

講されていた大阪介護福祉士会の職員の方から、今後の啓発活動の連携協力を依頼され、脳卒中啓発の輪が広がった。関連資料を資料 6-a~c に示す。



この他にも、国立循環医病研究センターが主催した市民公開講座（2012年10月20日 大阪、2012年12月16日 豊中）や日本脳神経外科学会近畿支部が主催した市民公開講座（2013年4月7日 大阪）など、多くの機会を得て、研究成果の市民啓発に努めた。

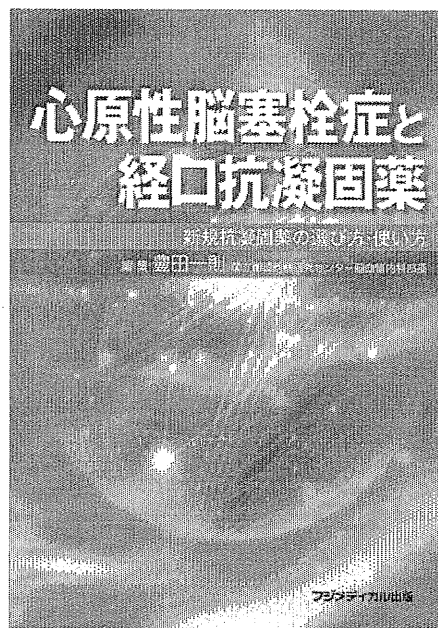
## 2. 国内への情報発信：HP の拡充

研究成果を医療関係者以外の一般市民にも紹介する手段として、HP <<http://samurai.stroke-nvcv.jp/index.html>> を拡充した。



## 3. 国内への情報発信：教科書の作成

前述したように、研究成果を総説に纏め、発表する機会を多く得た（資料 4-d, 5-f）。これに加えて、一連の多施設共同研究で得た成果をもとに、「心原性脳塞栓症と経口抗凝固薬」の書籍を編集し、とくに脳卒中診療における NOAC を含めた抗凝固療法の治療戦略を解説した。

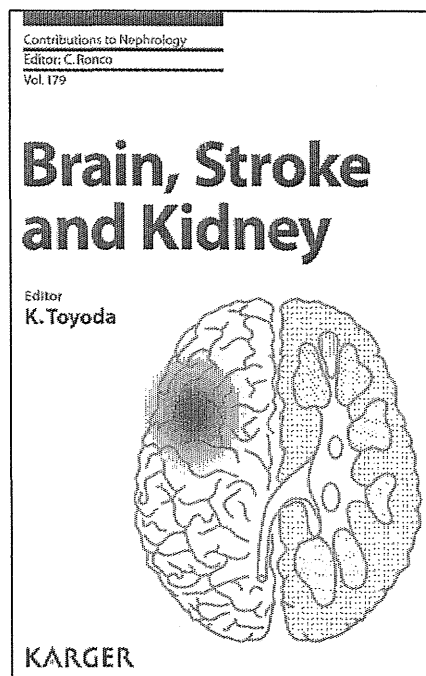


## 4. 海外への情報発信：原著論文発表、学会発表

積極的な英文原著論文の作成と国際学会での成果発表を行った。このうち招請講演として、豊田が 10<sup>th</sup> Meeting of Asian Australasian Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology（2012年6月、名古屋）で血栓溶解療法、Asia Pacific Stroke Conference（2012年9月、東京）で抗血栓療法を主題に、また古賀が Asia Pacific Stroke Conference で SAMURAI rt-PA Registry 研究成果を、8<sup>th</sup> World Stroke Congress（2012年10月、ブラジル）で SAMURAI-ICH 研究成果を発表した。また韓国脳卒中学会の英文機関誌に、本研究を含めたわが国の脳卒中大規模研究の紹介総説執筆を依頼され、発表した（資料 5-g）。

## 5. 海外への情報発信：教科書の作成

資料 4-c にも示したように、急性期脳出血降圧、血栓溶解療法、NOAC での抗凝固療法のいずれにも腎機能障害の有無が大きく影響を与える。脳血管障害領域における脳腎連関について、Neurology 誌に editorial comment を発表する機会を得たが (Toyoda K: Neurology 2012;78:1898-1899)、さらに分担研究者苅尾を含めた国内外の専門家に分担執筆を依頼して脳腎連関の教科書 (Brain, Stroke and Kidney) を編集し、2013 年度の早期に刊行予定である。



## 6. ガイドラインへの貢献

日本脳卒中学会は、2012 年 8 月に「発症 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対する rt-PA

(アルテプラゼ) 静注療法の適正な施行に関する緊急声明」(資料 5-i) を HP に公表し、また 10 月に「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法 適正治療指針 第二版」(資料 5-j) を HP に公表、12 月に学会機関誌に掲載した (脳卒中 2012;34:441-480)。この指針の参考文献の中に、本研究班の成果論文が 4 編引用された。

現在日本高血圧学会で作成中の高血圧治療ガイドライン 2014、日本脳卒中学会で作成中の脳卒中治療ガイドライン 2015 にも、本研究班の多くの研究者が作成委員・査読委員として作成作業に加わっており、研究班の存在意義の何よりの証明となっている。

## 7. 薬剤添付文書改訂への貢献

SAMURAI-ICH 研究の研究成果 (全国アンケート調査) に基づき、既に 2011 年にニカルジピン静注薬の国内添付文書が改訂された。2012 年にはさらに、アジア諸国で同薬の添付文書が改訂された。

## 8. 国際共同試験の推進

SAMURAI-ICH 研究の研究成果をもとに、国際共同医師主導臨床試験 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II (ClinicalTrials.gov number, NCT01176565; UMIN 000006526) に、本研究班の分担研究者を含む多くの国内施設が参加し、世界を牽引して症例登録を進めている。

原 著
<p>わが国における Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II 試験の開始： デザインと国内研究体制の構築</p> <p>佐藤祥一郎<sup>1)</sup> 山本 晴子<sup>2)</sup> Adnan I. Qureshi<sup>3)</sup> Yuko Y. Palesch<sup>4)</sup> 豊田 一則<sup>1)*</sup> ATACH-II 国内研究グループ</p> <p>要旨：ATACH-II は、米国 NIH の助成による脳出血急性期の適切な降圧目標確立のための第 III 相国際共同試験で、国内からも約 400 例の登録 (全体で 1,280 例) を目指す。対象は収縮期血圧が 180mmHg を超えるテント上脳出血患者である。積極降圧療法群 (収縮期血圧 110~140mmHg) または標準降圧療法群 (140~180mmHg) のいずれかに無作為に割り付け、ニカルジピン静注を発症から 4.5 時間以内に開始し、24 時間継続する。主要評価項目は 90 日後の modified Rankin scale スコア 4~6 の割合である。研究者主導国際共同試験を今後国内で継続的に進行するための試金石と考えている。 (臨床神経 2012;52:642-650) Key words: 脳出血, 臨床試験, 高血圧, 降圧療法, ニカルジピン</p>

