

総合研究報告：資料4-c

調査データ入力

登録施設及び患者登録番号

施設 患者ID 新規

基本項目 CT・MRI 血液・バイカルサイン GCS・NIHSS 急性期治療 転帰

基本情報

入院時年齢(歳)

性 男 女

身長(cm) cm

体重(kg) kg

発症前modified Rankin Scale(mRS) 0 1 2 3 4 5

危険因子

※ 不明の場合は「なし」を選んで下さい。

現在のうっ血性心不全 なし あり (ALVEF < 40%または%FS < 25%または明らかな心不全徴候)

高血圧(≥140/90mmHg、内服) なし あり

糖尿病(空腹時血糖 ≥ 126mg/dl、食後 ≥ 200mg/dl、薬剤治療) なし あり

高コレステロール血症(T-cholesterol ≥ 220mg/dl、内服) なし あり

飲酒 なし 中止 2合未満 2合以上

喫煙 なし 中止 15本未満 15本以上

合併症

※ 不明の場合は「なし」を選んで下さい。

脳血管障害の既往 なし あり

脳梗塞 TIA 脳出血 くも膜下出血 硬膜下出血

脳卒中詳細不明・その他の脳血管障害

心疾患 なし あり

冠動脈疾患(PCI歴なしまたは不明) 冠動脈疾患(PCI歴あり)

発作性心房細動 慢性心房細動 機械弁

その他の心疾患

脳・心以外の動脈静脈血栓症 なし 全身血栓症(四肢、腸管など) 深部静脈血栓症

肺塞栓症 その他の塞栓症

頭蓋内出血以外の出血性疾患(入院を要するレベル)の既往歴 なし 消化管出血 尿路出血 治療が必要な鼻出血

その他の出血性疾患

肝疾患 なし あり

活動性肝炎 肝硬変

その他の肝疾患

悪性腫瘍 なし あり

脳動脈瘤 なし あり

大動脈瘤 なし あり

閉塞性動脈硬化症 なし あり

介護が必要な認知症 なし あり

発症前薬剤

※ 不明の場合は「なし」を選んで下さい。

抗血小板薬 なし あり

アスピリン チロピグリン プラビックス シロスタスタール

その他の抗血小板薬

降圧剤 なし あり

スタチン なし あり

時間経過

発症日

入院日

発症時刻

来院時刻

初回CT時刻

保存 終了

総合研究報告：資料4-c

調査データ入力

登録施設及び患者登録番号

施設 患者ID

基本項目 | | | | |

初回CT所見

左右 左 右 両側

病巣の数 単発 多発

出血部位 被殻 視床 皮質下 小脳 脳幹
 その他の部位

長径(cm) cm (多発出血の場合は最大血腫で)

短径(cm) cm

スライス厚(cm) cm

血腫量(ml) ml

脳室穿破 なし あり

24時間CT所見

長径(cm) cm (多発出血の場合は最大血腫で)

短径(cm) cm

スライス厚(cm) cm

血腫量(ml) ml

他部位の脳出血再発 なし あり ※24時間以内の外科手術例は、術前CT所見

抗血栓療法再開直前CT所見

検査病日 (発症日を第1病日)

長径(cm) cm (多発出血の場合は最大血腫で)

短径(cm) cm

スライス厚(cm) cm

血腫量(ml) ml

他部位の脳出血再発 なし あり

抗血栓療法再開後初回CT所見

検査病日 (発症日を第1病日)

血腫サイズ拡大 なし あり (33%以上の血腫量拡大)

他部位の脳出血再発 なし あり

退院直前CT所見

検査病日 (発症日を第1病日)

血腫サイズ拡大 なし あり (33%以上の血腫量拡大)

他部位の脳出血再発 なし あり

MRI T2*-WI所見

T2*-WI撮影の有無 なし あり

Microbleedsの有無 0個 1個 2個 3個 4個 5~9個 10個以上

Microbleedsの部位 大脳基底核 大脳皮質・皮質下 小脳 脳幹

総合研究報告：資料4-c

調査データ入力

登録施設及び患者登録番号

施設 患者ID

基本項目

入院時血液検査

PT-INR	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 測定不能	Cr (mg/dl)	<input type="text"/>
APTT(秒)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 測定不能	CRP (mg/dl)	<input type="text"/>
Alb (g/dl)	<input type="text"/>		WBC (/μl)	<input type="text"/>
AST (IU/l)	<input type="text"/>		Hb (g/dl)	<input type="text"/>
ALT (IU/l)	<input type="text"/>		PLT (万/μl)	<input type="text"/>
γ-GTP (IU/l)	<input type="text"/>		血糖 (mg/dl)	<input type="text"/>
BUN (mg/dl)	<input type="text"/>			

入院中採血(どのポイントでも可)

HbA1c (%)	<input type="text"/>	
T-chol (mg/dl)	<input type="text"/>	
TG (mg/dl)	<input type="text"/>	
HDLc (mg/dl)	<input type="text"/>	
LDLc (mg/dl)	<input type="text"/>	
CH-E (IU/l)	<input type="text"/>	
Cr 退院前 (mg/dl)	<input type="text"/>	※Crのみ退院前の値を記入する。

入院時バイタルサイン

SBP (mmHg)	<input type="text"/>
DBP (mmHg)	<input type="text"/>
PR (/分)	<input type="text"/>
体温 (°C)	<input type="text"/>

入院24時間後バイタルサイン

SBP (mmHg)	<input type="text"/>
DBP (mmHg)	<input type="text"/>
PR (/分)	<input type="text"/>
体温 (°C)	<input type="text"/>

抗凝固治療再開直前バイタルサイン

SBP (mmHg)	<input type="text"/>
DBP (mmHg)	<input type="text"/>
PR (/分)	<input type="text"/>
体温 (°C)	<input type="text"/>

