

### 【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、13 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】

#### 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 ヶ月後、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、8 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

6 年前のアルテプラザーゼ静注療法の承認に始まり、急性期脳梗塞治療用医療機器である Merci リトリーバーおよび Penumbra システム、新規経口抗凝固薬のダビガトラン、リバーロキサバ

ンが相次いで承認されている。急性期脳卒中の治療法の変化に伴って、日本人のデータをまとめ、問題点を把握し、課題解決につなげるため、このような多施設共同研究の重要性は今後ますます大きくなると考える。

#### E. 結論

急性期脳卒中を対象とした多施設共同研究の重要性を鑑みて、今後も積極的に取り組んでいく予定である。

#### 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

第 52 回日本神経学会総会 2011 年 5 月 20 日  
古井英介他 アルテプラザーゼ静注療法開始 24 時間以内の抗血栓療法：SAMURAI rt-PA Registry

##### 2. 論文発表 なし

#### 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杏林大学付属病院の取り組み  
分担研究者 塩川芳昭 杏林大学医学部 脳神経外科教授 脳卒中センター長

**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17日付けで承認された。3月3日現在、登録症例数は、5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中である。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、個人情報を厳守する。

#### C. 研究結果

当施設での最終登録症例数は、12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、個人情報を厳守する。

#### C. 研究結果

当施設での最終登録症例数は、2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

杏林大学における脳卒中診療は脳神経外科、神経内科、リハビリテーション科が中央施設としての脳卒中センターに参加する形で包括的かつ一元的に実施されている。その診療形態と臨床研究の遂行は、なお試行錯誤的要素があり、また次世

代の脳卒中診療専従者の育成まで視野にいたした活動は未だ十分とはいえないが、本班研究への参加を通して班研究課題の達成と組織の強化が具現できるものと考えている。

#### E. 結論

杏林大学脳卒中センター(脳神経外科、神経内科、リハビリテーション科)における平成23年度の本研究に関連する研究内容と、脳卒中全般に関連する研究の実績をまとめ報告した。

#### 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. 神山裕司, 八並光信, 高橋秀寿, 東條友紀子, 西垣有希子, 西山和利, 松本由美, 千葉厚郎, 塩川芳昭: 脳卒中急性期におけるSIAS下肢運動項目とc-FIMを用いた移動・移乗能力の予後予測. 第2回日本ニューロリハビリテーション学会, 2011年2月12日, 名古屋.
2. 西山和利, 山田智美, 栗田浩樹, 脊山英徳, 岡村耕一, 岡野晴子, 小林洋和, 池田隆徳, 千葉厚郎, 塩川芳昭: 心原性脳塞栓におけるCHADS2スコア/CHA2DS2-VAScスコア及び抗血栓療法に関する検討. 第52回日本神経学会総会, 2011年5月18日～20日, 名古屋.
3. 脊山英徳, 鳥居正剛, 河合拓也, 野口明男, 佐藤栄志, 塩川芳昭: 外傷性総頸動脈解離に対する血栓内膜剥離術の1例. 第10回日本頸部脳血管治療学会, 大阪, 2011年6月10日.
4. 岡村耕一: 岡村耕一, 脊山英徳, 小林洋和, 西山和利, 高橋秀寿, 塩川芳昭: 内頸動脈閉塞症における急性期虚血部位について. 第10回日本頸部脳血管治療学会, 大阪, 2011年6月11日.
5. 西山和利, 岡村耕一, 脊山英徳, 岡野晴子, 小林洋和, 松田剛明, 山口芳裕, 千葉厚郎, 塩川芳昭: ECASSIIIに基づいたrt-PA静注療法の制限時間緩和が救急外来にももたらす影響に関する検討. 第36回日本脳卒中学会総会, 2011年7月30日～8月1日, 京都.
6. 西山和利, 中山剛志, 本橋尚道, 山田智美, 脊山英徳, 高橋秀寿, 千葉厚郎, 岡島康友, 塩川芳昭, 武田克彦: 大規模急性期脳卒中センターにおける高次脳機能障害スクリーニング～第二報～. 第36回日本脳卒中学会総会, 2011年7月30日～8月1日, 京都.

