり、現在 DPM を自動的に計測するオンライン上のパッケージが利用可能である（Acute Stroke Imaging Standardization Group: ASIST-Japan, <http://asist.umin.jp/>）。EPITHET の成果を土台に、MRI で DPM を有する発症 3～9 時間、ないし睡眠中発症の脳梗塞患者を対象とした第Ⅲ相国際多施設共同無作為化臨床試験 EXTEND（Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits）が豪州を中心に組まれており、本研究者らも国内多施設での試験参加を目指している。

IV. その他の問題点

投与量と治療可能時間を中心に、わが国の rt-PA 静注療法を検証した。他に、冒頭に挙げた問題点として、「唯一の治療法か」という問いに対しては、rt-PA 治療に後続する、あるいは rt-PA 禁忌例への治療法として、2010 年に経皮経管的脳血栓回収機器 MERCI の使用が承認され、発症後 8 時間以内の超急性期脳梗塞患者への治療の幅が広がった。今後も、多種多様な脳血栓回収・吸引機器の開発・承認が予想される。従来は診断機器であった経頭蓋超音波照射を rt-PA 治療時に併用する超音波血栓溶解療法も、臨床応用を目指して開発が進んでいる。薬物治療の併用として、脳保護薬エダラボンは既に高頻度に併用され、また rt-PA 治療後 24 時間以内は禁忌と定められている抗血栓療法に関しても、対象患者や治療法を工夫しての併用の臨床試験が、今後組まれる可能性がある。

現在国際的に脳梗塞患者に用いられる rt-PA はアルテプラゼのみであるが、よりフィブリン親和性の高い rt-PA を用いれば、さらに安全で有効な治療効果を得ることが期待できる。前述したデスマテプラゼが、その一つとして期待されている。他に、テネクテプラゼ、レテプラゼなど、rt-PA の一部を改変した薬剤も、開発されている。

治療可能時間が延長し、併用治療の開発が進んだとしても、適切な患者をより早くより確実に治療すべきという rt-PA 静注療法の鉄則は変わらない。一般住民や救急隊員への啓発による脳卒中早期発見・迅速受診の推進、病院内ないし広域医療圏での治療環境の整備など、社会医学的に取り組むべき課題も多い。法制化を目指した動きが進む「脳卒中対策基本法」が、課題解決の追い風となるであろう。

□文 献□

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 333:1581-1587, 1995
2. Yamaguchi T, et al for the Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke* 37:1810-1815, 2006
3. Nakagawara J, et al: 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
4. 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* 40:3591-3595, 2009
5. Wahlgren N, et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369:275-282, 2007
6. Mori E, et al: 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
7. Hirano T, et al: 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
8. Hacke W, et al: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363:768-774, 2004
9. Wardlaw JM, et al: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD000213.
10. Hacke W, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 359:1317-1329, 2008
11. Davis SM, et al: Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.* 7:299-309, 2008
12. Lees KR, et al: Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 375:1695-1703, 2010
13. Wahlgren N, et al: Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* 372:1303-1309, 2008
14. Donnan GA, et al: Penumbral selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 8:261-269, 2009
15. Albers GW, et al: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* 60:508-517, 2006
16. Hacke W, et al: The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke.* 36:66-73, 2005
17. Furlan AJ, et al: Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke.* 37:1227-1231, 2006
18. Hacke W, et al: Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 8:141-150, 2009

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



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
 「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」：
 Web アンケート調査票

Logout

急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査
 Copyright © 2008 Nihon Ultramar Inc. All rights reserved.

○ 登録画面

調査年月日	2008年7月30日
調査者の役職	
調査者の診療科	<input type="radio"/> 脳神経外科 <input type="radio"/> 神経内科 <input type="radio"/> 脳血管内科 <input type="radio"/> 救急部 <input type="radio"/> その他
調査者の医師としての経験年数	____年
施設名	
部署名	(部署名のご記入は、差し支えのない範囲でお願します。)

