

C. 研究結果

研究計画書を倫理委員会に申請予定の段階であり、未だ当施設からの登録はない。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、個人情報厳守する。

C. 研究結果

当施設での登録症例は2例であった。ほぼ同期間に経験された75歳以上の高齢者頭部外傷連続54例では抗血栓薬投与例で有意に予後不良であったこと(2011年老年脳神経外科学会)、および過去2年間に経験された慢性硬膜下血腫連続135例で43例に抗血栓薬が投与されており、有意な再発因子となっていたこと(2010年脳神経外科総会)などから、頭蓋内出血をきたした症例に対する抗血栓療法再開は、機械弁使用例などきわめて限定されていた。

D. 考察

新たな抗凝固薬の出現により、本来的に不可避であった出血性合併症回避が現実的な課題となっている。本分担研究者は、外科的脳圧管理が求められる重症心源性脳塞栓急性期症例に対して、外減圧術を行う治療指針では慢性期の頭蓋形成前後における抗凝固薬休薬にともなう塞栓再発の経験もあり、現時点では急性期内減圧の相対的な侵襲の低さを主張している。新しい抗凝固薬が重症例の急性期管理にも応用しうるかが今後検証されるべきであろう。

E. 結論

高齢化社会到来にともない、抗血栓療法を受けている脳内出血および頭蓋内出血症例は著しく増加している。適切な抗血栓療法の適応と出血時

の対応、抗血栓療法再開の指針の確立が求められる。

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. 西山和利、山田智美、脊山英徳、高橋秀寿、岡島康友、千葉厚郎、塩川芳昭：CHADS2スコア/CHA2DS2-VAScスコアは心原性脳塞栓症の予後予測因子となりえるか 第37回日本脳卒中学会総会、福岡、2012年4月26日。
2. 小原健太、西山和利、小林夏紀、根本圭子、脊山英徳、小林洋和、高橋秀寿、加藤雅江、塩川芳昭：杏林大学脳卒中センターにおける北多摩南部脳卒中地域連携パス運用状況の検討。第37回日本脳卒中学会総会、福岡、2012年4月26日。
3. 脊山英徳、岡村耕一、岡野晴子、小林洋和、高橋秀寿、西山和利、塩川芳昭：FIMを用いたシロスタゾールの急性期投与による予後改善効果に関する研究：前向きランダム化試験。第37回日本脳卒中学会総会、福岡、2012年4月26日。
4. 青池いづみ、高橋秀寿、中山剛志、脊山英徳、佐藤道代、西山和利、岡島康友、塩川芳昭：脳卒中センターにおける重度嚥下障害に対するチームアプローチの試み。第37回日本脳卒中学会総会、福岡、2012年4月27日。
5. 本橋尚道、城間敏子、西山和利、脊山英徳、小林洋和、高橋秀寿、千葉厚郎、岡島康友、塩川芳昭：急性期脳梗塞における右半側空間無視と左半側空間無視についての検討～重症度と改善度について～。第40回日本脳卒中学会総会、福岡、2012年4月27日。
6. 白鳥美穂、菊地道代、清水仁美、佐藤道代、脊山英徳、高橋秀寿、西山和利、塩川芳昭：頸動脈内膜剥離術後の離床・接触嚥下に対する看護の検討。第40回日本脳卒中学会総会、福岡、2012年4月28日。
7. 櫻井俊光、神山祐司、平さより、境 哲生、石田幸平、高橋秀寿、西山和利、千葉厚郎、岡島康友、塩川芳昭：急性期脳卒中センターからリハビリテーション後に直接自宅退院するためのADL自立度の検討。第37回日本脳卒中学会、福岡、2012年4月28日。

