

機関番号：84404

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591039

研究課題名 (和文) 超急性期脳卒中患者における 24 時間自由行動下血圧測定を用いた
血圧動態の評価研究課題名 (英文) Change in blood pressure in hyperacute stroke patients evaluated
using ambulatory blood pressure monitoring

研究代表者

豊田 一則 (TOYODA KAZUNORI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・脳血管内科・部長

研究者番号：50275450

研究成果の概要 (和文)： 24 時間自由行動下血圧測定を用いた急性期脳梗塞患者の血圧・脈拍測定で、第 2 病日の収縮期・拡張期血圧および脈拍低値と第 8 病日脈拍低値が、3 か月後の転帰良好と有意に関連した。遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ静注療法を施行した脳梗塞患者において、治療開始前から 24 時間後までの収縮期血圧、脈圧、脈拍の平均値、最大値、最小値が各々低値であること、とくに治療 8～24 時間の値が低値であることが、3 か月後の転帰良好と有意に関連した。

研究成果の概要 (英文)： Low levels of systolic blood pressure (BP), diastolic BP, and heart rate (HR) on day 2, as well as low HR level on day 8, assessed using ambulatory BP monitoring were associated with 3-month favorable outcomes in acute stroke patients. Low levels of systolic BP, pulse pressure, and HR during the initial 24 hours after rt-PA therapy, especially at 8 hours thereafter, were associated with 3-month favorable outcomes in the patients treated with rt-PA.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野： 神経学 (脳血管障害医学)

科研費の分科・細目： 神経

キーワード： 脳梗塞、急性期、血栓溶解療法、血圧、降圧

1. 研究開始当初の背景

脳卒中急性期の血圧管理の指針を確立させることがわれわれの急務であり、そのためには大規模な介入試験を要する。その一方で、急性期の血圧変動が患者予後に及ぼす影響は、解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では、介入試験に先行して解決すべ

き課題として、急性期脳梗塞患者の血圧動態の実態を、24 時間自由行動下血圧測定 (ambulatory Blood Pressure Monitoring: ABPM) によって明らかにする。また、超急性期標準治療である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 plasminogen activator: rt-PA) 静注療法直後の血圧変動を評価し、転帰や頭蓋内出血合併症との関連を

明らかにする。本研究の成果は、脳卒中急性期降圧療法を検討する際に、治療適応症例を抽出し、かつ安全に降圧治療を行う上での、重要な指標ともなるであろう。

3. 研究の方法

(1) ABPM を用いた急性期脳梗塞患者の血圧動態の評価： 2008年1月～12月に入院した、発症48時間以内の脳梗塞104例（女性40例、72±13歳、高血圧症82例）を対象とした。第2病日及び第8病日にABPMを施行し、収縮期血圧（systolic blood pressure: SBP）、拡張期血圧（diastolic blood pressure: DBP）、脈圧、脈拍の24時間平均値、最大値、最小値、coefficient of variation (CV)を算出した。評価項目として、3か月後のmodified Rankin Scale (mRS) 値が0-2であることを転帰良好、5-6であることを転帰不良とした。

(2) rt-PA 静注療法施行患者の治療後早期血圧動態の評価： 2005年10月～2008年8月に当施設でrt-PA静注療法を施行した脳梗塞連続125例を対象に、適正治療指針に定められた時間間隔で治療開始前から24時間後までの血圧・脈拍を経時的に測定し、その平均値、最大値、最小値、CVなどを算出した。24時間全体での血圧・脈拍諸値、および8時間ごとに3つの時間帯に区切った時の諸値を、検討に用いた。評価項目として、早期改善（脳卒中患者の神経重症度を示すNIH Stroke Scale 値がrt-PA投与24時間後に4点以上減少するか同値が0～1になる場合と定義）、36時間以内にCTで認めた頭蓋内出血、3か月後の転帰良好（定義は上記と同じ）を求めた。

