

rt-PA 静注療法施行症例におけるスタチンの頭蓋内出血および転帰 におよぼす影響

—Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry—

牧原 典子^{1)*} 岡田 靖¹⁾ 古賀 政利²⁾ 塩川 芳昭³⁾ 中川原讓二⁴⁾
古井 英介⁵⁾ 木村 和美⁶⁾ 山上 宏⁷⁾ 長谷川泰弘⁸⁾ 菊尾 七臣⁹⁾
奥田 聡¹⁰⁾ 永沼 雅基²⁾ 豊田 一則²⁾

要旨：目的：スタチンの発症前ないし急性期服用が、脳梗塞患者における rt-PA 静注療法後の頭蓋内出血や転帰に与える影響について検討した。方法：SAMURAI rt-PA Registry 参加 10 施設で、rt-PA 静注療法を受けた脳梗塞患者連続 600 例を対象に後ろ向きに調査した。結果：発症前に 67 例 (11.2%) が、急性期に 60 例 (10.0%) がスタチンを服用した。頭蓋内出血を 119 例 (19.8%) に合併し、スタチンの発症前服用との関連はみられなかった (OR 1.46 ; 95%CI 0.76~2.81)。3 カ月後の完全自立患者 (mRS \leq 1) は 199 例 (発症前 mRS \leq 1 の 535 例中 37.2%) で、スタチンの発症前・急性期服用との関連はみられなかった (OR 1.05 ; 95%CI 0.55~2.01), (OR 1.31 ; 95%CI 0.66~2.59)。結論：rt-PA 静注療法施行症例でスタチンによる頭蓋内出血や転帰への影響はみとめられなかった。
(臨床神経 2010;50:225-231)

Key words：脳梗塞, 血栓溶解療法, スタチン, 脂質異常症, 頭蓋内出血

はじめに

急性期脳梗塞に対して 2005 年に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) 静注療法が適応認可され、神経症候の劇的な改善をもたらしうる治療として、現在、多くの症例に使用されている。血圧や抗血栓薬の使用については、適正使用指針で厳格な基準が示されているが、脳保護薬やスタチンなどその他の併用薬の使用状況やそれらが与える影響については明らかでない。

スタチンについては、脳卒中の再発予防への有用性¹⁾²⁾や転

帰改善効果^{3)~5)}が、多くの研究によって示され、その多面的作用に注目が集まっている。血栓溶解療法への影響についての報告も近年散見され、Álvarez-Sabin らは、rt-PA による血栓溶解療法が施行された中大脳動脈領域の脳梗塞症例について発症前のスタチン服用が 3 カ月後の良好な転帰に関連する因子であったと報告した⁶⁾。

しかし、その一方で、スタチンや LDL コレステロール (LDL-C) の低値が頭蓋内出血を増加させることも懸念されている。血栓溶解療法において、頭蓋内出血はとくに転帰に影響する重要な合併症であり、本研究では、rt-PA 静注療法施行症例について、スタチンの服用が頭蓋内出血および転帰に与える影響について検討した。

*Corresponding author: 国立病院機構九州医療センター脳血管内科脳血管センター臨床研究センター〔〒810-8563 福岡市中央区地行浜 1-8-1〕

¹⁾ 国立病院機構九州医療センター脳血管内科脳血管センター臨床研究センター

²⁾ 国立循環器病センター内科脳血管部門

³⁾ 杏林大学脳神経外科

⁴⁾ 中村記念病院脳神経外科

⁵⁾ 広南病院脳血管内科

⁶⁾ 川崎医科大学脳卒中医学

⁷⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院脳卒中センター

⁸⁾ 聖マリアンナ医科大学神経内科

⁹⁾ 自治医科大学循環器内科

¹⁰⁾ 国立病院機構名古屋医療センター神経内科

(受付日：2009 年 10 月 19 日)