7. 小林夏紀, 西山和利, 小原健太, 松本由美, 脊山英徳, 小林洋和, 千葉厚郎, 加藤雅江, 塩川芳昭: 癌の合併が脳卒中診療に及ぼす影響についての臨床検討. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 2011 年 7 月 30 日-8 月 1 日, 京都.
  8. 脊山英徳, 小林洋和, 西山和利, 高橋秀寿, 佐藤栄志, 小西善史, 塩川芳昭: 杏林大学病院脳卒中センターにおける内頸動脈内膜剥離術 73 例の治療成績. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 2011 年 7 月 30 日-8 月 1 日, 京都.
  9. 綾野水樹, 山田智美, 小林洋和, 西山和利, 脊山英徳, 松本由美, 千葉厚郎, 岡島康友, 塩川芳昭: 脳卒中診療における向精神病薬投与群・非投与群の転帰の検討. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 2011 年 7 月 30 日-8 月 1 日, 京都.
  10. 宅美貴子, 西山和利, 本橋尚道, 城間敏子, 脊山英徳, 小林洋和, 高橋秀寿, 岡島康友, 千葉厚郎, 塩川芳昭: 脳血管障害脳幹病巣における神経心理学的検討. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 2011 年 7 月 30 日-8 月 1 日, 京都.
  11. 本橋尚道, 城間敏子, 宅美貴子, 小林洋和, 脊山英徳, 高橋秀寿, 西山和利, 千葉厚郎, 岡島康友, 塩川芳昭: 急性期脳卒中における右半側空間無視の検討. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 2011 年 7 月 30 日-8 月 1 日, 京都.
  12. 畑中良, 岡村耕一, 脊山英徳, 小林洋和, 西山和利, 高橋秀寿, 塩川芳昭: 急性期脳卒中センターにて深部静脈血栓症を合併した 2 症例. 第 40 回脳卒中の外科学会, 2011 年 7 月 30 日-8 月 1 日, 京都.
  13. 岡村耕一, 山口竜一, 脊山英徳, 小林洋和, 西山和利, 高橋秀寿, 塩川芳昭: 杏林大学病院の脳内出血治療における現状と課題. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 2011 年 7 月 30 日-8 月 1 日, 京都.
  14. 東條友紀子, 八並光信, 神山裕司, 高橋秀寿, 岡島康友, 西山和利, 松本由美, 千葉厚郎, 塩川芳昭: 急性期脳卒中における入院時基本動作能力を用いた歩行能力の予後予測 第 2 報. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 2011 年 7 月 30 日-8 月 1 日, 京都.
  15. 山口竜一, 野口明男, 脊山英徳, 丸山啓介, 佐藤栄志, 小西善史, 塩川芳昭: 杏林大学脳神経外科における開頭による未破裂脳動脈瘤治療の現状と課題. 第 40 回日本脳卒中の外科学会, 京都, 2011 年 7 月 31 日.
  16. 山口竜一, 岡村耕一, 河合拓也, 鳥居正剛, 脊山英徳, 丸山啓介, 野口明男, 塩川芳昭: 当院における電子画像システムを用いた血腫量算定による脳出血の手術適応について. 第 40 回脳卒中の外科学会, 京都, 2011 年 7 月 31 日.
  17. 脊山英徳, 野口明男, 佐藤栄志, 小西善史, 塩川芳昭: 杏林大学における治療困難な脳動脈瘤に対する複合的治療. 第 40 回日本脳卒中の外科学会, 京都, 2011 年 8 月 1 日.
  18. 脊山英徳, 小林洋和, 西山和利, 高橋秀寿, 土屋一洋, 塩川芳昭: rt-PA 治療における MRI FLAIR 画像の intra arterial hyperintensity sign の意義. 第 30 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD, 2011 年 8 月 27 日, 札幌.
  19. 岡村耕一, 脊山英徳, 小林洋和, 西山和利, 高橋秀寿, 塩川芳昭: 頸動脈内膜剥離術における術中超音波検査の有用性. 第 30 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD, 2011 年 8 月 27 日, 札幌.
  20. 岡村耕一, 山口竜一, 脊山英徳, 小林洋和, 西山和利, 高橋秀寿, 塩川芳昭: 小脳出血手術適応の妥当性について. 第 70 回日本脳神経外科学術総会, 2011 年 10 月 12 日~14 日, 横浜.
  21. 小松原弘一郎, 脊山英徳, 小林洋和, 西山和利, 塩川芳昭: 杏林大学脳卒中センターにおける虚血性脳血管障害死亡例の解析. 第 70 回日本脳神経外科学術総会, 2011 年 10 月 12 日~14 日, 横浜.
  22. 脊山英徳, 岡村耕一, 小林洋和, 西山和利, 高橋秀寿, 栗田浩樹, 佐藤栄志, 小西善史, 塩川芳昭: 杏林大学病院脳卒中センターにおける頸動脈狭窄症治療連続 140 例の成績. 第 70 回日本脳神経外科学術総会, 2011 年 10 月 12 日~14 日, 横浜.
  23. 小泉さやか, 山田智美, 岡野晴子, 西山和利, 千葉厚郎: 観念運動失行を呈した左視床・脳梁膨大部梗塞の 76 歳女性例. 第 199 回神経学会関東地方会, 2011 年 11 月 26 日, 東京.
2. 論文発表(本研究班で共同演者の発表は割愛した)
1. 内山真一郎, 塩川芳昭, 阿部康二, 片山泰朗, 松本昌泰, 鈴木倫保: 座談会 脳卒中への新たなチャレンジ. 分子脳血管病 vol.10, No.1:1-10.先端医学社, 東京, 2011.

