

平成 23 年度厚生労働科学研究（循環器疾患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」

[H23 - 循環器等（生習） - 一般 - 010、主任研究者 豊田 一則]

平成 23 年度 第 3 回班会議

日時 2012/1/21（土曜） 10:00～12:20 終了予定

（昼食をご用意いたします）

場所 梅田毎日新聞ビル 毎日インテシオ 4 階 F 会議室

大阪府大阪市北区梅田 3 丁目 4-5 TEL:06-6346-8351

議事次第

進行役 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医長 古賀 政利

1. 10:00～ ご挨拶、研究協力施設のご紹介、および本研究班の今後の展望について（5分）
主任研究者 国立循環器病研究センター脳血管内科 部長 豊田 一則
2. 『心房細動を伴う脳梗塞・TIA 患者の抗凝薬選択と再発・出血合併症に関する前向き観察研究』
SAMURAI-NVAF の進捗状況（20分） 有廣 昇司
関連研究のご相談（10分） 豊田 一則
3. 『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』
主解析の結果報告（20分） 古賀 政利
分担研究テーマについて（10分） 佐藤祥一郎
4. 『急性期脳出血症例への抗凝療法再開に関する多施設共同観察研究』
経過（3ヶ月転帰）報告（20分） 大崎 正登
5. 『rt-PA 登録研究』（SAMURAI rt-PA registry）
サブ研究の進捗状況（10分） 豊田 一則、木村 和美先生
TAST2011 の情報提供（10分） 中川原譲二先生
6. 関連する国際共同研究（ATACH-II, EXTEND）の進捗状況（20分） 古賀 政利
7. その他（5分）
・事務連絡（平成 23 年度分担研究報告書について）
次回会議日程調整

議事録

参加者(敬称略、順不同)：

主任研究者(国立循環器病研究センター)	豊田 一則
自治医科大学 循環器内科	苅尾 七臣
中村記念病院 脳神経外科	中川原 譲二、上山 憲司
広南病院 脳血管内科	古井 英介
杏林大学 脳神経外科	塩川 芳昭
聖マリアンナ医科大学 神経内科	長谷川 素弘、秋山 久尚、熱海 千尋
(国)名古屋医療センター 神経内科	奥田 聡、久保 あゆ香
神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科	山上 宏、藤堂 謙一
川崎医科大学 脳卒中医学	木村 和美
(国)九州医療センター 脳血管内科	岡田 靖、脇坂 義信
みやぎ県南中核病院 神経内科	及川 崇紀
トヨタ記念病院 神経内科	伊藤 泰広
京都第二赤十字病院 脳神経内科	永金 義成
脳神経センター大田記念病院 脳神経内科	高松 和弘
熊本赤十字病院 神経内科	寺崎 修司
NHO 鹿児島医療センター 脳血管内科	中島 隆宏
国立循環器病研究センター 脳神経内科	長束 一行、梶本 勝文
事務局	古賀 政利、有廣 昇司、佐藤 祥一郎
(国立循環器病研究センター脳血管内科)	宮城 哲哉、大崎 正登、田中 瑛次郎
	岡田 卓也、坂本 悠記、徳永 梓、金井 治香

1. ご挨拶、研究協力施設のご紹介、および本研究班の今後の展望について

豊田：おはようございます。本日は足元の悪い中、朝早くからご参集いただきましてありがとうございます。この班会議、過去2回は名古屋、京都でしたので、久しぶりに大阪で行うこととなりました。今回よりオリジナルの先生方に加えてNVAF研究の研究協力を新たに6つの施設にお願いしました。研究協力者としてこの班に加わっていただくこととなりましたのでご紹介をさせていただこうと思います。みやぎ県南中核病院神経内科脳卒中センター 望月廣先生、トヨタ記念病院神経内科 伊藤泰広先生、京都第二赤十字病院脳神経内科 永金義成先生、脳神経センター大田記念病院脳神経内科 高松和弘先生、熊本赤十字病院神経内科 寺崎修司先生、国立病院機構鹿児島医療センター脳血管内科 中島隆宏先生に加わっていただきました。本日、みやぎ県南中核病院は及川崇紀先生にお越しいただきました。6つの協力施設を加えて、すでに動き始めたNVAF研究にしっかり患者様を登録して臨床に還元できるような成果を出したいと考えております。

本日は、まずNVAF研究のお話をさせていただきます。それから、前の3年間の班会議の積み残し課題であります脳出血の急性期の降圧研究の最終結果がでましたので、そのご報告、また、前の班から患者登録を引き継いでまいりました抗凝固療法再開研究についてもご説明させていただきます。登録は終了していますがt-PA研究のその後についてもお話しさ

させていただきます。前の班にならって、この班も NVAf と t-PA の 2 本の柱でやろうと kick-off のときには申しましたが、実際には NVAf 研究は患者登録が多く、また、直接は今回の班と関係ないのですが多くの先生方には ATACH-II にもご協力いただいております、新たに柱をたてて進めていくというのはなかなか困難と考えています。少なくとも一つはこの NVAf 研究の登録をしっかりと続けていこうと考えています。また後程、説明させていただきますが NVAf に関連した小さな研究を始められないかと考えております。本日はよろしく申し上げます。

2. 『心房細動を伴う脳梗塞・TIA 患者の抗凝固薬選択と再発・出血合併症に関する前向き観察研究』

スライド：SAMURAI-NVAf の進捗状況（20 分）有廣

*質疑応答・コメント

木村：J-MUSIC では心房細動の患者さんは一年後に 12%程度亡くなられているという結果があります。調査のアンケートに死亡、死亡原因を是非いれて調べたいと思います。

有廣：アンケートに反映するように検討します。

寺崎：RESCUE-JAPAN もそうでしたが観察研究で介入のないときは、院内に掲示すれば同意書はいらぬ、という判断をする場合がありますがいかがでしょうか？

古賀：各施設の倫理委員会の判断によると思います。

豊田：当院(国立循環器病研究センター)は前向きの予後調査を行いますので文書同意の形をとりました。個々の施設が掲示でよいという判断であればそれで構いません。

スライド：関連研究のご相談（10 分）豊田

*質疑応答・コメント

豊田：ダビガトラン内服中の出血事故に対して何らかの血漿製剤などの中和療法を試みられたご経験をお持ちのご施設はありますか？

寺崎：ダビガトラン内服中の外傷による頭蓋内出血患者に対して FFP を入れたが中和も十分にできず、血腫拡大して死亡されたという 1 例を経験しました。Circulation 誌にプロトロンビン製剤が、リバーロキサバンには有効であるが、ダビガトランには有効でないかもしれないという報告があったと思いますが、どうでしょうか？