対象と方法

「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」班 (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement [SAMURAI] Study Investigators) に参加する 10 施設で、2005 年 10 月から 2008 年 7 月までに rt-PA 静注療法を施行された脳梗塞連続症例を対象に後ろ向き調査をおこなった。この調査の全体成績は、すでに別報で報告されている⁷⁾。本研究では、登録患者の発症前のスタチン服用の有無と rt-PA 投与後 72 時間以内のスタチン服用の有無をしらべ、それぞれを発症前服用群/非服用群、急性期服用群/非服用群とし、使用頻度や臨床的特徴について調査した。

臨床的特徴として、年齢、性別、病型、合併症(高血圧、糖尿病、脂質異常症、虚血性心疾患、脳梗塞の既往)、発症前投薬(抗凝固薬や抗血小板薬などの抗血栓薬、降圧薬、経口糖尿病薬またはインスリン)、入院時重症度 (National Institutes of Health Stroke Scale : NIHSS)、投与前血圧、検査所見(随時血糖、HbA1c、総コレステロール [T-Chol]、中性脂肪、HDL コレステロール [HDL-C]、LDL-C)、CT 所見について検討をおこなった。CT 所見については、ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score)⁸⁾にて評価し、7 点以下と 8 点以上の 2 群に分けて検討した。

頭蓋内出血・症候性頭蓋内出血の有無について、rt-PA 投与後 36 時間以内に CT または MRI (T₂*) にて評価し、発症前のスタチン服用および脂質値との関連を検討した。なお、症候性頭蓋内出血については、Cochrane/NINDS 基準に基づいて、NIHSS1 点以上の神経症候の悪化をとまなうものとした⁷⁾⁹⁾。

また、3 カ月後の mRS (modified Rankin Scale) が 1 以下を転帰良好群、2 以上を転帰不良群とし、発症前および rt-PA 投与後 72 時間以内のスタチン服用との関連を検討し、また脂質値との関連についてもしらべた。なお、転帰の検討においては、発症前 mRS2 以上の症例を除外した。

統計解析については、統計解析ソフト (SPSS Statistics 17.0) を使用し、 χ^2 検定、*t* 検定および Mann-Whitney *U* 検定をもちいて比較、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。多変量解析では、スタチンの関与について、頭蓋内出血の合併および 3 カ月後の転帰良好を従属変数として、年齢・性別を調整、その他の因子を変数減少法 (尤度比検定法で $p > 0.10$ となる変数を除外) によるロジスティック回帰分析にて調整をおこなった。

結 果

対象症例は 600 例で、年齢 72 ± 12 歳、女性 223 例 (37.2%)、発症前のスタチン服用群は 67 例 (11.2%) であった (Table 1)。発症前服用群/非服用群間で、年齢、性別、病型分布 (Fig. 1-a)、入院時 NIHSS に差はみられなかった。発症前服用群では、非服用群と比較して、高血圧 (79.1% vs. 58.7%, $p = 0.001$)、

糖尿病 (32.8% vs. 16.5%, $p = 0.001$)、脂質異常症 (70.1% vs. 14.6%, $p < 0.001$)、虚血性心疾患 (35.8% vs. 9.9%, $p < 0.001$) を合併していることが多く、発症前に抗血栓薬 (64.2% vs. 34.1%, $p < 0.001$)、降圧薬 (74.6% vs. 40.3%, $p < 0.001$) を服用している例や、経口糖尿病薬あるいはインスリンでの糖尿病薬治療 (20.9% vs. 7.1%, $p < 0.001$) を受けている例も有意に多かったが、脳梗塞の既往については、両群間に差はみとめなかった (22.4% vs. 17.6%, $p = 0.342$)。検査所見では、服用群で HbA1c が高く (中央値 : 5.7% vs. 5.4%, $p = 0.005$)、LDL-C (106 ± 31 mg/dl vs. 115 ± 34 mg/dl, $p = 0.050$) が低かったが、T-Chol (183 ± 33 mg/dl vs. 190 ± 41 mg/dl, $p = 0.238$) や中性脂肪 (129 ± 99 mg/dl vs. 114 ± 74 mg/dl, $p = 0.137$)、HDL-C (50 ± 14 mg/dl vs. 52 ± 15 mg/dl, $p = 0.284$) には差はみとめなかった。

