

4. 『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』

(SAMURAI-ICH) サブ解析研究の報告 (30分)

スライド：急性期脳出血患者に対する抗血栓薬服用と血腫増大に関する検討 秋山先生

苅尾：非常に興味深いデータでしたが、8例とその他の群とで血圧との関連はどうですかね？横軸を血圧にして、血腫の増大を縦にした時にどうですか？

秋山：入院時の血圧で見ると差がなかったのですが、経過をみると自分たちの与えられた命題の範疇を超えていると思いましたので、今回はやってないですが興味のあるところではあります。

苅尾：平均値と経過中の一番高かったピークとで抗血栓薬服用群で関連がみられて、服用していない群で関係がなかったとか、血腫が小さい人では関係なかったとか出ると非常におもしろいと思います。また、臨床的にもきちんとコントロールすることの意義がでてくるのではないかと思います。

秋山：これは範囲を超えますよね？

古賀：抗血小板薬ベースで血圧の関係を論じるのは良いのではないかなと思います。

秋山：それではその点についても考察させて頂きたいと思います。

永金：3分位に分けられて血腫の11.9mlより多い群での変化が血腫の小さい群と比較してということでもいいですか？

秋山：それぞれの分位の中で抗血栓薬を服用している群としていない群と比較して、血腫量が少ない群は抗血栓薬内服の有無に関係しておらず、血腫量が11.9mlより多い群では関係するといった結果が出ました。

永金：その群だけ取り出したら有意差が出たということですね。群間で変化量を比較して血腫量が多いところだけが出たという解析ではないですか？

秋山：今回はそれではないです。ただやれば出るとは思いますけど。

永金：なぜ3分位に分けられたのですか？

秋山：そこは難しいところですが、抗血栓薬の内服を見てみるとこの3分位にするとちょうど8例ずつ均等に分けられるようなデータだったため3分位に分けさせて頂いたというのが実情で、それを4分位にするとある1群の症例数が極端に少なくなってしまっただけで統計学的に有意差が出ないという状況になったため、今回のように3分位にして比較しております。

スライド：炎症所見

前田先生

苅尾：CRPはどのように上がるとお考えですか？脳そのものの障害なのか、何らかの感染症とお考えですか？

前田：データでの検討はまだしていませんが、おそらくは感染症なのではないかと思っています。あと血腫のサイズとCRPの関連についても検討したらおもしろいとも思っています。

苅尾：私たちが高血圧の方に降圧薬を使った際に、CRPが高い人は血圧が下がりにくかったです。血管に

炎症があることによって降圧が効かないという可能性があるのではないかと思いますのですが、今回も CRP が上がっていますが、その際に血圧のレベルがコントロールと差がないか検討してみたらおもしろいかなと思います。急性の炎症が降圧効果にどのように影響を及ぼすかどうかは分からないのですが、CRP の意義がはっきりしないのでそういう検討もして heart rate、自律神経にも影響を及ぼしているかどうか考えられたらいいのではないかと思います。

古賀：炎症のマーカーで白血球という観点では解析はしていないですか？

前田：してみたいと思います。

豊田：あと3か月後転帰も宜しくをお願いします。

中川原：入院時の CRP というのは血管の炎症を反映していると思うのですが、24時間後、72時間後の CRP は血管の炎症ではない可能性があると思いますが、24時間後、72時間後でも検討したのはなぜですか？

古賀：これは元々のプロトコールがニカルジピンを投与してサイドエフェクトをチェックするために2ポイントで follow-up するという採血のプロトコールです。そのためこれはプロトコールに従って CRP を解析したということになりますので、炎症も感染も関連しているかもしれないということですかね。

秋山：血腫量増大33%ではなくて実測値の増大量でやってみたらどうかというのが1点で、2点目は昔論文にはしていないですが、CRP が上がるものに機序は不明ですが脳室穿破している例が多かったのですが、そういう穿破しているのかどうかをデータとして反映させると何か出るかなと思いました。

古賀：血腫が1ccから2ccになる場合と50ccが60ccになる場合とではかなり違いますが、33%の切り方がどうかという問題を提起して頂きましたのでそういう観点からみてもおもしろいと思います。

中川原：炎症と edema の関連はどうですか？

古賀：データベースが周囲の浮腫を拾えていないんです。そこは非常に重要なポイントなので調べておけばよかったなと思っています。

スライド：ニカルジピン投与量と関連因子、転帰に関する検討

古賀

荻尾：脈拍数とニカルジピン投与量が神経症候増悪に関連するということでしたが、脈拍数が上がっているということは交感神経が亢進しているということですか？

古賀：そうですね。そう考えられると思います。

荻尾：ニカルジピンの投与量を増やせば増やすほど、脈拍数が上がったということはないんですね？交感神経が亢進していれば脈拍数は上がりますが、その状況でさらに血圧を下げようとするれば、ますます脈拍数は上がると思います。脈拍数とニカルジピン投与量をそれぞれ独立して予後を見ておられましたか…。

