

## 博士論文

脳血管障害患者の受診時間帯と退院時アウトカムの関係：

DPC データを用いた weekend/off-hour effect の検討

神谷 諭

## 目次

	頁
要旨 -----	1
1. 序文 -----	2
1.1. 我が国の脳血管障害の現状	2
1.2. 脳卒中の急性期治療	2
1.2.1. 脳梗塞の急性期治療	2
1.2.2. 脳出血の急性期治療	3
1.2.3. クモ膜下出血の急性期治療	3
1.3. Weekend/off-hour effect についての先行研究	4
1.4. 脳卒中の weekend/off-hour effect について	5
1.4.1. 海外の先行研究	5
1.4.2. 我が国の先行研究	8
1.5. 本研究の目的	9
2. 方法 -----	11
2.1. データ	11
2.2. 参入基準と除外基準	11
2.3. 変数	12
2.4. 統計解析	13
2.5. 倫理審査	14

	頁
3. 結果 -----	15
3.1. 基本属性	15
3.2. 回帰分析の結果	16
3.3. 感度分析の結果	18
4. 考察 -----	20
4.1. 主な結果の解釈	20
4.2. Weekend/Off-hour effect の有無が一貫しない要因	20
4.2.1. サンプル集団の相違	20
4.2.2 時間区分の方法の相違	21
4.2.3. 調整因子の相違	22
4.3. 病型による weekend/off-hour effect の要因の相違について	23
4.4. 受診時間帯による脳卒中患者の背景の相違について	23
4.5. 医療資源の配置について	24
4.6. 本研究の限界	26
5. 結論 -----	28
謝辞 -----	29
引用文献 -----	30
図表 -----	38
付表 -----	52

## 要旨

週末や診療時間外に深刻な疾患について診療を受けた患者において、平日や診療時間内に診療を受けた患者よりも予後が悪くなる現象（weekend/off-hour effect）が報告されてきた。しかし、脳卒中については研究によりその結果が一貫していない。本研究は、我が国の多施設医療機関のDPCデータを用いて、脳卒中のweekend/off-hour effectの要因を検証した。その結果、症例の重症度がweekend/off-hour effectに影響を与えていると考えた。時間帯による重症度の違いを考慮し、24時間7日体制で軽症から重症まで十分な脳卒中診療が可能な体制を構築することが重要である。

## 1. 序文

### 1.1 我が国の脳血管障害の現状

脳血管疾患（脳卒中）は我が国の主な死因の一つである。主な死因別にみた死亡率の年次推移では、1951年に結核に代わって第1位となった後は長く第1位であった。1970年をピークに減少し始め、1981年に悪性新生物に代わって第2位になり、1986年に心疾患に代わって第3位となり、2011年に肺炎に代わって第4位となった<sup>1)</sup>。2013年の脳卒中による死亡は、死亡数118,286人、人口10万人対死亡率94.1、全死亡者に占める割合は9.3%と第4位であった<sup>2)</sup>。また、脳卒中は、生存しえた場合でも後遺症が残り日常生活に支障をきたすことが多く、介護負担なども重要な問題となる。2013年の国民生活基礎調査によると、要介護が必要となった主な原因のうち、悪性新生物は1.9%、心疾患は3.4%であるのに対し、脳卒中は21.7%を占め第1位であった<sup>3)</sup>。また、要介護者においてもより重度になるほど脳卒中が原因である割合が高くなり、要介護4の30.9%、要介護5の34.5%は脳卒中が原因であった<sup>3)</sup>。高齢化に伴い、今後も患者数は増加の一途をたどることが予想される。2011年の患者調査によると、調査日に病院および診療所を受診した脳卒中の推計患者数の総数は28.4万人、人口10万対受療率は入院137人、外来89人、継続して医療を受けている者は123.5万人であった<sup>4)</sup>。

### 1.2 脳卒中の急性期治療

脳卒中（脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血）を発症した場合には、急性期の治療による脳循環の改善が極めて重要であり、急性期の治療は予後に大きな影響を与える。

#### 1.2.1 脳梗塞の急性期治療

脳梗塞に対する画期的な治療として、我が国では、2005 年 10 月に遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター（rt-PA、アルテプラゼ）の静脈内投与療法が承認された。静脈内に投与されたアルテプラゼは血栓に作用してこれを分解し、閉塞血管の再開通を生じせしめる。2012 年 8 月には、それまで発症から 3 時間以内であった rt-PA 静注療法の治療開始可能時間が、発症から 4.5 時間以内へ延長された。治療可能な脳梗塞で慎重に適応判断された患者については rt-PA 静注療法が強く推奨されている。また、rt-PA 静注療法の実施にあたっては、CT または MRI 検査が 24 時間実施可能であること、集中治療のための十分な人員（日本脳卒中学会専門医などの急性期脳卒中に対する十分な知識と経験を持つ医師を中心とする Stroke Team）および設備（Stroke Care Unit もしくはそれに準じる設備）を有すること、などの rt-PA 静注療法実施施設要件が日本脳卒中学会により提案、推奨され、臨床の場で広く用いられてきた<sup>5)</sup>。しかし、脳卒中診療専門医が少ない施設が rt-PA 静注療法から撤退したことや<sup>6)</sup>、rt-PA 静注療法を 1 例も実施していない二次医療圏が 13% あり治療に地域格差や施設間格差があることが明らかになっている<sup>7)</sup>。

### 1.2.2 脳出血の急性期治療

脳出血の急性期治療は、血圧や呼吸の管理、止血薬の投与、脳浮腫・頭蓋内圧亢進の管理や痙攣の管理などを中心とする非手術的治療が第一に選択される。しかし、神経学的所見の増悪、脳圧亢進や脳室拡大の所見によっては、出血部位を考慮した上で血腫除去術や脳室ドレナージ等の手術療法が必要になる場合もある。

### 1.2.3 クモ膜下出血の急性期治療

クモ膜下出血は急性期の治療の高い専門性が要求される。クモ膜下出血と診断され

た場合の初期治療の目的は再出血の予防と頭蓋内圧の管理および全身状態の改善にある。破裂脳動脈瘤では再出血予防が極めて重要であり、重篤でない場合には、早期（発症 72 時間以内）に開頭による外科的治療あるいは開頭を要しない血管内治療が推奨される。

### 1.3 Weekend/off-hour effect についての先行研究

急性疾患の診療には、地域の救急医療システムおよび診療施設の急性期病院としての機能が十分に円滑に機能していることが重要である。しかし、一般的に週末や夜間の医療機関は、平日の診療時間に比較して配置されているスタッフ数が少なくなる傾向がある。そのため、急性期病院であっても、これらの時間には病院の機能が低下することが考えられる。

Bell ら（2001）<sup>8)</sup>は、1988 年から 1997 年のカナダの Ontario 州における 100 疾患の救急科からの全入院症例約 380 万例について、平日入院群と週末入院群の院内死亡率を比較した。急性な転帰をきたす可能性が高く、治療可能だが初期診療が重要であり、医療資源の充足度が予後に関わる、大動脈瘤破裂、急性喉頭蓋炎、肺塞栓症などの疾患では、年齢、性別、併存疾患を調整しても週末の入院群は平日の入院群に比較して、院内死亡率が有意に高かったと報告した。この報告の中では、脳出血は平日入院群と週末入院群の間に院内死亡率に有意な差は認められなかった。

Bell ら（2004）<sup>9)</sup>は次に、前述の研究と同じ期間の同州の全救急科からの入院症例において、気管支鏡検査、上部消化管内視鏡検査、MRI 撮影、心エコー検査、肺換気血流スキャン、冠動脈造影の 6 つの手技の施行までの日数を平日入院群と週末入院群で比較した。週末入院群は上部消化管内視鏡検査、肺換気血流スキャン、冠動脈造影では手技施行までの日数が長く、週末の救急医療は診療のプロセスが平日よりも劣

っていたと報告した。

Kostis ら（2007）<sup>10)</sup>は、231, 164 人の急性心筋梗塞患者において、平日入院群と週末入院群で、死亡率および心臓カテーテル検査、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）と冠動脈バイパス術（CABG）などの侵襲的手技の施行率を比較した。比較された週末入院群と平日入院群間において、併存症、心電図波形や在院日数などの患者背景に大きな差はなかったが、週末入院群では死亡率が高く、手技の施行率が低かった。手技の施行率を調整すると二群間の死亡率に有意差が認められなくなったために、著者らは週末入院群と平日入院群の死亡率の差は手技の施行率の差によって生じていると考察した。

Peberdy ら（2008）<sup>11)</sup>は、58, 593 例の院内での心肺停止後の生存率を診療時間、夜間と週末で比較した。患者背景、発生時の患者モニタリング状況や発生場所などの施設の因子を調整しても、夜間や週末の心肺停止は診療時間内の心肺停止に比較して有意に生存率が低かったと報告した。

これらの報告のように、週末や診療時間外に施行されている診療を受けた患者では、平日や診療時間内に診療を受けた患者よりもアウトカムが悪くなる現象（weekend/off-hour effect）が報告されてきた。

## 1.4 脳卒中の weekend/off-hour effect について

### 1.4.1. 海外の先行研究

疾患によりその経過が異なるため、weekend/off-hour effect は疾患により影響度が異なる。議論の発端となった Bell ら（2001）<sup>8)</sup>の研究においては、脳出血においては weekend effect が認められなかったと報告されていた。しかし、近年は、脳卒中においても weekend effect についての報告が散見される。



Saposnik ら (2007) <sup>12)</sup>は、カナダの 606 施設に入院した脳梗塞 26, 676 例の平日入院群と週末入院群の院内死亡率を比較した。患者特性を調整後も週末入院は平日入院に比較して、統計学的に有意な院内死亡のリスク因子であったと報告した (オッズ比, 1.14、95%信頼区間, 1.02-1.26)。

Crowley ら (2009) <sup>13)</sup>は、Health Care Utilization Project Nationwide Inpatient Sample (HCUP NIS) のデータを用いて、出血性脳卒中 13, 821 例の、平日入院群と週末入院群の院内死亡率を比較した。患者特性、患者・地域の経済的特性などを調整後も、週末入院は平日入院に比較して 7 日以内死亡 (オッズ比, 1.14、95%信頼区間, 1.05-1.25)、14 日以内死亡 (オッズ比, 1.15、95%信頼区間, 1.05-1.25) と 30 日以内死亡 (オッズ比, 1.15、95%信頼区間, 1.05-1.25) の有意なリスク因子であり、院内死亡率では週末入院は平日入院に比較して 12%高かったと報告した (ハザード比, 1.12、95%信頼区間, 1.05-1.20)。

Reeves ら (2009) <sup>14)</sup>は、Get With The Guidelines (GWTG)-Stroke program に参加している 857 施設において、脳梗塞 187, 669 例と脳出血 34, 845 例の診療時間内受診群と時間外受診群の院内死亡率を比較した。患者特性、病床数などを調整後も、時間外受診は脳梗塞 (オッズ比, 1.09、95%信頼区間, 1.03-1.14) および脳出血 (オッズ比, 1.19、95%信頼区間, 1.12-1.27) とともに有意な院内死亡のリスク因子であったと報告した。

Fang ら (2010) <sup>15)</sup>は、カナダの 11 の stroke center において、一過性脳虚血性発作 (TIA) を含む全脳卒中 20, 657 例の平日受診群と週末受診群の 7 日以内および院内死亡率を比較した。重症度を含む患者背景を調整後も、週末受診は有意なリスク因子であったと報告した (ハザード比, 1.12、95%信頼区間, 1.00-1.25)。対象を脳梗塞 10, 107 例に限定した場合も、週末受診は有意なリスク因子であった (ハザード比,

1.17、95%信頼区間, 1.00-1.38)。

これらのように、脳卒中においても、weekend/off-hour effect が認められるという報告がある。その一方で、weekened/off-hour effect を認めなかったという報告もある。

Crowley ら (2009) <sup>16)</sup>は、HCUP NIS のデータを用いて、クモ膜下出血 5,667 例の平日入院群と週末入院群の院内死亡率を比較した。患者特性、患者・地域の経済的特性などを調整した結果、週末入院は平日入院に比較して 7 日以内死亡 (オッズ比, 1.07、95%信頼区間, 0.91-1.25)、14 日以内死亡 (オッズ比, 1.01、95%信頼区間, 0.87-1.17) と 30 日以内死亡 (オッズ比, 1.03、95%信頼区間, 0.89-1.19) のいずれの比較においても有意なリスク因子ではなかったと報告した。

Hoh ら (2010) <sup>17)</sup>は、HCUP NIS のデータを用いて、脳梗塞 599, 087 例における平日受診群と週末受診群の院内死亡率や退院先などを比較した。患者特性、地域特性、施設特性を調整した結果、平日受診群は、わずかに血栓溶解術を受けている率が高かったものの (オッズ比, 1.11、95%信頼区間, 1.04-1.19)、院内死亡率に有意差は認めなかったと報告した (オッズ比, 1.00、95%信頼区間, 0.97-1.03)。