2. 塩川芳昭：はじめに 脳動脈瘤 予防と治療の最前線. 医学のあゆみ vol236, No2:99、医歯薬出版、2011.
  3. 塩川芳昭：小型の無症候性未破裂脳動脈瘤に対する治療適応と外科治療の現状. 脳神経外科ジャーナル vol.20.No7 ; 491-497, 2011.
  4. 宮本 享、位田隆一、峰松一夫、鈴木倫保、塩川芳昭、飯原弘二、橋本洋一郎、中島 弘、森 久恵（重症脳卒中における生命倫理に関する研究班）急性期脳卒中 無輸血治療希望事例対応マニュアル. 脳卒中 vol.33 ; 532-535, 2011
  5. 塩川芳昭：病気がみえる 脳・神経 vol.7 塩川芳昭 監修、メディックメディア、東京、2011
  6. 佐藤栄志、塩川芳昭：脳静脈血栓症・脳静脈洞血栓症 脳卒中専門医のための Key word 解説. 分子脳血管病 vol.10 No.2 ; 99-107、先端医学社、2011.
  7. 團志朗、高橋秀寿、岡島康友、千野直一、小林洋和、脊山英徳、西山和利、塩川芳昭：大都市圏の脳卒中ユニットと転帰先の実態調査. 脳卒中; 33:p89-97. 2011
  8. 宮越睦、池田隆徳、星田京子、柳澤亮爾、三輪陽介、石黒晴久、塚田雄大、阿部敦子、米良尚晃、柚須悟、吉野秀朗、西山和利、塩川芳昭：脳卒中センターに搬送された非弁膜症性心房細動由来の心原性脳塞栓患者における危険因子からみた CHADS2 スコアの成因・意義について. Pharma Medica; 29:p189-193. 2011
  9. Kazutoshi Nishiyama, Hidenori Seyama, Haruko Okano, Satomi Yamada, Shin Yamada, Hiroki Kurita, Atsuro Chiba, Yoshihiro Yamaguchi, Yoshiaki Shiokawa: Escalation regime of cilostazol for Acute brain infarction. Intern. Med.; 50:p1559-1563. 2011
  10. 平岩直也、岡村耕一、山田智美、西山和利、高橋秀寿、塩川芳昭：European license に沿った使用制限時間緩和が rt-PA 静注療法に及ぼす影響に関する臨床的検討. Neurosurg Emerg; 16:p26-33. 2011
  11. 脊山英徳、岡野晴子、小林洋和、西山和利、高橋秀寿、塩川芳昭：後下小脳動脈に局限した動脈解離の自然歴. The Mt. Fuji Workshop on CVD 29:p187-189. 2011
  12. 脊山英徳、塩川芳昭：クリッピング手術の現状と将来 予防と治療の最前線. 医学のあゆみ vol236, No2:99、医歯薬出版、2011.
  13. 脊山英徳、小林洋和、西山和利、高橋秀寿、塩川芳昭：後下小脳動脈に局限した動脈解離の自然歴. The Mt. Fuji Workshop on CVD vol29 ; 187-189、にゅーろん社、2011.
  14. 綾野水樹、脊山英徳、岡村耕一、小林洋和、西山和利、高橋秀寿、塩川芳昭：難聴を呈した動脈解離の2例. The Mt. Fuji Workshop on CVD vol29 ;、にゅーろん社、2011.
  15. 脊山英徳、塩川芳昭：脳血管障害（脳卒中）の外科的治療. BRAIN vol.1 No2:191-197、Oct 2011.
  16. 脊山英徳：出血性梗塞 スッキリ解決！Q&A. BRAIN NURSING11 vol.27 ; 71、メディカ出版、2011.
  17. 岡村 耕一、脊山英徳、小林洋和、西山和利、高橋秀寿、塩川芳昭：杏林大学病院における脳動脈解離治療の現状と課題. The Mt. Fuji Workshop on CVD vol.29 ; 45-49、にゅーろん社、2011.
  18. 團志朗、飯田達能、安藤高夫、五十嵐有紀子、都丸哲也、鬼塚俊朗、野本達哉、千野直一、岡島康友：慢性期片麻痺患者の上肢機能に対するA型ボツリヌス毒素治療と治療後の随意運動介助型電気刺激の試み. 日大医学雑誌 70 No.5: 259-263: 2011.
  19. 團志朗、斎藤ゆかり、千野直一：第2章ボツリヌス治療の実際、千野直一（編）：脳卒中痙性麻痺のボツリヌス治療 pp41-78、金原出版、東京、2011.
  20. 高橋秀寿：脳卒中急性期の摂食機能療法.臨床リハ 20: 127-132, 2011.
  21. 高橋秀寿、西川順治、團志朗、岡島康友：脳卒中リハビリテーションの新しい展開—リハビリテーションシステム—.総合リハ 39: 11351142, 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 ○○