古賀：なるほど。検討してみます。ありがとうございます。

豊田：投与量を調べる時は、どうしても体重が大きな要因になるので、多変量解析では必ず体重で補正はしていますが、最初から投与量/体重 (mg/kg) でやると、少しだけ風景が変わってくると思いますので宜しくお願いします。

古賀：分かりました。

スライド：急性期脳出血の転帰と腎機能障害の関連 (宮城)

古賀

木村：最近ある論文で脳出血の急性期に腎機能が悪くなるというものがあまして、うちの施設でもその眼で見ると結構いるんですね。その原因の一つとして、元々腎機能が悪い患者の血圧を下げ過ぎると、さらに腎機能が悪くなると。ひょっとしたら、血圧を下げることは脳には良いかもしれませんが、腎臓には悪いことをしているのかなと少し思います。

古賀：このデータを用いて宮城が Acute kidney injury のパーセンテージ等を調べているのですが、確かに増える感じはあったのですが、直接的な関連は示すことができませんでした。

豊田：もう少し正確に覚えています、元々の GFR が低い患者の方が AKI が起こりやすいんですよ。ただ、今回のこのコホートでは AKI を有することが予後不良に結びつかなかったもので、関連要因としては考えにくいだろうと。だからまた、AKI は AKI で別にまとめてみようと思います。

藤堂：古賀先生の御発表に関連しますが、降圧薬開始後、血圧は下がるのですが、尿が出なくなるという患者が時々います。これまではあまり経験しなかったことなのですが、ラシックスを使わざるを得ないといったことが確かにありました。

古賀：大事なポイントだと思います。最近うちでも同様の症例を経験しまして、腎機能に影響を与えているということを痛感しました。

スライド：降圧後平均血圧と予後

坂本

豊田：以前、岡田先生に御協力頂いて国循と九州医療センターの2施設で実態調査のように同じスタディデザインでやりましたときには、SBP 137mmHg をカットオフにして、結果的に 137mmHg 未満に下がった患者の予後が良かったという結果が出ました。今回はその実態調査とは違い、降圧目標の範囲が決まった中でも 132mmHg とか 137mmHg 辺りに下げたらやはり転帰が良かったという、前に板橋君が出した論文の追認にもなりますし、より均質な集団で確認できたという位置付けになると思います。INTERACT や ATACH2 が少なくとも 140mmHg 未満と言っているのは非常に今回の坂本君の研究、板橋君の研究を見ても妥当だと思いますし、もしかしたら 140mmHg よりも 132mmHg とか 130mmHg 辺りのほうがもっと良いかも知れません。

5. 『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』主解析報告 (20分)

スライド：

大崎

古賀：今までは、多変量解析に抗凝固療法の再開という因子を入れると転帰に関連したという解析結果だったのですが、抗凝固療法の再開というのは、イベントの後に再開する場合とか、イベントの前に再開する場合とか、原因を見ているのか結果を見ているのか分からず、解釈が難しいという問題がありま

した。それでイベントそのものを因子として再検討してみたところ、症候性の塞栓性のイベントが関連するという結果が出たため、この結果を提示させて頂きました。

塩川：母集団が脳内出血ということで、その対応に関する重要な研究だと思いますが、硬膜下血腫とか外傷を我々脳外科は診ていて、厳しい言い方をすると、内科の先生方より外科の方が、抗凝固療法を再開する価値があるかないかということをよく論じるんですよ。NVAF 研究のワークシートに介護を要する認知症や易転倒性の有無を記載する部分がありますが、長期経過を見る時に出血イベントがあって抗凝固療法を中止するケースも出てきますよね。NVAF の場合は機械弁も入っていませんし、転倒し易い患者や再発する硬膜下血腫の患者は、脳外科の判断で塞栓症の予防よりもそっちの予防をとということになりますので NVAF 研究の解析の時にそういった要素も入れて頂くといいかなと思います。

古賀：ありがとうございます。

岡田：出血と塞栓を両方起こしてマスクされている患者はいませんか。

大崎：実際にそのケースはいまして、脳出血後に血栓塞栓症を発症して抗凝固療法再開後に再出血した患者が2例、脳出血後に再出血して抗凝固療法を中止している間に血栓塞栓症を発症した患者が1例いて、その辺もかなり影響しているかも知れません。

古賀：そういう症例は解釈が難しいですね。

6. 『rt-PA 登録研究』(SAMURAI rt-PA registry) サブ解析研究の報告 (20分)

