

respectively] and positively associated with death within 3 months [2.57, 1.46-4.57; 1.92, 1.16-3.12; 1.35, 1.12-1.64; respectively]. Systolic BP just before IV rt-PA was not associated with any outcomes.

Conclusion: Early SBP variability was associated with sICH, 3-month favorable outcome and death in stroke patients following low-dose rt-PA therapy.

#####

20th European Stroke Conference, Hamburg, Germany, 2010/5/25-28

26. Koga M, Yamagami H, Okuda S, et al: Moderately aggressive blood pressure lowering using intravenous nicardipine for acute intracerebral hemorrhage: an interim report of a multicenter, prospective, observational study.

Background: Moderately aggressive blood pressure (BP) lowering with target systolic BP (SBP) ≤ 160 mmHg using IV nicardipine is the major strategy for patients with acute intracerebral hemorrhage (ICH) in Japan (Koga M, et al: Hypertens Res 2009). We aimed to assess whether this strategy is safe and feasible.

Methods: This is an interim report of a prospective, observational study from 10 centers. The inclusion criteria include: supratentorial ICH, initiation of IV nicardipine ≤ 3 hrs, admission SBP ≥ 180 mmHg, GCS ≥ 5 , and hematoma volume ≤ 60 ml. Some of these criteria followed those of the ATACH study. A final sample size is scheduled to be 200 patients. Patients were initially treated with 5mg/hr of IV nicardipine and the dose was increased up to a maximum of 15 mg/hr to maintain SBP between 120 and 160 mmHg with tight BP monitoring for initial 24 hr. The primary endpoints were neurological deterioration (ND) corresponding to an increase ≥ 4 points from initial NIHSS within 72 hrs (estimated 90% CI based on previous reports: 27.4-38.0%) and serious adverse effects (SAE) within 24 hrs which need to stop IV nicardipine (3.1-8.9%). The secondary endpoints included hematoma enlargement (HE) $>33\%$ on follow-up CT at 24 hrs (18.6-29.0%) and unfavorable outcome (mRS 4-6) at 3 months (55.0-66.8%), and death within 3 months (5.1-11.9%).

Results: 143 patients (86 men, 66+-12 years old) were enrolled until November 2011. The median initial SBP was 192 mmHg. The median initial hematoma volume was 10.5 ml and the median NIHSS score was 13. ND was found in 7 patients (5%). SAE was observed in one patient (1%). HE was identified in 22 patients (15%). Of 113 patients, 47 patients (42%) had unfavorable outcome and 5 patients (4%) died.

Conclusions: SBP lowering (range 120-160 mmHg) using IV nicardipine with tight BP monitoring appears to be safe and feasible for acute ICH. We are planning to participate in ATACH 2 trial for seeking better BP target based on this observational study.

#####

20th European Stroke Conference, Hamburg, Germany, 2010/5/25-28

27. Noda T, Okuda S, Koga M, et al : Edaravone usage in Japanese stroke patients treated with intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator: the SAMURAI rt-PA Registry

Background and purpose: The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare approved intravenous (i.v.) edaravone, a free radical scavenger for treating acute ischemic stroke in 2001. In 2005, low dose i.v. recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) at a dose of 0.6 mg/kg was approved for use within 3 hours of stroke onset. Herein, we report on the use of edaravone and its effects on the prognosis of patients after i.v. rtPA therapy.

Methods: We enrolled 600 consecutive patients with stroke who were treated with low-dose rtPA at 10 Japanese stroke centers.

Results: Edaravone was administered to 503 (84%) of the 600 patients. Age (71.2 ± 11.8 vs. 74.9 ± 11.3 y, $p = 0.005$) and serum creatinine (0.83 ± 0.67 vs. 1.34 ± 1.26 mg/dl, $p = 0.001$) significantly differed between the groups that received edaravone (E+) and that did not (E-), whereas no differences were identified among sex, NIHSS upon admission and mRS scores before onset. Among 532 patients with premorbid mRS scores of 0 - 1, 169 of 447 patients in the E+ group (38%) and 27 of 85 in the E- group (32%) had mRS 0 - 1 at 3 months after onset ($p = 0.349$). The incidences of any and symptomatic intracerebral hemorrhage the difference did not reach significance. At 3 months, 105 patients in the E+ group (21%) and 32 (33%) in the E- group had mRS scores of 5 - 6 ($p = 0.0014$), and 28 (5.6%) and 15 (15.5%), respectively, scored mRS 6 ($p = 0.001$). Multivariable logistic regression analysis also showed that the E+ group was less fatal than the E- group (OR, 0.38; 95%CI, 0.16 - 0.90; $p = 0.028$).

Conclusions: Edaravone reduced the mortality of 503 patients who also received i.v. rtPA within 3 hours of stroke, compared with those who did not receive edaravone, presumably partly because younger patients with milder renal dysfunction were selected as eligible patients for edaravone and partly because of the therapeutic effect of edaravone.

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
本研究成果の国内学会発表一覧、演題抄録

第 3 回 tPA 研究会、松江、2009/3/22

1. 柘津智久、古賀政利、永沼雅基、他： DWI-ASPECTS における領域別早期虚血変化と rt-PA 静注療法後の脳梗塞患者の転帰。

第 50 回日本神経学会総会、仙台 2009/5/20-22

2. 古賀政利、豊田一則、永沼雅基、他： わが国における急性期脳出血患者に対する降圧療法の現状。
3. 豊田一則： rt-PA 静注療法の効果と限界。 (シンポジウム)

第 8 回日本頸部脳血管治療学会、北九州、2009/5/29-30

4. 柘津智久、古賀政利、木村和美、他： DWI-ASPECTS で評価した早期虚血変化と rt-PA 静注療法後の脳梗塞患者の転帰：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 (SAMURAI 研究)。
5. 山上 宏、古賀政利、苅尾七臣、他： t-PA 静注療法施行例における発症前抗血栓療法と頭蓋内出血の関係：SAMURAI 後ろ向き研究の結果から。

第 28 回 Mt Fuji Workshop on CVD 東京 2009/8/22

6. 古賀政利、豊田一則 塩川芳昭、他： 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。
7. 豊田一則： 脳内出血急性期の至適血圧。 (セミナー)
8. 西山和利、塩川芳昭、豊田一則、他： 本邦における rt-PA 静注療法後の脳出血・出血性梗塞に関する多施設共同研究。

第 12 回日本栓子検出と治療学会、大阪、2009/10/9-10

9. 加藤貴之、秋山久尚、長谷川泰弘、他： rtPA 静注療法の効果に寄与する因子の検討：SAMURAI Study。
10. 古賀政利、永沼雅基、塩川芳昭、他： 脳梗塞患者への低用量 rt-PA 静注療法に関する国内多施設共同後ろ向き観察研究：SAMURAI 研究、全体成績。
11. 芝崎謙作、木村和美、豊田一則、他： 心房細動を有する急性期脳梗塞患者における rt-PA 静注療法。
12. 中川原譲二、豊田一則、古賀政利、他： t-PA 静注療法の転帰に関する多施設共同検討：脳梗塞病型、梗塞サイズ・部位、閉塞病変の影響。
13. 永沼雅基、古賀政利、塩川芳昭、他： 腎機能障害は脳梗塞 rt-PA 静注療法後 36 時間以内の頭蓋内出血および 3 ヶ月後の転帰不良と関係する：SAMURAI Study。
14. 柘津智久、古賀政利、木村和美、他： rt-PA 静注療法例での早期虚血変化の評価：CT-ASPECTS と DWI-ASPECTS に差はあるか？ Stroke Acute Management with Urgent Riskfactor Assessment and Improvement(SAMURAI) Study。
15. 野田智子、奥田聡、塩川芳昭、他： t-PA 静注療法施行例におけるエダラボンの使用状況について：SAMURAI Study。
16. 古井英介、矢澤由加子、板橋 亮、他： アルテプラゼ静注療法開始 24 時間以内の抗血栓薬。
17. 森真由美、永沼雅基、岡田靖、他： 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 21 回日本脳循環代謝学会総会、大阪 2009/11/19-20

18. 牧原典子、岡田 靖、古賀政利、他： rt-PA 静注療法施行症例におけるスタチン使用の実態と頭蓋内出血・転帰に与える影響に関する研究—Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study—。