「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聖マリアンナ医科大学の取り組み  
分担研究者 長谷川 泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科 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。3 月 20 日現在登録症例は 1 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、11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

当施設での最終登録症例数は、11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。

### 【個別課題：大動脈原性脳塞栓症の診断と治療】

#### A. 研究目的

経食道心臓超音波検査 (transesophageal echocardiography, TEE) は、塞栓源となる大動脈粥腫病変の検出に有用であるが、必ずしも非侵襲的検査とは言えず、大動脈原性脳塞栓症の頻度

は過小評価されている可能性がある。このことは、大動脈原性塞栓症の治療法確立に必要な臨床研究の避けがたいバイアスとなっている。心房細動等明らかな塞栓源心疾患を有しても、大動脈塞栓源を精査すべき条件について検討した。

#### B. 研究方法

TEEを施行した55例(平均年齢65.7±12.3歳)の頸動脈エコー(maxIMT)所見、動脈硬化危険因子、胸部単純X線石灰化、MRI上の梗塞巣の数をもとに、TEEの大動脈複合粥腫病変の存在の有無を予測すべく、ロジスティック回帰分析を行ったところ頸動脈maxIMTが最も有意な関連を示した。また、maxIMTの3分位の下限である1.8mmをcutoffとする時の診断精度は0.734であった。大動脈原性脳塞栓症の治療方法は未だ確立しておらず、一定の基準に基づいて行われたバイアスの無い大動脈複合粥腫合併例を対象とした前向き臨床研究が望まれ、頸動脈maxIMTの利用が最も有望な指標となるものと考えられた。

#### D. 考察

脳梗塞急性期の内科的治療については未だ不明な点が多く、前向き介入試験による治療法の確立が望まれる。

#### E. 結論

研究班で行っている4共同研究と個別研究により、内科複合治療の確立を進める。

#### 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) 徳山承明(聖マリアンナ医科大学附属病院 神経内科), 高石智, 加藤文太, 櫻井謙三, 伊佐早健司, 清水華奈子, 下邨華菜, 萩原悠太, 今井健, 熱海千尋, 鶴岡淳, 水上平祐, 長谷川泰弘脳梗塞発症48時間以内のスタチン投与と末梢血炎症性バイオマーカー動態への影響 ランダム化比較試験の成績(会議録) 脳循環代謝 23巻1号 P140,2011.
- 2) 清水華奈子(聖マリアンナ医科大学 神経内科), 下邨華菜, 徳山承明, 櫻井謙三, 伊佐早健司, 高石智, 加藤文太, 白杵乃理子, 清水高弘, 山田浩史, 長谷川泰弘急性期虚血性脳卒中患者における炎症性バイオマーカーと頭蓋内血管動脈硬化の進展との関連(会議録) 脳循環代謝 23巻1号 P141, 2011