スライド：治療前抗血栓療法の影響

山上

豊田：最初に発表して頂いた頃はワーファリンの例も入っていましたが、あれは除外したのですね。すごく分かりやすくなっていて、なるほどと思って見ました。

古賀：抗血小板薬なしの出血の割合が SITS-MOST と比べてかなり少なかったのはどう考えるべきですか？

山上：やはりアルテプラゼが低用量であるという可能性が一つあると思います。

スライド：reverse MRA-DWI mismatch

坂本

永金：ペナンブラ仮説にのっかって rt-PA の効果は検討されてきたわけですが、ペナンブラやミスマッチのありなしに関わらず、rt-PA は有効なのではないかと思えます。

奥田：M2 閉塞を入れたというのはどういう定義なのですか？

坂本：M2 閉塞まで入れた理由は、M2 閉塞を除くと1-2%まで減ってしまうので、統計学的パワーの問題で入れたというのが現状です。ただ、ASPECTS が6点以下ですと、M2 閉塞でそこまで大きいことはなかなかないのではないかと考えてこのような定義にしました。

7. 事務連絡、今後の予定

7-b. 第2回班会議 (2013年1月26日、大阪) プログラム 議事録

豊田：報告書の締切はまだ分かりませんが、過去2年と同じ4月初頭くらいだと思っていて下さい(その後、4月12日に決定)。厚労省から全く別の締切を言ってきた場合にはまた御連絡します。もう一つ、来年度の第一回の班会議の日程を設定しようと思います。7月12日を第一候補、7月19日を第二候補、7月26日を第三候補、千里ライフサイエンスセンターで午後2時から5時までにさせていただきますので宜しくお願いします。

豊田：来週の水曜日に厚労省で発表して参ります。来年は6年間の締め年になりますので、オープンかセミオープンの成果発表会のような形で班を最後終わらせるようにしたいと思うのですが、まだ1年先の話ですからまた考えていきたいと思えます。今日は大変ありがとうございました。

7-c. 関連国際学会参加報告書： 21st European Stroke Conference

研究協力者 大崎正登

国立循環器病研究センター 医師

場所：リスボン

日時：2012年5月22日～25日

概要：第21回欧州脳卒中学会がポルトガルのリスボンで開催され、いくつかの注目される研究結果が発表された。

急性期脳梗塞患者において、DWIとPWIのミスマッチをRAPIDというソフトで迅速に検出し、血管内治療後の転帰との関連を検討したDEFUSE2の結果が報告され、ミスマッチがあれば、転帰良好と梗塞拡大の抑制が期待できることが示された。

発症6時間以内の急性期脳梗塞患者を対象にtPA静注療法群と対照群を比較したIST-3研究の結果が発表された。7日以内の症候性頭蓋内出血や死亡率は有意にtPA静注療法群で多いものの、6カ月後の死亡率や自立患者の割合に有意差を認めず、Oxford Handicap Scale(OHS)0-1点の転帰良好例が有意に多かった。

急性期脳梗塞患者におけるステント型血栓除去装置Trepoシステムと、Merci Retrieverの比較試験TREVO2の結果が発表された。Merci Retrieverに比べ、TICI2a以上の再開通率が有意に高く、90日後のmodified Rankin Scale0-2点の転帰良好例が有意に多く、Trepoシステムの優位性が示された。

頸動脈ステント留置術(CAS)と頸動脈内膜剥離術(CEA)の脳卒中長期抑制効果を比較したICSSの結果が発表された。致死性的もしくは後遺症が残存した脳卒中は両群で有意差を認めなかったが、全脳卒中や脳卒中あるいは死亡といった副次評価項目はCEA群で有意に少ないという結果であった。

本研究の関与：研究協力者の大崎は急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する研究の解析結果を発表した。

関連国際学会参加報告書
Asia Pacific Stroke Conference (APSC) 2012

分担研究者 有廣昇司
国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医師

Asia Pacific Stroke Conference 2012

(第2回アジア太平洋脳卒中会議)

会期：2012.9.10-12

会場：東京，新宿，京王プラザホテル

概要：

APSC はアジア太平洋脳卒中学会 (Asia Pacific Stroke Organization : APSO) の学術集会であり，本年度は東京女子医大の内山真一郎会長のもと“Facing Stroke, Message from Asia”を掲げ開催された。

ダビガトランの第Ⅲ相国際共同試験 (RE-LY 試験) のアジア人を対象としたサブグループ解析 (RE-LY ASIA) が大阪府立成人病センターの堀正二総長より世界に先立ち本学会で公表された。

RE-LY 試験での地域別患者割合は欧州 38%，北米 36%，アジア 15%であり，1万 8113 例の全データをアジア人 2782 例と非アジア人 1万 5331 例に分けて解析が行われた。アジア人の中に日本人患者は 326 例含まれた。

有効性の主要評価項目である脳卒中/全身性塞栓症の累積発症率をアジア人集団の各群で比較したところ，ワルファリン群 3.06%/年に対し，ダビガトラン 150mg×2 回/日群 1.39%/年 (HR 0.45 [0.28-0.72])，110mg×2 回/日群 2.50%/年 (HR 0.81 [0.54-1.21]) であり，150mg×2 回/日群で有意なリスク低下が認められた。

