

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

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 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

脳卒中急性期医療の阻害要因の一つに腎機能障害が挙げられる。脳卒中治療への腎機能障害の影響を調べ、その成果を原著論文や総説等で情報発信した。慢性腎臓病患者には治療薬の内容や投与量の制限、治療効果の減弱などがみられるため、転帰改善のために正常腎機能患者と比べていっそうの工夫が必要である。

A. 研究目的

慢性腎臓病は、将来透析を導入することが考えられる高危険群を抽出するために提唱された概念であるが、現在では心血管病の危険因子としての意義が、より注目されている。慢性腎臓病と脳血管障害との関連は、腎臓病と心臓病の関係、いわゆる心腎連関と同等以上に強い。とくにわが国では脳卒中患者が多く、関連する神経疾患としての認知機能障害なども増加しており、また脳腎連関に関する研究が海外と比べて多く発表されている。

慢性腎臓病は脳血管障害の危険因子としてのみでなく、発症した脳血管障害の重症度や転帰を規定する要因としても重要である。その一因に、腎機能障害が脳卒中急性期医療を阻害する点が挙げられる。ここでは、腎機能障害が脳卒中治療に及ぼす影響を検討する。

B. 研究方法

本主題に関して、自験例を含めた文献検索によって情報を収集した。2013/10/31迄にPubMedに掲載された論文の中で、

“kidney”, “renal”, “hemodialysis”, “brain”, “stroke”, “cerebral infarction”, “intracerebral hemorrhage”, “cerebrovascular”を検索用語として文献を集め、関連書類からも情報を集めた。

（倫理面への配慮）

既報の文献検索であり、個人情報に抵触しない。

C. 研究結果

成果を雑誌、教科書に執筆した (Toyoda K & Ninomiya T: Lancet Neurology 2014; Toyoda K: J Stroke 2015; Toyoda K: Ischemic Stroke Therapeutics: A Comprehensive Guide 2015; 豊田一則: 全人力・科学力・透析力に基づく透析医学, 2014; 豊田一則: 脳神経外科診療プラクティス 5 無症候性脳血管障害を解く, 2015)。慢性腎臓病患者の治療における制約を、以下に列挙する。

☆薬物療法一般の問題点

- i) 腎機能に応じた用量減量の必要性
- ii) 抗血栓薬に伴う出血合併症がとくに発生し易い。

#### ☆抗血小板療法

- i) 抗血小板薬への反応性減弱

#### ☆抗凝固療法

- i) ワルファリン治療効果の評価が不定  
特に透析患者へは使用を控える傾向あり。
- ii) 高度腎機能障害患者への非ビタミン K 阻害性経口抗凝固薬禁忌。

#### ☆血栓溶解療法

- i) 腎機能障害に伴う治療成績悪化。
- ii) 治療後の易出血性（頭蓋内出血）。

#### ☆脳保護療法

- i) 高度腎機能障害患者へのエタラボン禁忌。

#### ☆危険因子管理

- i) 積極的降圧に因る急性腎障害の招来。

#### ☆血管内治療

- i) 造影剤使用制限。
- ii) 頸動脈石灰化などに因るアクセス困難。
- iii) 腎機能障害に伴う治療成績悪化。

#### ☆頸動脈内膜剥離手術

- i) 周術期の心肺合併症増大。
- ii) 周術期死亡率の増加。

また自験例として、国内 10 施設共同の観察研究における、発症 3 時間以内の天幕上脳出血患者 203 例を対象に、脳出血発症日に評価した腎機能と転帰の関係を調べた。入院時血中クレアチニン値から推算した糸球体濾過率(estimated glomerular filtration rate: eGFR)によって患者を中等度以上腎機能障害群 (eGFR <60 ml/分/m<sup>2</sup>, 37 例、女性 16 例、75±13 歳)、軽度障害群 (eGFR 60~89 ml/分/m<sup>2</sup>, 99 例、女性 34 例、65±11 歳)、正常群 (eGFR >90 ml/分/m<sup>2</sup>, 67 例、女性 30 例、61±9 歳) の 3 群に分けた。発症後 72 時間以内の神経症候進行 (各々 14%, 6%,

6%) や初回 CT 撮影後 24 時間以内の血腫拡大 (16%, 14%, 18%) に有意な群間差を認めなかった。多変量解析にて、中等度以上障害群は他 2 群に比べて 3 か月後転帰良好 (mRS 0-2: オッズ比 0.21, 95% CI 0.07-0.54) が有意に少なく、転帰不良 (mRS 5-6: オッズ比 5.87, 95% CI 1.87-19.34) が有意に少なかった。発症時点での腎機能障害の存在が、脳出血転帰の増悪要因となることを解明した。研究結果を、英文誌に発表した (Miyagi T, et al: J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015)。