総合研究報告：資料4-c

調査データ入力

登録施設及び患者登録番号

施設ID 患者ID 科別

基本項目 CT・MRI 血液・生体組織 GCS・NHSS 急病期治療 転帰

入院時GCS

入院時 簡便検査(E) 1 2 3 4

入院時 簡便検査(F) 1 2 3 4 5

入院時 運動検査(M) 1 2 3 4 5 6

入院時NHSS

入院時NHSS 1a 完全覚醒 簡単な刺激で覚醒 繰り返し刺激(痛・熱)で覚醒 完全に無反応

入院時NHSS 1b 両方正解 片方正解 両方正解

入院時NHSS 1c 両方正解 片方正解 両方正解

入院時NHSS 2 正常 部分的な視野 完全な視野

入院時NHSS 3 視野欠損なし 部分的半盲 完全半盲 両側性半盲

入院時NHSS 4 正常 軽度の麻痺 部分的麻痺 完全麻痺

入院時NHSS 6(左) 90度で10秒保持可能(下垂なし) 90度で保持できるが、10秒以内で下垂 90度の掌上または保持ができない 重力に抗して動かない 全く動きみられない

入院時NHSS 6(右) 90度で10秒保持可能(下垂なし) 90度で保持できるが、10秒以内で下垂 90度の掌上または保持ができない 重力に抗して動かない 全く動きみられない

入院時NHSS 6(左) 30度で10秒保持可能(下垂なし) 30度で保持できるが、5秒以内で下垂 重力に抗して動きみられる 重力に抗して動かない 全く動きみられない

入院時NHSS 6(右) 30度で10秒保持可能(下垂なし) 30度で保持できるが、5秒以内で下垂 重力に抗して動きみられる 重力に抗して動かない 全く動きみられない

入院時NHSS 7 なし 1勝 2勝

入院時NHSS 8 障害なし 軽度から中等度 重症から完全

入院時NHSS 9 失語なし 軽度から中等度 重症の失語 無言・全失語

入院時NHSS 10 正常 軽度から中等度 重症

入院時NHSS 11 異常なし

入院時NHSS合計点

73w(週)NHSS

73w(週)NHSS 1a 完全覚醒 簡単な刺激で覚醒 繰り返し刺激(痛・熱)で覚醒 完全に無反応

73w(週)NHSS 1b 両方正解 片方正解 両方正解

73w(週)NHSS 1c 両方正解 片方正解 両方正解

73w(週)NHSS 2 正常 部分的な視野 完全な視野

73w(週)NHSS 3 視野欠損なし 部分的半盲 完全半盲 両側性半盲

73w(週)NHSS 4 正常 軽度の麻痺 部分的麻痺 完全麻痺

73w(週)NHSS 6(左) 90度で10秒保持可能(下垂なし) 90度で保持できるが、10秒以内で下垂 90度の掌上または保持ができない 重力に抗して動かない 全く動きみられない

73w(週)NHSS 6(右) 90度で10秒保持可能(下垂なし) 90度で保持できるが、10秒以内で下垂 90度の掌上または保持ができない 重力に抗して動かない 全く動きみられない

73w(週)NHSS 6(左) 30度で10秒保持可能(下垂なし) 30度で保持できるが、5秒以内で下垂 重力に抗して動きみられる 重力に抗して動かない 全く動きみられない

73w(週)NHSS 6(右) 30度で10秒保持可能(下垂なし) 30度で保持できるが、5秒以内で下垂 重力に抗して動きみられる 重力に抗して動かない 全く動きみられない

73w(週)NHSS 7 なし 1勝 2勝

73w(週)NHSS 8 障害なし 軽度から中等度 重症から完全

73w(週)NHSS 9 失語なし 軽度から中等度 重症の失語 無言・全失語

73w(週)NHSS 10 正常 軽度から中等度 重症

73w(週)NHSS 11 異常なし

73w(週)NHSS合計点

83w(週)NHSS

83w(週)NHSS 1a 完全覚醒 簡単な刺激で覚醒 繰り返し刺激(痛・熱)で覚醒 完全に無反応

83w(週)NHSS 1b 両方正解 片方正解 両方正解

83w(週)NHSS 1c 両方正解 片方正解 両方正解

83w(週)NHSS 2 正常 部分的な視野 完全な視野

83w(週)NHSS 3 視野欠損なし 部分的半盲 完全半盲 両側性半盲

83w(週)NHSS 4 正常 軽度の麻痺 部分的麻痺 完全麻痺

83w(週)NHSS 6(左) 90度で10秒保持可能(下垂なし) 90度で保持できるが、10秒以内で下垂 90度の掌上または保持ができない 重力に抗して動かない 全く動きみられない

83w(週)NHSS 6(右) 90度で10秒保持可能(下垂なし) 90度で保持できるが、10秒以内で下垂 90度の掌上または保持ができない 重力に抗して動かない 全く動きみられない

83w(週)NHSS 6(左) 30度で10秒保持可能(下垂なし) 30度で保持できるが、5秒以内で下垂 重力に抗して動きみられる 重力に抗して動かない 全く動きみられない

83w(週)NHSS 6(右) 30度で10秒保持可能(下垂なし) 30度で保持できるが、5秒以内で下垂 重力に抗して動きみられる 重力に抗して動かない 全く動きみられない

83w(週)NHSS 7 なし 1勝 2勝

83w(週)NHSS 8 障害なし 軽度から中等度 重症から完全

83w(週)NHSS 9 失語なし 軽度から中等度 重症の失語 無言・全失語

83w(週)NHSS 10 正常 軽度から中等度 重症

83w(週)NHSS 11 異常なし

83w(週)NHSS合計点

総合研究報告：資料4-c

調査データ入力

登録施設及び患者登録番号

施設 患者ID 新規

基本項目 | CT-MRI | 血液・バイパス | GCS-NIHSS | 急性期治療 | 転帰

PT-INRの是正

PT-INR是正の有無 なし あり

ビタミンK なし あり

新鮮凍結血漿 なし あり

第Ⅲ凝固因子複合体 なし あり

第Ⅶ凝固因子製剤 なし あり

是正後初回PT-INR

是正から是正後初回PT-INR測定までの時間 時間

24時間後PT-INR

抗凝固療法中止

入院直後の抗凝固療法 いったん中止 継続

継続の理由

抗凝固療法再開

抗凝固療法再開の有無 なし あり

再開しない理由 再発性頭蓋内出血 アミロイドアンギオパチーを疑う出血
 ADLが自立できない(重度の後遺症) 頻回の転倒 認知症
 Microbleeds多発 その他