第 37 回日本救急医学会、盛岡、2009/10/29-31

19. 加藤貴之、秋山久尚、長谷川泰弘、他： 脳梗塞に対する rtPA 静注療法の転帰に Weekend effect はあるか？

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

20. 上山 憲司、中川原 譲二、古賀 政利、他： t-PA 静注療法の転帰-脳梗塞病型、梗塞サイズ・部位、閉塞病変の影響-：SAMURAI rt-PA Registry。
21. 遠藤 薫、古賀 政利、坂井 信幸、他： 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：SAMURAI・JR-NET2 合同調査。
22. 加藤 貴之、秋山 久尚、長谷川 泰弘、他： rtPA 静注療法における Weekend effect の有無についての検討。
23. 古賀 政利、木村 和美、芝崎 謙作、他： 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。
24. 豊田 一則： 脳出血の急性期内科治療：降圧と凝血学的治療（シンポジウム）。
25. 永沼 雅基、古賀 政利、峰松 一夫、他： 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 rt-PA Registry。
26. 滑川 道人、苅尾 七臣、古賀 政利、他： 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。
27. 野田智子、奥田 聡、古賀 政利、他： t-PA 静注療法施行例におけるエダラボンの効果：SAMURAI rt-PA Registry。
28. 牧原典子、岡田 靖、古賀政利、他： スタチンの発症前服用および脂質値が rt-PA 静注療法後の転帰に及ぼす影響：SAMURAI rt-PA Registry。
29. 宮城 哲哉、古賀 政利、塩川 芳昭、他： 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 研究。
30. 森 真由美、永沼 雅基、岡田 靖、他： 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：SAMURAI rt-PA Registry。
31. 山上 宏、古賀 政利、豊田 一則： t-PA 静注療法施行例における発症前抗血小板薬療法と頭蓋内出血の関係：SAMURAI rt-PA Registry。
32. 山上 宏、坂井 信幸、遠藤 薫、他： 主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞例に対する治療法と予後との関係：SAMURAI・JR-NET2 合同調査。

第 4 回 tPA 研究会、盛岡、2010/4/17

33. 豊田一則、古賀政利、塩川芳昭、他： 国内多施設共同登録研究 Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry：全体成績とサブ研究の紹介。

第 9 回日本頸部脳血管治療学会、横浜、2010/4/23-24

34. 遠藤 薫、古賀 政利、坂井 信幸、他： 内頸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。

第 51 回日本神経学会総会、東京、2010/5/20-22

35. 古賀政利、永沼雅基、塩川芳昭、他： 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。

36. 永沼雅基、森真由美、祢津智久、他：透析患者の脳梗塞に対する rt-PA 静注療法：SAMURAI 研究。
37. 祢津智久、古賀政利、岡田靖、他：rt-PA 静注療法治療前の CT と DWI を用いた ASPECTS の比較：SAMURAI 研究。
38. 前田 亘一郎、古賀 政利、苅尾 七臣、他：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。

脳血管内治療ブラッシュアップセミナー2010、神戸、2010/6/11-12

39. 豊田一則：rt-PA 静注療法の現状と今後（Key Note 講演）。

第 13 回日本栓子検出と治療学会、福岡、2010/11/19-20

40. 豊田一則：SAMURAI 研究からのメッセージ。（シンポジウム）。

第 26 回日本脳神経血管内治療学会学術総会、北九州、2010/11/18-20

41. 豊田一則：IV rt-PA には限界があるか。（指定発言）。

第 31 回日本脳神経外科コンgres、横浜、2011/5/6-8

42. 豊田一則：日本発の脳卒中登録研究（セミナー）。

第 52 回日本神経学会総会、名古屋、2011/5/18-20

43. 遠藤 薫、苅尾七臣、滑川道人、他：rt-PA 静注療法後 24 時間の血圧変動が転帰規定因子となる：SAMURAI rt-PA Registry。
44. 古賀政利、遠藤 薫、坂井信幸、他：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。
45. 祢津智久、古賀政利、塩川芳昭、他：rt-PA 静注療法の転帰への性差の影響：SAMURAI rt-PA 患者登録研究。
46. 古井英介、古賀政利、苅尾七臣、他：アルテプラゼ静注療法開始 24 時間以内の抗血栓療法。
47. 宮城哲哉、古賀政利、中川原譲二、他：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。

第 10 回日本頸部脳血管治療学会、豊中、2011/6/10-11

48. 豊田一則：急性頸動脈閉塞・狭窄例へのマネージメント：tPA、メルシー、そして・・・：内科治療・抗血栓治療。（シンポジウム）。

第 36 回日本脳卒中学会総会、京都、2011/7/30-8/1

49. 板橋 亮、井上 敬、古井英介、他：MELT 対 SAMURAI: 超急性期 M1-2 閉塞における t-PA 静注療法と局所線溶療法の比較検討。
50. 古賀政利、山上 宏、岡田 靖、他：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）。
51. 佐藤祥一郎、古井英介、古賀政利、他：rt-PA 静注療法を受けた軽症脳梗塞の臨床像：SAMURAI rt-PA Registry。
52. 豊田一則：日本発の大規模観察研究：SAMURAI (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement) 研究（シンポジウム）。

《抄録集》

第3回 tPA 研究会、松江、2009/3/22

1. 柗津智久、古賀政利、永沼雅基、他： DWI-ASPECTS における領域別早期虚血変化と rt-PA 静注療法後の脳梗塞患者の転帰。

【目的】急性期脳梗塞患者の早期虚血変化は、血栓溶解療法の適応判定に有用であり、CT や MRI で広範な早期虚血変化が生じた症例は転帰不良とされている。MRI 拡散強調画像(DWI)における ASPECTS 領域ごとの虚血変化の有無と脳卒中重症度、転帰の関係を検討した。

【方法】対象は我々の研究班に属する 10 施設で 05 年 10 月から 08 年 7 月までに rt-PA 治療を受けた 600 例中、発症前 modified Rankin scale(mRS)0-1 で rt-PA 治療前に MRI を施行した 400 例(71±11 歳、男性 269 例)。ASIST-JAPAN が提唱する ASPECTS DWI 11 部位で虚血変化を評価し、3 か月後の mRS 0-1 を転帰良好、2-6 を転帰不良とした。

【成績】治療直前 NIHSS 値は中央値 13(IQR 7-19)、転帰良好は 156 例(39%)であった。ASPECTS DWI は中央値 9(IQR 7-10)で、ROC 曲線で求めた転帰不良を示す閾値は 6 であった。ASPECTS DWI 7 以上の症例の 56%、6 以下の症例の 83%が転帰不良であった(年齢、性、治療直前 NIHSS 補正後 OR 2.1、95%CI 1.1-4.3)。ASPECTS DWI 各虚血変化のうち内包以外の 10 部位では、所見陽性例は陰性例に比べ治療直前 NIHSS が高値であった(全て $p<0.05$)。転帰不良を予測するのに、年齢、性のみの補正では、レンズ核(転帰良好 16%対 不良 25%、OR 1.9、95%CI 1.1-3.3)、島(31%対 43%、OR 1.7、95%CI 1.1-2.6)、M1(8%対 24%、OR 3.3、95%CI 1.8-6.5)、M2(15%対 25%、OR 2.0、95%CI 1.2-3.5)、M3(9%対 15%、OR 2.1、95%CI 1.1-4.2)、M4(7%対 17%、OR 2.3、95%CI 1.2-5.0)、M5(19%対 32%、OR 1.8、95%CI 1.1-2.9)の虚血陽性例が多かったが、年齢、性、治療直前 NIHSS で補正すると M1 の虚血所見のみが有意に転帰不良を予測し得た(OR 2.3、95%CI 1.2-4.8)。

【結論】rt-PA 静注療法後の転帰不良を予測する ASPECTS DWI の値は 6 以下であった。M1 の早期虚血変化は年齢、性、治療直前 NIHSS で補正した後も転帰不良例に有意に多く、転帰を予測する上で重要な所見と考えられた。