## 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。研究成果を各種媒体を用いて広く情報発信し、ガイドライン作成や添付文書改訂などに貢献した。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4-a] Koga M, Toyoda K, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Osaki M, Miyagi T, Endo K, Nagatsuka K, Minematsu K: for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators: Systolic blood pressure lowering to 160mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage study). *J Hypertens* 2012; 30: 2357-2364.
2. [資料4-b] Sato S, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K: Conjugate eye deviation in acute intracerebral hemorrhage: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-ICH (SAMURAI-ICH) Study. *Stroke* 2012; 43: 2898-2903.
3. [資料5-a] Aoki J, Kimura K, Koga M, Kario K, Nakagawara J, Furui E, Shiokawa Y, Hasegawa Y, Okuda S, Yamagami H, Okada Y, Shibasaki K, Sakamoto Y, Toyoda K: NIHSS-time score easily predicts outcomes in rt-PA patients: the SAMURAI rt-PA Registry. *J Neurol Sci* 2013; 327: 6-11
4. [資料5-b] Endo K, Kario K, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, Furui E, Kimura K, Hasegawa Y, Okada Y, Okuda S, Namekawa M, Miyagi T, Osaki M, Minematsu K, Toyoda K: Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: the SAMURAI rt-PA Registry. *Stroke* 2013; 44: 816-818

5. [資料 5-c] Mori M, Naganuma M, Okada Y, Hasegawa Y, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Kario K, Okuda S, Koga M, Minematsu K, Toyoda K: Early neurological deterioration within 24 hours after intravenous rt-PA therapy for stroke patients: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 140-146
6. [資料 5-d] Miyagi T, Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Hasegawa Y, Furui E, Kimura K, Kario K, Okuda S, Yamagami H, Okada Y, Nezu T, Maeda K, Endo K, Minematsu K, Toyoda K: Intravenous alteplase at 0.6 mg/kg for acute stroke patients with basilar artery occlusion: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Recombinant Tissue Plasminogen Activator Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012, Epub ahead of print
7. [資料 5-g] Toyoda K: Epidemiology and registry studies of stroke in Japan. *Journal of Stroke* 2013;15:21-26
8. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Kobayashi J, Tanaka E, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K, for the SAMURAI study investigators: Systolic blood pressure following intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: The SAMURAI-ICH study. *Stroke* 2013, in press
9. Toyoda K: The cerebro-renal interaction in stroke neurology. (Editorial) *Neurology* 2012;78:1898-1899
10. Toyoda K: Anterior cerebral artery and Heubner's artery territory infarction. Manifestations of Stroke (FRONTIERS OF NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE), Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Bogousslavsky J, eds, Karger, 2012, pp120-122
11. Toyoda K, Sato S, Koga M, Yamamoto H, Nakagawara J, Furui E, Shiokawa Y, Hasegawa Y, Okuda S, Sakai N, Kimura K, Okada Y, Yoshimura S, Hoshino H, Uesaka Y, Nakashima T, Itoh Y, Ueda T, Nishi T, Gotoh J, Nagatsuka K, Arihiro S, Yamaguchi T, Minematsu K: Run-up to participation in ATACH II in Japan. *J Vasc Interv Neurol*, 2012; 5(supp): 1-5
12. Toyoda K: Cerebrorenal interaction and stroke. *Brain, Stroke and Kidney*. Toyoda K (ed), Karger, Basel, 2013, in press

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. Osaki M, Koga M, Maeda K, et al: Reversal, resumption and discontinuation of anticoagulant therapy after warfarin related intracerebral haemorrhage: a multicentre, prospective, observational study. 21st European Stroke Conference, Lisbon, Portugal, May 22-25 2012
2. Toyoda K: Unique situations of intravenous thrombolysis using rt-PA in Japan (symposium). 10<sup>th</sup> Meeting of Asian Australasian Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology. Nagoya 2012/6/14-15
3. Arihiro S, Koga M, Toyoda K, SAMURAI-NVAF Study Group: Design and methods of the SAMURAI-NVAF study: A prospective, multicenter, observational study on anticoagulant therapy for Japanese stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. Asia Pacific Stroke Conference 2012, Tokyo, Japan, Sep.10-12, 2012
4. Koga M: Current status of intravenous rt-PA therapy in Japan from the SAMURAI rt-PA registry and others (symposium). Asia Pacific Stroke Conference 2012, Tokyo, Japan, Sep.10-12, 2012
5. Toyoda K: Intracerebral hemorrhage during oral antithrombotic therapy (symposium). Asia Pacific Stroke Conference 2012, Tokyo, Japan, Sep.10-12, 2012
6. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al: CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores as bleeding risk indices for patients having atrial fibrillation: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. Asia Pacific Stroke Conference 2012, Tokyo, Japan, Sep.10-12, 2012
7. Koga M, Toyoda K: Is systolic blood pressure lowering to 160 mmHg for acute intracerebral hemorrhage safe? -the SAMURAI-ICH study. 8th WORLD STROKE CONGRESS, Brasilia, Brazil, Oct. 10-13, 2012
8. 有廣昇司, 古賀政利, 豊田一則, SAMURAI-NVAF 研究班: 非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・TIA 患者への多施設共同観察研究: SAMURAI-NVAF 研究デザイン. 第 37 回日本脳卒中学会総会. 福岡, 2012 年 4 月 26-28 日
9. 大崎正登, 古賀政利, 前田亙一郎, 他: 急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する観察研究: 発症 3 ヶ月後までの転帰. 第 37 回日本脳卒中学会総会. 福岡, 2012 年 4 月 26-28 日
10. 岡田卓也, 宮下史生, 大崎正登, 他: 非弁膜症性心房細動患者におけるダビガトラン内服開始前後での aPTT の変化. 第 37 回日本脳卒中学会総会. 福岡, 2012 年 4 月 26-28 日
11. 豊田一則: ワルファリンとダビガトラン (シンポジウム). 第 37 回日本脳卒中学会総会. 福岡, 2012 年 4 月 26-28 日
12. 豊田一則: 血栓溶解療法の近未来図 (指定演題). 脳梗塞 t-PA 研究会 第 6 回研究集会 福岡 2012/4/28