Kazley ら (2010) <sup>18)</sup>は、Virginia 州の全病院 112 施設の脳梗塞 78, 657 例、出血性脳卒中 20, 101 例について、平日入院群と週末入院群で死亡率を比較した。患者特性、施設からの距離や施設規模などを調整し、週末入院は有意なリスク因子ではなかったと報告した。

Albright ら (2012) <sup>19)</sup>は、8 つの Comprehensive Stroke Center (CSC) における脳梗塞 2, 090 例について、平日入院群と週末入院群の院内死亡率、神経学的アウトカム、90 日以内死亡率を比較した。患者特性に加えて、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)を用いて重症度を調整した結果、週末入院は、院内死亡率

(8.4% vs. 9.9%,  $p=0.056$ )、良好な神経学的アウトカム (41.6% vs. 43.4%,  $p=0.122$ )、90 日以内死亡 (18.2% vs. 19.8%,  $p=0.680$ ) のいずれについても有意差なリスク因子ではなかったと報告した。

Kim ら (2012) <sup>20)</sup>は、韓国の 4 つの大学病院における脳梗塞 1247 例について平日入院群と週末入院群の神経学的予後および 3 ヶ月以内死亡率を比較した。患者特性、重症度として NIHSS、modified Rankin Scale (mRS)、発症後時間を用いて調整した結果、週末入院は 3 ヶ月後の神経学的予後不良 (オッズ比, 1.05、95%信頼区間, 0.74-1.50)、3 ヶ月以内死亡 (オッズ比, 1.10、95%信頼区間, 0.64-1.86) のいずれについても有意差なリスク因子ではなかったと報告した。なお、mRS は脳卒中や他の神経学疾患による身体障害後の、日常生活における身体障害度および依存度を測る指標である (付表 1)。

これまでに述べたように、脳卒中における weekend/off-hour effect の有無は研究により結果が一貫していない。脳卒中における weekend/off-hour effect の meta-analysis については Sorita ら (2014) <sup>21)</sup>による報告がある。Sorita らは、21 のコホート研究の約 140 万例の脳梗塞について、時間外入院群と診療時間内入院群の退院時アウトカムの比較を行ない、時間外入院群は入院後早期の死亡率が有意に高いが、Stroke Center への入院や北米の研究では時間外入院による死亡率の上昇は軽減される傾向があったと報告した。

#### 1.4.2. 我が国の先行研究

脳卒中の weekend/off-hour effect について、我が国では 3 つの報告がある。Hasegawa ら (2005) <sup>22)</sup>は、2000 年の 1 年間で、10 施設の Stroke Unit における脳梗塞および脳出血 1, 134 例の週末入院群と平日入院群の死亡と身体障害度(mRS)の

割合を比較した。患者特性、入院時 NIHSS を調整後も、平日入院は死亡退院（ハザード比, 0.48、95%信頼区間, 0.29-0.80）および退院時身体障害軽度(mRS=0-1)（ハザード比, 1.39、95%信頼区間, 1.09-1.76）の有意な予測因子であったと報告した。

Turin ら（2008）<sup>23)</sup>は、滋賀県高島市の高島コホート研究のデータを用いて、週末入院群と平日入院群の 7 日以内死亡率、28 日以内死亡率を比較した。55, 451 人のコホート集団において、1998 年から 2003 年の観察期間で 1, 578 例の脳梗塞および脳卒中による入院が発生した。入院日で二群にわけて Kaplan-Meier 曲線を描いて比較した結果、週末入院群の累積死亡率が平日入院群の累積死亡率よりも有意に高かったと報告した（log-rank 検定、 $p=0.016$ ）。

Nakajima ら（2015）<sup>24)</sup>は、24 時間 7 日稼働している 1 施設の Stroke Unit で、2002 年から 2012 年の脳梗塞 5, 625 例の診療時間内入院群と時間外入院群の 3 ヶ月後死亡および身体障害度(mRS)を比較した。患者特性、重症度として入院時 NIHSS を調整した結果、時間外入院は 3 ヶ月後死亡率（オッズ比, 1.09、95%信頼区間, 0.74-1.58）、3 ヶ月後身体障害軽度(3 ヶ月後 mRS0-2)（オッズ比, 1.87、95%信頼区間, 0.68-1.13）のいずれについても有意なリスク因子ではなかったと報告した。

以上のように、脳卒中における weekend/off-hour effect の有無に関する我が国からの 3 つの先行研究においても結果は一貫していない。

## 1.5. 本研究の目的

これまでに述べたように、脳卒中の急性期診療における weekend/off-hour effect についての先行研究は海外のものも我が国のものも結果が一貫していない。我が国の先行研究は、研究対象期間が rt-PA 静注療法が導入される以前の年度などの、近年の脳卒中の診療の現況を反映できていない可能性がある期間を含んでいたり、対象地域

や対象施設が限定されていたりする。Weekend/off-hour effect の有無を知り関連する要因を解明することは、時間帯により変化する脳卒中診療資源の配置に配慮して急性期脳卒中の地域包括的なケア体制を常時安定した形で構築する上で重要である。本研究の主な目的は、我が国の多施設医療機関において、急性期脳卒中患者の時間外受診が退院時のアウトカムに影響を与えているか否か（脳卒中の weekend/off-hour effect の有無）を検証し、脳卒中急性期医療に関わる医療資源配置の議論に資することとした。

## 2. 方法

### 2.1. データ

本研究は、我が国の急性期脳卒中診療施設を対象としたコホート研究の一つである J-ASPECT study (nationwide survey of acute stroke care capacity for proper designation of comprehensive stroke center in Japan) のデータを使用した。J-ASPECT study では、2011 年 3 月に日本脳神経外科学会の基幹・研修プログラム参加施設、日本神経学会の認定施設、日本脳卒中学会の認定研修教育病院 1380 施設を対象に、脳卒中診療施設の医療資源に関するアンケート調査である「脳卒中診療施設調査」を施行した<sup>25)</sup>。同調査への協力が得られた 749 施設の全てに、「レセプト等情報を持ちいた脳卒中救急疫学調査」<sup>26)</sup>へ協力を依頼し、診断群分類に基づいて評価される入院一日あたりの医療費の定額支払い制度 (DPC/PDPS ; Diagnosis Procedure Combination/Per-Diem Payment System) データの提出が得られた 262 施設を対象施設とした。これらの施設からのデータの収集は、株式会社健康保険医療情報総合研究所 (PRRISM ; Planning, Review and Research Institute for Social insurance and Medical program, <http://www.prrism.com/>) に委託した。PRRISM が開発したコンピューターソフトウェアを用いて各施設で調査対象データを抽出した。

### 2.2. 参入基準と除外基準

対象の 262 施設に、2010 年 4 月 1 日から 2011 年 3 月 31 日の期間に入退院した患者のうち、DPC/PDPS 上の主病名、入院の契機となった主病名、最も医療資源を投入した傷病名のいずれかに脳卒中に該当する病名がある者を解析対象とした。本研究における脳卒中として、虚血性脳卒中 (脳梗塞)、非外傷性頭蓋内血腫 (脳出血)、

クモ膜下出血の3病型を、国際疾病分類第10版（ICD-10; International Classification of Disease 10th revision）の以下のコードを用いて抽出した；I60.0 – I60.9, I61.0 – I61.6, I61.8, I61.9, I62.0, I62.1, I62.9 および I63.0 – I63.9（付表2）。急性期脳卒中を対象とするため、予定入院の者は除外した。解析に用いた変数に欠損値のある者は除外した。

### 2.3. 変数

従属変数は退院時アウトカムとした。退院時アウトカムの指標として、modified Rankin Scale（mRS）を用いた。mRSは脳卒中や他の神経学疾患による身体障害後の、日常生活における身体障害度および依存度を測る指標である（付表1）。退院時アウトカムとして、退院時のmRS（退院時mRS）が5以上（退院時mRS=5-6）と4以下（退院時mRS=0-4）に二分し、退院時mRS=5-6である割合を比較した。

主たる独立変数として、患者の受診時間帯を用いた。暦とDPC/PDPS上の時間外加算の情報を用いて、受診時間帯をFigure 1に示すように以下の3つに分類した；

（1）working-hour: 土日祝日および12月29日から1月3日を除いた日において、各施設で時間外加算が発生しなかった時間、（2）off-hour: working-hour と nighttime 以外の全ての時間、（3）nighttime: 日を問わず22時から翌朝6時の時間。なお、本研究ではworking-hourを、時間外加算が発生しなかった時間として算出したが、実際に時間外加算が発生する時間は各施設で異なる。そのため、本研究の定義によるworking-hourが平日の8時間であると仮定すると、各時間帯の占める割合はworking-hour、off-hour、nighttimeの順に22.2%、44.5%、33.3%であった。

共変数として、脳卒中発症に関わる既知の因子および施設で提供される脳卒中診療体系を表しうると考えた以下の因子を、回帰分析により時間外受診の影響を推定する

際に調整した：年齢（35 歳未満、35 歳以上 100 歳未満は 5 年毎の区分、100 歳以上）、性（男女）、併存疾患（高血圧症、糖尿病、脂質異常症）の有無、病床数（100 床未満、100 床以上 300 床未満、300 床以上 499 床未満、500 床以上）。併存疾患の有無は、DPC/PDPS 上の入院時併存症、入院中処方、退院時処方のいずれかに、該当する病名もしくは該当する治療薬の処方がある者を、各併存疾患有りとした。

受診時の意識レベルの影響を調整するために、本研究では Japan Coma Scale (JCS) <sup>27, 28)</sup>を用いた。JCS は、Glasgow Coma Scale (GCS) <sup>29)</sup> が発表された年と同年の 1974 年に、頭部外傷や脳卒中患者の意識障害を評価するために開発され、我が国の医療従事者や救急医療従事者において、最もよく使用されている評価尺度の一つである <sup>30)</sup>。付表 3 に示すように、意識レベルの障害度により 1 桁から 3 桁に大別され、状態によりさらに細かく分類される。意識清明は 0 と評価される。本研究では、JCS を 0、1 桁（1 から 3）、2 桁（10 から 30）、3 桁（100 から 300）の 4 つに分類し、カテゴリー変数として扱った。

## 2.4. 統計解析

基本属性および臨床上属性の記述分析は、カテゴリー変数にはカイ二乗検定を、連続変数には分散分析を用いた。各受診時間帯のアウトカムの割合の比較は、まず初めに病型を分けずに全病型での分析を行い、その後に各病型（脳梗塞、クモ膜下出血、脳出血）にサブグループ化して分析をおこなった。複数の病名を有する場合は、サブグループ化をする際に各病型に重複して分類して分析をおこなった。多変量解析は、対象者個人をレベル 1、各施設をレベル 2 とする階層化ロジスティック回帰モデルを用いて共変数を調整して行なった。受診時の意識障害レベルの影響を評価するために以下の 2 つのモデルを構築した。モデル 1 では、年齢、性、高血圧、糖尿病、脂質



異常症と病床数を調整し、モデル 2 では、モデル 1 で調整した変数に加えて受診時の意識障害レベルを表す受診時 JCS を調整した。

感度分析を、従属変数の測定指標として用いた退院時 mRS のカットオフ値を以下のように変化させて行った；感度分析 A：退院時 mRS=6 とそれ以外（退院時 mRS=0-5）；感度分析 B：退院時 mRS=4-6 とそれ以外（退院時 mRS=0-3）。また、結果の頑健性を検証するために、モデル 2 において入院時 JCS の代わりに入院時の modified Rankin Scale（入院時 mRS）を用いて調整をすることで、受診時間帯と退院時 mRS の関係における時間外受診の影響を推定した。この場合、入院時 mRS は患者重症度を表す指標として 0 から 5 の 6 つのカテゴリ変数として用いた。

次に、受診時 JCS が同等であった患者群において受診時間帯と退院時 mRS の関係が一貫しているかを確かめるために、JCS の桁数と受診時間帯の相互作用項を含めたモデルを用いて解析をおこなった。

入院後の急性期に他院へ転院搬送された患者の影響を考慮するために、入院翌日までに他院へ転院した患者を除外して同様の解析を行った。性別による違いを検証するために、性別でもサブグループ解析をおこなった。さらに、年齢を連続変数で使った場合に違いがあるかを検証するために、年齢を連続値で用いて同様の解析をおこなった。さらに、欠損値による影響があったかを検証するために、受診時間帯に欠損値があった群をダミー変数にして含めたモデルで同様の解析をおこなった。

全ての統計解析は、STATA version 13 (StataCorp LP) を用い、有意水準 0.050 で両側検定を行なった。

## 2.5. 倫理審査

本研究は、国立循環器病研究センターの倫理委員会（研究許可申請番号 23-034、

2011 年 10 月 26 日承認) および、東京大学大学院医学系研究科の倫理委員会 (審査  
番号 : 10170、2013 年 6 月 25 日承認) で承認されたうえで施行した。