豊田：その報告は、健常者に対して薬剤を投与して凝固マーカーがどう変わるかというもので、リバーロキサバンは APTT の値を是正できるが、ダビガトランでは難しかったというものであったと思います。逆に実験でダビガトランの出血にプロトロンビン複合体がよかったという報告もありますので、何とも言いかねるかと思います。先生のご施設ではルールを決めて新鮮凍結血漿を使用されましたでしょうか？

寺崎：そういうルールは決めていません。

岡田：動物実験の血中濃度の報告が Stroke 誌に最近出ましたが、それから計算すると 3 バイアルぐらいが適当であると矢坂先生がおっしゃっていました。(九州医療センターでは)もう少し多めに使用するよう準備しています。実際に使用した例はありません。

豊田：Circulation 誌の報告も 500 単位より多い量を使用しております。理論的にはそうかもしれませんが、逆にヒトに多量に使用することでの塞栓症の危険性もあります。500 単位にしばってトライアルをするという話ではありませんので、

場合によっては投与量を含めてそれぞれの施設の経験とその結果がどうであったかを調べる観察研究が適切とも思われます。ただし製剤は何か統一したほうがいいかと思いましたが、第9因子複合体を考えています。もし仮に、第9因子複合体を使用することを推奨して観察研究するとき倫理的・経済的に問題が出る施設はありますか？

木村：以前に同じような研究をしようとしたところ、自施設から保険適応が通っていない薬剤を使用する場合は医局の自己負担でやって下さいと言われました。班研究のほうでお金があるのであれば可能かもしれません。

豊田：症例数は多くないので研究費からの負担も考慮できますが、厚労科研は研究費を厚労科研費のみから出さなければならぬので現時点では決定できません。

中川原：自施設ではワーファリンについては、外科治療が前提となるような場合に中和薬剤を使用するというルールがあります。結果的に見て保存的にみた症例もあります。最近、ダビガトラン内服の出血を1例経験しました。血圧のコントロールだけで中和薬剤を使用することなく血腫の増大なく経過しました。ワーファリンについては、発症3時間は止血が困難であるというのは経験的にもわかっています。中和薬剤を投薬した場合によっては外科治療に移るという対応になります。経験は1例だけですが、ワーファリンとは対応が異なると思います。今後、血腫増大が止まらず困難であったという壁にぶち当たることがなければ、ダビガトラン内服の出血に必ず中和薬剤を使用しなければならないということはないかもしれません。

豊田：ワーファリンに比べれば、ダビガトランは効果が減弱するのは早いので、対応を待つことができる状態であれば大丈夫だと思われます。脳出血は1時間でも早く active bleeding を止めたほうがよいと思いましたがこのような形にしました。

山上：自施設ではこの研究について総合救急科が対応することとなります。このプロトコールで行った場合に消化管出血などについても登録しなければならなくなります。脳外科、神経内科だけでやるのであれば頭蓋内出血に限定した方がいいのではないのでしょうか？

豊田：脳に限定せずに書いていますが、この班を進めるとすれば、頭蓋内出血に限定するか、診療科の患者に限定するかのいずれかが適切と考えます。それぞれの施設のすべての科をカバーするのはこの研究班の権限外と思われる。脳外科、神経内科の範囲の中で、ということになると思われます。少なくとも第9因子製剤は使用しないで他の薬剤を積極的に使用するべきという意見がないのであれば、できれば多くの施設でのデータを集めたく思います。多施設でやる場合の研究計画書を考えて、またメールなどでやり取りをしたいと考えます。よろしくお願ひします。

3. 『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』

スライド：主解析の結果報告（20分）古賀

*質疑応答・コメント

苅尾：脈拍についてですが、脈拍が10増加すると38%程度血腫増大のリスクが上がると示されていました。ベースライン時に対して降圧療法中に増加したことを指しているのでしょうか、それともベースライン時の値のことでしょうか？

古賀：ベースライン時の値のみを今回は主解析で行っています。

苅尾：脈拍が上昇したり、高値であったりすることは、血腫の大きさと関連しているのではないかと思います。ベースライン時で血腫の大きさ別の解析をするということ、また、血圧が下がることによって反射性の交感神経亢進が起こって脈拍が上昇することが生じて、悪さをするかどうか、血腫の拡大、予後と関連しているのか、などを検討されてはいかがでしょうか？また、脈拍の変化と降圧との関連について検討されると、血圧、交感神経の観点からみても有用

な成績になるのではないかと思います。

古賀：血圧の変動については、まだ詳しいところ検討できていないですが、過去の研究、先生のご意見に照らし合わせて解析を進めていきたいと思っています。

山上：副次評価項目の転帰不良のところに手術を受けた患者がすべて含まれるということですが、この中で mRS 2-3 ではどれくらいありましたでしょうか？

古賀：3例がmRS 2-3、84例がmRS 4-6でした。

山上：手術を受けたかどうかにかかわらず、本当の予後は3か月後のmRSで評価するような気がします。手術をしなければmRS 4-6となっていたという判断でしょうか？

古賀：そうです。非常に判定が難しいと思いますが、悪い条件でかついい結果であったということを示した方が研究の価値は高まるのではないかと思います。

豊田：手術しないと内科治療だけでは症候増悪は防げなかったということから、症候増悪には手術例を入れたほうがいいと思いました。転帰については最初に決めていませんでした。

塩川：破壊性病変は症状回復の主たる目的となっていないので、手術例は悪化することが予想された群として解析したらいいと思います。

中川原：転帰不良例をのぞいたら、研究の成績はさらに良くなるのですか？

古賀：mRS 4-6は3例減って40%をきるくらいの成績となります。

中川原：保存的に見ている患者の比較ということになりますので、外科治療になった患者は転帰不良に入れなくていいように思います。ただし論文化する時にレフェリーが指摘してくるでしょう。

豊田：論文を慎重に書くときは両方のパターンを書けばいいと思いますが、メインテーブルにどちらを載せるかということの判断が難しいです。ご意見参考させていただいて事務局に持ち帰って検討します。