8. 坪川民治、城下博夫、塩川芳昭、宮崎 寛：
エダラボンによる出血性梗塞の抑制効果につ
いての実験的検討（ラットを用いて）。第37
回日本脳卒中学会総会、福岡、2012年4月27
日。
 9. 飯原弘二、西村邦宏、中川原譲二、小笠原邦
昭、小野純一、塩川芳昭、嘉田晃子、森
久恵、片岡大治、J-ASPECT 研究班：包括
的脳卒中センターの整備に関する脳卒中診療
施設全国調査-42,323治療の解析（J-ASPECT
Study—Part 1）。第37回日本脳卒中学会総
会、福岡、2012年4月28日。
 10. Tomoko Yorozu, Yoshiaki Shiokawa,
Kiyoshi Moriyama, Yuuki Ohashi:
Usefulness of Ultrasound guided Central
Venous Insertion is Dependent on
Different Clinical Experiences .
International Anesthesia Research
Society., Boston, 2012 May 18-21.
 11. Okamura Koichi, Tsubokawa Tamiji,
Joshita Hiroo¹, Shiokawa Yoshiaki:
Experimental Study of the Suppressive
Effect of Ederavone on Hemorrhagic
Infarction in the hyperglycemia rat. Asia
pacific stroke conference
2012, Tokyo, 2012.9.11.
 12. 塩川芳昭、脊山英徳、鳥居正剛、佐藤栄志、
小西善史、栗田浩樹：高難度脳動脈瘤に対す
る動脈瘤頸部を閉塞しない治療戦略の可能性
Treatment strategy for surgically difficult
aneurysms. 第71回日本脳神経外科学会総
会、大阪、2012年10月17日
 13. 中富浩文、森田明夫、塩川芳昭、根本 繁、
寺岡 暉、齋藤延人：血管壁、血管内血栓溶解
性病変である巨大、大型血栓化脳底動脈本幹
部紡錘状動脈瘤の治療戦略と成績。第38回日
本脳卒中学会総会、東京、2013年3月21日。
 14. 嘉田晃子、西村邦宏、中川原譲二、小笠原
邦昭、塩川芳昭、有賀 徹、小野純一、豊
田一則、永田 泉、飯原弘二：救急医療シス
テムへのアクセスが脳卒中入院死亡率に与え
る影響—J-ASPECT Study. 第38回日本脳
卒中学会総会、東京、2013年3月21日。
 15. 西村邦宏、飯原弘二、嘉田晃子、中川原
譲二、小笠原邦明、塩川芳昭、有賀 徹、
小野純一、豊田一則、永田 泉：週末、深
夜時間帯における脳卒中死亡上昇と包括的
脳卒中センターの関係について—
J-ASPECT Study. 第38回日本脳卒中学会
総会、東京、2013年3月23日。
2. 論文発表
 1. 峰松一夫、中川原譲二、森 悦郎、近藤 礼、
棚橋紀夫、塩川芳昭、坂井信幸、木村和美、
矢坂正弘、平野照之、豊田一則：rt-PA（ア
ルテプララーゼ）静注療法適正治療指針第二
版。脳卒中第34巻6号；445-480, 2012
 2. 篠原幸人、瀧澤俊也、塩川芳昭：鼎談 若い
人にも起こる脳卒中。成人病と生活習慣病
第42巻12号別冊；1397-1407、東京医学社、
東京、2012.
 3. 内山真一郎、鈴木倫保、塩川芳昭、松本昌泰、
阿部康二、片山泰朗：座談会 脳卒中治療の
つぎの扉は開かれた。分子脳血管病 vol.11
No.1；1-9 2012.
 4. 野口明男、塩川芳昭：Orbitozygomatic
approach. ビジュアル脳神経外科 5 頭蓋底
①前頭蓋窩・眼窩・中頭蓋窩；86-95、メディ
カルビュー、東京、2012.
 5. 丸山啓介、塩川芳昭：脳の腫れ：術中および術
後の対応。塩川芳昭(編)：NS now No. 18 脳
神経外科手術のトラブルシューティング、メ
ジカルビュー社、東京；42-51、2012.
 6. 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；1-3、にゅーろ
ん社、東京、2012.
 7. Ikeda T, Maruyama K, Ito N, Utagawa A,
Nagane M, Shiokawa Y: Serum pentosidine,
an advanced glycation end product,
indicates poor outcomes after acute
ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis
21: 386-390, 2012
 8. 内山真一郎、松本昌泰、片山泰朗、阿部康
二、塩川芳昭、鈴木倫保：座談会 脳卒中
治療の新たな潮流。分子脳血管病 vol12
no1；1-9、先端医学社、東京、2013.
 9. 塩川芳昭：手術不能の脳動脈瘤とは。
Clinical Neuro Science vol.
31；461-462, 2013
- 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

「急性期脳内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: SAMURAI-ICH 研究」

分担研究者 長谷川 泰弘 聖マリアンナ医科大学病院神経内科 教授

研究要旨

脳出血急性期の血腫増大は脳出血転帰の増悪要因であり、抗血栓薬の使用や急性期の血圧値等が関連している。天幕上脳出血 211 例を対象に発症 3 時間以内にニカルジピン持続静注を行って収縮期血圧 120～160mmHg を目標とした厳重な降圧治療を行った SAMURAI-ICH 研究（国内 10 施設の共同研究）のデータを解析する事により、交絡因子としての急性期血圧値の関与を除外する事ができ、血腫増大に対する抗血栓薬の真の効果を見出すことができると考えられる。解析の結果、抗血栓薬服用による血腫増大効果は、初回 CT の血腫量 11.9ml を超えた群においてのみ観察された。以下平成 23 年度から開始されたその他の本研究班における共同研究への当施設の関与を含め纏める。

急性期脳内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: SAMURAI-ICH 研究の解析

A. 研究目的

抗血栓薬服用中の脳出血では、しばしばその急性期に血腫増大を見ることがあり、転帰の悪化をきたす事が知られている。しかし血腫増大には血栓止血機構の障害のみならず、急性期の血圧値（血圧管理）も関連する可能性があり、これまでの臨床研究では、抗血栓薬と血腫増大との関連を論ずる際の排除困難な交絡因子となってきた。本研究班に参加した 10 施設は、急性期天幕上脳出血患者 211 例を対象として、ニカルジピン持続静注により収縮期血圧 120～160mmHg を目標に、発症早期から厳重な血圧コントロールを行う試験を行ってきた（SAMURAI-ICH 研究）。超急性期から厳格に血圧をコントロールしたこれらの群を対象として、発症時の抗血栓薬の服用有無と入院 24 時間までの血腫増大量・増大率、転帰との関連を検討する事により、抗血栓薬と血腫増大の関連を明確にする機会が得られるものと考えられ、以下の解析を行った。

B. 研究方法

国内参加 10 施設において、発症 3 時間以内に降圧治療が開始され、SAMURAI-ICH 研究に登録された急性期天幕上の脳内出血患者 211 例を対象とした。ニカルジピン持続静注を用い収縮期血圧 120～160mmHg を目標に、発症早期より厳格にコントロールされた対象例における、発症時の抗血栓薬の服用有無と入院 24 時間までの血腫増大量・増大率、転帰との関連を検討した。

C. 研究結果

211 例（女性 81 例、平均年齢 65.6±12.0 歳、入院時 NIHSS 中央値 13）に関して検討を行った。発症時に抗血栓薬を服用していたのは 24 例で、アスピリン単独 14 例、アスピリン+ジピリダモール 1 例、アスピリン+シロスタゾール 2 例、アスピリン+クロピドグレル 1 例、チクロピジン単独 2 例、シロスタゾール単独 2 例、ワルファリン 2 例であった。全患者を抗血栓薬の服用症例の入院時血腫量で 3 分位（ $\leq 3.0\text{ml}$ 、 $\leq 11.9\text{ml}$ 、 $11.9\text{ml}<$ ）とし、抗血栓薬の服用有無と入院 24 時間までの血腫増大量・増大率との関連を検討すると、入院時血腫量が 11.9ml を超えていると抗血栓薬の服用が、24 時間後の血腫増大量（平均血腫増大量 0.41ml、0.85ml、12.15ml； $p=0.008$ ）・増大率と有意に関連した。転帰については、3 か月後死亡が 4 例で、抗血栓薬の服用有無とは関連しなかった。