### 3. 結果

#### 3.1. 基本属性

対象期間内の急性期脳卒中症例 53,063 人のうち、使用する変数に欠損値のない 35,685 人を解析対象とした。解析対象者選択のフローチャートを Figure 2 に示す。解析に含めた患者と、除外した患者の基本属性を Table 1 と 2 に示す。脳梗塞、クモ膜下出血、脳出血の病名を有する患者の割合は、この順に 58.2% (n=20,758)、10.9% (n=3,899)、31.1% (n=11,111)であった。病名を重複して有する患者は 83 人であり、脳梗塞と脳出血の病名を有する者が 43 人、脳梗塞とクモ膜下出血が 16 人、クモ膜下出血と脳出血が 24 人であった。全病型でみると、working-hour、off-hour、nighttime の各受診時間帯を占める患者割合は、この順に 42.3% (n=15,084)、47.4% (n=16,908)、10.3% (n=3,693)であった。受診時間帯ごとの患者基本属性と臨床特性を Table 3 に示す。Off-hour と nighttime は working-hour より年齢が若く、受診時の意識レベルが低く、救急車の利用割合が高く、在院日数が長かった。各病型にサブグループ化した場合の患者基本属性と臨床特性を Table 4 に示す。全病型でみた時の傾向と同様に、off-hour と nighttime は working-hour より年齢が若く、受診時の意識レベルが低く、救急車の利用割合が高かった。在院日数に関しては、各病型でサブグループ化した場合は、脳梗塞とクモ膜下出血においては受診時間帯で明らかな傾向は認めなかったが、脳出血では working-hour より off-hour と nighttime で長い傾向があった。

#### 3.2 回帰分析の結果

Table 5 に、受診時間帯ごとの各病型の退院時 mRS を示す。全病型でみると、working-hour よりも off-hour や nighttime において退院時 mRS=5-6 の割合が高か

った (working-hour : 22.8%、off-hour : 27.2%、nighttime : 28.2%)。全病型でみた場合の退院時 mRS=5-6 に対する受診時間帯の影響の未調整オッズ比 (95%信頼区間)は、off-hour は 1.24 (1.18-1.31)、nighttime は 1.29 (1.19-1.41) と working-hour と比較して有意な差を認めた。各病型にサブグループ化した場合も、全ての病型において退院時 mRS=5-6 の割合が working-hour よりも off-hour と nighttime で高かった。しかし、これらの未調整オッズ比(95%信頼区間)は、脳梗塞の nighttime が 1.06 (0.93-1.21)、クモ膜下出血の off-hour が 1.14 (0.99-1.33)、nighttime が 1.17 (0.95-1.43)と、working-hour と比較して有意な差を認めないものもあった。

Figure 3 に、全病型および病型ごとの、退院時 mRS=5-6 に対する受診時間帯の影響の調整済みオッズ比 (95%信頼区間) を示す。全病型で見た場合、年齢、性別、併存疾患と病床数を調整したモデル 1 においては、working-hour と比較した受診時間帯の影響は off-hour の調整済みオッズ比 (95%信頼区間) が 1.23 (1.17-1.30、 $p<0.001$ )、nighttime が 1.45 (1.33-1.58、 $p<0.001$ )と、どちらも退院時 mRS=5-6 の有意なリスクであった。モデル 2 としてさらに、受診時の意識レベルを表す JCS を調整すると、working-hour と比較した受診時間帯の影響は、off-hour の調整済みオッズ比 (95%信頼区間) が 1.06 (1.00-1.13、 $p=0.066$ )、nighttime が 1.01 (0.92-1.13、 $p=0.733$ )と、ともに有意ではなくなった。各病型にサブグループ化した場合も、同様の傾向であった。モデル 1 においてクモ膜下出血の off-hour の調整済みオッズ比 (95%信頼区間) は 1.12 (0.95-1.32、 $p=0.174$ )と有意でなかったが、これ以外の off-hour と nighttime は退院時 mRS=5-6 の有意なリスクであった。しかし、受診時 JCS を調整したモデル 2 においては、すべての比較で有意差は認めなかった。Table 6 に、モデル 2 における受診時 JCS の影響を示した。

### 3.3. 感度分析の結果

従属変数として用いた退院時 mRS のカットオフ値を変化させて行なった感度分析の結果を Figure 4 に示す。退院時 mRS=6 もしくは退院時 mRS=0-5 にわけた感度分析 A と、退院時 mRS=4-6 もしくは退院時 mRS=0-3 にわけた感度分析 B のいずれも、退院時 mRS の不良に対する時間外受診の影響は本解析とほぼ同様の結果であったが、脳出血における時間外受診の影響が、入院時 JCS を調整後のモデル（モデル 2）においても有意であった点が本解析と異なった。すなわち、脳出血では、受診時 JCS を調整後のモデル（モデル 2）でも、感度分析 A の場合は off-hour の調整済みオッズ比（95%信頼区間）が 1.18 (1.03-1.37,  $p=0.022$ )、感度分析 B の場合は off-hour の調整済みオッズ比(95%信頼区間)が 1.18 (1.06-1.30,  $p=0.002$ )、nighttime は 1.20 (1.02-1.42,  $p=0.026$ )と、時間外受診の影響が有意であった。

さらに、入院時の症例の重症度を表す指標として入院時 mRS を受診時 JCS の代わりに交絡因子として扱って調整した場合の感度分析の結果を Figure 5 に示す。この場合も本解析と同様に、全病型でまとめた場合と病型ごとにサブグループ化した場合のいずれの場合でも、入院時 mRS を調整したモデル(モデル 2)では、working-hour と比較して off-hour と nighttime の影響は有意ではなかった。

Table 7 に受診時 JCS と受診時間帯で層別した場合の各カテゴリーの症例数と退院時 mRS=5-6 の割合を示した。全病型でみると、受診時 JCS が 0 の患者では、working-hour よりも off-hour や nighttime において退院時 mRS=5-6 の割合が高かった (working-hour : 4.9%、off-hour : 5.4%、nighttime : 7.2%)。各病型でみると、脳出血で時間帯による割合の差が大きかった (working-hour : 5.2%、off-hour : 6.0%、nighttime : 12.6%)。また、受診時 JCS が 3 桁の患者において、working-hour よりも off-hour や nighttime において退院時 mRS=5-6 の割合が低かった

(working-hour : 79.3%、off-hour : 76.1%、nighttime : 72.2%)。Table 8 に受診時間帯と受診時 JCS の交互作用項を含めた回帰分析モデルにおける、交互作用項の調整済みオッズ比 (95%信頼区間) を示した。受診時 JCS が 3 桁の患者では、off-hour の調整済みオッズ比 (95%信頼区間) が 0.75 (0.59-0.94、 $p=0.013$ )、nighttime の調整済みオッズ比 (95%信頼区間) が 0.49 (0.35-0.68、 $p<0.001$ ) と、受診時 JCS が 0 の患者に比較して、意識障害のある患者では時間外受診の影響が有意に修飾されていた。Table 9 に、交互作用項を含めた回帰分析モデルにおける受診時 JCS、受診時間帯 (working-hour に対する off-hour と nighttime)、およびこの両者を結合した影響、各受診時 JCS の層における受診時間帯の影響のオッズ比 (95%信頼区間) を示した。全病型でみた場合、同レベルの受診時 JCS 層のうち、受診時 JCS が 0 の患者において nighttime のオッズ比 (95%信頼区間) が 1.16 (1.23-2.10、 $P<0.001$ )、受診時 JCS が 3 桁の患者において、off-hour のオッズ比 (95%信頼区間) が 0.81 (0.69-0.94、 $p=0.006$ )、nighttime が 0.78 (0.64-0.96、 $p=0.021$ ) と、working-hour と比較して時間外の影響が有意であった。

また、入院翌日までに他院へ転院した症例は 160 例認められたが、これらを除外しても結果は同等であった。性別でサブグループした場合の解析結果に、性別による差は認められなかった。年齢を連続変数として扱った場合の結果は、年齢をカテゴリー変数として扱った場合の結果と同等であった。欠損値がある群を調整する変数に含めた解析結果は、本解析の結果と同等であった。

## 4. 考察

### 4.1. 主な結果の解釈

Figure 3, 4 のように、受診時の意識障害レベル以外の調整因子を調整したモデル（モデル 1）では、時間外受診は退院時 mRS が不良である割合を有意に増加させていた。しかし、これらの各受診時間帯の患者の受診時の意識障害レベルは Table 4 のように有意に異なっており、working-hour に比較して off-hour や nighttime は、より受診時の意識障害レベルが重度である割合が高かった。モデル 1 で調整した因子に加えて受診時 JCS を調整したモデル（モデル 2）では、一部の解析を除いて時間外受診の影響は有意でなくなった。以上のことから、時間外受診が脳卒中患者の退院時のアウトカムを悪くするという、脳卒中の weekend/off-hour effect には、時間帯による受診患者の重症度の差が大きく関係していると考えられた。受診時の意識障害レベルで層別化すると、意識清明患者の nighttime で患者アウトカムが悪くなる weekend/off-hour effect が、昏睡患者の off-hour および nighttime で患者アウトカムが良くなる逆向きの effect が観察された。

### 4.2. Weekend/Off-hour effect の有無が一貫しない要因

Weekend/off-hour effect に関するこれまでの研究では、結果が一貫してこなかった。その要因のひとつとして研究の方法の相違が考えられる。具体的には、サンプル集団の相違、時間区分方法の相違、調整に用いている因子の相違などが挙げられる。

#### 4.2.1. サンプル集団の相違

Sorita ら（2014）<sup>21)</sup>によるメタ・アナリシスでは、Stroke Center への入院や北米

の研究では **weekend effect** は軽減される傾向があったと報告されている。より高次の診療施設、24 時間 7 日体制の充実した急性期脳卒中の診療体制を敷いているような施設においては、**weekend/off-hour effect** は観察されない可能性が高くなると考えられる。観察される **weekend effect** の強さの差に、施設規模や医師数の差が関係しているという報告もある<sup>31)</sup>。また、**weekend/off-hour effect** には、診療施設以外の救急システムなども関連しており、Bejot ら (2013)<sup>32)</sup>は、地域における入院前の救急搬送システムから入院後の 24 時間 7 日の神経科医師および神経放射線科医師の対応まで整備され組織化された脳卒中診療体制の導入により、導入前には認められた **weekend effect** が導入後に消失したと報告している。本研究では、我が国におけるこれまでにない多施設のデータを収集し、単年度のデータを用いて解析することで、我が国の急性期脳卒中診療における **weekend/off-hour effect** の有無について症例重症度を考慮しながら検討することができた。また、本研究の結果は、Inoue ら (2015)<sup>33)</sup>により追試された結果と同様である。Inoue らは、本研究と同年度の DPC 参加施設の約 68%からの DPC/PDPS データを用いて、脳梗塞 47,885 例の平日入院群と週末入院群の院内死亡率、退院時 mRS、在院日数、入院医療費を、初期入院病床を一般病床 (GMW) と SCU もしくは SICU (S-ICU) にわけて比較した。年齢、性別、入院時 mRS、施設症例数などを調整し、GMW においても S-ICU においても、院内死亡率、退院時 mRS0-2 への **weekend effect** は観察されなかったと報告している。

#### 4.2.2. 時間区分の方法の相違

これまでの先行研究では、土日、もしくは土日祝日を **weekend** として、**effect** を検討するものが多かった。しかし、**weekend effect** が、診療体制の違いのみから生じているのであれば、診療時間内と診療時間外とで時間を区分する方が、より詳細に診



療体制の違いの影響を反映できるはずである。Ogbu ら (2011) <sup>34)</sup>は、平日においても深夜の入院になるほど死亡のオッズが高くなるため、主に深夜の時間帯の入院患者のアウトカムが悪いことが **weekend effect** の主な原因ではないかと考察した。本研究のモデル 1 の場合の解析結果においても、**off-hour** より **nighttime** のオッズ比が大きくなる傾向があったが、これは上記の仮説と矛盾しない。しかし、本研究においては、Ogbu らの検討では調整されていなかった症例の重症度を調整すると時間外受診の影響が減弱したため、時間帯による受診患者の重症度の背景が違いうことが **weekend/off-hour effect** に強い影響を与えていると考えた。

#### 4.2.3. 調整因子の相違

これまでの先行研究の結果が一貫していない原因の一つとして、研究によって多変量解析において交絡因子の調整に用いている因子が違いうことが挙げられる。Mikulich ら (2011) <sup>35)</sup>は、**weekend effect** の研究においては、重症度指標を含めた調整をしないと、**weekend effect** が高く推定されてしまうと報告している。脳卒中の重症度は予後を規定する最も重要な因子の一つであり <sup>36)</sup>、また、脳卒中の重症度は患者の受診行動に影響を与える既知の因子であるため <sup>36-38)</sup>、**weekend/off-hour effect** において交絡因子であると考えられる。そのため、**weekend/off-hour effect** の研究で多変数解析を行なう際には、脳卒中の重症度を調整すべきである。脳卒中の **weekend/off-hour effect** の先行研究において、なんらかの脳卒中の重症度を表す指標を調整しているものは、NIHSS を調整した Hasegawa (2005) <sup>22)</sup>、Albright (2012) <sup>19)</sup>、Kim (2012) <sup>20)</sup>、Streifler (2012) <sup>39)</sup>、Canadian Stroke Scale を調整した Fang (2010) <sup>15)</sup>、意識障害レベルを調整した Niewada (2012) <sup>40)</sup>による報告があるが、これらのうちで有意な **weekend/off-hour effect** が観察されたと報告しているものは、

