

201120060A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

急性期脳卒中への内科複合治療の
確立に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 豊田 一則
(国立循環器病研究センター 脳血管内科)
平成 24 (2012) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

急性期脳卒中への内科複合治療の 確立に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 豊田 一則
(国立循環器病研究センター 脳血管内科)
平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究

豊田 一則 (国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長) ----- 1

「多施設共同研究1：心房細動を伴う脳梗塞・TIA患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究 (SAMURAI-NVAF研究)」 関連資料

- 1-a. 解説：心房細動に対する抗凝固療法 (日本血栓止血学会誌掲載論文) ----- 17
- 1-b. 解説：心房細動患者の脳卒中発症予防 (神経治療学掲載論文) ----- 26
- 1-c. 解説：心房細動患者の新規抗凝固薬 (Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 掲載論文) ----- 34
- 1-d. 多施設共同前向き観察研究の研究計画書 ----- 43
- 1-e. 多施設共同前向き観察研究の症例登録票 ----- 52
- 1-f. 研究計画のUMINへの登録申請 ----- 61
- 1-g. 研究計画のCriticalTrialsGovへの登録申請 ----- 68
- 1-h. 多施設共同前向き観察研究の経過報告 (分担研究報告：有廣 260頁)

「多施設共同研究2：新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究」 関連資料

- 2-a. 解説：抗血栓療法中の脳出血への治療 (EBM 脳神経外科疾患の治療 2010-2011 掲載論文) ----- 72
- 2-b. 解説：ワルファリンと血液凝固モニター (血栓と循環掲載論文) ----- 78
- 2-c. 解説：第IX因子複合体 (分子脳血管病掲載論文) ----- 82
- 2-d. 多施設共同前向き観察研究の研究計画書 ----- 87
- 2-e. 多施設共同前向き観察研究の症例登録票 ----- 95

「多施設共同研究3：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する研究」 関連資料

- 3-a. 全国アンケート調査結果 (Journal of Neurological Sciences掲載論文) ----- 99
- 3-b. 中間解析結果 (分担研究報告：大崎 263頁)
- 3-c. 中間解析学会発表抄録 ----- 103

「多施設共同研究4：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究(SAMURAI-ICH研究)」 関連資料

- 4-a. 解説：脳出血後の至適血圧管理 (脳神経外科速報掲載論文) ----- 106
- 4-b. 主研究最終解析結果 (分担研究報告：古賀 251頁)
- 4-c. 主研究学会発表抄録 ----- 113
- 4-d. サブ解析：脳出血と共同偏視 (分担研究報告：佐藤 262頁)
- 4-e. 本研究成果に基づく静注ニカルジピン添付文書の改訂 (医薬品医療機器総合機構の調査結果報告書: 2011/6/13) ----- 119
- 4-f. 本研究成果に基づく治療指針作成：JRC蘇生ガイドライン2011より ----- 130
- 4-g. 本研究成果に基づくATACH II試験国内参加のUMINへの登録申請 ----- 133

「多施設共同研究5：rt-PA患者登録研究(SAMURAI rt-PA Registry)」 関連資料

- 5-a. 解説：rt-PAによる血栓溶解療法の検証と展望 (神経疾患最新の治療 2012-2014 掲載論文) ----- 140
- 5-b. サブ解析：早期虚血変化 (Stroke掲載論文) ----- 148
- 5-c. サブ解析：欧州基準適応外への使用 (Stroke掲載論文) ----- 153
- 5-d. サブ解析：脂質代謝 (Cerebrovascular Diseases 掲載論文) ----- 156
- 5-e. サブ解析：腎機能障害 (Cerebrovascular Diseases 掲載論文) ----- 164
- 5-f. サブ解析：血液透析 (European Neurology 掲載論文) ----- 171

5-g. サブ解析：心房細動患者におけるCHADS ₂ スコア (Journal of Neurological Sciences掲載論文)	-----	176
5-h. SAMURAI rt-PA Registryの紹介論文 (分子脳血管病掲載論文)	-----	181
5-i. 国内学会シンポジウム抄録 (第36回日本脳卒中学会総会)	-----	187
5-j. 国際学会シンポジウム抄録 (TAST 2011)	-----	188
5-k. Thrombolysis and Acute Stroke Treatment (TAST) 2011 参加報告書	-----	189
5-l. サブ解析の紹介論文 (ロイター通信掲載記事)	-----	193
5-m. 透析患者へのrt-PA静注療法に関する国際アンケート (Clinical Journal of American Society of Nephrology掲載論文)	-----	194

その他の資料

6-a. 第1回班会議 (2011年5月18日、名古屋) プログラム 議事録	-----	199
6-b. 第2回班会議 (2011年7月31日、京都) プログラム 議事録	-----	207
6-c. 第3回班会議 (2012年1月21日、大阪) プログラム 議事録	-----	214
6-d. 関連国際学会参加報告書	-----	244

II. 分担研究報告

1. 抗凝固療法および脳出血に関する4つの多施設共同研究に対する自治医科大学付属病院の取り組み 苅尾 七臣	-----	225
2. 抗凝固療法および脳出血に関する4つの多施設共同研究に対する中村記念病院の取り組み 中川原 譲二	-----	229
3. 抗凝固療法および脳出血に関する4つの多施設共同研究に対する広南病院の取り組み 古井 英介	-----	232
4. 抗凝固療法および脳出血に関する4つの多施設共同研究に対する杏林大学付属病院の取り組み 塩川 芳昭	-----	234
5. 抗凝固療法および脳出血に関する4つの多施設共同研究に対する聖マリアンナ医科大学の取り組み 長谷川 泰弘	-----	238
6. 脳卒中の内科的治療に関する多施設共同研究に対する名古屋医療センターの取り組み 奥田 聡	-----	241
7. 抗凝固療法および脳出血に関する4つの多施設共同研究に対する神戸市立医療センター中央市民病院の取り組み 山上 宏	-----	243
8. rt-PA 静注療法例におけるNIHSS-time スコアと予後に関する研究 木村 和美	-----	246
9. 抗凝固療法および脳出血に関する4つの多施設共同研究に対する国立病院機構九州医療センターの取り組み 岡田 靖	-----	247
10. 抗凝固療法および脳出血に関する4つの多施設共同研究に対する国立循環器病研究センター脳神経内科での取り組み 長束 一行	-----	249
11. 多施設共同研究4：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究(SAMURAI-ICH研究)、急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究：主研究最終解析結果 古賀 政利	-----	251
12. 非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への抗凝固療法選択と治療成績 有廣 昇司	-----	260
13. 脳出血における眼球共同偏倚 佐藤 祥一郎 (研究協力者)	-----	262
14. 急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究 大崎 正登 (研究協力者)	-----	263