安全性については，ワルファリン群における大出血，消化管出血，頭蓋内出血，すべての出血 (大出血または小出血) の発現率がアジア人集団で非アジア人集団よりも高いことが示され，一方，ダビガトラン群における出血の発現率は，アジア人集団において非アジア人集団と同等以上に低下していた。また，ダビガトラン群ではワルファリン群と比較して消化管出血の発現率を低下させる傾向 (150mg×2 回/日 : HR 0.68[0.37-1.27], 110mg×2 回/日 : HR 0.82 [0.45-1.49]) や，頭蓋内出血の発現率を有意に低下させ (150mg×2 回/日 : HR 0.40 [0.18-0.92]，110mg×2 回/日 : HR 0.20

[0.07-0.60])，アジア人集団の NVAF 患者においても非アジア人集団と比べて出血リスクを高めることなく，脳卒中/全身性塞栓症の発症をワルファリンと同等以上に抑制することが確認された。

当センターからも吹田研究における IMT と心血管病の関連 (小久保先生)，包括的脳卒中センターの整備に向けた脳卒中の救急医療に関する全国調査 (脳神経外科飯原部長) ならび J-ASPECT 研究 (西村先生) の発表があり，活発な討議がなされた。

最終的には 950 名を超える参加者を集め盛会のうちに幕を閉じた。2013 年度は，Tak-Hong Tsoi 会長のもと，香港 (会期：8 月 30 日 - 9 月 1 日，会場：Hong Kong Convention and Exhibition Centre) で開催予定である。

本研究班の関与：

- ・主任研究者の豊田は「抗血栓療法中の脳出血」についてのシンポジウム発表ならびに BAT 研究より CHADS₂，CHA₂DS₂-VASc の出血スコアとしての有用性を口演発表した。
- ・共同研究施設である川崎医科大学 (木村和美教授) からは，SAMURAI rt-PA registry を用いて重症度と投与時間に着目した“NIHSS - Time Score”と転帰の関連について青木先生より口演発表があった。
- ・事務局からは，有廣が 2011 年より登録開始となっている SAMURAI-NVAF registry の study design についてポスター発表を行い。また，本研究班の共同研究施設が多く参加している Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral hemorrhage (ATACH)-II 試験の国内進捗状況について佐藤が口演発表をした。関連研究として，rt-PA 静注療法における非再開通に関連する因子 (古賀)，MRI の意義 (田中瑛) について口演発表が行われた。

国際学会参加報告書

世界脳卒中会議2012
2012年10月10～13日、ブラジリア、ブラジル
World Stroke Congress 2012
Brasilia, Brazil, October 10-13, 2012

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

2年毎に世界各地で開催されている「世界脳卒中会議」(World Stroke Congress)は、今回第8回目をむかえ初の南米での開催となった。2012年10月10～13日、ブラジルの首都ブラジリアで、サンパウロ大学神経内科教授のAyrton Massaro教授と世界脳卒中機構(World Stroke Organization)会長であるスウェーデンのルンド大学神経内科教授のBo Norrving教授の共同主催で行われた。会場となったのはブラジリア中心部にあるUlysses Guimaraes Convention Center (Centro de Convencoes Ulysses Guimaraes)であった。

■WSC2012の概要■

この会議では、世界中から脳卒中の専門家が集結し、最新知見をめぐって議論が展開された。公式発表では83カ国から約2000人が参加した。応募演題からは806のポスター発表、58の口演発表が、さらに232の招待講演が行われた。私は2002～2004年に豪州メルボルンに留学していたが、同僚であったブラジルバイア州サルバドールの神経内科医師Bruno Pedreira氏に聞くと、ブラジルは皆保険制度があるが公的な医療機関の救急外来には多くの患者で溢れかえっており経静脈血栓溶解療法を行うことも比較的難しい現状があるようだ。様々なメディアを利用した脳卒中キャンペーンを積極的にを行い脳卒中予防から急性期の治療まで改善をはかっている状況がある。多くの発展途上国が

共通の問題を抱えおり南米で開催された意義は大きい。会議のオープニングセレモニーでブラジルの厚生大臣の長時間に及ぶ演説があり国全体で脳卒中を減らそうという意気込みが感じられた。

