

201315017B

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

急性期脳卒中への内科複合治療の
確立に関する研究

平成23～25年度 総合研究報告書

研究代表者 豊田 一則
(国立循環器病研究センター 脳血管内科)
平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

急性期脳卒中への内科複合治療の 確立に関する研究

平成23～25年度 総合研究報告書

研究代表者 豊田 一則
(国立循環器病研究センター 脳血管内科)

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究

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 | ----- | 1 |
| 分担研究者・研究協力者 | ----- | 3 |
| A) 研究目的 | ----- | 5 |
| B) rt-PA 患者登録研究 (SAMURAI rt-PA Registry) | ----- | 7 |
| C) 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究 (SAMURAI-ICH 研究) | ----- | 16 |
| D) 心房細動を伴う脳梗塞・一過性脳虚血発作患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究 (SAMURAI-NVAF 研究) | ----- | 24 |
| E) 考察・結論 | ----- | 38 |
| F) 研究発表 | ----- | 42 |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 49 |

I. 総合研究報告



STROKE ACUTE MANAGEMENT WITH URGENT RISK-FACTOR ASSESSMENT AND IMPROVEMENT

SAMURAI

総合研究報告

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

急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究

研究代表者 豊田 一則

国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長 （脳血管部門長）

研究要旨

血栓止血学治療と危険因子管理は脳卒中内科治療の根幹を成す。両治療とも薬剤や治療手技の選択肢が増えてきたが、急性期脳卒中患者への治療意義は未だ確立していない。本研究では、脳卒中超急性期から急性期における血栓止血学治療法と危険因子積極的管理の相乗作用を確かめ、これらの複合治療法を確立するためのエビデンスを構築することを目的とする。申請者らが携わった循委 BAT 研究、厚労科研平成 20～22 年度 SAMURAI 研究などの国内多施設共同研究は抗血栓療法や脳卒中急性期治療の日本独自の状況を明らかにし、海外からも一定の評価を得た。とくに平成 20～22 年度 SAMURAI 研究で構築した研究組織を活用し、これらの研究を発展させて、地域の偏りなく選ばれた国内多施設共同の観察研究を企画し、国内の疾病構造の特徴を加味した全国に普遍化できる研究を遂行する。

平成 20～22 年度 SAMURAI 研究から継続して「rt-PA 患者登録研究」と「超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」に、平成 23 年度より新たに「心房細動を伴う脳梗塞・一過性脳虚血発作患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究」に、いずれも多施設共同観察研究として取り組んだ。これらの研究から派生した研究も含めて、成果を総括して報告する。

《rt-PA 患者登録研究 (SAMURAI rt-PA Registry)》

わが国独自の低用量 rt-PA 静注療法 (0.6 mg/kg 体重) の治療成績を明らかにし、背景にある危険因子やその急性期管理、発症時臨床所見が治療成績に及ぼす影響を解明する。研究参加 10 施設による後ろ向き観察研究で、rt-PA 治療を受けた急性期脳梗塞 600 例の臨床データを解析した。平成 23～25 年度に 12 編のサブ解析原著論文が英文誌に掲載され、脂質異常、腎機能障害、早期血圧変動、早期虚血変化をはじめ多くの背景要因が治療成績に関与することが示された。研究成果は国内での超急性期脳梗塞に対する「rt-PA 静注療法適正治療指針第二版」や「経皮経管的脳血栓回収用機器適正治療指針」に引用された。本研究成果をもとに、発症時刻不明脳梗塞患者への血栓溶解療法の有効性と安全性を検討する国内多施設共同臨床試験を開始する予定である。

《超急性期脳出血への降圧療法に関する研究 (SAMURAI-ICH 研究)》

日本人に多い脳出血の超急性期治療として効果が期待される降圧療法に関して、日本人に適した降圧手段や降圧目標を明らかにし、背景にある危険因子やその急性期管理、発症時臨床所見が治療成績に及ぼす影響を解明する。全国アンケート調査での多数意見であったニカルジピン静注を用いた収縮期血圧 160 mmHg 以下への降圧の安全性・有効性を検討するため、研究参加 10 施設で 211 例を登録し、前向き

観察研究を行った。主要評価項目である治療開始から 72 時間以内の症状進行を 17 例 (8.1%) に、24 時間以内のニカルジピン中断を要する副作用を 2 例 (0.9%) に認め、ともに既報から推算した予測値を上回る安全性を示した。サブ解析として、超急性期到達収縮期血圧値、24 時間以内の時間帯ごとの降圧値、早期血圧変動、急性期眼球共同偏倚、腎機能障害、ニカルジピン投与量などと転帰の関連を解明した。研究成果は「心肺蘇生ガイドライン 2011」や「高血圧治療ガイドライン 2014」に引用され、また国内外でのニカルジピン添付文書改訂の参考資料となった。本研究成果をもとに国内多施設で NIH 助成研究者主導国際臨床試験 ATACH II に参加し、順調に国内施設からの患者登録が続いている。

《心房細動を伴う脳梗塞・一過性脳虚血発作患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究 (SAMURAI-NVAF 研究:

UMIN000006930、ClinicalTrials.gov NCT 01581502) 》

非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者における抗凝固療法の選択内容によって、脳梗塞再発や副作用としての出血イベントを含めた急性期転帰と 2 年間の長期転帰にどのような差異が生じるかを、明らかにする。全国 18 施設で前向きに患者を登録し、1000 例超のデータベースを構築した。患者の背景要因と急性期～慢性期における抗血栓治療内容と、急性期および 2 年間の追跡期間中の転帰、虚血・出血イベントを調べる。本稿執筆時点の解析では、登録患者の背景要因として、8%が発症前 CHADS₂ スコア 0、25%が同スコア 1 と相対的な低リスク群であったこと、39%で発症前に心房細動が診断されていなかったこと、発症前の経口抗凝固薬服用率は既知 NVAF 患者の 50%、今回同定された NVAF 患者の 5%、全体では 33%であり、一次予防としての抗凝固が不十分であること等を示した。急性期死亡例を除いて退院時抗凝固薬を調べると、ワルファリンが 63%と依然多いが、同薬の頻度は継時的に減少傾向にあった。新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulant: NOAC) 服用者はワルファリン服用者と比べて若年で軽症であり、腎機能障害が少なかった。急性期病院在院日数中央値は、初期重症度や退院時自立度で調整した後も NOAC 患者が短かった。退院時に抗凝固療法をうけ 3 ヶ月後追跡調査が有用な 624 例において、観察期間 (中央値 95 日) における虚血イベントは 17 例 (ワルファリン 14 例、NOAC 3 例) で、その発生率はワルファリン 6.31%/年、NOAC 2.81%/年であり、出血イベントは 17 例 (ワルファリン 14 例、NOAC 3 例) で、各々 6.20%/年、2.75%/年であった。今後 2 年間をかけて、登録全例の追跡を行う。関連研究として行われた「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」では、2010 年 4 月から 2011 年 6 月にワルファリン内服中に発症した急性期脳出血 53 例を登録し、その 85%で脳出血発症直後に INR 補正が行われたこと、そのうち 28%で抗凝固療法が再開されなかったこと、発症後 1 年間に出血性合併症が 10%、血栓・塞栓性合併症が 22%に発生したこと等を明らかにした。関連研究として行われた「新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究」では、このような合併症に対するプロトンピン複合体製剤を用いた止血治療の有効性と安全性を解明するための観察研究を行った。一連の研究成果をホームページや市民公開講座、医療関係者向けの公開シンポジウムで発表し、また研究成果の英語論文文化に努めるなど、情報発信にも注力した。

研究参加施設 分担 10 施設 研究協力 8 施設



分担研究者氏名

苅尾 七臣

自治医科大学循環器内科 教授

上山 憲司

(前任： 中川原 譲二)

中村記念病院脳神経外科 診療本部長・脳卒中センター長

古井 英介

財団法人広南会広南病院 副院長

塩川 芳昭

杏林大学脳神経外科 教授 (杏林大学医学部附属病院 副院長)

