

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

包括的脳卒中センターの整備に向けた脳卒中の救急医療に関する研究

研究分担者 豊田一則 国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長

研究要旨

脳梗塞超急性期治療において、静注血栓溶解のみで閉塞動脈の再開通が困難な症例には、引き続き機械的血栓回収療法を行うことが考えられる。この研究では、静注血栓溶解における血栓溶解薬投与終了までに見られる National Institutes of Health Stroke Scale 値とその変動から、迅速に臨床転帰を予測する閾値を求め、臨床現場で静注血栓溶解から機械的血栓回収療法へ治療を進める際の指標に応用した。

A. 研究目的

脳梗塞は、超急性期の早期治療開始が多大な転帰改善効果を発揮し、急性期の静注血栓溶解、ないし血管内治療手技を用いた血栓回収（機械的再開通）による再開通治療の成否は、より早く閉塞脳動脈を再開通させることにかかっている（文献 1-3）。現在の超急性期脳梗塞治療における解決すべき問題点に、静注血栓溶解療法の不成功例を、どの時点でどのように見極めるかという事柄が挙げられる。臨床現場では、遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクティベータ（recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA）の静注を行う 1 時間の間に頻回の NIHSS の評価がなされるが、この NIHSS 値が血栓溶解療法の治療成績を予測する手段となる可能性が示唆されている（文献 4, 5）。本研究では、血栓溶解療法の治療成績を予測する尺度としての NIHSS 値およびその変化の意義を、当院での連続症例をもとに調べた。

B. 研究方法

国内で脳梗塞患者への rt-PA 静注療法が承認された 2005 年 10 月より、当院で MERCI リトリーバーを使い始めた 2010 年 12 月までの、rt-PA 静注のみが超急性期の推奨治療であった 5 年間において、当院では連続 219 例が rt-PA 静注療法を受けた。この 219 例のうち、来院時 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 値が 8 以上で、治療前の MRA で内頸動脈ないし中大脳動脈に閉塞を認めた 108 例（女性 33 例、74±11 歳）を、対象とした。rt-PA 投与開始 30 分後と 1 時間後の NIHSS 値、およびこれらの治療前値との差（改善の度合い： $\Delta$ NIHSS）を、前述した近位部主幹動脈閉塞群（内頸動脈ないし M1 起始部より 5mm 未満の部位での閉塞）とより遠位の閉塞群に分けて、3 か月後の転帰不良（modified Rankin Scale 2-6）を予測する閾値を、receiver operating characteristic (ROC) カurve を用いて求めた。近位閉塞と遠位閉塞では再開通率が

大きく異なり、両者の転帰も大きく異なるため、群ごとに閾値を求めることが適切と考えた。

(倫理面への配慮)

本研究は、当院倫理委員会の承認を受けた「rt-PA 静注療法を行った急性期虚血性脳血管障害患者の臨床像・治療成績に関する単一施設での観察研究」(M23-044)の研究方針に則って、行われた。研究内容等を施設の掲示板に掲示・広報するインフォームド・コンセントに基づいて行われ、データは完全匿名化されて扱われた。

### C. 研究結果

108 例のうち、近位閉塞を 36 例(女性 13 例、75±9 歳、内頸動脈閉塞 23 例、M1 閉塞 13 例、治療前 NIHSS 中央値 20)、遠位閉塞を 72 例(女性 20 例、73±12 歳、M1 遠位部閉塞 44 例、M2 閉塞 28 例、治療前 NIHSS 中央値 16)に認めた。3 か月後の転帰不良例を 78 例(72%)に認め、図 1 に示すように近位閉塞群で 92%と非常に

高率であり、遠位閉塞群では 63%であった。転帰不良を予測する NIHSS 閾値は、近位閉塞群では rt-PA 投与開始 30 分後、1 時間後ともに 14 以上、 $\Delta$ NIHSS の閾値は 30 分後で 1 以下、1 時間後で 2 以下であった。

“NIHSS<sub>1h</sub>≥14”、“ $\Delta$ NIHSS<sub>30min</sub>≤1”、“ $\Delta$ NIHSS<sub>1h</sub>≤2”はいずれも特異度と陽性的中率が 100%であり、このいずれかの基準を満たす全例が転帰不良であった。遠位閉塞群での NIHSS 閾値は rt-PA 投与開始 30 分後、1 時間後ともに 12 以上、 $\Delta$ NIHSS の閾値は 30 分後で 2 以下、1 時間後で 7 以下であった。“NIHSS<sub>1h</sub>≥14”、“ $\Delta$ NIHSS<sub>30min</sub>≤1”、“ $\Delta$ NIHSS<sub>1h</sub>≤2”はいずれも特異度と陽性的中率が 100%であり、このいずれかの基準を満たす全例が転帰不良であった。“ $\Delta$ NIHSS<sub>1h</sub>≤7”の感度は 91.1%であった。

本研究成果は当科の大崎らにより、European Journal of Neurology に発表された(文献 6)。

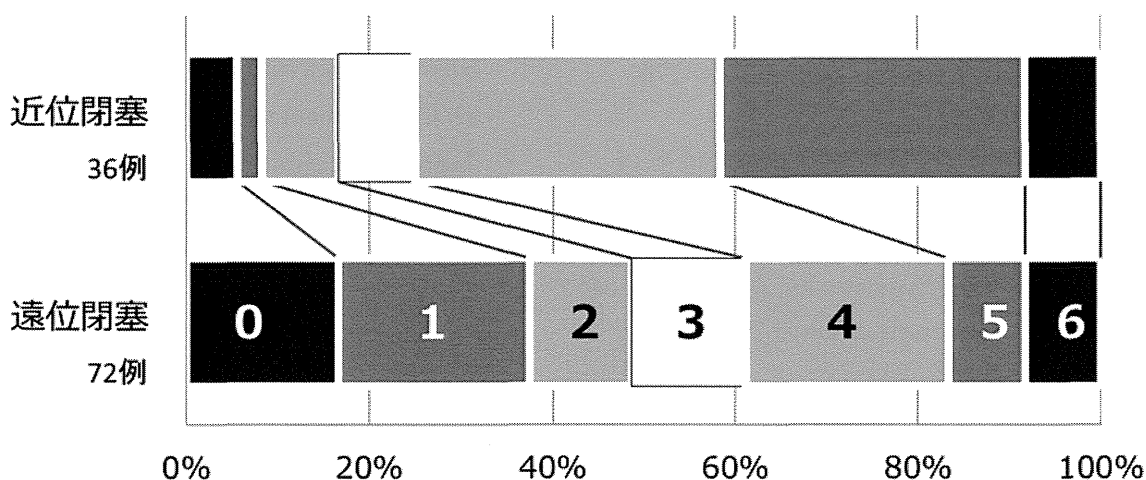


図1. 近位閉塞36例と遠位閉塞72例における3か月後modified Rankin Scale

#### D. 考察 / E. 結論

本研究の知見を参考に、当院では rt-PA 静注後の急性期血管内治療の適否を、以下のように判断している。近位閉塞群はその大半が rt-PA 静注療法のみでは良好な転帰を得ないので、治療開始と同時に血管内治療の準備を始め、30分後に明らかな NIHSS 値の改善がなければこの時点で穿刺を行っている。一方で、遠位閉塞群では rt-PA 単独での再開通、転帰改善例も多いため、現時点では1時間の rt-PA での治療が終了する前後に MRA を再検査し、再開通がない例に速やかに血管内治療へ移るようにしている。