スライド：分担研究テーマについて（10分）佐藤

*質疑応答・コメント

豊田：サブ解析について、是非お願いしたいと思っています。それぞれのご施設で学会発表や論文化などに使っていただければと思います。前回のt-PA研究と異なり、アウトカムが総じて良好で症状の進行した例や血腫の拡大が思ったほど多くないという結果でした。中央事務局の方で評価項目と説明要因とを組み合わせると簡単に解析してみましたが思ったような結果が出ないかも知れません。最終ワークシートをそれぞれのご施設にお送りするときに、サブ解析のプランをご提示しますのでご考慮いただければと思います。現段階のことを述べますと、主論文は古賀がすでにDiscussionまで書き上げてまして、年度内に先生方にご校閲をお願いするようにします。この主解析の結果は昨年の中脳卒中学会で中間解析をシンポジウム発表させていただき、また昨年の高血圧学会で最終成績を発表させていただきました。今年の神経学会、ブラジリアでの会で発表させていただこうと考えています。サブ解析のなかで、皆様のおかげで厚労省の添付文書書き換えに繋がったということもありますので、ニカルジピンに関する解析は急いで中央事務局のほうでさせていただいて発表させていただけるようにしたいと思います。血圧と何かの相互作用を組み合わせるとすると、いろいろ結果が出てくると思います。バイタルサインだけでも脈拍の変動、ベースライン、血圧の変動、ベースライン、降圧幅などいろいろな切り口が考えられます。中央事務局のほうでデータ整理してからサブ解析の案を募らせていただきます。

4. 『急性期脳出血症例への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究』

スライド：経過（3ヶ月転帰）報告（20分）

大崎 正登

*質疑応答・コメント

長谷川：結果で、転帰不良に関連する因子が抗凝固療法非再開というのが示されていますが、これは症状が悪すぎて再開しなかったということですか？

古賀：それが原因であるかであるかの判定はわかりません。

刈尾：再開後に出血した2例について、心房細動がある場合に血圧の評価は難しいと思いますが、近々の血圧の状態、フォローアップの状態を詳細に示してはどうでしょうか？抗凝固療法中の血圧をどの程度で管理するかということは重要なことだと思います。

大崎：ぜひ検討したいと思います。

木村：いつ出血しましたか？症候性ですか？

大崎：1例は入院中、1例は退院後であったと記憶しています。2例とも症候性でした。

塩川：抗凝固再開の理由に血圧の管理を挙げているのが少なく感じます。脳外科医は抗凝固療法再開時に血圧にかなり注意します。外科と内科で感覚が違うような印象を持ちました。

古賀：事務局からリマインドしますのでデータの更新をよろしくお願いします。

5. 『rt-PA 登録研究』(SAMURAI rt-PA registry)

スライド：サブ研究の進捗状況（10分）豊田、木村和美先生

*質疑応答・コメント

古賀：ありがとうございます。最初このグラフをみたときに、きれいなグラフだと感じました。実際臨床現場の先生方にも、door to needle time をなるべく短縮しようとする努力につながるようなグラフだと思いましたが、皆様いかがでしょうか。

刈尾：非常に素晴らしい綺麗なグラフで感銘を受けました。NIHSS score と time の2つの要因をそれぞれ別にしても、同じ様な綺麗なグラフになるのでしょうか？

木村：それはなりません。時間は全くならないですし、NIHSS score は少し凸凹になります。これらを掛け合わせると綺麗になります。

刈尾：その解析をする際に、予後もしくは予後良好なものもしくは予後不良なもの、それぞれの項目を、time、NIHSS score、NIHSS time score を一つのモデルに入れたときに、掛け算したところが残ったら、相乗効果を生み出せるという多変量解析の方法があります。結果、 $1 + 1 = 2$ ではなく、3とか4とかいうインパクトが出れば、すごい結果になるんじゃないでしょうか。

豊田：発症前 mRS2-6 を除外した、五百数十例とかで検証してらっしゃるんですね。全体でこれだけ綺麗な結果が出ているので、あまり細かに分ける必要もないと思いますが、例えば前方系・後方系とか何かで検討はされてみたでしょうか？

木村：いえ、分けていません。

豊田：色々分けるとさらにクリアになるといったことはまだ検証はされていらっしゃらないでしょうか。

木村：やってみようと思います。

豊田：トータルで一番綺麗に出ているのでいじらなくていいのかもしれませんが、宜しくお願いします。

それからもうひとつ、ROC 解析ではどのスコアが一番が optimal とかそういうことは言えますでしょうか。

木村：多分 25 点ぐらいが一番そうなのだと思いますが、あまり意味がないかなと感じています。このグラフが全てではないかと考えています。

『TAST2011』(資料参照)

中川原：簡単に御報告させていただきます。日本からは古賀先生と森先生と僕しか行っていなくて、サムライのような感じで行って来ました。New York の ground zero の隣で学会がありまして、ちょっと印象深かったです。では、内容について解説させていただきます。

まずアメリカの stroke risk がどうなっているかという演題でしたが、高血圧の prevalence が下がり、DM が上がるというように、今後少し形が変わっていくのではないかとということが予測されています。それに関連して Hacke 先生も言っていました。WHO はこれまでは感染性疾患に力を入れてきましたが、昨年 9 月に new international agenda on non-communicable diseases (NCDs) という非感染性疾患として、日本でいうところの 4 疾患 5 事業の 4 疾患に相当するような cancer、cardiovascular disease and stroke、COPD、DM が非常に問題であり、軸足をそれらに移すということを決議したようです。WHO は各国にプログラムを要求するようになりますから、これから日本の医療もこの分野での shift が起こる可能性が高いといわれています。

Neurovascular Unit and Beyond という演題では、Dirnagl 先生は脳卒中に関しては central nerve system を超えた supersystem、immune、cardiovascular、endocrine これらとの関連をもう少し明確にする必要があるんじゃないか、お話されておりました。

また、Heiss 先生は penumbra についての新しい考え方を報告しておりました。虚血の損傷メカニズムには、direct injury、secondary injury、delayed injury があるとされており、シエマを載せていますが、新たに mini core が集簇して、mini penumbra を徐々に侵し、最終的に core、penumbra になっていくという説を報告されております。これは journal of cerebral blood flow & metabolism の今年の 31 巻に del Zoppo 先生が共著で heterogeneity in the penumbra という箇所です述べています、是非参照して頂きたいですね。従来の penumbra、core の考え方の中に mini core、mini penumbra という考え方が出来てきたということです。

次に、Lo 先生は How early tissue injury and intervention promote tissue recovery という演題でグリアと関連する neurovascular unit という考え方があり、注目点に値するというをお話されております。

2 日目に参りますが、hot topic にも取り上げられていた basilar occlusion の治療に関して、フィンランドの先生が述べておりましたが、急性発症であれば 12 時間、progressing basilar occlusion であれば 48 時間以内に iv rt-PA と ia thrombolysis を行う治療について報告されておりました。その結果は非常にある意味 reasonable でした。日本ではこんな数字を出している人はいませんが、今後参考にしなければならぬかもしれません。それから、BASICS という trial が現在行われておりますが、同じく、iv thrombolysis と ia thrombolysis の bridging protocol で basilar artery の occlusion に対応していくという研究がありました。