長谷川 泰弘

聖マリアンナ医科大学神経内科 教授

奥田 聡

国立病院機構名古屋医療センター神経内科 第二神経内科部長

藤堂 謙一

(前任： 山上 宏)

神戸市立医療センター中央市民病院脳卒中センター 医長

木村 和美

川崎医科大学脳卒中医学 教授

岡田 靖

国立病院機構九州医療センター 臨床研究センター長

山上 宏

(前任： 長東 一行)

国立循環器病研究センター脳神経内科 医長

古賀 政利 (事務局)

国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医長

有廣 昇司 (事務局)

国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医師

上記施設以外の研究協力者氏名

望月 廣
みやぎ県南中核病院神経内科・脳卒中センター 脳卒中センター長

伊藤 泰広
トヨタ記念病院神経内科 科部長

永金 義成
京都第二赤十字病院脳神経内科 医師

高松 和弘
脳神経センター大田記念病院脳神経内科 部長

寺崎 修司
熊本赤十字病院神経内科 部長

中島 隆宏
国立病院機構鹿児島医療センター神経内科 医長

瀧澤 俊也
東海大学神経内科 教授

西山 和利
北里大学神経内科 教授

中央事務局 (国立循環器病研究センター)

佐藤 祥一郎、宮城 哲哉、遠藤 薫、大崎 正登、岡田 卓也、小林 潤平、
田中 瑛次郎、坂本 悠記、滝澤 歩武、高杉 純司、徳永 敬介、本間 一成、木下 直
人、松木 孝之、金井 治香、徳永 梓



A. 研究目的

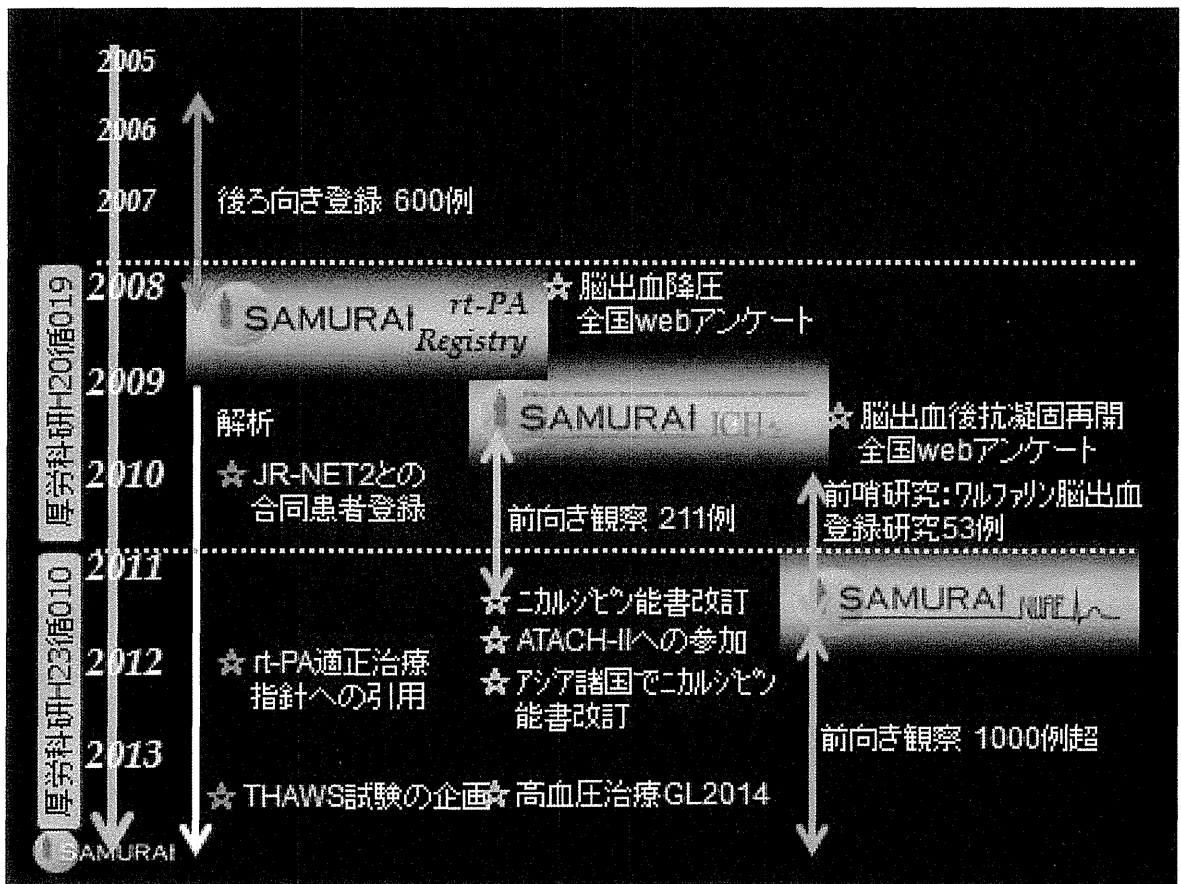
血栓止血学治療と危険因子管理は脳卒中内科治療の根幹を成す。脳梗塞患者への血栓溶解療法や抗血栓療法が近年急速に普及し、新規経口抗凝固薬（novel oral anticoagulant: NOAC）の国内承認が続く。脳出血患者への止血療法は抗凝固療法中などの特殊条件下で限定的に有効である。血管病危険因子の積極的管理手段としてアンジオテンシン受容体阻害薬・インスリン機能改善薬・スタチン等が開発され、血管病治療への多面的効果が報告されているが、急性期脳卒中患者へのこれらの治療の意義は確立していない。本研究では、脳卒中超急性期から急性期における血栓止血学治療法と危険因子積極的管理の相乗作用を確かめ、これらの複合治療法を確立するためのエビデンスを構築することを目的とする。申請者らが携わった循環器病研究委託費平成15～17年度 Bleeding with Antithrombotic (BAT)研究「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策」（循委15公-1、主任研究者 国立循環器病センター 峰松一夫）、厚労科研平成20～22年度 Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI)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」（H20-019、主任研究者 豊田）などの国内多施設共同研究は抗血栓療法や脳卒中急性期治療の日本独自の状況を明らかにし、海外からも一定の評価を得た。これらの研究を発展させて、地域の偏りなく選ばれた国内10施設の分担研究者および8施設の研究協力者で共同の研究を企画し、国内の疾病構造の特徴を加味した全国に普遍化できる研究を遂行する。具体的には、平成20～22年度SAMURAI研究から継続して「rt-PA患者登録研究」と「超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」に、平成23年度より新たに「心房細動を伴う脳梗塞・一過性脳虚血発作患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究」に、いずれも多施設共同観察研究として取り組み、関連研究も組み合わせて研究を進める。先行厚労科研班の愛称を受け継ぎ、本研究班を引き続きSAMURAI研究班と称する。研究内容をホームページに公開している<<http://samurai.stroke-nvc.jp>>。