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	269
---------------------	-------	-----

I. 総括研究報告



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
総括研究報告書

急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究

主任研究者 豊田 一則
国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長

研究要旨

血栓止血学治療と危険因子管理は脳卒中内科治療の根幹を成す。両治療とも薬剤や治療手技の選択肢が増えてきたが、急性期脳卒中患者への治療意義は未だ確立していない。本研究では、脳卒中超急性期から急性期における血栓止血学治療法と危険因子積極的管理の相乗作用を確かめ、これらの複合治療法を確立するためのエビデンスを構築することを目的とする。申請者らが携わった循委 BAT 研究、厚労科研 H20～22 年度 SAMURAI 研究などの国内多施設共同研究は抗血栓療法や脳卒中急性期治療の日本独自の状況を明らかにし、海外からも一定の評価を得た。これらの研究を発展させて、地域の偏りなく選ばれた国内多施設共同の観察研究と介入試験を企画し、国内の疾病構造の特徴を加味した全国に普遍化できる研究を遂行する。

(1) 心房細動を伴う脳梗塞・一過性脳虚血発作患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究 (SAMURAI-NVAF 研究)： 非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者における抗凝固療法の選択内容によって、脳梗塞再発や副作用としての出血イベントを含めた急性期転帰、長期転帰にどのような差異が生じるかを、明らかにする。全国 16 施設で前向きに患者を登録し、平成 25 年末までに 1000 例超の登録を目指す。患者の背景要因と急性期～慢性期における抗血栓治療内容と、急性期および 2 年間の追跡期間中の転帰、虚血・出血イベントを調べる。主任・分担研究者の 10 施設で倫理委員会の承認を受け、平成 23 年 9 月より患者登録を始めた。さらに国内 6 施設を新たな研究協力施設に加えた。平成 23 年以降、新たな抗凝固薬の国内承認が続いたが、日本人での十分な臨床成績に乏しく、実地診療に直結する成果を本研究から得ることを期待する。

(2) 新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究： 近年国内承認された一連の新規抗凝固薬は、従来薬ワルファリンと比べて、出血性合併症発症時の緊急中和治療手段が確立していない。このうち直接トロンビン阻害薬ダビガトラン内服中に発症した重症出血合併症に対する、プロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療の有効性と安全性を解明するために、上記 16 施設で前向き観察研究を行う。平成 25 年度末までに 60 例の登録を目指す。参加施設で倫理委員会の承認を受け、患者登録を始めた。今後、Xa 阻害薬リバーロキサバン、エドキサバンなどの服用中に発症した重

症出血合併症に対しても、同様の観察研究を予定している。

(3) 急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究：H20～22年度 SAMURAI 研究から継続した研究である。ワルファリン内服中に脳出血を発症した患者の抗血栓療法再開の実態と、再開が患者転帰に及ぼす影響を明らかにすることを、目的とする。53 例を登録し、1 年後までの転帰を追跡調査中である。INR 補正は 45 例 (85%) に行われ、ビタミン K 単独投与 24 例 (45%)、ビタミン K+プロトロンビン複合体投与 17 例 (32%) の順であった。38 例 (72%) で抗凝固療法が再開され、うち 1 例で再開後に血腫が拡大した。3 ヶ月後までに脳出血再発 2 例、消化管出血 2 例、鼻出血 1 例を認めた。一方、9 例に血栓・塞栓性合併症を生じ、全て非再開例もしくは再開例の休薬期間中～再開後 6 日目までの抗凝固効果が不十分な時期に生じた。3 ヶ月後の転帰良好 (mRS0-1) 14 例 (27%)、転帰不良 (mRS5-6) 13 例 (25%) で、入院時 NIHSS 低値が転帰良好に、抗凝固療法非再開が転帰不良に独立して関連した。

(4) 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究 (SAMURAI-ICH 研究)：H20～22年度 SAMURAI 研究から継続した研究である。同研究で行われた全国 WEB アンケートで多数意見として示された急性期脳出血への降圧目標 (収縮期血圧 160 mmHg 以下) や降圧薬 (ニカルジピン静注) の妥当性を明らかにすることを、目的とする。211 例の登録と 3 か月後までの追跡調査を終了した。主要評価項目である治療開始から 72 時間以内の症状進行を 17 例 (8.1%) に、24 時間以内のニカルジピン中断を要する副作用を 2 例 (0.9%) に認め、ともに既報から推算した予測値を上回る安全性を示した。WEB アンケートからの一連の研究成果は、ニカルジピンの国内添付文書における禁忌項目記載の改訂やガイドライン作成に反映され、また研究者主導国際臨床試験 ATACH II への国内多数施設の参加を検討する上での貴重な資料となった。

(5) rt-PA 患者登録研究 (SAMURAI rt-PA Registry)：H20～22年度 SAMURAI 研究から継続した研究である。H23 以降に 6 編のサブ解析原著論文が英文誌に掲載および掲載許可され、また新たなサブ解析研究が実施された。一連の研究成果は、rt-PA 静注療法適正治療指針の見直し作業等において、貴重な参考資料となった。