厳格に血圧コントロールされた急性期脳内出血患者においては、入院時血腫量が 11.9ml を超えていると抗血栓薬の服用が、その後の血腫増大に関連すると考えられた。

* 研究班共同研究課題に関する関与

【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への関与】

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を厳守する。

C. 研究結果

2011年7月1日より登録開始し、2013年4月1日現在、登録症例数は20例である。登録状況は、ワルファリン19例、新規抗凝固薬（ダビガトラン1例、リバーロキサバン0例）である。退院時転帰が確定した例は19例、3ヶ月転帰を確認したのは18例、1年後転帰を確認したのは8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への関与】

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、個人情報を守守する。

C. 研究結果

研究計画書を倫理委員会に申請し、4月15日申請予定である。当施設からの登録はPPSB-HTの適応外使用の承認が下りてからとなるため、現在登録症例はない。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への関与】

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、11例であり、その最終観察を終えた。

D. 考察

本研究班では、急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究に関する研究が総合的に推進され、広範な成果が生み出されている。

抗血栓薬服用中の血腫増大に関する新たな知見が得られたが、これは現行の抗血栓薬における血腫増大に関する結果であり、新たに臨床応用され始めた経口抗凝固薬と血腫増大については今後の課題である。しかし、少なくとも血圧値の関与をのぞいても、血腫量11.9mlを超えると血腫増大しやすいことは今後の治療において考慮すべき点と思われる。

E. 結論

発症3時間以内から嚴重に血圧コントロールを行った天幕上脳出血211例(SAMURAI-ICHのデータ)の解析の結果、抗血栓療法による血腫増大はと初回血腫量に関連があり、11.9mlを超える群でのみ抗血栓療法に関連した血腫増大が見られた。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 伊佐早 健司, 櫻井 謙三, 今井 健, 長谷川 泰弘. Telestroke 導入時の Hub、Spoke 施設が調整すべき要因 非専門医に対するアンケートから(会議録). 神経治療学(0916-8443)29 巻 5 号 Page662(2012.09)
- 2) 櫻井 謙三, 伊佐早 健司, 今井 健, 白石 眞, 長谷川 泰弘. 我が国の医療環境煮に適した telestroke 導入に向けて 高精細双方向テレビ会議システムの有用性について(会議録) 神経治療学(0916-8443)29 巻 5 号 Page662(2012.09)
- 3) 丹羽 義和, 長谷川 泰弘, 板東 邦秋, 田口 博基, 島 利夫, 子安 英樹. TIA のパラダイムシフト その啓発ツールの紹介とそれによる新しい医療連携の提案(会議録) 神奈川医学会雑誌(0285-0680)39 巻 2 号 Page219-220(2012.07)
- 5) 長谷川 泰弘. t-PA 時代の脳梗塞診療(解説) 日本内科学会雑誌(0021-5384)101 巻 9 号 Page2719-2724(2012.09)

2. 論文発表

- 1) Hasegawa Y, Sasaki N, Yamada K, Ono H, Kumai J, Tsumura K, Suzuki K, Nozaki H, Nakayama H, Takumi I, Nikaido H, Katabami T, Ueda T, Suzuki S, Iwai R, Takahashi H, Shigeno T. Prediction of Thrombolytic Therapy after Stroke-Bypass Transportation: The Maria Prehospital Stroke Scale Score. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 [Epub ahead of print]
- 2) Akiyama H, Hasegawa Y. Migraine Treated Using a Prophylactic Combination of Candesartan and Hydrochlorothiazide (ECARD®) Combination Tablets LD. Pain Pract. 2012 Nov 5. doi: 10.1111/papr.12005. [Epub ahead of print]
- 3) 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 Dis. 2013 Apr;22(3):211-7.

- 4) Sakurai K, Isahaya K, Takaishi S, Kato B, Shimizu K, Shimomura K, Tokuyama Y, Hasegawa Y. Effects of early statin treatment on inflammatory biomarkers and clinical deterioration in patients with acute ischemic stroke. Rinsho Shinkeigaku. 2011 Jan;51(1):6-13.
- 5) 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. 2012 Feb;21(2):102-7.
- 6) 櫻井謙三, 今井健, 加藤文太, 齊藤智子, 伊佐早健司, 堀内正浩, 長谷川泰弘. 双方向性ハイビジョンビデオ会議システムを介する NIH stroke scale 評価と telestroke 利用の可能性. 脳卒中 2012;34: 414 -420.
- 7) 長谷川泰弘. t-PA 時代の脳梗塞診療:2 日本内科学会雑誌 2012; 101(9):2719-2724.
- 8) 長谷川泰弘. 脳卒中地域診療体制の現状と展望. 救急医学 2012;36(8):887-890.
- 9) 長谷川泰弘. Telestroke 脳卒中に特化した遠隔医療. BRAIN. 2012;(2):4-5
- 10) 水上平祐, 清水高弘, 高田達郎, 平山俊和, 長谷川泰弘. 被殻部脳出血の後、両側大脳深部に浮腫を来した横静脈洞硬膜動静脈瘻の1例. 脳卒中 2012; 34(1):16-22
- 11) 白石 眞, 渡邊裕文, 櫻井謙三, 加藤文太, 長谷川泰弘. 症候性または無症候性ラクナ梗塞を有する高血圧患者の心血管イベント発症リスク層別化における 24 時間自由行動下血圧測定の意義. 脳卒中 2012; 34(1):1-7