研究遂行にあたって、対象者の人権擁護に最大限の配慮を払う。

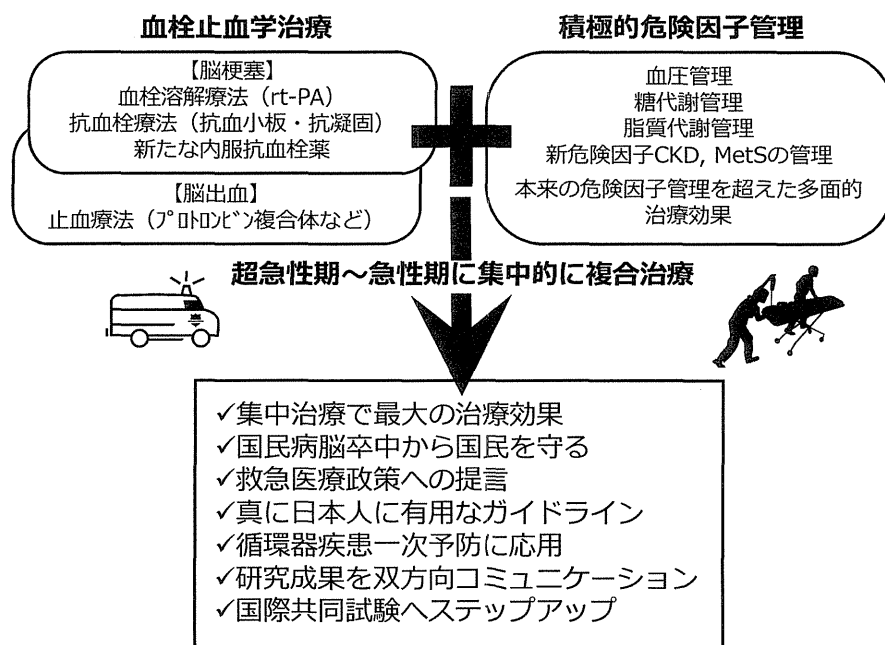
≪研究班 HP≫



以下に根幹となった3つの多施設共同研究の成果を、各研究毎に記載する。3研究の施行時期や関連する事柄の流れを、下図に示す。



《本研究の概念図》



B. rt-PA 患者登録研究 (SAMURAI rt-PA Registry)

1. 目的

H20～22 年度 SAMURAI 研究から継続した研究である。

急性期脳梗塞患者への遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) 静注療法の国内治療成績を明らかにし、背景にある危険因子や急性期におけるその管理、発症時臨床所見が治療成績に及ぼす影響を解明することを目的とする。H23～25 年度においては、分担研究者・研究協力者によるサブ解析研究を進める。

2. 方法

分担研究者が所属する 10 施設で 2005 年 10 月から 2008 年 7 月に rt-PA 静注療法を受けた、脳梗塞患者を対象とする。研究計画書と症例登録票を H20～22 年度 SAMURAI 研究の総合研究報告書に掲載した (資料 1-a, 1-b)。さらに、同じ症例登録票を用いて 2008 年 8 月以降に継続して登録した国立循環器病研究センターの rt-PA 静注療法施行脳梗塞患者の情報を結合させ、より多くの症例数での解析を行った。


付随研究『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』: rt-PA 治療国内承認後の主幹脳動脈閉塞を伴う脳梗塞患者の急性期治療実態を明らかにすることを目的とする。循環器病研究委託費研究 20 公-2 研究班 (「カテーテルインターベンションの教育訓練システムの構築と有効性に関する研究」、主任研究者: 坂井信幸 神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科部長) より共同調査の実施を要請され、同班と H20～22 年度 SAMURAI 研究班の合同で研究を行った。両班の分担研究者が所属する施設で、2005 年 10 月から 2009 年 6 月に入院した、発症 24 時間以内の主幹脳動脈 (頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈、後大脳動脈) 閉塞病変を伴う急性脳梗塞患者を対象とする。研究計画書と症例登録票を H20～22 年度 SAMURAI 研究の総合研究報告書に掲載した (資料 3-a, 3-b)。

(倫理面への配慮) 研究対象者の人権の擁護のために、データを登録する前に研究の内容、目的および方法を含めて施設内の掲示板に掲示する。登録データは個人情報特定できないものとし、研究者により厳重に保護される。

3. 結果

本研究の全体成績は、Stroke 誌 (2010 年) に掲載された (H20～22 年度総合研究報告書、資料 1-d)。rt-PA 静注療法を受けた 600 例 (女性 223 例、72±12 歳、治療前

Stroke
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Routine Use of Intravenous Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Japanese Patients: General Outcomes and Prognostic Factors From the SAMURAI Register

Kazunori Toyoda, Masatoshi Koga, Masaki Nagayama, Yoshiaki Shiokawa, Jyoji Nakagawara, Eisuke Furui, Kazumi Kimura, Hiroshi Yamagami, Yasushi Okada, Yasuhiro Hasegawa, Kazuomi Kario, Satoshi Okuda, Kazutoshi Nishiyama and Kazuo Minematsu

Stroke. 2009;40:3591-3595; originally published online September 17, 2009;
doi: 10.1161/STROKEAHA.109.562991

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2009 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

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

この患者データベースを用いたサブ解析研究が、分担研究者や研究協力者によって行われた。その概要を表に示す。

| | | | |
|------|----------|-----------------|--------------------------|
| 2010 | Toyoda | Stroke | 全体成績 |
| | Nezu | Neurology | DWI 早期虚血変化 |
| 2011 | Naganuma | Cerebrovasc Dis | 腎機能障害との関連 |
| | Naganuma | Eur Neurol | 維持透析 |
| | Nezu | Stroke | CT 対 DWI 早期虚血変化 |
| | Koga | J Neurol Sci | AF 患者 CHADS ₂ |
| 2012 | Koga | Stroke | 欧州基準適応外への使用 |
| | Makihara | Cerebrovasc Dis | 脂質異常 |
| | Mori | Cerebrovasc Dis | 早期症候増悪 |
| 2013 | Aoki | J Neurol Sci | NIHSS-time score |
| | Endo | Stroke | 血圧変動 |
| | Endo | JSCD | 主幹動脈閉塞例転帰 |
| | Miyagi | JSCD | 脳底動脈閉塞 |
| 2014 | Sakamoto | Eur J Neurol | Reverse MRA-DWI mismatch |

(1) 早期虚血変化 研究協力者の柘津が担当し、研究成果がNeurology誌 (2010年: H20~22年度総合研究報告書、資料1-e) およびStroke誌 (2011年) に掲載された (H23年度報告書、資料5-b)。発症前mRS 0-2で、かつ投与前のMRI拡散強調画像 (diffusion-weighted image: DWI) 所見が解析可能であった477例において、DWIでのAlberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS, 10点法)の中央値は8 (IQR 7-10)であった。この477例のうち15例(3.1%)に治療後36時間以内の症候性頭蓋内出血 (NIHSSで4点以上の増悪) を認め、3か月後に245例(51.4%)がmRS 0-2、29例(6.1%)が死亡した。mRS 0-2の患者はmRS 3-6の患者に比べてASPECTSが高く(中央値9対8, $p < 0.001$)、ROC分析でmRS 0-2を予測する至適ASPECTSは7以上であった。変数減少法を用いた多変量解析で、ASPECTS ≥ 7 はmRS 0-2に有意に関連した(OR 1.85, 95% CI 1.07-3.24)。同様にASPECTS ≤ 4 は死亡に(OR 3.61, 95% CI 1.23-9.91), ASPECTS ≤ 5

Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA
SAMURAI rt-PA Registry

T. Nenu, MD
M. Koga, MD
K. Kimura, MD
Y. Shikawa, MD
J. Nakagawa, MD
E. Furi, MD
H. Yamagami, MD
Y. Okada, MD
Y. Hasegawa, MD
K. Karo, MD
S. Okada, MD
K. Nishiyama, MD
M. Naganuma, MD
K. Minematsu, MD
K. Toyoda, MD

ABSTRACT
Objective: To evaluate whether the pretreatment Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) assessed using diffusion-weighted imaging (DWI) predicts stroke outcomes at 3 months following IV recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) therapy.
Methods: Stroke patients treated with rt-PA (0.9 mg/kg alteplase) in 10 stroke centers in Japan were retrospectively studied. ASPECTS was assessed on DWI just prior to rt-PA injection. The primary outcome was a modified Rankin Scale (mRS) score of 0-2 at 3 months. Secondary outcomes included death at 3 months and asymptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) within 30 hours.
Results: For the 477 patients (316 men, 71 ± 11 years old enrolled), the median NIH Stroke Scale score was 13 (interquartile range 7-18), the median ASPECTS on DWI was 8 (7-10), and sICH was identified in 15 patients (3.1%). At 3 months, 245 (51.4%) had an mRS score of 0-2, and 29 (6.1%) had died. Patients with an mRS score of 0-2 had higher median ASPECTS (interquartile range 8-10) than other patients (6, 0-9, $p < 0.001$). Using receiver operating characteristic curves, the optimal cutoff ASPECTS to predict an mRS score of 0-2 was ≥ 7 . On multivariate regression analysis, ASPECTS ≥ 7 was related to an mRS score of 0-2 (odds ratio 1.85, 95% confidence interval 1.07-3.24), ASPECTS ≤ 4 was related to death (3.04; 1.23-9.91), and ASPECTS ≤ 6 was related to sICH (4.74; 1.94-13.04).
Conclusion: ASPECTS on DWI was independently predictive of functional and vital outcomes at 3 months, as well as sICH within 30 hours, following rt-PA therapy for stroke patients. *Neurology* 2010;76:958-963.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Kazuo Toyoda, Department of Cerebrovascular Medicine, National Center for Cardiovascular Care, 1-1-1 Honcho, Suita, Osaka 565-0871, Japan. toyoda@ncvc.go.jp