##### 2. 論文発表

- 1) Shimizu K, Shimomura K, Tokuyama Y, Sakurai K, Isahaya K, Takaishi S, Kato B, Usuki N, Shimizu T, Yamada K, Hasegawa Y. Association between Inflammatory Biomarkers and Progression of Intracranial Large Artery Stenosis after Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc* 2011 ;[Epub ahead of print]
- 2) Isahaya K, Yamada K, Yamatoku M, Sakurai K, Takaishi S, Kato B, Hirayama T, Hasegawa Y. Effects of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Serum Levels of Inflammatory Biomarkers in Acute Brain Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 ;[Epub ahead of print]
- 3) 下邨華菜, 清水華奈子, 徳山承明, 櫻井謙三, 伊佐早健司, 高石智, 加藤文太, 長谷川泰弘. 急性期炎症性バイオマーカーと脳梗塞臨床亜病型との関連. *脳卒中* 2011;33(6):564-571
- 4) 櫻井謙三, 伊佐早健司, 高石智, 加藤文太, 清水華奈子, 下邨華菜, 徳山承明, 長谷川泰弘. 脳梗塞急性期のスタチン投与が末梢血炎症性サイトカイン動態と急性期の進行増悪に与える影響. *臨床神経学* 2011;51(1): 6-13
- 5) 白石眞, 牧口寛子, 山徳雅人, 眞木二葉, 長谷川泰弘. Wallenberg 症候群急性期の嚥下機能評価とリハビリテーションの有用性. *神経治療学* 2011; 8(4):429-435
- 6) 清水高弘, 下出淳子, 佐々木央我, 徳山承明, 伊佐早健司, 今井健, 萩原悠太, 鶴岡淳, 熱海千尋, 水上平祐, 榛沢和彦, 長谷川泰弘. 急性期脳血管障害患者の下肢深部静脈血栓症における臥位膝窩静脈径計測の意義. *脳卒中* 2011;33(3) :319-325
- 7) 櫻井謙三, 眞木二葉, 平山俊和, 長谷川泰弘. 動作時に体幹部および両大腿部に著明な有痛性筋攣縮を認めた骨軟化症の 1 例. *神経治療学* 2011;28(3):291-294
- 8) 徳山承明, 清水高弘, 伊佐早健司, 高石智, 清水華奈子, 下邨華菜, 高田達郎, 長谷川泰弘. 頸動脈エコーの最大内膜中膜複合体厚は、塞栓源となりうる大動脈複合粥腫病変の予測に有用である. *Neurosonology* 印刷中

研究協力者

聖マリアンナ医科大学神経内科講師  
秋山 久尚  
聖マリアンナ医科大学神経内科助教  
加藤 貴之  
聖マリアンナ医科大学神経内科学大学院生  
徳山 承明  
聖マリアンナ医科大学神経内科学大学院生  
熱海 千尋  
聖マリアンナ医科大学神経内科学大学院生  
水上 平祐

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

脳卒中の内科的治療に関する多施設共同研究に対する当院の取り組み  
分担研究者 奥田 聡 国立病院機構名古屋医療センター神経内科部長

**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**

2011 年 3 月、NVAF 患者の脳梗塞発症予防として、はじめてワルファリン以外の抗凝固薬として直接トロンビン阻害薬ダビガトランが薬価承認された。さらに 2012 年 4 月には Xa 阻害薬リバーロキサバンが使用可能となる予定であり、心原性脳塞栓症予防は新しい時代を迎えている。NVAF 患者の 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 8 月 10 日付けで承認された。平成 24 年の 1 月から登録を開始し、4 月 10 日現在、登録症例数は、8 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。脳出血の程度により転帰は様々であったが、降圧による有害事象は特に認めなかった。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、1 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

本研究班における「超急性期脳出血の降圧療法」の検討はこれまで曖昧であった脳出血の急性期管理法の一つの道を開くものと思われる。

また、脳卒中患者の高齢化に伴い、脳卒中に占める心原性脳塞栓症の割合は今後さらに増加すると考えられ、使用法が煩雑なワルファリンに変わる新規抗凝固薬の登場により、予防が広がることが期待されるが、モニター法がない点や出血に対する対応が確立していない点など問題も多い。本研究班によりそれらの問題がある程度解決されることが期待される。

### E. 結論

脳卒中は common disease であり、先端的治療を開発する一方で、どの施設でも施行可能な標準的治療法の確立が重要である。その意味で本研究班の意義は大きく、引き続き研究を継続していきたい。

### F. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

### G. 研究発表

特になし。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

「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神戸市立医療センター中央市民病院の  
取り組み

分担研究者 山上 宏 神戸市立医療センター中央市民病院神経内科 医長

**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12日付けで承認された。平成24年3月31日現在、登録症例数は、36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、43 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 ヶ月後、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、5 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

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 (TIA) 患者に対する抗凝固療法として、ダビガトランをはじめとする新規抗凝固薬を投与することが増えてきているが、現時点で急性期の再発や重篤な出血性合併症は認めていない。