4. 研究成果

(1) ABPM を用いた急性期脳梗塞患者の血圧動態の評価： 104例中66例（63%）に転帰良好を、12例（11%）に転帰不良を認めた。血圧値は入院時の161.3±27.3 / 89.9±16.3 mmHgから、第2病日150.5±19.5 / 85.7±11.3 mmHg、第8病日139.6±19.3 / 80.0±11.7 mmHg (ABPM 平均値)へ変化した。脈拍は入院時74.8±15.0 bpm、第2病日68.7±11.4 bpm、第8病日66.6±11.6 bpmであった。ABPM 諸量のうち第2病日SBP平均値 (OR 0.63, 95% CI 0.45 - 0.85, p=0.004)、第2病日DBP平均値(0.61, 0.37 - 0.98, p=0.044)、第2病日HR平均値(0.61, 0.37 - 0.98, p=0.045)、第8病日HR平均値(0.47, 0.23 - 0.87, p=0.022)が、多変量解析で転帰良好と有意な関連を認め、いずれも低値であるほど転帰良好であった。また第2病日SBP平均値 (OR 1.92, 95% CI 1.15 - 3.68, p<0.001)、第2病日DBP平均値(5.28, 1.92 - 22.85,

p=0.006)、第2病日HR平均値(4.07, 1.83 - 11.88, p=0.007)、第8病日HR平均値(4.92, 1.36 - 36.99, p=0.012)が、多変量解析で転帰不良と有意な関連を認め、いずれも高値であるほど転帰不良であった。

一方で、第2病日におけるSBP, DBP, PP, HRのCVは、いずれも多変量解析にて転帰良好、転帰不良との有意な関連を認めなかった。第8病日での検討でも、有意な関係を認めなかった。日中、夜間収縮期圧値から算出した日内変動パターンは、第2病日ではdipper 22%, non-dipper 49%, riser 29%であり、第8病日ではdipper 24%, non-dipper 49%, riser 27%であった。第2病日にdipper patternを呈することは、多変量解析にて転帰良好、転帰不良との有意な関連を認めなかった。第8病日での検討でも、有意な関係を認めなかった。

[結論] 脳梗塞発症早期のABPMにおける第2病日収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍低値と第8病日脈拍低値が、3ヶ月後の転帰良好と関連した。血圧値、脈拍値の変動や血圧日内変動パターンは、今回の研究対象となる急性期脳梗塞患者の転帰に有意な関連を示さなかった。

(2) rt-PA 静注療法施行患者の治療後早期血圧動態の評価： 125例中66例（53%）に早期改善を、26例（21%）に頭蓋内出血を、64例（51%）に転帰良好を認めた。患者の背景因子で補正した後に、SBP最大値が早期改善に負の関係で関連した(OR 0.73, 95% CI 0.55 - 0.95)。またSBPの最大値(1.50, 1.06 - 2.20)とCV(9.81, 1.47 - 73.79)、脈圧の最大値(1.64, 1.17 - 2.35)とCV(3.03, 1.28 - 7.49)が頭蓋内出血に正の関係で関連した。転帰良好には、下記の諸値がいずれも負の関係で関連した。すなわちSBPの平均値(OR 0.69, 95% CI 0.48 - 0.97)、最大値(0.67, 0.48 - 0.91)、最小値(0.70, 0.51 - 0.95)、脈圧の平均値(0.63, 0.41 - 0.94)、最大値(0.69, 0.49 - 0.93)、最小値(0.65, 0.44 - 0.92)、脈拍の平均値(0.59, 0.42 - 0.80)、最大値(0.75, 0.61 - 0.90)、最小値(0.61, 0.41 - 0.88)であった。とくに3つに区切った時間帯のうち、8-16時間後(OR 0.73, 95% CI 0.54 - 0.97)と16-24時間後(0.66, 0.47 - 0.91)でSBP平均値は転帰良好と有意に関連する反面、0-8時間後に關しては、有意な関連を呈さなかった(0.79, 0.57 - 1.07)。拡張期血圧は、どの評価項目とも有意な関連を示さなかった。

[結論] rt-PA 静注療法施行患者の治療後24時間における収縮期血圧、脈圧、脈拍低値、とくに8時間以降の諸値が、3か月後の転帰良好と関連した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 30 件)

1. Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, ..., Toyoda K (最終著者). Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcomes after intravenous rt-PA: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study. *Cerebrovasc Dis* 31:123-129, 2011 (査読有)
2. Koga M, Toyoda K, Nakashima T, et al. Carotid duplex ultrasonography can predict safety and outcome of intravenous rt-PA therapy for hyperacute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 20:24-29, 2011 (査読有)
3. Nagasawa H, Yokota C, Toyoda K, et al: High Level of Plasma Adiponectin in Acute Stroke Patients is Associated with Stroke Mortality. *J Neurol Sci*, 304:102-106, 2011 (査読有)
4. Koga M, Kimura K, Shibasaki K, ..., Toyoda K (最終著者). CHADS2 score is associated with 3-month clinical outcomes after intravenous rt-PA therapy in stroke patients with atrial fibrillation: SAMURAI rt-PA Registry. *J Neurol Sci* 2011, Epub ahead of print (査読有)
5. Nezu T, Koga M, Nakagawara J, ..., Toyoda K (最終著者). Early ischemic change on CT versus DWI for stroke patients receiving intravenous rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA Registry. *Stroke* 2011, in press (査読有)
6. Naganuma M, Mori M, Nezu T, ..., Toyoda K (最終著者). 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. *Eur Neurol* 2011, in press (査読有)
7. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 41:1440-1444, 2010 (査読有)
8. Nezu T, Koga M, Kimura K, ..., Toyoda K (最終著者). Pre-treatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology* 75:555-561, 2010 (査読有)
9. Sato S, Toyoda K, Matsuoka H, et al: Isolated anterior cerebral artery territory infarction: dissection as an etiological mechanism. *Cerebrovasc Dis* 29:170-177, 2010 (査読有)
10. Kuwashiro T, Toyoda K, Yoshimura S, et al. Atheromatous plaques at the origin of the left subclavian artery in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 29:290-296, 2010 (査読有)
11. Yoshimura S, Toyoda K, Kuwashiro T, et al: Ulcerated plaques in the aortic arch contribute to symptomatic multiple brain infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:1306-1311, 2010 (査読有)
12. Kuwashiro T, Toyoda K, Oyama N, et al. High plasma D-dimer is a marker of deep vein thrombosis in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010, Epub ahead of print (査読有)
13. Shono Y, Koga M, Toyoda K, et al. Medial medullary infarction identified by diffusion-weighted MRI. *Cerebrovasc Dis* 30:519-524, 2010 (査読有)
14. Toyoda K, Yasaka M, Nagata K, et al. Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study. *Cerebrovasc Dis* 27:151-159, 2009 (査読有)
15. Toyoda K, Fujimoto S, Kamouchi M, et al. Acute blood pressure levels and neurological deterioration in different subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 40:3591-3595, 2009 (査読有)
16. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose rt-PA in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 40:3591-3595, 2009 (査読有)
17. Sato S, Uehara T, Toyoda K, et al. Impact of the approval of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy on the processes of acute stroke management in Japan: The Stroke Unit Multicenter