#### 【文献】

1. Marler JR, Tilley BC, Lu M, *et al.* Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000 **55**: 1649-1655
2. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer Rd, *et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010 **375**: 1695-1703
3. Becktepe JS, You SJ, Berkefeld J, *et al.* Clinical outcome after mechanical recanalization as mono- or adjunctive therapy in acute stroke: importance of time to recanalization. *Cerebrovasc Dis*. 2011 **32**: 211-218
4. Felberg RA, Okon NJ, El-Mitwalli A, *et al.* Early dramatic recovery during intravenous tissue plasminogen activator infusion. *Stroke*. 2002 **33**: 1301-1307
5. Muresan I-P, Favrole P, Levy P, *et al.* Very early neurologic improvement after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol*. 2010 **67**: 1323-1328
6. Osaki M, Miyashita F, Koga M, *et al.* Simple clinical predictors of stroke outcome based on National Institutes of Health Stroke Scale score during 1-h recombinant tissue-type plasminogen activator infusion. *Eur J Neurol*. 2013 Nov 7. [Epub ahead of print]

#### F. 研究発表

1. 論文発表 (上記文献 6 に加えて)
1. Toyoda K: Cerebrorenal interaction and stroke. Brain, Stroke and Kidney. Toyoda K (ed), Karger, Basel, 2013, pp1-6 (Contrib Nephrol 2013;179:1-6)
2. Toyoda K: Epidemiology and registry studies of stroke in Japan. *Journal of Stroke* 2013;15:21-26
3. Toyoda K: Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurologia Medico-chirurgica* 2013;53:526-530
4. Kern R, Nagayama M, Toyoda K, *et al.* Comparison of the European and Japanese Guidelines for the Management of Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:402-418
5. Toyoda K, Steiner T, Epple C, *et al.* Comparison of the European and Japanese Guidelines for the Management of Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:419-429

6. Aoki J, Kimura K, Koga M, ... Toyoda K (最終著者) : NIHSS-time score easily predicts outcomes in rt-PA patients: the SAMURAI rt-PA Registry. J Neurol Sci, 2013;327:6-11
  7. Endo K, Kario K, Koga M, ... Toyoda K (最終著者) : Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: the SAMURAI rt-PA Registry. Stroke 2013;44:816-818
  8. Kobayashi J, Uehara T, Toyoda K, et al: Clinical significance of fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities in TIA. Stroke 2013;44:1635-40
  9. Koga M, Arihiro S, Miyashita F, ... Toyoda K (最終著者) : Factors associated with early recanalization failure following intravenous rt-PA therapy for ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2013;36(4):299-305.
  10. Minematsu K, Toyoda K, Hirano T, et al: Guidelines for intravenous application of rt-PA (alteplase), the second edition, October 2012: A Guideline from the Japan Stroke Society. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22:571-600 (rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針 第二版 2012年10月の英訳版)
  11. Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, et al: Impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis according to blood pressure category: The Suita Study. Stroke 2013;44:3537-3539
  12. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, ... Toyoda K (最終著者) : Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. Stroke. 2013 Jul;44(7):1846-51
  13. Sato S, Uehara T, Hayakawa M, ... Toyoda K (最終著者) : Intra- and extracranial atherosclerotic disease in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurol Sci. 2013 Sep 15;332(1-2):116-20.
2. 学会発表
1. Osaki M, Miyashita F, Koga M, ... Toyoda K (最終著者) :: A simple clinical index based on NIHSS score during 1-h tPA infusion to predict unfavorable outcome. International Stroke Conference, New Orleans, USA, Feb.1-3, 2012
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  - 3.その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

包括的脳卒中センターの整備に向けた脳卒中の救急医療に関する研究

研究分担者 西村邦宏 国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部室長

研究要旨

近年、専門治療の高度化、医師数の不足に伴い、医師の燃えつき症候群が大きな問題となりつつある。包括的脳卒中センターの整備において、我が国の脳卒中診療医の疲弊度の把握は、今後の必要人的資源の把握に必要であり、全国の脳卒中診療に携わる専門医に客観的尺度による疲弊度と労働時間、睡眠時間など関連する要因に関するアンケート調査を行った。調査の結果、脳卒中診療に関係する専門医の41.1%が燃えつき症候群の疑いがあり、より厳しい‘exhaustion+1’ criteriaによっても、21.8%が燃え尽き症候群と診断され、一般人集団より有意に有病率が高かった。 $(p < 0.001)$  また QOL 指標である SF-36 のメンタルヘルススコアも有意に低下していた。包括的脳卒中センターの施設調査の結果と統合した場合、超急性期脳卒中診療加算施設では燃え尽き症候群が少ない傾向にあり  $(OR=0.79, p=0.089)$  ,血栓溶解療法の認定施設では多いことが示唆された  $(OR=1.08, p=0.037)$  睡眠時間の減少、長時間労働、低収入などが燃え尽き症候群の増加と関連していた。

また包括的脳卒中センターに関する CSC スコアに加えて、脳卒中診療の専門治療の質の指標である、Saposnik の開発した organized stroke care index (OCI)の死亡及び後遺障害に関する影響を評価したところ、OCI は、年齢、性、意識調整後も、SCU 入院、SCU チームによる病態評価、とともに有意に死亡率低下と関係していた  $(p=0.031)$  . 良好な予後を示唆する退院時 Modified Rankin scale 0-2 も SCU 入院と有意に相関しており、OCI とすでに報告している CSCC score を組み合わせた指標も死亡の減少、より良好な神経予後と相関していた。