#### D. 考察

研究成果の発表によって、今回の文献検索によって、脳卒中急性期医療に及ぼす腎機能障害の影響が解明され、かつその情報を広く発信できた。学会発表として、韓国済州島で開かれた International Conference STROKE UPDATE 2014 で招請講演の機会を得た。また 2015 年 3 月に開催される第 40 会日本脳卒中学会総会 (広島) においても、「脳血管障害と慢性腎臓病 (CKD)」のシンポジウム企画に携わることが出来た。これらの活動を介して、本主題の広汎な啓発に伴う脳卒中医療均霑化に寄与できた。

#### E. 結論

慢性腎臓病患者には治療薬の内容や投与量の制限、治療効果の減弱などがみられる。転帰改善のために正常腎機能患者と比べていっそうの工夫が必要である。

F. 研究発表 なし

1. 論文発表 3.その他

1) Toyoda K, Ninomiya T: Stroke and なし

cerebrovascular diseases in chronic kidney disease. Lancet Neurol 2014;13:823-833.

2) Toyoda K: Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. J Stroke 2015, in press

3) Toyoda K: Heterogeneous causes of stroke: chronic kidney disease and other emerging risk factors. Ischemic Stroke Therapeutics: A Comprehensive Guide, Ovbiagele B, Turan T, eds, Springer 2015, in press

4) 豊田一則: 慢性腎臓病および透析患者の脳血管障害。 全人力・科学力・透析力に基づく透析医学, 平方秀樹ら編、医薬ジャーナル社、大阪、2014, pp552-556

5) 豊田一則: 慢性腎臓病--脳腎連関とは? 脳神経外科診療プラクティス5 無症候性脳血管障害を解く, 飯原弘二、清水宏明、深谷 親、三國信啓、編 文光堂、東京、2015、印刷中

2. 学会発表

1) Toyoda K: Cerebral SVD and chronic renal disease. International Conference STROKE UPDATE 2014, Jeju, 6-8 Nov 2014

2) 豊田一則:脳血管障害と慢性腎臓病 (CKD) (シンポジウム、座長)。第40 会日本脳卒中学会総会、広島 2015/3

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

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 西村 邦宏 国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター室長

研究要旨

【目的】従来から頸動脈ステント術（Coronary Artery Stenting, CAS）と頸動脈内膜剥離術（Carotid endarterectomy, CEA）に関しては、臨床治験では高リスク者では同様の成績であることが知られているが、日本での全国的な手術成績の比較を保健データから行ったものはない。

【方法】2014年度、脳外科学会コンgres特別企画として、脳外科学会教育施設において、CAS および CEA の死亡率、後遺障害、周術期合併症について、DPC 情報の収集に協力同意を得た 392 施設から様式 1 の死亡、mRS 0-2 の割合などをもとに計算した。年齢、性、重症度の違い等の患者背景の相違によるバイアスを傾向性スコア（Propensity score）によるマッチングにより最小化し、無作為ランダム化試験に近い状況での検討を行った。マッチング変数として、年齢、性、Charlson 分類、抗凝固、抗血小板薬、高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙を用いた。

【結果】

392 施設における 50,1609 症例の全脳外科疾患の登録中から、ICD-10 コード I67;内頸動脈狭窄症および I 65 ; 脳梗塞のうち非緊急症例で、CEA, CAS を施行した症例について解析した。CEA 1259 症例、CAS 1888 症例が抽出され、傾向性スコアスコアマッチングを 1 : 1 で行い、1116 症例ずつの 2 群で比較を行った。2 群の患者背景について有意差を認めなかった。CEA, CAS 両群間では死亡、mRS0-2 割合、術後脳卒中、心筋梗塞について両群に差を認めなかった。周術期合併症については、CAS 群でやや少ない傾向であった。

【総括】大規模電子レセプトデータにより、本邦で初めて脳外科専門施設での診療実態に関する詳細な予後を含む全国的なデータベースを構築した。CEA と CAS に関して、短期予後、重大合併症についての主要アウトカムについては差がないことを明らかにした。周術期合併症については CAS 群で少ない傾向にあった。電子レセプトデータにより比較的短時間で脳卒中診療の実態に関して、可視化可能なデータの比較が可能であった。

A. 研究目的

SAPPHIRE 試験、CREST 試験の結果から欧米では高リスク患者における CAS の CEA との同等性が示される一方、ICSS 試験試験では CAS 群での周術期合併症のリスクが高

いことが示されている。（N Engl J Med. 2004;351(15):1493-1501. N Engl J Med. 2010;363(1):11-23 Lancet. 2010,10;376(9735):90.）コクランによるレビューでは老年者では CAS の死亡、脳梗塞

のリスクが高いことが示唆されている。  
(Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD000515) しかし、medicare の患者群 22 516 のデータをもとにした解析では両群に差がないことが示唆されている。

(JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2014.3638)

本研究では脳外科学会 kongress の全国調査の結果をもとに、本邦における CEA と CAS の診療成績の比較を全国規模の実世界データにより分析を行った。

## B. 研究方法

DPC (Diagnosis Procedure Combination, 診断群分類包括評価) 情報の収集も同時に開始している。DPC 情報は、診断、短期予後、年齢、性別、合併症、重症度、使用薬剤などをレセプト情報をもとに記録し、厚生労働省に報告されている。

本研究では個別施設から DPC 情報提供の同意をとり、DPC 情報を収集した結果をもとに解析を行った。対象として、2014 年度脳外科学会 kongress において、DPC 情報を提供することに同意した学会教育施設 391 病院から、脳外科関連の疾患コードを含む、50,1609 症例を抽出し、脳外科診療に関する包括的データベースを構築した。、ICD-10 コード I67;内頸動脈狭窄症および I 65 ;脳梗塞のうち非緊急症例で、CEA, CAS を施行した症例について解析し

CEA 1259 症例、CAS 1888 症例が抽出された。(図 1) 両群間の背景を比較し、Probit モデルによる傾向性スコアを作成し、caliper <0.01SD になるように 1 : 1 マッチングを行い、成績の比較を行った。マッチング変数として、年齢、性、Charlson 分類、抗凝固、抗血小板薬、高血圧、脂質異

常、糖尿病、喫煙を用いた。

施設間調整として、階層化ロジスティックモデルを用いた。

全ての解析は STATA (ver. 11 College Station, TX .USA) により行った。

(倫理面への配慮) 本研究は、匿名化された既存資料を用いた調査であり、介入を伴わず、倫理面の問題はない。

## C. 研究結果

両群の臨床背景を表 1 に示す。

年齢、高血圧、アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールの投与率について両群に有意差を認めた。傾向性スコアマッチング後は両者の背景因子について差を認めなかった。(表 2)

主要アウトカムとして、入院中死亡、mRS0-2 で重篤な後遺障害のない症例の割合、術後脳卒中、心筋梗塞および米国保健当局 (CMS, AHRQ) による周術期合併症に関する指標である PSIs : patient safety indicators ,HACs : hospital-acquired conditions において 1 項目以上陽性になる割合とその詳細について検討を行った。

(Neuro-Oncology 15(11):1580-1588, 2013.) (表 3、4)

単変量、多変量ともに CEA, CAS 両群間では死亡、mRS0-2 割合、術後脳卒中、について両群に差を認めなかった。心筋梗塞に関して、単変量解析では CAS 群で有意に少ない傾向であったが、施設間差調整を行うとモデル収束を認めず、両者に差がないことが示唆された。

PSIs について 1 項目以上陽性になる割合が、CEA で有意に高く (P<0.001)、施設間差調整を行っても OR=4.30(95%CI 2.26-8.17) と同様の傾向であった。PSI の個別項目で

の差を表5に示す。

入院日数はCAS群で有意に短く、医療費はCAS群で高かった。(表6)

#### D. 考察

本研究では、日本の脳外科領域における大規模電子診療情報によるデータベースをもとに、全国規模でCEAとCASの手術成績の比較を行った。本研究では主要アウトカムに差がなく、合併症がCEA群でやや多く、入院日数も長いことが示唆された。一方医療費に関してはCAS群のほうが多かった。

合併症率、予後に関しては欧米、本邦における成績と同程度であったが、術後脳梗塞は両群ともかなり高く、エダラボン使用などによる保険病名の影響が考えられた。今後、年齢別、詳細な施設要因(病床規模、スタッフ、専門医数)などと組み合わせることで、より詳細な検討を行うとともに、サンプリングによるvalidation研究によりデータ精度の確認を計る予定である。

#### E. 結論

大規模な電子的診療情報データベースから本邦におけるCEA, CASの手術成績の全体像が明らかになった。CEAとCASに関して、短期予後、重大合併症についての主要アウトカムについては差がないことを明らかにした。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
投稿準備中
2. 学会発表

- K Nishimura, et al. Comparison of carotid artery stenting on asymptomatic internal

carotid artery stenosis of Japanese Male:A propensity score matched analysis.