続いて、SESSION II では how to make acute intervention more widely available という演題で、Donnan 先生が、第一は再開通率をどう上げるか。第二番目には therapeutic time window をどうやって広げるのか、ということをお話されておりました。これは imaging を使えば、時間を稼げるという現在行われている臨床研究に関連します。第三番目としては symptomatic ICH をどう減らすか。これに関連して low dose rt-PA 療法に関する ENCHANTED という臨床研究の話が出て参りました。

古賀：0.6 mg/kg vs 0.9 mg/kg の研究ですね。

中川原：日本にも offer があったとかないか聞いています。prehospital management という演題は、血栓溶解療法の課題についてでした。それから Evolution of tissue injury という SESSION では、Kaste 先生が co-chair をやっておられますが、P2Y12 レセプターが microglia の向きを drive しているのではないかという研究結果を発表しています。逆にプラビックスを投与すると、全くグリアが動かなくなるようです。グリアが positive に働くのか、negative に働くのかまだわかりませんが、BBB を構成する一つの要素というのが分かってきましたので、今回の研究結果を受け、どうしたらよいかと考えさせられました。次の演題では、rt-PA には MMP-9 や 2 のような metalloproteinase の放出を増悪するという問題がありますが、発症から 4.5 時間後に rt-PA+glibenclamide を使用すると、脳浮腫が減少し、予後が改善されたということが報告されており、これも注目に値します。

森先生は 0.6mg/kg rt-PA の臨床試験の根拠について、J-ACT、J-ACT2、J-MARS 含めて、発表されておりました。過去には多少冷ややかな印象もありましたが、今回はみなさん positive な印象を示しており、欧米の先生たちが、むしろ positive な見解を表明するようところが大きく変わったところだと思いました。

それから、Alexandrov は CLOTBUSTER の phase 3 について発表しており、今後の結果報告が注目されます。Hacke 先生は mismatch approach について、お話されております。時間を稼ぐために mismatch approach があるわけではなくて、早い時期でもダメな場合もあるわけなので、早い時期にこそむしろ注目すべきなのではないかと言っておられました。それから古賀先生は SAMURAI registry の話で DWI-ASPECTS の話をされておりました。これも反響のあるレスポンスがあり、非常に positive に日本の研究が受け入れられているように感じました。

最後に Kaste 先生はフィンランドの現状を報告していますが、非常に驚いたのは、過去 6 カ月、2011 年の最初の 6 カ月に 181 例の rt-PA 投与を行い、その前年度は年間 311 例の rt-PA をおこなっているようですが、94%がなんと 1 時間以内に病院に到達しており、そして door to needle time が 20 分だということだそうです。この数字をみせつけられますと、日本の rt-PA の現状はどうしたものかと、体制の違いを強く印象づけられました。とにかく迅速な対応は驚くべきものがあって、しかも脳卒中虚血患者の 31%に rt-PA を投与されているという現状ですので、日本の医療の中にどうしたらいいか、考えなきゃいけないと思いました。

次回の TAST2012 は WSC がブラジルで、前後にアルゼンチンのブエノスアイレスでやると Kaste 先生がおっしゃってました。刺激にあふれている会ですので、是非参加してみてください。

古賀：世界の all cast が参加されているようなすごい会で、非常に緊張して発表させて頂きました。少し補足なんですけど、最近行われていた大規模な研究についてですが、例えば IST3 が登録終了し、恐らく今回の ISC で結果が報告されるのではないかと思います。これは発症から 4.5 時間-6 時間後とか高齢者とかヨーロッパライセンスの適応外の症例に対してのデータがどうなっているかをみている研究のようです。

IMS3 は Broderick が中心に行っている研究で、rt-PA 療法のみでいくか、インターベンションを追加するのか、randomization しています。900 例の登録ですが、順調に登録されており、恐らく数年後に結果が出るのではないかと思います。あと、CLOTBUSTER という Alexandrov がやっている試験は、今回 NIH に提出し、承認まで最終段階だと彼は言っておりました。今までは TCD をつけるだけで、あまりブラインドになっていないようなデータでしたが、有効性があるのではないかという結果で、2004 年 NEJM に掲載されましたが、今度は device が改善され、頭にカパッと装着するだけで血管を同定し、超音波を照射することが出来るようになりました。完全にブラインドでランダム化出来るようです。

豊田：いい機会なので皆様にお尋ねしたいのですが、ENCHANTED はオーストラリアの Craig S Anderson 教授が主任ですが、現実には有馬先生が運営をやっている試験です。簡単にお話すると、rt-PA は 0.6mg/kg、0.9mg/kg どちらがいいか、1 時間以内に sBP 140mmHg 以下まで下げてしまうのと、sBP 140-180mmHg にするのとどちらがいいのかとい

う two-by-two の試験です。有馬先生から打診を受けていますが、日本では rt-PA 療法は 3 時間以内しか認められていないため、将来 4.5 時間まで延長されれば ENCHANTED への参加を検討しようかと考えておりました。しかし、他にも trial が計画されており、実際になかなか大変だと思います。0.9mg/kg は日本では使えないので参加出来るかはともかく、日本は血圧の arm のみの参加でもよいと話していますが、いかがでしょうか？

岡田：sBP 140mmH 以下にすることで、3 カ月後の mRS を primary endpoint にしているのですか？それとも出血ですか？

豊田：3 ヶ月後の clinical outcome です。またご相談をさせて頂くかもしれませんので宜しくお願いします。

6. 関連する国際共同研究 (ATACH- II、EXTEND) の進捗状況

スライド：古賀

* 質疑応答・コメント

豊田：ATACH- II の話は本来研究の母体が厚労科研ではありませんので、ここで話すべきではないと思いましたが、多くの施設の先生方が重複されておりますので、御報告させて頂きました。まだ確定はしておりませんが、他の研究の先生方を含めた会議を開くべきかと思えます。何度も会議を開くと大変でしょうから、例えば脳卒中学会の期間などで 1 時間でも会議を開くことが出来ればと考えています。また近日中にご連絡致しますので宜しくお願い致します。

EXTEND については、直接関係のない先生が多い状況ですが、コアのメンバーがこの班に多くいらっしゃいましたのでご報告申し上げました。RAPID を使った mismatch の検出が出来ないことには、この試験の意義がなくなりますので、このような日本の独自案でも RAPID が使えるのかどうかというところにまず精力を置いていこうと思っています。今後は、多分施設の組み換えや増やすといったことも考えなければいけないかと思えますので、またご相談することがあろうかと思えます。