代替抗血小板療法の有無 なし あり

抗凝固療法再開の病日 (発症日を第1病日)

再開可能と判断した根拠 臨床症状増悪なし CT上の血腫拡大なし CT上血腫の吸収傾向あり
 CT上血腫が完全に吸収された 病日が十分経過した 血圧が安定した
 心内血栓の同定 DVTの同定 その他

再開時の抗凝固薬 使用法 ヘパリン単独で開始し翌日以降にワルファリンを開始 最初からワルファリン単独
 最初からヘパリンとワルファリン併用 ヘパリンのみ用いワルファリンを再開せず

ヘパリン開始の病日 (発症日を第1病日)

ワルファリン開始の病日 (発症日を第1病日)

ヘパリン開始からワルファリン開始までの日数 日

目標APTT 投与開始前の値の1~1.5倍未満 1.5~2倍 2倍以上

開始時投与量(万単位/日)

ヘパリン投与を継続した日数 日

目標PT-INR 1.6未満 1.6以上2.0未満 1.6以上2.6未満 2.0以上3.0未満 3.0以上

再開直前PT-INR

24時間後PT-INR (翌日の測定値でも可)

再開後最も延長したPT-INR

退院直前PT-INR

抗血小板薬 なし あり
 アスピリン チロピグリン プラビックス シロスタグレル
 その他

その他の薬物治療

グリセロール投与 なし あり

マンニトール投与 なし あり

降圧治療の有無 なし あり

外科手術

閉鎖性血腫除去 なし あり

閉鎖性血腫除去の病日 (発症日を第1病日)

吸引性血腫除去 なし あり

吸引性血腫除去の病日 (発症日を第1病日)

脳室ドレナージ なし あり

脳室ドレナージの病日 (発症日を第1病日)

その他の外科治療 なし あり

保存 終了

総合研究報告：資料4-c

調査データ入力

登録施設及び患者登録番号

施設 患者ID 新規

基本項目 CT・MRI 血液・バイカルシン GCS・NIHSS 急性期治療 転帰

入院中の合併症

脳梗塞 なし あり
 2010年4月27日 (発症日を第1病日)

TIA なし あり
 2010年4月27日 (発症日を第1病日)

脳梗塞・TIA以外の血栓・塞栓症 なし あり
 急性冠症候群 全身塞栓症(四肢・腸管など) 深部静脈血栓症
 肺塞栓症 その他

頭蓋内出血 なし あり
 脳実質内出血の再発 2010年4月27日 (発症日を第1病日)
 SAH 2010年4月27日 (発症日を第1病日)
 硬膜下血腫 2010年4月27日 (発症日を第1病日)
 その他 2010年4月27日 (発症日を第1病日)

頭蓋外の出血性合併症 なし あり
 消化管出血 尿路出血 治療が必要な鼻出血
 その他

その他の合併症 なし あり

退院時転帰

退院日 2010年4月27日

退院時mRS 0 1 2 3 4 5 6

3ヶ月後転帰

3ヶ月後調査日 調査あり 2010年4月27日 調査なし

3ヶ月後の調査をしなかった理由

3ヶ月後mRS 0 1 2 3 4 5 6

退院～3ヶ月後までの脳卒中再発 なし あり
 脳梗塞 TIA 脳実質内出血 SAH-硬膜下血腫
 その他

退院～3ヶ月後までの脳以外の血栓・塞栓症 なし あり
 急性冠症候群 全身塞栓症(四肢・腸管など) 深部静脈血栓症
 肺塞栓症 その他

退院～3ヶ月後までの出血性合併症(頭蓋内出血以外) なし あり
 消化管出血 尿路出血 治療が必要な鼻出血
 その他

1年後転帰

1年後調査日 調査あり 2010年4月27日 調査なし

1年後の調査をしなかった理由

1年後mRS 0 1 2 3 4 5 6

3ヶ月～1年後までの脳卒中再発 なし あり
 脳梗塞 TIA 脳実質内出血 SAH-硬膜下血腫
 その他

3ヶ月～1年後までの脳以外の血栓・塞栓症 なし あり
 急性冠症候群 全身塞栓症(四肢・腸管など) 深部静脈血栓症
 肺塞栓症 その他

3ヶ月～1年後までの出血性合併症(頭蓋内出血以外) なし あり
 消化管出血 尿路出血 治療が必要な鼻出血
 その他

死亡(入院中～1年後)

死亡(入院中の死亡を含めて) なし あり

死亡日 2010年4月27日

死因 脳出血 心筋梗塞 心不全 肺炎以外の感染症
 その他

保存 終了

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 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」全国アンケート調査結果

心房細動を有する脳出血患者における抗凝固療法の再開に関する全国調査

前田 亘一郎 (国立循環器病研究センター 脳血管内科)

背 景

- ✓ 発症 24 時間以内に入院した脳出血患者 1,006 例を対象とした多施設共同後ろ向き観察研究「Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT)-Retrospective Study」(主任研究者：峰松 一夫) では、登録患者の 9%が脳出血の発症前にワルファリンを内服していた。(Toyoda K, et al. Cerebrovasc Dis 2009;27:151-159)
- ✓ ワルファリン内服患者に脳出血が起こった場合、抗凝固療法をいつ、どのように再開するかに関しては一定の見解が得られておらず、明確な診療指針も存在しない。