## 総括研究報告書

13. 古賀政利, 豊田一則: 脳出血内科治療の最新知見: 予防、治療としての血圧管理 (シンポジウム)。第 53 回日本神経学会学術大会。東京, 2012 年 5 月 22-25 日
  14. 豊田一則: あなたの患者の脳梗塞を再発させないために。第 53 回日本神経学会学術集会 (第 9 回生涯教育セミナー)。東京。2012/5/22-25
  15. 豊田一則: 心疾患合併脳梗塞への抗血栓療法 (シンポジウム)。第 34 回日本血栓止血学会学術集会 東京 2012/6/7-9
  16. 豊田一則: 無症候性脳血管障害: オーバービュー (シンポジウム)。第 57 回日本透析医学会学術集会・総会 札幌 2012/6/22-24
  17. 豊田一則: 血栓溶解薬: 血栓溶解機構と t-PA (シンポジウム)。第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 福岡 2012/7/19-20
  18. 豊田一則: ここまでできる tPA 静注療法 (セミナー)。近畿脳血管内治療シンポジウム 2012 豊中 2012/9/14
  19. 豊田一則: 心原性脳塞栓症予防: 新たな抗凝固療法の展望 (セミナー)。第 35 回日本高血圧学会総会 名古屋 2012/9/20-22
  20. 豊田一則: 急性期脳梗塞の新たな治療戦略: tPA 非適応例や不成功例への対策 (シンポジウム)。日本脳神経外科学会第 71 回日本高血圧学会学術総会 大阪 2012/10/17-19
  21. 岡田卓也, 宮下史生, 大崎正登, 長束一行, 峰松一夫, 豊田一則: 脳血管障害患者における dabigatran 内服後の aPTT 比の延長に関する因子。第 30 回日本神経治療学会総会。福岡, 2012 年 11 月 28-30 日
  22. 豊田一則: 頭蓋内出血に配慮した抗凝固療法 (セミナー)。第 28 回日本脳神経血管内治療学会学術総会 仙台 2012/11/15-17
- 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

# 多施設共同研究 関連資料

## 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）

- 1-a. パイロット研究の国際学会発表抄録
- 1-b. 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 199頁）
- 1-c. 多施設共同前向き観察研究計画に関する国際学会発表抄録
- 1-d. 関連書籍：心原性脳塞栓症と経口抗凝固薬（抄）
- 1-e. 関連資料：あなたの患者の脳梗塞を再発させないために

## 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

- 2-a. 多施設共同前向き観察研究の研究計画書
- 2-b. 多施設共同前向き観察研究の症例登録票
- 2-c. 多施設共同前向き観察研究の経過報告（分担研究報告：佐藤 202頁）
- 2-d. 関連論文：新規経口抗凝固薬の課題：服用中に頭蓋内出血を起こしたらどうするか（medicina 掲載論文）

## 3：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する研究

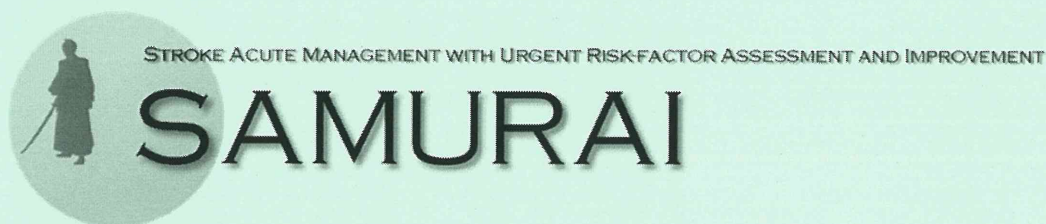
- 3-a. 最終解析結果（分担研究報告：大崎 204頁）
- 3-b. 国際学会発表抄録

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

- 4-a. 主解析結果 (Journal of Hypertension 掲載論文)
- 4-b. サブ解析：脳出血と共同偏視 (Stroke 掲載論文)
- 4-c. 国際学会発表抄録
- 4-d. SAMURAI-ICH研究の紹介論文 (循環器内科掲載論文)

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

- 5-a. サブ解析：発症-治療開始時間とNIHSSの積算スケール  
(Journal of Neurological Sciences 掲載論文)
- 5-b. サブ解析：血圧変動 (Stroke掲載論文)
- 5-c. サブ解析：症状の早期進行 (Cerebrovascular Diseases 掲載論文)
- 5-d. サブ解析：脳底動脈閉塞 (Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 掲載論文)
- 5-e. 国際学会発表抄録
- 5-f. SAMURAI rt-PA Registryの紹介論文 (循環器病研究の進歩掲載論文)
- 5-g. SAMURAI rt-PA Registryを含めた日本の疫学研究・多施設共同研究の紹介論文  
(Journal of Stroke掲載論文)
- 5-h. 関連論文：静注血栓溶解と超音波血栓溶解 (循環器内科掲載論文)
- 5-i. 関連資料：発症3時間超4.5時間以内の虚血性脳血管障害患者に対するrt-PA (アルテプラ  
ーゼ) 静注療法の適正な施行に関する緊急声明
- 5-j. 関連資料：rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法 適正治療指針 第二版 (抄)





## **CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores as bleeding risk indices for patients having atrial fibrillation: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study**

Kazunori Toyoda, MD<sup>1)</sup>; Masahiro Yasaka, MD<sup>3)</sup>; Shinichiro Uchiyama, MD<sup>4)</sup>;  
Kazunori Iwade, MD<sup>5)</sup>; Yukihiro Koretsune, MD<sup>6)</sup>; Ken Nagata, MD<sup>7)</sup>;  
Tomohiro Sakamoto, MD<sup>8)</sup>; Takehiko Nagao, MD<sup>9)</sup>; Masahiro Yamamoto, MD<sup>10)</sup>;  
Jun Gotoh, MD<sup>11)</sup>; Jun C Takahashi, MD<sup>2)</sup>; Kazuo Minematsu, MD<sup>1)</sup>;  
The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group

<sup>1)</sup> Department of Cerebrovascular Medicine, and <sup>2)</sup> Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

<sup>3)</sup> Department of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

<sup>4)</sup> Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>5)</sup> Department of Cardiology, National Hospital Organization Yokohama Medical Center, Yokohama, Japan

<sup>6)</sup> Institute for Clinical Research, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, Japan

<sup>7)</sup> Department of Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels, Akita, Japan

<sup>8)</sup> Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

<sup>9)</sup> Department of Neurology, Tokyo Metropolitan HMTTC Ebara Hospital, Tokyo, Japan

<sup>10)</sup> Department of Neurology, Yokohama City Brain and Stroke Center, Yokohama, Japan

<sup>11)</sup> Department of Neurology, National Hospital Organization Saitama Hospital, Saitama, Japan

**Background:** The CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores, ischemic stroke risk indices for patients having atrial fibrillation (AF), may also be useful as a bleeding-risk index.