7. その他

古賀：例年どおり、研究報告書というものを作成していくこととなります。事務局として考えておりますのは、各分担研究の施設の先生方には事務局で定型の文書を作成し、登録人数などの各施設の情報を入力して提出して頂きたいと考えております。対象研究はメインは SAMURAI NVAF 研究ですが、ICH 降圧研究、ICH 抗凝固薬再開研究なども記入して頂いたものを提出して頂くということを考えておりますので宜しくお願い致します。報告書の時期に関しましては、まだ通知がされているわけではありませんが、他の研究班からの情報からは、だいたい 3 月いっぱい提出の期限とすべきではないかと考えております。

豊田：最後に来年度の第一回班会議の日程を、先生方の予定を確認した上で決めて行きたいと思えます。内容についてはまだ何にするかは決めておりませんが、3 つのパターンを考えております。

第 1 案としては純粋に班会議だけ開く、これは金曜日の午後が一番先生方のご都合がつきやすいのではないかと考えております。第 2 案としては関連企画として、例えば市民公開講座をつけるというものですが、金曜日でも土曜日でも良いかと考えております。第 3 案は学会にあわせるというものがありますが、5 月 23 日、24 日、25 日に日本神経学会が東京でありますので、この期間にあわせて開催することも考えております。神経学会につきましては、主催の慶応大学の方にはまだ交渉はしておりませんが、案として考えております。第 1 案としますと、4、5 月の上旬は新年度でお忙しいかと思

いますし、実は5月25日から6月29日は私が金曜日は全て学会出張となっております。事務局の都合ですが、7月13日(金)が一番良いかと思っております。代替日は7月20日(金)です。今の段階で7月13日(金)の出席が困難であるという先生はいらっしゃいますでしょうか。

木村：日本心臓インターベンション学会、日本病院脳神経外科学会があります。

豊田：7月20日は福岡で、動脈硬化学会が開催されておりますが、ご都合の悪い先生はいらっしゃいますでしょうか。では、金曜日の場合は7月20日を第1案に考えたいと思います。他の企画も開催する場合には、早めにご連絡致します。

古賀：これで本日用意致しました議題は終了致しました。

豊田：本日は土曜日の午前という、集まり頂きにくい時間にお集まり頂きありがとうございました。オリジナルの先生には引き続きお世話になっておりますが、新たに加わりました6つの施設の先生方、どうぞ宜しくお願い致します。また年度末にむけて、色々な書類などお手を煩わせるかと思いますが、宜しくお願い致します。引き続きこの班のご協力お願い致します。本日はありがとうございました。

関連国際学会参加報告書

急性期脳卒中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

□XX. European Stroke Conference□

会期：2011/5/24-27

会場：ドイツ、ハンブルグ

概要：欧州各国の持ち回りで毎年開催され、今回で20回目を迎える。本研究班の研究主題である抗血栓療法、危険因子管理を始め、脳卒中のとくに内科治療を中心とした多くの演題が発表された。

本研究班の関与：主任研究者の豊田は、本学会の学術委員であり、口演およびポスターセッションの座長を務めた。また所属施設の rt-PA 静注療法施行成績を演題発表した。

本研究班からは、2009、2010年の学会に続けて、研究成果の発表を行った。共同研究者の古賀は、SAMURAI-ICH 研究の中間解析結果を発表した。研究協力者の野田（名古屋医療センター）は、SAMURAI rt-PA Registry のエダラボンと治療成績の関連を発表した。

□2nd Hong Kong Neurological Congress cum 24th Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Neurological Society□

会期：2011/10/28-30

会場：香港

概要：欧州の神経内科医を中心とした学会年次集会で、今回で24回目を迎える。

本研究班の関与：主任研究者の豊田が招請講演者として招かれ、東アジア人に多い病態である頭蓋内動脈狭窄症に対する抗血栓療法、危険因子管理などの内科治療法を発表した。

□Thrombolysis and Acute Stroke Treatment (TAST) in 2011□

会期：2011/12/1-3

会場：米国 ニューヨークシティー

概要・本研究班の関与：資料 5-k で古賀が詳述しており、ここでは割愛する。

□International Stroke Conference 2012□

会期：2012/2/9-11

会場：米国、ニューオーリンズ

概要：米国心臓協会／米国脳卒中協会が主催する学会で、今回は新規抗凝固薬、新規脳血栓回収治療などを主題とする演題が多く発表された。

本研究班の関与：主任研究者や、共同研究者・研究協力者の多くが出席し、所属施設の演題発表や聴講を行った。関連研究である国際共同臨床試験 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II の研究者会合が開かれ、豊田が発表した。

II. 分担研究報告

「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」
分担研究報告書

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
分担研究者 荻尾七臣 自治医科大学内科学講座循環器内科学 教授

研究要旨

本研究班では、平成 23 年度に以下の課題 1,2 に関する多施設共同研究を企画、開始し、また課題 3,4 に関する多施設共同研究の患者登録、追跡を厚労科研「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」からの継続研究として行った。

課題 1：非弁膜症性心房細動（NVAF）を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）患者への抗凝固療法選択と治療成績

課題 2：新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する止血治療

課題 3：超急性期脳出血への降圧療法

課題 4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開
各研究への当施設の関与を纏める。

【課題 1：NVAF を有する急性期脳梗塞・TIA 患者への抗凝固療法選択と治療成績】

A. 研究目的

NVAF 患者の脳梗塞発症予防として、2011 年に直接トロンビン阻害薬ダビガトランが、2012 年 1 月には Xa 阻害薬リバーロキサバンが相次いで国内承認され、抗凝固療法の選択肢が拡大した。NVAF を有する急性期脳梗塞・TIA 患者におけるこれらの新薬を含めた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解明する。

B. 研究方法

研究参加 10 施設と班友 6 施設へ発症 7 日以内に入院した、NVAF を有する急性期脳梗塞・TIA 症例を前向きに登録する。対象症例を退院時点（ないし外来での治療開始時点）でデータを登録し、さらに 2 年後まで追跡する。3 か月後、1 年後、2 年後、およびイベント（脳梗塞などの虚血イベント、頭蓋内出血などの出血イベント）発症時の調査項目を登録する。

（倫理面への配慮） 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。暗号化しセキュリティーが確保されたデータベースを WEB 上に構築し、さらに匿名化したデータを登録することで個人情報を厳守する。