Hasegawa (2005) <sup>22)</sup>と Fang (2010) <sup>15)</sup>の報告である。本研究では多数のデータを用い、かつ受診時 JCS を用いて weekend/off-hour effect について、脳卒中の重症度を考慮しながら検討した。

#### 4.3. 病型による weekend/off-hour effect の要因の相違について

Weekend/off-hour effect には、医療施設側の要因による”care effect”と患者側要因による”patient effect”があり、疾患によりその影響度が違うが、脳卒中は両者が混じった mixed-type であると Concha ら (2014) ら <sup>41)</sup>は報告している。脳卒中の中でも各病型で診療方針や経過が異なることを考慮して、本研究では全病型の脳卒中をまとめた解析に加えて各病型の脳卒中でわけた解析も行なった。その結果、本研究の主な解析結果からは各受診時間帯の患者背景の差が weekend/off-hour effect に強い影響を与えていたと考えられたが、従属変数の退院時 mRS のカットオフ値を変化させて行なった感度分析では脳出血において weekend/off-hour effect が残存していた。The Get with the Guidelines Stroke Program からの報告に脳卒中の病型により診療指標の施行率が異なる傾向があるという報告があり <sup>42)</sup>、本研究で患者背景を調整しても weekend/off-hour effect が観察された要因としては、調整していない診療の質の差などの施設側の要因が関係している可能性があると考えた。

#### 4.4. 受診時間帯による脳卒中患者の背景の相違について

Jauss ら (2009) <sup>43)</sup>は、weekend effect の検討で effect が観察されなかったことを報告し、その要因は時間帯による診療の質の差ではなく患者群の受診までの時間が違うことにありと指摘した。Turin ら (2008) <sup>23)</sup>は、入院日で weekend/effect を検討すると、7 日以内死亡率に有意差があるが、脳卒中の発症日で比較すると有意な差

は認めなかったと報告した。本研究では発症から受診までの時間を考慮することはできなかったが、時間外の受診患者中の軽症例の割合は、脳卒中の発症頻度およびその重症度割合が24時間を通して一定であると仮定した場合に期待されるものよりも少なかった。軽症脳卒中（minor stroke）は、症状の自覚が遅れるもしくは、症状が軽微であるが故に時間外の受診を控えていた可能性があったと考えられる。Kim ら（2012）<sup>20)</sup>は、minor stroke は severe stroke に比較して受診までの時間が長かったと報告している。Lasserson ら（2008）<sup>44)</sup>は、TIA や minor stroke 患者における発症から受診時間までの時間を調べ、家庭医の診療時間が患者の受診行動の遅れと関連していることを指摘している。また、Rudd ら（2007）<sup>45)</sup>は、高齢や週末といった因子は高次の施設で初療を受けることを妨げる因子であると報告している。本研究においても、これらの背景が存在していた可能性があったと考えた。意識障害レベルごとの脳卒中患者の受診行動及び、診療施設の対応に関するさらなる研究が望まれる。

#### 4.5. 医療資源の配置について

本研究では、受診時意識障害レベルと受診時間帯で層別化していくと、意識清明症例で時間外受診の退院時アウトカムが悪くなり、昏睡症例で時間外受診の退院時アウトカムが良くなっている逆方向の現象が観察された。この背景として、時間外の意識レベルが良い患者が、時間外に診療機能機能が低下するような医療機関に独歩で受診していることが原因である可能性を考えた。重症例については、時間外はより高次な脳卒中診療機能を維持している施設に搬送されている一方で、診療時間内には時間外に搬送される診療機関よりも脳卒中診療機能が劣る施設に搬送されている可能性があると考えた。これらの施設において、急性期脳卒中診療が十分に施行されていないのであれば、医療資源の集約化や病床連携の活性化が必要となるかもしれない。

米国では、脳卒中診療に関して施設間の機能分化と病床連携が進められている。米国心臓病学会/脳卒中協会（American Heart Association /American Stroke Association）によって、2000年に rt-PA 静注療法の施行が可能な施設として一次脳卒中センター（Primary Stroke Center: PSC）の施設推奨基準が<sup>46)</sup>、2005年により複雑な病態を有する患者を扱うことが可能な高次施設としての包括的脳卒中センター（Comprehensive Stroke Center: CSC）の施設基準が提唱された<sup>47)</sup>。PSCについては2003年から、CSCについては2014年から Joint Commission による施設認証制度が施行され、軽症から重症の脳卒中診療に施設ごとに機能分化・病床連携しながらあたるシステムの整備が始まっている<sup>48)</sup>。これらの stroke center の要件には、検査や手技体制が24時間7日体制で施行可能であることが含まれており、これらの stroke center では weekend/off-hour effect が観察されなくなる可能性が高いと考えられる。Albright ら（2009）<sup>49)</sup>は、CSC では weekend effect を減弱させることができると報告しており、McKinney ら（2011）<sup>50)</sup>は、New Jersey 州全体で検証し有意差を認めた weekend effect が、州で施設認定された CSC に限定して検証すると消失したと報告している。また、Madej-Fermo ら（2012）<sup>51)</sup>は、Joint Commission により認証された PSC においては、救急部での脳梗塞患者の血栓溶解療法の開始までの時間、Stroke Team の始動時間、頭部 CT スキャンの実施までの時間に、週末入院は影響を与えていなかったと報告している。

我が国には、未だ脳卒中診療に関する施設認定基準はないが、Stroke Care Unit を有する施設が全国で102施設しかない、脳卒中を扱う学会の教育研修施設のうち、常時血管内治療が可能な施設は37.3%しかない、Stroke Team が組織されている施設は26.5%しかないなど、脳卒中医療資源が有限であることが示唆されており<sup>52, 53)</sup>、現在脳卒中診療を施行している全ての施設で軽症から重症の脳卒中診療を24時間7

時間 7 日体制で施行することを目指すのは現実的ではない。地域単位で施設間の機能分化と病床連携を強めることで、24 時間 7 日体制で軽症から重症まで十分な脳卒中診療が可能な体制を構築することが重要である。医療資源の集約化と病床連携は既存の医療体系の変革を必要とするため、各地域の医療機関が連帯して、時間帯による救急車の搬送先選択の最適化まで含めて 24 時間 7 日体制で急性期脳卒中診療に最適で体系的なシステムの構築を図ることが望まれる。

#### 4.6. 本研究の限界

本研究の限界について記述する。第一に、本研究では DPC/PDPS データを用いており、診療録を用いた研究よりも交絡因子の調整が十分でない可能性がある。しかし、weekend/off-hour effect の推定に重要である重症度の調整<sup>35)</sup>は、受診時 JCS を用いることで可能であった。第二に、脳卒中の重症度の調整として、NIHSS や GCS などの国際的に広く使用されている脳卒中の重症度指標ではなく、我が国で広く用いられている意識障害レベルのスケールである JCS を用いたことが挙げられる。しかし、Shigematsu ら (2013)<sup>30)</sup>は、JCS は脳卒中の重症度の指標として用いるのに迅速で妥当な指標であると報告している。さらに、本研究では、JCS の代わりに入院時 mRS を用いた感度分析でも結果は同様であった。第三に、時間を区分するのに用いた DPC/PDPS データ上の時間外加算の項目に欠損値が多かったことが挙げられる。欠損値がある症例をダミー変数としてモデルに投入しても本研究における結論は変わらなかったが、欠損値により結果がバイアスされている可能性は残る。第四に、DPC/PDPS データ上の時間外加算の項目を用いて時間を区分したが、平日の 6 時から診療時間開始までの時間帯、平日の診療時間が終了してから 22 時までの時間帯、週末や祝日の 6 時から 22 時までの時間帯を一括して off-hour という時間帯に区分し

て扱うなど、より詳細な時間を区分することができなかった。この区分の中でも、医療機関の診療体制や来院患者の背景が異なっていた可能性がある。第五に、本研究では脳卒中を扱う学会の教育研修施設を対象にデータを収集したが、実際にはそれ以外の施設でも診療は行われており、本研究に協力が得られた施設はより質の高い診療を提供していることが考えられることから、我が国全体の急性期脳卒中診療における weekend/off-hour effect を低く推定している可能性がある。しかし、全 DPC/PDPS 対象施設を対象にデータ収集を試み、本研究と同年度の DPC/PDPS データを用いて行なわれた Inoue ら（2015）<sup>33)</sup>による報告においても weekend effect は観察されなかった。最後に、本研究では、脳卒中の発症から医療機関の受診までにかかった時間や退院後の長期アウトカムを用いることができなかった。これらの指標を用いたさらなる研究が望まれる。

## 5. 結論

以上、本論文では、weekend/off-hour effect の生じる要因について、我が国でこれまでになかった多施設からの大規模データを用いて検証し、脳卒中の weekend/off-our effect では、受診時の重症度の差の影響が大きく関係していることを示した。また、層別化解析により、重症度により異なる weekend/off-hour effect が存在する可能性が示唆された。脳卒中診療施設の診療実態を明らかにし、地域単位で各地域の医療機関が連帯し施設間の機能分化と病床連携を活性化させることで、24 時間 7 日体制で軽症から重症まで十分な脳卒中診療が可能な体制を構築することが重要である。

## 謝辞

本論文の執筆に際して、東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野の小林廉毅教授に4年間に渡り、本研究の計画、倫理審査手続き、論文執筆について指導を賜りました。また、J-ASPECT 研究班の飯原弘二先生、嘉田晃子先生、豊田一則先生を始めとする皆様には、本研究実施を快諾頂き、本研究の計画、データ収集、論文執筆に関してご指導を賜りました。特に国立循環器病研究センターの西村邦宏先生、中村文明先生には、研究発案の試行錯誤の過程の段階から膨大な時間を割いて頂き綿密なご指導を賜りました。また、九州大学医学系研究院脳神経外科秘書の石床亜里沙様には、事務作業に関して多大なご支援を賜りました。研究をここまで進めるためには、教室スタッフや家族、友人のサポートが欠かせませんでした。ここに、皆様に深く御礼申し上げます。



## 引用文献

- 1) 厚生労働省. 平成 23 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況.  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai11/kekka03.html> (2015 年 11 月 7 日アクセス)
- 2) 厚生労働省. 平成 25 年 (2013) 人口動態統計 (確定数) の概況.  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei13/> (2015 年 11 月 7 日アクセス)
- 3) 厚生労働省. 平成 25 年国民生活基礎調査の概況.  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/dl/16.pdf> (2015 年 11 月 7 日アクセス)
- 4) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 患者調査 (傷病分類編) .  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syobyu/dl/h23syobyu.pdf> (2015 年 11 月 7 日アクセス)
- 5) rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針改訂部会. 日日社. rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法 適正治療指針 第二版. <http://www.jsts.gr.jp/img/rt-PA02.pdf> (2015 年 10 月 29 日アクセス)
- 6) Iguchi Y, Kimura K, Shibasaki K, Aoki J. The number of stroke physicians is the key to preparing IV rt-PA. Cerebrovasc Dis. 2009;28(5):460-467.
- 7) 岡田 靖, 峰松 一, 小川 彰, 今中 雄, 関本 美, 端 和, 山口 武. rt-PA(アルテプラゼ)静注療法の承認後 4 年間の全国における実施状況調査 地域格差の克服に向けて. 脳卒中. 2010;32(4):365-372.
- 8) Bell CM, Redelmeier DA. Mortality among patients admitted to hospitals on weekends as compared with weekdays. N Engl J Med.

2001;345(9):663-668.

- 9) Bell CM, Redelmeier DA. Waiting for urgent procedures on the weekend among emergently hospitalized patients. *Am J Med.* 2004;117(3):175-181.
- 10) Kostis WJ, Demissie K, Marcella SW, Shao YH, Wilson AC, Moreyra AE. Weekend versus weekday admission and mortality from myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1099-1109.
- 11) Peberdy MA, Ornato JP, Larkin GL, Braithwaite RS, Kashner TM, Carey SM, Meaney PA, Cen L, Nadkarni VM, Praestgaard AH, Berg RA, National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation I. Survival from in-hospital cardiac arrest during nights and weekends. *JAMA.* 2008;299(7):785-792.
- 12) Saposnik G, Baibergenova A, Bayer N, Hachinski V. Weekends: a dangerous time for having a stroke? *Stroke.* 2007;38(4):1211-1215.
- 13) Crowley RW, Yeoh HK, Stukenborg GJ, Medel R, Kassell NF, Dumont AS. Influence of weekend hospital admission on short-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(7):2387-2392.
- 14) Reeves MJ, Smith E, Fonarow G, Hernandez A, Pan W, Schwamm LH, Committee GW-SS, Investigators. Off-hour admission and in-hospital stroke case fatality in the get with the guidelines-stroke program. *Stroke.* 2009;40(2):569-576.
- 15) Fang J, Saposnik G, Silver FL, Kapral MK, Investigators of the Registry of the Canadian Stroke N. Association between weekend hospital presentation and stroke fatality. *Neurology.* 2010;75(18):1589-1596.