A. 研究目的—燃え尽き症候群に関して

燃え尽き症候群は、Maslach の定義によれば、極度の疲労（Exhaustion）感情の枯渇、シニスム、離人症的症状（Cynicism, Depersonalization）を特徴とする病態である。対人サービスでおこりやすいことが知られている。*(J Occup Behav 1981; 2: 99-113)* 近年、医師の燃え尽き症候群がアメリカ人研修医の集団などで多く報告されている。アメリカ外科学会:の会員の40% はburnout,

30%がうつ病のスクリーニング陽性、28%が low mental QOL を示している *(Ann Surg. 2009;250:463–471.)*。また、医師の燃え尽き症候群、ストレスは医療過誤との関連も指摘されている。*(JAMA. 2009;302(12):1294-1300, Ann Surg. 2010 Jun;251(6):995-1000.)*

本研究では、脳卒中診療に携わる専門医資格を持つ医師を対象として、職場環境と燃え尽き症候群、QOL、うつ症状の関連を検討した。

## B. 研究方法

対象は日本脳神経外科学会、日本神経学会の認定専門医を対象に無記名、横断的アンケート調査を2011年3月に行った結果に関して継続して解析を進めた。(配布総数10,741人、有効回答者数2,564人)

年齢、性別、経験年数、診療内容、労働時間、受け持ち患者数、当直回数、オンコール回数、収入、専門医種別、などを診療従事者側の背景要因として調査した。

燃え尽き症候群は Maslach Burnout Inventory の日本語版(北岡らによる)日本版MB I-G Sを用いた。QOL の測定には SF-36 中のメンタルヘルススコア (MH5)を尺度として用いた。Logistic regression により関連するリスクファクターの検索を行った。多変量モデルではステップワイズ法による変数選択を行った。また施設名を記名した回答に関して、先に行った包括的脳卒中の施設調査の結果を合わせて検討を行った。

更に、包括的脳卒中センターに関する DPC 調査に関して、Saposnik らが提唱し、予後と相関することが報告されている、SCU 入院、SCU チームによる病態評価、脳卒中リハビリの施行を組み合わせた指標である organized stroke care index (OCI)(Stroke 2008;39:2522-2530)を、我々の作成した包括的脳卒中センターに関する指標 (CSC スコア)、(ISC 2013, Plos one in revision)と組み合わせ評価を行った。

(倫理面への配慮)本研究は、匿名化されたアンケート調査およびDPC調査であり、介入を伴わず、倫理面の問題はない。

## C. 研究結果

### 燃えつき症候群の頻度

疲弊感またシニシズムのどちらかを満たすことを基準とした場合、44.1%の解答者が燃え尽き症候群の可能性があった

疲弊感スコア+(シニシズムスコアまたは職場効力感スコア)を満たす場合と定義した場合でも21.8%がバーンアウトと診断された。一般住民、公務員に比べると燃え尽き症候群の頻度は有意に高かった。(図1)

### 燃えつき症候群に関連する要因

図2に示すように、燃え尽き症候群の頻度は、労働時間、脳卒中診療時間の割合の増加に比例し、睡眠時間、SF-36 MH スコアと逆相関した。標榜科による層別解析を行っても同様の傾向を示した。

表1に示すように多変量解析からは、労働時間、睡眠時間、休日数、経験年数、収入、受け持ち患者数、時間外呼び出し回数が相関していた。脳外科医については、t-PA 施行件数が関連し、手術回数は興味深いことに逆相関を示した。SF-36 MH スコアを入れたモデルは強い予測因子となることが示唆された。

施設調査による施設側の要因としては、超急性期脳卒中診療加算施設では燃え尽き症候群が少ない傾向にあり (OR=0.79, p=0.089), 血栓溶解療法の認定施設では多いことが示唆された (OR=1.08, p=0.037)

(表2)

DPC 情報に関する調査では、患者背景は表3に示す如くであった。

死亡率について、年齢、性、意識レベル調整を行ったところ、SCU への入院 (OR=0.87, p=0.039), SCU チームによる評価 (OR=0.88, p=0.029), OCI (OR=0.93,

p=0.031)は、いずれも有意に死亡を減少させた。後遺障害の程度の軽い退院時

Modified Rankin scale 0-2 の割合も同様に SCU 入院と相関した(p=0.003)。

これらは、脳梗塞、非外傷性脳内出血に関しても同様の傾向が見られた。

OCI と CSC スコアを組み合わせた指標と死亡率は、スコアの上昇とともに減少した。(p=0.032) (図 4) 軽度障害で退院できる割合 についても同様であった。(p=0.094)。スコアの上位 4 分の 1 の施設では死亡率が、22.7% 減少し、後遺障害を残さない割合が 24.6%上昇した。(p=0.003、p=0.035)

#### D. 考察

燃え尽き症候群及び QOL 低下は脳卒中診療に携わる医師でしばしば認められた。この頻度は米国における医師に関する調査とほぼ同様の傾向を示した。

睡眠時間の増加が燃え尽き症候群の予防に有効であることが示唆された。脳外科医については、さらに、t-PA の件数は緊急度の高い処置であり、疲弊につながっている可能性がある。

脳卒中の診療時間が長いことが燃え尽き症候群リスクとなっており、今後当直回数の減少、一人当たり受け持ち患者数の減少などを通じた脳卒中診療医の負担の軽減が必要と思われる。

DPC 調査の結果からは、包括的脳卒中センターの評価に SCU チームの評価などの診療の質評価の側面を加えることが重要であることが示唆された

本研究については、  
Circulation :Cardiovascular Quality and Outcomes 誌の査読に基づき修正中であり、

後半については ISC2014 で発表を行った。

#### E. 結論

脳卒中診療に関わる専門医に関しての疲弊度に関する調査からは、我が国においても約半数の医師が燃え尽き症候群の疑いがあり、医師の負担軽減のためには、睡眠時間の増加、労働時間の軽減が必要と考えられた。

また包括的脳卒中センターの評価に医療の質 (Quality of Care) の側面を含めることが重要であることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Circulation :Cardiovascular Quality and Outcomes(in revision)