急性期のスタチン服用群は 60 例 (10.0%) で、発症前からの継続症例は 21 例であった (Table 1)。急性期服用群/非服用群間では、発症前服用と同じく、年齢、性別に差はなかったが、病型分布 (Fig. 1-b) では、非服用群とくらべて、服用群で心原性脳塞栓症が少なく (43.3% vs. 65.6%, $p = 0.001$)、入院時 NIHSS は有意に低い結果であった (中央値 : 10 点 vs. 13 点, $p = 0.003$)。合併症では、発症前服用と同様に、高血圧 (73.3% vs. 59.6%, $p = 0.039$)、糖尿病 (36.7% vs. 16.3%, $p < 0.001$)、脂質異常症 (46.7% vs. 18.0%, $p < 0.001$)、虚血性心疾患 (21.7% vs. 11.9%, $p = 0.031$) の合併例が急性期服用群で有意に多く、加えて脳梗塞の既往がある症例 (30.0% vs. 16.9%, $p = 0.012$) も多かった。検査所見では、HbA1c (中央値 : 5.8% vs. 5.4%, $p < 0.001$)、T-Chol (204 ± 40 mg/dl vs. 187 ± 40 mg/dl, $p = 0.003$)、中性脂肪 (150 ± 87 mg/dl vs. 112 ± 75 mg/dl, $p < 0.001$)、LDL-C (128 ± 35 mg/dl vs. 112 ± 33 mg/dl, $p = 0.001$) が有意に高かった。

対象症例 600 例中、119 例 (19.8%) に頭蓋内出血がみとめられ、23 例 (3.8%) が症候性であった (Table 2)。頭蓋内出血合併例で、発症前のスタチン服用例が多い傾向にあったが (16.0% vs. 10.0%, $p = 0.063$)、脂質値との関連はみられなかった。年齢・性別、その他の因子を調整した多変量解析の結果では、発症前のスタチン服用は頭蓋内出血に関連する独立因子とはならなかった (OR 1.46 ; 95% CI 0.76~2.81, $p = 0.225$) (Table 3)。また、症候性頭蓋内出血においても関連はみられなかった (OR 1.27 ; 95% CI 0.33~4.81, $p = 0.728$)。

3 カ月後の転帰に関しては、発症前の mRS が 1 以下であった 535 例について検討をおこなった。転帰良好群は 199 例 (37.2%) で、発症前のスタチン服用との関連はみとめなかったが、急性期のスタチン服用例が転帰良好群で多い傾向があった (13.6% vs. 8.6%, $p = 0.071$) (Table 2)。また、転帰不良群と比較して、転帰良好群は、年齢 (67 ± 13 歳 vs. 73 ± 10 歳, $p < 0.001$)、入院時 NIHSS が低く (中央値 : 9 点 vs. 15 点, $p < 0.001$)、高血圧の合併 (51.8% vs. 65.8%, $p = 0.001$) が少なかった。検査所見では、有意に血糖が低く (132 ± 46 mg/dl vs. 141 ± 47 mg/dl, $p = 0.033$)、HDL-C が高く (54 ± 15 mg/dl vs. 51 ± 14 mg/dl, $p = 0.023$)、ASPECTS7 点以下の症例が

Table 1 Clinical characteristics.