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

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大学院生

徳山 承明

聖マリアンナ医科大学神経内科大学院生

熱海 千尋

聖マリアンナ医科大学神経内科大学院生

水上 平祐

「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名古屋医療センターの取り組み
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

2012 年 1 月 1 日より登録開始し、3 月 31 日現在、登録症例数は 17 例である。登録状況は、ワルファリン 13 例、新規抗凝固薬（ダビガトラン 3 例）である。退院時転帰が確定した例は 17 例、3 ヶ月転帰を確認したのは 17 例、1 年後転帰を確認したのは 2 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、リバーロキサバン、アピキサバンに加えて、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、個人情報を守り、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 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、個人情報を厳守する。

C. 研究結果

当施設での最終登録症例数は、0 例であり、その最終観察を終えた。

【NVAF 患者の発症前治療の現状についての検討】

NVAF 患者の発症前治療を含めた心原性脳塞栓症の現状を把握する目的で、2011 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日までの 1 年間に当院神経内科で入院治療した脳卒中患者 519 例を retrospective に検討した。虚血性脳卒中は 395 例 (76%) で、うち心原性脳塞栓症は 120 例で虚血性脳血管障害の 32.5% を占めていた。

120 例の年代別の年齢分布では 80 歳代が 44 例 (37%) と最も多く、80 歳以上が全体の 47% と約半数を占めた (75 歳以上は 60%)。心原性脳塞栓症のうち心房細動が確認された例は 83 例 (69%) であった。

これらの心房細動患者の発症前の治療内容は抗凝固療法単独が 18 例、抗凝固薬+抗血小板薬が 5 例で、合わせて 27.7% が抗凝固療法を受けていた。その他の患者は抗血小板薬単独あるいは抗血栓薬の使用なしで発症していた。ワルファリン内服中に心原性脳塞栓症を発症した患者の 80% は INR<1.6 であった。

D. 考察

「脳卒中データバンク 2009」では心原性脳塞栓症発症前の心房細動患者に対する抗凝固薬使用の割合は約 1 割であった。当院における平成 23 年度のデータでは、抗凝固薬使用は 3 割近くへの増加しており、CHADS2 スコアの普及などによりワルファリン使用が増えているものと思われる。しかしながら、心原性脳塞栓症発症患者では当然ながら INR が治療域に達していない例が大半であり、ワルファリンコントロールの困難さが心原性脳塞栓症発症の一因となっていると思われる。新規抗凝固薬は総じてワルファリンに比して頭蓋内出血の発生が少ない点および効果が安定している点で有用であり、今後の NVAF 患者における心原性脳塞栓症予防率の改善に期待がもたれる。一方で、ダビガトラン、イグザレルトともに 75 歳以上の高齢者では出血が増加することが報告されており、また新たに登場したアピキサバンも 80 歳以上が薬剤減量 3 条件の一つとなっている。当院の過去 1 年間のデータでは、心原性脳塞栓症患者の高齢化が明らかであり、二次予防の場合には新規抗凝固薬が使用できない例の割合は少なくないと思われる。

E. 結論

実際の臨床での新規抗凝固薬の経験を蓄積することにより、それぞれの新規抗凝固薬の特徴を十分に把握し、ワルファリンを含めた抗凝固薬を適切に使い分けることが今後の心原性塞栓症の二次予防にとってきわめて重要と考える。

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

「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 藤堂 謙一 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） 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

2011 年 11 月 1 日より登録開始し、2013 年 3 月 31 日現在、登録症例数は 118 例である。退院時

転帰が確定した例は 115 例、3 ヶ月転帰を確認したのは 84 例、1 年後転帰を確認したのは 20 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

研究計画書を倫理委員会に申請し、2011 年 7 月 5 日承認された。該当症例がなく、当施設から

は、現在登録はない。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、その最終観察を終えた。

D. 考察

課題1では、当施設では原則として対象症例の全例登録を行っており、重症例や短期入院の軽症例も登録されている。

また当院では従来よりワルファリン内服中の重症出血(主に脳出血)症例に対して、プロトロンビン複合体製剤の投与を行っており、その使用経験に基づき、新規抗凝固薬内服中の重症出血(脳出血)症例に対してもプロトロンビン製剤を投与する方針であるが、現時点では該当症例は発生していない。

E. 結論

脳卒中予防のための抗凝固療法は非常に重要であるが、一方で脳出血を来たしうる諸刃の刃である。脳梗塞発症予防とともに脳出血予防も念頭に、一次予防、急性期の対処、慢性期予防の戦略を総合的に企図するべく、研究を継続していく。

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

本研究に関連した学会発表はない

2. 論文発表

本研究に関連した学会発表はない

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 3 カ月後の転帰良好（mRS スコア 0-1）あるいは不良（mRS スコア 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ー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ため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）（OR0.58,95%CI, 0.422-0.818, p=0.002）および予後不良（mRS 4-6）（OR 1.75, 95%CI, 1.227-2.514, 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法が重要であろう。

E. 結論

NIHSS-time スコアは、rt-PA 静注療法例における 3 カ月後の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
J Neurol Sci 2013 inpress

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 前田 亘一郎 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、課題3に関する多施設共同研究の患者追跡を完了した。また、課題4に関するサブ解析を開始した。

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：超急性期脳出血への降圧療法 (SAMURAI-ICH 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、選択肢がさらに拡大した。

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

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日付で承認された。平成25年3月31日現在、登録症例数は38例である。退院時に選択された抗凝固療法は、ワルファリン25例、新規抗凝固薬（ダビガトラン8例、リバーロキサバン5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、リバーロキサバン、アピキサバンに加えて、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) 当院ではワルファリン、新規抗凝固薬双方に関する頭蓋内出血に対して、すでに実臨床で患者家族に同意を得てプロトンピン複合体製剤で治療を行っている。本研究の詳細を院内に掲示し、治療対象となった症例を後ろ向きに登録する。調査票は研究責任者によって厳重に管理され、個人情報保護を厳守する。