International Stroke Conference2015

2.12, 2015. Nashville, U.S.A

- 西村邦宏 他. 脳神経外科医療の可視化研究報告—脳卒中急性期医療. 日本脳神経外科学会第73回学術総会 10.9, 2014 東京
- 西村邦宏 他. 脳神経外科医療における可視化. 第34回日本脳神経外科コンgres総会 5.16, 2014 大阪

#### 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 コングレス研究におけるCEA、CASの症例抽出の範囲

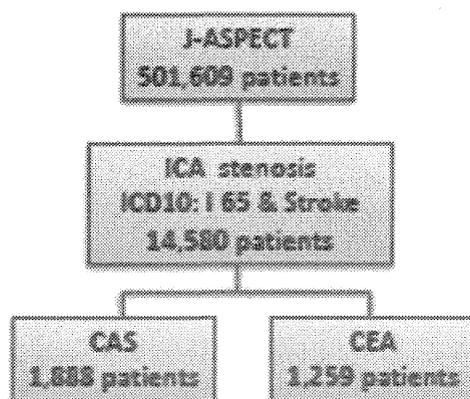


表1 CEA, CAS 群の臨床背景

	CAS	CEA	P-value
No. of patients	N=1888	N=1259	
Age	71.3	72.5	<0.001
Gender			
Male	86.4%	87.2%	0.489
Female	13.7%	12.8%	
Charlson Score	5.4	5.3	0.147
HT	50.7%	33.9%	<0.001
DM	32.7%	33.2%	0.708
Hyperlipidemia	43.6%	42.2%	0.408
Brinkman Index	1739.6	1981.7	0.054
Aspirin	13.1%	23.2%	<0.001
Clopidogrel	14.5%	27.5%	<0.001
Cilostazol	7.1%	14.9%	<0.001

表2 傾向性スコアマッチング後の両群の背景

	CAS	CEA	P-value
No. of patients	N=1116	N=1116	
Age	71.8	71.9	0.685
Gender			
Male	87.0%	86.0%	0.496
Female	13.0%	14.0%	
Charlson Score	5.4	5.3	0.717
HT	55.6%	55.2%	0.865
DM	33.5%	32.7%	0.686
Hyperlipidemia	42.7%	43.0%	0.864
Brinkman Index	1835	1836	0.996
Aspirin	14.4%	12.7%	0.241
Clopidogrel	15.7%	15.1%	0.681
Cilostazol	7.3%	7.0%	0.805

表3 主要アウトカムに関する割合の比較

	CAS	CEA	P-value
Death	0.3%	0.2%	0.655
mRS 0-2	92.7%	93.5%	0.404
Ischemic stroke	8.4%	8.3%	0.939
Hemorrhagic stroke	0.2%	0.2%	0.999
MI	0.0%	0.4%	0.025
*PSIs > 1	2.5%	6.2%	<0.001
*HACs > 1	2.5%	1.8%	0.243

PSIs : patient safety indicators      HACs : hospital-acquired conditions

PSIs>1, HACs>1: PSIs または HACs を 1 項目以上合併する割合

(参考 Neuro-Oncology 15(11):1580-1588, 2013.)

表4 施設間差調整多変量モデル

	OR	P-value	95%CI	
Death	0.63	0.716	0.05	7.60
mRS 0-2(%)	1.17	0.434	0.79	1.74
Ischemic stroke	0.89	0.591	0.58	1.36
Hemorrhagic stroke	1.00	0.999	na	na
MI	1.00	0.999	na	na
PSIs > 1	4.30	<0.001	2.26	8.17
HACs > 1	1.07	0.857	0.51	2.25

表5 合併症詳細

Indicator	CAS	CEA
Anesthetic complication	0.0%	0.0%
Pressure ulcer	0.3%	0.0%
Postoperative hemorrhage*	0.3%	0.9%
Postoperative respiratory failure*	1.1%	4.1%
DVT*	0.0%	0.4%
PE	0.1%	0.3%
Sepsis	1.4%	1.2%
Postoperative wound dehiscence	0.0%	0.0%
Accidental puncture or laceration	0.0%	0.0%
Transfusion reaction	0.0%	0.0%

表6 医療費、入院日数

	CAS	CEA	P-value
Hospitalization days	12.4	18.4	<0.001
Total health expenditures (\$)	16,139	12,856	<0.001

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 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、2年分の研究データを用いて救急医療システムへのアクセスがくも膜下出血の入院死亡率に与える影響を検討した。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。とくに重症度が高いほど CSC スコアの死亡率に対する影響が強かった。

A. 研究目的

脳卒中救急に関する診療施設調査と 2010 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日までの DPC 調査のデータを用いて、くも膜下出血の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。

B. 研究方法

施設調査は 2011 年に実施され、749 施設から回答を得た。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。

これまでの検討で、階層化ロジスティック解析において性別、年齢、Japan Coma Scale(JCS)、CSC スコアとともにアクセス時間の影響を評価しても、アクセス時間の死亡率に対する影響は明確にならなかった。そこで、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、直接死亡率には関係しないことを前提としており、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 20 分以下と 20 分超に、CSC スコアは 18 以下と 19 以上に分割した。