■本研究班からの報告■

今回は、若手育成のために設けられたYoung Neurologistsのセッションで、SAMURAI-ICH研究のメイン解析結果(演題名: Is systolic blood pressure lowering to ≤ 160 mmHg for acute intracerebral hemorrhage safe?-The SAMURAI study)を招待演者として発表した。これは本研究班に参加している多施設で行った前向き観察研究であり、急性期脳出血に対してニカルジピン静注薬による収縮期血圧160mmHg以下への降圧療法が安全性かを評価したものである。脳出血急性期の血圧管理に関しては確立したエビデンスがないが、この研究で評価したのは日本国内で最も一般的な脳出血急性期の降圧療法(Koga M et al. Hypertens Res 2009)であった。2009～2011年の2年間に211例を登録し、降圧開始から24時間収縮期血圧120～160mmHgを目標にニカルジピン静注により降圧を行った。既報告と比べて神経症候増悪やニカルジピン中止を必要とする重篤な有害事象が発生しないかを評価した。降圧開始後30分～1時間で目標血圧を達成し、いずれの評価項目も既報告から予測される90%信頼区間の下限もしくはそれ以下であった。このことより脳出

血急性期のニカルジピン静注薬による降圧療法が安全に行えることを示している。これは現在参加している脳出血急性期の降圧を収縮期血圧で140mmHgより高く保つか、低く保つかを検討する国際共同試験ATACH IIに参加するための大きな足掛かりとなった重要な研究成果である。

世界脳卒中会議2014（World Stroke Congress 2014）をトルコのイスタンブールで開くことを決定して、会を終えた。

関連国際学会参加報告書

急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究

研究協力者 佐藤祥一郎

国立循環器病研究センター 脳血管内科 医師

● International Stroke Conference 2013

会期：2013/2/6-8

会場：米国，ホノルル

概要：米国心臓協会／米国脳卒中協会が主催する学会である。今回は、急性期血行再建術、抗血栓療法を主題とする重要な発表が相次いだ。

急性期脳梗塞患者を対象に、rt-PA 静注療法単独群と、同療法に血管内治療を追加した群を比較した無作為化試験 IMS III は、近年最も注目された研究の一つであるが、中間解析で血管内治療追加群の無益性が示されたことにより、予定よりも早期に終了された。今回は、最終結果とともに、血管内治療追加群が有効性を示すことができなかつた理由について、いくつかの視点から考察され、今後の研究の方向性が議論された。

ラクナ梗塞に対するクロピドグレル＋アスピリンの併用の有用性、強力な血圧コントロールの有用性を検討する無作為化多施設試験 SPS3 の血圧に関する検討結果が発表された。収縮期血圧 130 mmHg 未満を目標とした降圧により、主要エンドポイントである脳卒中再発には有意な減少をみとめなかつたが、脳出血に限っては減少したという結果であった。

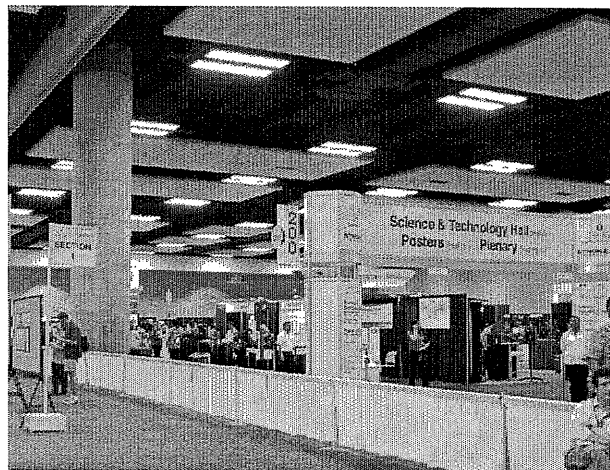
急性期軽症脳梗塞・TIA 患者に対する抗血小板療法の効果を検討した無作為化比較試験 CHANCE において、クロピドグレル＋アスピリンの併用群はアスピリン単独群に比べ有意に脳卒中再発を減少させた。中国で行われた試験であり、わが国における急性期抗血小板薬の選択においても重要な示唆を与える結果であった。

原因不明の脳梗塞患者を対象に、30 日間の心電図モニタリングを行った群と従来のホルター心電図を行った群を比較した EMBRACE 試験では、30 日間のモニターを行った群において発作性心房細動の検出率が有意に高いことが報告された。

また、2012 年に亡くなった C. Miller Fisher を追悼して企画されたセッション「C. Miller Fisher's Approach to Stroke: Past, Present and Future」では、早朝から多数の聴衆が集まる中、JP Mohr, GA Donnan ら世界の脳卒中学

を代表する研究者たちが、Fisher の業績を紹介し、現代におけるその発展、今後の展望を述べた。

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。研究協力者の宮城、佐藤は SAMURAI-ICH 研究のサブ解析結果を発表した。また、坂本が SAMURAI rt-PA registry と NCVIC rt-PA registry の統合データベースの解析結果を発表した。



2月6日夜には、関連研究である Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral hemorrhage (ATACH)-II の研究者会合が開かれ、豊田、佐藤が出席した。日本側主任研究者のひとりである国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部の山本晴子部長が、わが国におけるこれまでの歩みと患者登録の現状について発表し、出席者からの賞賛を浴びていた。