Early Ischemic Change on CT Versus Diffusion-Weighted Imaging for Patients With Stroke Receiving Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy
Stroke Acute Management With Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry

Tomohisa Nenu, MD; Masatoshi Koga, MD; Jyoji Nakagawa, MD; Yoshiaki Shikawa, MD; Hiroshi Yamagami, MD; Eisuke Furi, MD; Kazumi Kimura, MD; Yasuhiro Hasegawa, MD; Yasushi Okada, MD; Satoshi Okuda, MD; Kazumi Karo, MD; Masaki Naganuma, MD; Koichiro Maeda, MD; Kazuo Minematsu, MD; Kazunori Toyoda, MD

Background and Purpose:—Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) is a quantitative topographical score to evaluate early ischemic change in the middle cerebral artery territory on CT as well as on diffusion-weighted imaging (DWI). The aim of the present study was to elucidate the relationship between CT-ASPECTS and DWI-ASPECTS for patients with hyperacute stroke and their associations with outcomes after recombinant tissue-type plasminogen activator therapy based on a multicenter registry.
Methods:—ASPECTS was assessed on both CT and DWI before intravenous 0.9 mg/kg alteplase in 360 patients with stroke (119 women, 71 ± 11 years old). The outcomes were symptomatic intracerebral hemorrhage within 36 hours and independence at 3 months defined by a modified Rankin Scale score of 0 to 2.
Results:—DWI-ASPECTS was positively correlated with CT-ASPECTS ($\rho = 0.511$, $P < 0.001$) and was lower than CT-ASPECTS (median 8 [interquartile range, 6 to 9] versus 9 [8 to 10], $P < 0.001$). Higher baseline National Institutes of Health Stroke Scale score (standardized partial regression coefficient [β] 0.061, $P < 0.001$) and cardioembolic stroke (β 0.35, $P < 0.001$) were related to this discrepancy. The area under the receiver operating characteristic curve for predicting sICH (12 patients) using ASPECTS was 0.673 (95% CI, 0.503 to 0.807) by CT and 0.764 (95% CI, 0.635 to 0.853) by DWI ($P = 0.275$). The area for predicting independence at 3 months (192 patients) was 0.621 (0.564 to 0.674) by CT and 0.639 (0.580 to 0.694) by DWI ($P = 0.535$).
Conclusions:—For patients with hyperacute stroke, DWI-ASPECTS scored approximately 1 point lower than CT-ASPECTS. Both CT-ASPECTS and DWI-ASPECTS were useful predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage and independence at 3 months after recombinant tissue-type plasminogen activator. (*Stroke*. 2011;42:1292-1296.)

Key Words: acute stroke ■ diffusion-weighted MRI ■ early ischemic sign ■ thrombolysis

は症候性頭蓋内出血に有意に関連した(OR 4.74, 95% CI 1.54-13.64)。以上のように、対象患者においてDWI-ASPECTSが3か月後転帰を予測する良い指標となった。

投与前のMRI拡散強調画像所見が解析可能であった中大脳動脈領域の初発脳梗塞患者360例を対象に、CTとMRIの早期虚血変化を比べた。両者の撮像開始時間の差は中央値19分で、ASPECTSはMRIが平均0.92 (95% CI 0.74-1.10) 低かった。ROC分析で3か月後の転帰良好 (modified Rankin scale: mRS 0-2) を予測するCTでのASPECTSのAUCは0.621 (95% CI 0.564-0.674)、MRIでのASPECTSのAUCは0.639 (95% CI 0.580-0.694)であった。

(2) 腎機能障害 分担研究者であった永沼が担当し、研究成果がCerebrovascular Diseases誌 (2011年: H23年度報告書、資料5-e) およびEuropean Neurology誌 (2011年: 同資料5-f) に掲載された。

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

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

Cerebrovascular Diseases

Original Paper

Cerebrovasc Dis 2011;132:123-129
DOI: 10.1159/000321516

Received March 3, 2010
Accepted September 16, 2010
Published online November 12, 2010

Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate is Associated with Stroke Outcome after Intravenous rt-PA: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry

Masaki Naganuma^a Masatoshi Koga^a Yoshiaki Shikawa^a Jyoji Nakagawa^a Eisuke Furi^a Kazumi Kimura^a Hiroshi Yamagami^a Yasushi Okada^a Yasuhiro Hasegawa^a Kazuomi Karo^a Satoshi Okuda^a Kazutoshi Nishiyama^a Kazuo Minematsu^a Kazunori Toyoda^a

^aDepartment of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Departments of Neurosurgery and Neurology, Stroke Center, Nippon University School of Medicine, Miyako, ^bDepartment of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, Suita, ^cDepartment of Stroke Neurology, Kobanai Hospital, Sendai, ^dDepartment of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, ^eStroke Center, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, ^fDepartment of Cerebrovascular Diseases, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, Fukuoka, ^gDepartment of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, ^hDivision of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Richi Medical University School of Medicine, Shimotsu, and ⁱDepartment of Neurology, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

European Neurology

Original Paper

Eur Neurol 2011;64:37-41
DOI: 10.1159/000328792

Received December 14, 2010
Accepted April 26, 2011
Published online June 18, 2011

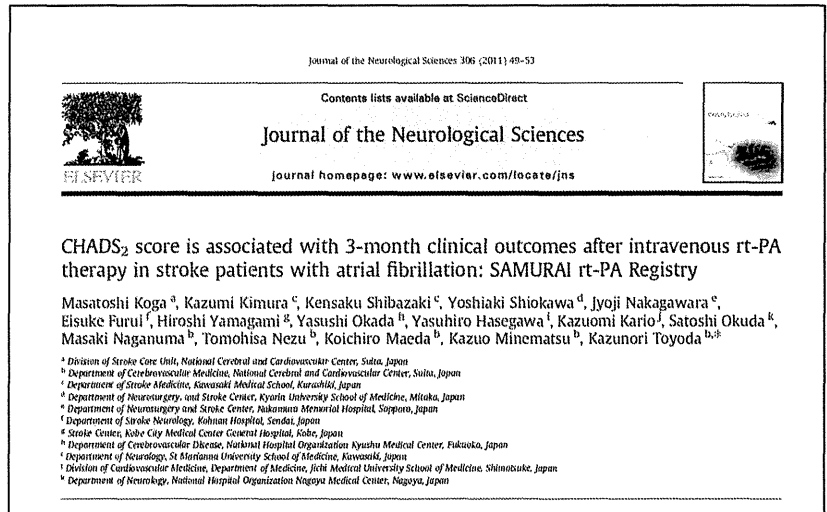
Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy for Stroke Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry

Masaki Naganuma^a Mayumi Mori^{a,b} Tomohisa Nezu^a Noriko Makihara^b Masatoshi Koga^a Yasushi Okada^a Kazuo Minematsu^a Kazunori Toyoda^a on behalf of the Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators

^aDepartment of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, and ^bDepartment of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

© For permitted use only. Any further distribution of this article is prohibited without permission from the copyright owner. All rights reserved.