質問1 貴施設では、脳出血患者の急性期治療を行っている人数はどのくらいですか？ (年間に1例以上)
はい いいえ

質問2 回答が「はい、いいえ」の場合は、次の隣の質問にお答えいただく必要はありません。アンケート終了となります。
 どうもありがとうございました。

質問3 貴施設では、発症1週間以内の脳出血患者を年間おおよそ何例、入院治療されますか？
a. 20例以下 b. 21~40例 c. 41~60例 d. 61~80例 e. 81~100例 f. 101例以上

質問4 貴施設で脳出血の急性期治療を担当している診療科はどこですか？
a. おもに脳神経外科 b. おもに神経内科(脳血管内科、脳卒中内科) c. 外科系と内科系とでチームを組んで合同で治療(あるいは手術適応の有無で内科・外科に分けて治療) d. 救急科 e. その他

質問5 貴施設で急性期脳出血診療に従事するおおよその医師数を教えてください。
 _____名

質問6 急性期脳出血患者を初期治療するおもな科はどこですか？
a. 脳卒中ケアユニット(Stroke Care Unit, Stroke Unit) b. 集中治療室(ICU) c. 緊急病棟 d. 一般病棟 e. その他

質問7 夜間・休日に急性期脳出血患者が来院した場合、誰が初期対応しますか？
a. 専門診療科の医師・当直医師 b. 専門診療科のオンコール当直医(自宅待機) c. 専門診療科以外の医師を含めた当直医による診療体制 d. 夜間・休日には診ない

質問8 脳出血急性期には、どの様な方法で血圧を降ろすことがもっとも有効ですか？
a. 従来の手動での測定 b. 自動血圧計 c. 拡張ラインからの測定制定

質問9 (質問7)で最も選ばれた方のみ、お答えください。入院日におおよそどれだけの頻度で血圧を降ろしますか？ 回数をお書き下さい。
 24時間あたり _____ 回程度

質問10 発症2週間以内の脳出血と診断した場合、降圧治療を行うことがありますか？
はい いいえ

質問11 「はい」と回答した場合のみ、以下の質問にお答え下さい。「はい」と回答した場合は、質問12にお答え下さい。

質問10 降圧治療の時のタイミングはいつですか？
a. 緊急外来(ICU/NIH)で b. 病棟に入室直後 c. 入院当日が診察時間終了まで d. 入院翌日以降

質問11 どの位の収縮期血圧の重症に到達して、降圧を行いますか？
a. 200 mmHg以上 b. 190 mmHg以上 c. 180 mmHg以上 d. 170 mmHg以上 e. 160 mmHg以上 f. 150 mmHg以上 g. 140 mmHg以上 h. 130 mmHg以上 i. 120 mmHg以上 j. 120 mmHg未満でも降圧する k. 拡張期血圧を重視とする(____ mmHg以上 [目標値をご記入ください])

質問12 どの位の収縮期血圧になるまで、降圧しますか？
a. 200 mmHg以下 b. 190 mmHg以下 c. 180 mmHg以下 d. 170 mmHg以下 e. 160 mmHg以下 f. 150 mmHg以下 g. 140 mmHg以下 h. 130 mmHg以下 i. 120 mmHg以下 j. 拡張期血圧を重視とする(____ mmHg以下 [目標値をご記入ください])

質問13 急性期脳出血患者にもっともよく(使)用する降圧薬はどれですか？
a. ニカルジピン(バルジピンなど) b. ニトログリセリン(ミスロロールなど) c. ジルチアゼム(ヘルベッサールなど) d. ニトログリセリン(ニトプロロなど) e. その他の降圧薬(具体的な薬剤名を記載して下さい) f. 降圧薬を用いない

質問14 質問13で選んだ降圧薬を併用する理由は何ですか？ (複数回答可)
a. 降圧作用に優れる b. 安全である c. その他

質問15 質問14の降圧薬で血圧が十分に下がらない場合、第二選択的降圧薬はどれですか？
a. ニカルジピン(バルジピンなど) b. ニトログリセリン(ミスロロールなど) c. ジルチアゼム(ヘルベッサールなど) d. ニトログリセリン(ニトプロロなど) e. その他の降圧薬(具体的な薬剤名を記載して下さい) f. 降圧薬を用いない