	Pre-stroke statin use			Post-stroke statin use		
	User (N=67)	Non-user (N=533)	p value	User (N=60)	Non-user (N=540)	p value
Age (years)	72 ± 9	72 ± 12	0.730	69 ± 11	72 ± 12	0.105
Women	23 (34.3%)	200 (37.5%)	0.610	22 (36.7%)	201 (37.2%)	0.933
Hypertension	53 (79.1%)	313 (58.7%)	0.001	44 (73.3%)	322 (59.6%)	0.039
Diabetes mellitus	22 (32.8%)	88 (16.5%)	0.001	22 (36.7%)	88 (16.3%)	<0.001
Dyslipidemia	47 (70.1%)	78 (14.6%)	<0.001	28 (46.7%)	97 (18.0%)	<0.001
Coronary artery disease	24 (35.8%)	53 (9.9%)	<0.001	13 (21.7%)	64 (11.9%)	0.031
Previous ischemic stroke	15 (22.4%)	94 (17.6%)	0.342	18 (30.0%)	91 (16.9%)	0.012
Pre-stroke medications						
Antithrombotics	43 (64.2%)	182 (34.1%)	<0.001	27 (45.0%)	198 (36.7%)	0.206
Antihypertensives	50 (74.6%)	215 (40.3%)	<0.001	31 (51.7%)	234 (43.3%)	0.218
Antidiabetics/insulin	14 (20.9%)	38 (7.1%)	<0.001	9 (15.0%)	43 (8.0%)	0.066
Edaravone	52 (77.6%)	450 (84.4%)	0.155	58 (96.7%)	444 (82.2%)	0.004
Baseline NIHSS *	12 (7-18)	13 (8-19)	0.414	10 (6-15)	13 (8-19)	0.003
Findings on admission						
sBP (mmHg)	150 ± 22	150 ± 20	0.762	153 ± 20	150 ± 20	0.262
dBP (mmHg)	80 ± 16	82 ± 15	0.455	82 ± 16	81 ± 15	0.879
Blood glucose (mg/dl)	135 ± 43	137 ± 48	0.764	145 ± 59	136 ± 46	0.151
HbA1c (%) *	5.7 (5.3-6.5)	5.4 (5.2-5.8)	0.005	5.8 (5.3-6.6)	5.4 (5.1-5.8)	<0.001
T-Chol (mg/dl)	183 ± 33	190 ± 41	0.238	204 ± 40	187 ± 40	0.003
Triglyceride (mg/dl)	129 ± 99	114 ± 74	0.137	150 ± 87	112 ± 75	<0.001
HDL-C (mg/dl)	50 ± 14	52 ± 15	0.284	50 ± 14	52 ± 15	0.275
LDL-C (mg/dl)	106 ± 31	115 ± 34	0.050	128 ± 35	112 ± 33	<0.001
ASPECTS ≤ 7 **	11 (18.0%)	86 (19.5%)	0.779	6 (12.0%)	91 (20.2%)	0.165

* Median (interquartile range)

** 501 patients whose ASPECTS were available were included, including 61 pre-stroke statin users and 50 post-stroke statin users.

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, sBP = systolic blood pressure, dBP = diastolic blood pressure, T-Chol = total cholesterol, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score.

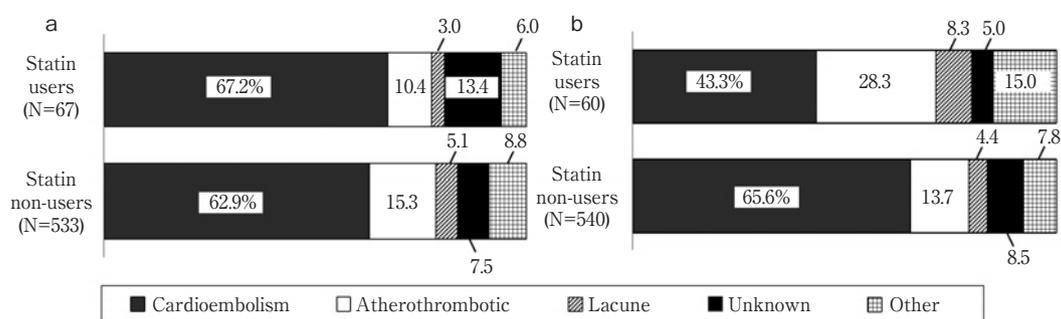


Fig. 1 Ischemic stroke subtype by pre- and post-stroke statin use.

a. Pre-stroke statin use.