**Methods:** 1221 Japanese AF patients (376 women, 70±10 years old) who routinely took oral antithrombotic agents were enrolled from the BAT register, a prospective multicenter study. The CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc were assessed based on information at entry. The scores of 0, 1, and ≥2 were defined as the low, intermediate, and high ischemic risk category, respectively, for either index. A median follow-up duration was 19.4 months.

**Results:** Of 1221 patients, 873 took warfarin, 114 took antiplatelets, and 234 took both. The annual incidence of ischemia was 0.76% in the low risk category (186 patients), 1.46% in the intermediate risk category (283 patients), and 2.90% in the high risk category (752 patients) by the CHADS<sub>2</sub>, and 1.44%, 0.42%, and 2.50%, respectively, by the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (53, 163, and 1005 patients). The annual incidence of bleeding in each category was 1.52%, 2.19%, and 2.25%, respectively, by the CHADS<sub>2</sub>, and 1.44%, 1.69%, and 2.24%, respectively, by the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. After adjustment for antithrombotic use, the CHADS<sub>2</sub> was associated with ischemia (OR 1.76, 95% CI 1.04-3.38, per 1-category increase), and the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc tended to be (2.20, 0.91-8.46). Contrarily, associations of the indices with bleeding were weak (1.11, 0.71-1.82 for CHADS<sub>2</sub>; 1.21, 0.63-2.88 for CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc).

**Conclusions:** Bleeding risk gradually increased as the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores increased, although the statistical impact was rather weak as compared to their predictive power of ischemic stroke.

**Poster Presentation**

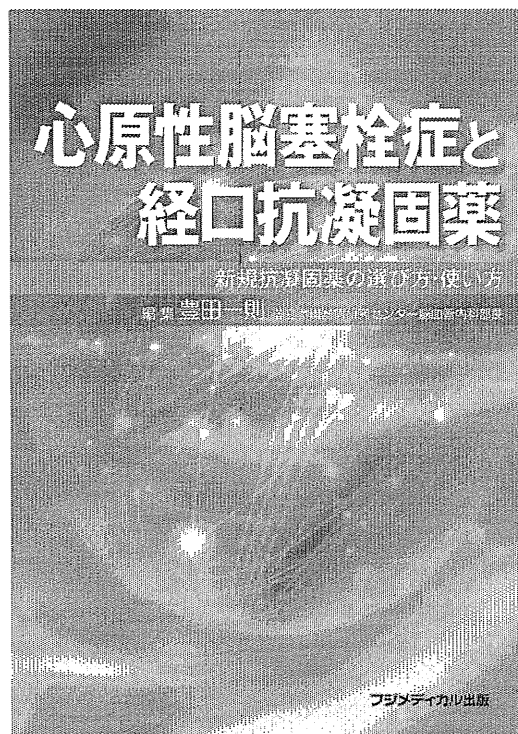
PP-14

**Design and Methods of the SAMURAI-NVAF Study: A Prospective, Multicenter, Observational Study on Anticoagulant Therapy for Japanese Stroke Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation**

*Shoji Arihiro<sup>1</sup>, Masatoshi Koga<sup>1</sup>, Kazunori Toyoda<sup>2</sup> and SAMURAI-NVAF Study Group*

<sup>1</sup>Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan, <sup>2</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

Warfarin had been an only oral anticoagulant for prevention of thromboembolic events including stroke in patients with atrial fibrillation (AF) for many years. Several anticoagulants that inhibit thrombin or factor Xa have been developed recently. In Japan, dabigatran was approved in clinical use in 2011 and rivaroxaban was approved in 2012. We formed a multicenter study group (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement [SAMURAI] Study group) to elucidate problems on acute stroke management for Japanese patients. The aim of this SAMURAI-NVAF study is to determine choice of anticoagulant therapy during acute and chronic stages of ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) and short- and long-term outcomes, including stroke recurrence and bleeding complications, in patients having nonvalvular AF (NVAF). This is a prospective, multicenter, observational study supported by a Grant-in-Aid (H23-Junkanki-Ippan-010) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Consecutive patients with acute ischemic stroke/TIA having NVAF are registered in 16 domestic institutions. Over a thousand patients are estimated to be registered. Underlying characteristics are recorded for assessing ischemic-risk and bleeding-risk indices, including the CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, and HAS-BLED scores. Contents and dosage of antithrombotic therapy after index stroke/TIA are also documented; most of the registered patients are expected to initiate or continue receiving anticoagulant therapy. Primary outcomes are ischemic events and major bleedings within two years after onset. We set the registration period from September, 2011 to December, 2013.



## 巻頭言

この1~2年における循環器医学領域の大きな話題と言えば、一連の新規経口抗凝固薬の承認と臨床使用でしょう。半世紀にわたってワルファリンがこの領域のほぼ唯一の内服薬であり、私たちは魅力（塞栓症の強い抑止）も多いが危険（出血合併症）も多いこの薬の扱いに、ずいぶんてこずってきました。とくに食事内容の変化や他の薬剤の服用といった日常に頻繁にみられる出来事をきっかけに、その強度が大きく変わるのが問題で、診察の度にプロトロンビン時間（PT）国際標準比（INR）の値を確かめ、半錠~1/4錠ごとの増減を繰り返してきました。この煩雑さを避けるために、弱い強度で一定用量を保ったり、あるいはこの薬が本来必要な患者に使用を敬遠したりといった事態も、少なくありませんでした。

2011年に直接トロンビン阻害薬のダビガトランが非弁膜症性心房細動患者へ国内承認されたのを皮切りに、翌2012年には活性化凝固第X因子阻害薬のリバーロキサバンとアピキサバンが、承認されました。また、下肢

整形外科手術施行患者への静脈血栓塞栓症を予防する目的で、エドキサバンも既に市場に出ています。ワルファリンの独占状態から一気に選択肢が増えたのは、医療者として喜ぶべきことでしょう。しかもこれら新薬は心房細動患者に対してワルファリンと比べて同等以上の安全性と有効性を示すことが、大規模な国際臨床試験で報告されています。とくに頭蓋内出血の発症率がワルファリンと比べて相当に低いことは、私のような脳卒中医家にとって朗報です。脳梗塞を予防した結果、脳出血を起こすのは、何ともいたたまれない事ですから。