質問16 急性期脳出血患者に使う予定(使)する降圧薬はどれですか？ (複数回答可) また、その理由も教えてください。(複数回答可)
a. ニカルジピン(バルジピンなど) → [理由] b. 降圧作用に優る c. 安全性に問題がある d. 添付文書で制限され、使えない e. その他 []
b. ニトログリセリン(ミスロロールなど) → [理由] a. 降圧作用に優る c. 安全性に問題がある d. 添付文書で制限され、使えない e. その他 []
c. ジルチアゼム(ヘルベッサールなど) → [理由] a. 降圧作用に優る b. 安全性に問題がある d. 添付文書で制限され、使えない e. その他 []
d. ニトログリセリン(ニトプロロなど) → [理由] a. 降圧作用に優る b. 安全性に問題がある c. 添付文書で制限され、使えない e. その他 []
e. その他の降圧薬(具体的な薬剤名を記載して下さい) → [理由] a. 降圧作用に優る b. 安全性に問題がある c. 添付文書で制限され、使えない d. その他 []
f. その他の降圧薬も使っていない

質問17 一般的に、「降圧内出血で止血が完了する」のタイミングはいつと考えますか？
a. 発症後1時間以内 b. 1~3時間 c. 3~6時間 d. 6~12時間 e. 12~24時間 f. 24時間以降 g. その他

質問18 急性期脳出血患者に第一選択として使う内服降圧薬はどれですか？
a. カルシウム拮抗薬 b. ACE阻害薬 c. ARB d. βブロッカー e. 利尿薬

質問19 脳出血急性期には、どの位の収縮期血圧になるまで、降圧しますか？
a. 180 mmHg以下 b. 170 mmHg以下 c. 160 mmHg以下 d. 150 mmHg以下 e. 140 mmHg以下 f. 130 mmHg以下 g. 120 mmHg以下 h. 拡張期血圧を重視する(____ mmHg以下 [目標値をご記入ください])

質問20 「急性期脳出血の降圧治療」に関する二次アンケート調査や前向き共同研究へ、ご興味を持たれますか？
はい いいえ

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
「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」

課題名

「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」
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)

A. 研究目的

わが国において脳卒中は死因の第3位、要介護疾患の首位である。とくに脳出血は脳卒中の17%~30%を占め、発症率が欧米諸国の数倍高い。高血圧は脳出血の最も重要な原因であり、発症時の血圧高値は血腫拡大、症候増悪、転帰不良、死亡の重要な決定因子である。したがって、米国心臓協会・米国脳卒中協会のガイドラインでは、収縮期血圧 (systolic blood pressure: SBP) 180mmHgもしくは平均血圧 130mmHgを超える場合に降圧を考慮することが推奨されている (Class IIb, Level of Evidence C) が、どの程度まで降圧するか of 具体的目標値は確立されていない (Morgenstern J, et al. Stroke. 2010)。

INTERACTパイロット研究では、SBP 140mmHgを目標とした積極的な降圧療法が、血腫拡大を抑制することが報告された (Anderson CS, et al. Lancet Neurol. 2008)。米国ATACH研究では、ニカルジピンの経静脈投与によりSBPの目標値を200-170, 170-140, 140-110 mmHgの3群に設定し、積極的な降圧の実行可能性と安全性が報告された (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Crit Care Med 2010)。本年よりSBP降圧目標値を180-140, 140-110 mmHgの2群に分け、治療成績を比べる第Ⅲ相試験ATACH2が開始され、その主任研究者 (A Qureshi教授, Minnesota大学) から厚生労働科学研究「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班 (H20-循環器等 (生習) 一般-019、主任研究者 豊田一則、以下厚労H20-019班) に共同参加を呼びかけられ、本年からの参