超急性期脳出血に対するニカルジピンを用いた降圧療法は、重篤な副作用は認められず、安全に施行することが可能であった。

急性期脳出血患者への抗凝固再開では、再開直後に下肢動脈塞栓症の発生を 1 例経験し、D-dimer 値の変動に注意が必要と考えられた。

## E. 結論

さらなる症例の登録と追跡により、急性期脳卒中に対する内科複合治療の有効性ならびに安全性が明らかになると考えられる。

## 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

- 1) Yamamoto S, Yamagami H, Todo K, Shigematsu T, Imahori T, Kuramoto Y, Ishikawa T, Imamura H, Ueno Y, Adachi H, Sakai N. Predictive Factors of Successful Recanalization Following Percutaneous Transluminal Angioplasty in Acute Ischemic Stroke Patients. 20th European Stroke Conference. 2011.5.26 Hamburg
- 2) Yamagami H, Sakai N, Yamamoto S, Todo K, Adachi H, Ueno Y, Imamura H, Ishikawa T, Kuramoto Y. Predictive Factors of Clinical Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke undergoing Mechanical Revascularization without Thrombolytic Agents. 20th European Stroke Conference. 2011.5.26 Hamburg
- 3) Yamagami H, Sakai N, Ogasawara K, Matsumaru Y, Yoshimura S, Sasaki M, Nagatsuka K, Minematsu K, CAS-CARE Investigators. Design of Multi-center, Randomized, Open-label, Blind-endpoint Trial Comparing Effects of Cilostazol versus Other Anti-platelet Drugs for the In-stent Restenosis after Carotid Artery Stenting : The Carotid Artery Stenting with Cilostazol Addition for Restenosis (CAS-CARE) Trial. International Stroke Conference 2012. 2012.2.2 New Orleans

4) Yamagami H, Kawamoto M, Todo K, Yamamoto S, Yoshimura H, Sugo N, Sekiya H, Ishii J, Tamaki Y, Higashida K, Kohara N. A Simple Score (ACVS) to Identify Patients at High Risk of Recurrent Stroke or Death during 1 Year after Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke. International Stroke Conference 2012. 2012.2.2 New Orleans

## 2. 論文発表

1) 坂井信幸, 植田敏浩, 早川幹人, 長畑守雄, 大田慎三, 中原一郎, 木村和美, 吉村紳一, 江面正幸, 山崎信吾, 松本康史, 西野和彦, 豊田真吾, 山崎弘幸, 恩田敏之, 山上 宏, 今村博敏. MERCI リトリーバーを用いた急性脳動脈再開通療法－我が国における初期周術期成績－ JNET 5:23-31, 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

「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

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  
分担研究者 木村 和美 川崎医科大学 脳卒中科 部長

研究要旨

SAMURAI rt-PA 登録研究から新たなサブ解析として、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を行った。対象患者は 526 例で、NIHSS-time スコアは、rt-PA 静注療法例における転帰良好（mRS 0-1）あるいは不良（mRS 4-6）を予測できる簡便なスコアであることがわかった。

A. 研究目的

rt-PA 静注療法後の転帰は、National institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアと発症から治療までの時間（onset-to-treatment:OTT）に影響を受ける。本研究目的は、rt-PA 静注療法後の転帰を予測する NIHSS-time スコアを考案することである。

B. 研究方法

SAMURAI 研究参加 10 施設で rt-PA 静注療法（0.6mg/kg）を施行した患者を後ろ向きに検討した。NIHSS-time スコアは、入院時の NIHSS スコア×OTT で解析した。

（倫理面への配慮）

暗号化しセキュリティが確保されたデータベースを構築し、さらに匿名化したデータを登録しているので個人情報厳守される。

C. 研究結果

対象患者は 526 例（中央値 72 歳、男性 346 例）。NIHSS（中央値）は 12、OTT（中央値）は 2.42 時間だった。NIHSS-time スコア（中央値）は 27.7。多変量解析の結果、NIHSS-time スコアは予後良好（mRS 0-1）（OR0.58, p=0.002）および予後不良（mRS 4-6）（OR 1.75, p=0.002）の独立した関連因子であった。

D. 考察

年齢、性別、神経障害、OTT、入院時の血糖値、早期再開通、rt-PA 投与前の CT あるいは MRI での虚血巣、M1 susceptibility vessel sign、内頸動脈閉塞など様々な因子が転帰と関連すると報告されている。しかしながら、MRI はすべての施設で撮像出来るわけではないし、これらの因子を評価する上では専門的なトレーニングや技能