しかし、実際にこれら新薬を手にした時、ふと困ってしまいました。いわゆるドラッグラグがなかったのです。私たちは長年、国内での薬剤承認が海外に比べてたいへん遅いことに、不満を口にしてきました。しかし、海外での臨床経験の蓄積は、日本で承認されたときに適切に使うための、良い指標でもありました。新規経口抗凝固薬については、早急に国内での臨床データを集めて、臨床試験結果から導いた軌道を現実的に修正していかないとはいけません。薬効のモニタリングは、しなくて良いの？ 新薬を服用中に出血したら、どうするの？ このような事柄への対応策も、みつける必要があります。そしてまた、複数の新薬を、どう使い分ければ良いのでしょうか？ ワルファリン時代は、半世紀の時間をかけてこれらの問題を解決してきました。しかし、新薬をワルファリンよりも確実に安全に使うためには、解決に長い時間をかけられません。新しい魅力的な薬を手に入れたことに対する、当然の義務が生じたのです。

新規経口抗凝固薬への数々の疑問に答えるため、多くの本や雑誌の特集が組まれています。新薬の最大の目的が心原性脳塞栓症の予防であり、一次予防と同様に再発予防が重要であることを考えれば、脳卒中患者を診る脳神経領域の医療者に、分かりやすい解説本が欲しいと思いました。とくに脳梗塞急性期における使用法や服用患者への急性期再開通治療の是非など、臨床試験からは読み取れない課題への解決の糸口を示す本が、必要だと考えました。このような私の希望を容れて、循環器領域、血栓止血領域、脳神経領域の専門の先生方に、簡潔で分かりやすい説明書を執筆していただきました。もちろん脳領域以外の医療者の方々や、研修医、学生さんにも、読み応えのある内容であろうと考えます。この本を通じて、心原性脳塞栓症や抗凝固療法への読者の皆様のご理解が少しでも深いものになれば、嬉しい限りです。

（国立循環器病研究センター 脳血管内科 豊田 一則）

# あなたの患者の脳梗塞を 再発させないために

国立循環器病研究センター 脳血管内科

豊田 一則

【対象】 初級レベル

## 【到達目標】

脳梗塞患者は、つねに再発の危険に晒されている。再発予防治療の二本柱は抗血栓療法（抗凝固療法、抗血小板療法）と危険因子管理（高血圧、糖尿病、脂質異常症など）であり、これらを確実に長期にわたって行うことが内科医の本領である。両治療とも近年新薬の開発が進み、再発予防における内科治療の重要性が増している。ここでは脳梗塞病型や背景要因に応じた治療法の最新知見を、分かり易く解説する。

## 【講義内容】

1. 心房細動を有する脳梗塞の再発予防：新規抗凝固薬の最新知見
2. 非心原性脳梗塞への抗血小板療法
3. 危険因子の芽をどう摘むか
4. 脳卒中征圧に向けたわが国の取り組み

## 【略歴】

豊田 一則 *Kazumori Toyoda*

国立循環器病研究センター脳血管内科 部長

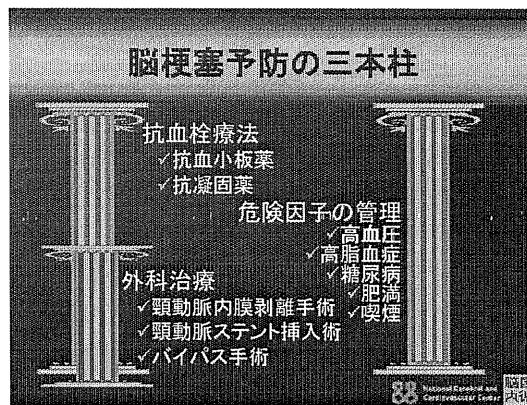
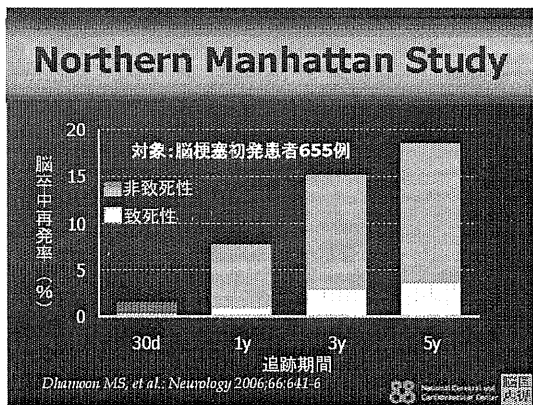
昭和 62 年九州大学医学部卒、平成元年国立循環器病センターレジデント、平成 8 年～11 年米国アイオワ大学内科留学、平成 14 年 NHO 九州医療センター脳血管内科医長、平成 17 年国立循環器病研究センター脳血管内科医長、平成 22 年より現職。

所属学会：日本神経学会代議員、日本脳卒中学会評議員、日本高血圧学会評議員など。

研究活動：厚労科研 SAMURAI (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement) 研究主任研究者（平成 20 年～）、国際臨床試験 ATACH-II 日本側主任研究者（平成 24 年登録開始）など

雑誌審査員：AHA/ASA 機関誌 Stroke, assistant editor など

緒言：脳梗塞は再発しやすい病気です



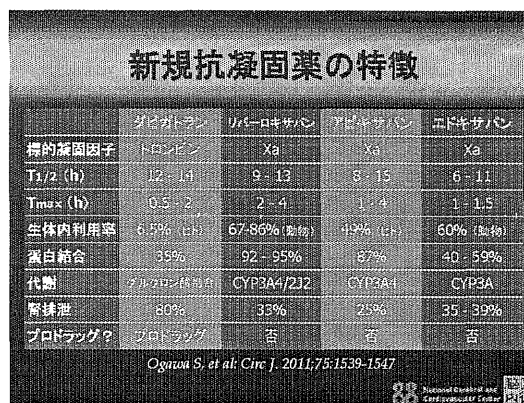
【左図】 脳梗塞は、その再発率の高さで知られている。ニューヨーク市民を対象としたコホート研究である Northern Manhattan Study では、初回脳梗塞発症 5 年間の性別・年齢調整致死的脳卒中発症率は 3.7% (95% CI 2.1 to 5.4%)、非致死的脳卒中発症率は 18.3% (14.8 to 21.7%) で、心筋梗塞ないし致死的な心疾患発症率の 8.6% (6.0 to 11.2%) と比べて高率であった。またわが国の脳卒中データバンクに登録された脳梗塞患者 8036 例においては、30 日以内に 4.9% が脳卒中を再発し、とくにアテローム血栓性脳梗塞患者や心原性脳塞栓症患者の再発率が各々 6.6%、6.2% と高かった。

【右図】 ほとんどの脳梗塞既往患者に施行可能な再発予防治療として、抗血栓療法と危険因子管理が挙げられる。また頸動脈高度狭窄患者など特異な頭頸部動脈疾患を持つ脳梗塞患者については、脳外科・脳血管内治療による再発予防もあり、この三本柱を上手に組み合わせ、脳梗塞の再発を出来る限り阻止する必要がある。