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附属病院の取り組み
分担研究者 苅尾七臣 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年度に開始した以下の課題1,2に関する多施設共同研究を進展させ、また課題3に関する多施設共同研究の患者追跡を完了した。さらに課題4の企画、開始を検討した。

課題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)

課題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

課題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

課題4-1：急性期脳梗塞患者における島皮質の損傷および血圧変動性の予後に及ぼす影響の検討

課題4-2：高齢高血圧患者における無症候性脳梗塞および腎機能障害と脳卒中発症との関連検討
各研究への当施設の関与を纏める。

【課題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】

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承認された。本研究の登録は2011年9月に開始となったが、2012年4月にはXa阻害薬リバーロキサバンが国内使用可能となり、さらにXa阻害薬アピキサバンも2012年12月に承認され、選択肢はさらに拡大する。

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8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厳守する。

C. 研究結果

倫理審査申請中

【課題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】

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

ダビガトランやリバーロキサバ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8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

なし

【課題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】

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

【課題4-1：急性期脳梗塞患者における島皮質の損傷および血圧変動性の予後に及ぼす影響の検討】

A. 研究目的

これまでの研究で、島皮質を含む脳梗塞が予後悪化因子であり、脳梗塞急性期の血圧変動性がt-PA投与後の脳出血や死亡に関与することが示されている。島皮質の損傷と血圧変動性、およびそれらの因子の予後への関与を検討する。

B. 研究方法

急性期脳梗塞患者に対する頭部CTまたはMRI所見から左または右島皮質を含む梗塞の有無を調査する。また入院時から3時間ごとの血圧測定を計8回行い収縮期および拡張期血圧のSD (Standard deviation)、CV (Coefficient of variation)、Maximum、MinimumおよびDelta (Max-Min)値を計測する。これらの因子と3ヵ月後、1年後の転帰、心血管疾患発症およびmodified Rankin Scaleで評価した機能予後との関連を検討する。

(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。個人データを匿名化し、個人情報厳守する。

C. 研究結果

実施準備中

D. 考察

脳梗塞急性期における血圧変動性の増大は、予後不良マーカーとなりうる可能性が指摘されて

いるが、その機序に関しては不明な部分が多い。一方、島皮質の損傷は自律神経系の調整障害に寄与し、交感-副交感神経系バランスを交感神経優位な状態へシフトさせる可能性が示唆されている。以上の点で、島皮質の損傷が血圧変動性を助長し、予後悪化に寄与する可能性が考えられる。

【課題4-2：高齢高血圧患者における無症候性脳梗塞および腎機能障害と脳卒中発症との関連検討】

A. 研究目的

これまでの研究で、無症候性脳梗塞 (Silent cerebral ischemia; SCI) および腎機能障害 (Chronic kidney disease; CKD) のそれぞれが脳卒中発症に関与することが示されていることから、両者と脳卒中発症との関連を統合的に解析する。

B. 研究方法

自治医科大学 ABPM 研究 wave1 において高齢高血圧患者 514 人 (平均年齢 72.3 歳、男性 37.1%) に対し、頭部 MRI、採血 (血清クレアチニンを含む)、および自由行動下血圧測定を施行した。CKD は日本人用 MDRD 式で推定した eGFR 値が 60 mL/min/1.73 m² 未満とした。

(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

平均 41 か月 (1751 人年) の追跡期間中、43 例で脳卒中発症 (梗塞, 30; 出血, 5; undefined, 8 例) を認めた。SCI および CKD の有無別に 4 群間で Kaplan-Meier 生存曲線を作成し Log-rank test を施行した結果、脳卒中非発症率は 4 群間で有意差を認め (p<0.001)、特に SCI と CKD の両者を合併した群に強い低下を認めた。Cox 回帰分析において、交絡因子で補正後、脳卒中発症に対し SCI は有意な関連を認めたが (HR:5.4, 95%CI:2.3-13.0, p<0.001)、CKD は有意な関連を認めなかった。また SCI と CKD の交互作用項も脳卒中発症に対して有意な関連を示さなかった。

D. 考察

高齢高血圧患者を対象とした本研究では SCI が脳卒中発症の危険因子であることが示された。また SCI と CKD の合併により脳卒中発症のリスクが高まることが考えられるが、両者は相乗的というより相加的に脳卒中発症に関与することが示唆された。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

G. 研究発表

別紙4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

「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多施設共同研究に対する社会医療法人医仁会中村記念病院の取り組み
分担研究者 上山 憲司 中村記念病院脳神経外科 部長

研究要旨

本研究班では、平成 23 年度に開始した以下の課題 1,2 に関する多施設共同研究を進展させ、また課題 3 に関する多施設共同研究の患者追跡を完了した。

課題 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)

課題 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

課題 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

各研究への当施設の関与を纏める。

A. 研究目的

ダビガトラン内服中に発症した頭蓋内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。ダビガトラン関連頭蓋内出血への初期対応を解明するために、下記の研究方法で観察研究を行う。