##### 2. 学会発表

AHA ISC 2014 2014.2.14 San diego

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし

図1 燃え尽き症候群の割合

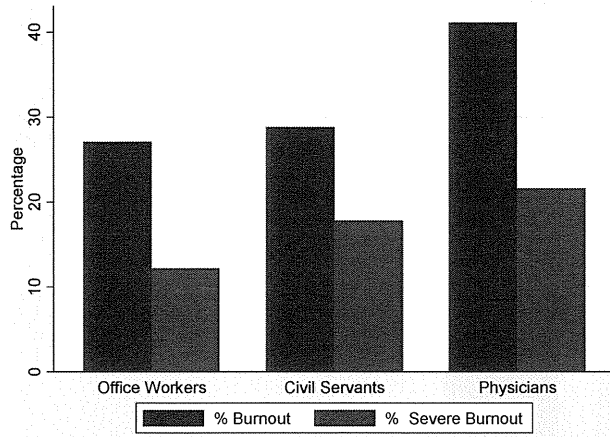
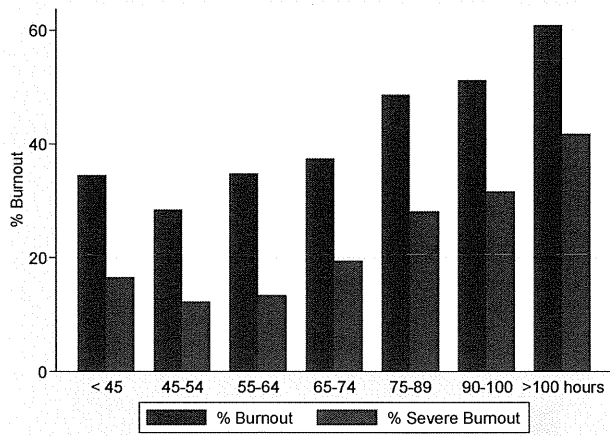
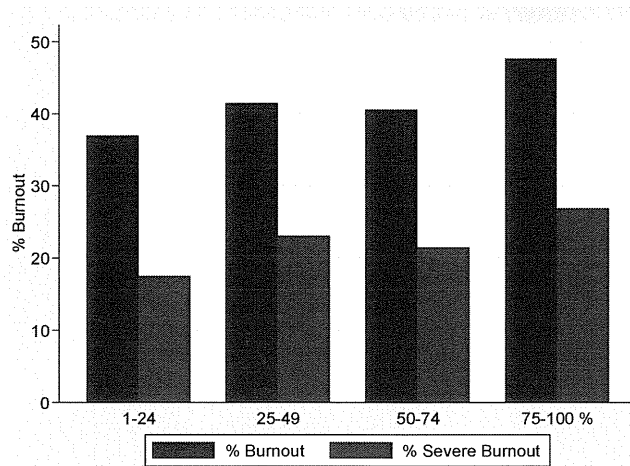