There was no difference in ischemic stroke subtype between pre-stroke statin users and non-users (p=0.293).

b. Post-stroke statin use.

Cardioembolism was less common in statin users within 72 h after IV rt-PA than in non-users (p=0.001).

少なかった (11.3% vs. 23.2%, p=0.002). 年齢・性別、その他の因子を調整した多変量解析では、発症前および急性期の

スタチン服用とともに転帰に関連する独立因子とはならなかったが (OR 1.05; 95% CI 0.55~2.01, p=0.879), (OR 1.31; 95%

Table 2 Predictors of intracranial hemorrhage and clinical outcome at 3 months (univariate analysis).

	ICH			Symptomatic ICH			Clinical outcome at 3 months		
	Presence (N=119)	Absence (N=481)	p value	Presence (N=23)	Absence (N=577)	p value	mRS ≤ 1 (N=199)	mRS ≥ 2 (N=336)	p value
Age (years)	72 ± 10	72 ± 12	0.579	72 ± 8	72 ± 12	0.961	67 ± 13	73 ± 10	<0.001
Women	42 (35.3%)	181 (37.6%)	0.637	6 (26.1%)	217 (37.6%)	0.262	61 (30.7%)	125 (37.2%)	0.124
Cardioembolism	88 (73.9%)	292 (60.7%)	0.007	17 (73.9%)	363 (62.9%)	0.283	115 (57.8%)	216 (64.3%)	0.135
Pre-stroke statins	19 (16.0%)	48 (10.0%)	0.063	5 (21.7%)	62 (10.7%)	0.164	23 (11.6%)	40 (11.9%)	0.904
Post-stroke statins							27 (13.6%)	29 (8.6%)	0.071
Baseline NIHSS *	16 (9-20)	12 (7-18)	0.005	15 (7-20)	13 (7.5-19)	0.465	9 (6-14)	15 (9-20)	<0.001
Findings on admission									
Blood glucose (mg/dl)	143 ± 48	136 ± 47	0.124	152 ± 58	136 ± 47	0.134	132 ± 46	141 ± 47	0.033
T-Chol (mg/dl)	187 ± 38	189 ± 40	0.683	188 ± 44	189 ± 40	0.923	190 ± 38	189 ± 42	0.821
Triglyceride (mg/dl)	115 ± 99	116 ± 71	0.928	131 ± 164	115 ± 72	0.645	124 ± 86	113 ± 73	0.128
HDL-C (mg/dl)	51 ± 13	52 ± 15	0.807	52 ± 14	52 ± 15	0.886	54 ± 15	51 ± 14	0.023
LDL-C (mg/dl)	111 ± 32	115 ± 34	0.269	112 ± 42	114 ± 34	0.813	112 ± 33	115 ± 35	0.367

* Median (interquartile range)

ICH = intracranial hemorrhage, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, T-Chol = total cholesterol, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

Table 3 Effects of pre-stroke statin use on intracranial hemorrhage (multivariate analysis).

	OR (95%CI)	p value
(Unadjusted) Pre-stroke statins	1.71 (0.97-3.04)	0.063
(Adjusted) * Pre-stroke statins	1.46 (0.76-2.81)	0.225
Age (per 10 years increased)	1.00 (0.80-1.26)	0.998
Women	0.69 (0.41-1.17)	0.167
Cardioembolism	2.04 (1.19-3.51)	0.009
Baseline NIHSS (per 1 point increased)	1.03 (0.99-1.07)	0.078
Blood glucose (per 10 mg/dl increased)	1.05 (1.00-1.09)	0.046

* Adjustment for age, sex and the other factors chosen by a backward selection procedure using $p > 0.10$ on the likelihood ratio test for exclusion.

OR = odds ratio, 95%CI = 95% confidence interval, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale.

CI 0.66~2.59, $p = 0.440$), 脂質に関連する因子の中で高 HDL-C が転帰良好に関連した (OR 1.20; 95%CI 1.01~1.42, $p = 0.035$) (Table 4).