#####

第 50 回日本神経学会総会、仙台 2009/5/20-22

2. 古賀政利、豊田一則、永沼雅基、他： わが国における急性期脳出血患者に対する降圧療法の現状

目的：急性期脳出血患者に対する降圧療法の現状を調べる。

方法：全国 1424 病院を対象に急性期脳出血の血圧管理に関するアンケート調査を行った。

結果：42%の有効回答があり、うち 92%が急性期脳出血診療に従事していた。99.6%が発症 24 時間以内の降圧を肯定した。降圧を開始する収縮期血圧(SBP)として 180mmHg 以上(36%)と 160mmHg 以上(31%)が多く、目標 SBP では 160mmHg 以下(29%)と 140mmHg 以下(30%)が多かった。57%が第 1 選択降圧剤に経静脈投与ニカルジピンを選択した一方で、26%は禁忌項目のためにニカルジピンを使用しにくいと回答した。

結論：わが国ではガイドラインよりも積極的な降圧が一般的であった。また、添付文書

で使用が制限されているニカルジピンが頻用されていた。

#####

第 50 回日本神経学会総会、仙台 2009/5/20-22

3. 豊田一則： rt-PA 静注療法の効果と限界。 (シンポジウム)

急性期虚血性脳卒中に対する組織型プラスミノゲン・アクティベータ (tissue-type plasminogen activator, tPA：アルテプラゼ) の静注療法は、2005 年 10 月の国内承認より既に 3 年を過ぎ、わが国でも標準治療として定着しつつある。この治療の普及を契機に国内の脳卒中診療体制の不備が明らかになり、病院前救護を含めた医療環境を改善する起爆剤となった点でも意義が大きい。国内外の同治療の成績をおおまかにまとめると、「tPA 静注療法後の症候性頭蓋内出血は 1 割未満で、3 ヶ月後に約 4 割の患者が完全自立している一方、1~2 割が死の転帰をとる」と言える。このうち発症 3 カ月後の完全自立 (mRS 0-1) の割合は、EU の市販後調査である SITS-MOST と国内市販後調査 (中間解析) でともに 39% を占め (SITS-MOST の症例選択基準に基づく)、0.9 mg/kg の投与量の欧米と 0.6 mg/kg の国内で同じ治療効果を得られたことは興味深い。わが国では治療適応の検討に MRI が用いられることが多いが、拡散強調画像での早期虚血所見や MRA での頭頸部血管閉塞部位と治療効果の関係も症例の蓄積とともに次第に明らかになってきた。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」で参加 10 施設の 600 例を解析した共同研究の成績をまじえて、tPA 静注療法の功罪と今後の展望を解説する。

#####

第 8 回日本頸部脳血管治療学会、北九州、2009/5/29-30

4. 柘津智久、古賀政利、木村和美、他： DWI-ASPECTS で評価した早期虚血変化と rt-PA 静注療法後の脳梗塞患者の転帰：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 (SAMURAI 研究)

【目的】急性期脳梗塞患者の早期虚血変化は血栓溶解療法の適応判定に有用であり、CT や MRI で広範な早期虚血変化が生じた症例は転帰不良とされている。MRI 拡散強調画像(DWI)における ASPECTS での虚血変化と rt-PA 静注療法後の転帰の関係を検討した。

【方法】対象は我々の研究班に属する 10 施設で 05 年 10 月から 08 年 7 月までに rt-PA 治療を受けた脳梗塞患者 600 例中、発症前 modified Rankin scale (mRS) 0-2 で rt-PA 治療前に MRI を施行した 420 例(71±11 歳、男性 280 例、うち心原性脳塞栓症 257 例[61%])。DWI-ASPECTS 10 点法で虚血変化を評価し、3 か月後の mRS 0-2 を転帰良好とした。

【成績】治療直前 NIHSS 値は中央値 12(IQR 7-19)、DWI-ASPECTS は中央値 8(IQR 7-10)であった。転帰良好は 221 例(53%)で、他の 199 例と比較して年齢、心房細動、治療直前 NIHSS、DWI-ASPECTS、内頸動脈閉塞で有意差を認めた (各々 P<0.001, 単変量解析)。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 0.627) であり、DWI-ASPECTS 7 以上の 60%、6 以下の 22%が転帰良好であった。DWI-ASPECTS 7 以上は転帰良好と関連し (年齢、性補正後 OR 3.64, 95%CI 2.19-6.22)、治療直前 NIHSS、心房細動、内頸動脈閉塞で補正後も有意に転帰良好に関

連した (OR 1.93, 95%CI 1.06-3.54)。心原性脳塞栓症に限った検討でも、DWI-ASPECTS 7 以上 (感度 85%, 特異度 41%, AUC 0.649) は転帰良好に独立して関連した (OR 2.32, 95%CI 1.14-4.82)。

【結論】国内多施設共同研究において、rt-PA 静注療法前の DWI-ASPECTS 7 以上が、脳梗塞患者の転帰良好に独立して関連した。心原性脳塞栓症に限った場合も、同様であった。

#####

第 8 回日本頸部脳血管治療学会、北九州、2009/5/29-30

5. 山上 宏、古賀政利、苅尾七臣、他： t-PA 静注療法施行例における発症前抗血栓療法と頭蓋内出血の関係：SAMURAI 後ろ向き研究の結果から

目的：発症 3 時間以内の急性期脳梗塞に対して tPA 静注療法を施行された症例において、発症前の抗血栓薬投与が頭蓋内出血合併および予後に及ぼす効果を検証すること。

方法：「我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 (SAMURAI 研究)」の参加 10 施設において 2005 年 10 月から 2008 年 7 月までに t-PA 静注療法を施行された 600 例 (平均年齢 71.8±11.8 歳、男性 377 例) を対象とし、脳梗塞発症前の抗血小板薬および抗凝固薬の投与と、頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血の発生および 3 ヶ月後の機能予後との関係について検討した。

結果：脳梗塞発症前に抗血栓薬が投与されていたのは 225 例 (37.5%) で、抗血小板薬が 189 例 (31.5%)、抗凝固薬が 53 例 (8.8%) であった。抗血小板薬の種類ではアスピリンが 159 例 (26.5%) と最も多く、抗血小板薬単剤投与は 158 例 (26.3%)、抗血小板薬 2 剤併用は 14 例 (2.3%) であった。36 時間以内の全ての頭蓋内出血は抗血小板薬投与例で非投与例に比して有意に多く (26.5% vs 16.8%, P=0.008)、特に 2 剤併用していた 14 例中 8 例 (57.1%) で頭蓋内出血を合併していた。多変量解析で頭蓋内出血の独立した危険因子は、心房細動 (OR 2.21)、発症前抗血小板薬投与 (OR 1.69) および tPA 投与終了時の収縮期血圧 (OR 1.02, P=0.009) であった。また、症候性頭蓋内出血の合併も抗血小板薬投与例で有意に多く (8.5% vs 1.7%, P<0.001)、多変量解析では唯一の独立した危険因子であった (OR 6.06)。抗血小板薬投与例では、3 ヶ月後の機能予後良好例 (mRS 0-2) が有意に少なかったが (41.6% vs 52.6%, P=0.02)、独立した危険因子ではなかった。

結論：急性期脳梗塞に対する tPA 静注療法において、発症前の抗血小板薬投与は頭蓋内出血および症候性頭蓋内出血の危険因子である。

#####

第 28 回 Mt Fuji Workshop on CVD 東京 2009/8/22

6. 古賀政利、豊田一則 塩川芳昭、他： 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

【目的】急性期脳出血では血圧高値が転帰不良に関連しているが、確立した血圧コントロール指針はない。急性期脳出血患者に対する降圧療法の現状を調べる。

【方法】全国 1424 病院 (全ての日本脳神経外科学会専門医訓練 A 項・C 項施設、日本脳卒中学会認定研修教育病院、日本神経学会教育施設・准教育施設・教育関連施設) を

対象に急性期脳出血の血圧管理に関する WEB アンケート調査を 2008 年 7 月に行った。

【結果】有効回答率は 42%であった。回答者の 79%が脳神経外科医で、92%が急性期脳出血診療に従事していた。急性期従事者の 99.6%が発症 24 時間以内の降圧療法を肯定した。85%は緊急外来や CT/MRI 室で脳出血の診断確定後速やかに降圧を開始していた。降圧開始の目安とする収縮期血圧 (SBP) として 180mmHg 以上(36%)と 160mmHg 以上 (31%)の回答が多く、60%の回答者がガイドラインの推奨値である 180mmHg 以上よりも低い値で降圧を開始していた。脳神経外科医以外 (神経内科医など) の降圧目安は中央値 180mmHg 以上であったが、脳神経外科医は 160mmHg 以上とより積極的に降圧を開始していた ($p<0.001$)。降圧目標の SBP として 160mmHg 以下(29%)と 140mmHg 以下 (30%)の回答が多く、38%の回答者が 140mmHg、130mmHg もしくは 120mmHg 以下の積極的な降圧を選択した。57%がニカルジピンを第 1 選択経静脈投与降圧剤とし、第 2 選択まであわせて 84%がニカルジピンを使用していた一方で、26%が「禁忌項目のためにニカルジピンは使用しにくい」と回答した。