図2 燃え尽き症候群に関連する因子

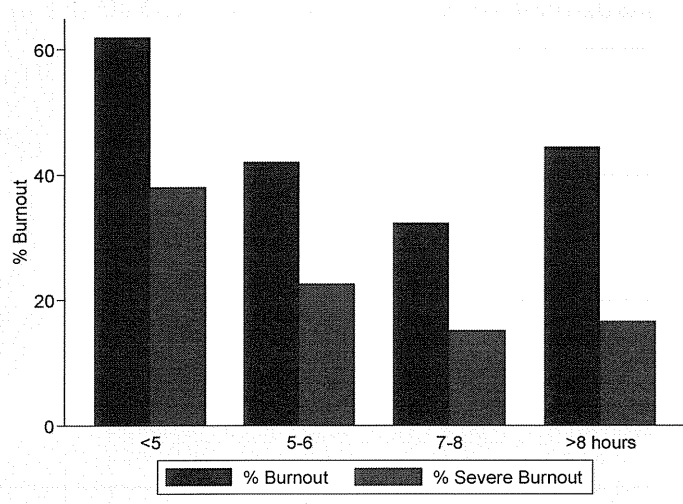


2a 労働時間割合

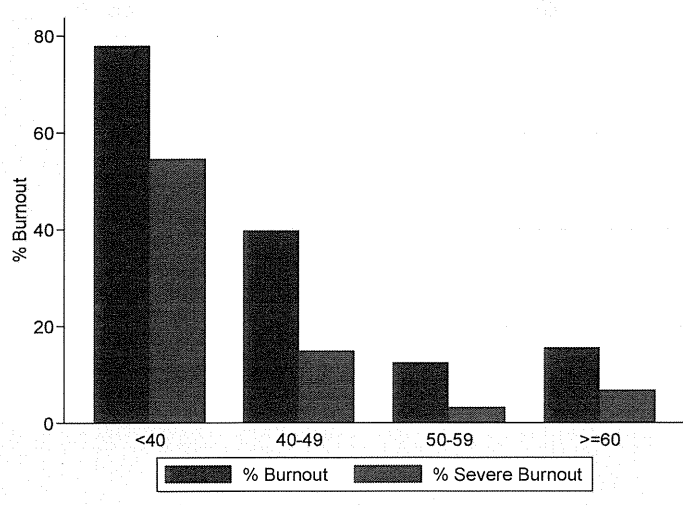


2b)脳卒中診療時間





2c)睡眠時間



2d)36 MH スコア

図3 OCIの死亡率、後遺障害への影響

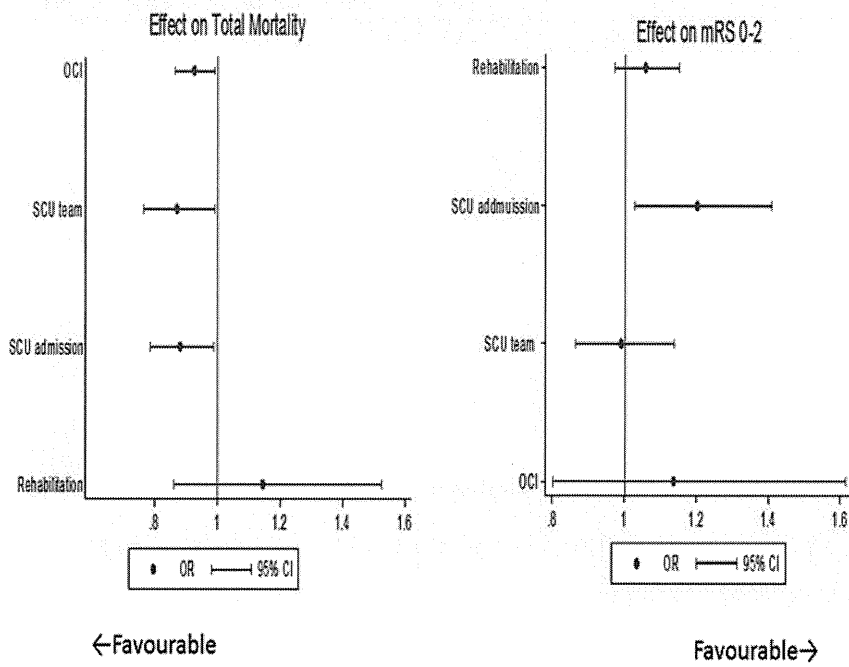


図4 CSCスコアとOCIの死亡、後遺障害への影響

Effect of CSC with OCI on mortality and morbidity

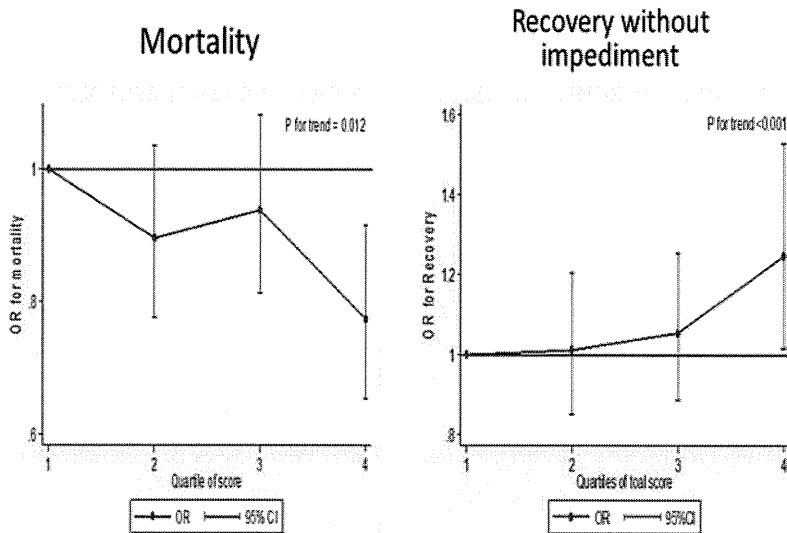


表 1 多変量解析による最適予測モデル

Predictors	Model 1				Model 2				Model 3			
	OR	p-value	95% CI		OR	p-value	95% CI		OR	p-value	95% CI	
Hours Slept/ day	0.80	< 0.001	0.73	0.89	0.84	0.019	0.72	0.97	0.84	0.002	0.75	0.94
Day-offs/ week	0.83	0.012	0.71	0.96	0.65	< 0.001	0.52	0.82	Not selected	-	-	-
Hours Worked/ 10 h	1.12	< 0.001	1.05	1.18	1.17	< 0.001	1.07	1.28	1.08	0.023	1.01	1.15
Experience Years/10 year	0.90	0.051	0.81	1.00	0.96	0.021	0.93	0.99	Not selected	-	-	-
Income / 1 M Yen	0.97	0.002	0.94	0.99	0.96	0.021	0.93	0.99	0.98	0.036	0.95	1.00
Patients in Charge (N)	1.08	0.004	1.03	1.14	Not selected	-	-	-	1.08	0.013	1.02	1.15
Extra Calls/ 5 Calls	1.26	0.001	1.10	1.45	1.24	0.021	1.03	1.50	Not selected	-	-	-
Number of operations	Not selected	-	-	-	0.90	0.011	0.83	0.98	Not selected	-	-	-
Number of t-PA cases	Not selected	-	-	-	1.17	0.018	1.03	1.33	Not selected	-	-	-
SF-36 MH Score	Not included	-	-	-	Not selected	-	-	-	0.86	< 0.001	0.85	0.87

Model 1: 単変量回帰で有意項目を AIC 基準による変数選択を行い予測モデルを構築した。

Model2: 脳外科医に対しての解析(N=1,673).

Model 3: SF-36 MH score をモデル 1 に代入後再選択を行った

表 2 診療施設調査の結果

Predictors	Odds Ratio	P-value	95% CI
Hyper acute stroke care centers	0.79	0.089	0.61-1.04
Certified institutions for thrombolysis therapy	1.08	0.037	1.08-1.16
Number of experience years	0.73	<0.001	0.64-0.84
Number of hours slept/night	0.78	<0.001	0.68-0.88
Number of hours worked/week	1.11	0.015	1.02-1.21

表 3 DPC 調査の患者背景

	Total (n=53,170)	Ischemic stroke (n=32,671)	Intracerebral hemorrhage (n=15,699)	Subarachnoid hemorrhage (n=4,934)
Male, n (%)	29,353 (55.2)	18,816 (57.6)	9,030 (57.5)	1,584 (32.1)
Age, yr mean $\pm$ SD	72.5 $\pm$ 13.1	74.4 $\pm$ 12.2	70.7 $\pm$ 13.5	64.7 $\pm$ 14.8
Hypertension, n (%)	39,918 (75.1)	22,531 (69.0)	13,281 (84.6)	4,229 (85.7)
Diabetes Mellitus, n (%)	13,725 (25.8)	9,318 (28.5)	3,278 (20.9)	1,174 (23.8)
Hyperlipidemia, n (%)	15,015 (28.2)	11,104 (34.0)	2,529 (16.1)	1,412 (28.6)
Smoking (n=4,4842)	12,761 (24.0)	8,188 (25.1)	3,540 (22.5)	1,074 (21.8)
Japan Coma Scale				
0, n (%)	19,635 (36.9)	15,027 (46.0)	3,620 (23.1)	1,024 (20.8)
1-digit code, n (%)	19,371 (36.4)	12,375 (37.9)	5,934 (37.8)	1,117 (22.6)
2-digit code, n (%)	6,937 (13.0)	3,396 (10.4)	2,705 (17.2)	852 (17.3)
3-digit code, n (%)	7,227 (13.6)	1,873 (5.7)	3,440 (21.9)	1,941 (39.3)
Emergency admission by ambulance, n (%)	31,995 (60.2)	17,336 (53.1)	10,909 (69.5)	3,830 (77.6)

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

脳卒中急性期医療の地域格差の可視化と縮小に関する研究

研究分担者 嘉田晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計研究室長

研究要旨

脳卒中急性期医療の状況の可視化において、本年度は救急医療システムへのアクセスが脳卒中入院死亡率に与える影響を検討した。脳卒中入院死亡率に影響が考えられる要因として性別、年齢、Japan Coma Scale などの患者要因と、Comprehensive Stroke Center (CSC) スコアに代表されるような施設要因があり、これらの構造をモデル化して評価した。病院までのアクセス時間を操作変数とした場合に、アクセス時間が長いことと CSC スコアの高い施設への搬送の増加の関与と、さらに CSC スコアの高い施設ほど死亡率は低くなる様子が示唆された。

A. 研究目的

脳卒中救急に関する診療施設調査と DPC 調査のデータを用いて、脳卒中死亡率に対する救急医療機関へのアクセスの影響を検討する。その際、搬送時間、性別、年齢、JCS (Japan Coma Scale)、CSC (Comprehensive Stroke Center) スコアなどを考慮する。