(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

くも膜下出血の入院例は全体で 9,648 人であった。死亡率は 28.8%(2,775 人)であった (表 1)。高齢や JCS が 3 桁の場合に死亡率が高かった (表 2)。操作変数を用いた解析では、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 ( $p < 0.001$ )、CSC スコアの高い施設ほど死亡率は低かった ( $p = 0.001$ ) (表 3)。CSC スコアの高い施設と低い施設での調整済み死亡率差は 25.6% (95%CI= 8.5 - 42.6%)であった。この特徴は JCS が 2 または 3 桁の場合に顕著であった (表 4)。

#### D. 考察

死亡率への影響を検討するに当たり、操作変数による解析を行った。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。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。アクセス時間が 20 分以下と CSC スコアの 19 以上、20 分超と CSC スコア 18 以下の場合の対象者が多い場合に操作変数の力が強くなるが、アクセス時間が 20 分超で CSC スコアが 19 以上や 20 分以下で CSC スコアが 18 以下の対象者もいることから、地域別の検討等をふまえて条件を再確認し、今回示唆された施設とアクセス時間の関係に地図を用いた分析を加え、さらに可視化を進めていきたい。

#### E. 結論

くも膜下出血の死亡率において、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。とくに重症度が高いほど CSC スコアの死亡率に対する影響が強かった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, Ogasawara K, Ono J, et.al., on behalf of the J-ASPECT Study Investigators. Effects of Comprehensive Stroke Care Capabilities on In-hospital Mortality of Patients with Ischemic and Hemorrhagic Stroke: J-ASPECT Study. PLoS One 2014; 9: e96819.
- 2) Kamitani S, Nishimura K, Nakamura F, Kada A, Nakagawara J, Toyoda K, et.al. Consciousness Level and Off-Hour Admission Affect Discharge Outcome of Acute Stroke Patients: A J-ASPECT Study. Journal of American Heart Association 2014; 3: e001059.

##### 2. 学会発表

- 1) Kada A, Nishimura K, Kamitani S, Nishimura A, Kurogi R, Iihara K, J-ASPECT study investigators. The Relationship between Stroke Center and Transfer Time on Mortality of Subarachnoid Hemorrhage: An Instrumental Variable Analysis. International Stroke Conference. Nashville, USA, 12 Feb 2015.

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

表 1 対象者の背景

(N = 9,648)	
Male, n (%)	3,123 (32.4)
Age, yr mean $\pm$ SD	64.4 $\pm$ 15.0
Hypertension, n (%)	8,289 (85.9)
Diabetes Mellitus, n (%)	2,253 (23.4)
Hyperlipidemia, n (%)	2,871 (29.8)
Smoking (n=7,821)	2,178 (27.8)
Japan Coma Scale	
0, n (%)	2,020 (20.9)
1-digit code, n (%)	2,180 (22.6)
2-digit code, n (%)	1,721 (17.8)
3-digit code, n (%)	3,727 (38.9)
Ambulance, n (%)	7,461 (77.3)
Transfer time (min) IQR	21.6 (13.3 - 34.6)
Inhospital mortality, n (%)	2,775 (28.8)

表 2 要因別死亡率

N (%)	
Male	910 (29.1)
Female	1,865 (28.6)
Age	
< 50	360 (19.0)
51 - 60	387 (21.2)
61 - 70	572 (24.2)
71 - 80	699 (34.1)
81 -	757 (50.1)
Japan Coma Scale	
0	131 (6.5)
1-digit code	175 (8.0)
2-digit code	231 (13.4)
3-digit code	2,238 (60.0)
Ambulance	2,462 (33.0)
CSC score	
0 - 18	1,878 (31.5)
19 - 25	897 (24.4)

表 3 操作変数による解析結果

	Mortality				High CSC score			
	Coefficient	95%CI	P value	Coefficient	95%CI	P value		
Male	0.191	0.119	0.263	<0.001	0.018	-0.04	0.076	0.537
Age (10 years)	0.170	0.131	0.208	<0.001	-0.006	-0.025	0.012	0.500
JCS normal								
1	0.078	-0.034	0.189	0.174	0.011	-0.068	0.090	0.786
2	0.297	0.162	0.432	<0.001	-0.089	-0.174	-0.004	0.039
3	1.514	1.206	1.822	<0.001	-0.117	-0.189	-0.045	0.001
High CSC score	-1.035	-1.657	-0.414	0.001	—	—	—	—
Log transfer time	—	—	—	—	0.147	0.111	0.182	<0.001

The adjusted difference between high and low CSC scores: 25.6% (95%CI= 8.5 - 42.6%)

表 4 操作変数による解析結果 (JCS=2, 3 桁)

	Mortality				High CSC score			
	Coefficient	95%CI	P value	Coefficient	95%CI	P value		
Male	0.197	0.113	0.281	<0.001	0.021	-0.058	0.101	0.602
Age (10 years)	0.165	0.128	0.202	<0.001	-0.016	-0.040	0.009	0.204
JCS normal								
2	-1.205	-1.394	-1.015	<0.001	0.026	-0.059	0.101	0.503
High CSC score	-1.119	-1.567	-0.671	0.001	—	—	—	—
Log transfer time	—	—	—	—	0.158	0.112	0.203	<0.001