STROKE ACUTE MANAGEMENT WITH URGENT RISK-FACTOR ASSESSMENT AND IMPROVEMENT

SAMURAI

分担研究者氏名

荻尾 七臣

自治医科大学循環器内科 教授

中川原 譲二

中村記念病院脳神経外科 診療本部長・脳卒中センター長

古井 英介

財団法人広南会広南病院 副院長

塩川 芳昭

杏林大学脳神経外科 教授 (杏林大学医学部附属病院 副院長)

長谷川 泰弘

聖マリアンナ医科大学神経内科 教授

奥田 聡

国立病院機構名古屋医療センター神経内科 第二神経内科部長

山上 宏

神戸市立医療センター中央市民病院脳卒中センター 医長

木村 和美

川崎医科大学脳卒中医学 教授

岡田 靖

国立病院機構九州医療センター 臨床研究センター長

長束 一行

国立循環器病研究センター脳神経内科 部長

古賀 政利 (事務局)

国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医長

有廣 昇司 (事務局)

国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医師

上記施設以外の研究協力者氏名

望月 廣

みやぎ県南中核病院神経内科・脳卒中センター 脳卒中センター長

伊藤 泰広

トヨタ記念病院神経内科 科部長

永金 義成

京都第二赤十字病院脳神経内科 医師

高松 和弘

脳神経センター大田記念病院脳神経内科 部長

寺崎 修司

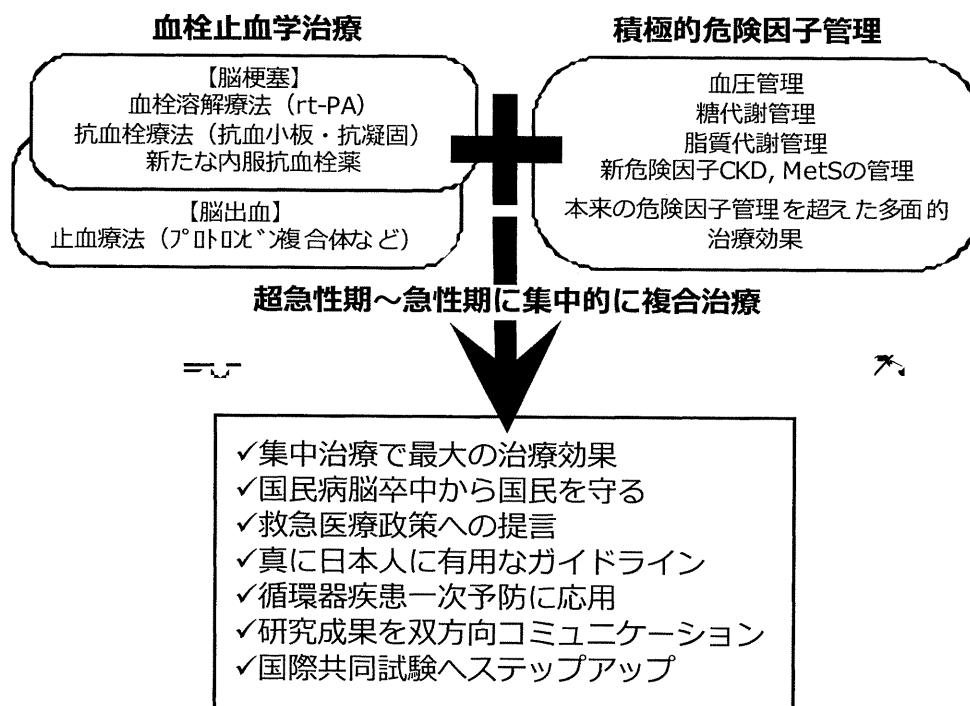
熊本赤十字病院神経内科 部長

中島 隆宏

国立病院機構鹿児島医療センター神経内科 医長

A. 研究目的

血栓止血学治療と危険因子管理は脳卒中内科治療の根幹を成す。脳梗塞患者への血栓溶解療法や抗血栓療法が近年急速に普及し、さらに新たな抗血栓薬の国内承認が予想される。脳出血患者への止血療法は特殊条件下で限定的に有効である。血管病危険因子の積極的管理手段としてアンジオテンシン受容体阻害薬・インスリン機能改善薬・スタチン等が開発され、血管病治療への多面的効果が報告されているが、急性期脳卒中患者へのこれらの治療の意義は確立していない。本研究では、脳卒中超急性期から急性期における血栓止血学治療法と危険因子積極的管理の相乗作用を確かめ、これらの複合治療法を確立するためのエビデンスを構築することを目的とする。申請者らが携わった循環器病研究委託費 H15～H17 年度 Bleeding with Antithrombotic (BAT)研究「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策」(循委 15 公-1、主任研究者 国立循環器病センター 峰松一夫)、厚労科研 H20～H22 年度 Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI)研究「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」(H20-019、主任研究者 豊田)などの国内多施設共同研究は抗血栓療法や脳卒中急性期治療の日本独自の状況を明らかにし、海外からも一定の評価を得た。これらの研究を発展させて、地域の偏りなく選ばれた国内 10 施設の分担研究者および 6 施設の研究協力者で共同の研究を企画し、国内の疾病構造の特徴を加味した全国に普遍化できる研究を遂行する。先行厚労科研班の愛称を受け継ぎ、本研究班を引き続き SAMURAI 研究班と称する。研究内容をホームページに公開している<<http://samurai.stroke-ncvc.jp>>。



1. 心房細動を伴う脳梗塞・一過性脳虚血発作患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究 (SAMURAI-NVAF 研究)

本研究班の主たる研究である。非弁膜症性心房細動 (nonvalvular atrial fibrillation: NVAF) を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者における抗凝固療法の選択内容によって、脳梗塞再発や副作用としての出血イベントを含めた急性期転帰、長期転帰にどのような差異が生じるかを、明らかにすることを目的とする。