- 16) Crowley RW, Yeoh HK, Stukenborg GJ, Ionescu AA, Kassell NF, Dumont AS. Influence of weekend versus weekday hospital admission on mortality following subarachnoid hemorrhage. Clinical article. J Neurosurg. 2009;111(1):60-66.
- 17) Hoh BL, Chi YY, Waters MF, Mocco J, Barker FG, 2nd. Effect of weekend compared with weekday stroke admission on thrombolytic use, in-hospital mortality, discharge disposition, hospital charges, and length of stay in the Nationwide Inpatient Sample Database, 2002 to 2007. Stroke. 2010;41(10):2323-2328.
- 18) Kazley AS, Hillman DG, Johnston KC, Simpson KN. Hospital care for patients experiencing weekend vs weekday stroke: a comparison of quality and aggressiveness of care. Arch Neurol. 2010;67(1):39-44.
- 19) Albright KC, Savitz SI, Raman R, Martin-Schild S, Broderick J, Ernstrom K, Ford A, Khatri R, Kleindorfer D, Liebeskind D, Marshall R, Merino JG, Meyer DM, Rost N, Meyer BC. Comprehensive stroke centers and the 'weekend effect': the SPOTRIAS experience. Cerebrovasc Dis. 2012;34(5-6):424-429.
- 20) Kim SC, Hong KS, Hwang SI, Kim JE, Kim AR, Cho JY, Park HK, Park JH, Koo JS, Park JM, Bae HJ, Han MK, Kang DW, Oh MS, Yu KH, Lee BC, Lee JS, Cho YJ. Weekend admission in patients with acute ischemic stroke is not associated with poor functional outcome than weekday admission. J Clin Neurol. 2012;8(4):265-270.
- 21) Sorita A, Ahmed A, Starr SR, Thompson KM, Reed DA, Dabrh AM, Prokop

- L, Kent DM, Shah ND, Murad MH, Ting HH. Off-hour presentation and outcomes in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2014;25(4):394-400.
- 22) Hasegawa Y, Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, Toyota A, Gotoh J, Watanabe M, Okada Y, Ikeda K, Ibayashi S, Acute Stroke Rehabilitation Study G. The effect of weekends and holidays on stroke outcome in acute stroke units. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(5):325-331.
- 23) Turin TC, Kita Y, Rumana N, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Ueshima H. Case fatality of stroke and day of the week: is the weekend effect an artifact? Takashima stroke registry, Japan (1988-2003). *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(6):606-611.
- 24) Nakajima M, Inatomi Y, Yonehara T, Watanabe M, Ando Y. Outcome in patients admitted outside regular hospital working hours: does time until regular working hours matter? *Int J Stroke.* 2015;10(1):79-84.
- 25) 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. CSC score. CSC Score samary. [http://j-aspect.jp/cscscore\\_summary.php](http://j-aspect.jp/cscscore_summary.php) (2015 年 10 月 29 日アクセス)
- 26) 国立循環器病研究センター. レセプト等情報を持ちいた脳卒中救急疫学調査へのご協力をお願い. <http://www.ncvc.go.jp/topics/002906.html> (2015 年 10 月 29 日アクセス)
- 27) Ohta T, Kikuchi H, Hashi K, Kudo Y. Nizofenone administration in the acute stage following subarachnoid hemorrhage. Results of a multi-center controlled double-blind clinical study. *J Neurosurg.* 1986;64(3):420-426.

- 28) Ohta T, Waga S, Handa W, Saito I, Takeuchi K. New grading of level of disordered consciousness (author's transl). *No Shinkei Geka*. 1974;2(9):623-627.
- 29) Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-84.
- 30) Shigematsu K, Nakano H, Watanabe Y. The eye response test alone is sufficient to predict stroke outcome--reintroduction of Japan Coma Scale: a cohort study. *BMJ open*. 2013;3(4):e002736.
- 31) Tung YC, Chang GM, Chen YH. Associations of physician volume and weekend admissions with ischemic stroke outcome in Taiwan: a nationwide population-based study. *Med Care*. 2009;47(9):1018-1025.
- 32) Bejot Y, Aboa-Eboule C, Jacquin A, Troisgros O, Hervieu M, Durier J, Osseby GV, Giroud M. Stroke care organization overcomes the deleterious 'weekend effect' on 1-month stroke mortality: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2013;20(8):1177-1183.
- 33) Inoue T, Fushimi K. Weekend versus Weekday Admission and In-Hospital Mortality from Ischemic Stroke in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015.
- 34) Ogbu UC, Westert GP, Slobbe LC, Stronks K, Arah OA. A multifaceted look at time of admission and its impact on case-fatality among a cohort of ischaemic stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(1):8-13.
- 35) Mikulich O, Callaly E, Bennett K, O'Riordan D, Silke B. The increased mortality associated with a weekend emergency admission is due to increased illness severity and altered case-mix. *Acute Med*.

2011;10(4):182-187.

- 36) Weimar C, Konig IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC, German Stroke Study C. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke*. 2004;35(1):158-162.
- 37) Chang KC, Tseng MC, Tan TY. Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke*. 2004;35(3):700-704.
- 38) Kothari R, Sauerbeck L, Jauch E, Broderick J, Brott T, Khoury J, Liu T. Patients' awareness of stroke signs, symptoms, and risk factors. *Stroke*. 1997;28(10):1871-1875.
- 39) Streifler JY, Benderly M, Molshatzki N, Bornstein N, Tanne D. Off-hours admission for acute stroke is not associated with worse outcome--a nationwide Israeli stroke project. *Eur J Neurol*. 2012;19(4):643-647.
- 40) Niewada M, Jezierska-Ostapczuk A, Skowronska M, Sarzynska-Dlugosz I, Czlonkowska A. Weekend versus weekday admissions in Polish stroke centres -- could admission day affect prognosis in Polish ischaemic stroke patients? *Neurol Neurochir Pol*. 2012;46(1):15-21.
- 41) Concha OP, Gallego B, Hillman K, Delaney GP, Coiera E. Do variations in hospital mortality patterns after weekend admission reflect reduced quality of care or different patient cohorts? A population-based study. *BMJ quality & safety*. 2014;23(3):215-222.
- 42) Smith EE, Liang L, Hernandez A, Reeves MJ, Cannon CP, Fonarow GC,

- Schwamm LH. Influence of stroke subtype on quality of care in the Get With The Guidelines-Stroke Program. *Neurology*. 2009;73(9):709-716.
- 43) Jauss M, Oertel W, Allendoerfer J, Misselwitz B, Hamer H. Bias in request for medical care and impact on outcome during office and non-office hours in stroke patients. *Eur J Neurol*. 2009;16(10):1165-1167.
- 44) Lasserson DS, Chandratheva A, Giles MF, Mant D, Rothwell PM. Influence of general practice opening hours on delay in seeking medical attention after transient ischaemic attack (TIA) and minor stroke: prospective population based study. *BMJ*. 2008;337:a1569.
- 45) Rudd AG, Hoffman A, Down C, Pearson M, Lowe D. Access to stroke care in England, Wales and Northern Ireland: the effect of age, gender and weekend admission. *Age Ageing*. 2007;36(3):247-255.
- 46) Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;283(23):3102-3109.
- 47) Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD, Brain Attack C. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke; a journal of cerebral*

- circulation. 2005;36(7):1597-1616.
- 48) Gorelick PB. Primary and comprehensive stroke centers: history, value and certification criteria. *J Stroke*. 2013;15(2):78-89.
- 49) Albright KC, Raman R, Ernstrom K, Hallevi H, Martin-Schild S, Meyer BC, Meyer DM, Morales MM, Grotta JC, Lyden PD, Savitz SI. Can comprehensive stroke centers erase the 'weekend effect'? *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(2):107-113.
- 50) McKinney JS, Deng Y, Kasner SE, Kostis JB, Myocardial Infarction Data Acquisition System Study G. Comprehensive stroke centers overcome the weekend versus weekday gap in stroke treatment and mortality. *Stroke*. 2011;42(9):2403-2409.
- 51) Madej-Fermo OP, Staff I, Fortunato G, Abbott L, McCullough LD. Impact of emergency department transitions of care on thrombolytic use in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(4):1067-1074.
- 52) Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, Toyoda K, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Matsuda S, Ishikawa KB, Suzuki A, Mori H, Nakamura F. The impact of comprehensive stroke care capacity on the hospital volume of stroke interventions: a nationwide study in Japan: J-ASPECT study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1001-1018.
- 53) 厚生労働省. 中央社会保険医療協議会 総会 (第 256 回) 資料  
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/000033424.pdf> (2016 年 1 月 22 日アクセス)



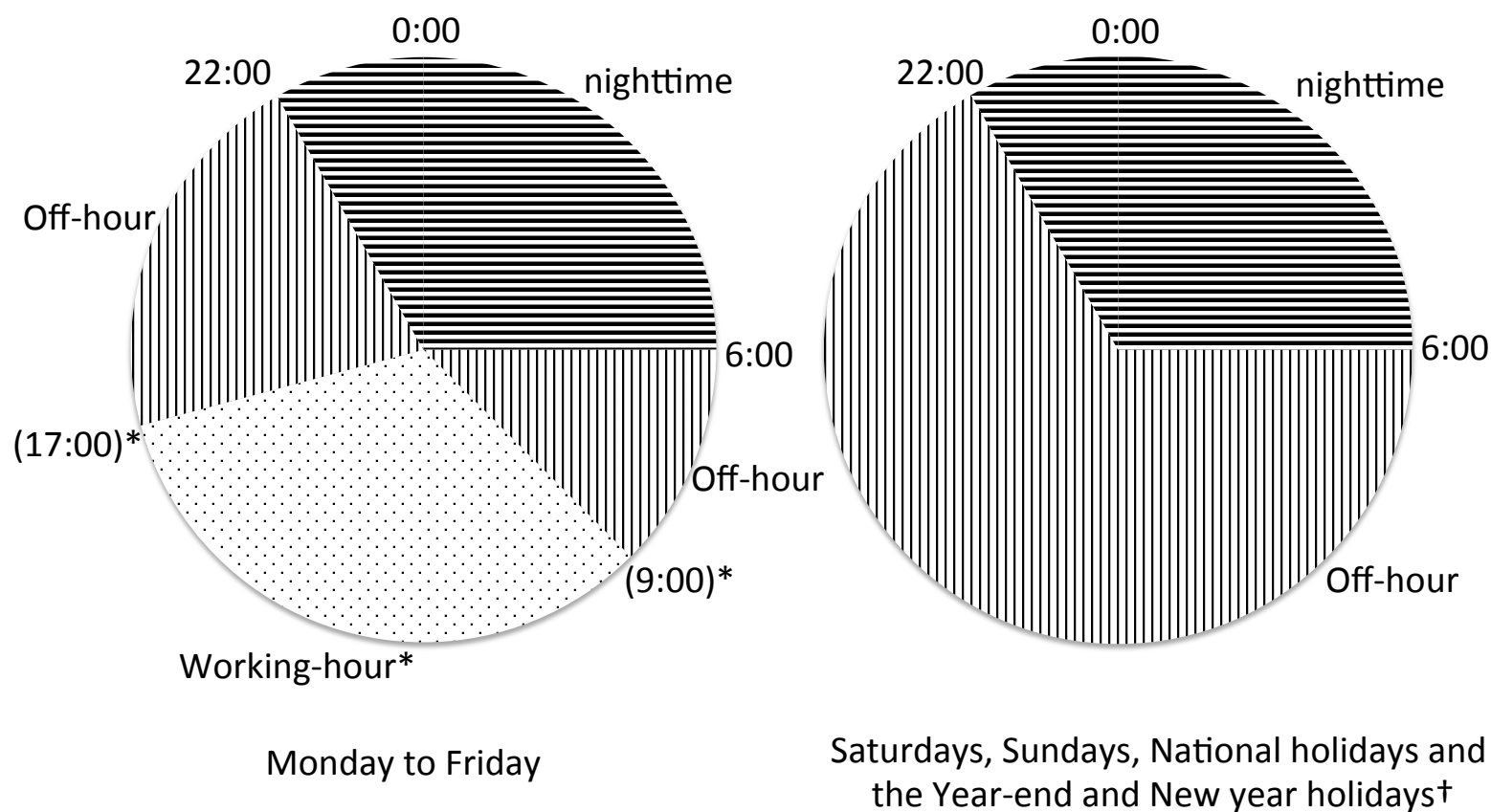


Figure 1 The way how we classified hospital presentation Times.

\* Working-hour was defined as working-hours professed by each hospital on consultation day (from Monday to Friday except for national holiday).