加に向けた準備中である。ATACH 2への参加は厚労H20-019班の研究目的に合致し、わが国における急性期脳出血症例への降圧指針を確立するために重要である

ATACH2参加の前段階として、厚労H20-019班では2008年に全国WEBアンケート調査を行った。国内施設の82%がSBP 140~160 mmHgないしそれ以下を降圧目標値に定め、降圧薬としてニカルジピン静注が第一選択の57%、第二選択まで含めると84%を占めた (Koga M, et al. Hypertens Res 2009)。ニカルジピンの位置づけは国内外で多少異なり、欧米で脳出血患者への代表的推奨薬である一方、わが国の添付文書 (資料6ページ) では一部の脳出血患者 (止血が完成していないと推定される患者、頭蓋内圧が亢進している患者) に使用が制限され、かつ制限対象患者の判断基準が曖昧である。また、渉猟し得た範囲で、わが国の添付文書での使用制限に理論的根拠はない。日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2009では、この制限に言及しつつ、ニカルジピンの微量点滴静注を推奨している。国内外の指針の乖離を是正すべく、現在日本脳卒中学会・日本脳神経外科学会・日本高血圧学会の三学会合同で、厚生労働省に添付文書改訂の要望書を提出している。アンケートから示された降圧目標値や降圧薬の日本人への安全性と有効性を、前向き観察研究で確かめるべきであろう。ATACH 2への参加を念頭に置き、同試験の治療手段 (薬剤量、投与速度など) が日本人に適しているかも、検証を要す。

本研究はATACH2を計画するためのパイロット研究である。本研究の目的は、全国

WEBアンケートで多数意見として示された急性期脳出血への降圧目標や降圧薬の妥当性、およびATACH2の降圧手段の日本人への安全性を証明することである。作業仮説は、「急性期脳出血症例に対して、ATACH2に準じたニカルジピンの持続静注で、国内施設の多くが定める降圧目標域に効率よく到達でき、ニカルジピンの副作用や血腫拡大などの出現を過去の報告から想定される範囲内に抑えて、安全に降圧治療を遂行できる」である。

B. 研究方法

研究デザイン：多施設共同前向き観察研究

対象：厚労H20-019班の研究参加10施設で症例登録期間内に入院する急性期脳出血200症例。

○選択基準

- ✓ 年齢 20 歳以上
- ✓ 天幕上脳出血
- ✓ Glasgow Coma Scale ≥ 5
- ✓ 入院時に血圧を 5 分以上の間隔で 2 回測定して SBP > 180 mmHg
- ✓ 発症 2.5 時間以内に頭部 CT で脳出血と診断
- ✓ 初回 CT で脳出血の血腫量 ≤ 60 ml
- ✓ 発症 3 時間以内 (CT 撮影後 30 分以内) にニカルジピン持続静注による降圧治療を開始
- 除外基準
- ✓ 発症時刻不明
- ✓ 既知の脳腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤
- ✓ 外傷による脳出血
- ✓ 天幕下出血 (小脳出血と脳幹出血)
- ✓ 脳実質出血に伴う脳室内出血量が多い場合
- ✓ 脳外科手術対象と考えられる症例
- ✓ 妊娠、授乳中、30 日以内の出産
- ✓ 出血素因、凝固異常
- ✓ ワーファリン使用患者の場合、INR ≥ 1.7
- ✓ 血小板数 < 5 万/mm³

- ✓ 本人もしくは家族等の代諾者から文書でのインフォームドコンセントが得られない場合
- ✓ 主治医もしくは担当医が不相当と判断した場合

【方法】

Stroke Care Unitなどの頻回のモニターが可能な病棟で、発症3時間以内にニカルジピン持続静脈投与で降圧を開始された症例を前向きに登録し、追跡する。目標SBPを120～160 mmHgに設定して24時間継続することが推奨される。24時間以降の降圧方法は、担当医の判断に任せる。

<推奨される降圧手段>

- ✓ シリンジポンプを用いたニカルジピン 5mg/h の持続静注で治療開始 (治療開始時のニカルジピン 1mg の急速投与可)
- ✓ 治療開始後の 2 時間は 15 分間隔で血圧測定
- ✓ 目標に達していない場合には 2.5mg/h ずつ増量 (最大 15mg/h)
- ✓ 目標域に達したらその時点のニカルジピン投与量を維持し、それ以降は目標 SBP 域を維持するように投与量を 1～2.5mg/h で増減
- ✓ 15mg/h を 30 分使用しても 160mmHg 以下に下がらない場合は他剤 (ニトログリセリン、ジルチアゼムなど) を併用もしくはこれらへ変更
- ✓ 治療開始2時間以降で目標 SBP に達している場合は、以後は 60 分間隔で血圧測定