NVAF 患者への脳梗塞再発予防に抗凝固療法が不可欠であり、多くの施設が発症早期から慢性期に及ぶ長期間の抗凝固療法を行ってきた。しかしながら同療法は選択可能薬剤が少なく、注射薬としてはヘパリン、内服薬としてはワルファリンが、長年にわたってほぼ唯一の治療薬であった。脳梗塞急性期のヘパリン使用は国内外のガイドラインで必ずしも高く推奨されておらず、一方でワルファリンは効果発現に時間を要するなど急性期の使用に問題があった。また脳梗塞慢性期にワルファリンを用いることで、脳梗塞の再発リスクを 1/3 以下に減らす反面、頭蓋内出血を含めた出血イベントのリスクを確実に高める。これは、ワルファリンの治療安全域が比較的狭いことに因る。近年新たな内服抗凝固薬ダビガトランの NVAF 患者に対する有用性が、国際臨床試験によって証明され、このうち 2011 年に直接トロンビン阻害薬ダビガトランが、2012 年に第 Xa 因子阻害薬リバーロキサバンが、いずれも NVAF 患者の虚血性脳卒中・全身性塞栓症の発症抑制を目的に、国内で薬事承認された。これらの新規抗凝固薬はワルファリンに比べて効果発現が早く治療安全域も広いため、脳梗塞・TIA の急性期～慢性期における上述した問題点のある程度解決することが期待される。しかしながらワルファリンに関する長年の諸研究と比べて研究成果の蓄積が圧倒的に乏しく、実臨床において不明な点が多い。とくにわれわれ日本人は、欧米人に比べて疫学的に頭蓋内出血を起こし易く、新たな抗凝固療法に対する独自の資料を収集する必要がある。ワルファリンを含めて選択肢が広がる抗凝固療法を、今後どのように選び分けるべきかを知る上で、この時期に一定の症例数に基づいた観察研究を行い、治療効果を正しく評価する必要がある。

本研究の理論的背景となる総説論文が H23 年度に刊行された。資料 1-a~c に示す。

2. 新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究

SAMURAI-NVAF 研究の関連研究として、採り上げた。近年国内承認された一連の新規抗凝固薬は、従来薬ワルファリンと比べて、出血性合併症発症時の緊急中和治療手段が確立していない。このうち直接トロンビン阻害薬ダビガトラン内服中に発症した重症出血合併症に対する、プロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療の有効性と安全性を解明する。

本研究の理論的背景となる総説論文が H22~23 年度に刊行された。資料 2-a~c に示す。

3. 急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究

H20~22 年度 SAMURAI 研究から継続する研究であり、SAMURAI-NVAF 研究の関

連研究と位置付けている。ワルファリン内服中に脳出血を発症した患者の抗血栓療法再開の実態と、再開が患者転帰に及ぼす影響を明らかにすることを、目的とする。ワルファリン内服患者に脳出血が起こった場合の問題点に、抗凝固療法をいつ、どのように再開するかという点が挙げられる。この主題に関しては一定の見解が得られておらず、明確な診療指針も存在しない。H20～22年度 SAMURAI 研究班が 2009 年に行った全国アンケート調査によれば、脳出血を起こしたワルファリン内服患者に対して 90%の施設が抗凝固療法を再開していたが、その時期は発症 7 日以内 29%、8-14 日後 26%、15-28 日後 27%、29 日目以降 18%と様々で、再開手段もワルファリン単独かヘパリンを先行ないし併用して使用するかで意見が割れた。アンケート調査では、このような診療方針の違いが脳出血の転帰に及ぼす影響までは把握できず、前向き観察研究の必要性が示唆され、本研究の開始に至った。

この全国アンケート調査結果は、H23 年度に原著論文として Journal of Neurological Sciences に掲載された (資料 3-a)。

4. 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究 (SAMURAI-ICH 研究)

H20～22 年度 SAMURAI 研究から継続する研究である。日本人に多い病型である脳出血の超急性期治療として効果が期待される降圧療法に関して、日本人に適した降圧手段や降圧目標を明らかにすることを目的とする。具体的には、先行研究である全国 WEB アンケート (Koga M, et al. Hypertens Res 2009) で多数意見として示された急性期脳出血への降圧目標 (収縮期血圧 160 mmHg 以下) や降圧薬 (ニカルジピン静注) の妥当性を明らかにする。

本研究の理論的背景となる総説論文が H23 年度に刊行された。資料 4-a に示す。

5. rt-PA 患者登録研究 (SAMURAI rt-PA Registry)

H20～22 年度 SAMURAI 研究から継続した研究である。急性期脳梗塞患者への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-type plasminogen activator: rt-PA) 静注療法の国内治療成績を明らかにし、背景にある危険因子や急性期におけるその管理、発症前や急性期の抗血栓療法が治療成績に及ぼす影響を解明することを目的とする。H23 年度もこの患者データを用いた分担研究者・研究協力者によるサブ解析研究を奨励した。

本研究の理論的背景となる総説論文が H23 年度に刊行された。資料 5-a に示す。

B. 研究方法

1. SAMURAI-NVAF 研究

(1) パイロット研究

多施設共同研究に先立ち、循委 BAT 研究の患者データを用いたサブ解析を行った。虚血性イベントの発症リスク尺度として有名な CHADS₂スコアと CHA₂DS₂-VAScスコアが、出血イベントの予測にも有用であるか否かを調べた。対象は心房細動 (AF) で

抗血栓薬内服を行う 1221 例。CHADS₂ スコアと CHA₂DS₂-VASc スコアを、登録時情報に基づいて算出した。両スコアとも 0 点を低リスク群、1 点を中等度リスク群、2 点以上を高リスク群と定義し、群間での観察期間中の出血イベント発症率を比べた。

