

2013/50/7A

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

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 豊田 一則
(国立循環器病研究センター 脳血管内科)
平成 26 (2014) 年 3 月

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

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 豊田 一則
(国立循環器病研究センター 脳血管内科)
平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究

豊田 一則 (国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長) ----- 1

「多施設共同研究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)」 関連資料

- 1-a. 非弁膜症性心房細動患者における新規抗凝固薬ダビガトランの凝固系マーカーへ与える影響の検討：研究計画書 ----- 23
- 1-b. 新規第Xa因子阻害薬の凝固系マーカーへ与える影響の検討：研究計画書 ----- 28
- 1-c. パイロット研究成果 (Hypertension Research掲載論文) ----- 34
- 1-d. 非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への抗凝固薬選択と治療成績 (分担研究報告：有廣235頁)
- 1-e. 国際学会発表抄録 ----- 38
- 1-f. 国内学会発表抄録 ----- 54
- 1-g. 関連書籍：Brain, Stroke and Kidney ----- 62
- 1-h. 関連論文：妊婦における抗血栓療法 (Neurologia Medico-chirurgica掲載論文) ----- 71

「多施設共同研究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」

関連資料

- 2-a. 国内学会発表：抄録とスライド ----- 77
- 2-b. 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243頁)
- 2-c. 関連論文：新規経口抗凝固薬服用中の出血合併症への対応策 (循環器病研究の進歩 掲載論文) ----- 80

「多施設共同研究3：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する研究」 関連資料

- 3-a. 国内学会発表：抄録 ----- 87

「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)」

関連資料

- 4-a. 多施設共同前向き観察研究のサブ解析報告：SAMURAI-ICH研究 (分担研究報告：古賀225頁)
- 4-b. サブ解析：到達血圧値と転帰 (Stroke 掲載論文) ----- 88
- 4-c. サブ解析：経過時間毎の血圧値と転帰 (Stroke 掲載論文) ----- 94
- 4-d. 国際学会発表抄録 ----- 98
- 4-e. 国内学会発表抄録 ----- 112
- 4-f. SAMURAI-ICH研究の紹介論文 (分子脳血管病 掲載論文) ----- 119
- 4-g. SAMURAI-ICH研究の紹介論文 (血圧 掲載論文) ----- 124
- 4-h. 関連論文：急性期血圧管理：血圧は低いほどよいか (分子脳血管病掲載論文) ----- 126

「多施設共同研究5：rt-PA患者登録研究(SAMURAI rt-PA Registry)」 関連資料

- 5-a. サブ解析：Reverse MRA-DWI mismatch (European Journal of Neurology掲載論文) ----- 131
- 5-b. 国際学会発表抄録 ----- 139
- 5-c. 国内学会発表抄録 ----- 141
- 5-d. 関連書籍：脳梗塞rt-PA静注療法実践ガイド ----- 143

本研究班主催 公開シンポジウム

6-a. パンフレット	-----147
6-b. 配布資料	-----151
6-c. 開催結果報告	-----182

その他の資料

7-a. 第1回班会議 (2013年7月12日、大阪) プログラム 議事録	-----183
7-b. 関連国際学会参加報告書: 22 nd European Stroke Conference	-----195
7-c. 関連国際学会参加報告書: Asia Pacific Stroke Conference 2013	-----198
7-d. 関連国際学会参加報告書: Korean Japanese Stroke Conference 2013	-----199
7-e. 関連国際学会参加報告書: International Stroke Conference 2013	-----200

II. 分担研究報告

1. 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	苅尾 七臣	-----201
2. 当院におけるSAMURAI-NVAF研究登録患者の新規経口抗凝固薬の適応の検討	上山 憲司	-----203
3. 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	古井 英介	-----205
4. 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	塩川 芳昭	-----207
5. アルテプラゼ静注療法後の出血性梗塞と血中 matrix metalloproteinase-9濃度との関連	長谷川 泰弘	-----211
6. 非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓症の予防に関する研究	奥田 聡	-----215
7. 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	藤堂 謙一	-----216
8. 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多施設 共同研究に対する川崎医科大学の取り組み	木村 和美	-----218
9. 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 国立病院機構九州医療センターの取り組み	岡田 靖	-----219
10. 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	山上 宏	-----222
11. 多施設共同前向き観察研究のサブ解析報告: SAMURAI-ICH研究	古賀 政利	-----225
12. 非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への抗凝固療法選 択と治療成績	有廣 昇司	-----235
13. 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多施設共同前向き観 察研究の経過報告	有廣 昇司	-----243

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----246
---------------------	----------