† The Year-end and New year holidays are from 29th, December to 3rd, January

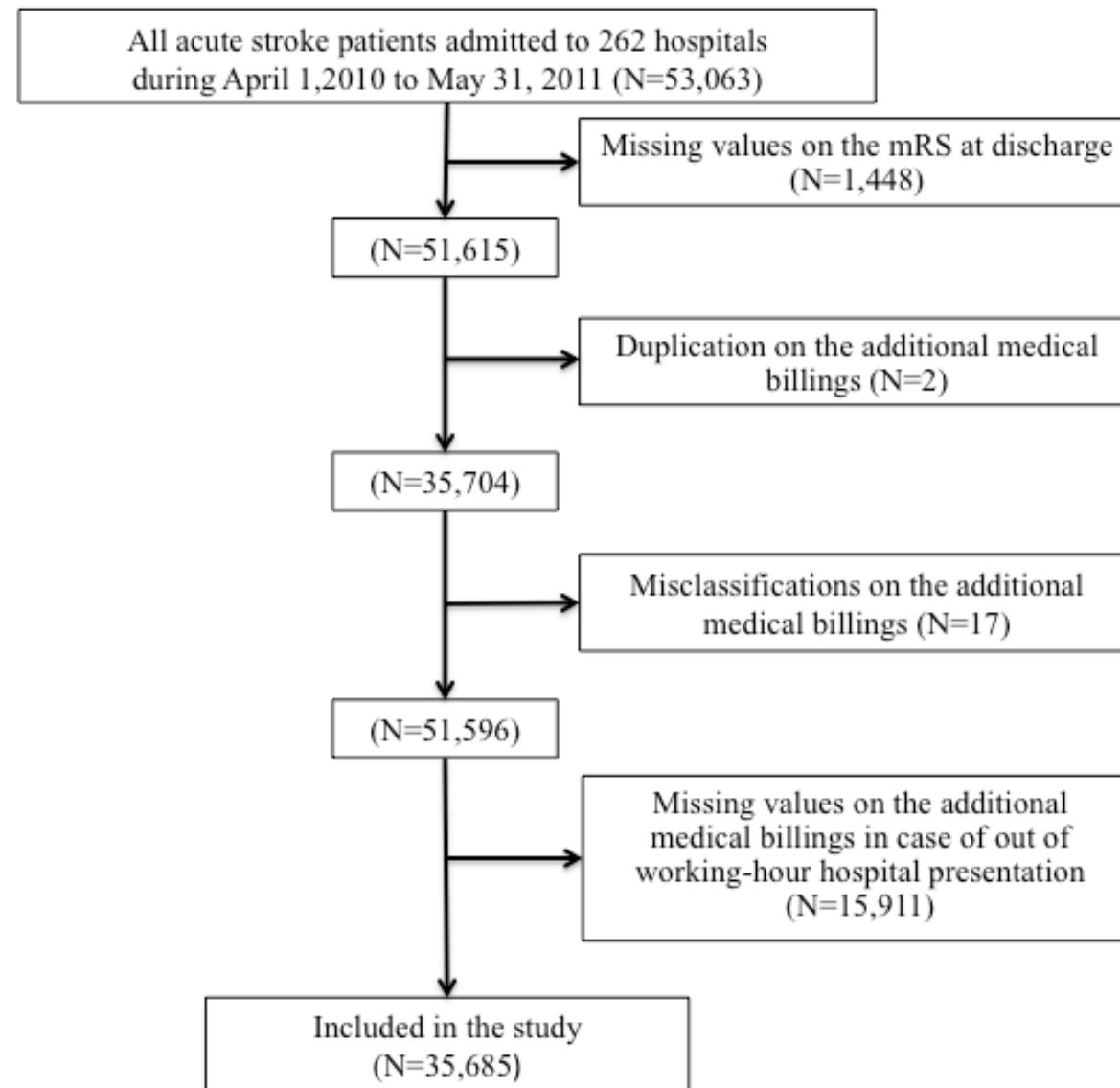


Figure 2

Flow chart of sample selection

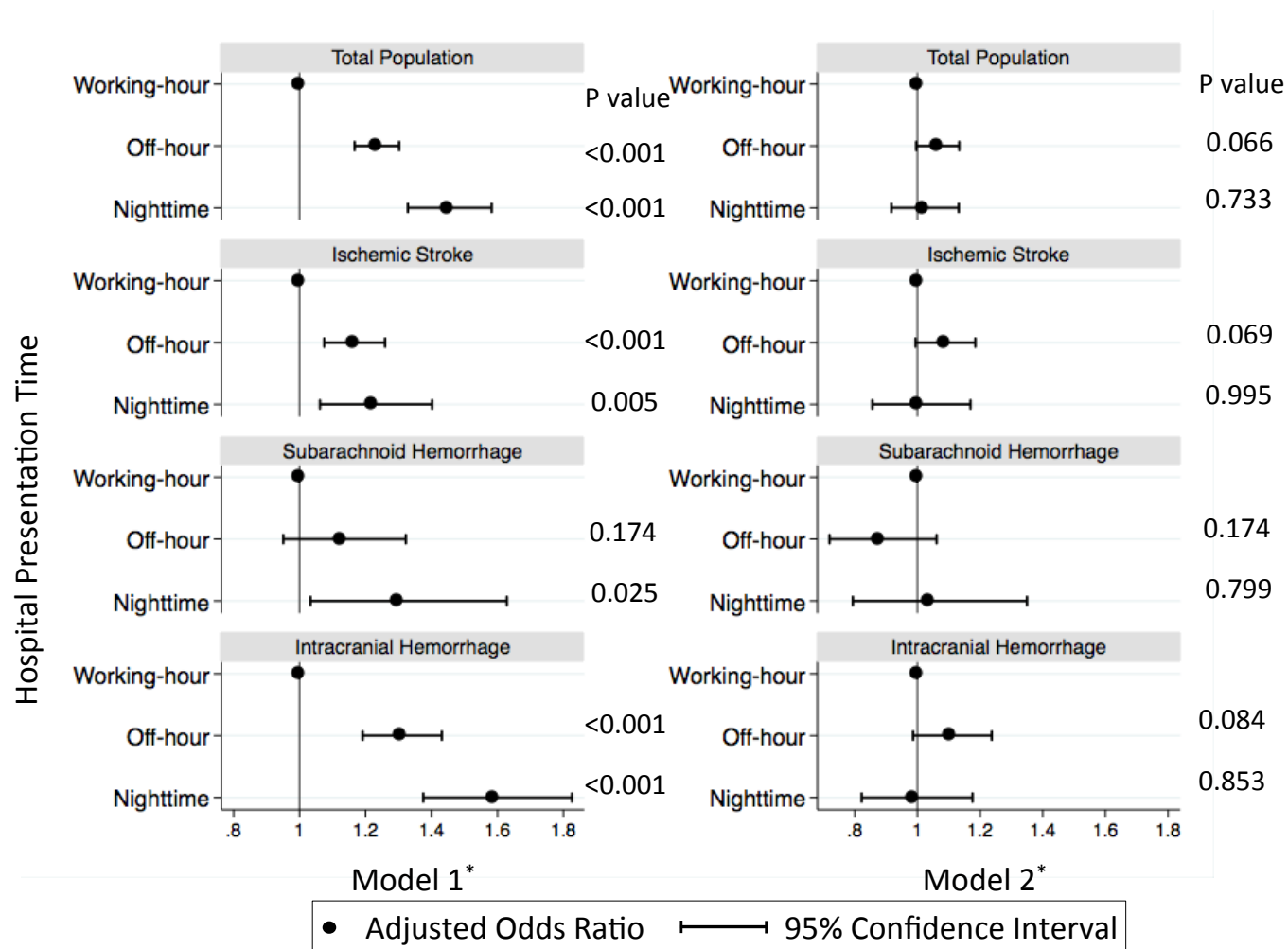
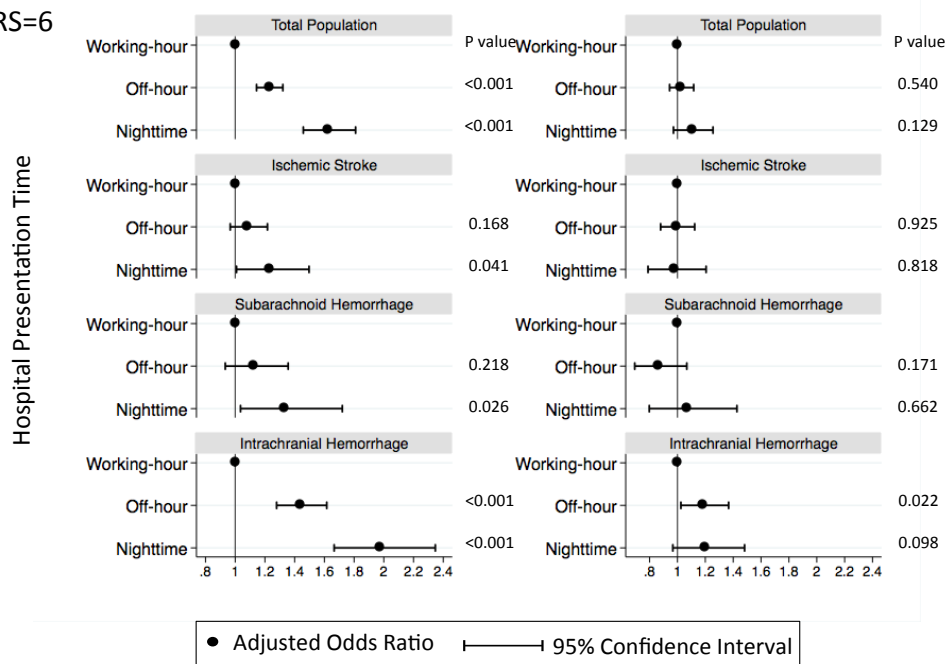


Figure 3 Effects of admission time on primary outcomes (modified Rankin Scale[mRS]=5 to 6) among acute stroke patients with 2 different models.

\* Model 1 adjusted for age, sex, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and number of beds.  
Model 2 further adjusted for Japan Coma Scale.

### A) mRS=6



### B) mRS=4-6

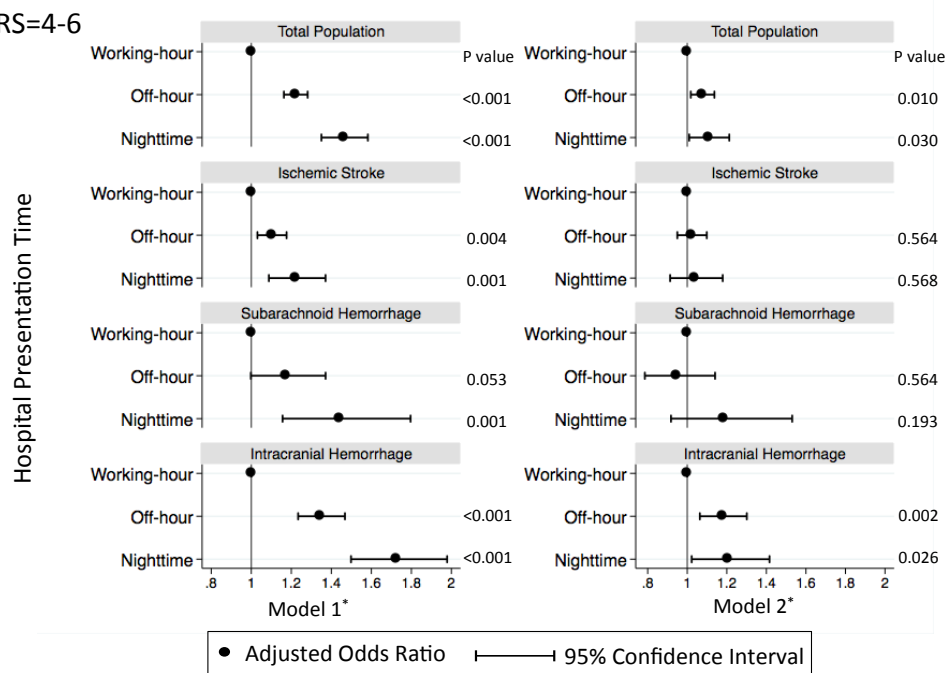


Figure 4. Sensitivity analyses for effects of presentation time on modified Rankin Scale (mRS)=6 (A) and mRS=4 to 6 (B) among acute stroke patients with 2 different models.

\* Model 1 adjusted for age, sex, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and number of beds. Model 2 further adjusted for Japan Coma Scale.