【登録項目】

- 患者背景
- ✓ 年齢および性別
- ✓ 危険因子 (高血圧、糖尿病、高脂血症)
- ✓ 生活歴 (飲酒、喫煙)
- ✓ 脳血管障害の既往 (脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳出血、クモ膜下出血)
- ✓ 発症前のmodified Rankin Scale (mRS)

- ✓ 合併症（心疾患、肝疾患、悪性疾患、その他）
- ✓ 既往症
- ✓ 抗血栓薬内服の有無
- ✓ その他の内服（降圧剤、経口血糖降下剤、スタチン、その他）
- 脳出血発症日時
- 頭部CT（撮影時刻、血腫部位、血腫量）：入院時、治療開始24時間後
- ✓ 血腫量 (ml) = (長径×短径×スライス厚) ÷2 (単位cm) を使用する
- 入院時、24時間後および72時間後の血液検査（血算、生化学、凝固など）
- 入院時および72時間後の神経所見重症度（NIH Stroke Scale）
- 入院時バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）
- 治療開始から24時間までのバイタルサイン（血圧、脈拍）
- 治療開始から24時間までのニカルジピン投与量
- 治療開始72時間以内の有害事象（脳梗塞発症、静脈炎、その他）
- 発症90日後（±14日）の死亡、自立度（modified Rankin Scale: mRS）、脳卒中・心血管病の発症

【評価項目】

○主要評価項目

- ✓ 治療開始から72時間後の症状進行（NIH Stroke Scaleスコアが入院時よりも4点以上増加した場合）
- ✓ 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）

○副次評価項目

- ✓ 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ヶ月後転帰不良（mRS 4-6）

【目標症例数】

最大200症例とする。

【評価基準】

- ✓ 治療開始から72時間後の症状進行：Qureshi AI, et al (Stroke 1995;26:1764-1767)とMayer SA, et al (Neurology 1994; 44:1379-1384)の2論文における計184例の症状進行から求めた加重平均値32.6%（90%信頼区間 26.9～38.7%）から、本研究の症状進行出現率を、目標症例数200例における90%信頼区間である27.0～38.4%の範囲にはいると期待し、その上限値である38.4%を上回らないかを検討する。
- ✓ 24時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用、および72時間以内の副作用：Wallin JD, et al (Arch Intern Med 1989;149: 2662-2669), Halpern NA, et al (Crit Care Med 1992;20:1637-1643), IV Nicardipine Study Group (Chest 1991;99:393-398) の3論文における計203例のニカルジピン投与中断から求めた加重平均値5.9%（90%信頼区間 3.4～9.4%）から、本研究の副作用出現率を、目標症例数200例における90%信頼区間である3.1～8.9%の範囲にはいると期待し、その上限値である8.9%を上回らないかを検討する。
- ✓ 血腫拡大：研究代表者らが行った国内多施設共同後ろ向き観察研究（Toyoda K, et al: Cerebrovasc Dis 2009;27:151-159）での登録症例のうち、発症3時間以内に研究登録した天幕上出血で初回CTでの血腫量≤60mlであった446例の血腫拡大の割合23.5%（90%信頼区間 19.8～27.6%）から、本研究の血腫拡大出現率を、目標症例数200例における90%信頼区間である18.6～29.0%の範囲にはいると期待し、その上限値である29.0%を上回らないかを検討する。
- ✓ 3か月後の死亡：上記446例の退院時死

亡率8.3% (90%信頼区間 6.2~10.8%) から、本研究の死亡率を、目標症例数200例における90%信頼区間である5.1~11.9%の範囲にはいると期待し、その上限値である11.9%を上回らないかを検討する。

✓ 3 か月後の転帰不良 (modified Rankin Scale: 4~6): 上記 446 例の予後不良の率 61.3% (90%信頼区間 56.9~65.5%) から、本研究の予後不良の率を、目標症例数 200 例における 90%信頼区間である 55.0~66.8%の範囲にはいると期待し、その上限値である 66.8%を上回らないかを検討する。