I. 総括研究報告



総括研究報告書

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）
総括研究報告書

急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究

研究代表者 豊田 一則

国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長 （脳血管部門長）

研究要旨

血栓止血学治療と危険因子管理は脳卒中内科治療の根幹を成す。両治療とも薬剤や治療手技の選択肢が増えてきたが、急性期脳卒中患者への治療意義は未だ確立していない。本研究では、脳卒中超急性期から急性期における血栓止血学治療法と危険因子積極的管理の相乗作用を確かめ、これらの複合治療法を確立するためのエビデンスを構築することを目的とする。申請者らが携わった循委 BAT 研究、厚労科研平成 20～22 年度 SAMURAI 研究などの国内多施設共同研究は抗血栓療法や脳卒中急性期治療の日本独自の状況を明らかにし、海外からも一定の評価を得た。とくに平成 20～22 年度 SAMURAI 研究で構築した研究組織を活用し、これらの研究を発展させて、地域の偏りなく選ばれた国内多施設共同の観察研究と介入試験を企画し、国内の疾病構造の特徴を加味した全国に普遍化できる研究を遂行する。

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: UMIN000006930、ClinicalTrials.gov NCT 01581502) :

非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者における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と 2 年間の長期転帰にどのような差異が生じるかを、明らかにする。全国 18 施設で前向きに患者を登録し、研究期間内に 1000 例超の登録を目指す。患者の背景要因と急性期～慢性期における抗血栓治療内容と、急性期および 2 年間の追跡期間中の転帰、虚血・出血イベントを調べる。2014 年 2 月までに 1031 例を登録し、登録終了予定の同 3 月末までにさらなる症例の上積み期待できる。本稿執筆時点の解析では、登録患者の背景要因として、8%が発症前 CHADS₂ スコア 0、25%が同スコア 1 と相対的な低リスク群であったこと、39%で発症前に心房細動が診断されていなかったこと、発症前の経口抗凝固薬服用率は既知 NVAF 患者の 50%、今回同定された NVAF 患者の 5%、全体では 33%であり、一次予防としての抗凝固が不十分であること等を示した。急性期死亡例を除いて退院時抗凝固薬を調べると、ワルファリンが 63%と依然多いが、同薬の頻度は継時的に減少

傾向にあった。新規経口抗凝固薬（novel oral anticoagulant: NOAC）服用者はワルファリン服用者と比べて若年で軽症であり、腎機能障害が少なかった。急性期病院在院日数中央値は、初期重症度や退院時自立度で調整した後も NOAC 患者が短かった。退院時に抗凝固療法をうけ 3 ヶ月後追跡調査が有用な 624 例において、観察期間（中央値 95 日）における虚血イベントは 17 例（ワルファリン 14 例、NOAC 3 例）で、その発生率はワルファリン 6.31%/年、NOAC 2.81%/年であり、出血イベントは 17 例（ワルファリン 14 例、NOAC 3 例）で、各々 6.20%/年、2.75%/年であった。今後 2 年間をかけて、登録全例の追跡を行う。2011 年以降に新たな抗凝固薬の国内承認が続いたが、日本人での十分な臨床成績に乏しく、実地診療に直結する成果を本研究から得ることを期待する。

超急性期脳出血への降圧療法に関する研究（SAMURAI-ICH 研究）：
平成 20～22 年度 SAMURAI 研究から継続した研究である。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（収縮期血圧 160 mmHg 以下）や降圧薬（ニカルジピン静注）の妥当性を明らかにすることを、目的とする。本年度は超急性期到達収縮期血圧値と転帰の間に独立した有意な相関関係を認めること、血腫増大時期と考えられる当初の数時間を過ぎても 24 時間以内の血圧値を低く保つ方が転帰良好であること等を論文発表した。研究成果を、2014 年刊行予定の高血圧治療ガイドライン 2014 での指針内容に反映させることが出来た。本研究成果をもとに国内多施設で参加している研究者主導国際臨床試験 ATACH II においても、順調に国内施設からの患者登録が続いている。

rt-PA 患者登録研究（SAMURAI rt-PA Registry）：
平成 20～22 年度 SAMURAI 研究から継続した研究である。国内での静注血栓溶解療法承認後に 10 施設で同治療を受けた 600 例を登録している。平成 25 年度に 3 編のサブ解析原著論文が英文誌に掲載および掲載許可された。発症-治療開始時間と治療前 NIH Stroke Scale 値の積算値や治療前後 25 時間の血圧変動が転帰に良く関連することや、比較的大きな早期虚血変化の割に主幹動脈閉塞がないミスマッチ例の特徴と治療転帰との関連等を、明らかにした。研究成果が引用された rt-PA 静注療法適正治療指針第二版の英訳版が出版された。

一連の研究成果を公開シンポジウムで発表し、また研究成果の英語論文文化に努めるなど、情報発信にも努めた。本研究成果に基づき、新たな国内多施設共同研究、臨床試験を企画した。

分担研究者氏名

苅尾 七臣
 自治医科大学循環器内科 教授
 上山 憲司
 中村記念病院脳神経外科 診療本部長・脳卒中センター長
 古井 英介
 財団法人広南会広南病院 副院長
 塩川 芳昭
 杏林大学脳神経外科 教授 (杏林大学医学部附属病院 副院長)
 長谷川 泰弘
 聖マリアンナ医科大学神経内科 教授
 奥田 聡
 国立病院機構名古屋医療センター神経内科 第二神経内科部長
 藤堂 謙一
 神戸市立医療センター中央市民病院脳卒中センター 医長
 木村 和美
 川崎医科大学脳卒中医学 教授
 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
 山上 宏
 国立循環器病研究センター脳神経内科 医長
 古賀 政利 (事務局)
 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医長
 有廣 昇司 (事務局)
 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医師