C. 研究結果

当施設からは、現在2例を登録している。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、個人情報を厳守する。

C. 研究結果

当施設での最終登録症例数は3例であり、その最終観察を終えた。

【課題4：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、降圧法の安全性を明らかにすることを目的として実施されたSAMURAI-ICH研究では、最終的に211例が登録され、このうち当施設では17例を登録した。現在、治療後の転帰に影響する様々な因子(耐糖能異常、発症前抗血栓薬、発症-治療時間、肝機能障害、腎機能、血腫量、血圧変動など)について研究が進捗している。当施設では、急性期CRP値と、急性期の血腫拡大および早期神経症候増悪との関連性について検討を行った。

B. 研究方法

研究デザインは多施設共同前向き観察研究である。地域に偏りなく選ばれた国内10施設において、発症3時間以内に静注による降圧療法を開始され、SAMURAI-ICH研究に登録された急性期テント上の脳出血症例211例を対象とした。降圧薬はニカルジピンを用い、目標収縮期血圧を120~160mmHgに設定して24時間継続した。本研究では、急性期CRP値と、24時間後の血腫拡大、早期神経症候増悪(72時間後のNIHSS scoreが4点以上の増悪)との関連性を検討した。

C. 研究結果

急性期CRP値(mg/dl)は、入院時0.21、24時間後0.81、72時間後2.61と、経時的に上昇した。

入院時、24時間後、72時間後のCRP値をそれぞれ4分位で群別し、入院時血腫量、脳室穿破の有無、24時間後の血腫拡大の有無、早期神経症候増悪の有無を比較した。その結果、CRP値と、入院時血腫量、脳室穿破の有無、および24時間後の血腫拡大との間には、入院時、24時間後、72時間後のいずれの時点のCRP値でも、関連性を認めなかった。一方、CRP値と早期神経症候増悪の間には、入院時CRP値との関連性は認めなかったが、24時間後および72時間後のCRP値では、CRP値が高い群ほど早期神経症候増悪の割合が有意に高かった。年齢、性別、BMI、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、飲酒、喫煙、発症前抗凝固療法の有無で補正を行った多変量解析モデルでも、この関連性は有意であった。

D. 考察

脳出血急性期において、転帰に影響する様々な因子を明らかにすることで、内科治療の向上に寄与することが期待される。当施設で行った課題4のサブ解析では、脳出血急性期においてCRP値が経時的に上昇すること、急性期のCRP値と早期神経症候増悪との間に相関が存在することが明らかにされた。

また、NVAF患者の脳梗塞予防としては、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、現在はダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンも選択できるようになっている。しかしながら、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。今後、新規経口抗凝固薬を処方される患者が増加することが予想されるが、重症出血合併症に対する対処法はまだ確立されていない。当研究の課題2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、適切な抗凝固薬を症例ごとに判断する必要がある。また、新規経口抗凝固薬服用中の重症出血合併症への適切な対処法を確立する必要がある。当施設は課題 1、および課題 2 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

学会発表

1. 船津世絵良、矢坂正弘、古森元浩、森興太、鶴崎雄一郎、田畑絵美、三本木良紀、國場和仁、前田亘一郎、湧川佳幸、岡田 靖. 脳梗塞や頸動脈狭窄症例における可溶性フィブリンモノマー複合体測定に関する研究. 第 15 回日本栓子検出と治療学会、大阪. 2012 年 10 月
2. 田畑絵美、矢坂正弘、古森元浩、森興太、鶴崎雄一郎、國場和仁、三本木良紀、前田亘一郎、湧川佳幸、岡田 靖. ワルファリン、ダビガトランの全血凝固時間による比較検討. 第 15 回日本栓子検出と治療学会、大阪. 2012 年 10 月
3. 古森元浩、國場和仁、矢坂正弘、森興太、鶴崎雄一郎、田畑絵美、三本木良紀、前田亘一郎、湧川佳幸、岡田 靖. ダビガトラン療法中に発症した頭蓋内出血 3 例. 第 201 回日本神経学会九州地方会、福岡. 2013 年 3 月
4. 船津世絵良、矢坂正弘、古森元浩、森興太、鶴崎雄一郎、田畑絵美、三本木良紀、國場和仁、前田亘一郎、湧川佳幸、岡田 靖. 脳梗塞急性期の可溶性フィブリンモノマー複合体 (SFMC) の推移と抗凝固療法の SFMC に関する検討. 第 38 回日本脳卒中学会総会、東京. 2013 年 3 月

論文発表

1. Tabata E, Yasaka M, Wakugawa Y, Komori M, Mori M, Tsurusaki, Y, Kokuba K, Sambongi Y, Maeda K, Okada Y: Increase in the size of an intracardiac thrombus during dabigatran therapy (110 mg BID) in an acute cardioembolic stroke patient. Cerebrovascular Diseases EXTRA, in press

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

入院時CRP					
group	1	2	3	4	
CRP(mg/dl)	-0.04	0.05-0.10	0.11-0.20	0.21-	P value
N	53	68	41	49	
Age(years)	66±12	64±11	66±13	67±13	n.s.
Female (%)	52.8	35.3	43.9	22.5	0.013
HT合併(%)	84.9	85.3	78.1	83.7	n.s.
DM合併(%)	11.3	14.7	7.3	20.4	n.s.
Dlp合併(%)	30.2	27.9	17.1	28.6	n.s.
入院時血腫量(ml)	14.5±13.0	15.4±13.3	16.0±12.7	13.5±13.7	n.s.
脳室穿破あり(%)	16.7	14.7	24.4	22.5	n.s.
早期神経症候増悪あり(%)	3.8	11.8	9.8	6.1	n.s.
血腫拡大あり(%)	15.1	17.7	24.4	12.2	n.s.