(2) 多施設共同前向き観察研究

分担研究者・研究協力者が所属する 16 施設で 2011 年 7 月から 2013 年 12 月に発症 7 日以内に入院（ないし外来診療を開始）した、NVAf を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作の連続患者を、対象とする。1000 例超の登録を目指す。2011 年 9 月に改訂された研究計画書と症例登録票を、資料 1-d, e に示す。なお本研究は大学病院医療情報ネットワーク UMIN (UMIN000006930、資料 1-f)、米国 NIH の ClinicalTrials.gov (NCT 01581502、資料 1-g) に登録された。

2. 新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究

分担研究者・研究協力者が所属する 16 施設で 2011 年 10 月から 2014 年 3 月にダビガトラン内服中に発症した重症出血合併症で入院し、プロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療を受けた、全患者を、対象とする。60 例の登録を目指す。2012 年 3 月に改訂された研究計画書と症例登録票を、資料 2-d, e に示す。

3. 急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究

分担研究者が所属する 10 施設で 2010 年 4 月以降に、ワルファリン内服中に発症して 3 日以内に入院した、急性期脳出血患者を対象とする。研究計画書と症例登録票は H20～22 年度 SAMURAI 研究の H21 年度報告書に載っており、ここでは割愛する。

4. SAMURAI-ICH 研究

分担研究者が所属する 10 施設で 2009 年 4 月以降に発症 3 時間以内に入院しニカルジピン静注による降圧治療を始めた、天幕上脳出血患者を対象とする。詳しい研究方法を、資料 4-b に示す。

5. SAMURAI rt-PA Registry

分担研究者が所属する 10 施設で 2005 年 10 月から 2008 年 7 月に rt-PA 静注療法を受けた、脳梗塞患者を対象とする。研究計画書と症例登録票は H20～22 年度 SAMURAI 研究の H20, 21 年度報告書に載っており、ここでは割愛する。

(倫理面への配慮)

研究対象者の人権の擁護のために、研究 1～4 においては説明文書にて本研究の目的、実施方法、その利益と不利益について十分説明し、患者または家族等の代諾者の同意を得られた場合に実施する。また研究 5 では、データを登録する前に研究の内容、目的および方法を含めて施設内の掲示板に掲示する。登録データは個人情報をもとに特定できないものとし、研究者により厳重に保護される。

C. 研究結果

1. SAMURAI-NVAF 研究

(1) パイロット研究

1221 例の内訳は、女性 376 例 (30.8%)、年齢 70±10 歳。このうち 873 例(71.5%)がワルファリンを服用、114 例 (9.3%)が抗血小板薬を服用、234 例 (19.2%)が両剤を併用していた。ワルファリン服用者における研究登録時の INR 中央値は 1.95 (IQR 1.67 - 2.30)。CHADS₂スコアを用いると 186 例(15.2%)が低リスク群に、283 例(23.2%)が中等度リスク群に、752 例(61.6%)が高リスク群に分けられた。CHA₂DS₂-VASc スコアを用いた場合は、各々 53 例(4.3%)、163 例(13.4%)、1005 例(82.3%)であった。中央値で 19.4 か月間の観察期間中に、脳梗塞が 40 例に、大出血が 39 例に起こった。脳梗塞の年間発症率は CHADS₂スコアを用いた低リスク群で 0.76%、中等度リスク群で 1.46%、高リスク群で 2.90%、CHA₂DS₂-VASc を用いた場合は各群で 1.44%、0.42%、2.50%であった。同様に大出血の年間発症率は、CHADS₂スコアを用いた場合は各群で 1.52%、2.19%、2.25%、CHA₂DS₂-VASc を用いた場合は各群で 1.44%、1.69%、2.24%であった。服用抗血栓薬で調整すると、CHADS₂スコアは脳梗塞発症に有意に関連し (1 群増す毎にオッズ比 1.76, 95% CI 1.04 - 3.38、1 点増す毎にオッズ比 1.34, 95% CI 1.06 - 1.68)、CHA₂DS₂-VASc スコアは有意に関連する傾向があった (1 群増す毎にオッズ比 2.20, 95% CI 0.91 - 8.46、1 点増す毎にオッズ比 1.21, 95% CI 1.00 - 1.47)。一方でこれらの尺度と大出血の関連性はより低かった (CHADS₂スコアが 1 群増す毎にオッズ比 1.11、95% CI 0.71 - 1.82、CHA₂DS₂-VASc スコアではオッズ比 1.21, 95% CI 0.63 - 2.88)。CHA₂DS₂-VASc スコアの構成要因に服用抗血栓薬を加えて多変量解析を行うと、脳虚血/一過性脳虚血発作/全身性塞栓症の既往が脳梗塞発症に関連する傾向があり (オッズ比 1.85, 95% CI 0.96 - 3.71)、75 歳以上が大出血に有意に関連した (オッズ比 2.41, 95% CI 1.00 - 6.67)。

本研究結果を、2012 年 9 月の Asia Pacific Stroke Conference 2012 (東京) で発表する予定である。

(2) 多施設共同前向き観察研究

研究の進行状況を、資料 1-h に示す。2011 年 9 月に国立循環器病研究センター倫理委員会で承認されたのを皮切りに、参加全施設で倫理委員会での審議を終え、2012 年 3 月までに 158 例の急性期データが事務局に届けられた。次年度以降、登録のペースを上げ、また集計されたデータを逐次解析してゆく。

2. 新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究

国立循環器病研究センター倫理委員会で 2011 年 11 月に研究計画初版が、また 2012 年 3 月に多施設研究への移行等を追記した修正研究計画書が承認された。H23 年度には、登録基準に該当する出血合併症の患者が居なかった。分担研究者・研究協力者の所属施設でも、随時倫理委員会へ申請中である。

