

厚生労働科学研究委託費（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業）  
「循環器疾患の発症予測・重症化予測に基づいた診療体系に関する研究」  
分担研究報告書

脳卒中疾患登録システムの整備とその運用に関する研究

研究分担者 峰松 一夫 国立循環器病研究センター 副院長

研究分担者 豊田 一則 国立循環器病研究センター 脳血管部門長

研究要旨：包括的循環器疾患登録システムの構築は、国民病である脳卒中の現状を把握し、国家レベルで疾病対策を構築する上で不可欠である。既存の脳卒中患者登録システムである脳卒中データバンク事業（<http://cvddb.med.shimane-u.ac.jp/cvddb>）を平成 27 年度に島根大学から分担研究者所属施設に運営移管することを目標に、受け入れ準備を進めた。脳卒中データバンクに登録された臨床情報に基づいて、「rt-PA 静注投与群の病型別頻度、入院時重症度および退院時予後」、「心原性脳塞栓における出血性梗塞重症度と early CT sign, ASPECTS, 予後」、「その他の脳梗塞の解析」、「発症前抗血栓薬服用と脳出血重症度、入院後進行、転帰の関係」に関するわが国の現状を検討し、その成果を発表した。

## A．研究目的

包括的循環器疾患登録システムの構築は、国民病である脳卒中の現状を把握し、国家レベルで疾病対策を構築する上で不可欠である。本研究班の到達目標の一つに、全国規模の脳・心血管疾患登録の整備がある。この分担研究は、全国規模の脳卒中疾患登録システムを整備、運用することを目的とする。本年度の目標として、既存の脳卒中患者登録システムである脳卒中データバンク事業（<http://cvddb.med.shimane-u.ac.jp/cvddb>）を平成27年度に島根大学から分担研究者所属施設（国立循環器病研究センター：国循）に運営移管することを目指して、その受け入れ態勢を構築すること、および本事業の臨床情報に基づいてわが国の脳卒

中診療の現状を解明することである。

## B．研究方法

### (1) 脳卒中データバンク事業の受入れ

本事業の現在の責任者である日本脳卒中協会脳卒中データバンク部門の小林祥泰理事（島根大学学長）と連絡を取り合って、円滑な運営移管を図る。国循内での体制を整備する。

### (2) 国内脳卒中診療の現状の解明

本事業に 1998 年～2013 年に登録された 10 万件超の臨床情報を基に、全国の研究者に分担研究が課せられた。このうち「rt-PA 静注投与群の病型別頻度、入院時重症度および退院時予後」、「心原性脳塞栓における出血性梗塞重症度と early CT sign,

ASPECTS , 予後」, 「その他の脳梗塞の解析」, 「発症前抗血栓薬服用と脳出血重症度, 入院後進行, 転帰の関係」に関する解析を行い、結果を公表する。

(倫理面への配慮)

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 15 年厚生労働省告示第 255 号、平成 20 年 7 月 31 日全部改正)、およびヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守して実施される。被験者の人権の擁護のため、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。登録データは厳重に保護される。臨床成績を医学雑誌などに発表する際には最大限にプライバシー保護に努め、研究対象者の名前や身元などを明らかにしない。

## C . 研究結果

### (1) 脳卒中データバンク事業の受入れ

小林理事との面談およびメール連絡で、移管作業を進めた。日本脳卒中協会理事会において、2015 年 4 月からの国循への運営移管が内定した。2015 年 3 月開催予定の運営委員会における移管決定通知を待つ。

### (2) 国内脳卒中診療の現状の解明

i) 「**rt-PA 静注投与群の病型別頻度、入院時重症度および退院時予後**」(研究協力者：国循 脳卒中リハビリテーション科 上原敏志医長)

発症来院時間が 3 時間以内であった脳梗塞患者 13138 例を対象とし、rt-PA 静注療法群 (1354 例、10.3%) と非療法群に分けて、入院時重症度別退院時転帰を比較検討した。患者自立度を示す modified Rankin scale (mRS) 2 以下を転帰良好と定義した。

rt-PA 静注療法群では非療法群に比して、転帰良好例の割合が入院時の神経学重症度の尺度である NIH Stroke Scale (NIHSS, 0~42、点数が高いほど重症) 0-4 では有意に少なく (75.0% vs 82.6%,  $p=0.021$ ) 5-10 (58.8% vs 42.8%,  $p<0.001$ )、11-16 (37.9% vs 14.7%,  $p<0.001$ )、17-22 (22.2% vs 8.8%,  $p<0.001$ ) および 23 以上 (17.0% vs 5.2%,  $p<0.001$ ) では有意に多かった。また rt-PA 静注療法群では非療法群に比して、死亡率が NIHSS 0-4 で有意に高く (3.4% vs 1.2%,  $p=0.038$ ) 23 以上で有意に低かった (21.7% vs 41.5%,  $p<0.001$ )。5-10 (2.2% vs 2.8%,  $p=0.603$ )、11-16 (7.7% vs 6.8%,  $p=0.562$ ) および 17-22 (13.8% vs 14.9%,  $p=0.697$ ) では両群間に有意差は見られなかった。

今回の検討結果は、中等症以上の脳梗塞患者での rt-PA 静注療法の有効性を示す半面、軽症例での同治療の有効性を示せなかった。この結果は、軽症例でも有効であることを示した最近報告された国際的 9 試験のメタ解析結果 (Emberson J, et al: Lancet 2014) と合致しなかった。

ii) 「**心原性脳塞栓における出血性梗塞重症度と early CT sign , ASPECTS , 予後**」(研究協力者：国循 脳卒中集中治療科 有廣昇司医師)