考 察

本研究は, rt-PA 静注療法を施行された急性期脳梗塞患者を対象に, スタチンが治療後の頭蓋内出血や転帰におよぼす影響を検討した, 後ろ向き観察研究である. 単変量解析の結果, 発症前のスタチン服用が治療後の頭蓋内出血を増加, 急性期のスタチン服用が3カ月後の転帰を改善する傾向がみられたが, 年齢・性別, その他の因子を調整した多変量解析ではいずれも有意な関連はみられなかった.

血栓溶解療法を施行された急性期脳梗塞患者に対する発症前のスタチン服用の影響についてしらべた近年の研究では, スタチン服用の割合は17.7~25%と報告されている⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾. 本研究では11.2%とやや少なく, これは本研究で, 心原性脳塞

栓症の割合が多いという病型分布の違いや, 人種の違いなどが原因と考えられた. これまでの研究と同様に, 本研究でも発症前にスタチンを服用している症例は, 脂質異常症, 虚血性心疾患のほか高血圧や糖尿病といった複数の動脈硬化因子を合併しており, ハイリスク症例が多いことがわかった. また, 急性期にスタチンの投与を受ける症例では, これらに加えて, 脳梗塞再発例が多く, とくにアテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞で, 抗血栓薬以外の治療薬としてスタチンが認識, 選択されていることが示唆された.

血栓溶解療法(経動脈性をふくむ)と頭蓋内出血の関連についての検討では, 低 LDL-C⁹⁾が症候性頭蓋内出血の危険因子 (OR 0.968; 95%CI 0.941~0.955), 発症前のスタチン服用¹⁰⁾が頭蓋内出血の危険因子 (OR 3.1; 95%CI 1.53~6.39) との報告がある. しかし, rt-PA 静注療法症例を対象とした検討⁶⁾では, スタチンや脂質値と頭蓋内出血との有意な関連はみられなかった. ただし LDL-C85mg/dl 未満の割合 (Bangら⁹⁾33%, 本研究18%) や, スタチン服用群の高血圧合併率 (Meier

Table 4 Effects of pre- and post-stroke statin use on clinical outcome at 3 months (multivariate analysis).

		OR (95%CI)	p value
(Unadjusted)	Pre-stroke statins	0.97 (0.56-1.67)	0.904
	Post-stroke statins	1.66 (0.95-2.90)	0.071
(Adjusted) *			
Model 1	Pre-stroke statins	1.05 (0.55-2.01)	0.879
	Age (per 10 years increased)	0.74 (0.60-0.91)	0.005
	Women	0.77 (0.47-1.27)	0.308
	Cardioembolism	1.53 (0.95-2.46)	0.078
	Baseline NIHSS (per 1 point increased)	0.91 (0.87-0.94)	<0.001
	Blood glucose (per 10 mg/dl increased)	0.95 (0.91-1.00)	0.070
	HDL-C (per 10 mg/dl increased)	1.20 (1.01-1.42)	0.035
	ASPECTS ≤ 7	0.59 (0.31-1.10)	0.096
Model 2	Post-stroke statins	1.31 (0.66-2.59)	0.440

Model 1) A logistic regression model was performed including pre-stroke statins.

Model 2) A logistic regression model was performed including post-stroke statins. Independent predictors identified by a backward selection procedure were the same as in model 1.

* Adjustment for age, sex and the other factors chosen by a backward selection procedure using $p > 0.10$ on the likelihood ratio test for exclusion.

OR = odds ratio, 95%CI = 95% confidence interval, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, ASPECTS = Alberta Stroke Programme Early CT Score.