参考文献：

- ✓ Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, et al: Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. Neurology 2006;66:641-646
- ✓ Toyoda K, Okada Y, Kobayashi S, for the Japan Standard Stroke Registry Study group: Early recurrence of ischemic stroke in Japanese patients: the Japan Standard Stroke Registry Study. Cerebrovasc Dis 2007;24:289-295

## 1. 心房細動を有する脳梗塞の再発予防：新規抗凝固薬の最新知見

**新規抗凝固薬の特徴**

	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
標的凝固因子	トロンビン	Xa	Xa	Xa
T <sub>1/2</sub> (h)	12-14	9-13	8-15	6-11
T <sub>max</sub> (h)	0.5-2	2-4	1-4	1-1.5
生体内利用率	6.5% (口)	67-86% (食物)	42% (口)	60% (食物)
蛋白結合	35%	92-95%	87%	40-59%
代謝	グルクロン結合	CYP3A4/2J2	CYP3A4	CYP3A
腎排泄	80%	33%	25%	35-39%
プロドラッグ?	プロドラッグ	否	否	否

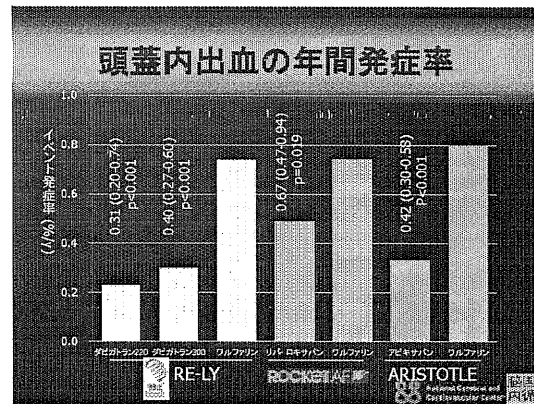
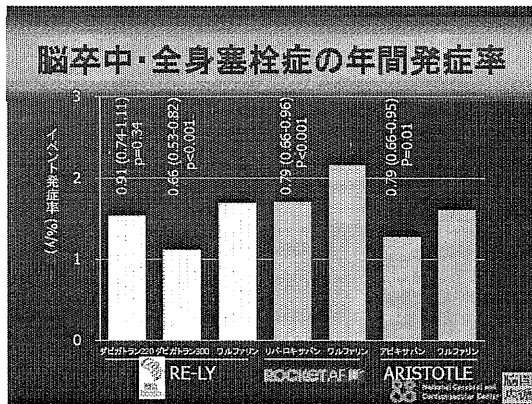
Ogawa S, et al: Circ J. 2011;75:1539-1547

【左図】 長年にわたって唯一の経口抗凝固薬であったワルファリンは、ビタミンKと拮抗することによってビタミンK依存性凝固因子（プロトロンビン〔第II因子〕、第VII、IX、X因子）の合成を抑制し、凝固反応を抑えた。これに対して直接トロンビン阻害薬ダビガトランは、凝固カスケードの下流にあるトロンビンの酵素活性を直接阻害し、フィブリンの生成を抑える。同薬の発作性心房細動（NVAF）患者への使用が、2011年に国内承認された。Xa阻害薬はトロンビンよりも凝固カスケードの上流にある第Xa因子を抑制する。このうちリバーロキサバンのNVAF患者への使用が2012年に、またエドキサバンの整形外科手術後の深部静脈塞栓予防のための使用が2011年に、国内承認された。

【右図】 新規抗凝固薬の特徴を示す。いずれも薬剤効果の半減期が約半日、最高血中濃度到達時間が2時間前後（註：ダビガトランでは、食後服薬時のT<sub>max</sub>は4時間程度に延びる）と、ワルファリンに比べて短い。またダビガトランは腎排泄が80%であるため、腎機能障害者での血中濃度が上昇する。総じて新規抗凝固薬は、高度腎機能障害者への使用が禁忌ないし何らかの制限が加えられる。

参考文献：

- ✓ 豊田一則：心房細動に対する抗凝固療法。日本血栓止血学会誌 2012;23:8-15
- ✓ Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. Circ J 2011;75:1539-1547

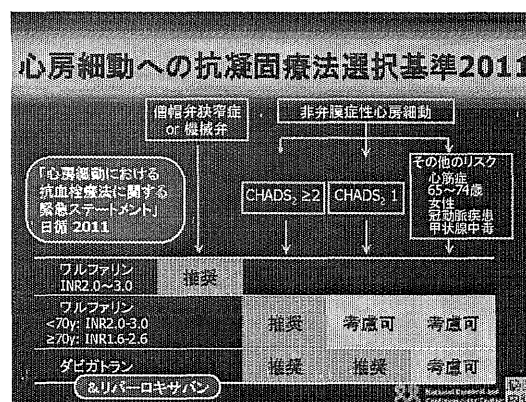
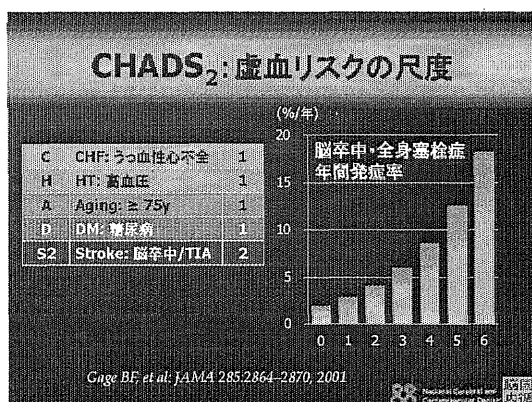


【左図】 国際臨床試験 (RE-LY、ROCKET AF、ARISTOTLE) の成績をもとに、新規抗凝固薬の有効性を比べる。対象はいずれも NVAF 患者であるが、このうち ROCKET AF はとくに CHADS<sub>2</sub> スコアが 2 以上の患者に限っており、対象患者の虚血リスクが相対的に高い。共通の有効性主要評価項目である脳卒中または全身塞栓症の年間発症率を示す。結果を見易くするために 3 試験の成績を同じグラフ上に表すが、各試験の登録患者の背景要因や解析方法に違いがあるため、異なる試験間の数値の直接比較は意義に乏しい。ROCKET AF の登録患者は RE-LY と比べて発症率がやや高いが、同試験登録患者の CHADS<sub>2</sub> スコアが概して高いことが一因であろう。高用量ダビガトラン (一日量 300 mg、分 2)、リバーロキサバン、アピキサバンが、ワルファリンと比べてイベント発症を各々 1/3、1/5、1/5 程度、いずれも有意に抑えた。