24時間後CRP					
group	1	2	3	4	
CRP(mg/dl)	-0.10	0.11-0.24	0.25-0.70	0.71-	P value
N	53	68	41	49	
Age(years)	66±10	66±12	66±12	65±15	n.s.
Female (%)	56.1	36.2	37.7	24.5	0.009
HT合併(%)	80.7	78.7	84.9	87.8	n.s.
DM合併(%)	7.0	14.9	15.1	18.4	n.s.
Dlp合併(%)	22.8	27.7	32.1	22.5	n.s.
入院時血腫量(ml)	12.3±11.5	14.4±12.9	14.3±12.0	18.8±15.7	n.s.
脳室穿破あり(%)	12.3	14.9	24.5	22.5	n.s.
早期神経症候増悪あり(%)	5.3	2.1	5.7	20.4	0.004
血腫拡大あり(%)	21.1	10.6	17.0	20.4	n.s.

72時間後CRP					
group	1	2	3	4	
CRP(mg/dl)	-0.30	0.31-1.10	1.11-2.75	2.76-	P value
N	57	47	53	49	
Age(years)	64±10	66±10	64±14	67±14	n.s.
Female (%)	62.3	39.6	29.4	20.0	<0.001
HT合併(%)	84.9	75.0	82.4	90.0	n.s.
DM合併(%)	1.9	18.8	17.7	18.0	0.034
Dlp合併(%)	28.3	22.9	21.6	34.0	n.s.
入院時血腫量(ml)	10.8±9.5	14.5±13.8	18.5±15.7	16.3±12.9	0.045
脳室穿破あり(%)	17.0	22.9	15.7	22.0	n.s.
早期神経症候増悪あり(%)	0.0	4.2	9.8	18.0	0.005
血腫拡大あり(%)	18.9	8.3	17.7	24.0	n.s.

「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

抗凝固療法に関する多施設共同研究に対する取り組みと、
塞栓源不明の脳塞栓症に関する検討

分担研究者 山上 宏 国立循環器病研究センター 脳神経内科 医長

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。関連研究として課題 4 を行っている。

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 (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：課題 1 の副次研究として、塞栓源不明の脳塞栓症に関する研究

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を厳守する。

C. 研究結果

2011 年 9 月 21 日より登録開始し、2013 年 3 月 31 日現在、当科における登録症例数は 59 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

研究計画書を倫理委員会に申請し、2012年6月29日承認された。当科からは、現在1例を登録している。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、個人情報厳守する。

C. 研究結果

当科での最終登録症例数は4例であり、その最終観察を終えた。

【課題4：塞栓源不明の脳塞栓症に関する研究】

A. 研究目的

入院時に塞栓機序が疑われる脳梗塞急性期患者において、診断プロセス・急性期治療・転帰に関して検討する。

B. 研究方法

入院時に塞栓機序による脳梗塞が疑われたもののうち、塞栓機序が不明であった急性期脳梗塞患者を後ろ向きに登録し、観察する。調査項目は、入院後の検査方法とその所見、一般採血データ、急性期治療内容、最終診断、退院時ならびに3ヶ月後の転帰等である。

(倫理面への配慮) 本研究は、既存資料などのみを用いる観察研究に該当する。研究計画に関しては院内掲示などで公表する。

C. 研究結果

2012年7月1日以降に当院に入院し、1月31日までに他院した該当患者は71例である。

E. 結論

当院における抗凝固療法の実態が明らかになりつつある。今後、症例数を増やして、解析を行う予定である。

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

1) 山上 宏. 脳梗塞急性期における抗血栓療法. 第38回日本脳卒中学会総会, 2013.6.21. 東京

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

「超急性期脳出血への降圧療法に関する研究(SAMURAI-ICH 研究)、
ニカルジピン静注薬投与量に関する検討」

A. 研究目的

SAMURAI-ICH 研究で超急性期脳出血に対するニカルジピン静注薬を用いた収縮期血圧 (SBP) 160mmHg 以下への降圧の安全性を確認する多施設前向き観察研究を行い、本療法が安全に遂行可能であることを確認した (SAMURAI-ICH 研究 ; Koga M, et al. J Hypertens 2012;30:2357-2364)。この研究で使用したニカルジピン静注薬の 2011 年 6 月以前の添付文書には、頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者や、脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者が禁忌項目に記載されていたこともあり、急性期脳出血に対する投与量はあまり論じられてこなかった。本研究のニカルジピン静注薬投与方法は ATACH、ATACH II に準じ、米国で使用されている CARDENE® I.V. の添付文書に記載されている方法 (5mg/h で開始し目標域を達していない場合には頻回に血圧測定しながら増減) で行った。SAMURAI-ICH 研究のサブ解析として、このニカルジピン投与方法が妥当であるかを検討した。さらに最大投与量と総投与量を規定する因子と投与量と転帰の関係を検討した。

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。

○選択基準

- ✓ 年齢 20 歳以上
- ✓ 天幕上脳出血

- ✓ Glasgow Coma Scale (GCS) ≥ 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 ≤ 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 ≥ 1.7
- ✓ 血小板数 < 5 万/mm³
- ✓ 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相当と判断した場合

【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

【登録項目】

- 患者背景
- ✓ 年齢および性別
- ✓ 危険因子（高血圧、糖尿病、高脂血症）
- ✓ 生活歴（飲酒、喫煙）
- ✓ 脳血管障害の既往（脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳出血、クモ膜下出血）
- ✓ 発症前の modified Rankin Scale (mRS)
- ✓ 合併症（心疾患、肝疾患、悪性疾患、その他）
- ✓ 既往症
- ✓ 抗血栓薬内服の有無
- ✓ その他の内服（降圧剤、経口血糖降下剤、スタチン、その他）
- 脳出血発症日時
- 頭部CT（撮影時刻、血腫部位、血腫量）：入院時
- 血腫量 (ml) = (長径×短径×スライス厚) ÷2 (単位cm) を使用する
- 入院時の血液検査（血算、生化学、凝固など）
- 入院時の神経所見重症度（NIH Stroke Scale）