目 的

- ✓ わが国における、非弁膜症性心房細動に対して抗凝固療法中に発症した頭蓋内出血患者に対する、抗凝固療法再開の実態を明らかにする。

対 象

- ✓ 急性期脳出血の降圧療法に関する当班の 2008 年全国アンケート調査で追加調査に同意した 417 施設の脳出血診療責任者 (Koga M, et al. Hypertens Res. 2009)

調査方法

- ✓ 郵送によるアンケート調査
- ✓ 期間：2009 年 10 月 16 日 発送、11 月 15 日 一次締め切り
11 月 27 日 再発送、12 月 31 日 最終締め切り

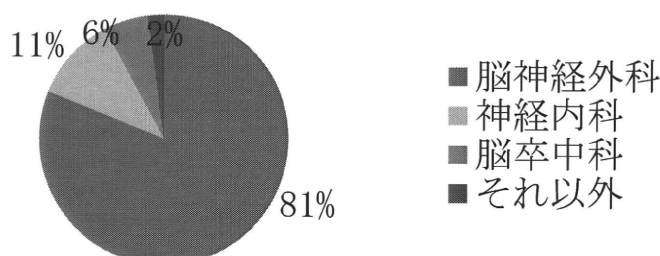
調査項目

- ✓ 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
- ✓ 入院時の抗凝固療法中止の有無、PT-INR 是正の有無と方法
- ✓ 抗凝固療法再開の有無とその判断基準、再開時期、再開時期の判断根拠、再開時の薬物選択など

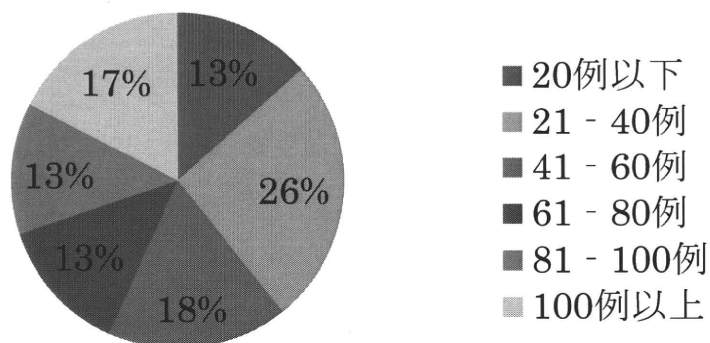
<結果>

回収状況と回答者

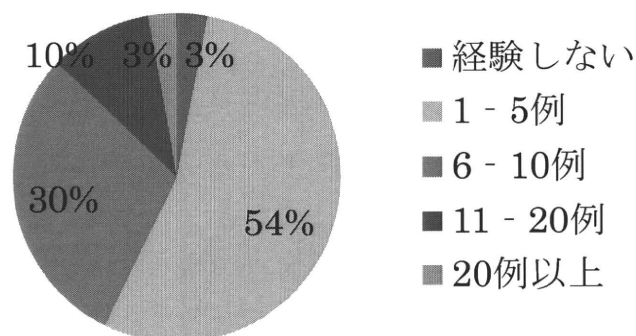
- ✓ 329 施設から有効回答 (回収率 78.9%)
- ✓ 回答者の診療科 (下図)



施設ごとの年間症例数 (脳出血)



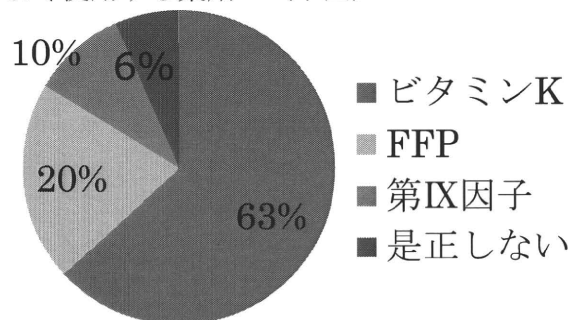
施設ごとの年間症例数 (ワルファリン内服中の脳出血)



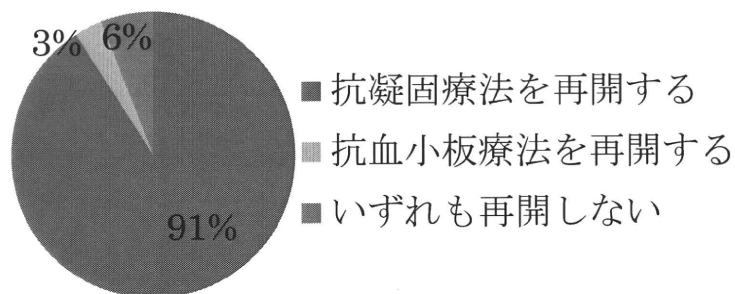
※ 以下は、ワルファリン内服中の脳出血を年に1例以上診療していると回答した施設の集計

入院時の対応

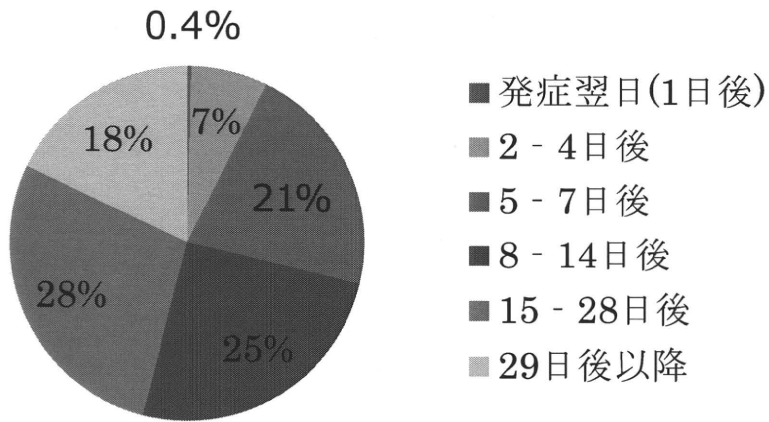
- ✓ 全施設が、入院時に抗凝固療法を中止した。
- ✓ PT-INR の是正に最もよく使用する薬剤 (下図)