3. 急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究

2011年6月に53例で登録を完了し、52例で3か月後までの追跡結果が判明した。詳しい研究結果を、資料3-bに示す。53例中45例(85%)で超急性期にワルファリンの急速是正が行われ、うち24例がビタミンK単独で、21例が血液製剤(プロトロンビン複合体または新鮮凍結血漿)を単独またはビタミンKと併用して、是正された。53例中38例(72%)で抗凝固療法が再開され、再開日は中央値で発症4日後であった。3か月後までの血栓塞栓症発症は追跡し得た52例中9例(17%)に認められ、うち6例が抗凝固療法再開群(4例は再開前、2例は再開後6日以内の、いずれも抗凝固効果が不十分な時期)、3例が非再開群であった。3か月後までの出血合併症発症は追跡し得た52例中5例(10%)に認められ、うち4例が抗凝固療法再開群、1例が非再開群であった。以上の研究成果は、研究協力者の大崎により欧州脳卒中学会(2012年5月、リスボン)、日本脳卒中学会総会(2012年4月、福岡)で発表され(資料3-c)、また英語原著論文を準備中である。

4. SAMURAI-ICH 研究

2011年7月に211例(当初目標200例)で登録を完了し、全例で3か月後までの追跡も終えた。詳しい研究結果を、資料4-bに示す。天幕上脳出血患者に対して発症3時間以内にニカルジピン持続静脈投与で降圧を始め、120~160 mmHgの範囲に収縮期血圧を24時間維持することによって、主要評価項目である72時間以内の症状進行を8.1%に、ニカルジピン中断を必要とする副作用は0.9%に認めたが、いずれも既出研究からの予測値より安全であった。副次評価項目についても、同様に既出論文からの予測値よりも概して安全な成績を得た。以上の研究成果は、分担研究者の古賀により欧州脳卒中学会(2011年5月、ハンブルグ)、日本脳卒中学会総会(2011年7月、京都、シンポジウム)、日本高血圧学会総会(2011年10月)で発表され(資料4-c)、また英語原著論文を投稿中である。

本研究に付随する研究として、研究協力者の佐藤らが患者211例の眼球共同偏倚の頻度、関連する要因、転帰との関係を調べた。詳しい研究方法や結果を、資料4-dに示す。全体の45%が救急来院時に眼球共同偏倚を呈し、25%は来院時の偏倚が72時間後も持続していた。右半球病変、血腫量、来院時Glasgow Coma Scaleが偏倚と独立して有意に関連した。72時間持続する偏倚は、血腫量や来院時Glasgow Coma Scaleなどで調整した後も、3か月後の転帰不良に有意に関連した。

5. SAMURAI rt-PA Registry

2011年度に資料5-b~5-gに示す6編の原著論文が、英語誌に掲載された。その概要を記す。

資料5-b：早期虚血変化 投与前のMRI拡散強調画像所見が解析可能であった中大脳動脈領域の初発脳梗塞患者360例を対象に、CTとMRIの早期虚血変化を比べた。両者の撮像開始時間の差は中央値19分で、Alberta Stroke Program Early CT Score

(ASPECTS) はMRIが平均0.92 (95% CI 0.74-1.10) 低かった。ROC分析で3か月後の転帰良好 (modified Rankin Scale: mRS 0-2) を予測するCTでのASPECTSのAUCは0.621 (95% CI 0.564-0.674)、MRIでのASPECTSのAUCは0.639 (95% CI 0.580-0.694) であった。

資料5-c: 欧州基準適応外への使用 81歳以上、NIHSS値25以上、糖尿病と脳梗塞既往の合併などの欧州でのrt-PA投与適応基準外の患者が、登録患者600例中の178例 (男性85例、82±9歳、29.7%) を占め、このうちNIHSS25以上は40例、81歳以上は129例、糖尿病を伴う脳卒中既往は25例であった。これらの患者は基準を満たした患者422例 (男性292例、68±10歳) に比べて、多変量解析で3か月後のmRS 5-6 (オッズ比 2.48, 95% 信頼区間 1.55-3.94) や死亡 (2.04, 1.02-4.04) が有意に多いが、逆に36時間以内の全ての頭蓋内出血が有意に少なかった (0.50, 0.29-0.84)。

資料5-d: 脂質代謝 発症前に自立し入院時の脂質諸値が明らかな489例のうち、60例が発症前にスタチンを服用していた。血中脂質諸値のうちHDLコレステロールのみが、3か月後のmRS 0-1に独立して有意に関係した (1 mmol/L毎にオッズ比1.95, 95% CI 1.10 – 3.47)。この関係はとくに非心原性脳梗塞患者で強く現れた。スタチン服用歴は、転帰に関連しなかった。

資料5-e: 腎機能障害 緊急入院時の血中クレアチニン値から推算した糸球体濾過率が60 ml/min/1.73m²未満の場合を腎機能障害ありと判定すると、発症前mRS 0-3の578例中186例 (32.2%) が該当し、多変量解析によって腎機能障害は36時間以内のすべての脳出血(オッズ比1.81, 95%CI 1.16-2.84)、症候性頭蓋内出血 (2.64, 1.10-6.56)、3か月後のmRS 4-6 (1.55, 1.01 – 2.38, p=0.046)、3か月後の死亡 (2.94, 1.38 – 6.42)に独立して有意に関係した。

資料5-f: 血液透析 腎機能障害患者のうち4例は維持血液透析患者であり、1例は透析中、1例は透析終了直後に脳梗塞を発症した。1例がrt-PA投与後に無症候性の異所性頭蓋内出血を発症し、3か月後のmRSは0が1例、2が2例、4が1例であった。

資料5-g: 心房細動患者におけるCHADS₂スコア SAMURAI-NVAF研究でも紹介したCHADS₂スコアが、rt-PA治療成績の予測尺度となり得ることを明らかにした。脳梗塞発症前に自立していた心房細動患者218例の発症前CHADS₂スコアは中央値2で、分布は0: 35例、1: 66例、2: 64例、3: 29例、4: 19例、5: 5例、6:0例であった。3か月後のmRS 0-2の頻度は、同スコア0: 57.1%、1: 45.5%、2: 31.3%、3-5: 28.3%で、同スコアはmRS 0-2に独立して有意な負の関係を (オッズ比0.72, 95%CI 0.55-0.93)、mRS 5-6に有意な正の関係を示した (1.58, 1.21-2.11)。