性別、年齢、Japan Coma Scale などの患者要因と、Comprehensive Stroke Center (CSC) スコアに代表されるような施設要因、搬送時間では、脳卒中入院死亡への影響の仕方が異なると考えられることから、複数のモデルを検討する。

B. 研究方法

2011 年の施設調査と DPC 調査データを用いて、脳梗塞、非外傷性脳内出血、くも膜下出血の死亡率に対する要因の影響を検討した。検討する要因は、性別、年齢、JCS、CSC スコア、搬送時間などである。

CSC スコアは、診療施設調査のデータか

ら、包括的脳卒中センターの要件について Alberts MJ et al. (Stroke 2005; 36: 1597-1618) の CSC の components に基づき合計スコアを算出した。搬送時間は、DPC 調査の患者郵便番号と搬送先の病院との距離を電子地図システムにより計測した。

施設単位と症例単位のデータが存在するため階層化ロジスティック解析を用いた。

また、アクセス時間は施設を介して死亡率に影響するという操作変数 (instrumental variable) を用いた解析を行った。この解析では、アクセス時間は CSC スコアの高い施設選択に関与していて、直接死亡率には関係しないことを前提にしており、死亡率を年齢、性別、JCS、CSC スコアで表すモデルと、CSC スコアの高い施設を年齢、性別、JCS、アクセス時間で表す 2 つのモデルを同時推定する。なお、アクセス時間は 60 分以下と 60 分超に、CSC スコアは 20 以上と 20 未満に分割した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施される。

### C. 研究結果

脳卒中入院例は全体で 53,170 人であった。死亡率は脳梗塞 (n=32,671) 7.8%、非外傷性脳内出血(n=15,699) 16.8%、くも膜下出血 (N=4,934) 28.1%であった。

脳梗塞においては、階層化ロジスティック解析においては男性、高年齢、JCS の悪いほど死亡率への関与の強さが認められたが、アクセス時間については影響が認められなかった。一方、操作変数を用いた場合、アクセス時間が長いほど CSC スコアの高い施設へ搬送しやすい特徴がみられ ( $p=0.035$ )、CSC スコアの高い施設ほど死亡率は低い ( $p<0.001$ ) という結果になった。

非外傷性脳内出血においては、階層化ロジスティック解析においては男性、高年齢、JCS の悪いほど死亡率への関与の強さが認められ、アクセス時間については短い方が死亡率に影響する方向であった。操作変数を用いた場合、アクセス時間が長いほど CSC スコアの高い施設へ搬送しやすい特徴がみられたが ( $p=0.011$ )、CSC スコアの高い施設と死亡率の関係は明確ではなかった。

くも膜下出血については、階層化ロジスティック解析においては男性、高年齢、JCS の悪いほど死亡率への関与の強さが認められたが、アクセス時間については影響が認められなかった。操作変数を用いた場合、アクセス時間が長いほど CSC スコアの高い施設へ搬送しやすい特徴がみられ ( $p=0.035$ )、CSC スコアの高い施設ほど死

亡率は低い傾向であった( $p=0.099$ )。

### D. 考察

死亡率への影響を検討するに当たり、階層化ロジスティックモデルと操作変数による解析を行った。前者では明確にならなかったアクセス時間が、操作変数による解析において特徴が示された。操作変数は、1) 未測定の変数と独立していること、2) 曝露 (CSC スコアの高い施設) と関係していること、3) 操作変数から直接結果変数 (死亡) への効果はなく、曝露を通してのみ結果変数へ影響していること、の条件を満たす必要がある。この条件に関して、今回と類似した状況を想定し、アクセスと脳卒中センターの分析において操作変数を用いた研究がある (Newgard CD, et.al. *Ann Emerg Med.* 2010 Mar;55:235-246, McConnell KJ, et.al. *Health Serv Res* 2005; 40: 435-458)。脳卒中における救急搬送を考える場合においては、病院に搬送されたのちに治療の開始とその後の予後へと続くため、操作変数によるモデル化は現実に即した解釈が可能と考える。

今後、今回示唆された施設とアクセス時間の関係に地図等を用いた分析をあわせ、さらに可視化を進めていきたい。

### E. 結論

脳卒中死亡率において、患者要因、CSC スコアで表される施設要因、アクセス時間の関係をモデル化して評価した。病院までのアクセス時間を操作変数とした場合に、アクセス時間が長いことと CSC スコアの高い施設への搬送の増加の関与と、さらに CSC スコアの高い施設ほど死亡率は低くなる様子が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, Toyoda K, Ogasawara K, et.al. The Impact of Comprehensive Stroke Care Capacity on the Hospital Volume of Stroke Interventions: A Nationwide Study in Japan: J-ASPECT Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

脳卒中急性期医療の地域格差の可視化と縮小に関する研究  
発症—入院時間からみた主要病型別地域差

研究分担者 中川原譲二

国立循環器病研究センター脳卒中統合イメージングセンター部長

研究要旨

国内における脳卒中患者の発症から入院までの時間に関して、最近の脳卒中データバンクのデータを用いて全国 7 地域の主要病型別の地域差を分析した。脳梗塞の入院までの平均時間は地域間で有意差が見られ、入院までの平均時間の短縮に救急車の高い利用率の関与が示唆された。脳出血の入院までの平均時間は脳梗塞の半分程度に短縮していたが、地域間で有意差が見られた。また、救急車の利用率は高く、地域差が見られなかった。くも膜下出血の入院までの平均時間は、脳出血と同程度で、脳出血とは異なる地域差が見られた。救急車の利用率は脳出血と同様に高く、地域差が見られなかった。

A. 研究目的

本邦における脳卒中急性期医療の地域格差については、様々な視点から分析することが必要であるが、発症から入院まで時間は患者の転帰に影響する因子であり、地域における救急搬送体制や、医療資源の充足度とその機能に依存することが想定される。特に、超急性期における有効な治療介入手段の開発進展により、発症から治療介入までの時間が短ければ短いほど、転帰の改善が得られるようになった現在、脳卒中患者を発症からいかに迅速に医療施設に収容するかが課題となる。そこで、国内における脳卒中患者の発症から入院までの時間について、主要病型別の地域差について分析した。

B. 研究方法

発症から医療施設への入院までの時間に

関する地域差については、2001年から2008年までに脳卒中データバンク（日本脳卒中協会小林祥泰部門長）に登録された脳卒中患者のうち、発症から7日以内に入院となった脳卒中患者を抽出し、全国を7地域（北海道、東北、関東、近畿、中国、九州）に分けて、発症から入院までの平均時間を算出し、地域差について分析した。脳卒中の主要病型（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）について、各地域の発症から入院までの平均時間を算出するとともに、各地域における救急車の利用率についても分析した。