【結論】わが国の診療現場では、ガイドラインよりも急性期脳出血の降圧に積極的であった。添付文書で使用が制限されているニカルジピンが第一選択薬であった。

#####

第 28 回 Mt Fuji Workshop on CVD 東京 2009/8/22

7. 豊田一則： 脳内出血急性期の至適血圧 (セミナー)

脳出血急性期の血圧上昇は血腫や血腫周囲の浮腫を拡大させ、また脳卒中再発や他の心血管病を惹起することによって、予後を増悪させ得る。一方で、急性期降圧によって血腫周囲に低灌流、虚血を招くことも懸念されるが、総じて急性期血圧高値は予後不良と考えられる。国内や米国のガイドラインでは、明らかなエビデンスを欠くものの 180/105 mmHg を急性期降圧開始の目安としているが、降圧目標値は定まっていない。血圧管理の明確なエビデンスを得るべく、国外では現在 ATACH や INTERACT などの介入試験が生まれ、そのパイロット試験成績が公表されている。国内からは Ohwaki ら (Stroke 2004;35;1364) が、急性期脳出血患者 76 例の入院後 48 時間以内の血腫拡大に 48 時間以内の収縮期血圧最高値が独立して有意に関与しており、降圧の目安を 150 mmHg 以下に設定した患者の方が血腫拡大を起こし難かったと報告している。われわれは急性期に静注降圧治療を行った脳出血患者を、最初の 24 時間以内の収縮期血圧平均値を用いて四等分して 3 週間後の予後を比べ、多要因での補正後も収縮期血圧平均値がもっとも低かった群 (<138 mmHg) はもっとも高かった群 (≥ 158 mmHg) に比べて 3 週間後に完全自立に復する割合が有意に高かった (Itabashi R, et al. J Hypertens, 2008;26:2016-2021)。またわれわれの研究班で行った全国アンケート調査では、降圧開始の目安とする収縮期血圧として 180mmHg 以上(36%)と 160mmHg 以上(31%)の回答が多く、降圧目標値として 160mmHg 以下(29%)と 140mmHg 以下(30%)の回答が多く、57%がニカルジピンを第 1 選択経静脈投与降圧剤とし、第 2 選択まであわせて 84%がニカルジピンを使用していた (Koga M, et al: Hypertens Res 2009 Epub ahead of print)。このアンケートに示された降圧目標値や降圧薬の妥当性と安全性を調べる多施設共同の前向き観察研究を、今夏開始した。

#####

第 28 回 Mt Fuji Workshop on CVD 東京 2009/8/22

8. 西山和利、塩川芳昭、豊田一則、他： 本邦における rt-PA 静注療法後の脳出血・出血性梗塞に関する多施設共同研究。

【目的】rt-PA 静注療法 (tPA 療法) は脳梗塞超急性期治療として本邦においても根付いてきたが、出血性合併症が最大の問題点の一つであり、特に脳出血や出血性梗塞の合併は出血性合併症の中でも最も忌避すべき病態である。本邦の tPA 療法は欧米のプロトコールとは異なる用量を用いるので、本邦での tPA 療法後に生じた脳出血・出血性梗塞(脳出血)を検討することは臨床的に大きな意義がある。

【方法】「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」班に参加している脳卒中診療拠点病院 10 施設での資料を用いる。これら施設で、本邦における tPA 静注療法が認可されて以来、2008 年 7 月までに実施されたすべての tPA 療法症例を脳出血の観点から後方視的に調査する。

【結果】総計 10 施設、600 症例が調査対象となった。脳出血の合併は 19.3%であった。脳出血合併の関連因子を検討したところ、性別、年齢、体重は関連しないが、原病が心原性脳梗塞であることは脳出血合併の因子となった。元の脳梗塞巣が小さいほど脳出血は合併しにくい傾向があった。画像診断上の ASPECT-DWI は脳出血合併と関連したが、ASPECT-CT は関連しなかった。脳梗塞病変が中大脳動脈領域にあることは脳出血の合併と関連するが、責任血管と脳出血の間には大きな相関を認めなかった。治療直前の降圧療法の実施歴、心疾患を有することは脳出血の合併と関連した。さらに脳出血の合併はその重症度に関わらず、退院時の機能予後不良と関連した。

【結論】本邦での tPA 療法も欧米のプロトコールと同様に合併症として脳出血を生じやすいが、そうした出血に関して一定の解析結果を見出すことが出来た。

#####

第 12 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 2009/10/9-10

9. 加藤貴之、秋山久尚、長谷川泰弘、他： rtPA 静注療法の効果に寄与する因子の検討：SAMURAI Study

【目的】rtPA 静注療法では発症後の早期の静注開始が転帰の改善に寄与するとされる。施設共同研究の data から rtPA 静注療法の効果に寄与する因子を検討した。【方法】2005 年 10 月から 2008 年 7 月に rtPA 静注療法をうけた基幹病院 10 施設の 600 例を対象とした。①静注後の神経症状改善 (NIHSS の 2 点以上の減少)、②3 ヶ月後の ADL (mRS 0-1) に関与する諸因子を、得られた data よりロジスティック回帰分析で検討した。【結果】①については年齢 (OR : 0.98 P=0.023)、糖尿病 (OR : 0.597 P=0.03) が関連した。②については年齢 (OR : 0.968 P=0.001)、高血圧 (OR : 0.602 P=0.024)、入院時 NIHSS (OR : 0.891 P=0.000)、糖尿病 (OR : 0.542 P=0.034) が有意に関連した。しかし、いずれにおいても発症から静注開始までの時間と転帰との間に関連はみられなかった。病型別にみると非心原性脳塞栓症 (N=220 例) において発症から静注開始までの時間と静注後の神経症状改善の有無との間に有意な関連がみられた (OR : 0.989 P=0.029)。一方、心原性脳塞栓症 (N=380 例) では静注後の神経症状改善において糖尿病が有意な関連を示した (OR : 0.489 P=0.024)。【結論】心原性脳塞栓症では、糖尿病の寄与が相対的に強いため、発症から静注開始までの時間との関連がみられなかつ

たものと思われる。急性期からの血糖管理が神経症状改善に寄与するかの検討を要する。

#####

第 12 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 2009/10/9-10

10. 古賀政利、永沼雅基、塩川芳昭、他： 脳梗塞患者への低用量 rt-PA 静注療法に関する国内多施設共同後ろ向き観察研究：SAMURAI 研究、全体成績

【目的】わが国でのみ承認された脳梗塞患者への低用量 rt-PA 静注療法（アルテプラゼ 0.6 mg/kg）の、多施設での治療成績を、後ろ向きに調査する。

【方法】厚生労働科研（H20-循環器等(生習) - 一般-019）に参加する国内 10 施設で、2005 年 10 月～2008 年 7 月に rt-PA 静注療法を受けた 600 例（男性 377 例、72±12 歳、治療前 NIHSS 中央値 13）を、対象とした。

【結果】36 時間以内の症候性頭蓋内出血を 23 例（3.8%, 95% CI 2.6 – 5.7%）に認め、3 か月後に 43 例（7.2%, 5.4 – 9.5%）が死亡していた。3 か月後に 199 例（33.2%, 29.5 – 37.0%）が完全自立（mRS 0-1）し、この頻度は発症前に完全自立していた 535 例では 37.2%（33.2 – 41.4%）、さらに欧州での使用基準（≤80 歳、NIHSS≤25 など）を満たす 399 例では 40.6%（35.9 – 45.5%）と増えた。多変量解析にて、若齢、NIHSS 低値、内頸動脈閉塞がないこと、CT での ASPECTS 高値、治療直前の降圧を要しないことが完全自立に、心不全と高血糖が死亡に、独立して有意に関連した。