(3) 心房細動患者におけるCHADS₂スコア 分担研究者の古賀が担当し、研究成果がJournal of Neurological Sciences誌 (2011年 : H23年度報告書、資料5-g) に掲載された。心房細動患者の虚血イベント発症予測尺度であるCHADS₂スコアが、rt-PA治療成績の予測尺度となり得ることを明らかにした。脳梗塞発症前に自立していた心房細動患者218例の発症前CHADS₂スコアは中央値2で、分布は0: 35例、1: 66例、2: 64例、3: 29例、4: 19例、5: 5例、6: 0例であった。3か月後のmRS 0-2の頻度は同スコア0: 57.1%、1: 45.5%、2: 31.3%、3-5: 28.3%で、同スコアはmRS 0-2に独立して有意な負の関係を(オッズ比0.72, 95%CI 0.55-0.93)、mRS 5-6に有意な正の関係を示した(1.58, 1.21-2.11)。



(4) 高齢者および欧州基準適用外への使用 分担研究者の古賀が担当し、研究成果がStroke誌 (2012年 : H23年度報告書、資料5-c) に掲載された。81歳以上、NIHSS値25以上、糖尿病と脳梗塞既往の合併などの欧州でのrt-PA投与適用基準外の患者が、登録患者600例中の178例(男性85例、82±9歳、29.7%)を占め、このうちNIHSS25以上は40例、81歳以上は129例、糖尿病を伴う脳卒中既往は25例であった。これらの患者は基準を満たした患者422例(男性292例、68±10歳)に比べて、多変量解析で3か月後のmRS 5-6(オッズ比 2.48, 95%信頼区間 1.55-3.94)や死亡(2.04, 1.02-4.04)が有意に多いが、逆に36時間以内の全ての頭蓋内出血が有意に少なかった(0.50, 0.29-0.84)。

高齢者への治療成績について、さらに研究協力者の早川が、90歳代の高齢者における静注血栓溶解療法の治療効果を学会発表した(H25年度報告書、資料5-b, 5-c)。80歳代と比較して病前自立度が不良で、3か月後mRS 0-2は少ない傾向にあったものの、病前と同等のADLを維持できた症例も含めると有効性に明らかな差は見出されず、安全性も良好であった。



(5) 脂質代謝 研究協力者の牧原、分担研究者の岡田が担当し、研究成果が Cerebrovascular

Diseases誌 (2012年: H23 年度報告書、資料5-d) に掲載された。発症前に自立し入院時の脂質諸値が明らかでない489例のうち、60例が発症前にスタチンを服用していた。血中脂質諸値のうちHDLコレステロールのみが、3か月後のmRS

0-1に独立して有意に関係した (1 mmol/L毎にオッズ比1.95, 95% CI 1.10 – 3.47)。この関係はとくに非心原性脳梗塞患者で強く現れた。スタチン服用歴は、転帰に関連しなかった。

Original Paper

Cerebrovascular Diseases

Cerebrovasc Dis 2012;33:240-247
DOI: 10.1159/000334664

Received: May 6, 2011
Accepted: October 30, 2011
Published online: January 19, 2012

Effect of Serum Lipid Levels on Stroke Outcome after rt-PA Therapy: SAMURAI rt-PA Registry

For permitted use only. ANY FURTHER DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE REQUIRES WRITTEN PERMISSION FROM S. KARGER AG BASEL AND MAY BE SUBJECT TO A PERMISSION FEE.

Noriko Makihara^a Yasushi Okada^a Masatoshi Koga^b Yoshiaki Shiokawa^d
Jyoji Nakagawara^e Eisuke Furui^f Kazumi Kimura^g Hiroshi Yamagami^h
Yasuhiro Hasegawaⁱ Kazuomi Kario^j Satoshi Okuda^k Masaki Naganuma^c
Kazunori Toyoda^c

^aDepartment of Cerebrovascular Medicine, Cerebrovascular Center and Clinical Research Center, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka. ^bDivision of Stroke Care Unit and ^cDepartment of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka. ^dDepartment of Neurosurgery and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine, Mitaka. ^eDepartment of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo. ^fDepartment of Stroke Neurology, Kohan Hospital, Sendai. ^gDepartment of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki. ^hDepartment of Neurology, Stroke Center, Kobe City General Hospital, Kobe. ⁱDepartment of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki. ^jDivision of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, and ^kDepartment of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

(6) 症状の早期進行 研究協力者であった森が担当し、研究成果が Cerebrovascular

Diseases誌 (2012年: H24 年度報告書、資料5-c) に掲載された。rt-PA投与後24時間でのNIHSS値の4点以上増加 (早期進行) を9.9%に認め、早期進行は血糖高値 (OR 1.17, 95% CI 1.07 – 1.28、毎1 mmol/L)、NIHSS低値 (0.92, 0.87 – 0.97、毎1点)、内頸動脈閉塞 (5.36, 2.60 – 11.09) に有意に関

連した。右図に示すように、早期進行例には3か月後の完全自立への回復 (mRS 0-1) が期待できず、また早期進行は、3か月後のmRS (20.44, 6.96 – 76.93) および死亡 (19.43, 7.75 – 51.44) に独立して有意に関連した。

Original Paper

Cerebrovascular Diseases

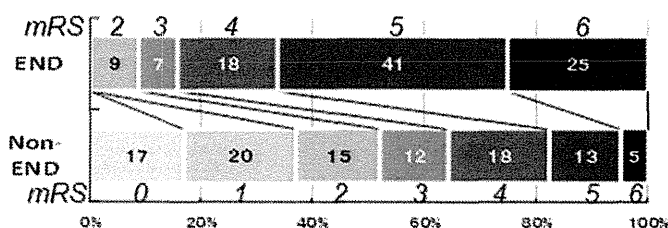
Cerebrovasc Dis 2012;34:140-146
DOI: 10.1159/000339759

Received: February 23, 2012
Accepted: May 29, 2012
Published online: August 1, 2012

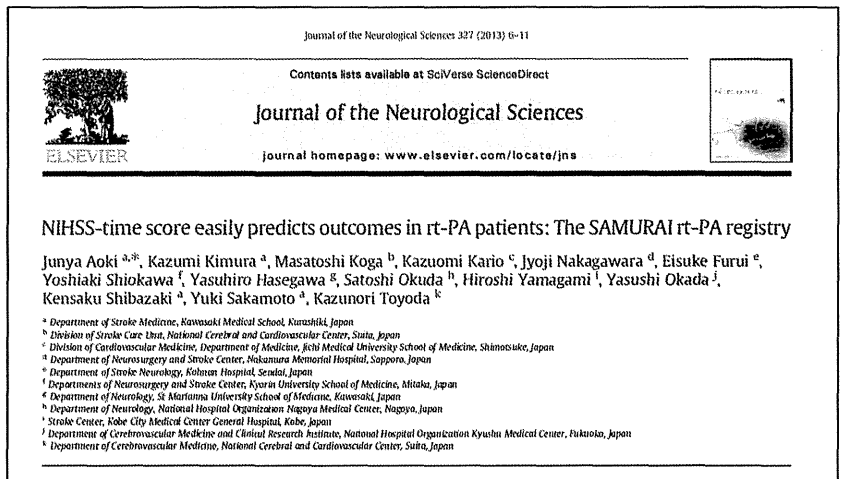
Early Neurological Deterioration within 24 Hours after Intravenous rt-PA Therapy for Stroke Patients: The Stroke Acute Management with Urgent Risk Factor Assessment and Improvement rt-PA Registry

Mayumi Mori^{b,c} Masaki Naganuma^a Yasushi Okada^c Yasuhiro Hasegawa^d
Yoshiaki Shiokawa^e Jyoji Nakagawara^f Eisuke Furui^g Kazumi Kimura^h
Hiroshi Yamagamiⁱ Kazuomi Kario^j Satoshi Okuda^k Masatoshi Koga^b
Kazuo Minematsu^a Kazunori Toyoda^a

^aDepartment of Cerebrovascular Medicine and ^bDivision of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita. ^cDepartment of Cerebrovascular Medicine, Cerebrovascular Center and Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka. ^dDepartment of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki. ^eDepartments of Neurosurgery and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine, Mitaka. ^fDepartment of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo. ^gDepartment of Stroke Neurology, Kohan Hospital, Sendai. ^hDepartment of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki. ⁱStroke Center, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe. ^jDivision of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, and ^kDepartment of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan



(7) 発症-治療開始時間とNIHSSの積算スケール研究協力者の青木と分担研究者の木村が担当し、研究成果が Journal of Neurological Sciences 誌 (2013年 : H24年度報告書、資料5-a) に掲載された。発症-治療開始時間と治療前NIHSS値の積をNIHSS-timeスコア(h)で表すと、スコアが10上がるごとに3か月後mRS 0-1の頻度が71.1% (-10), 54.7%(10-20), 38.9% (20-30), 25.0%

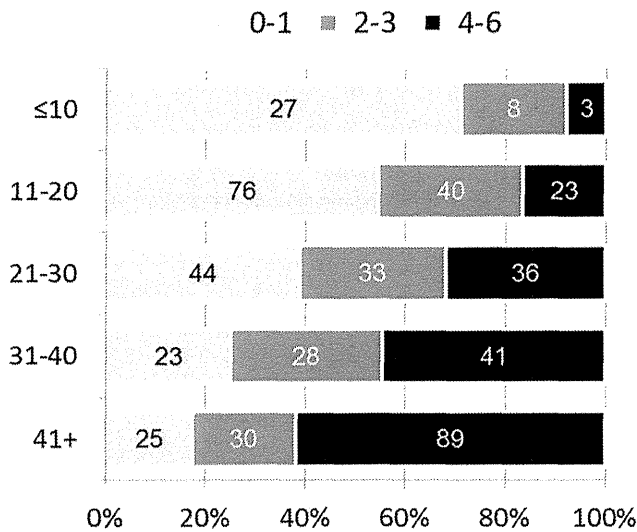


NIHSS-time score easily predicts outcomes in rt-PA patients: The SAMURAI rt-PA registry

Junya Aoki ^{a,*}, Kazumi Kimura ^a, Masatoshi Koga ^b, Kazuomi Kario ^c, Jyoji Nakagawara ^d, Eisuke Furui ^e, Yoshiaki Shiokawa ^f, Yasuhiro Hasegawa ^g, Satoshi Okuda ^h, Hiroshi Yamagami ⁱ, Yasushi Okada ^j, Kensaku Shibazaki ^k, Yuki Sakamoto ^a, Kazunori Toyoda ^k

- ^a Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan
- ^b Division of Stroke Care Unit, National Central and Cardiovascular Center, Suita, Japan
- ^c Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Japan
- ^d Department of Neurosurgery and Stroke Center, Hakanuma Memorial Hospital, Sapporo, Japan
- ^e Department of Stroke Neurology, Kohan Hospital, Sendai, Japan
- ^f Departments of Neurosurgery and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan
- ^g Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan
- ^h Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan
- ⁱ Stroke Center, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
- ^j Department of Cerebrovascular Medicine and Critical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan
- ^k Department of Cerebrovascular Medicine, National Central and Cardiovascular Center, Suita, Japan

るごとに3か月後mRS 0-1の頻度が71.1% (-10), 54.7%(10-20), 38.9% (20-30), 25.0%



(30-40), 17.4% (40+)と漸減し、mRS 4-6の頻度が7.8%, 16.5%, 31.9%, 44.6%, 61.8%と漸増した(右図)。多変量調整後にも、NIHSS-timeスコアはmRS 0-1 (OR 0.587, 95% CI 0.422 – 0.818、1カテゴリー[10点]毎)、mRS 4-6 (OR 1.756, 95% CI 1.227 – 2.514)のいずれにも独立して有意に関連した。治療前NIHSS値は不可変であり、発症-治療開始時間の短縮が治療効果の改善に寄与することを示した。

(8) 血圧変動 研究協力者の遠藤が担当し、研究成果がStroke誌 (2013年 : H24年度報告書、資料5-b) に掲載された。rt-PA投与前後25時間での4時間毎計8回の血圧値を用いて、最大最小値差(ΔBP)、標準偏差(SD)、変動係数(CV)に加え、連続した測定間での変動をよく反映する successive variation (SV)の4つの血圧変動の

Impact of Early Blood Pressure Variability on Stroke Outcomes After Thrombolysis

The SAMURAI rt-PA Registry

Kaoru Endo, MD; Kazuomi Kario, MD; Masatoshi Koga, MD; Jyoji Nakagawara, MD; Yoshiaki Shiokawa, MD; Hiroshi Yamagami, MD; Eisuke Furui, MD; Kazumi Kimura, MD; Yasuhiro Hasegawa, MD; Yasushi Okada, MD; Satoshi Okuda, MD; Michito Namekawa, MD; Tetsuya Miyagi, MD; Masato Osaki, MD; Kazuo Minematsu, MD; Kazunori Toyoda, MD

Background and Purpose—The present study determines associations between early blood pressure (BP) variability and stroke outcomes after intravenous thrombolysis.

Methods—In 527 stroke patients receiving intravenous alteplase (0.6 mg/kg), BP was measured 8 times within the first 25 hours. BP variability was determined as ABP (maximum–minimum), standard deviation (SD), coefficient of variation, and successive variation.

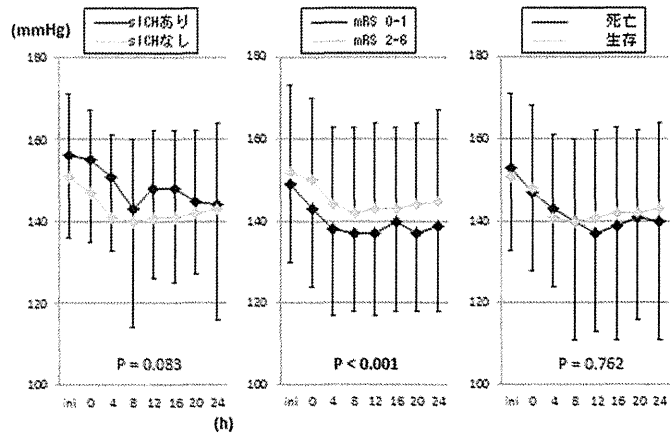
Results—The systolic BP course was lower among patients with modified Rankin Scale (mRS) 0 to 1 than those without ($P < 0.001$). Most of systolic BP variability profiles were significantly associated with outcomes. Adjusted odds ratios (95% confidence interval) per 10 mm Hg (or 10% for coefficient of variation) on symptomatic intracerebral hemorrhage were as follows: ABP, 1.33 (1.08–1.66); SD, 2.52 (1.26–5.12); coefficient of variation, 3.15 (1.12–8.84); and successive variation, 1.82 (1.04–3.10). The respective values were 0.88 (0.77–0.99), 0.73 (0.48–1.09), 0.77 (0.43–1.34), and 0.76 (0.56–1.03) for 3-month mRS 0 to 1; and 1.40 (1.14–1.75), 2.85 (1.47–5.65), 4.67 (1.78–12.6), and 1.99 (1.20–3.25) for death. Initial BP values before thrombolysis were not associated with any outcomes.

Conclusions—Early systolic BP variability was positively associated with symptomatic intracerebral hemorrhage and death after intravenous thrombolysis. (*Stroke*, 2013;44:816–818.)