（倫理面への配慮）

データの収集に関しては、後方視登録研究の指針に従って各施設で周知が図られ、解析データについては、個人が特定されることなく取り扱われた。

C. 研究結果

1) 脳梗塞



脳梗塞の発症から来院までの平均時間は、脳梗塞全体として解析したところ、地域間で有意差が見られた(図1)。Kruskal Wallis 検定では、東北(24.0時間)と中国(21.3時間)で長く、四国(17.3時間)と九州(19.4時間)で短いと判定された。一方、救急車の利用率についても、地域間に有意差が見られ、全国平均が49.1%のところ、東北(46.3%)と中国(39.3%)で少なく、四国(51.9%)と九州(60.1%)では多いと判定された( $\chi^2$ 乗検定)。このことから、脳梗塞については、発症から来院までの平均時間の短縮に救急車の利用率の高さが関与することが示唆された。

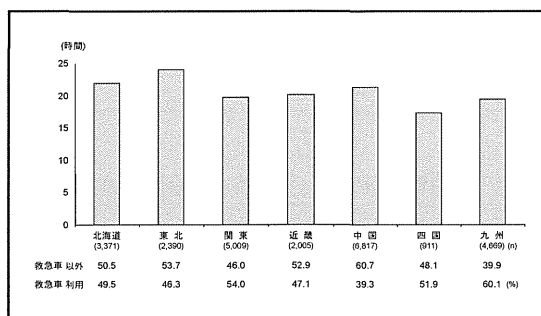


図1. 地域別 発症-入院に要する時間 (脳梗塞)

## 2) 脳出血

脳出血の発症から来院までの平均時間は、地域間で有意差が見られた(図2)。Kruskal Wallis 検定では、関東(10.0時間)と近畿(11.2時間)で長く、四国(5.7時間)と北海道(9.2時間)で短いと判定された。一方、救急車の利用率については、全国平均が82.6%と高く、地域間に有意差が見られなかった( $\chi^2$ 乗検定)。脳梗塞に比較して発症から来院までの平均時間が全体として半分程度に短縮していたが、首都圏や近畿圏では受け入れ先の確保に時間を要することが示唆された。

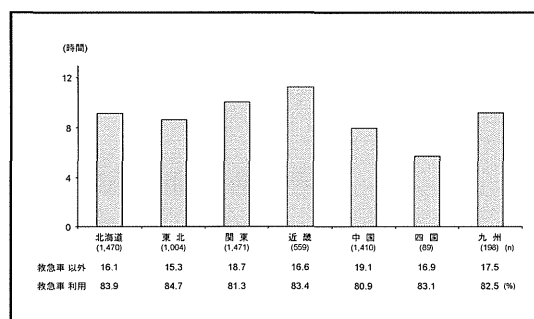


図2. 地域別発症-入院に要する時間 (脳出血)

## 3) くも膜下出血

くも膜下出血の発症から来院までの平均時間は、脳出血と同様に脳梗塞の半分程度に短縮していたが、地域間で有意差が見られた(図3)。Kruskal Wallis 検定では、東北(12.6時間)と中国(11.1時間)で長く、近畿(5.8時間)と九州(5.3時間)で短いと判定された。一方、救急車の利用率については、全国平均が87.5%と高く、地域間に有意差が見られなかった( $\chi^2$ 乗検定)。発症から来院までの平均時間を脳出血と比較してみると、東北、関東、中国、四国では延長していたが、近畿と九州では、他の地域に比べ著しく短縮しており、くも膜下出血に対する選別的な緊急受け入れ体制整備の関与が示唆された。

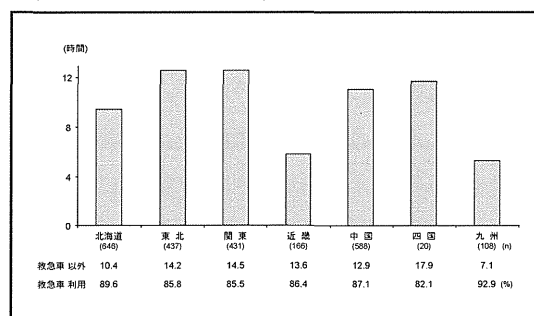


図3. 地域別発症-入院に要する時間 (クモ膜下出血)

## D. 考察

脳卒中データバンクに登録されたデータ

については、悉皆性が十分でないことやデータの収集期間が長期間に及ぶなどの問題はあつたものの、その規模において、国内で最も大規模な脳卒中データベースとして解析利用されている。参加施設は国内各地域の脳卒中医療を担う代表的施設からなっており、その集積データは最近の脳卒中急性期医療の実態を反映するものとして取り扱うことが可能である。

脳梗塞の発症から入院までの平均時間は、出血性脳卒中に比較すると、約2倍となっているが、脳梗塞の臨床カテゴリー（脳塞栓症、アテローム血栓症、ラクナ梗塞）別の検討では、比較的重症度の高い脳塞栓症は出血性脳卒中と同等の平均時間で入院しており、発症から入院までの時間は、発症形式（突発発症型）とその重症度に依存していることが想定される。また、脳梗塞については、発症から来院までの平均時間の短縮に救急車の利用率の高さが関与することが示唆されたが、脳梗塞の臨床カテゴリー別の救急車の利用率の検討が必要である。それに踏まえて、入院までの平均時間が長い地域では、脳梗塞を見分ける方法や脳梗塞は軽症であっても救急車を呼ぶべき疾患であることについて市民啓発が必要となる。

脳出血やくも膜下出血などの出血性脳卒中では、発症から来院までの平均時間に、地域間で有意差が見られたものの、概して脳梗塞の半分程度に短縮しており、救急車の利用率が高いことから、その発症形式と重症度の高さが反映していると考えられた。しかしながら、脳出血については、救急搬送体制が整備されている首都圏や近畿圏で時間が延長しており、受け入れ先の確保に時間を要している実態が反映されてい

た。今後の対応として、急性期の脳卒中患者を受け入れる医療施設の規模の拡大と集中化を進める必要がある（脳卒中急性期医療を担う Comprehensive Stroke Center (脳卒中総合医療センター)の整備)。一方、くも膜下出血については、近畿と九州では、他の地域に比べ著しく短縮しており、くも膜下出血の選別的受け入れ体制整備の関与が示唆された。くも膜下出血患者の選別的緊急受け入れ体制の整備は、くも膜下出血の再破裂による重症化を防ぎ、治療成績を向上させることに寄与するものであるが、このことが他の脳卒中病型の受け入れを制限するような影響を及ぼすことはあつてはならない。ここでも、すべての脳卒中患者が、緊急に受け入れられる医療機関（脳卒中総合医療センター）を地域に整備する必要性が求められている。