【結論】本研究での症候性頭蓋内出血や 3 か月後の転帰は、国外の市販後調査と比べて同等以上の成績を示した。

#####

第 12 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 2009/10/9-10

11. 芝崎謙作、木村和美、豊田一則、他： 心房細動を有する急性期脳梗塞患者における rt-PA 静注療法

【目的】心房細動(AF)を有する急性期脳梗塞患者における rt-PA 静注療法後の転帰について検討する。【方法】厚労省科学研究(H20-循環器等(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に参加し行った（後ろ向き多施設共同観察研究）。対象は 2005 年 10 月～2008 年 8 月に rt-PA 静注療法を受けた患者。AF の有無により AF 群と非 AF 群に分け、背景因子、神経徴候の改善度、退院時の転帰について比較検討した。【結果】245 例(男性 161 例、平均 71 歳)が本研究に登録された。AF 群は 111 例(45%)であった。AF 群は非 AF 群と比較し、高齢(74 vs. 69 歳、 $p=0.001$)、女性(42% vs. 28%、 $p=0.016$)が多く、rt-PA 開始前の NIHSS スコアが高値であった(14 vs. 12、 $p=0.004$)。また、rt-PA 著効例(入院 7 日目の NIHSS スコアが 0-1 点、あるいは 10 点以上の改善と定義)が AF 群で少なかった(33% vs. 46%、 $p=0.05$)。症候性頭蓋内出血の頻度に差はなかった(4.5% vs. 5.2%、 $p=0.795$)。退院時の転帰は、AF 群が予後不良(mRS スコア 4-5 と死亡と定義)の頻度が多かった(49% vs. 31%、 $p=0.006$)。【結論】AF を有する急性期脳梗塞患者における rt-PA 静注療法後の転帰は、AF を有さない患者と比べて著効例も少なく転帰不良である。

#####

第 12 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 2009/10/9-10

12. 中川原譲二, 豊田一則, 古賀政利, 他: t-PA 静注療法の転帰に関する多施設共同
検討: 脳梗塞病型、梗塞サイズ・部位、閉塞病変の影響

【目的】MRI/MRA による急性期脳梗塞病変の評価に基づいて、t-PA 静注療法の 3 ヶ月後の転帰 (mRS) に対する脳梗塞病型と梗塞のサイズ・部位および閉塞病変などの影響を評価した。【方法】対象は 10 施設で 05 年 10 月から 08 年 7 月までに t-PA 静注療法を受けた 600 例を対象とし、脳梗塞病型 (心原性脳梗塞:CE、アテローム血栓症:AT、ラクナ梗塞:LA)、脳梗塞のサイズ (小、中、大)、脳梗塞の出現部位 (皮質梗塞、穿通枝梗塞)、責任閉塞血管病変 (内頸動脈:ICA、中大脳動脈: M1,M2) ごとに転帰を評価した。

【結果】①脳梗塞病型では、LA の転帰が良好であった。CE と AT とを比較すると、転帰良好 (mRS0,1) の頻度は同等であったが、前者で死亡の頻度が高かった。②脳梗塞の大きさは、転帰に対して有意に影響する因子であった。小梗塞・中大梗塞とも CE と AT の転帰良好の頻度は同程度であった。③梗塞出現部位では、AT による皮質枝梗塞と CE による穿通枝梗塞の転帰は比較的良好で、皮質枝+穿通枝梗塞の転帰は不良であった。④M1、M2 閉塞症の転帰は比較的良好で、ICA 閉塞症の転帰は不良であった。また、M1、M2 閉塞症では CE よりも AT の転帰が良好であったが、ICA 閉塞症ではこの傾向は見られなかった。【結論】急性期脳梗塞患者に対する t-PA 静注療法では、脳梗塞病型と梗塞のサイズ・部位および閉塞病変ごとに転帰が異なる。ICA 閉塞症は病型によらず転帰が不良であり、本療法には限界がある。

#####

第 12 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 2009/10/9-10

13. 永沼雅基, 古賀政利, 塩川芳昭, 他: 腎機能障害は脳梗塞 rt-PA 静注療法後 36
時間以内の頭蓋内出血および 3 ヶ月後の転帰不良と関係する: SAMURAI Study

【目的】腎機能障害が rt-PA 静注療法後の転帰に与える影響を検討した。

【方法】多施設共同後ろ向き研究(SAMURAI study)に登録された脳梗塞rt-PA静注療法連続 600 例中、発症前modified Rankin Scale(mRS)≤2 であった 554 例(71±12 歳、男性 358 例)。腎機能障害を推定GFR 60 ml/min/1.73m²未満と定義し、治療後 36 時間以内のすべての頭蓋内出血(intracerebral hemorrhage: ICH)、症候性ICH、3 ヶ月後転帰良好 (mRS ≤2)、3 ヶ月後死亡との関係を調べた。

【結果】腎機能障害を 173 例(31.2%)に認めた。腎機能障害例はより高齢(p<0.001)で、高血圧(p<0.001)、心房細動(p=0.002)、虚血性心疾患の既往(p=0.004)、治療前抗血栓薬の使用(p<0.001)の割合が高値であった。腎機能障害例では、すべての ICH(28.3% vs 17.1%, p=0.003)、症候性 ICH(8.1% vs 2.4%, p=0.004)、3 ヶ月後死亡(12.7% vs 3.9%, p<0.001)が有意に高率で、3 ヶ月後転帰良好 (44.5% vs 54.1%, p=0.044)が有意に少なかった。多変量解析で、腎機能障害はすべての ICH(OR 1.86, 95%CI 1.18-2.92, p=0.008)、症候性 ICH (OR 3.53, 95% CI 1.20-11.4, p=0.026)、死亡(OR 2.93, 95%CI 1.33-6.62, p=0.010)に独立して関係した。

【結論】腎機能障害は、脳梗塞 rt-PA 静注療法後 36 時間以内の頭蓋内出血および 3 ヶ月後死亡と関連した。

#####

第 12 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 2009/10/9-10

14. 柘津智久、古賀政利、木村和美、他： rt-PA 静注療法例での早期虚血変化の評価：CT-ASPECTS と DWI-ASPECTS に差はあるか？ Stroke Acute Management with Urgent Riskfactor Assessment and Improvement(SAMURAI) Study

【目的】脳梗塞急性期の早期虚血変化の評価に、CT や MRI 拡散強調画像(DWI)の ASPECTS が有用である。同一症例での CT と DWI の ASPECTS を比較した報告は少ない。我々は発症 3 時間以内に rt-PA 静注療法を実施した脳梗塞例の治療前 CT と DWI を用い、この問題を検討した。【方法】対象は、研究班に属する 10 施設で 05 年 10 月から 08 年 7 月までに 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) ≤3 の内頸動脈系梗塞で、治療前に CT と MRI の両者を撮像した 363 例(72±11 歳、男性 210 例)である。両者の ASPECTS を比較し、3 か月後 mRS 0-3 を予測するカットオフ値を ROC 曲線解析で検討した。【結果】223 例 (61.4%)が 3 ヶ月後 mRS 0-3 であった。CT-ASPECTS (中央値 9、IQR 8-10)は DWI-ASPECTS (8、6-9)より高値で(P<0.001)、両者は相関した(r=0.58, P<0.001)。3 ヶ月後 mRS0-3 予測のカットオフ値は CT-ASPECTS 9 点 (感度 77%,特異度 47%)、DWI-ASPECTS 7 点 (感度 87%,特異度 48%) で、ROC 曲線 AUC は CT-ASPECTS で 0.63、DWI-ASPECTS で 0.70 であった。【結論】早期虚血変化の評価において、DWI-ASPECTS は CT-ASPECTS より 1~2 点低得点となり、3 ヶ月後 mRS 0-3 の予測では DWI-ASPECTS で感度が高かった。

#####

第 12 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 2009/10/9-10

15. 野田智子、奥田聡、塩川芳昭、他： t-PA 静注療法施行例におけるエダラボンの使用状況について：SAMURAI Study

【目的】t-PA 静注療法施行症例における脳保護薬エダラボンの使用状況と、治療後の転帰や脳出血に与える影響について検討する。【方法】多施設後向き研究 (SAMURAI Study) において登録された、t-PA 静注療法を施行された連続 600 例において、エダラボン使用群と非使用群の予後、脳出血合併率について検討した。