発症 7 日以内に入院した心原性脳塞栓症患者のうち、出血性梗塞の有無およびその程度が評価された 17277 例 (平均 76±11 歳, 男性 55%) を対象とした。全登録期間における出血性梗塞の頻度は 24.4% であった。症状悪化を伴う出血性梗塞の発現率は 4.7% であった。出血性梗塞の発現には、男性、糖尿病、心房細動、入院時の収縮期血

圧高値，NIHSS 高値，大きな梗塞サイズ，再開通療法が，関連した。

Early CT sign は出血性梗塞の発現に関連し，ASPECTS はその予測因子となった。出血性梗塞は，退院時転帰不良(mRS 4-6)と独立して有意に関連した(オッズ比 1.506，95%信頼区間 1.257-1.805)。

iii) **「その他の脳梗塞の解析」**(研究協力者：国循 脳血管内科 横田千晶医長、橋本哲也医師)

急性期脳梗塞症例 72777 例のうち，カテゴリ分類でいわゆる「その他の脳梗塞」に分類される患者は 5833 例(8.0%)であった。この患者群を、心原性脳塞栓症 20134 例，アテローム血栓性脳梗塞 24135 例，ラクナ梗塞 22675 例と比較した。その他の脳梗塞では女性が 38.8%であり，他の病型と比較して年齢が若かった。

その他の脳梗塞症例のうち，退院時の転帰が mRS 3-6 と不良であった症例は 2289 例(39.2%)であった。退院時転帰に独立して関連する因子は，高齢，糖尿病，腎疾患，入院時 NIHSS 高値，発症前抗血栓療法，大きな梗塞巣サイズであった。発症原因として頻度が高かったものは，脳動脈解離(383 例)，悪性腫瘍関連，右左シャント性疾患などであった。脳動脈解離，右左シャント性疾患は若年で，悪性腫瘍関連は高齢であった。

iv) **「発症前抗血栓薬服用と脳出血重症度，入院後進行，転帰の関係」**(研究協力者：国循 脳血管内科 鈴木理恵子医師)

脳出血症例のうち，脳動脈奇形からの出血を除き，抗血栓薬の内服の有無が明らかであった 16459 例(男性 9540 例，女性 6919

例)を対象として，患者背景，発症前抗血栓薬服用と脳出血重症度，入院後の進行(入院後 48 時間以内に主治医が入院時よりも症状が悪化したと判断)，転帰の関係について解析を行った。

脳出血の発症前に抗血栓薬を服用していた症例は 18.5%であった。抗血栓薬あり群は，なし群と比較して入院時の NIHSS，Japan Stroke Scale がともに有意に高値であり，抗凝固薬 + 抗血小板薬併用群では入院時と比較し，退院時の方がこれらのスコアが高値であった。抗血栓薬なし群と比較し，抗血小板薬群，抗凝固薬群，抗凝固薬 + 抗血小板薬併用群の順に退院時の日常生活自立である mRS0-2 の割合が減少し，死亡が増加した。わが国で行われた多施設共同観察研究 BAT retrospective study (Toyoda K, et al: Cerebrovasc Dis 2009)の結果に合致する検討結果であった。

## D . 考察

脳卒中データバンク事業の国循への運営移管作業は、概ね順調に進んでいる。今回実施した 4 項目の解析結果は、2015 年に発刊が予定されている「脳卒中データバンク 2014」へ掲載されるべく、現在印刷中である。

## E . 結論

脳卒中データバンク事業の移管作業の現状等を報告した。平成 27 年度には、データバンクの国循での安定した管理作業を維持するとともに、登録内容の改変や参加施設の追加を検討する予定である。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. Lancet Neurol 2014;13: 823-833
2. Kobayashi J, Ohara T, Minematsu K, Nagatsuka K, Toyoda K. Etiological mechanisms of isolated pontine infarcts based on arterial territory involvement. J Neurol Sci 2014;339:113-117
3. Okata T, Toyoda K, Okamoto A, Miyata T, Nagatsuka K, Minematsu K. Anticoagulation intensity of rivaroxaban for stroke patients at a special low dosage in Japan. PLoS One. 2014;9:e113641.
4. Osaki M, Miyashita F, Koga M, Fukuda M, Shigehatake Y, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Simple clinical predictors of stroke outcome based on NIHSS score during 1-h rt-PA infusion. Eur J Neurol 2014;21:411-418
5. Sakamoto Y, Sato S, Kuronuma Y, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Factors associated with proximal carotid axis occlusion in patients with acute stroke and atrial fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 May-Jun;23(5):799-804
6. Sato S, Uehara T, Ohara T, Suzuki R, Toyoda K, Minematsu K. Factors

associated with unfavorable outcome in minor ischemic stroke. Neurology. 2014 Jul 8;83(2):174-181

7. Tanaka K, Koga M, Sato K, Suzuki R, Minematsu K, Toyoda K. Three-dimensional analysis of the left atrial appendage for detecting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. Int J Stroke 2014;9:1045-1051

### 2. 学会発表

1. Toyoda K. Japanese-European Guidelines cooperation: intracerebral hemorrhage. 23th European Stroke Conference 2014/5月 Niece, France
2. Toyoda K. Bleedings are different in Asia: what are the consequences? 12<sup>th</sup> International Symposium on Thrombolysis, Thrombectomy and Acute Stroke Therapy 2014/10月 Mannheim, Germany

## G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

1. 特許取得  
とくになし
2. 実用新案登録  
とくになし
3. その他  
とくになし