- 入院時バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）
- 治療開始から24時間までのバイタルサイン（血圧、脈拍）
- 治療開始から24時間までのニカルジピン投与量
- 治療開始72時間以内の有害事象（脳梗塞発症、静脈炎、その他）
- 発症90日後（±14日）の死亡、自立度（modified Rankin Scale: mRS）、脳卒中・心血管病の発症

【評価項目】

- ニカルジピン静注薬の最大投与量15mg/h 以内で目標域に到達出来た割合
- 治療開始から1時間、2時間、3-6時間、6-12時間12-18時間、18-24時間、0-24時間の体重補正平均ニカルジピン投与量
- ○体重補正最大ニカルジピン投与量
- ○体重補正総ニカルジピン投与量
- ○体重補正最大ニカルジピン投与量に関連する因子
- ○体重補正総ニカルジピン投与量に関連する因子
- ○体重補正最大ニカルジピン投与量と72時間以内の神経症候増悪（NIHSS4点以上の増加もしくはGCS2点以上の低下）、24時間後血腫拡大(>33%)、3ヵ月後転帰不良（mRS4-6）の関係
- ○体重補正総ニカルジピン投与量と72時間以内の神経症候増悪（NIHSS4点以上の増加もしくはGCS2点以上の低下）、24時間後血腫拡大(>33%)、3ヵ月後転帰不良（mRS4-6）の関係

C. 研究結果

211 例 [女性 81 例 (38.4%)、平均年齢 66 歳 (標準偏差 12)] を登録した。治療前 SBP は中央値 200mmHg (IQR189-213)、平均 202mmHg (標準偏差 16) であった。病変部位は、被殻 112 例 (53.1%)、視床 75 例 (35.5%)、皮質下 12 例 (5.7%)、混合性出血 10 例 (4.7%)、尾状核 1 例 (0.5%)、内包 1 例 (0.5%) であ

った。治療開始前の頭部 CT で評価した血腫量は中央値 10.2ml (IQR5.6-19.2)、平均 14.9ml (標準偏差 13.2) であった。治療前 NIHSS は中央値 13 (IQR8-17) であった。

治療開始 72 時間以内に脳外科手術を 6 例が受けた。内訳は 5 例が開頭血腫除去術で、1 例が脳室ドレナージ術であった。72 時間を超えて 4 例が手術を受け、2 例は脳室ドレナージ術、1 例は穿頭血腫吸引術で、もう 1 例は開頭血腫除去術であった。

7 例はニカルジピン 15mg/h でも目標 SBP にコントロールできず、他の薬剤を中央値 110 分 (IQR 97.5-120) で併用開始した。よって、204 例 (96.7%) はニカルジピンのみで目標域にコントロールできた。ニカルジピンの中止が必要となる重篤な有害事象は 2 件 (0.9%) であり、1 件は過度の降圧、もう 1 件は頻脈と心房細動へのリズムチェンジであった。いずれもニカルジピンの中止により改善した。

平均ニカルジピン投与量は、降圧開始 1 時間で 6.67 ± 2.33 mg/h、1-2 時間で 7.99 ± 4.34 mg/h、2-6 時間で 7.01 ± 4.90 mg/h、6-12 時間で 5.36 ± 4.88 mg/h、12-18 時間で 4.28 ± 4.62 mg/h、18-24 時間で 3.73 ± 4.07 mg/h、0-24 時間で 5.20 ± 4.17 mg/h であった。

治療開始から 24 時間までのニカルジピン最大投与量は 9.10 ± 4.20 mg/h で、ニカルジピン最大投与量は体重と良好に相関しており ($r=0.416129$, $p<0.0001$)、体重で補正すると 0.15 ± 0.06 mg/kg/h となった。

治療開始から 24 時間までのニカルジピン総投与量は 122.5 ± 99.9 mg/day で、ニカルジピン総投与量は体重と良好に相関しており ($r=0.452809$, $p<0.0001$)、体重で補正すると 1.94 ± 1.48 mg/kg/day となった。

体重補正最大ニカルジピン投与量に関する検討では、単変量解析で治療前 SBP ($r=0.171338$, $p=0.0127$)、皮質下出血 (あり 0.119 ± 0.037 mg/kg/h、なし 0.152 ± 0.005 mg/kg/h ; $p=0.0117$)、入院時 APTT ($r=0.210986$, $p=0.0021$) と関連していた。発症治療開始時間 ($r= -0.11728$, $p=0.0893$)、

治療前 DBP ($r=0.134928$, $p=0.0503$)、Alb ($r= -0.13108$, $p=0.0573$)、Ch-E ($r= -0.12199$, $p=0.0770$) と関連する傾向があった。性、年齢および単変量解析で $p<0.1$ の因子 (治療前 DBP 以外) を用いてステップワイズ変数減少法で解析すると、入院時 APTT (1 秒毎、偏回帰係数 0.0035591 , $p=0.0042$) のみが独立して体重補正ニカルジピン最大投与量と関連した。