【結論】エダラボンは 502 例 (84%) に使用されていた。エダラボン使用群は非使用群に比べ若年で (平均年齢 71.2 歳 vs 74.8 歳, p=0.005) あったが、両群で t-PA 静注開始時の NIHSS の分布に有意差はなかった (p=0.29)。使用群は非使用群に比して、退院時および 3 か月後の modified Rankin Scale で予後良好 (mRS 0-1) の割合が大きかった (退院時 32% vs 25%, p=0.12、3 ヶ月後 40% vs 34%, p=0.23)。予後不良群については退院時、3 か月後ともに使用群で少ない傾向がみられた(退院時 18% vs 27%, p=0.06、3 ヶ月後 17% vs 26%, P=0.075)。また脳出血の合併は使用群で少ない傾向が見られた(19% vs 24%, p=0.3)。【結論】t-PA 施行例におけるエダラボンの使用率は 84%と高かった。エダラボンは予後良好群を増やし、予後不良群、脳出血合併例を減らす傾向があるが、両群

に統計学的な有意差は見られなかった。

#####

第 12 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 2009/10/9-10

16. 古井英介、矢澤由加子、板橋 亮、他： アルテプラーゼ静注療法開始 24 時間以内の抗血栓薬

目的：国内基幹施設におけるアルテプラーゼ静注療法（IV rt-PA）開始 24 時間以内の抗血栓療法の現状を明らかにする。

方法：厚生労働科学研究（SAMURAI 研究，主任研究者 豊田一則）に参加した 10 施設で 2005 年 10 月から 2008 年 7 月に IV rt-PA を受けた連続 600 例を対象とした。抗血栓療法の施行群と非施行群の 2 群間で，IV rt-PA 前後の臨床指標に関し検討した。

結果：抗血栓療法は 52 例（8.7%）に行われた。単剤 42 例（ヘパリン 16，アスピリン 9，アルガトロバン 7，ワルファリン 6，オザグレール 2，シロスタゾール 2），多剤併用 9 例，内容不明 1 例であった。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 ACPECT-CT 合計点および ACPECT-DWI 合計点が有意に高く，責任病変部位は穿通枝領域に有意に多く，72 時間以内のインスリン使用が有意に少なかった。これらを除き，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 NIHSS，3 ヶ月後の mRS を含む指標で，施行群と非施行群に有意差はなかった。

結論：24 時間以内の抗血栓療法は 36 時間以内脳出血を増加させず，3 ヶ月後の転帰と関連しなかった。

#####

第 12 回日本栓子検出と治療学会. 大阪, 2009/10/9-10

17. 森真由美、永沼雅基、岡田靖、他： 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

【目的】rt-PA 静注療法施行 24 時間後の早期増悪因子を検討した。

【方法】多施設共同後ろ向き研究(SAMURAI study)に登録された脳梗塞 rt-PA 静注療法連続 600 例中、24 時間後の NIHSS score が不明であった 34 例を除外した連続 566 例（72±12 歳、男性 355 例）。治療 24 時間後の NIHSS 値が治療前より 4 点以上悪化した場合を神経症候早期増悪と定義し、増悪に関連する要因を検討した。【結果】早期増悪を 56 例（9.9%、年齢 72±9 歳、男性 38 例）に認めた。増悪群の治療前 NIHSS 値中央値は 11(IQR 7-16)、非増悪群は 13(IQR 7-19)($p=0.047$)であった。増悪群では糖尿病($p=0.010$)、高脂血症($p=0.035$)、内頸動脈閉塞($p<0.001$)の割合が高く、治療前収縮期血圧($p=0.005$)、血糖($p<0.001$)、HbA1c ($p=0.021$)がより高値であった。多変量解析では、治療前 NIHSS 値（1 点上昇毎）(OR 0.92, 95%CI 0.87-0.97, $p=0.003$)、治療前収縮期血圧(10mmHg 上昇毎) (OR 1.19, 95%CI 1.01-1.41, $p=0.040$)、糖尿病 (OR 2.44, 95%CI 1.18-4.92, $p=0.014$)、内頸動脈閉塞 (OR 6.96, 95%CI 3.34-14.81, $p<0.001$) が早期増悪に独立して関連した。3 ヶ月後 mRS 中央値は増悪群 5、非増悪群 2 であった($p<0.001$)。

【結論】rt-PA 静注療法 24 時間後の神経症候早期増悪には、治療前 NIHSS 値低値、収縮期血圧高値、糖尿病、内頸動脈閉塞が関連した。

#####

第 21 回日本脳循環代謝学会総会, 大阪 2009/11/19-20

18. 牧原典子、岡田 靖、古賀政利、他： rt-PA 静注療法施行症例におけるスタチン使用の実態と頭蓋内出血・転帰に与える影響に関する研究—Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study—

目的： rt-PA 静注療法施行症例におけるスタチンの使用が治療後の頭蓋内出血や転帰に与える影響について検討した。

方法： 2005 年 10 月から 2008 年 7 月までに研究班 10 施設において、rt-PA 静注療法を施行された連続 600 例（年齢 72 ± 12 歳、女性 37%）を対象とした。発症前のスタチン服用の有無を調べ、36 時間以内の頭蓋内出血合併群と非合併群とで発症前のスタチン服用の割合を比較検討した。また、退院時および 3 ヶ月後の modified Rankin Scale(mRS)0-1 を転帰良好群、mRS2-6 を転帰不良群とし、両群間で発症前のスタチン服用の割合、治療開始後 72 時間以内（急性期）のスタチン投与の割合を比較検討した。

結果：スタチンの発症前服用は 67 例(11%)、急性期投与は 60 例(10%)であった。全頭蓋内出血の合併は 119 例（20%）で、発症前服用例が多い傾向があったが（17%vs.10%、 $p=0.055$ ）、年齢・性別・合併症等で調整した多変量解析では独立した関連因子ではなかった。また、退院時および 3 ヶ月後の転帰良好群はそれぞれ 164 例 (27%)、184 例 (31%) で、スタチンの発症前服用との関連はなかった。急性期投与は、両時期の転帰良好群で有意に多かったが（退院時 16%vs.8%、 $p=0.008$ 、3 ヶ月後 14%vs.8%、 $p=0.039$ ）、多変量解析では独立した関連因子とはならなかった。

結論：rt-PA 静注療法施行症例において、スタチンの発症前服用は頭蓋内出血を増加させず、発症前服用・急性期投与の転帰への影響は認められなかった。

#####

第 37 回日本救急医学会、盛岡、2009/10/29-31

19. 加藤貴之、秋山久尚、長谷川泰弘、他： 脳梗塞に対する rtPA 静注療法の転帰に Weekend effect はあるか？

【目的】週末や休日に入院した脳卒中患者死亡率や転帰は、平日に入院したものより不良であり、Weekend effect として知られている。2005 年以降、わが国の rtPA 静注療法は、SCU などの設備と専門のスタッフがそろった施設で行われることとなったが、rtPA 静注療法適応患者の評価や転帰に関する Weekend effect の有無は知られていない。今回、われわれは多施設共同研究により得られたデータをもとに、Weekend effect の有無を検討した。【方法】「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班の班員が所属する、地域に偏りなく選ばれた国内 10 施設で 2005 年 10 月から 2008 年 7 月に rtPA 静注療法を受けた連続 600 例(男性 377 例、女性 223 例、平均年齢 71.8 ± 11.8 歳)を対象に診療録を用い後ろ向きに調査した。この 600 例の入院日を平日 403 例(week day : D 群)と土・日・祝日 197 例(week end : E 群)の 2 群にわけ、両群間における発症から rtPA 静注療法までの時間、3 ヶ月後の予後、入院期間、rtPA 静注療法

施行 24 時間後の NIHSS 改善度について比較検討した。【結果】発症から rtPA 静注療法までの時間は、D 群：141.1±30.1 分、E 群：141.1±27.6 分、3 ヶ月後の転帰は、mRS 0-1 が D 群：123/356 例(34.6%)、E 群：62/176 例(35.2%)、mRS 6 が D 群：32/356 例(9.0%)、E 群：11/176 例(6.3%)、入院期間は、D 群：40.6±55.7 日、E 群：37.5±42.3 日、rtPA 静注療法施行 24 時間後の NIHSS 改善度は、D 群：-3.1±7.3、E 群：-2.8±7.3 と有意差を認めなかった。また、投与前の MRI、MRA、超音波検査施行率にも差を認めなかった。