B. 研究方法

ダビガトラン内服中に発症した重症頭蓋内出血合併症に対して、初期治療として拮抗薬を使用せず観察する。初回の CT または MRI から手術療法が必要な出血例や、出血増大がみられ手術療法が必要な場合には、プロトロンビン複合体製剤 (PCC 製剤) を用いて止血治療を併用するといった方針で観察研究を行う。適切な指針が発表されるまでは、プロトロンビン複合体製剤として PPSB-HT「ニチャク」を原則として 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、プロトロンビン複合体製剤 (PCC 製剤) を使用するのみ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

現在 2 例を登録している。出血様式のパターンは、左被殻出血とくも膜下出血であった。

「症例 1」

67 歳の男性で、会議中に突然の構音障害が出現し、発症 28 分後に当院救急部搬送となる。搬入時 JCS-1、NIHSS-10 点、右上下肢不全片麻痺 (1/5、3/5 MMT) を認めた。搬入時血圧は 183/100mmHg であった。CT では左被殻出

血 11.2ml を認めた。既往に持続性心房細動あり他院でプラザキサ 150mg 2錠/2×アサタ食後で服用していた。搬入時の CHADS2 スコアは 1 点で、CHAD2DS2 スコアは 2 点、HAS-BLED スコアは 2 点であった。搬入時 PT-INR は 1.27、APTT は 44 秒 (当院正常値は 26 秒から 38 秒)、eGFR は 82ml/m (クレアチニンクリアランス計算：99mL/min) であった。血腫量から保存的加療を第一選択と考え、プロトロンビン複合体製剤は使用しなかった。3 時間後の頭部 CT にて血腫の増大を認めなかったため保存的加療を継続した。発症から 3 日後にワルファリンを開始し、34 日後にリハビリテーション目的に転院となったが経過の中で血腫の増大は認めなかった。退院時 mRS は 4 であった。

「症例 2」

75 歳の女性で、うっ血性心不全で他院入院中に突然の頭痛を呈し当院搬送となった。CT ではくも膜下出血を認めたが、3D-CTA にて明らかな脳動脈瘤や血管奇形は認めなかった。心不全の状態が中等度から重度で、高血圧、脂質異常症、持続性心房細動、心原性脳塞栓の既往を認めた。搬入時血圧は 142/90mmHg であった。持続性心房細動あり前院でプラザキサ 110mg 2錠/2×アサタ食後で服用していた。搬入時の CHADS2 スコアは 5 点で、HAS-BLED スコアは 2 点であった。搬入時 PT-INR は 1.11、APTT は 32 秒 (当院正常値は 26 秒から 38 秒)、eGFR は 50ml/m (クレアチニンクリアランス計算：48mL/min) であった。出血源も不明であり、当院ではくも膜下出血例で止血剤を使用することは一般的でないため、保存的加療を第一選択として、プロトロンビン複合体製剤は使用しな

かった。うっ血性心不全の加療継続が優先されたため、前医に戻り加療を継続。約1週間後にワルファリンが開始された。発症1ヶ月後に再検査のため当院に数日入院となったが、明らかな頭蓋内血管の異常なく、経過中の再出血も見られなかった。退院時 mRS は 1 で退院となった。

D. 考察

ダビガトランは、ワーファリンの様々な欠点を補うことを期待されて導入された。しかし、効果が過剰な場合に、中和する薬剤がないために、安全性にいくつかの問題点が存在する。2011年8月までに因果関係が否定できない重篤な出血性事象による死亡例が5例報告されたため、厚生労働省から医療関係者への安全性速報の配布が指示された医療関係者に対し、以下の注意喚起が行われている。a) 本剤の投与前及び投与中に腎機能検査を行うこと。b) 出血や貧血等の徴候を十分観察し、出血が見られた場合には適切な処置を行うこと。c) 患者に対し、出血等の徴候が現れた場合に直ちに医師に連絡するよう指導すること、である。さらにこの添付文書の中では、警告として

「使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること」、重要な基本的注意として「本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること検査を行うこと」などが追加された。さらに、禁忌として「透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)のある患者」をあげている。

ダビガトランの投与においては、以上のような点を十分検討し投与開始となるが、今回提示した症例のように、警告、重要な基本的注意、禁忌事項に該当しなくても、頭蓋内出血を併発した例を経験した。これらの症例の頭蓋内出血は比較的軽度から中等度であったため、今回は外科的治療を必要としていない。ダビガトラン服用中の出血による対処法として、血液透析や、服用後2時間以内であれば、活性炭による胃洗浄で薬剤を吸着することが可能とされている。また、新鮮凍結血漿の投与や、プロトロンビン複合体製剤(PCC製剤)の投与なども報告されている。しかしこれらの対処法は、いずれも中和剤ではなく、根本治療ではない。効果においては、不十分な場合も予測され、逆に血栓症のような副作用も懸念される。いずれにせよ、症例を積み重ねながら慎重な対応が望まれる。