ら¹⁰⁾92.6%, Álvarez-Sabin ら⁶⁾69.2%, 本研究 79.1%) などの背景因子や治療法がそれぞれの研究でことなっていることから単純な比較はできない。

スタチンは出血性梗塞と相関する MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) の活性化を抑制することが動物実験で報告されている¹¹⁾¹²⁾。MMP-9 は、脳虚血によって活性が上昇し、血管内皮細胞を傷害して血液脳関門の破綻をひきおこすと考えられる。rt-PA の投与によってさらに MMP-9 活性が増強され、出血性変化が助長されるが、スタチンはこれを抑制することで、出血性梗塞に保護的に作用する可能性がある。一方で、スタチンは内因性 t-PA を上昇させ、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) を抑制して抗凝固作用を示すことが報告されている¹³⁾。観察研究では、スタチンが血栓溶解療法後の再開通率を上昇させるとの報告があり¹⁴⁾、閉塞血管の再開通は、時期によっては頭蓋内出血の危険因子となる¹⁵⁾。スタチンは頭蓋内出血に対して保護する作用、助長する作用の両面をもつ可能性があり、再開通の有無や時期などとの関連もふくめた検討が望まれる。

また、スタチンが脳梗塞の転帰を改善することは、多くの臨床研究で示されている^{3)~5)}。実験的には、スタチンの投与によって、梗塞巣が縮小、脳血流量が増加し、神経症候が改善することが観察されており、eNOS (endothelial nitric oxide synthase) の発現増強を介した血管新生や神経形成の促進作用によるものと考えられている¹⁶⁾¹⁷⁾。rt-PA 静注療法症例においても、スタチンは 3 カ月後の転帰を改善することが報告され⁶⁾、多面的作用の効果が期待されたが、本研究では、発症前のスタチン服用と 3 カ月後の転帰に明らかな関連はみとめられなかった。急性期のスタチン服用においては、単変量解析で良好

な転帰と関連する傾向がみられたが、多変量解析の結果、独立因子とはならず、急性期のスタチンが非心原性脳梗塞やより軽症例に多くもちいられていることが交絡因子であったと考えられた。また、発症前からのスタチン継続例 (31%) が少ない点も、転帰との関連に影響を与えた可能性がある。本研究ではスタチン継続の有無については、症例数が少ないため検討をおこなっていないが、脳梗塞発症当日からのスタチン継続による転帰への好影響も報告されている¹⁸⁾。

本研究の限界として、スタチン服用群と非服用群間で背景因子に差がある点が挙げられる。これについては多変量解析をおこなって他の因子の調整を試みたが、背景因子の偏りが結果に影響した可能性は否定できない。また、スタチン服用者の割合が少なく、統計学的検討に症例数が十分でない点やスタチンの種類の詳細についての情報がない点も本研究の限界であり、今後、スタチンの種類や継続もふくめ、大規模な前向き研究での更なる検討が期待される。

今回の多変量解析では、頭蓋内出血において心原性脳塞栓症と血糖が、転帰において年齢、入院時 NIHSS、HDL-C が関連因子となった。他の因子については、SAMURAI rt-PA Registry の全体成績ですでに報告されている⁷⁾。今回脂質値を検討に加えた結果、HDL-C が転帰良好の規定因子となった点、興味深い。Newman らは、脳梗塞患者一般において、HDL-C の低値が転帰不良と関連すると報告した¹⁹⁾。今回の対象例における治療成績と脂質諸値の関連については、別の論文で詳述する予定である。