この他にも、複数のサブ解析研究を分担研究者・研究協力者が英語原著論文にまとめ、国際誌に投稿中ないし投稿準備中である。

D. 考察

1. SAMURAI-NVAF 研究

パイロット研究の結果から、日本人のワルファリン服用患者においても CHADS₂ スコアや CHA₂DS₂-VASc が高いほど脳梗塞が起り易く、同時に大出血の危険も高まることが分かった。この結果は、抗凝固療法の二面性、すなわち脳梗塞抑止という利点と出血合併という欠点を良く現わしており、抗凝固療法の慎重な施行が必要であることを示唆している。

本研究は端緒についたばかりであるが、2012 年度以降に円滑に研究が進むように登録作業を進める。研究期間中にも新規抗凝固薬が市場に現れ、時機に適った研究であろうと考える。一連の新規抗凝固薬は、国外承認とほぼ同時に国内承認を得ており、従来のいわゆるドラッグラグがなくなった点で喜ばしい。しかしながらドラッグラグの不在は、海外の市販後成績に頼らずに国内での薬剤使用を考えるべき状況を示す。本研究が国内での実地臨床に、大いに参考となる情報を提供できるように努める。

2. 新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究

NVAF 患者への新規抗凝固薬であるダビガトランは、2011 年 3 月の販売開始後の 5 ヶ月間に重篤な出血性副作用で 5 例の死亡が報告されたため、同年 8 月に同薬の安全性速報（ブルーレター）が発表され、添付文書も改訂された。日本循環器学会（日循）も緊急ステートメントを発表し、出血性合併症時の対応として「緊急の止血を要する場合は、第Ⅱ因子（プロトロンビン）によって止血機能を改善させるという観点から新鮮凍結血漿、第Ⅸ因子複合体（プロトロンビン複合体）の投与、止血機能全般を改善させる観点から遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤の投与による是正を考慮する。」などの提言を行った。このうちプロトロンビン複合体製剤はわが国では日本製薬から商品名 PPSB-HT（一般名：乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体）として発売され、成分として凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子を各 20 U/ml 含む。日循学術委員会合同研究班による心房細動治療ガイドライン（2008 年改訂版）や日本脳卒中学会等の合同委員会による脳卒中治療ガイドライン 2009 では、ワルファリン療法中の出血性合併症に対して同製剤によるワルファリン効果の是正治療を推奨し、新鮮凍結血漿よりも是正効果が優れていることに言及している。主任研究者らはダビガトラン服用患者の重症出血性合併症に対しても、抗凝固効果の迅速な是正が症状進行の抑止に不可欠であると考え、日循ステートメントに記された新鮮凍結血漿、プロトロンビン複合体、遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤のいずれかが止血治療薬として適切と考えられるが、いずれも保険適応外である。このうち新鮮凍結血漿はプロトロンビン複合体と同様に多種の凝固因子を含むが、単位容積あたりの凝固因子含有量がプロトロンビン複合体と比べて非常に低く、プロトロンビン複合体と同量の凝固因子を補うために短時間に大量（約 800～1000 ml）の点滴を要する。今回の対象患者が心房細動を有する点を考慮すれば、心不全の出現・進行が懸念され、投与し難い。また遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤には第Ⅱ因子が含まれていないためダビガトランへの拮抗効果に乏しいと考えられ、ワルファリン患者への止血治療薬として従来用いられてこなかった点も考慮すれば、本研究の治療薬として選び難い。

したがって、従来から抗凝固療法の中和薬として使用経験が多いプロトロンビン複合体を用いて、止血治療を行う研究計画を立てた。

2011年にXa阻害薬エドキサバンが下肢整形外科手術後の静脈血栓塞栓症発症抑制目的で薬事承認、販売され、2012年に同じくリバーロキサバンもNVAF患者に対して薬事承認されたため、今後これらの薬剤服用患者への出血合併症に対する止血治療も検討すべきであり、次年度の研究課題としたい。

3. 急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究

脳出血と血栓塞栓症は動脈硬化という共通の基盤に立脚する。虚血イベントの発症リスクが高い患者ほど、出血イベントの発症リスクもまた高いことは、1のパイロット研究で解明した通りである。また、血栓塞栓症の予防目的に行う抗血栓療法が出血合併症を招き、しかも出血合併症を起こして後なお抗血栓療法の継続が必要であることも、逆説的要因を孕んだ事実である。虚血イベント抑止と出血イベント抑止を両立させることは、本研究班の全ての研究に共通する課題であるが、とくに現実的な問題点として脳出血患者における抗凝固療法再開という課題を採り上げた。研究成果への考察は、資料3-bに記載した通りである。

4. SAMURAI-ICH 研究

主研究への考察は、資料4-bにも記載されている。研究開始時には治療薬の静注ニカルジピンは国内添付文書で急性期脳出血患者に対して禁忌とされていた。先行研究であった全国アンケート調査結果と主研究の中間報告を厚生労働省に資料として提出し、とくにアンケート結果等が重視されて、2011年6月にこの添付文書が改定された(資料4-e)。また豊田が日本蘇生協議会等による心肺蘇生ガイドラインの作成に神経蘇生作業部会委員として加わり、研究成果に基づいて「脳出血」の救急診療指針を記載した(資料4-f)。主研究は、国際共同臨床試験Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-IIの試験デザインを下地として研究計画を作成しており、この研究の成功を契機にATACH IIに国内多施設が参加し、2012年3月に国内での1例目が試験に登録された(UMIN000006526、資料4-g)。