- Observational (SUMO) Study. *Stroke* 40:30-34, 2009 (査読有)
18. Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, et al. Sex difference in the prevalence of deep vein thrombosis in the Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 27:313-319, 2009 (査読有)
 19. Yoshimura S, Koga M, Toyoda K, et al. Frontal bone window improves ability of transcranial color-coded sonography to visualize the anterior cerebral artery of Asian patients with stroke. *Am J Neuroradiol* 30:1268-1269, 2009 (査読有)
 20. Yokota C, Minematsu K, Ito A, Toyoda K, et al. Albuminemia, but not metabolic syndrome, is a significant predictor of stroke recurrence in ischemic stroke. *J Neurol Sci* 277:50-53, 2009 (査読有)
 21. Naganuma M, Toyoda K, Nonogi H, et al. Early hospital arrival improves outcome at discharge in ischemic, but not hemorrhagic, stroke: a prospective multicenter study. *Cerebrovasc Dis*, 28:33-38, 2009 (査読有)
 22. Nakashima T, Toyoda K, Koga M, et al. Arterial occlusion sites on MRA influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischemic stroke. *Int J Stroke* 4:425-431, 2009 (査読有)
 23. Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* 32:759-764, 2009 (査読有)
 24. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multicenter observational study. *Stroke* 39:1740-1745, 2008 (査読有)
 25. Sato S, Toyoda K, Uehara T, et al. Baseline NIH Stroke Scale score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 70:2371-2377, 2008 (査読有)
 26. Ohara T, Toyoda K, Otsubo R, et al. Eccentric stenosis of the carotid artery is associated with ipsilateral cerebrovascular events. *AJNR Am J Neuroradiol*. 29:1200-1203, 2008 (査読有)
 27. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 64:547-554, 2008 (査読有)
 28. Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, et al. The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. *J Hypertens* 26:2016-2021, 2008 (査読有)
 29. Makihara N, Toyoda K, Uda K, et al. Characteristic sonographic findings of early restenosis after carotid endarterectomy. *J Ultrasound Med* 27:1345-1352, 2008 (査読有)
 30. Kawano H, Toyoda K, Yamamoto H, et al. Heparin-induced thrombocytopenia as a serious complication of heparin therapy for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 26:641-649, 2008 (査読有)
- [学会発表] (計 10 件)
1. Tomii Y, Toyoda K, Suzuki R, et al. Effects of blood pressure and heart rate on recovery from stroke : analysis with ambulatory blood pressure monitoring. International Stroke Conference 2010, San Antonio, USA, 2010/2/24-26
 2. Toyoda K. Acute stroke management in Japan: insights from the SAMURAI study. (Symposium) XIX. European Stroke Conference, Barcelona, Spain, 2010/5/26-28
 3. Toyoda K. Intravenous low-dose rt-PA for ischemic stroke: messages from SAMURAI rt-PA Registry (Symposium) Tiantan International Stroke Conference 2010, Beijing, China, 2010/6/25-27
 4. Toyoda K. Intravenous low-dose rt-PA for ischemic stroke: SAMURAI rt-PA Registry (Symposium) 7th World Stroke Congress, Seoul, Korea, 2010/10/14-16
 5. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. International Stroke Conference 2009, San Diego, USA, 2009/2/18-20
 6. Toyoda K, Naganuma M, Koga M, et al. Stroke features and outcome of 600 patients receiving intravenous low-dose rt-PA for ischemic stroke: a Japanese multicenter observational

- study. XVIII. European Stroke Conference, Stockholm, Sweden 2009/5/26-29
7. Toyoda K, Yasaka M, Nagata K, et al. Antithrombotic therapy influences hematoma location and patient mortality in intracerebral hemorrhage: a retrospective multicenter study. International Stroke Conference 2008, New Orleans, USA, 2008/2/20-22
 8. Toyoda K, Itabashi R, Yasaka M, et al. Effect of hyperacute blood pressure lowering on clinical outcome in intracerebral hemorrhage. 10th International Symposium on Thrombolysis and Acute Stroke Therapy, Budapest, Hungary, 2008/9/21-23
 9. Tomii Y, Toyoda K, Nakashima T, et al. Effects of hyperacute blood pressure on the efficacy and safety of intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. 6th World Stroke Congress, Vienna, Austria, 2008/9/24-27
 10. Toyoda K. Risk of intracranial and extracranial major bleeds with antithrombotic therapy. (Symposium) 4th Korean-Japanese Joint Stroke Conference, Fukuoka, 2008/11/21-23

[図書] (計 9 件)

1. 峰松一夫 (監修)、豊田一則・飯原弘二 (編集) : 中外医学社、SCU ルールブック 第2版、2010、300 頁
2. 豊田一則 : 西村書店、脳卒中症候学、2010、pp285-289
3. 豊田一則 : 中外医学社、抗血栓療法中の脳出血をどう治療するか、2010、pp20-24
4. 豊田一則 : 中外医学社、脳卒中レジデントマニュアル、2010、pp23-27
5. 豊田一則 : 南山堂、脳卒中の再発を防ぐ! 慢性期脳卒中患者の診療 Q&A、2009、pp105-107
6. 豊田一則 : 中山書店、最新循環器診療マニュアル、2009、pp595-599
7. 豊田一則 : 中外医学社、高血圧診療 Q&A: 活用! 家庭血圧&ABPM、2009、pp212-214
8. 豊田一則 : 文光堂、新・心臓病診療プラクティスシリーズ 11 高血圧を識・個別診療に活かす、2008、pp336-340
9. 豊田一則 : 三省堂、ビジュアル版 3 大疾病の教科書: がん・心臓病・脳卒中をストップ!、2008、pp105-107

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://samurai.stroke-ncvc.jp/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

豊田 一則 (TOYODA KAZUNORI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・脳血管内科・部長

研究者番号 : 50275450

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

古賀 政利 (KOGA MASATOSHI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・脳血管内科・医長 (平成 21 年度~22 年度)

研究者番号 : 30512230