【患者登録の中止・脱落】

研究中止・脱落の基準

- ✓ エントリー基準・除外基準違反
 - ✓ 担当医師が不適切と判断した場合
 - ✓ 本人もしくは代諾者が研究への参加継続を希望しない場合
- ※ニカルジピンによる降圧開始後 24 時間以内にニカルジピン投与が中止または他の降圧薬と併用とされた場合や、脳外科手術の適応と判断した場合には、観察対象である降圧治療脱落例とするが、その後の観察は継続する。

【研究の中止】

ニカルジピンによる脳出血急性期の降圧療法は国内の医療現場で広く行われているが、ニカルジピンの添付文書上、一部の脳出血患者 (止血が完成していないと推定される患者及び頭蓋内圧が亢進している患者) への投与は禁忌とされている。そのため、本研究は観察研究ではあるが、独立した研究データモニタリング委員会 (九州大学病態機能内科学 北園孝成教授、熊本大学医学部神経内科 平野照之講師) を設置し、同委員会が50例のデータが登録されるごとに安全性を検討し、安全性に問題があると判断した時点でニカルジピン投与方法の変更や中止等の措置を勧告する。勧告の基準

は、上記評価基準の「治療開始から72時間後の症状進行」における症例数50例ごとの90%信頼区間上限値 (50例で44.5%[22例]、100例で40.5%[40例]、150例で38.8%[58例]) を上回った場合、および「ニカルジピン投与の中断を要する副作用」における症例数50例ごとの90%信頼区間上限値 (50例で12.1%[6例]、100例で10.2%[10例]、150例で9.4%[14例]) を上回った場合である。

研究期間

2009年4月1日(倫理委員会承認後)~2011年3月31日(2012年9月30日まで延長)

症例登録期間: 2009年4月1日 (倫理委員会承認後) ~2010年12月31日(2012年6月30日まで延長)

C. 研究結果

平成 23 年 4 月 6 日までに 188 例 (目標症例数の 94%) を登録した。各施設の登録症例数は、国立循環器病研究センター57 例、神戸市立医療センター中央市民病院 34 例、名古屋医療センター21 例、中村記念病院 16 例、九州医療センター13 例、広南病院 12 例、杏林大学 12 例、川崎医科大学 12 例、聖マリアンナ医科大学 11 例であった。

独立データモニタリング委員による安全性の評価は、55 例到達時 (2010 年 1 月)、101 例到達時 (2010 年 6 月)、171 例到達時 (2011 年 1 月) に行われた。いずれも研究は安全に行われており、研究の継続が可能という評価結果であった。

平成 23 年 4 月 17 日までにデータを集めた 182 例を中間解析した。男性 106 例 (58.2%)、平均年齢 66 歳 (標準偏差 12) であった。治療前 SBP は中央値 200mmHg (IQR189-214.8)、平均 203mmHg (標準偏差 16) であった。病変部位は、被殻 98 例 (54%)、視床 64 例 (35%)、皮質下 9 例 (5%)、混合性出血 9 例 (5%)、尾状核 1 例 (1%)、その他 1 例 (1%) であった。

治療開始前の頭部 CT で評価した血腫量は中央値 11ml (IQR5.9-19.3)、平均 15.2ml

(標準偏差 13.2)、降圧開始 24 時間後は中央値 12.1ml (IQR6.1-25.9) ($p<0.0001$ by Wilcoxon 符号付順位検定)、平均値 18.7ml (標準偏差 19.7) ($p=0.0005$ by paired t-test) であった。治療前 NIHSS は中央値 13 (IQR8-18)、降圧開始 72 時間後は 10 (5-15) ($p<0.0001$ by Wilcoxon 符号付順位検定) であった。

治療開始 24 時間以内に脳外科手術を 5 例が受けた。内訳は 4 例が開頭血腫除去術で、1 例が脳室ドレナージ術であった。72 時間～7 日に 2 例が手術を受け、1 例は脳室ドレナージ術で、もう 1 例は穿頭血腫吸引術であった。