【右図】 同じく新規抗凝固薬の安全性を、3 試験の成績をもとに比べる。共通の安全性副次評価項目である頭蓋内出血の年間発症率を示す。全ての新規抗凝固薬が、ワルファリンと比べて 3 割から 7 割程度と大きく抑えた。ダビガトランの頭蓋内出血予防効果が高い一因として、ワルファリンと異なり第 VII 因子の合成を抑制しないので、脳内に高濃度に存在する組織因子が第 VII 因子と複合体を形成することに影響せず、脳での出血イベントがワルファリンより少なくなることが考えられる。

参考文献：

- ✓ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151
- ✓ Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-891
- ✓ Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-992



【左図】 同じAF患者であっても、塞栓症発症の危険が高い患者群には積極的な抗凝固療法を要するし、発症危険が低い患者には、むしろ出血合併症を避けるためにこの治療を見合わせた方が良いこともある。AF患者の塞栓症発症危険を予測する試みが幾つか行われ、近年では定量的な尺度としてのCHADS<sub>2</sub>スコアやCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアを用いる機会が増えている。両尺度ともスコアが増えるごとに直線的に脳卒中（および全身塞栓症）発症率が高まる。このうちCHADS<sub>2</sub>スコアの配点を図示する。

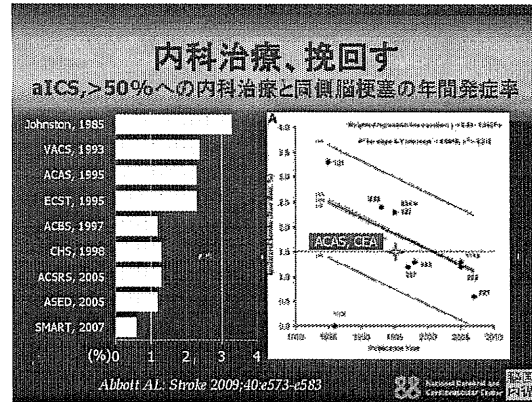
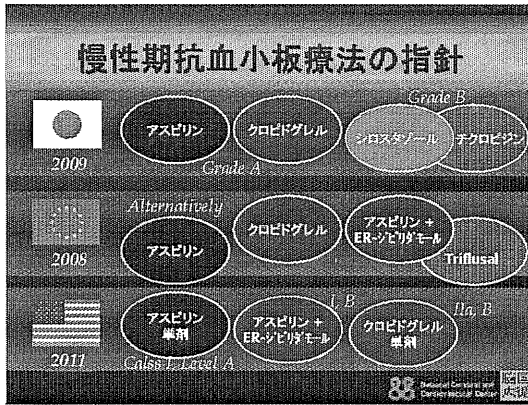
【右図】 心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）では、CHADS<sub>2</sub>2点以上のNVAF患者にはワルファリン内服が推奨され、0～1点では考慮可と記されている。脳卒中治療ガイドライン2009では、CHADS<sub>2</sub>2点以上の患者にはワルファリン内服が強く推奨され、1点でも推奨と記されている。これに対して、2011年8月に日本循環器学会が提唱した、AF患者への抗凝固療法の推奨（図示）では、CHADS<sub>2</sub>1の患者へもダビガトランが推奨された。これはRE-LYにおいて、高用量ダビガトランがワルファリンと比べてCHADS<sub>2</sub>1の患者の脳梗塞・全身塞栓症および大出血の発症を、ともに有意に低く抑えたことに因る。リバーロキサバンについての推奨はまだ明らかでないが、ダビガトランと同格の推奨がなされることが予想される。なお新規抗凝固薬の弁膜症性心房細動患者への効果は実証されておらず、同疾患患者へはワルファリンのみが推奨される。

参考文献：

- ✓ Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864-2870
- ✓ 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2006 - 2007 年度合同研究班：心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）。Circ J 2008;72 (Suppl. IV):1581-1638
- ✓ Oldgren J, Alings M, Darius H, et al: Risks for Stroke, Bleeding, and Death in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran or Warfarin in Relation to the CHADS2 Score: A Subgroup Analysis of the RE-LY Trial. Ann Intern Med. 2011;155:660-667



2. 非心原性脳梗塞への抗血小板療法

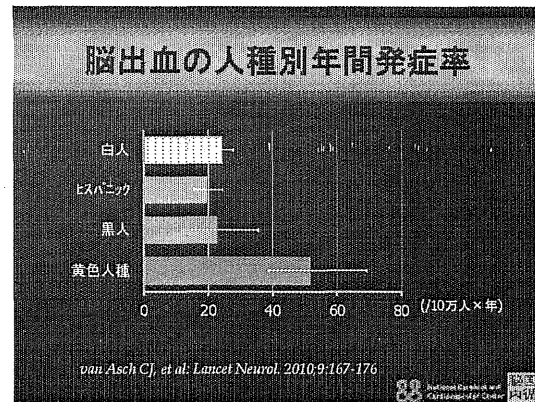
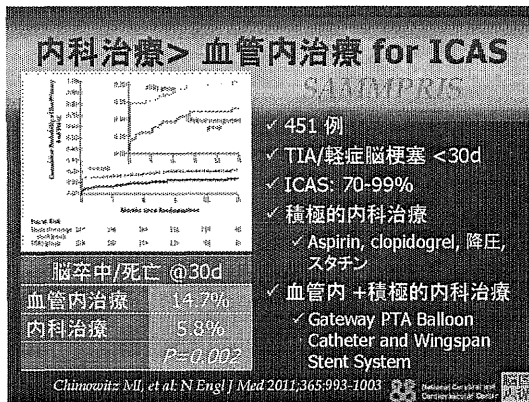


【左図】 日米欧のガイドラインにおける非心原性脳梗塞患者の再発予防としての抗血小板薬の推奨を示す。アスピリンとクロピドグレルは三者の全てで推奨され、わが国ではグレードAに位置づけられている。脳梗塞再発予防におけるシロスタゾールのアスピリンへの優越性を示した国内臨床試験 CSPS2 は、このガイドラインの翌年 2010 年に発表された。

【右図】 非心原性脳梗塞の典型例に、頸動脈狭窄が挙げられる。国内外のガイドラインでは、症候性、無症候性にかかわらず頸動脈の高度狭窄例に「抗血小板療法を含めた最良の内科治療に加えて頸動脈内膜剥離手術を行うこと」が推奨されている。しかしながら、推奨根拠となった臨床試験が発表された 1990 年代前半に比べて、近年では内科治療の質が明らかに向上し、それに伴って内科治療のみでの脳梗塞発症（再発）率が経年的に低下してきた。