Key Words: acute stroke ■ blood pressure variability ■ hypertension ■ tissue plasminogen activator

指標を求めた。右図のように、3か月後のmRS 0-1の患者は、mRS 2-6の患者に比べて収縮期血圧値の推移が有意に低く、また症候性頭蓋内出血あり群はなし群よりも収縮期血圧値の推移が高い傾向にあった。収縮期血圧の各種指標が、頭蓋内出血や3か月後のmRS 0-1に良く関連した。

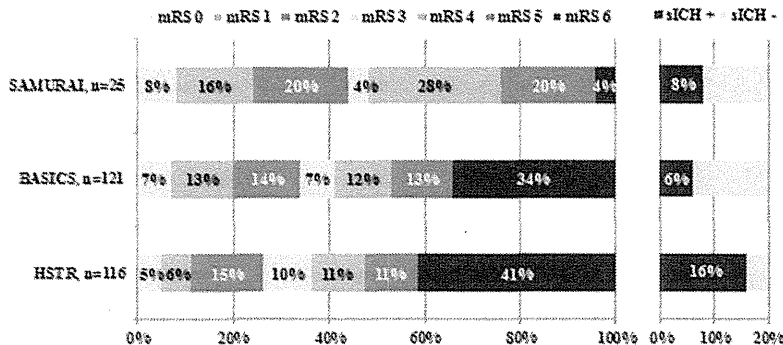
(9) 脳底動脈閉塞 研究協力者の宮城が担当し、研究成果が *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 誌 (2013年: H24年度報告書、資料5-d) に掲載された。25例に脳底動脈閉塞を認め、うち15例が心原性脳塞栓症であった。中大脳動脈閉塞例と比べて、脳底動脈閉塞例は24時間以内にNIHSSが8点以上改善する例が多く、頭蓋内出血発症や3か月後転帰は同程度であった。右図に、本研究と欧州のBasilar Artery International Cooperation Study (BASICS)、Helsinki Stroke Thrombolysis Registry (HSTR)でのmRSと症候性頭蓋内出血頻度を比べる。症例の背景要因など多少の差があるが、本研究での成績は比較的良好と言える。



Intravenous Alteplase at 0.6 mg/kg for Acute Stroke Patients with Basilar Artery Occlusion: The Stroke Acute Management with Urgent Risk Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Recombinant Tissue Plasminogen Activator Registry

Tetsuya Miyagi, MD,* Masatoshi Koga, MD,† Yoshiaki Shiokawa, MD,‡ Jyoji Nakagawara, MD,§ Yasuhiro Hasegawa, MD,|| Eisuke Furui, MD,¶ Kazumi Kimura, MD,# Kazuomi Kario, MD,** Satoshi Okuda, MD,†† Hiroshi Yamagami, MD,‡‡ Yasushi Okada, MD,§§ Tomohisa Nezu, MD,* Koichiro Maeda, MD,* Kaoru Endo, MD,* Kazuo Minematsu, MD,* and Kazunori Toyoda, MD*

Background: The therapeutic efficacy of low-dose intravenous alteplase (0.6 mg/kg) for basilar artery occlusion (BAO) remains unknown. *Methods:* BAO patients enrolled from the Japanese multicenter registry involving 600 stroke patients treated with the low-dose intravenous alteplase were studied. *Results:* Twenty-five patients had BAO (8 women ranging from 32-92 years of age; mean baseline National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] score 16). The stroke subtype was cardioembolic in 15 patients and atherothrombotic in 4 patients. BAO was recanalized during hospitalization in 18 (78%) of 23 patients undergoing follow-up angiography. Within the initial 24 hours, 14 patients (56%) had a ≥ 8 -point decrease in the NIHSS score, being more common than 267 patients with middle cerebral artery occlusion (MCO) from the same registry (odds ratio [OR] 2.50; 95% confidence interval [CI] 1.06-5.97) after adjustment by sex, age, and baseline NIHSS score. In addition, 4 patients (16%) had a ≥ 4 -point increase in the score, being marginally more common than MCO patients (OR 3.13; 95% CI 0.81-10.25). Symptomatic intracranial hemorrhage within the initial 36 hours (8% v 5%), independence at 3 months (modified Rankin Scale score ≤ 2 , 48% v 52%), and mortality at 3 months (4% v 6%) were similar when comparing BAO and MCO patients. When compared with previous studies of BAO, vital and functional outcomes at 3 months were relatively better in our study.



(10) Reverse DWI-MRA mismatch 研究協力者の坂本が担当し、研究成果が European Journal of Neurology誌 (2014年:H25年度報告書、資料5-a) に掲載された。この登録研究と国立循環器病研究センターの登録研究を併せた486例の中大脳動脈領域脳梗塞患者を、研究対象とした。内頸動脈ないし中大脳動脈水平部に閉塞を有さないが、MRI拡散強調画像での早期虚血変化がAlberta Stroke Program Early CT Score on DWI (DWI-ASPECTS)

7未満の症例をreverse DWI-MRA mismatch (右図のRMM) と定義した。486例中24例(5%)がこの画像所見を有した。背景臨床要因として、心原性脳塞栓症であることがreverse DWI-MRA mismatchと独立して有意に関係した(OR 5.44, 95% CI 1.13-26.1)。多変量解析にて、reverse DWI-MRA mismatchの患者はDWI-ASPECTS 7以上の患者(conventional mismatch: CMM; small-EIC match: SEM)より、症候性頭蓋内出血を多く発症した。またDWI-ASPECTS 7未満で内頸動脈ないし中大脳動脈水平部に閉塞を有す患者(large-EIC match: LEM)より、3か月後のmRS 0-2に回復する患者が有意に多かった(OR 7.45, 95% CI 2.39-23.2)。

European Journal of Neurology 2014, 21: 419-426 doi:10.1111/ene.12208

Intravenous thrombolysis for patients with reverse magnetic resonance angiography and diffusion-weighted imaging mismatch: SAMURAI and NCVC rt-PA Registries

Y. Sakamoto^a, M. Koga^a, K. Kimura^a, K. Nagatsuka^a, S. Okuda^a, K. Kario^a, Y. Hasegawa^a, Y. Okada^a, H. Yamagami^a, E. Furu^a, J. Nakagawara^a, Y. Shiokawa^a, T. Okata^a, J. Kobayashi^a, E. Tanaka^a, K. Minematsu^a and K. Toyoda^a

^aDepartment of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita; ^bDepartment of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita; ^cDepartment of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki; ^dDepartment of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita; ^eDepartment of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya; ^fDivision of Cardiovascular Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Tochigi; ^gDepartment of Neurology, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki; ^hDepartment of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka; ⁱDepartment of Neurology, Stroke Center, Kobe City General Hospital, Kobe; ^jDepartment of Stroke Neurology, Kohjin Hospital, Sendai; ^kDepartment of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamichi Memorial Hospital, Sapporo; and ^lDepartment of Neurosurgery and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan

Keywords: acute ischaemic stroke, diffusion-weighted imaging, early ischaemic change, magnetic resonance angiography, prognosis, tissue plasminogen activator

Background and purpose: The characteristics of reverse magnetic resonance angiography and diffusion-weighted imaging (MRA-DWI) mismatch (RMM), defined as a large DWI lesion in the absence of major artery occlusion (MAO), remain unknown, especially in patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA).

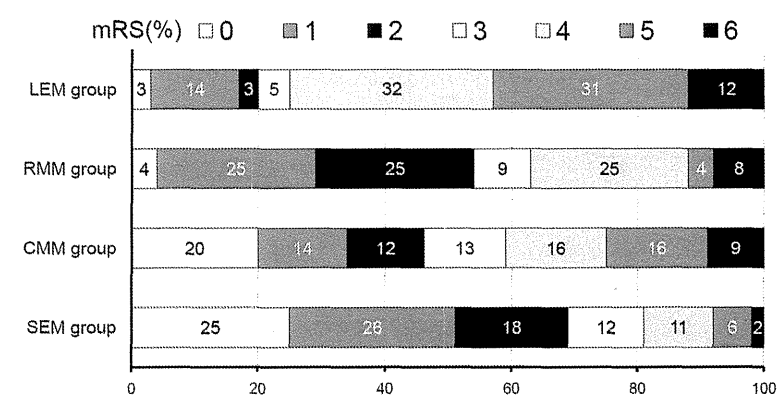
Methods: Patients with stroke in the middle cerebral artery territory were included. Early ischaemic changes (EIC) were assessed with the Alberta Stroke Program Early CT Score on DWI (DWI-ASPECTS). All patients were divided into four groups based on the presence of MAO and a DWI-ASPECTS cut-off value of <7. RMM was defined as DWI-ASPECTS <7 without MAO. Clinical characteristics, symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) and favorable functional outcome (modified Rankin Scale score 0-2) at 90 days were compared amongst the four groups.