【結論】調査した 10 施設の rtPA 静注療法に、Weekend effect は見られなかった。24 時間 365 日対応型の施設における成績であること、rtPA 静注療法が、標準化された治療プロトコールで行われることなどが関与したものと推定される。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

20. 上山 憲司、中川原 譲二、古賀 政利、他： t-PA 静注療法の転帰-脳梗塞病型、梗塞サイズ・部位、閉塞病変の影響-：SAMURAI rt-PA Registry

【目的】MRI/MRA による急性期脳梗塞病変の評価に基づいて、t-PA 静注療法の 3 ヶ月後の転帰 (mRS) に対する脳梗塞病型と梗塞のサイズ・部位および閉塞病変などの影響を評価した。

【方法】対象は 10 施設で 05 年 10 月から 08 年 7 月までに t-PA 静注療法を受けた 600 例を対象とし、脳梗塞病型 (心原性脳梗塞: CE、アテローム血栓症: AT、ラクナ梗塞: LA)、脳梗塞のサイズ (小、中、大)、脳梗塞の出現部位 (皮質梗塞、穿通枝梗塞)、責任閉塞血管病変 (内頸動脈: ICA、中大脳動脈: M1, M2) ごとに転帰を評価した。

【結果】1) 脳梗塞病型では、LA の転帰が良好であった。CE と AT とを比較すると、転帰良好 (mRS 0, 1) の頻度は同等であったが、前者で死亡の頻度が高かった。2) 脳梗塞の大きさは、転帰に対して有意に影響する因子であった。小梗塞・中大梗塞とも CE と AT の転帰良好の頻度は同程度であった。3) 梗塞出現部位では、AT による皮質枝梗塞と CE による穿通枝梗塞の転帰は比較的良好で、皮質枝+穿通枝梗塞の転帰は不良であった。4) M1、M2 閉塞症の転帰は比較的良好で、ICA 閉塞症の転帰は不良であった。また、M1、M2 閉塞症では CE よりも AT の転帰が良好であったが、ICA 閉塞症ではこの傾向は見られなかった。

【結論】急性期脳梗塞患者に対する t-PA 静注療法では、脳梗塞病型と梗塞のサイズ・部位および閉塞病変ごとに転帰が異なる。ICA 閉塞症は病型によらず転帰が不良であり、本療法には限界がある。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

21. 遠藤 薫、古賀 政利、坂井 信幸、他： 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：SAMURAI・JR-NET2 合同調査

目的: わが国の rt-PA 静注療法認可後の主幹脳動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞患者の実態を多施設後ろ向きに調査した。

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総動

脈/内頸動脈(CA)、M1/M2(MCA)、脳底動脈(BA)閉塞を伴う脳梗塞症例を登録、解析した。評価項目は治療開始36時間以内の症候性頭蓋内出血(sICH、NIHSS1点以上悪化)、発症90日(もしくは退院時)のmRS0-2、5-6とした。

成績:1060例(男性598例、年齢 74 ± 12 才)を登録、閉塞部位はCA34%、MCA58%、BA8%で年齢はCA閉塞平均75歳、MCA閉塞75歳、BA閉塞70歳($p=0.0021$)、男性各々62%、52%、60%($p=0.0090$)、心原性脳塞栓症(CES)67%、76%、53%($p < 0.0001$)、発症3時間未満来院56%、57%、48%($p=0.28$)、来院時NIHSS中央値19、15、17($p < 0.0001$)、再開通治療(rt-PA静注療法もしくは血管内治療)29%、35%、43%($p=0.021$)であった。評価項目はsICH7%、5%、6%($p=0.50$)、mRS0-2が15%、32%、28%($p < 0.0001$)、mRS5-6が60%、31%、45%($p < 0.0001$)であった。多変量解析ではsICHに来院時NIHSS(1点毎、オッズ比1.04、95%CI1.01-1.07)、CES(3.25、1.52-8.04)が、mRS0-2に年齢(1歳減少毎、1.05、1.03-1.06)、CA閉塞以外(2.11、1.43-3.15)、来院時NIHSS(1点減少毎、1.18、1.15-1.22)、再開通治療(2.06、1.38-3.10)が、mRS5-6に年齢(1歳毎、1.05、1.04-1.07)、CA閉塞(2.87、2.09-3.96)、来院時NIHSS(1点毎、1.15、1.13-1.18)が独立して関連した。

結論:主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞患者は半数以上が発症3時間未満来院、7割がCES、sICHは1割以下であった。また、再開通治療はmRS0-2に独立して関連し、年齢、来院時NIHSS、CA閉塞は独立してmRS0-2と負の相関、mRS5-6と正の相関を示した。

#####

第35回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

22. 加藤 貴之、秋山 久尚、長谷川 泰弘、他：rtPA静注療法におけるWeekend effectの有無についての検討

【目的】虚血性脳卒中患者は、平日より週末や祝日に入院した方が、死亡率や転帰が不良でありWeekend effectとして知られている。今回、われわれはrtPA静注療法におけるWeekend effectの有無について検討した。

【方法】2005年10月から2008年7月迄に国内10施設でrtPA静注療法を受けSAMURAI研究班に登録された急性期虚血性脳卒中、連続600例(男性377例、女性223例)を後ろ向きに調査した。この症例を平日に入院したD(week day)群と土日・祝祭日に入院したE(week end)群との2群にわけ、発症からrtPA静注迄の時間、rtPA静注24時間後のNIHSSスコア変化、入院期間、3ヶ月後転帰でのWeekend effectの有無を検討した。

【結果】D群が403例、E群が197例であった。発症からrtPA静注迄の時間はD群が 141.1 ± 30.1 分、E群が 141.1 ± 27.6 分、rtPA静注24時間後のNIHSSスコア変化はD群が -3.1 ± 7.3 点、E群が -2.8 ± 7.3 点、入院期間はD群が 40.6 ± 55.7 日、E群が 37.5 ± 42.3 日といずれも両群間に有意差を認めなかった。3ヶ月後転帰もmRS0-1がD群123例(34.6%)、E群62例(35.2%)、mRS6がD群32例(9.0%)、E群11例(6.3%)と両群間に有意差なかった。

【結論】調査した国内10施設の急性期虚血性脳卒中に対するrtPA静注療法にWeekend effectは認められなかった。rtPA静注療法のための土日・祝祭日を考慮した現状体制に変更の必要性はないと考えられた。今後は24時間対応型ではないrtPA静注療法施

行数の少ない施設での Weekend effect の有無を調査する必要がある。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

23. 古賀 政利、木村 和美、芝崎 謙作、他：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

【目的】心房細動合併脳梗塞患者の CHADS₂ スコアと rt-PA 静注療法後の臨床転帰との関連を検討した。

【方法】対象は、05 年から 08 年までに国内 10 施設で rt-PA 静注療法を受けた脳梗塞 600 例のうち、心房細動を伴い発症前 modified Rankin Scale (mRS) ≤ 2 であった 218 例 (男性 126 例、74 \pm 10 歳)。今回発症前の脳梗塞既往ありを 2 点、75 歳以上、高血圧あり、糖尿病あり、鬱血性心不全ありを各 1 点とし、その合計点を CHADS₂ スコアとした。36 時間以内の CT 上の頭蓋内出血、3 ヶ月後の mRS と脳卒中再発を含む心血管事故を転帰として評価した。36 時間以内の頭蓋内出血のうち、NIH Stroke Scale (NIHSS) が 1 以上増加したものを症候性頭蓋内出血とした。

【結果】CHADS₂ スコア中央値は 2 (IQR 1-2) で、0 が 16.1%、1 が 30.3%、2 が 29.4%、3 が 13.3%、4 が 8.7%、5 が 2.3%、6 が 0% であった。治療前の NIHSS 中央値は 15 (9.75-20) で、CHADS₂ スコア 0 では 12 (8-17)、1 では 16 (10-20)、2 では 14.5 (10-20.75) で、3 ~ 5 では 16 (11-21) であった ($p=0.18$)。頭蓋内出血 (症候性頭蓋内出血) の頻度は、前述の CHADS₂ スコア区分毎に 20.0% (2.9%)、27.3% (4.6%)、39.1% (10.9%)、26.4% (0%) であった。3 ヶ月後の mRS ≤ 2 は 57.1%、45.5%、31.3%、26.4% で ($p=0.011$)、3 ヶ月の心血管事故は 0%、0%、11.9%、9.4% にであった。性別と治療前 NIHSS で補正後も、CHADS₂ スコアは 3 ヶ月 mRS ≤ 2 の頻度と負の相関があった (1 点増加毎、オッズ比 0.72、95% 信頼区間 0.55-0.92、 $p=0.011$)。