文 献

- 1) Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in

- stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
- 2) The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
 - 3) Marti-Fàbregas J, Gomis M, Arboix A, et al. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004;35:1117-1123.
 - 4) Reeves MJ, Gargano JW, Luo Z, et al. Effect of pretreatment with statins on ischemic stroke outcomes. *Stroke* 2008;39:1779-1785.
 - 5) Yoon SS, Dambrosia J, Chalela J, et al. Rising statin use and effect on ischemic stroke outcome. *BMC Med* 2004;2:4.
 - 6) Álvarez-Sabin J, Huertas R, Quintana M, et al. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. *Stroke* 2007;38:1076-1078.
 - 7) Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009;40:3591-3595.
 - 8) Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. for the ASPECTS Study Group. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;355:1670-1674.
 - 9) Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology* 2007;68:737-742.
 - 10) Meier N, Nedeltchev K, Brekenfeld C, et al. Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:1729-1737.
 - 11) Wang S, Lee SR, Guo SZ, et al. Reduction of tissue plasminogen activator-induced matrix metalloproteinase-9 by simvastatin in astrocytes. *Stroke* 2006;37:1910-1912.
 - 12) Zhang L, Zhang ZG, Ding GL, et al. Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat. *Circulation* 2005;112:3486-3494.
 - 13) Essig M, Nguyen G, Prie D, et al. 3-Hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res* 1998;83:683-690.
 - 14) Georgiadis AL, Hussein HM, Vazquez G, et al. Premorbid use of statins is associated with higher recanalization rates in patients with acute ischemic stroke undergoing endovascular treatment. *J Neuroimaging* 2009;19:19-22.
 - 15) Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, et al. Recanalization between 1 and 24 hours after t-PA therapy is a strong predictor of cerebral hemorrhage in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2008;270:48-52.
 - 16) Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, et al. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke* 2001;32:980-986.
 - 17) Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2437-2449.
 - 18) Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
 - 19) Newman GC, Bang H, Hussain SI, et al. Association of diabetes, homocysteine, and HDL with cognition and disability after stroke. *Neurology* 2007;69:2054-2062.

Abstract**Effects of statin use on intracranial hemorrhage and clinical outcome after intravenous rt-PA for acute ischemic stroke: SAMURAI rt-PA Registry**

Noriko Makihara, M.D.¹⁾, Yasushi Okada, M.D.¹⁾, Masatoshi Koga, M.D.²⁾, Yoshiaki Shiokawa, M.D.³⁾, Jyoji Nakagawara, M.D.⁴⁾, Eisuke Furui, M.D.⁵⁾, Kazumi Kimura, M.D.⁶⁾, Hiroshi Yamagami, M.D.⁷⁾, Yasuhiro Hasegawa, M.D.⁸⁾, Kazuomi Kario, M.D.⁹⁾, Satoshi Okuda, M.D.¹⁰⁾, Masaki Naganuma, M.D.²⁾ and Kazunori Toyoda, M.D.²⁾

¹⁾Department of Cerebrovascular Disease, Cerebrovascular Center and Clinical Research Center, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

²⁾Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center

³⁾Department of Neurosurgery and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine

⁴⁾Department of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital

⁵⁾Department of Stroke Neurology, Kohnan Hospital

⁶⁾Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School

⁷⁾Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City General Hospital

⁸⁾Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine

⁹⁾Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine

¹⁰⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

Purpose: We evaluated whether pre- and post-stroke statin use was associated with intracranial hemorrhage (ICH) and clinical outcome at 3 months after intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV rt-PA) for acute ischemic stroke.

Methods: This study enrolled 600 consecutive patients (72 ± 12 years, woman 37.2%) who received IV rt-PA at ten stroke centers that participated in the SAMURAI rt-PA Registry from October 2005 to July 2008.

Results: Statins were used prior to stroke in 11.2% and within 72 h after IV rt-PA in 10.0% of patients. One hundred nineteen patients (19.8%) developed ICH. Pre-stroke statin use was not an independent factor associated with ICH (OR 1.46; 95%CI 0.76-2.81, $p = 0.225$). Of 535 patients with a pre-morbid mRS ≤ 1 , 199 (37.2%) had a favorable clinical outcome at 3 months (mRS ≤ 1). Pre-stroke statin use (OR 1.05; 95%CI 0.55-2.01, $p = 0.879$), as well as post-stroke statin use (OR 1.31; 95%CI 0.66-2.59, $p = 0.440$), was not an independent predictor of outcome.

Conclusions: In patients who received IV rt-PA for acute ischemic stroke, statin use did not increase ICH after thrombolysis, nor was it associated with clinical outcome.

(Clin Neurol 2010;50:225-231)

Key words: brain infarction, thrombolysis, statin, dyslipidemia, intracranial hemorrhage