Results: Of the 486 patients enrolled (167 women, median age 74 years, median initial National Institutes of Health Stroke Scale score 13), reverse MRA-DWI mismatch was observed in 24 (5%). Of the clinical characteristics, cardioembolism was the only factor that was independently associated with RMM (odds ratio (OR) 5.49, 95% confidence interval (CI) 1.25-24.1). Multivariable analyses revealed that patients with RMM more commonly had sICH than those with DWI-ASPECTS ≥ 7 irrespective of the presence (OR 5.44, 95% CI 1.13-26.1) or absence (13.1, 2.07-83.3) of MAO, and they had a more favorable functional outcome than those with DWI-ASPECTS < 7 plus MAO (7.45, 2.39-23.2).

Conclusion: RMM was observed in 5% of patients treated with rt-PA and associated with cardioembolism. Patients with RMM may benefit from thrombolysis compared with those with EIC with MAO, although increment in the rate of sICH is a concern.

Received 27 August 2013
Accepted 21 October 2013

EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY
THE OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES



付随研究『急性脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き多施設共同研究』:

研究協力者の遠藤が担当し、研究成果が *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 誌 (2013 年) に掲載された。rt-PA 静注療法国内承認 (2005/10 月) より 2009/6 月までに発症 12 時間以内に来院した主幹動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞患者 1170 例 (女性 496 例、 3.9 ± 12.3 歳) を登録した。心原性脳塞栓症が 68.2% を占め、血管閉塞部位は総頸～内頸動脈 29.6%、中大脳動脈 52.2%、脳底動脈 7.6%。急性期再開通治療は 32.0% に施行された。3 か月後内に急性期病院退院時に mRS 0-2 が 29.3%、mRS 5 が 23.8%、死亡 15.6% (合わせて mRS 5-6 39.4%) であった。多変量解析にて、再開通治療は mRS 0-2 に有意に正相関、死亡に有意に負相関した。

Stroke Outcomes of Japanese Patients With Major Cerebral Artery Occlusion in the Post-Alteplase, Pre-MERCI Era

Kaoru Endo, MD,* Masatoshi Koga, MD,† Nobuyuki Sakai, MD,‡ Hiroshi Yamagami, MD,§ Eisuke Furui, MD,¶ Yasushi Matsumoto, MD,|| Yoshiaki Shiokawa, MD,** Shinichi Yoshimura, MD,†† Yasushi Okada, MD,‡‡ Jyoji Nakagawara, MD,§§ Toshio Hyogo, MD,¶¶ Yasuhiro Hasegawa, MD,||| Hisashi Nagashima, MD,*** Toshiyuki Fujinaka, MD,††† Akio Hyodo, MD,‡‡‡ Tomoaki Terada, MD,§§§ and Kazunori Toyoda, MD,* for the Joint Research Group from JR-NET2 and SAMURAI Study Investigators

This study examined outcomes of patients with acute ischemic stroke (AIS) with major cerebral artery occlusion after the approval of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (IV rt-PA) but before approval of the MERCI retriever. We retrospectively enrolled 1170 consecutive patients with AIS and major cerebral artery occlusion (496 women; mean age, 73.9 ± 12.3 years) who were admitted within 24 hours after the onset of symptoms to 12 Japanese stroke centers between October 2005 and June 2009. Cardioembolism was a leading cause of AIS in this group (68.2%). The occlusion sites of the major cerebral arteries included the common carotid artery and internal carotid artery (ICA; 29.6%), middle cerebral artery (52.2%), and basilar artery (7.6%). Recanalization therapy (RT) was performed in 32.0% of patients (IV rt-PA, 20.0%; neuroendovascular therapy, 9.4% combined, 2.5%). Symptomatic intracerebral hemorrhage within 36 hours with a ≥ 1 -point increase in the National Institutes of Health Stroke Scale score occurred in 5.3% of the patients. At 3 months (or at hospital discharge), 29.3% of the patients had a favorable outcome (based on a modified Rankin scale score of 0-2), 23.8% were bedridden, and 15.6% died. After multivariate adjustment, RT was positively associated with a favorable outcome and negatively associated with death, whereas age, baseline National Institutes of Health Stroke Scale score, and ICA occlusion were negatively associated with a favorable outcome and positively associated with death. One-third of the patients with AIS and major cerebral artery occlusion were treated with RT, which was independently associated with favorable outcomes and death. However,

4. 医学的・社会的貢献

- (1) わが国独自のアルテプラーゼ 0.6 mg/kg を用いた静注血栓溶解療法はエビデンスが多くなかったが、本研究を通して低用量治療の新知見を集積できた。2012 年に刊行された rt-PA 静注療法適正治療指針第二版 (2013 年に英語版) に、研究成果が多く引用された。
- (2) 付随研究は、経皮経管的脳血栓回収用機器 (Merci リトリーバー、Penumbra) の国内承認時にヒストリカルコントロールとして用いられ、2013 年に刊行された「経皮経管的脳血栓回収用機器適正治療指針」にも引用された。
- (3) 本研究の成果に基づいて、国内多施設での発症時不明脳梗塞血栓溶解療法試験 Thrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) (ClinicalTrials.gov number, NCT02002325; UMIN000011630) を立案し、2013 年末の先進医療技術審査部会を通過して、本審査を待つ状況である。H26 年度からの試験開始を予定している。

C. 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究 (SAMURAI-ICH 研究)

1. 目的

H20～22 年度 SAMURAI 研究から継続した研究である。



日本人に多い病型である脳出血の超急性期治療として効果が期待される降圧療法に関して、日本人に適した降圧手段や降圧目標を明らかにすることを目的とする。具体的には、先行研究である全国 WEB アンケート (Koga M, et al. Hypertens Res 2009; H20～22 年度 SAMURAI 研究、資料 2-f) で多数意見として示された急性期脳出血への降圧目標 (収縮期血圧 160 mmHg 以下) や降圧薬 (ニカルジピン静注) の妥当性を、多施設共同前向き観察研究で明らかにする。また、この研究に登録された脳出血患者を用いて、臨床像や血圧関連諸値と転帰の関係を解明する。

2. 方法

分担研究者が所属する 10 施設で 2009 年 4 月以降に入院した、いずれも発症 2.5 時間以内に頭部 CT で天幕上脳出血 (血腫量 60ml 以下) と診断され、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した、急性期脳出血患者 200 例 (目標) を対象とする。研究計画書と症例登録票を H20～22 年度 SAMURAI 研究の総合研究報告書に掲載した (資料 2-c, 2-d)。

(倫理面への配慮) 研究対象者の人権の擁護のために、説明文書にて本研究の目的、実施方法、その利益と不利益について十分説明し、患者または家族等の代諾者の同意を得られた場合に実施する。登録データは個人情報特定できないものとし、研究者により厳重に保護される。

3. 結果

全体成績を分担研究者の古賀が Journal of Hypertension 誌 (2012 年 : H24 年度報告書、資料 4-a) に発表した。平成 24 年度報告書にその論文と研究要旨を掲載した。

平成 23 年 7 月に 211 例 (目標症例数の 105.5%) で登録を終了した。背景因子は、女性 81 例 (38.4%)、平均年齢 66 歳 (標準偏差 12) であった。治療前 SBP は中央値 200mmHg (IQR189-213)、平均 202mmHg (標準偏差 16) であった。病変部位は、被殻 112 例 (53.1%)、視床 75 例 (35.5%)、皮質下 12 例 (5.7%)、混合性出血 10 例 (4.7%)、尾状核 1 例 (0.5%)、内包 1 例 (0.5%) 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 10.2ml (IQR5.6-19.2)、平均 14.9ml (標準偏差 13.2)、降圧開始 24 時間後は中央値 11.5ml (IQR6-24.9) ($p < 0.0001$ by Wilcoxon 符号付順位検定)、平均値 18.1ml (標準偏差 19.0) ($p = 0.0002$ by paired t-test) であった。治療前 NIHSS は中央値 13 (IQR8-17)、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 72 時間以内に脳外科