脳卒中患者の発症から入院までの時間に関する地域差については、今後、悉皆性が高く、年度単位で収集される DPC データを用いた解析による追加検証が必要である。脳卒中急性期医療の地域差を検証することは、脳卒中急性期医療の均霑化に向けた政策提言の根拠を明確にする上で必要な研究と考えられる。

## E. 結論

国内における脳卒中患者の発症から入院までの時間に関して、最近の脳卒中データベースのデータを用いて全国7地域の主要病型別の地域差を分析した。脳梗塞、脳出血、くも膜下出血の主要病型のいずれについても地域差があり、その発症形式と重症度、救急車の利用率、受け入れ先の充足度などの関与が考えられた。国内における脳

卒中急性期医療の均霈化には、各地域における課題を明確にした独自の取り組みが必要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kaoru Endo, Kazuomi Kario, Masatoshi Koga, **Jyoji Nakagawara**, Yoshiaki Shiokawa, Hiroshi Yamagami, Eisuke Furui, Kazumi Kimura, Yasuhiro Hasegawa, Yasushi Okada, Satoshi Okuda, Michito Namekawa, Tetsuya Miyagi, Masato Osaki, Kazuo Minematsu, and Kazunori Toyoda: Impact of Early Blood Pressure Variability on Stroke Outcomes After Thrombolysis: The SAMURAI rt-PA Registry. *Stroke* 44:816-818, 2013
- 2) Kaoru Endo, Masatoshi Koga, Nobuyuki Sakai, Hiroshi Yamagami, Eisuke Furui, Yasushi Matsumoto, Yoshiaki Shiokawa, Shinichi Yoshimura, Yasushi Okada, **Jyoji Nakagawara**, Toshio Hyogo, Yasuhiro Hasegawa, Hisashi Nagashima, Toshiyuki Fujinaka, Akio Hyodo, Tomoaki Terada, Kazunori Toyoda, Joint Research Group from JR-NET2 and SAMURAI Study Investigators: Stroke Outcomes of Japanese Patients With Major Cerebral Artery Occlusion in the Post-Alteplase, Pre-MERCI Era. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22, 805-810, 2013
- 3) Junya Aoki, Kazumi Kimura, Masatoshi Koga, Kazuomi Kario, **Jyoji Nakagawara**, Eisuke Furui, Yoshiaki Shiokawa, Yasuhiro Hasegawa, Satoshi Okuda, Hiroshi Yamagami, Yasushi

Okada, Kensaku Shibasaki, Yuki Sakamoto, Kazunori Toyoda; NIHSS-time score easily predicts outcomes in rt-PA patients: The SAMURAI rt-PA registry. *Journal of the Neurological Sciences* 327 (2013) 6-11

- 4) 中川原譲二、麓健太郎: 一過性黒内障 (amaurosis fugax, retinal TIA). TIA 急性期医療の実際, 峰松一夫, 上原敏志(編), 診断と治療社, 東京, pp29-35, 2013
- 5) 中川原譲二: 循環型地域連携クリティカパスとその意義. リハビリテーションと地域連携・地域包括ケア, 診断と治療社, 東京, pp45-49, 2013

### 2. 学会発表

- 1) 中川原譲二: 脳卒中と脳循環代謝 (教育講演) 第38回日本脳卒中学会総会、第42回日本脳卒中の外科学会総会 2013.3.21-23 東京
- 2) 中川原譲二: 急性期脳血流再開療法と Time window. (ランチョンセミナー) 第16回日本脳低温療法学会、2013.07.20 名古屋
- 3) 中川原譲二: 虚血性脳卒中のPET/SPECT診断の進歩と治療. (ランチョンセミナー) 第31回日本神経治療学会ランチョンセミナー 2013.11.23 東京

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

脳卒中急性期医療の地域格差の可視化と縮小に関する研究  
～NDB から作成された公開指標を用いた脳梗塞関連医療行為の分析～

分担研究者 松田晋哉 産業医科大学医学部公衆衛生学教室 教授

**要旨：**本研究では筆者らがすでに作成・公開している NDB から作成される医療提供体制に関する都道府県別指標を用いて、脳梗塞の診療体制の現状について検討を行った。

脳梗塞および TIA を主傷病とする入院 SCR (Standardized Claim Ratio: 標準化レセプト比) は、回復期リハビリテーション病棟入院、ICU 入院、HCU 入院、脳梗塞薬物療法、リハビリテーション、地域連携の各 SCR 及び人口 10 万人当たり t-PA 製剤以外薬剤投与入院医療機関数と有意の正相関を示していた。このことは脳梗塞医療に関しては、このような医療体制がパッケージとして整備されていることを示唆している。また、多変量回帰分析を行った結果、脳梗塞の年齢調整死亡率（女）に関連する有意な要因として ICU、脳外科専門医数、救急搬送距離が検出された

本分析は都道府県単位の代表値を用いた生態学的研究であり、その結果は仮説を導くための preliminary なものであり、因果関係を検証するようなレベルのものではない。しかしながら、脳梗塞診療へのアクセスレベルが死亡率に関連している可能性が示されたことは重要である。今後、マイクロレベルの研究で本研究結果が示した仮説についてさらに検討をしていくことが必要である。

#### A. 研究目的

かつて脳血管障害は我が国の死因の一位であった。減塩に代表される食生活の改善、高血圧、高脂血症といったリスクファクターとなる傷病の薬物治療の進歩、そして何よりも脳保護療法を中心とした脳梗塞の薬物治療の進歩と救急体制の整備により、我が国の脳梗塞死亡率は大きく改善した。しかしながら、死因ではまだ 4 位であること、そして高齢化の影響もあり罹患率そのものは依然高く、要介護状態になる第一位の原因疾患として、我が国の医療政策における最重要課題となっている。

そのため医療計画においても、5 疾病 5 事業の一つとして、特別にその現状と課題、そして将来の医療整備計画について示すことが求められている。この作業を行うためには当該傷病・事業に関する客観的な情報が必要である。そこで、本研究では筆者らが過去の厚生労働科学研究ですでに作成・公開している NDB から作成される医療提供体制に関する都道府県別指標を用いて、脳梗塞診療体制現状について検討を行った。