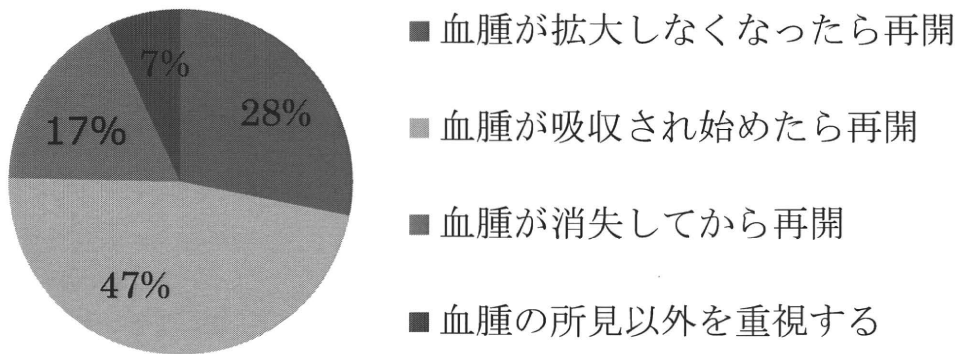
抗凝固療法の再開



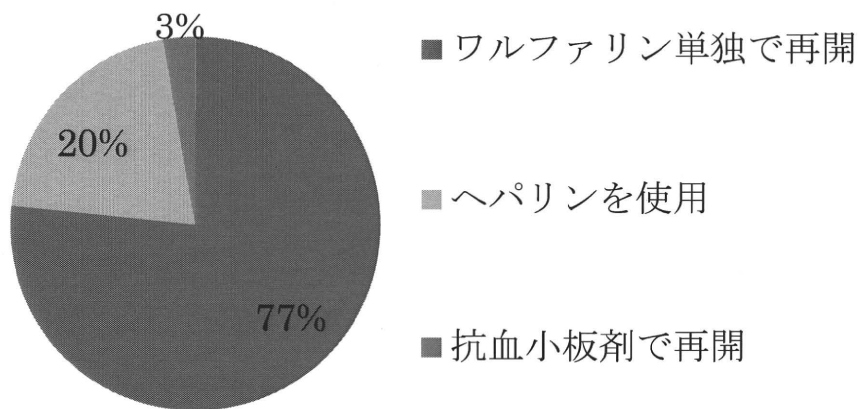
※ 以下は、抗凝固療法を再開すると回答した施設の集計
抗凝固療法を再開する時期



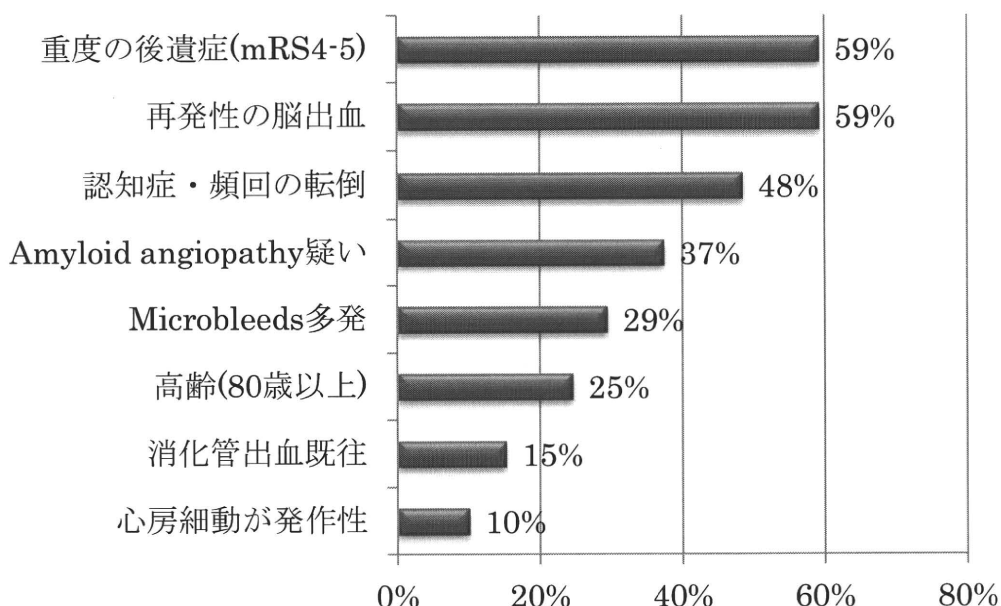
頭部 CT 所見と抗凝固療法再開



抗凝固療法再開に用いる薬剤



抗凝固療法を再開すべきでない条件



考 察： AHA/ASA Guideline 2007 Circulation. 2007;116:e391-e413

抗凝固療法中に発症した脳出血

- ✓ 脳梗塞既往のない心房細動など、塞栓症低リスク例
- ✓ アミロイドアンギオパチーが考えられる例(高齢者の皮質下出血、とくに MRI で多数の陈旧性微小出血を認める場合)
- ✓ 神経症候が不良である例
→抗血小板療法を推奨
- ✓ 塞栓症リスクが高い例
→発症から 7～10 日後の抗凝固療法再開を推奨
- ✓ (Class II b, Level of Evidence B)

考 察： European Stroke Initiative recommendation Cerebrovasc Dis. 2006;22:294-316

- ✓ ワルファリンの予防的内服を、心房細動や人工弁、その他の心原性要因による塞栓性脳梗塞の既往がある患者に対して推奨。
- ✓ ワルファリン内服中の脳出血患者では、適応を再検討したのちに、塞栓症や脳出血再発のリスクに応じて、脳出血発症から 10～14 日程度経過した後にワルファリンを再開してもよい。
- ✓ (class IV evidence)