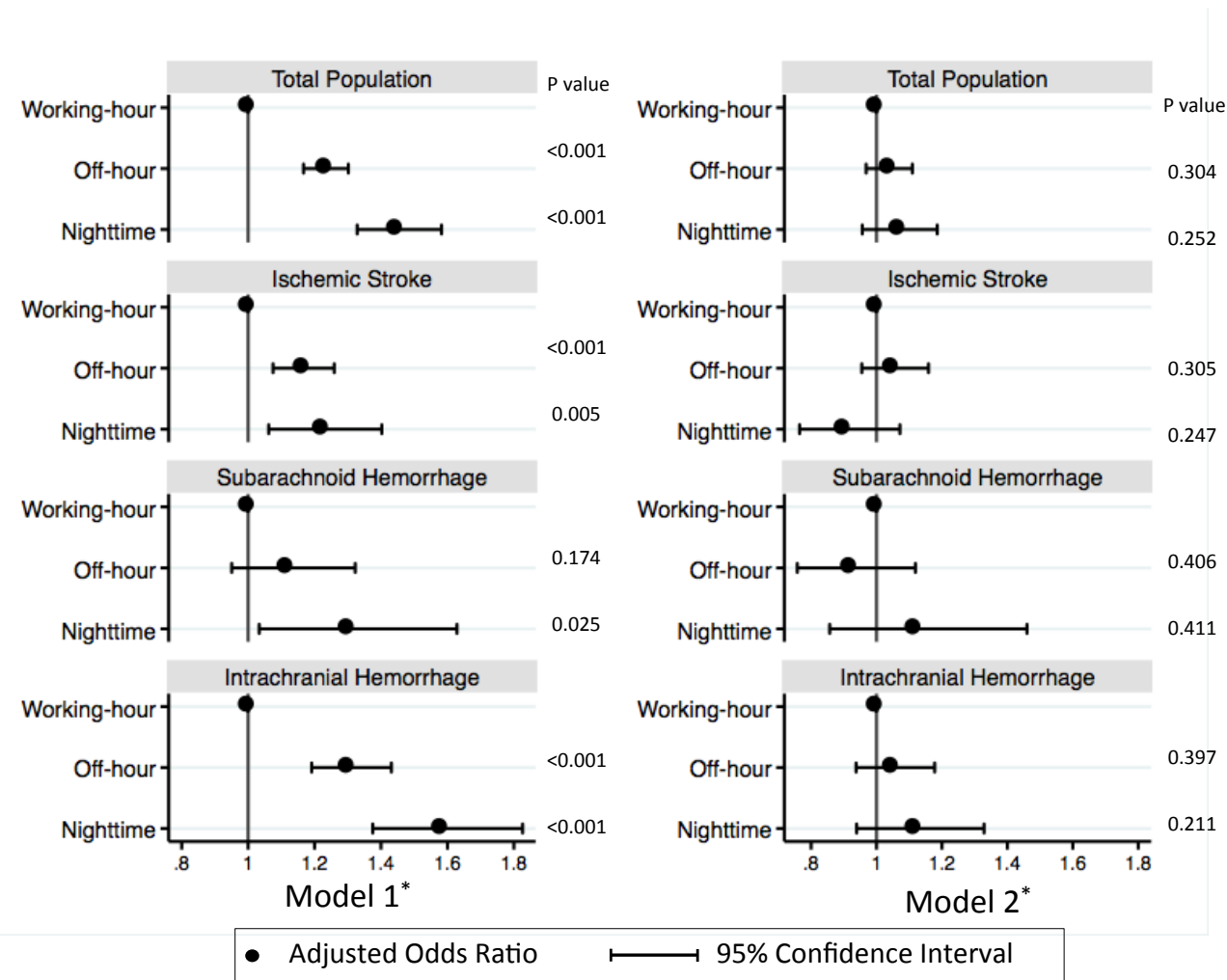


Figure 5. Sensitivity analysis for effects of admission time on primary outcomes (modified Rankin Scale [mRS]=5 to 6) among acute stroke patients with 2 different models using mRS at admission as a confounder instead of JCS.

\* Model 1 adjusted for age, sex, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and number of beds.

Model 2 further adjusted for modified Rankin Scale at admission instead of Japan Coma Scale.

Table 1. Demographics and Clinical Characteristics of Patients Included and Excluded in the Analysis

	Total (n=51,596)		
	Excluded subjects	Included subjects	P value *
Number, %	n=15,911 (30.8)	n=35,685 (67.1)	
Male, %	58.6	53.8	<0.001
Age mean (SD)	74.0 (11.9)	71.7 (13.6)	<0.001
Stroke subtype, %			
IS	68.0	58.2	<0.001
SAH	5.7	10.9	<0.001
ICH	26.6	31.1	<0.001
Comorbidity, %			
Hypertension	73.2	76.2	<0.001
Diabetes mellitus	29.1	24.3	<0.001
Hyperlipidemia	30.1	27.7	<0.001
Current/past smoking history (n=44,842), %	26.7	29.3	<0.001
Japan Coma Scale, %			
0	42.0	34.5	<0.001
1-digit code	35.6	37.2	
2-digit code	11.5	13.8	
3-digit code	10.9	14.6	
Emergency admission by ambulance, %	49.7	64.5	<0.001
Length of stay	31.0 (31.4)	36.3 (46.2)	
mRS at discharge, %			
mRS=6	11.3	12.2	0.003
mRS=5-6	23.7	25.4	0.001
mRS=4-6	41.0	44.0	<0.001

ICH indicates intracranial hemorrhage; SAH, subarachnoid hemorrhage; IS, ischemic stroke; mRS, modified Rankin Scale.

\* P-values are based on chi-square tests for categorical variables or analysis of variance for continuous variables.

Table 2. Patient Demographics and Clinical Characteristics by Inclusion in the Analyses for Each Stroke Subtype

	IS (n=31,579) <sup>†</sup>			SAH (n=4,800) <sup>†</sup>			ICH (n=15,348) <sup>†</sup>		
	Excluded	Included	P value*	Excluded	Included	P value*	Excluded	Included	P value*
Number, %	10,821 (34.3)	20,758 (63.5)	—	901 (18.8)	3,899 (79.0)	—	4,237 (27.6)	11,111 (70.8)	—
Male, %	59.8	56.3	<0.001	28.3	32.9	0.008	60.4	56.3	<0.001
Age, mean (SD)	75.0 (11.2)	74.1 (12.5)	<0.001	68.3 (14.0)	63.8 (14.8)	<0.001	72.6 (12.5)	70.0 (13.8)	<0.001
Comorbidity, %									
Hypertension	70.3	68.5	0.001	84.6	86.6	0.114	78.3	87.2	<0.001
Diabetes mellitus	31.6	27.0	<0.001	25.8	23.3	0.122	23.5	19.8	<0.001
Hyperlipidemia	35.2	33.9	0.014	28.2	29.2	0.553	17.5	15.7	0.015
Smoking <sup>‡</sup> %,	27.8	30.1	<0.001	23.2	28.2	0.006	24.9	28.2	<0.001
Japan Coma Scale, %									
0	48.8	44.4	<0.001	24.3	20.1	0.002	28.4	20.8	<0.001
1-digit code	36.5	39.2	—	19.4	23.5	—	36.8	38.5	—
2-digit code	9.7	10.7	—	15.5	18.0	—	15.3	18.1	—
3-digit code	5.0	5.7	—	40.7	38.5	—	19.5	22.7	—
Ambulance (%)	44.4	57.0	<0.001	71.9	78.6	0.001	58.5	73.5	<0.001
LOS, mean (SD)	33.9 (41.3)	29.3 (29.5)	<0.001	57.2 (70.7)	38.5 (37.7)	<0.001	38.2 (50.4)	31.6 (32.3)	<0.001
mRS at discharge, %									
mRS=6	7.6	7.2	0.232	29.3	26.8	0.129	16.8	16.3	0.467
mRS=5-6	18.9	19.5	0.174	46.1	37.8	<0.001	31.6	32.3	0.438
mRS=4-6	36.2	37.5	0.023	56.3	47.8	<0.001	50.5	55.0	<0.001

IS indicates ischemic stroke; SAH, subarachnoid hemorrhage; ICH, intracranial hemorrhage; LOS, length of stay; mRS, modified Rankin Scale.

\* P-values are based on chi-square tests for categorical variables or analysis of variance for continuous variables.

<sup>†</sup> Patients who had multiple diseases were categorized in each disease.

<sup>‡</sup> Patients whose smoking status was available were 44,842.

Table 3. Patient Demographics and Clinical Characteristics by Hospital Presentation Time

	Total Population (n=35,685)			P value*
	Working-hour	Off-hour	Nighttime	
Number, %	15,084 (42.3)	16,908 (47.4)	3,693 (10.4)	–
Male, %	54.7	52.8	54.6	0.957
Age mean (SD)	72.4 (13.3)	71.8 (13.5)	68.3 (14.3)	<0.001
Comorbidity, %				
Hypertension	74.8	77.2	77.8	<0.001
Diabetes mellitus	24.9	23.8	24.2	0.329
Hyperlipidemia	29.5	26.5	26.1	<0.001
Current/past smoking history (n=30,179), %	30.0	28.3	31.3	0.191
Japan Coma Scale, %				
0	38.4	32.1	29.2	<0.001
1-digit code	37.7	37.6	33.9	–
2-digit code	12.4	14.6	15.7	–
3-digit code	11.6	15.8	21.3	–
Emergency admission by ambulance, %	54.2	69.9	81.4	<0.001
Length of stay, mean (SD)	29.7 (29.9)	31.8 (32.1)	32.3 (33.9)	<0.001

\* P-values are based on chi-square tests for categorical variables or analysis of variance for continuous variables.



Table 4. Patient Demographics and Clinical Characteristics by Hospital Presentation Time for Each Stroke Subtype

Stroke Subtype	IS (n=20,758)*				SAH (n=3,899)*				ICH (n=11,111)*			
Hospital Presentation Time	Working-hours	Off-hour	Nighttime	P value†	Working-hours	Off-hour	Nighttime	P value†	Working-hours	Off-hour	Nighttime	P value†
Number, %	9,275 (44.7)	9,630 (46.4)	1,853 (8.9)	-	1,407 (36.1)	1,886 (48.4)	606 (15.5)	-	4,436 (39.9)	5,434 (48.9)	1,241 (11.2)	-
Male, %	56.7	55.2	60.7	0.001	33.6	31.9	34.5	0.380	57.3	55.8	44.7	0.239
Age, mean (SD)	74.2 (12.4)	74.5 (12.5)	71.4 (13.0)	<0.001	64.0 (14.6)	64.6 (14.7)	61.2 (15.3)	<0.001	71.3 (13.7)	69.6 (13.6)	67.2 (14.3)	<0.001
Comorbidity, %												
Hypertention	68.5	68.6	67.6	0.672	88.2	86.2	84.2	0.038	83.5	89.6	90.1	<0.001
Diabetes mellitus	28.0	26.1	26.2	<0.001	24.1	23.3	21.5	0.437	18.9	19.8	22.6	0.014
Hyperlipidemia	35.9	32.3	32.0	<0.001	28.8	29.6	28.7	0.834	16.3	15.1	15.9	0.265
Smoking history‡, %	30.9	28.8	33.1	0.092	28.7	27.7	28.9	0.788	28.5	27.70	29.6	0.398
Japan Coma Scale, %												
0	47.3	42.1	42.2	<0.001	24.5	17.9	16.5	<0.001	24.1	19.2	16.0	<0.001
1-digit code	38.2	40.2	38.5	-	24.5	22.9	23.4	-	40.6	38.2	32.1	-
2-digit code	9.6	11.5	11.7	-	17.8	18.0	18.2	-	16.4	18.9	20.4	-
3-digit code	4.8	6.3	7.7	-	33.3	41.3	41.9	-	19.0	23.8	31.5	-
Ambulance admission (%)	46.9	62.8	77.1	<0.001	72.2	80.9	86.6	<0.001	63.9	78.7	85.4	<0.001
Length of stay, mean (SD)	28.8 (29.0)	29.7 (29.6)	29.8 (31.3)	0.091	37.1 (34.7)	40.0 (39.4)	37.2 (38.9)	0.064	29.5 (30.0)	32.9 (33.3)	33.9 (34.8)	<0.001

IS indicates ischemic stroke; SAH, subarachnoid hemorrhage; ICH, intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin Scale.

\* P-values are based on chi-square tests for categorical variables or analysis of variance for continuous variables.

† Patients who had multiple diseases were categorized in each disease.

‡ Patients whose smoking status was available were 30,179.

Table 5. Crude Primary Outcome Comparisons Between Each Presentation Time by Stroke Subtype

Stroke Subtype	Presentation Time	N	mRS=5-6 at Discharge, n (%)	Crude OR (95% CI)	P Value
Total Population	Working-hour	15,084	3,434 (22.8)	reference	-
	Off-hour	16,908	4,597 (27.2)	1.24 (1.18-1.31)	<0.001
	Nighttime	3,693	1,042 (28.2)	1.29 (1.19-1.41)	<0.001
IS*	Working-hour	9,275	1,659 (17.9)	reference	-
	Off-hour	9,630	2,039 (21.2)	1.21 (1.13-1.31)	<0.001
	Nighttime	1,853	355 (19.2)	1.06 (0.93-1.21)	0.402
SAH*	Working-hour	1,407	499 (35.5)	reference	-
	Off-hour	1,886	733 (38.9)	1.14 (0.99-1.33)	0.074
	Nighttime	606	240 (39.6)	1.17 (0.95-1.43)	0.137
ICH*	Working-hour	4,436	1,293 (29.2)	reference	-
	Off-hour	5,434	1,842 (33.9)	1.23 (1.13-1.35)	<0.001
	Nighttime	1,241	449 (36.2)	1.38 (1.21-1.58)	<0.001

IS indicates ischemic stroke; SAH, subarachnoid hemorrhage; ICH, intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin Scale.

\*Patients who had multiple diseases were categorized in each disease.