The adjusted difference between high and low CSC scores : 33.5% (95%CI= 21.5 - 45.5%)

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）

『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』

分担研究報告書

本邦の脳卒中センターにおける画像診断の現状と今後の展望

—J-ASPECT Study の結果に対する考察—

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

J-ASPECT Study では、包括的脳卒中センター（Comprehensive Stroke Center: CSC）が有すべき5つの構成要素：推奨25項目を選択し、各項目に1点を付与した合計点を各施設の包括的脳卒中診療能力を計る指標（CSC score）と定義し、診療の質を定量的に評価する研究をおこなった。この研究結果の中から CSC score を構成する画像診断：6項目の結果に焦点を当て、本邦の脳卒中センターにおける画像診断の現状を分析した。わが国では、脳卒中診療を担う施設では、大型画像診断機器が普及しているが、その多くは人的資源や施設基盤が不十分であり、CSC の要件を満たす施設は限られている。一方、小型画像診断機器の普及は不十分で、零細な施設規模を象徴している。今後の脳卒中診療については、人口規模に応じて診療施設の統合を計り、24時間体制で高度の診療サービスを提供できる CSC を早急に整備する必要がある。

#### A. 研究目的

本邦において脳卒中診療を担う施設の機能と診療の質を定量的に評価する研究は、これまで全く行われてない。本研究班が行った J-ASPECT Study では、国内で脳卒中診療を担う主要 749 施設に対するアンケート調査およびこのうちの 265 施設から収集した DPC 退院データから、包括的脳卒中センター（Comprehensive Stroke Center: CSC）が有すべき5つの構成要素：推奨25項目（人的資源：7項目、画像診断：6項目、専門治療技術：5項目、施設基盤：5項目、教育：2項目）を選択し、各項目に1点を付与した合計点を各施設の包括的脳卒中診療

能力（Comprehensive stroke care

capability）を計る指標（CSC score）と定義し、診療の質を定量的に評価する研究をおこなった（Plos ONE 9(5): e96819, 2014）。

この研究結果の中から、CSC score を構成する画像診断：6項目に焦点を当て、本邦の脳卒中センターにおける画像診断の現状を解析し、今後の展望について考察する。

#### B. 研究方法

J-ASPECT Study で、アンケート調査に答えた 749 施設のうち、DPC 退院データベース研究（患者基本情報登録）に参加した 265 施設群と参加しない施設 484 施設群の 2 群

間で、CSC が有するべき 5 つの構成要素のうち、subcategory である画像診断：推奨 6 項目の CSC score に差があるかを検討した (Wilcoxon rank-sum test による)。画像診断：推奨 6 項目は、①単純 CT 検査、②拡散強調画像を含む MRI 検査、③脳血管造影検査 DSA、④CT による脳血管造影検査、⑤頸動脈エコー検査、⑥経頭蓋ドップラー検査 TCD、からなる。また、DPC 退院データベース研究に参加した 265 施設の 53170 例の緊急入院患者について、画像診断：6 項目の CSC score と、脳卒中の各病型 (脳梗塞、脳出血、くも膜下出血) の院内死亡率との関連を検討した (性、年齢、入院時の意識レベルを調整した hierarchical logistic regression model を用いた odds ratios (ORs) による)。

### C. 研究結果

1) DPC 退院データベース研究に参加した 265 施設での画像診断の実施能力は、①単純 CT 検査：264 施設 99.6%、②拡散強調画像を含む MRI 検査：237 施設 89.4%、③脳血管造影検査 DSA：226 施設 85.6%、④CT による脳血管造影検査：234 施設 88.3%、⑤頸動脈エコー検査：102 施設 38.5%、⑥経頭蓋ドップラー検査 TCD：53 施設 20.2% で、①～④が高率であったのに対して、⑤と⑥が低率であった。

### 2) 2 つの施設群間での検討

DPC 退院データベース研究に参加した 265 施設群の画像診断：推奨 6 項目 CSC score は  $4.2 \pm 1.2$  に対して、参加しなかった施設 484 施設群の画像診断：推奨 6 項目 CSC score は  $3.9 \pm 1.3$  で、両者の間に有意差を認めたが ( $p=0.002$ )、いずれも 4 点前

後で、検査項目①～④の実施能力に依存するものであった。

### 3) 脳卒中の各病型の院内死亡率との関連

①脳梗塞後の院内死亡に対する画像診断：推奨 6 項目の CSC score の影響については、OR 0.95 (0.90-1.01) で、有意ではなかった ( $p=0.090$ ) が関連する傾向が見られた。