考 察： 脳卒中治療ガイドライン 2009

- ✓ 抗凝固療法中(ワルファリン)に合併した脳出血では、抗凝固療法を中止し、ビタミン K や血液製剤を用いて可能な限り速やかに INR を 1.35 以下に正常化することが勧められる(グレード B)。
- ✓ 血液製剤としては、新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体(第IX因子複合体)の使用が推奨される(グレード B)。
脳塞栓再発の可能性の高い抗凝固療法例での脳出血では、INR の正常化後にヘパリンで APTT を 1.5～2 倍にコントロールする(グレード C1)。

考 察

Yasaka M, et al. Thromb Haemost. 2003;89:278-283

- ✓ ワルファリン内服中の脳出血は、発症から 6 時間以降も 血腫が拡大する傾向を認めた。とくに入院時または 発症 24 時間後の PT-INR \geq 2.0 の場合に多かった。
- ✓ 発症から 24 時間以降は血腫の拡大はみられなかった。

Kawamata T, et al. Surg Neurol. 1995;44:438-442

- ✓ ワルファリン内服中の頭蓋内出血 27 例では、発症後早期(12 例は 3 日以内)にワルファリン内服を再開した場合、再出血はみられなかった。

Booer A, et al. Psychiatry. 1991;54:466-467

- ✓ 脳出血患者 68 人にヘパリンを投与(15,000 単位/day)
- ✓ Group 1：脳出血発症から 10 日目
- ✓ Group 2：脳出血発症から 4 日目
- ✓ Group 3：脳出血発症から 2 日目 に投与開始
- ✓ Group 3(早期投与開始)は肺塞栓症の合併が少なかった。
- ✓ 再出血の頻度に有意な差はなかった。
- ✓ 深部静脈血栓症の合併は、脳出血発症から数日間のほうが、脳出血発症から 10 日目よりも多かった。
- ✓ 抗凝固療法の早期開始が、深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防に有効。

結 語

- ✓ NVAF のためワルファリン内服中に発症した脳出血患者 では、全例、入院時にワルファリンが中断され、大部分で是正処置が加えられ、また抗凝固療法が再開されていた。
- ✓ 是正方法や再開基準、再開と方法、あるいは再開しない 条件は様々だった。
- ✓ 血液製剤としては、新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体(第IX因子複合体)の
- ✓ 年齢、合併症、出血部位や血腫量などによっても左右されると思われる。
- ✓ 是正方法、再開基準、再開方法の実態調査のために、前向き観察研究を行う。

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
- 5-b. 本研究成果の国際学会発表一覧、演題抄録
- 5-c. 本研究成果の国内学会発表一覧、演題抄録



厚生労働科学研究費補助金 H22---循環器など(生習) --- 一般 - 019
「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」
分担研究者報告一覧 (平成 22 年度 総括・分担研究報告書より)

1. 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
研究協力者： 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($p = 0.002$)。

2. 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。

3. 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 財団法人広南会広南病院脳血管内科 部長

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。

4. 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

分担研究者：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

IV-tPA 療法の合併症として脳出血の合併は最も重要なものであるが、それと関連する因子についての検討を行ったところ、上記のような様々な関連因子を抽出することが出来た。様々な統計処理方法を用いることで更なる検討を要するが、IV-tPA 療法実施時に脳出血を合併しやすくする因子を抽出できたことと、脳出血を合併した際には出血が軽微であっても予後が不良となることが証明できたことは、実地臨床の場において極めて重要である。

5. Weekend effect (週末効果)

分担研究者：長谷川 泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科 教授

研究要旨

昨年度の研究で、SAMURAI 登録研究の症例には、組織プラスミノゲンアクチベータ (tPA) 静注療法施行前の検査施行率、発症から tPA 投与までの時間に Weekend effect (週末効果) は見られず、tPA 静注療法後の神経症候改善度、3 ヶ月後の転帰に関する多変量解析でも週末効果は証明されなかった。今回、救急隊員のスクリーニングにより救急搬送を受けた全症例を対象とした、人口 140 万人の一市全体の前向き登録が行われている Kawasaki Stroke Network (KSN) registry を用いて、週末効果の有無を検討した。2009 年 4 月から 2010 年 3 月までの 1 年間に 371 例が、トリアージスケール (MPSS) を用いてあらかじめ定められた 10 施設にバイパス搬送され、51 例に tPA 静注療法が行われた。Weekday 入院群と weekend 入院群の 2 群について病院前臨床指標、病院臨床指標について比較を行ったが差は見られなかった。単変量解析では weekend 入院群での tPA 施行例の年齢が weekday 入院群よりも平均年齢で 10 歳若く、退院時転帰も良好であったが、多変量解析の結果、転帰においても週末効果は見られなかった。前回の研究と同様地域救急搬送においても、週末効果はないものと考えられる。

6. Branch atheromatous disease (BAD) に対する超急性期スタチン併用療法の意義に関する研究

分担研究者：奥田 聡 国立病院機構名古屋医療センター 神経内科医長

研究要旨

Branch Atheromatous Disease (BAD) の予後を発症 24 時間以内のスタチン併用の有無で比較したところ、症状進行の割合はスタチン投与群で有意に少なく ($p=0.008$)、mRS4 点以上の予後不良例はスタチン投与群で有意に少なかった ($p=0.0086$)。

BAD に対する超急性期スタチン併用療法は有効な可能性がある。

7. 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

分担研究者：山上 宏 神戸市立医療センター中央市民病院 脳外科医長

研究要旨

1. 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。

2. 急性期脳梗塞に対して tPA 静注療法を施行された 600 例を対象に、発症前の抗血栓薬投与の影響を検討した。発症前の抗血小板薬投与は、tPA 静注後の頭蓋内出血および症候性頭蓋内出血発症の独立した危険因子であった。

3. 主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞に対する治療の実態を後ろ向きに調査し、治療法と予後との関係について検討した。多変量解析では、血管内治療および rt-PA 静注療法は、3 ヶ月後の予後良好と有意な関係が認められた。