C. 研究結果

なし

【課題 2：新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する止血治療】

A. 研究目的

前述のダビガトラン、リバーロキサバンに加えて、下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制の適応で 2011 年に Xa 阻害薬エドキサバンも薬事承認されたが、これらの新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する迅速中和治療は、いまだ確立していない。ワルファリンにおける中和治療として汎用される血液製剤を用いた止血治療の、新規抗凝固薬関連出血への効果を解明するために、治療を受けた患者の観察研究を行う。

B. 研究方法

ダビガトラン内服中に発症した重症出血合併症に対して、プロトロンビン複合体製剤（PCC 製剤）を用いて止血治療を受けた全患者を対象に、研究参加 10 施設と班友 6 施設で観察研究を行う。より適切な指針が発表されるまでは、PPSB-HT 「ニチャク」原則として 1000 単位を単回静注投与する。

（倫理面への配慮） 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。調査票は研究責任者によって管理され、個人情報厳守する。

C. 研究結果

研究計画書を倫理委員会に申請中（申請予定）である。今後、他の新規抗凝固薬に関連した重症

出血合併症への中和治療についても、観察研究を行う予定である。

【課題 3：超急性期脳出血への降圧療法】

A. 研究目的

急性期脳出血への降圧目標や降圧薬の妥当性、降圧法の安全性を多施設共同前向き観察研究により証明する。

B. 研究方法

発症3時間以内に静注による降圧療法を開始された急性期脳出血例を前向きに登録し、追跡する。降圧薬はニカルジピンを用い、目標収縮期血圧を120~160 mmHgに設定して24時間継続する。主要評価項目は、治療開始から72時間後の症状進行と24時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用出現である。

(倫理面への配慮) 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。個人データを匿名化し、個人情報厳守する。

C. 研究結果

中央事務局による主解析結果を待って、サブ解析研究を始める予定である。

【課題 4:急性期脳出血患者への抗凝固療法再開】

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

ワルファリン内服中に発症した急性期脳出血例を前向きに登録し、追跡する。調査項目は、脳出血入院時の性状、抗血栓療法再開の有無と再開時期、再開の判断根拠、再開時の薬物選択、再開に関連する有害事象、3ヵ月後、1年後の転帰等である。

(倫理面への配慮) 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。個人データを匿名化し、個人情報厳守する。

C. 研究結果

なし

D. 考察

脳出血超急性期における降圧療法については、ガイドライン上でもグレードC1のレベルとされており、降圧療法により予後の改善や血腫の増大の抑制の可能性があるとされているもののエビデンスとしては不十分である。更に、臨床現場で最も使用される降圧薬注射薬のニカルジピンは、

脳血管拡張により脳圧亢進を引き起こすため慎重投与することになっており、臨床医は使用の際、常に使用判断の決定に悩まされている。本研究は、この脳出血超急性期の治療のグレーゾーン部分を解明できる可能性がある。

E. 結論

本研究結果を得ることで、脳出血超急性期における降圧療法の意義を証明することができる。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

G. 研究発表

1. 学会発表

(1) 第34回日本高血圧学会総会 2011年10月20-22日(宇都宮)

1. 志水元洋, 苅尾七臣 他6名:降圧薬治療による、睡眠中血圧の低下と血漿BNP低下との相関関係。
2. 福富基城, 苅尾七臣 他4名: Differential effects of strict blood pressure lowering by losartan/hydrochlorothiazide combination therapy and high-dose amlodipine monotherapy on microalbuminuria: the ALPHABET study. (Late-Breaking Session 1)
3. 福富基城, 苅尾七臣 他3名: 高齢者高血圧患者における上腕動脈径と左室心筋重量との関連
4. 江口和男, 苅尾七臣 他3名: 糖尿病合併高血圧患者におけるARBベースの積極的降圧療法は降圧度とは関係なく血管内皮機能、augmentation indexを改善する
5. Eguchi K, Kario K 他2名. Comparison of Clinic and Ambulatory Blood Pressure variability as Predictors for Cardiovascular Events in patients with Hypertension.
6. 松井芳夫, 苅尾七臣 他3名: 高血圧患者におけるHome Arterial Stiffness Index (HASI)の臨床的意義
7. 星出 聡, 苅尾七臣 他6名: 高血圧治療における高感度心筋トロポニンTの変化
8. 柴崎誠一, 苅尾七臣 他3名: 1機会における3回連続測定間の血圧変動性と高血圧臓器障害との関連
9. 小森孝洋, 苅尾七臣 他4名: 減塩意識の高い患者では塩分排泄量と血圧レベルが相関する

(2)第 75 回日本循環器学会年次学術集会 2011
年 8 月 2-3 日 (横浜)

1. Eguchi K, Kario K 他 4 名. Angioplasty for Peripheral Artery Disease has Cardio-renal Protective Effects by Reducing the Carotid Augmentation Index.
2. Eguchi K, Kario K 他 4 名;on behalf of the J-TOP Study Group. A Bedtime Dose of ARB is Useful in Reducing Urinary Albumin by Improving Baroreflex Sensitivity: The J-TOP Study.
3. Hoshide S, Kario K 他 5 名. The clinical implication of home Blood Pressure Variability as Therapeutic Target: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study
4. Nagai M, Kario K 他 3 名. Is Visit-to-visit Pulse Pressure Variability Associated with Carotid Artery Measures in the High-Risk Elderly of Cardiovascular Disease?
5. Nagai M, Kario K 他 3 名. Visit-to-visit Blood Pressure Variations: New Independent Determinants for Kidney Function in the High-risk Elderly of Cardiovascular Disease
6. Yano Y, Kario K 他 2 名. Synergistic effect of chronic kidney disease and high circulatory norepinephrine level on stroke risk in Japanese hypertensive patients.
7. Yano Y, Kario K 他 3 名. The cerebrovascular risk of high 24-hour blood pressure is greater in lean rather than obese subjects among Japanese older hypertensive patients.

(3)American Heart Association.Scientific Sessions 2011. Orland, USA, Nov.12 -16, 2011.

1. Eguchi K, Kario K 他 2 名. Comparison of Clinic and Ambulatory Blood Pressure Variability as Predictors for Cardiovascular Events in Patients with Hypertension
2. Eguchi K, Kario K 他 3 名. Short Sleep Duration and Glycemic Control Have Synergic Effect on Cardiovascular Events in Hypertensive Patients
3. Yano Y, Kario K 他 2 名. Usefulness of Home and Ambulatory Blood Pressure

Changes in Assessing the Change of Cardiovascular Biomarkers During Anti Hypertensive Treatment.