②脳出血後の院内死亡に対する画像診断：推奨 6 項目の CSC score の影響については、OR 0.91 (0.85-0.98) で、その関係は有意 ( $p=0.012$ ) で、検査実施能力が高いほど、死亡率は低下した。

③くも膜下出血後の院内死亡に対する画像診断：推奨 6 項目の CSC score の影響については、OR 1.01 (0.92-1.11) で、有意ではなかった ( $p=0.986$ )。

### D. 考察

包括的脳卒中センター (CSC) が有するべき施設機能については、欧米で先行して検討されてきた。米国 Brain Attack Coalition からのコンセンサスステートメントによると、CSC が有するべき 5 つの構成要素 (人的資源、画像診断、専門治療技術、施設基盤、教育) のうち、画像診断については、推奨 7 項目 (本研究での①～⑥に加え、⑦経食道エコー検査)、オプション 5 項目 (脳循環動態を調べる①灌流 MR、②灌流 CT、③ゼノン CT、④SPECT、⑤PET) が示され、これらの検査が、24 時間態勢で迅速に施行できることが CSC の施設機能とされている (Stroke 36: 1597-1616, 2005)。一方、ヨーロッパでも、CSC が具備すべき機能について検討されているが、subcategory である画像診断の中で、脳循環動態を調べる検査については言及されていない (Stroke

38: 2985-2991, 2007)。しかしながら、発症からの時間との闘いである脳梗塞の急性期治療では、脳組織損傷、脳血管病変に加えて脳循環動態の迅速診断が治療方針に欠かせない要素とされていること(Stroke 36:2311-2320, 2005)を根拠として、CSCが有すべき施設機能の subcategory である画像診断の推奨項目に脳循環動態を調べる検査を項目の一つとして反映させる必要がある。J-ASPECT Studyの結果では、脳梗塞後の院内死亡に対する画像診断：推奨6項目のCSC scoreの影響については有意ではなかったが、関連する傾向が見られており、わが国において比較的頻繁に行われることの多い脳循環動態の診断の実施能力を画像診断のCSC scoreに追加した場合の評価が必要と考えられた。

265施設での画像診断の実施能力から見て、わが国では、脳卒中診療を担う多くの施設に大型画像診断機器が普及しているが、その多くは人的資源(専門医、専門看護師、専門技師の配置など)や施設基盤(SCUなどの集中治療室の整備、手術や血管内治療の実施体制など)が不十分であり、CSCの要件を満たす施設は限られている。大型画像診断機器があっても、人的資源や施設基盤が不十分であれば、夜間や休日などは十分に稼働していない可能性がある。

一方、J-ASPECT Studyの結果によると、CSCには不可欠の小型画像診断機器である頸動脈エコー検査、経頭蓋ドップラー検査TCDの実施能力は、それぞれ40%、20%と低く、経食道エコー検査はほとんど行われていないのが現状である。これらの検査には、一定以上の施設規模と人的資源が必要となることは言うまでもない。265施設で

の小型画像診断機器の実施能力から、わが国における脳卒中診療施設の規模が零細である現状が浮き彫りとなった。

超高齢が進むわが国の今後10年間の疾病動向を考えると、脳卒中診療については、人口規模に応じて診療施設の統合を計り、24時間体制で高度の診療サービスを提供できるCSCを早急に整備することが、極めて重要な課題であると考えられた。

## E. 結論

わが国では、脳卒中診療を担う施設では、大型画像診断機器が普及しているが、その多くは人的資源や施設基盤が不十分であり、CSCの要件を満たす施設は限られている。一方、小型画像診断機器の普及は不十分で、零細な施設規模を象徴している。今後の脳卒中診療については、人口規模に応じて診療施設の統合を計り、24時間体制で高度の診療サービスを提供できるCSCを早急に整備する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Junpei Kobayashi, Masatoshi Koga, Eijirou Tanaka, Yasushi Okada, Kazumi Kimura, Hiroshi Yamagami, Satoshi Okuda, Yasuhiro Hasegawa, Yoshiaki Shiokawa, Eisuke Furui, Jyoji Nakagawara, Kazuomi Kario, Takuya Okata, Shoji Arihiro, Shoichiro Sato, Kazuyuki Nagatsuka, Kazuo Minematsu and Kazunori Toyoda for the SAMURAI Study  
Investigators: Continuous Antihypertensive Therapy