8. 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。

9. 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。

10. (1) 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 (2) 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 (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：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

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。

11. (1) 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 (2) 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

- (1) 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。

(2) 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。

12. 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。

13. (1) 脳梗塞患者における rt-PA 静注療法前の早期虚血変化と転帰

(2) rt-PA 静注療法の転帰への性差の影響

研究協力者：祢津 智久 国立循環器病研究センター脳血管内科

研究要旨

(1) 脳梗塞患者における rt-PA 静注療法前の MRI 拡散強調画像(DWI)での早期虚血変化と転帰の関連を検討した。対象は連続 477 例(男性 316 例、71±11 歳)。早期虚血変化は ASPECTS で評価し、3 ヶ月後の転帰良好(mRS 0-2)、死亡を検討した。ROC 曲線で求めた転帰良好を予測する DWI-ASPECTS の閾値は 7 点(感度 88%, 特異度 33%, AUC 0.623)であった。DWI-ASPECTS 7 以上は転帰良好と関連し(OR 1.85, 95%CI 1.07-3.24)、DWI-ASPECTS 4 以下が 3 ヶ月後の死亡に関連した(OR 3.61, 95%CI 1.23-9.91)。また、脳梗塞の既往がなく、中大脳動脈領域の脳梗塞の患者 360 例(男性 241 例、71±11 歳)で CT における ASPECTS(CT-ASPECTS)と DWI-ASPECTS を比較検討した。CT-ASPECTS(中央値 9, IQR 8-10)は DWI-ASPECTS(8, 6-9)より高値で(P<0.001)、両者の差の平均は 0.92 であった。また、両者は正に相関した(r=0.51, P<0.001)。

(2) 05 年から 08 年に rt-PA 静注療法を受けた脳梗塞患者 600 例中、発症前 modified Rankin scale (mRS) ≤2 であった 554 例 (71±11 歳, 女性 196 例) を対象とし、性別と患者背景 (危険因子、入院時 NIHSS、ASPECTS、発症治療時間、内頸動脈閉塞の有無)、転帰 (36 時間以内の症候性頭蓋内出血、3 ヶ月後死亡、転帰良好 [3 ヶ月後 mRS 0-2]) の関連を検討した。女性は男性と比べ高齢 (71±11 歳 vs. 69±12 歳, p<0.001) で、心房細動合併 (50.8% vs. 37.5%, p=0.004) が多く、入院時 NIHSS (中央値 13 vs. 12, p=0.009) が高値であった。症候性頭蓋内出血 (3.1% vs. 2.8%, p=0.999) や死亡 (8.7% vs. 5.0%, p=0.102) に差はなかったが、転帰良好が少なかった (41.3% vs. 56.2%, p=0.001)。多変量解析後も女性は転帰良好と負に関連した (オッズ比 0.63, 95%CI 0.40-0.99, p=0.044)。

14. 急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関するアンケート調査

研究協力者：前田 亘一郎 国立循環器病研究センター脳血管内科

研究要旨

非弁膜症性心房細動のためワルファリン内服中の患者が脳出血を発症した場合の、抗凝固療法再開について全国調査した。当研究班で 2008 年に行った「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」で追加調査に同意した 417 施設を対象に、郵送で調査した。329 施設(79%)が回答し、ワルファリン内服中に発症した脳出血患者を年に 1 例以上経験すると回答した 319 施設のうち、全施設が入院時にワルファリンを中断した。入院時に 94%の施設が PT-INR の是正を行い、最も使用する頻度の高い薬剤はビタミン K(63%)、新鮮凍結血漿(20%)、凝固第 IX 因子複合体(10%)の順だった。91%の施設が抗凝固療法を再開し、使用する薬剤は 77%がワルファリン単独、20%がヘパリンであった。再開時期は脳出血発症後 4 日以内が 8%、1 週間以内が 21%、2 週間以内が 25%、1 ヶ月以内が 28%、1 ヶ月以降が 18%だった。CT 所見を参考にする場合、28%は CT 上の血腫拡大が止まってから、47%は血腫の吸収が始まってから、17%は血腫が消失してから再開していた。抗凝固療法を再開すべきでない条件として選択されたのは、重度の後遺症(mRS4-5)59%、再発性脳出血 59%、認知症や頻回の転倒 48%、アミロイドアンギオパチー疑い 37%、MRI T2*上の microbleeds 多発 29%、高齢 25%、消化管出血既往 15%、発作性心房細動 10%の順だった。ワルファリン内服中の患者が脳出血を発症した場合は、ワルファリンは中断され、大部分でその是正処置が加えられ、その後再開されていた。しかし是正方法、再開基準・方法、あるいは再開しない条件は様々であった。指針確立を目標に、急性期脳出血患者への抗凝固療法再開の実態を調べる前向き観察研究を 2010 年 4 月に開始した。

15. (1) 主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞患者の実態に関する多施設共同調査

(2)rt-PA 静注療法後 24 時間の血圧変動は転帰規定因子となるか：SAMURAI rt-PA Registry

研究協力者：遠藤 薫 国立循環器病研究センター脳血管内科

研究要旨

(1) [背景] 新規脳血管内治療機器であるMERCI RetrieverやPenumbra systemの効果が期待されているが、これらの機器の候補となりうる主幹脳動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞症例の我が国での実態は明らかではない。[方法] 2005 年 10 月から 2009 年 6 月に国内 12 施設に発症 24 時間以内に来院した 主幹脳動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞症例 を後ろ向きに調査した。[結果] 1170 例(女性 42%、年齢 74±12 才)を登録した。閉塞部位はICA31%、MCA52%、BA7.6%で、臨床病型は心原性脳塞栓症(CES)68%、再開通治療(rt-PA 静注もしくは血管内治療)は 32%、発症-来院時間の中央値は 120 分、来院時NIHSSの中央値は 16 であった。症候性頭蓋内出血(sICH)は 5.3%、3 か月後もしくは退院時mRS0-2 が 29.3%、5-6 が 39.4%、死亡が 15.7%だった。多変量解析ではsICHの関連因子として来院時NIHSS、CESが正に相関した。再開通治療はmRS0-2 と正に相関、死亡と負に相関した。高齢、来院時NIHSS高値、ICA閉塞はいずれもmRS0-2 に負に相関、mRS5-6、死亡に正に相関した。[結論] 主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞患者では約 1/3 の症例にて再開通治療が施行されており、転帰良好および死亡減少に相関しているが、約 4 割が依然として寝