E. 結論

ダビガトラン内服中に発症した頭蓋内出血2例を報告した。服用中の出血のリスクが比較的少ないと考えられる症例からの頭蓋内出血であった。迅速中和治療は、今回の2例の経過から考えると結果として必要ななかったものと考ええる。今後は症例を積み重ねながら慎重に投与を行うべきと考えた。

班友

国立循環器病研究センター 脳卒中統合イメージングセンター 中川原譲二
中村記念病院 脳神経外科 渡部寿一

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. 大崎正登, 古賀政利, 前田亘一郎, 長谷川泰弘, 中川原譲二, 古井英介, 藤堂謙一, 木村和美, 塩川芳昭, 岡田靖, 奥田聡, 苅尾七臣, 峰松一夫, 豊田一則 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41回日本脳卒中の外科学会. 福岡, 2012.4.26-28
2. Ozaki M, Kamiyama K, Osato T, Nakamura H The relationship between stroke and chronic kidney disease (CKD) stage APSC2012. 東京, 2012.9.10-13
3. 丸賀庸平, 春原匡, 大里俊明, 中川原譲二, 瓢子敏夫, 片岡丈人, 上山憲司, 渡部寿一, 麓健太郎, 中村博彦 くも膜下出血を起こした中大脳動脈解離の一例 第68回日本脳神経外科学会北海道支部会. 札幌, 2012.3.17

2. 論文発表

1. 中川原譲二: 脳出血. 薬局 62: 761-765, 2012
2. Uchiyama S, Ibayashi S, Matsumoto M, Nagao T, Nagata K, Nakagawara J, Tanahashi N, Tanaka K, Toyoda K, Yasaka M: Dabigatran and factor xa inhibitors for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Journal of stroke and

cerebrovascular diseases21: 165-173,
2012

3. 上山憲司: 臓器保護を見据えた降圧戦略 脳血管障害合併高血圧の降圧戦略. 循環plus 12: 7-9, 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 年度に開始した以下の課題 1,2 に関する多施設共同研究を進展させ、また課題 3 に関する多施設共同研究の患者追跡を完了した。

課題 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)

課題 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

課題 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
各研究への当施設の関与を纏める。

【課題 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】

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承認された。本研究の登録は 2011 年 9 月に開始となったが、2012 年 4 月には Xa 阻害薬リバロキサバンが国内使用可能となり、さらに Xa 阻害薬アピキサバンも 2012 年 12 月に承認され、選択肢はさらに拡大する。

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 8 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厳守する。

C.研究結果

2012 年 4 月 1 日より登録開始し、2013 年 3 月 31 日現在、登録症例数は 15 例である。登録状況は、ワルファリン 12 例、新規抗凝固薬(ダビガトラン 3 例、リバロキサバン 0 例)である。退院時転帰が確定した例は 15 例、3 ヶ月転帰を確認したのは 0 例、1 年後転帰を確認したのは 0 例である。

【課題 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】

A. 研究目的

前述のダビガトラン、リバ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

ダビガトランやリバロキサバ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 8 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: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】

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、個人情報情報を厳守する。

B. 研究結果

当施設での最終登録症例数は、8例であり、その最終観察を終えた。

C. 考察

7年前のアルテプラ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 リトローパーおよび Penumbra システム、新規経口抗凝固薬のダビガトラン、リバロキサバン、アピキサバンが承認されている。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の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は重要性であり、今後も積極的に参加していく予定である。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

G. 研究発表

学会発表 なし

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 年度に開始した以下の課題 1,2 に関する多施設共同研究を進展させ、また課題 3 に関する多施設共同研究の患者追跡を完了した。

課題 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)

課題 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

課題 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

各研究への当施設の関与をまとめる。

【課題 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】

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承認された。本研究の登録は 2011 年 9 月に開始となったが、2012 年 4 月には Xa 阻害薬リバーロキサバンが、さらに Xa 阻害薬アピキサバンも 2012 年 12 月に承認された。

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 8 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厳守する。

C. 研究結果

杏林大学では 2011 年 12 月 31 日より登録開始し、2013 年 3 月 31 日現在、登録症例数は 53 例である。死亡 4 例、登録手続き未了 6 例を除く 43

例の登録状況は、ワルファリン 34 例、新規抗凝固薬（ダビガトラン 9 例、リバーロキサバン 0 例）である。抗凝固薬と抗血小板薬の併用は 10 例（アスピリン 6 例、クロピドグレル 4 例）で、これらの組み合わせに一定の傾向は認められなかった。退院時転帰が確定した例は 50 例、3 ヶ月転帰を確認したのは 40 例、1 年後転帰を確認したのは 15 例である。

【課題 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】

A. 研究目的

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

ダビガトランやリバーロキサバ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 8 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。