- Throughout the Initial 24 Hours of Intracerebral Hemorrhage: The Stroke Acute Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke*. 2014;45:868-870
- 2) Susumu Miyamoto, Takashi Yoshimoto, Nobuo Hashimoto, Yasushi Okada, Ichiro Tsuji, Teiji Tominaga, **Jyoji Nakagawara**, and Jun C. Takahashi, on behalf of the JAM Trial Investigators. Effects of Extracranial-Intracranial Bypass for Patients with Hemorrhagic Moyamoya Disease: Results of the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke*. 2014;45:1415-1421
- 3) Miho Yamauchi, Etsuko Imabayashi, Hiroshi Matsuda, **Jyoji Nakagawara**, Masaaki Takahashi, Eku Shimosegawa, Jun Hatazawa, ichiyasu Suzuki, Hideyuki Iwanaga, Kenji Fukuda, Koji Iihara, Hidehiro Iida: Quantitative assessment of rest and acetazolamide CBF using quantitative SPECT reconstruction and sequential administration of <sup>123</sup>I-iodoamphetamine: comparison among data acquired at three institutions. *Ann Nucl Med* (2014) 28:836-850
- 4) Hiroshi Yoneda, Satoshi Shirao, **Jyoji Nakagawara**, Kuniaki Ogasawara, Teiji Tominaga, Michiyasu Suzuki: A prospective, multicenter, randomized study of the efficacy of eicosapentaenoic acid for cerebral vasospasm: the EVAS study. *World Neurosurgery* 81(2), 309-315, 2014
- 5) 中川原讓二: rt-PA 血栓溶解療法の現状. *脳と循環* 19. 213-217, 2014
- 6) 中川原讓二: もやもや病 (ウィリス動脈輪閉塞症). 今日の治療指針 2014, 医学書院, 東京, pp849, 2014
2. 学会発表
- 1) 中川原讓二: シンポジウム 7: 『画像診断・解析に基づいた脳卒中医療』多施設前向臨床試験: エビデンスとしての SEPCT 画像解析の標準化. 第 39 回日本脳卒中学会総会, 2014.3.14 大阪
- 2) 中川原讓二: 最新の PET/SPECT 研究による血行力学的脳虚血の再評価. 第 9 回日本分子イメージング学会, 2014.5.22 大阪
- 3) **Jyoji Nakagawara**: Reconsideration of hemodynamic cerebral ischemia using recent PET/SPECT study). The 7<sup>th</sup> European-Japanese Joint Conference for Stroke Surgery, 2014.6.27, Verona
- 4) 中川原讓二: 迅速ガス PET 検査システムの進歩と臨床的有用性. 第 17 回日本臨床脳神経外科学会 2014.7.19 東京
- 5) **Jyoji Nakagawara**: Reconsideration of hemodynamic cerebral ischemia using recent PET/SPECT study. Symposium 2. Ischemia: CEA and EC-IC bypass, Japan-Korean Friendship Conference

on Stroke Surgery, 2014.09.26, Osaka

- 6) 中川原譲二:迅速ガス PET 検査システムの進歩と脳血管障害における新知見. シンポジウム、第 26 回日本脳循環代謝学会総会、2014.11.21 岡山

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

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  
～DPC データを用いた脳卒中急性期医療費の地域間格差に関する研究～

研究分担者 松田晋哉 産業医科大学医学部公衆衛生学教室 教授

要旨：我が国の医療が国民皆保険制度に基づいて行われていることから、脳卒中急性期医療の地域格差の可視化と縮小という目標を達成するためには、医療費の地域間格差の視点からの分析も必要である。そこで、本研究では平成 24 年度の DPC データを用いて出来高換算コストを求め、脳卒中急性期医療費の地域間格差の現状について検討を行った。

DPC データを分析した結果、脳卒中の急性期入院診療及び在院日数について統計学的に有意な都道府県格差が存在することが明らかとなった。本研究が目的とする「脳卒中急性期医療の地域格差の縮小」を実現するためには、このような地域間格差及び施設間格差の詳細について検討する必要があると考えられる。こうした政策目標を実現するためには本研究で示したような集約表が公開されることも必要であると考えられる。

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。また、本研究の目的にもあるように、脳卒中の急性期医療に関しては地域間格差も大きく、その解消も課題となっている。我が国の医療が国民皆保険制度に基づいて行われていることから、脳卒中急性期医療の地域格差の可視化と縮小という目標を達

成するためには、医療費の地域間格差の視点からの分析も必要である。そこで、本研究では平成 24 年度の DPC データを用いて出来高換算コストを求め、脳卒中急性期医療費の地域間格差の現状について検討を行った。

B. 研究方法

平成 24 年度に一般社団法人・診断群分類調査研究機構が国内の DPC 病院と個別に情報提供に関する契約を結んで収集した DPC データ(6,852,048 症例/1057 施設)から、脳血管障害(010020,010030,010040,010060)を抽出し(DPC コーディングは筆者らの開発したロジックに基づいて行った。したがって、各施設の D ファイルのコーディングとは必ずしも一致しない)、EF ファイルを用いて出来高換算コスト(Charged cost)を求めた。出来高換算コストについては表 1 に