を必要とする。それゆえ、実臨床で用いることの出来る簡便なスコアが重要であろう。

E. 結論

NIHSS-time スコアは、rt-PA 静注療法例における転帰良好あるいは不良を予測できる簡便なスコアである。

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  
なし

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

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」  
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国立病院機構九州医療センターの取り組み

分担研究者 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

研究協力者 脇坂 義信 国立病院機構九州医療センター 脳血管神経内科 医師

## 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7月29日付けで承認された。3月31日現在、登録症例数は、20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、17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

当施設での最終登録症例数は、3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

これまで内服の抗凝固薬はワルファリンのみであったが、昨年よりダビガトランが、また今年よりリバーロキサバンが新たに抗凝固薬の選択肢の1つとなってきたが、未だに抗凝固薬選択の基準が不明確である。当研究の課題1を通して、エビデンスの集積をはかる必要があると考える。

### E. 結論

人口の高齢化に伴いNVAFを有する症例が増加してきているため、適切な抗凝固薬を各症例毎に判断せざるをえない状況が増えてくると予想される。当院は課題1に関して現在鋭意症例を登録することにより、今後のエビデンス集積に寄与をしていく。また主任研究者と協力し新たな知見を発信していく。

### 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

Makihara N, Okada Y, Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Naganuma M, Yoyoda K.

High-density lipoprotein cholesterol level is a predictor of outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute stroke: the Stroke Acute Management and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry.

International Stroke Conference 2011

2011/02/10, LA

#### 2. 論文発表

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. Effects of serum lipid levels on stroke outcome after rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA registry. *Cerebrovasc Dis* 33:240-247, 2012

### 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国立循環器病研究センター脳神経内科  
での取り組み

分担研究者 長束 一行 国立循環器病研究センター 脳神経内科 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9月21日付けで承認された。平成24年3月31日現在、登録症例数は、12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、31例であり、3か月後の最終観察も完了した。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、4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

まだ登録症例数が少なく、統計的解析は行えないが症例登録は順調で、特に安全性についても現時点で問題は無い。

### E. 結論

4つの研究課題に関して計画通りに進行している。

### 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

- 1) 長束一行：脳卒中．経静脈治療オーダーマニュアル，小川龍，島崎修次，飯野靖彦，五十嵐隆，福島亮治，株式会社メディカルレビュー社，2011，164-177.
- 2) 長束一行：わかりやすい血管疾患と薬物療法 脳血管障害における抗凝固療法．Vascular Lab，8：417-419，2011.

### 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

急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究

分担研究者 古賀政利

国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医長

課題名

「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」

A. 研究目的

わが国において脳卒中は死因の第3位、要介護疾患の首位である。とくに脳出血は脳卒中の17%~30%を占め、発症率が欧米諸国の数倍高い。高血圧は脳出血の最も重要な原因であり、発症時の血圧高値は血腫拡大、症候増悪、転帰不良、死亡の重要な決定因子である。したがって、米国心臓協会・米国脳卒中協会のガイドラインでは、収縮期血圧 (systolic blood pressure: SBP) 180mmHg もしくは平均血圧 130mmHg を超える場合に降圧を考慮することが推奨されている (Class IIb, Level of Evidence C) が、どの程度まで降圧するか of 具体的な目標値は確立されていない (Morgenstern J, et al. Stroke. 2010)。

INTERACTパイロット研究では、SBP 140mmHgを目標とした積極的な降圧療法が、血腫拡大を抑制することが報告された (Anderson CS, et al. Lancet Neurol. 2008)。米国ATACH研究では、ニカルジピンの経静脈投与によりSBPの目標値を200-170, 170-140, 140-110 mmHgの3群に設定し、積極的な降圧の実行可能性と安全性が報告された (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Crit Care Med 2010)。2011年よりSBP降圧目標値を180-140, 140-110 mmHgの2群に分け、治療成績を比べる第Ⅲ相試験ATACH2が開始され、その主任研究者 (A Qureshi教授, Minnesota大学) から厚生労働科学研究「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」班 (H20-循環器等 (生習) 一般-019、主任研究者 豊田一則、以下厚労H20-019班)

ならびに「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」班 (H23-循環器等 (生習) 一般-010、主任研究者 豊田一則、以下厚労H23-010班) に共同参加を呼びかけられ、2011年からの参加に向けた準備をしてきた。ATACH 2への参加は厚労H20-019班・H23-010班の研究目的に合致し、わが国における急性期脳出血症例への降圧指針を確立するために重要である