5. SAMURAI rt-PA Registry

前年度までの成果を含めた研究報告を、総説や国内外の学会シンポジウムで発表する機会を得た(資料5-h~5-j)。とくに古賀は2011年12月に米国ニューヨークシティで行われたThrombolysis and Acute Stroke Treatment (TAST) in 2011で本研究のうち資料5-b等の一連の早期虚血変化に関連する研究成果をまとめて報告し、高い評価を受けた。TASTでは今後の血栓溶解療法の方向性を示す多くの報告が行われ、その報告書を資料5-kに纏めた。

2012年2月に日本脳卒中学会はrt-PA適正治療指針改訂部会を立ち上げ、一連の改訂作業を始めた。豊田はこの部会の事務局を担当し、作業に当たって本研究成果を国内での治療成績を示す参考資料に用いた。とくに国内外での治療適応基準の違いが大きな

論点となっているが、資料 5-c の結果は欧州での適応基準外の患者に治療がなされた場合も安全性（早期頭蓋内出血発症）に問題が少ないことを示しており、貴重な参考資料となった。資料 5-c の結果はロイター通信にも採り上げられた。

腎機能障害患者への rt-PA 静注療法の効果も、議論の的となることが多い。とくに透析患者への rt-PA 静注療法の適否には一定の見解が得られていないが、資料 5-e, f の成果に基づき、豊田はこの問題への国際アンケートに回答し、その結果が公開された（資料 5-m）。

E. 結論

心房細動を伴う脳梗塞・一過性脳虚血発作患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究 (SAMURAI-NVAF 研究) を中核とする 5 つの多施設共同研究を企画、遂行した。急性期脳卒中患者への抗血栓療法（血栓止血学治療法）と危険因子積極的管理を絡めた内科治療の確立に寄与すべく、次年度へ向けて研究を着実に進めてゆきたい。

F. 健康危険情報： なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. [資料 3-a] Maeda K, Koga M, Okada Y, Kimura K, Yamagami H, Okuda S, Hasegawa Y, Shiokawa Y, Furui E, Nakagawara J, Kario K, Nezu T, Minematsu K, Toyoda K: Nationwide survey of neuro-specialists opinions on anticoagulant therapy after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. J Neurol Sci 2012;312:82-85
2. [資料 5-b] Nezu T, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, Furui E, Kimura K, Hasegawa Y, Okada Y, Okuda S, Kario K, Naganuma M, Maeda K, Minematsu K, Toyoda K: Early ischemic change on CT versus DWI for stroke patients receiving intravenous rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA Registry. Stroke 2011;42:2196-2200
3. [資料 5-c] Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Endo K, Miyagi T, Osaki M, Minematsu K, Toyoda K: Low-dose intravenous rt-PA therapy for stroke patients outside European indications: SAMURAI rt-PA Registry. Stroke 2012;43:253-255
4. [資料 5-d] Makihara N, Okada Y, Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E,

Kimura K, Yamagami H, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Naganuma M, Toyoda K: The effect of serum lipid levels on stroke outcome after rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA Registry. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:272-279

5. [資料 5-e] Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Minematsu K, Toyoda K: 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* 2011;31:123-129
6. [資料 5-f] Naganuma M, Mori M, Nezu T, Makihara N, Koga M, Okada Y, Minematsu K, Toyoda K on behalf of the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators: 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;66(1):37-41
7. [資料 5-g] Koga M, Kimura K, Shibazaki K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Naganuma M, Nezu T, Maeda K, Minematsu K, Toyoda K: 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;306(1-2):49-53

その他、「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照

2. 学会発表

1. Koga M, Nezu T, Kimura K, et al: ASPECTS on pretreatment diffusion weighted imaging for intravenous rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA Registry. *Thrombolysis and Acute Stroke Treatment (TAST) in 2011, New York City, USA* 2011/12/1-3
2. Koga M, Yamagami H, Okuda S, et al: Moderately aggressive blood pressure lowering using intravenous nicardipine for acute intracerebral hemorrhage: an interim report of a prospective, multicenter, observational study. *20th European Stroke Conference, Hamburg, Germany* 2011/5/25-27
3. Noda T, Okuda S, Koga M, et al: Edoxaban Usage in Japanese Stroke Patients Treated with Intravenous Low-dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator: the SAMURAI rt-PA Registry. *20th European Stroke Conference, Hamburg, Germany* 2011/5/25-27
4. Toyoda K, Koga M, Nagatsuka K, Osaki M, Minematsu K: Initial 5-year results of intravenous rtPA using 0.6mg/kg alteplase in a single Japanese stroke center:

NCVC rtPA registry. 20th European Stroke Conference, Hamburg, Germany
2011/5/25-27

5. Toyoda K: Medical management of intracranial stenosis. 2nd Hong Kong Neurological Congress cum 24th Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Neurological Society, Hong Kong, 2011/10/28-30
6. 豊田一則：日本発の脳卒中登録研究。 第 31 回日本脳神経外科コンgres総会、横浜、2011/5/6 (セミナー)
7. 豊田一則：脳腎連関:透析医療者に知っていただきたい脳卒中最新知見。 第 56 回日本透析医学会学術集会・総会、横浜、2011/6/17-19 (セミナー)
8. 豊田一則：日本発の大規模観察研究：SAMURAI (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement)研究。第 36 回日本脳卒中学会総会 京都 2011/7/30-8/1 (招請シンポジウム講演)
9. 古賀政利、山上 宏、岡田 靖、他： 急性期脳出血患者に対するニカルジピン静注による降圧療法：多施設共同前向き観察研究 (中間報告)。第 36 回日本脳卒中学会総会 京都 2011/7/30-8/1 (シンポジウム講演)
10. 豊田一則：新たな抗凝固療法への期待と解決すべき課題。 第 36 回日本脳卒中学会総会、京都、2011/7/30-8/1 (セミナー)
11. 豊田一則：新規抗凝固薬の 適正使用を考える。 第 14 回 日本栓子検出と治療学会 2011/11/19 仙台 (セミナー)

その他、「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得： なし
2. 実用新案登録： なし
3. その他： なし