4. Hayakawa M, Kario K 他 3 名. Left ventricular mass index is a useful predictor of cognitive impairment independently of 24-hour and nocturnal blood pressure in middle-aged and older hypertensive patients.

(4)Annual Scientific Meeting and Exposition, American Society of Hypertension,26th, New York City, USA, May 21-24, 2011.

1. Ishikawa J, Kario K 他 3 名. Relationship between the reduction of left ventricular mass index and the changes in sleep blood pressure with sodium restriction and/or diuretic treatment.
2. Eguchi K, Kario K 他 4 名;on behalf of the J-TOP Study Group. A Bedtime Dose of ARB Reduces Urinary Albumin Excretion via the Improvement of Baroreflex Sensitivity - The J-TOP study -
3. Eguchi K, Kario K 他 3 名. Short sleep duration is an independent predictor of stroke events in elderly hypertensive patients
4. Yano Y, Kario K 他 4 名. Additional impact of morning hemostatic risk factors and morning blood pressure surge on stroke risk in older Japanese hypertensive patients.
5. Sakata K, Kario K 他 3 名. Regional Differences in Hypertensive Cardiovascular Remodeling Between Fishing and Farming Communities in Japan.

(5)European Meeting on Hypertension,21th. Milan, Italy, June 17-20, 2011.

1. Hoshide S, Kario K 他 5 名. High sensitive cardiac troponin T is useful for stratification of hypertensive treatment
2. Kario K. Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Measurement
3. Kario K. ABPM in Special Populations:The elderly Isolated systolic hypertension;baroreflex failure; siesta dip; sleep peculiarities; recommendations
4. Kario K. Scientific Session:Morning

surge in blood pressure-Evidence and
Perspectives ESH Working Group on
Blood Pressure Monitoring

2. 論文発表
別紙記載

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

「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」
分担研究報告書

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
分担研究者 中川原 譲二 中村記念病院脳神経外科 診療料本部長

研究要旨

本研究班では、平成 23 年度に以下の課題 1,2 に関する多施設共同研究を企画、開始し、また課題 3,4 に関する多施設共同研究の患者登録、追跡を厚労科研「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」からの継続研究として行った。

課題 1：非弁膜症性心房細動（NVAf）を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）患者への抗凝固療法選択と治療成績

課題 2：新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する止血治療

課題 3：超急性期脳出血への降圧療法

課題 4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開
各研究への当施設の関与を纏める。

【課題 1：NVAf を有する急性期脳梗塞・TIA 患者への抗凝固療法選択と治療成績】

A. 研究目的

NVAf 患者の脳梗塞発症予防として、2011 年に直接トロンビン阻害薬ダビガトランが、2012 年 1 月には Xa 阻害薬リバーロキサバンが相次いで国内承認され、抗凝固療法の選択肢が拡大した。NVAf を有する急性期脳梗塞・TIA 患者におけるこれらの新薬を含めた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解明する。

B. 研究方法

研究参加 10 施設と班友 6 施設へ発症 7 日以内に入院した、NVAf を有する急性期脳梗塞・TIA 症例を前向きに登録する。対象症例を退院時点（ないし外来での治療開始時点）でデータを登録し、さらに 2 年後まで追跡する。3 か月後、1 年後、2 年後、およびイベント（脳梗塞などの虚血イベント、頭蓋内出血などの出血イベント）発症時の調査項目を登録する。

（倫理面への配慮） 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。暗号化しセキュリティーが確保されたデータベースを WEB 上に構築し、さらに匿名化したデータを登録することで個人情報厳守する。

C. 研究結果

当院倫理委員会において平成 23 年 10 月 20 日付けで承認された。3 月 31 日現在、登録症例数は、0 例である。

【課題 2：新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する止血治療】

A. 研究目的

前述のダビガトラン、リバーロキサバンに加えて、下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制の適応で 2011 年に Xa 阻害薬エドキサバンも薬事承認されたが、これらの新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する迅速中和治療は、いまだ確立していない。ワルファリンにおける中和治療として汎用される血液製剤を用いた止血治療の、新規抗凝固薬関連出血への効果を解明するために、治療を受けた患者の観察研究を行う。

B. 研究方法

ダビガトラン内服中に発症した重症出血合併症に対して、プロトロンビン複合体製剤（PCC 製剤）を用いて止血治療を受けた全患者を対象に、研究参加 10 施設と班友 6 施設で観察研究を行う。より適切な指針が発表されるまでは、PPSB-HT 「ニチャク」原則として 1000 単位を単回静注投与する。

（倫理面への配慮） 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。調査票は研究責任者によって管理され、個人情報を

厳守する。

C. 研究結果

研究計画書を倫理委員会に申請中（申請予定）である。今後、他の新規抗凝固薬に関連した重症出血合併症への中和治療についても、観察研究を行う予定である。

【課題 3：超急性期脳出血への降圧療法】

A. 研究目的

急性期脳出血への降圧目標や降圧薬の妥当性、降圧法の安全性を多施設共同前向き観察研究により証明する。

B. 研究方法

発症 3 時間以内に静注による降圧療法を開始された急性期脳出血例を前向きに登録し、追跡する。降圧薬はニカルジピンを用い、目標収縮期血圧を 120~160 mmHg に設定して 24 時間継続する。主要評価項目は、治療開始から 72 時間後の症状進行と 24 時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用出現である。

（倫理面への配慮） 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。個人データを匿名化し、個人情報厳守する。

C. 研究結果

当施設での最終登録症例数は、21 例であり、3 か月後の最終観察も完遂した。中央事務局による主解析結果を待って、サブ解析研究を始める予定である。

【課題 4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開】

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

ワルファリン内服中に発症した急性期脳出血例を前向きに登録し、追跡する。調査項目は、脳出血入院時の性状、抗血栓療法再開の有無と再開時期、再開の判断根拠、再開時の薬物選択、再開に関連する有害事象、3 か月後、1 年後の転帰等である。

（倫理面への配慮） 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。個人データを匿名化し、個人情報厳守する。

C. 研究結果

当施設での最終登録症例数は、7 例であり、現在登録症例の追跡を行っている。来年度に最終観察を終える予定である。

D. 考察

課題 1：全脳梗塞の 3 分の 1 を占める心原性脳塞栓症では、75% の患者に NVAF が認められ、その再発率は、他の病型よりも高いことが知られている。NVAF 患者の脳梗塞発症予防では、抗凝固療法の継続が重要であるが、これまでのワルファリンのみによる再発予防では、薬剤の使用率の低さに加え高い出血イベントが問題であった。しかし、NVAF 患者の脳梗塞発症予防薬として、2011 年に直接トロンビン阻害薬ダビガトランが、2012 年 1 月には Xa 阻害薬リバーロキサバンが相次いで国内承認され、抗凝固療法の選択肢が拡大した。これらの新薬を含めた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解明することは、脳梗塞再発予防のための抗凝固療法の適正化に大きく貢献するものと考えられる。