体重補正ニカルジピン総投与量に関する検討では、治療開始から 24 時間以内に手術を受けた 6 例中 3 例はニカルジピンの総投与量不明であり解析から除外した。単変量解析では、年齢 ($r=0.27482$, $p<0.0001$)、性別 (女 1.36 ± 1.05 mg/kg/h、男 2.32 ± 1.59 mg/kg/h, $p<0.0001$)、喫煙 (あり 2.45 ± 1.71 mg/kg/h、なし 1.72 ± 1.30 mg/kg/h ; $p=0.0033$)、治療前 SBP ($r=0.158742$, $p=0.0220$)、治療前 DBP ($r=0.231135$ 、 $p=0.0008$)、皮質下出血 (あり 0.97 ± 0.95 mg/kg/day、なし 2.00 ± 1.48 mg/kg/day ; $p=0.0187$)、入院時 γ -GTP ($r=0.206723$, $p=0.0027$)、入院時 Cr ($r=0.150637$, $p=0.0299$)、入院時 WBC ($r=0.14422$, $p=0.0376$)、入院時 APTT ($r=0.186572$, $p=0.0070$) と関連していた。発症治療開始時間 ($r= -0.11656$, $p=0.0936$)、治療前体温 ($r=0.119133$, $p=0.0865$) とは関連する傾向があった。性、年齢および単変量解析で $p<0.1$ の因子 (治療前 DBP 以外) を用いてステップワイズ変数減少法で解析すると、男性 (偏回帰係数 0.3421405 , $p=0.0034$)、年齢 (10 歳毎、偏回帰係数 -0.296377 , $p=0.0023$)、治療前 SBP (10mmHg 毎、偏回帰係数 0.1832377 , $p=0.0076$)、入院時 Cr (1mg/dl 毎、偏回帰係数 0.1354191 , $p=0.0446$)、入院時 APTT (1 秒毎、偏回帰係数 0.0807817 , $p=0.0044$) が独立して体重補正ニカルジピン総投与量と関連した。

ニカルジピン投与量と転帰との関係では、体重補正ニカルジピン最大投与量は早期神経症候増悪 (あり 0.188 ± 0.081 mg/kg/h、なし 0.147 ± 0.061 , $p=0.0098$) に関連し、性別、

年齢、治療前心拍数で補正してもその関連 (0.01mg/kg/h 増加毎、オッズ比 1.085、95%信頼区間 1.014-1.163、 $p=0.0199$) は有意であった。体重補正ニカルジピン総投与量も早期神経症候増悪 (あり 2.71 ± 2.19 mg/kg/day 対、なし 1.92 ± 1.38 mg/kg/day、 $p=0.0430$) に関連し、性別、年齢、治療前心拍数で補正してもその関連 (1mg/kg/day 増加毎、オッズ比 1.450、95%信頼区間 1.025-2.052、 $p=0.0364$) は有意であった。血腫拡大 (24 時間 CT 上>33%) や 3 ヶ月後の転帰不良 (mRS4-6) ではニカルジピン投与量に差はなかった。

D. 考察

脳出血急性期にニカルジピン静注薬 5mg/h で開始して増減する (最大 15mg/h) ことで、95%以上の患者では収縮期血圧を 120~160mmHg に良好にコントロールすることが出来た。ほとんどの症例は降圧開始から 2 時間以内 (中央値 30 分) に目標血圧を達成した。ニカルジピンの中止が必要となる重篤な有害事象は 2 件 (0.9%) とわずかであった。よって、この降圧法は脳出血急性期に妥当であると考えられた。

ニカルジピン平均投与量は 5.20mg/h とほぼ初期投与量と同じであった。投与量のピークは降圧開始 1~2 時間で平均 7.99mg/h であった。その後、投与量は徐々に減量可能であった。

ニカルジピン投与量は体重と良好に相関しており体重で補正したニカルジピン投与量に関連した因子を解析した。体重補正ニカルジピン最大投与量に独立して関連していたのは入院時 APTT のみであった。APTT は血液凝固活性の指標であり、主に内因系の血液凝固能を測定する検査法である。内因系にかかわる血液凝固因子 (XII、XI、IX、VIII、X、V、II、I) のいずれかが不足しているか、機能が低下していると APTT が延長する。血液凝固因子の多くは肝臓でつくられているため、肝機能が障害されると、血液凝固因子が不足し、APTT が延長しま

す。よって、肝機能が障害されている場合にニカルジピンによる降圧に抵抗性である可能性が示唆された。APTT は各参加施設の試薬の違いにより正常値が異なっていた可能性があることは問題と考えられた。体重補正ニカルジピン総投与量に独立して関連していたのは、男性、若年、治療前 SBP、入院時 Cr、入院時 APTT であった。高齢者では様々な理由で薬物血中濃度が上昇しやすいために若年に関連したのであろう。血圧が高いほど投与量が多くなったのは、血圧高値例での降圧抵抗性を反映しているであろう。入院時 Cr は腎機能障害を示す指標である。ニカルジピンは肝代謝である。Cr が関連していたのは、腎機能障害の進行と動脈硬化の関連は多くの研究で示されてきており、動脈硬化の進展が降圧抵抗性に関連していることを示唆しているのかもしれない。また、一部は腎性高血圧の要因が強く Ca 拮抗薬であるニカルジピンによる降圧に抵抗性なのかもしれない。前述したように入院時 APTT は肝機能障害がある場合にニカルジピンによる降圧に抵抗性である可能性が示唆された。

ニカルジピン投与量と転帰の関係では、体重補正ニカルジピン最大投与量と総投与量のいずれも早期神経所見増悪と関連していたが、血腫拡大や 3 ヶ月後の転帰とは関連しなかった。投与量は血腫拡大に関連していなかったことから、投与量が多いことが直接的な神経症候増悪要因になっている可能性は低い。血腫周囲の浮腫および頭蓋内圧の亢進は神経症候を増悪させ血圧を上昇させるので、このような病態でニカルジピン投与量が増えた可能性がある。

E. 結論

脳出血急性期にニカルジピン静注薬 5mg/h から開始する降圧法は妥当であると考えられた。体重補正ニカルジピン投与量をベースとして、性別、年齢、治療前 SBP、入院時 Cr、入院時 APTT を参考にニカルジピン投与量のある程度予測できる可能性が