主要評価項目である治療開始から 72 時間以内の NIHSS4 以上の症状進行は 8 例 (4.4%) (200 例での予測値: 90%信頼区間 27.0-38.4%)、24 時間以内のニカルジピン中断を要する副作用は 1 例 (0.5%) (200 例での予測値: 90%信頼区間 3.1-8.9%) に認めた。副次評価項目である降圧目標域血压値に到達した時間は中央値 30 分 (IQR15-45) で、179 例 (98.4%) は 2 時間以内に降圧目標を達成した。目標到達後に目標域を逸脱したのは 5048 計測中 1076 計測 (21.3%) であった。治療開始 24 時間後の 33%以上の血腫拡大は 29 例 (15.9%) (200 例での予測値: 90%信頼区間 18.6-29.0%) であった。発症 3 ヶ月後までフォローアップが終了した 147 例中、3 ヶ月後までの死亡は 4 例 (2.7%) で、3 ヶ月後の転帰不良 (modified Rankin Scale: 4-6) は 56 例 (37.6%) であった。72 時間以内の有害事象は、24-72 時間の血腫拡大が 9 例 (4.9%)、脳出血再発が 1 例 (0.5%)、静脈炎が 8 例 (4.4%)、頻脈 1 例 (0.5%)、その他 6 例 (3.3%、ニカルジピン中断を要した過度降圧 1 例、肺炎 3 例、症候性てんかん 1 例、総ビリルビン上昇 1 例) で、脳梗塞や昇圧が必要な血压低下はなかった。

D. 考察

わが国における一般的な急性期脳出血の血压管理の安全性と有効性を評価するため

に本観察研究を行った。本研究班の 1 年目の全国 WEB アンケート調査では、ニカルジピン静注による SBP140~160mmHg 以下への降圧が一般的であったが、この治療法を SBP>180mmHg の急性期脳出血 200 例に対して行う予定であり、報告書作成までに 188 例を登録した。50 例登録毎の安全性データモニタリング委員による評価では、安全性に問題なく研究の継続が可能であった。登録データを収集した 182 例を中間解析した。目標降圧域 120~160mmHg へ 30 分 (中央値) で降圧し、ほとんどの症例は 2 時間以内に目標血压値となった。その結果、主要評価項目である 72 時間以内の NIHSS4 以上の症状進行は 4.4%、ニカルジピン中断を必要とする副作用は 0.5%と、いずれも 200 例での予測値の 90%信頼区間を下回った。副次評価項目の 24 時間後の血腫拡大は 15.9%、3 ヶ月後の死亡は 2.7%であり、いずれも予測値の 90%信頼区間を下回った。副作用が少ないこと、死亡例が少ないことから、現在わが国で急性期脳出血に対して広く行われているニカルジピンを使用した SBP120~160mmHg への降圧は安全と結論付けて良いであろう。また既報告に比べると、神経学的増悪や血腫拡大が少なく、転帰不良例が少ないことから、その有効性も示唆された。今後は、200 例までの症例登録を継続し、現在の一般的な治療法の安全性を示すデータとして用いる。更に、積極的降圧療法 (SBP<140mmHg) の有効性を評価するための介入試験 (ATACH2) に参加し、急性期脳出血への降圧療法の確立を目指す。

E. 結論

わが国で一般的に行われてきた、急性期脳出血に対するニカルジピン静注による SBP120~160mmHg への降圧は安全である。今後はガイドラインに従った降圧 (SBP<180mmHg) と積極的降圧 (SBP<140mmHg) を比較する介入試験による血压コントロール指針の確立が必要である。

F. 健康危険情報

本研究は観察研究であり健康危険はないものと考えられるが、ニカルジピンの脳出血患者への使用制限があるために既報告にしたがって安全性を評価する基準を設定し、独立データモニタリング委員による評価を受けながら研究を行った。全ての安全性の評価基準を満たし、健康危険に関する問題はなかった。

G. 研究発表

1. 古賀政利、山上宏、岡田靖、中川原譲二、奥田聡、塩川芳昭、木村和美、古井英介、長谷川泰弘、苅尾七臣、峰松一夫、豊田一則. 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）. 第 36 回日本脳卒中学会総会、京都、2011 年 7 月 30 日-8 月 1 日
2. Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Minematsu K, Toyoda K. Moderately aggressive blood pressure lowering using intravenous nicardipine for acute intracerebral hemorrhage: an interim report of a multicenter, prospective, observational study. European Stroke Conference 2011, Hamburg, 24-27 May 2011

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 なし