ATACH2参加の前段階として、厚労H20-019班では2008年に全国WEBアンケート調査を行った。国内施設の82%がSBP 140~160 mmHgないしそれ以下を降圧目標値に定め、降圧薬としてニカルジピン静注が第一選択の57%、第二選択まで含めると84%を占めた (Koga M, et al. Hypertens Res 2009)。ニカルジピンの位置づけは国内外で多少異なり、欧米で脳出血患者への代表的推奨薬である一方、わが国の添付文書 (資料 旧ニカルジピン添付文書) では一部の脳出血患者 (止血が完成していないと推定される患者、頭蓋内圧が亢進している患者) に使用が制限され、かつ制限対象患者の判断基準が曖昧であった。また、渉猟し得た範囲で、わが国の添付文書での使用制限に理論的根拠はない。日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2009では、この制限に言及しつつ、ニカルジピンの微量点滴静注を推奨している。国内外の指針の乖離を是正すべく、現在日本脳卒中学会・日本脳神経外科学会・日本高血圧学会の三学会合同で、厚生労働省に添付文書改訂の要望書を提出してきた。アンケートから示された降圧目標値や降圧薬の日本人への安全性

と有効性を、前向き観察研究で確かめるべきであろう。ATACH 2への参加を念頭に置き、同試験の治療手段（薬剤量、投与速度など）が日本人に適しているかも、検証を要す。

本研究はATACH2を計画するためのパイロット研究である。本研究の目的は、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や降圧薬の妥当性、およびATACH2の降圧手段の日本人への安全性を証明することである。作業仮説は、「急性期脳出血症例に対して、ATACH2に準じたニカルジピンの持続静注で、国内施設の多くが定める降圧目標域に効率よく到達でき、ニカルジピンの副作用や血腫拡大などの出現を過去の報告から想定される範囲内に抑えて、安全に降圧治療を遂行できる」である。

## B. 研究方法

研究デザイン：多施設共同前向き観察研究

対象：厚労H20-019班、厚労H23-010班の研究参加10施設で症例登録期間内に入院する急性期脳出血200症例。

### ○選択基準

- ✓ 年齢 20 歳以上
- ✓ 天幕上脳出血
- ✓ Glasgow Coma Scale (GCS)  $\geq 5$
- ✓ 入院時に血圧を 5 分以上の間隔で 2 回測定して SBP  $> 180$ mmHg
- ✓ 発症 2.5 時間以内に頭部 CT で脳出血と診断
- ✓ 初回 CT で脳出血の血腫量  $\leq 60$ ml
- ✓ 発症 3 時間以内 (CT 撮影後 30 分以内) にニカルジピン持続静注による降圧治療を開始
- 除外基準
- ✓ 発症時刻不明
- ✓ 既知の脳腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤
- ✓ 外傷による脳出血
- ✓ 天幕下出血 (小脳出血と脳幹出血)

- ✓ 脳実質出血に伴う脳室内出血量が多い場合
- ✓ 脳外科手術対象と考えられる症例
- ✓ 妊娠、授乳中、30 日以内の出産
- ✓ 出血素因、凝固異常
- ✓ ワーファリン使用患者の場合、INR  $\geq 1.7$
- ✓ 血小板数  $< 5$  万/mm<sup>3</sup>
- ✓ 本人もしくは家族等の代諾者から文書でのインフォームドコンセントが得られない場合
- ✓ 主治医もしくは担当医が不適当と判断した場合

## 【方法】

Stroke Care Unitなどの頻回のモニターが可能な病棟で、発症3時間以内にニカルジピン持続静脈投与で降圧を開始された症例を前向きに登録し、追跡する。目標SBPを120～160 mmHgに設定して24時間継続することが推奨される。24時間以降の降圧方法は、担当医の判断に任せる。

<推奨される降圧手段>

- ✓ シリンジポンプを用いたニカルジピン 5mg/h の持続静注で治療開始 (治療開始時のニカルジピン 1mg の急速投与可)
- ✓ 治療開始後の 2 時間は 15 分間隔で血圧測定
- ✓ 目標に達していない場合には 2.5mg/h ずつ増量 (最大 15mg/h)
- ✓ 目標域に達したらその時点のニカルジピン投与量を維持し、それ以降は目標 SBP 域を維持するように投与量を 1～2.5mg/h で増減
- ✓ 15mg/h を 30 分使用しても 160mmHg 以下に下がらない場合は他剤 (ニトログリセリン、ジルチアゼムなど) を併用もしくはこれらへ変更
- ✓ 治療開始2時間以降で目標 SBP に達している場合は、以後は 60 分間隔で血圧測定