たきりもしくは死亡の転帰を辿る。

(2)[背景]rt-PA静注療法を施行された急性期脳梗塞症例において、投与 24 時間の血圧変動と転帰の関連について検討した。[方法] SAMURAI rt-PA Registryのうち、発症前 mRS2-5 を除外した。rt-PA投与直前、投与終了時および 4 時間毎の血圧を 24 時間後まで計 8 ポイントで測定した。血圧変動の要素として、収縮期血圧(SBP)における標準偏差(SD)、successive variation(SV)、最大値-最小値(Max-Min)を検討した。評価項目は 36 時間以内症候性頭蓋内出血(sICH)の発症、3 か月後転帰良好(mRS0-1)および死亡とした。[結果]535 例(女性 35%、71±12 歳)を解析した。sICHは 4.5%、転帰良好は 37%、死亡は 6.0%であった。SD、SV、Max-Minの平均はそれぞれ 14±6、17±7、42±18mmHgであった。SD高値およびMax-Min高値はsICHの発症と正に相関した(それぞれ補正OR (/10mmHg) 2.97, 95% CI 1.61-5.63; 1.42, 1.16-1.76)が、SVは相関しなかった(1.71, 0.98-2.92)。SD、SV、Max-Min高値は 3 ヶ月後転帰良好と負に (それぞれ 0.66, 0.45-0.95; 0.68, 0.50-0.91; 0.84, 0.74-0.95)、死亡と正に (それぞれ 2.57, 1.46-4.57; 1.92, 1.16-3.12; 1.35, 1.12-1.64) 相関した。rt-PA投与直前のSBPはいずれにも有意な相関を示さなかった。[結論]rt-PA静注開始後 24 時間の血圧変動は症候性頭蓋内出血の発症、3 か月後の転帰良好および死亡と関連する。

16. (1) 脳底動脈閉塞症例に対する低用量 rt-PA 静注療法の成績：SAMURAI rt-PA Registry

(2) 脳動脈閉塞病変の同定されない急性期脳梗塞患者に対する血栓溶解療法の成績：SAMURAI rt-PA Registry

研究協力者：宮城 哲哉 国立循環器病研究センター脳血管内科

研究要旨

(1) 脳底動脈閉塞による超急性期脳梗塞に対する低用量 rt-PA (アルテプラゼ 0.6mg/kg) 静注療法の治療成績を検討した。対象は脳底動脈閉塞または両側椎骨動脈閉塞を認める 25 例 (SAMURAI rt-PA Registry 全体の 4.2%、両側椎骨動脈閉塞例 3 例、男性 68%、心原性脳塞栓症 60%) であった。脳底動脈閉塞例は脳底動脈閉塞でない例に比べて rt-PA 治療開始時 NIHSS スコアが高く、治療開始後 24 時間以内の NIHSS スコア 8 点以上の著明改善例が多かった。退院時 NIHSS スコア、3 か月後 mRS、頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血に有意差はなかった。本研究での転帰良好(3 か月後 mRS 0-2)は 44%、死亡は 4%であり、過去の超急性期脳底動脈閉塞に対する経静脈的血栓溶解療法 (rt-PA 0.9mg/kg) の報告と比べ良好な成績であった。

(2) 治療前 MRA で脳動脈閉塞病変のない急性期脳梗塞患者に対する rt-PA 静注療法の治療成績を調査した。脳動脈閉塞病変の同定されない脳梗塞患者の rt-PA 治療 3 ヶ月後転帰は良好だったが、来院時 NIHSS スコア等で補正後は転帰との関連は消失した。

17. rtPA 投与後の異所性頭蓋内出血に関する検討

研究協力者：大崎 正登 国立循環器病研究センター脳血管内科

研究要旨

rtPA 静注療法後に梗塞巣とは無関係な部位に生じた頭蓋内出血(異所性頭蓋内出血 extrascleremic hematoma: EIH)と背景因子や転帰との関連を検討した。対象は連続 205 例

(女性 68 例、73.5±11.5 歳)。205 例中 48 例に頭蓋内出血を生じ、そのうち 10 例(5%、女性 6 例、77.2±7.4 歳)が EIH であった。出血の内訳は皮質下 4 例、視床、放線冠、小脳、脳室内、硬膜下に 1 例で、クモ膜下出血が 1 例あった。EIH を起こした患者は梗塞巣内に出血した 38 例(梗塞内出血群、女性 14 例、73.1±7.3 歳)や頭蓋内出血を認めない 157 例(出血なし群、女性 48 例、73.4±12.4 歳)と比べて、腎機能障害が多く(eGFR<60ml/min/1.73 m²で定義、EIH 群 90%、梗塞内出血群 29%、出血なし群 34%、p=0.001)、入院時 DWI-ASPECTS が低かった(各々中央値 7、8、9、P<0.001)。また、T2* を撮影した 74 例(EIH 群 9 例)の検討で微小出血が多かった(88%、9%、27%、p<0.001)。入院時 NIHSS (各々中央値 14、16.5、12、p=0.03)は出血なし群で低かった。高血圧、糖尿病、脂質異常、主幹動脈閉塞率、血小板数、発症前の抗血栓薬服用歴などに、群間で差を認めなかった。EIH 群で 3 か月後の mRS 0-1 の転帰良好例(20%、13%、40%、p=0.004)が少なく、mRS 5-6 の転帰不良例が多かった(50%、32%、15%、P=0.004)。