Table 6. Effects of Consciousness Level at Admission on Primary Outcomes (mRS=5 to 6) Among Acute Stroke Patients Determined Using Model

2

Stroke Subtype	Total Population		IS		SAH		ICH	
Japan Coma Scale	Adjusted OR (95% CI)	P value	Adjusted OR (95% CI)	P value	Adjusted OR (95% CI)	P value	Adjusted OR (95% CI)	P value
0	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-
1 digit	3.56 (3.05-3.70)	<0.001	3.96 (3.51-4.46)	<0.001	1.84 (1.34-2.54)	0.002	2.54 (2.08-3.09)	<0.001
2 digit	11.44 (10.30-12.72)	<0.001	16.06 (13.97-18.47)	<0.001	2.94 (2.12-4.09)	<0.001	8.76 (7.13-10.75)	<0.001
3 digit	66.23 (59.20-74.11)	<0.001	43.42 (36.46-51.70)	<0.001	24.22 (17.98-32.64)	<0.001	74.26 (60.03-91.86)	<0.001

IS indicates ischemic stroke; SAH, subarachnoid hemorrhage; ICH, intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin Scale; JCS, Japan Coma Scale

\* Adjusted for presentation time, age, sex, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and number of beds.

Table 7. Numbers of Admitted Patients and Proportions of Primary Outcome (mRS=5-6 at discharge) among Strata of Japan Coma Scale by Each Stroke Subtype

JCS	Presentation Time	Total Population		IS*		SAH*		ICH*	
		Numbers, n	mRS=5-6, n (%)	Numbers, n	mRS=5-6, n (%)	Numbers, n	mRS=5-6, n (%)	Numbers, n	mRS=5-6, n(%)
0	Working-hours	5,793	286 (4.9)	4,388	193 (4.4)	345	37 (10.7)	1,069	56 (5.2)
	Off-hour	5,420	293 (5.4)	4,051	203 (5.0)	337	29 (8.6)	1,042	62 (6.0)
	Nighttime	1,079	78 (7.2)	781	46 (5.9)	100	8 (8.0)	199	25 (12.6)
1-digit	Working-hours	5,679	991 (17.5)	3,546	664 (18.7)	344	57 (16.6)	1,799	276 (15.3)
	Off-hour	6,354	1,243 (19.6)	3,869	831 (21.5)	431	65 (15.1)	2,075	355 (17.1)
	Nighttime	1,250	202 (16.2)	713	120 (16.8)	142	25 (17.6)	398	57 (14.3)
2-digit	Working-hours	1,867	774 (41.5)	894	451 (50.5)	250	55 (22.0)	727	271 (37.3)
	Off-hour	2,469	1,034 (41.9)	1,108	576 (52.0)	340	74 (21.8)	1,026	387 (37.7)
	Nighttime	579	195 (33.7)	217	94 (43.3)	110	29 (26.4)	253	73 (28.9)
3-digit	Working-hours	1,745	1,383 (79.3)	447	351 (78.5)	468	350 (74.8)	841	690 (82.1)
	Off-hour	2,665	2,027 (76.1)	602	429 (71.3)	778	565 (72.6)	1,291	1,038 (80.4)
	Nighttime	785	567 (72.2)	142	95 (66.9)	254	178 (70.1)	391	294 (75.2)

IS indicates ischemic stroke; SAH, subarachnoid hemorrhage; ICH indicates intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin Scale; JCS, Japan Coma Scale.

\* Off-hour and nighttime were compared with working-hours.

\*Patients who had multiple diseases were categorized in each disease.

Table 8. Modification of the Effect of Hospital presentation on Primary Outcome (mRS=5-6 at discharge) by Japan Coma Scale

Stroke Subtype	Japan Coma Scale	Off-hour		Nighttime	
		OR (95% CI)*	P-value	OR (95% CI)*	P-value
Total	1-digit	1.10 (0.91-1.34)	0.320	0.68 (0.50-0.94)	0.018
	2-digit	0.95 (0.77-1.18)	0.660	0.54 (0.38-0.75)	<0.001
	3-digit	0.75 (0.59-0.94)	0.013	0.49 (0.35-0.68)	<0.001
IS	1-digit	1.11 (0.87-1.41)	0.392	0.70 (0.47-1.06)	0.092
	2-digit	0.95 (0.72-1.26)	0.741	0.60 (0.38-0.97)	0.035
	3-digit	0.61 (0.42-0.88)	0.008	0.41 (0.23-0.72)	0.002
SAH	1-digit	1.20 (0.60-2.37)	0.609	1.65 (0.60-4.52)	0.331
	2-digit	1.11 (0.56-2.23)	0.762	2.02 (0.73-5.55)	0.175
	3-digit	0.93 (0.50-1.72)	0.816	1.01 (0.40-2.53)	0.987
ICH	1-digit	1.01 (0.66-1.53)	0.977	0.39 (0.21-0.71)	0.002
	2-digit	0.89 (0.57-1.37)	0.593	0.27 (0.15-0.50)	<0.001
	3-digit	0.71 (0.46-1.12)	0.142	0.25 (0.14-0.45)	<0.001

IS indicates ischemic stroke; SAH, subarachnoid hemorrhage; ICH indicates intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin Scale.

\* Measure of effect modification was calculated by multiplicative scale. OR (95% CI) were adjusted for presentation time, age, sex, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, number of beds and interaction terms of JCS stratum and hospital presentation times.

Table 9. Effects of Hospital Presentation Time on Primary Outcomes (mRS=5-6 at discharge) among Strata of Japan Coma Scale

Stroke Subtype	JCS	Working-hours		Off-hour				Nighttime			
				Joint effect		Effect within the strata of JCS		Joint effect		Effect within the strata of JCS	
		Adjusted OR (95% CI)*	P value	Adjusted OR (95% CI)*	P value	OR (95% CI)†	P value	Adjusted OR (95% CI)*	P value	OR (95% CI)‡	P value
Total	0	reference	-	1.08 (0.91-1.28)	0.379	1.08 (0.91-1.28)	0.379	1.61 (1.23-2.10)	<0.001	1.61 (1.23-2.10)	<0.001
Population	1-digit	3.32 (2.88-3.84)	<0.001	3.97 (3.45-4.56)	<0.001	1.19 (1.08-1.31)	<0.001	3.65 (2.98-4.46)	<0.001	1.10 (0.92-1.30)	0.294
	2-digit	12.50 (10.65-14.66)	<0.001	12.86 (11.04-14.98)	<0.001	1.02 (0.90-1.17)	0.672	10.77 (8.60-13.48)	<0.001	0.86 (0.70-1.07)	0.169
	3-digit	84.02 (70.40-100.28)	<0.001	67.7 (57.7-79.3)	<0.001	0.81 (0.69-0.94)	0.006	65.8 (53.20-81.28)	<0.001	0.78 (0.64-0.96)	0.021
IS	0	reference	-	1.08 (0.88-1.33)	0.465	1.08 (0.88-1.33)	0.465	1.45 (1.03-2.04)	0.033	1.45 (1.03-2.04)	0.033
	1-digit	3.88 (3.25-4.63)	<0.001	4.65 (3.91-5.53)	<0.001	1.20 (1.06-1.35)	0.003	3.96 (3.07-5.12)	<0.001	1.02 (0.82-1.28)	0.854
	2-digit	17.24 (13.98-21.26)	<0.001	17.76 (14.53-21.71)	<0.001	1.03 (0.85-1.25)	0.762	15.07 (10.84-20.94)	<0.001	0.87 (0.63-1.21)	0.417
	3-digit	62.12 (46.73-82.57)	<0.001	40.72 (31.90-51.97)	<0.001	0.66 (0.48-0.89)	0.007	36.90 (24.51-55.53)	<0.001	0.59 (0.38-0.93)	0.023
SAH	0	reference	-	0.85 (0.49-1.46)	0.551	0.85 (0.49-1.46)	0.551	0.80 (0.34-1.85)	0.598	0.80 (0.34-1.85)	0.598
	1-digit	1.59 (0.99-2.57)	0.057	1.61 (1.02-2.56)	0.043	1.01 (0.67-1.54)	0.950	2.10 (1.16-3.80)	0.015	1.32 (0.75-2.30)	0.336
	2-digit	2.54 (1.55-4.16)	<0.001	2.39 (1.51-3.80)	<0.001	0.94 (0.61-1.45)	0.792	4.08 (2.24-7.42)	<0.001	1.61 (0.91-2.85)	0.103
	3-digit	25.60 (16.45-39.85)	<0.001	20.16 (13.34-30.48)	<0.001	0.79 (0.59-1.06)	0.111	20.58 (12.70-33.37)	<0.001	0.80 (0.55-1.18)	0.266
ICH	0	reference	-	1.23 (0.84-1.80)	0.292	1.23 (0.84-1.80)	0.292	2.92(1.74-4.90)	<0.001	2.92(1.74-4.90)	<0.001
	1-digit	2.82 (2.07-3.84)	<0.001	3.49 (2.57-4.72)	<0.001	1.23 (1.03-1.48)	0.023	3.21 (2.14-4.81)	<0.001	1.14 (0.82-1.57)	0.440
	2-digit	10.78 (7.80-14.90)	<0.001	11.75 (8.61-16.05)	<0.001	1.09 (0.88-1.35)	0.427	8.54 (5.69-12.83)	<0.001	0.79 (0.57-1.11)	0.175
	3-digit	104.83 (74.70-147.10)	<0.001	91.95 (66.88)	<0.001	0.88 (0.69-1.11)	0.277	76.04 (52.27-110.63)	<0.001	0.73 (0.53-0.99)	0.041

IS indicates ischemic stroke; SAH, subarachnoid hemorrhage; ICH indicates intracranial hemorrhage; mRS, modified Rankin Scale; JCS, Japan Coma Scale.

\* Adjusted for presentation time, age, sex, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, number of beds and interaction terms of JCS stratum and hospital presentation times.

† OR (95% CI) for off-hour was calculated by dividing the joint effects by the effect of working-hour in each JCS stratum.

‡ OR (95% CI) for off-hour was calculated by dividing the joint effects by the effect of working-hour in each JCS stratum.

付表 1. modified Rankin Scale 判定基準

modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行なっていた仕事や活動には制限が無い状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行なっていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行 <sup>†</sup> 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行 <sup>†</sup> 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには 介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助*を必要とする状態である
6	死亡	

\*介助とは、手助け、言葉による指示および見守りを意味する。

†歩行は主に平地での歩行について判定する。なお、歩行のための補助具（杖、歩行器）の使用は介助には含めない。

付表 2. 対象症例の抽出に用いた ICD-10 コード

I60	くも膜下出血
I60.0	頸動脈サイフォン及び頸動脈分岐部からのくも膜下出血
I60.1	中大脳動脈からのくも膜下出血
I60.2	前交通動脈からのくも膜下出血
I60.3	後交通動脈からのくも膜下出血
I60.4	脳底動脈からのくも膜下出血
I60.5	椎骨動脈からのくも膜下出血
I60.6	その他の頭蓋内動脈からのくも膜下出血
I60.7	頭蓋内動脈からのくも膜下出血, 詳細不明
I60.8	その他のくも膜下出血
I60.9	くも膜下出血, 詳細不明
I61	脳内出血
I61.0	(大脳) 半球の脳内出血, 皮質下
I61.1	(大脳) 半球の脳内出血, 皮質
I61.2	(大脳) 半球の脳内出血, 詳細不明
I61.3	脳幹の脳内出血
I61.4	小脳の脳内出血
I61.5	脳内出血, 脳室内
I61.6	脳内出血, 多発限局性
I61.8	その他の脳内出血
I61.9	脳内出血, 詳細不明
I62	その他の非外傷性頭蓋内出血
I62.0	硬膜下出血 (急性) (非外傷性)
I62.1	非外傷性硬膜外出血
I62.9	頭蓋内出血 (非外傷性), 詳細不明
I63	脳梗塞
I63.0	脳実質外動脈の血栓症による脳梗塞
I63.1	脳実質外動脈の塞栓症による脳梗塞
I63.2	脳実質外動脈の詳細不明の閉塞又は狭窄による脳梗塞
I63.3	脳動脈の血栓症による脳梗塞



- I63.4 脳動脈の塞栓症による脳梗塞
- I63.5 脳動脈の詳細不明の閉塞又は狭窄による脳梗塞
- I63.6 脳静脈血栓症による脳梗塞, 非化膿性
- I63.8 その他の脳梗塞
- I63.9 脳梗塞, 詳細不明

付表 3. Japan Coma Scale for grading of impaired consciousness\*

Grade	Consciousness Level
0	completely awake and alert
1-digit code	The patient is awake without any stimuli, and is:
1	almost fully conscious
2	unable to recognize time, place, and person
3	unable to recall name or date of birth
2-digit code	The patient can be aroused (then reverts to previous state after cessation of stimulation):
10	easily by being spoken to (or is responsive with purposeful movements, phrases, or words) †
20	with loud voice or shaking of shoulders (or is almost always responsive to very simple words like yes or no, or to movements.)
30	only by repeated mechanical stimuli
3-digit code	the patient cannot be aroused with any forceful mechanical stimuli, and :
100	responds with movements to avoid the stimulus
200	responds with slight movements including decerebrate and decorticate posture
300	Does not respond at all except for changes of respiratory rhythm

\*"R" and "I" are added to the grade to indicate restlessness and incontinence of urine and feces, respectively: for example; 100-R and 30-RI.

†Criteria in parentheses are used in patients who cannot open their eyes for any reason.