課題 2：当院では、脳出血を発症する患者の 17% に抗血栓薬の服用が確認され、抗血栓薬のうちワルファリン服用者は、その 3 分の 1 を占めている。ワルファリンを服用していた患者の転帰は不良で、脳卒中データバンク 2009 によると、退院時の mRS 0~2: 23.3%, 3: 5.7%, 4~5: 39.8%, 6: 31.1% で、抗血栓薬なしの場合 (mRS 0~2: 36.2%, 3: 10.4%, 4~5: 38.6%, 6: 14.8%) に比較して明らかに不良である。ワルファリンにおける中和治療として汎用される血液製剤を用いた止血治療、新規抗凝固薬関連出血への効果を解明することは、抗凝固薬服用患者の脳出血発症後の治療管理方法を標準化する上で極めて重要である。

課題 3：超急性期脳出血では、発症から 6 時間までの間は 15~38% の症例で脳内血腫が増大することが報告され、脳内血腫の増大は、死亡率の上昇や機能的転帰の悪化をもたらす独立した危険因子であることが明らかにされている。高血圧性脳内出血の初期治療における厳重な血圧管理は、脳内血腫の増大を防ぐことなどにより予後の改善をもたらす可能性がある。脳出血急性期（発症 6 時間以内）の降圧効果に関する randomized pilot trial として行われた INTERACT 研究では、収縮期血圧 140 mmHg を目標血圧とした強化治療群では、収縮期血圧 180 mmHg を目標血圧と

した標準治療群に比べて、発症 24 時間後の血腫増大が軽減した。また、強化治療群では、神経症状の増悪や合併症は見られなかったが、転帰の改善は明らかではなかった。同様に ATACH 研究でも、急性期脳出血に対する急速な降圧が安全であることが確認されたが、降圧の強化治療が転帰を改善するかどうかは不明である。本登録研究により、発症 3 時間以内に静注による降圧療法を開始された急性期脳出血例の血腫増大の軽減効果と転帰改善効果が検討され、降圧療法の意義が確認されるものと考えられる。

課題 4：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の再開については、これまで臨床研究がほとんど行なわれていないため、コンセンサスすらないのが現状である。本研究により、登録患者の入院時の症状、抗血栓療法再開の有無と再開時期、再開の判断根拠、再開時の薬物選択、再開に関連する有害事象、3 ヶ月後、1 年後の転帰などが検討され、脳出血を発症した患者の抗血栓療法の再開に関する標準的手順の確立が期待される。

E. 結論

新規抗凝固薬の登場により、NVAf 患者の脳梗塞発症予防のための抗凝固療法の選択肢が広がったが、各薬剤の治療成績に基づく適正化が必要となる。また、新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する止血治療を検討することは、抗凝固薬服用患者の脳出血発症後の治療管理方法を標準化する上で極めて重要である。一方、脳出血の治療管理では、超急性期脳出血に対する降圧治療の意義の確立、急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する標準的手順の確立が期待される。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

G. 研究発表

1. 学会発表

なし

2. 論文発表

中川原譲二：rt-PA 適正治療指針。
脳と循環 16: 31-35, 2011

中川原譲二：脳血管障害合併高血圧の降圧戦略。
循環 plus 11: 7-9, 2011

中川原譲二：脳出血。病気と薬 パーフェクト
BOOK 2011) 南山堂、東京、(薬局 増刊号
Vol.62 No.4) 906-910, 2011

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

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
分担研究者 古井 英介 広南病院脳血管内科 部長

研究要旨

本研究班では、平成23年度に以下の課題1,2に関する多施設共同研究を企画、開始し、また課題3,4に関する多施設共同研究の患者登録、追跡を厚労科研「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」からの継続研究として行った。

課題1：非弁膜症性心房細動（NVAF）を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）患者への抗凝固療法選択と治療成績

課題2：新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する止血治療

課題3：超急性期脳出血への降圧療法

課題4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開
各研究への当施設の関与を纏める。

【課題1：NVAFを有する急性期脳梗塞・TIA患者への抗凝固療法選択と治療成績】

A. 研究目的

NVAF患者の脳梗塞発症予防として、2011年に直接トロンビン阻害薬ダビガトランが、2012年1月にはXa阻害薬リバーロキサバンが相次いで国内承認され、抗凝固療法の選択肢が拡大した。NVAFを有する急性期脳梗塞・TIA患者におけるこれらの新薬を含めた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解明する。

B. 研究方法

研究参加10施設と班友6施設へ発症7日以内に入院した、NVAFを有する急性期脳梗塞・TIA症例を前向きに登録する。対象症例を退院時点（ないし外来での治療開始時点）でデータを登録し、さらに2年後まで追跡する。3か月後、1年後、2年後、およびイベント（脳梗塞などの虚血イベント、頭蓋内出血などの出血イベント）発症時の調査項目を登録する。

（倫理面への配慮） 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。暗号化しセキュリティが確保されたデータベースをWEB上に構築し、さらに匿名化したデータを登録することで個人情報を厳守する。

C. 研究結果

当院倫理委員会において平成23年9月5日付で承認された。4月11日現在、登録症例数は、〇〇例である。

【課題2：新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する止血治療】

A. 研究目的

前述のダビガトラン、リバーロキサバンに加えて、下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制の適応で2011年にXa阻害薬エドキサバンも薬事承認されたが、これらの新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する迅速中和治療は、いまだ確立していない。ワルファリンにおける中和治療として汎用される血液製剤を用いた止血治療の、新規抗凝固薬関連出血への効果を解明するために、治療を受けた患者の観察研究を行う。

B. 研究方法

ダビガトラン内服中に発症した重症出血合併症に対して、プロトロンビン複合体製剤（PCC製剤）を用いて止血治療を受けた全患者を対象に、研究参加10施設と班友6施設で観察研究を行う。より適切な指針が発表されるまでは、PPSB-HT「ニチャク」原則として1000単位を単回静注投与する。

（倫理面への配慮） 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。調査票は研究責任者によって管理され、個人情報厳守する。

C. 研究結果

研究計画書を倫理委員会に申請予定である。今後、他の新規抗凝固薬に関連した重症出血合併症への中和治療についても、観察研究を行う予定である。