参考文献：

- ✓ 篠原幸人、小川彰、鈴木則宏、片山泰朗、木村彰男、編：脳卒中治療ガイドライン 2009。東京、協和企画 2009
- ✓ Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al: Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2010;9:959-968
- ✓ Abbott AL: Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. Stroke. 2009;40:e573-e583

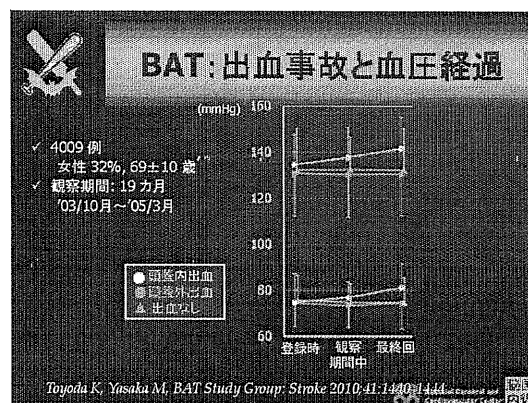
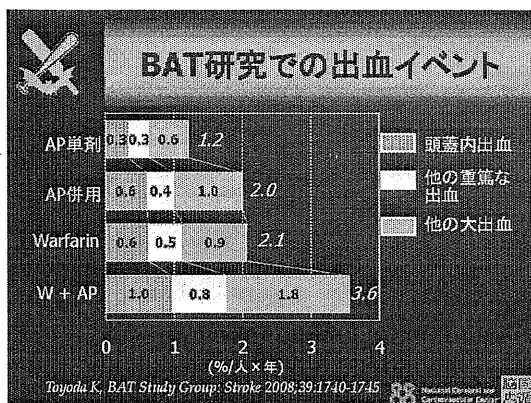


【左図】 非心原性脳梗塞のうちとくに日本人を含む東アジア人で、頭蓋内動脈狭窄が多いことが知られる。頭蓋内動脈狭窄に対して積極的内科治療（抗血小板薬併用を含む）とそれに加えた血管内治療（PTA+ステント）の効果を比べた SAMMPRIS 試験の最終成績が 2011 年に発表され、内科治療成績が有意に勝っていた。

【右図】 脳出血も日本人に起こり易いことが、久山町研究を始めとする多くの疫学研究で知られている。1980 年代以降の 36 編からのメタ解析において、アジア人の脳出血年間発症率は 10 万人対 51.8 人（95% CI 38.6 - 69.3）で白人（24.2 人、20.9 - 28.0）の 2 倍以上であった。日本人に抗血栓療法を行う際に、頭蓋内出血合併症にとくに留意すべき大きな根拠である。

参考文献：

- ✓ Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al: Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med. 2011;365:993-1003
- ✓ van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al: Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2010;9:167-176



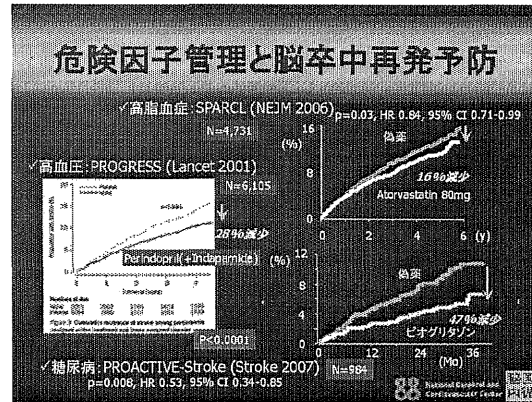
【左図】 Bleeding with Antithrombotic Therapy Study (BAT 研究) は、循委 15 公-1 「抗血栓療法中に発生する出血性合併症、特に頭蓋内出血の実体と対策に関する研究」(主任研究者：峰松一夫) で行われた多施設共同前向き観察研究を指す。国内 19 施設で脳血管障害や心臓血管病に対して抗血小板薬がワルファリンを服用開始または服用中の患者 4009 例(女性 1281 例、69 ± 10 歳) が登録され、中央値で 19 か月間の観察が行われた。観察期間中に 31 例の頭蓋内出血を含む 57 例の重篤出血と、51 例の重症出血が発症した。群毎の出血イベントの年間発症率を示す。抗血小板薬単剤群と比べて、抗血小板薬二剤群とワルファリン群では 2 倍近く、ワルファリン+抗血小板薬群では 3 倍の重篤・重症出血が発症した。頭蓋内出血の発症率は、抗血栓薬の内容にかかわらず、脳血管障害を有する患者がその他の患者より高かった。

【右図】 観察期間中に頭蓋内出血を起こした 31 例(頭蓋内出血群)、頭蓋内出血以外の重篤・重症出血を起こした 77 例(頭蓋外出血群)、出血を起こさなかった 3901 例(出血なし群)の外来血圧の推移を示す。3 群間で年齢(各々 73 ± 7 歳、71 ± 10 歳、69 ± 10 歳、 $p=0.003$ ) やワルファリン服用者の割合(各々 61%、61%、44%、 $p=0.002$ ) に有意な差があり、また出血イベント発症をもって観察を打ち切るため、前二者の観察期間が有意に短かった(各々中央値 11 か月、11 か月、19 か月、 $p<0.001$ )。この 3 群の登録時→観察期間中(平均値)→観察終了時(あるいは出血発症直前回の外来時)の 3 点の血圧推移を見ると、登録時には 3 群間の血圧レベルに差がなく、頭蓋内出血群でのみ収縮期・拡張期とも血圧が漸増している。血圧上昇と頭蓋内出血発症の因果関係が示唆される。

参考文献：

- ✓ Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multicenter observational study. Stroke 2008;39:1740-1745
- ✓ Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al: Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. Stroke 2010;41:1440-1444

3. 危険因子の芽をどう摘むか



【左図】 日本脳卒中協会は、脳卒中患者やその家族を多く会員に持つ会であり、脳卒中に関する正しい知識の普及と社会啓発による予防の推進に努めている。この協会が出したユニークな脳卒中予防十か条を示す。高血圧や糖尿病、脂質異常症などをコントロールする必要性を、一般市民に分かり易く表している。

【右図】 これらの危険因子管理が脳卒中再発予防に有効であることは、いずれも今世紀になって示された。PROGRESS 試験は、ACE 阻害薬ペリンドプリル（一部患者にはさらに利尿薬インタパミドを追加）を用いた降圧治療の再発予防効果を示した。また SPARCL 試験は脂質異常症患者に高用量アトルバスタチンを用いて、PROACTIVE 試験のサブ解析では糖尿病患者にピオグリタゾンを用いて、脳卒中再発効果を示した。

参考文献：

- ✓ PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-1041
- ✓ Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355:549-559
- ✓ Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke. 2007;38:865-873