【結論】心房細動を伴う脳梗塞患者において、CHADS₂ スコア低値は rt-PA 静注療法後 3 ヶ月の日常生活動作自立に関連した。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

24. 豊田 一則：脳出血の急性期内科治療：降圧と凝血学的治療 (シンポジウム)

脳出血の急性期薬物治療として、降圧療法と凝血学的治療が注目される。現状と問題点、今後の展望を概説する。

【降圧療法】脳出血急性期の血圧上昇は血腫や血腫周囲の浮腫を拡大させ、脳卒中再発や他の心血管病を惹起させて、予後を増悪させ得る。総じて急性期血圧高値例は予後不良と考えられる。SAMURAI 研究班では、全国アンケート調査 (Koga M, et al: Hypertens Res 2009;32:759-764) の結果に基づき、国内多数施設の方針である「ニカルジピン静注による収縮期血圧 130 ~ 160 mmHg への降圧」の有効性と安全性を調べる多施設共同研究を行っており、その中間解析結果を報告する。今後、至適降圧レベルを探求する前向き介入試験を、米国と共同で始める予定である (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage 2: ATACH2)。

【凝血学的治療】脳出血急性期の凝固因子製剤投与が血腫増大を抑止することが期待されるが、国内外で行われた遺伝子組み換え第 VII 因子製剤の臨床試験では有効性を証明できなかった。抗凝固療法中の脳出血に対する乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体製剤の投与はガイドラインでも推奨されているが、必ずしも汎用されていない。SAMURAI 研究班のアンケート調査結果を交えて、現状を報告する。第 IX 因子複合体製剤の抗凝固療法下脳出血患者への使用と上記のニカルジピン急性期投与に関して、日本脳卒中学会から厚労省に能書改訂の意見を提出している。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

25. 永沼 雅基、古賀 政利、峰松 一夫、他：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 rt-PA Registry

【目的】腎機能障害がrt-PA 静注療法後の転帰に与える影響を検討した。【方法】多施設共同調査（SAMURAI Register）に登録された脳梗塞rt-PA 静注療法連続600 例中、発症前modified Rankin Scale (mRS) < 3 であった578 例（71±12 歳、男性372 例、NIHSS 中央値13）。入院時クレアチニン値に基づく推定GFR 60 ml/min/1.73m² 未満を腎機能障害と定義し、治療後36時間以内の頭蓋内出血（ICH）、3 ヶ月後転帰不良（mRS > 4）、3 ヶ月後死亡との関係を調べた。

【結果】186 例（32.2%）に腎機能障害を認めた。腎機能障害例は非障害例に比べてより高齢（ $p < 0.001$ ）で、高血圧（ $p < 0.001$ ）、心房細動（ $p=0.001$ ）、虚血性心疾患の既往（ $p < 0.001$ ）、治療前抗血栓薬の使用（ $p < 0.001$ ）の割合が高かった。腎機能障害例では、すべてのICH（27.4% vs. 16.6% , $p=0.004$ ）、症候性ICH（NIHSS 1 点以上の増悪、7.5% vs. 2.3% , $p=0.005$ ）、転帰不良（47.9% vs. 34.7% , $p=0.003$ ）、死亡（13.4% vs. 3.8% , $p < 0.001$ ）が有意に高率であった。多変量解析で、腎機能障害はすべてのICH（OR 1.84, 95% CI 1.18-2.87, $p=0.007$ ）、症候性ICH（OR 2.85, 95% CI 1.15-7.40, $p=0.026$ ）、転帰不良（OR 1.55, 95% CI 1.01-2.38, $p=0.046$ ）、死亡（OR 2.94, 95% CI 1.38-6.42, $p=0.006$ ）に独立して関係した。【結論】腎機能障害は、脳梗塞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。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

26. 滑川 道人、苅尾 七臣、古賀 政利、他：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

【目的】rt-PA 治療開始前の収縮期血圧（sBP）と臨床経過・予後を後ろ向きに検討する。

【対象と方法】対象は国内10 施設において、脳梗塞急性期治療としてrt-PA 静注療法を受けた600 例。脳塞栓症（CE 群）380 例、アテロームおよびラクナ梗塞（A+L 群）120 例、その他100 例。治療開始前のsBP により、< 140mmHg 群（ $n=142$ ）、 $140 \leq$ sBP < 160mmHg 群（ $n=149$ ）、 $160 \leq$ sBP < 180mmHg 群（ $n=132$ ）、 ≥ 180 mmHg 群（ $n=176$ ）に分類し、治療24 時間後のNIHSSおよび発症3 ヶ月後のmodified Rankin Scale

(mRS) を検討した。なおrt-PA 静注前に静注降圧療法を実施した症例は、 $\geq 180\text{mmHg}$ 群とした。

【結果】全体のsBP の推移は、治療直後から速やかに低下し、8 時間後まで低下し続け、その後横ばいの経過を辿った。A+L 群はCE 群と比べて、常にsBP は高かったが、トレンド自体に差はなかった。また治療開始前のsBP による4群の分類では、各群間の平均年齢、性、心房細動合併率に群間差はなかったが、高血圧合併率はsBP が高くなるに従って有意に多かった ($p < 0.0001$)。さらにrt-PA 静注療法前のNIHSS は各4 群間で有意差はなかったが、治療後24 時間のNIHSS は $< 140\text{mmHg}$ 群が最も良好(治療前13.61 点 \rightarrow 24 時間後9.18 点)で、sBP が高くなるにつれて、その改善は悪かった。その上3 ヶ月後のmRS でもsBP が高いほど予後が不良であることが確認された(3 ヶ月後のmRS > 2 の割合; $< 140\text{mmHg}$ 群:47.2% vs. $\geq 180\text{mmHg}$ 群:62.5%, $p < 0.033$)。症候性脳出血合併率は $< 140\text{mmHg}$ 群 が最も少なく、血圧が高くなるに従って増加した($< 140\text{mmHg}$ 群:0.71% vs. $\geq 180\text{mmHg}$ 群:6.3%, $p < 0.01$)。

【結論】発症機序にかかわらず、脳梗塞ではrt-PA 治療開始前のsBP が高くなるにつれて症候性脳出血の合併が増加し、予後の悪化が規定された。

#####

第 35 回日本脳卒中学会総会、盛岡、2010/4/15-17

27. 野田智子、奥田 聡、古賀政利、他：t-PA 静注療法施行例におけるエダラボンの効果：SAMURAI rt-PA Registry

【目的】t-PA 静注療法施行症例における脳保護薬エダラボンの使用状況と、治療後の転帰や頭蓋内出血に与える影響について検討する。【方法】多施設後ろ向き研究

(SAMURAI Study) において登録された、t-PA 静注療法を施行された連続 600 例において、エダラボン使用群と非使用群の予後、脳出血合併率について検討した。【結論】エダラボンは 503 例 (84%) に使用されていた。エダラボン使用群は非使用群に比べ若年で(平均年齢 71.2 歳 vs 74.8 歳, $p=0.006$) あったが、両群で t-PA 静注開始時の NIHSS の分布に有意差はなかった ($p=0.612$)。発症前 modified Rankin Scale (mRS) 0-1 の 532 例で検討すると、使用群は非使用群に比して、退院時および 3 か月後の mRS で予後良好 (mRS0-1) の割合が大きかった(退院時 32% vs 25%, $p=0.226$ 、3 ヶ月後 38% vs 32%, $p=0.349$) が統計学的に有意差は見られなかった。予後不良群 (mRS5-6) については全例を対象に検討したところ、退院時、3 か月後ともに使用群で有意に少なかった(退院時 20% vs 31%, $p=0.029$ 、3 ヶ月後 21% vs 33%, $P=0.0014$)。また頭蓋内出血の合併は使用群で少ない傾向が見られた(19% vs 24%, $p=0.364$) が有意差は見られなかった。【結論】t-PA 施行例におけるエダラボンの使用率は 84% と高かった。エダラボンは予後良好群を増やし、頭蓋内出血合併例を減らす傾向があるが、両群に統計学的な有意差は見られなかった。一方予後不良群に関しては、エダラボン使用群で有意に少なかった。

#####