上記施設以外の研究協力者氏名

望月 廣
 みやぎ県南中核病院神経内科・脳卒中センター 脳卒中センター長
 伊藤 泰広
 トヨタ記念病院神経内科 科部長
 永金 義成
 京都第二赤十字病院脳神経内科 医師
 高松 和弘
 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 部長
 寺崎 修司
 熊本赤十字病院神経内科 部長
 中島 隆宏
 国立病院機構鹿児島医療センター神経内科 医長
 瀧澤 俊也
 東海大学神経内科 教授
 西山 和利
 北里大学神経内科 教授

中央事務局

(国立循環器病研究センター)

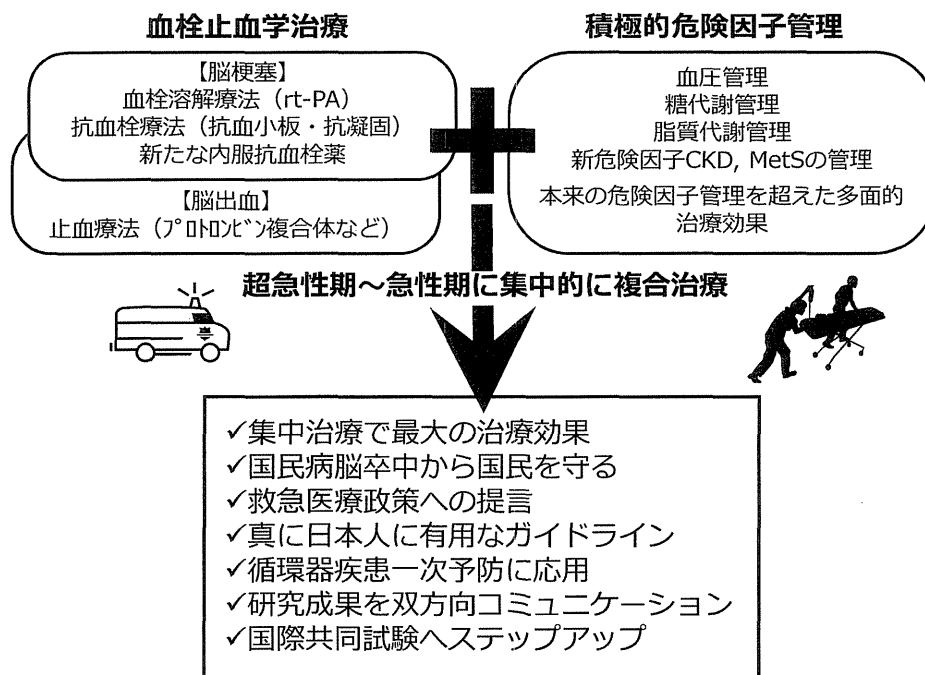
佐藤 祥一郎、宮城 哲哉、
 岡田 卓也、小林 潤平、
 田中 瑛次郎、高杉 純司、
 徳永 敬介、本間 一成、木下 直人、松木 孝之、金井 治香、徳永 梓



A. 研究目的

血栓止血学治療と危険因子管理は脳卒中内科治療の根幹を成す。脳梗塞患者への血栓溶解療法や抗血栓療法が近年急速に普及し、新規経口抗凝固薬（novel oral anticoagulant: NOAC）の国内承認が続く。脳出血患者への止血療法は抗凝固療法中などの特殊条件下で限定的に有効である。血管病危険因子の積極的管理手段としてアンジオテンシン受容体阻害薬・インスリン機能改善薬・スタチン等が開発され、血管病治療への多面的効果が報告されているが、急性期脳卒中患者へのこれらの治療の意義は確立していない。本研究では、脳卒中超急性期から急性期における血栓止血学治療法と危険因子積極的管理の相乗作用を確かめ、これらの複合治療法を確立するためのエビデンスを構築することを目的とする。申請者らが携わった循環器病研究委託費平成15～17年度 Bleeding with Antithrombotic (BAT)研究「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策」（循委15公-1、主任研究者 国立循環器病センター 峰松一夫）、厚労科研平成20～22年度 Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI)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」（H20-019、主任研究者 豊田）などの国内多施設共同研究は抗血栓療法や脳卒中急性期治療の日本独自の状況を明らかにし、海外からも一定の評価を得た。これらの研究を発展させて、地域の偏りなく選ばれた国内10施設の分担研究者および8施設の研究協力者で共同の研究を企画し、国内の疾病構造の特徴を加味した全国に普遍化できる研究を遂行する。先行厚労科研班の愛称を受け継ぎ、本研究班を引き続き SAMURAI 研究班と称する。研究内容をホームページに公開している<<http://samurai.stroke-ncvc.jp>>。

研究遂行にあたって、対象者の人権擁護に最大限の配慮を払う。



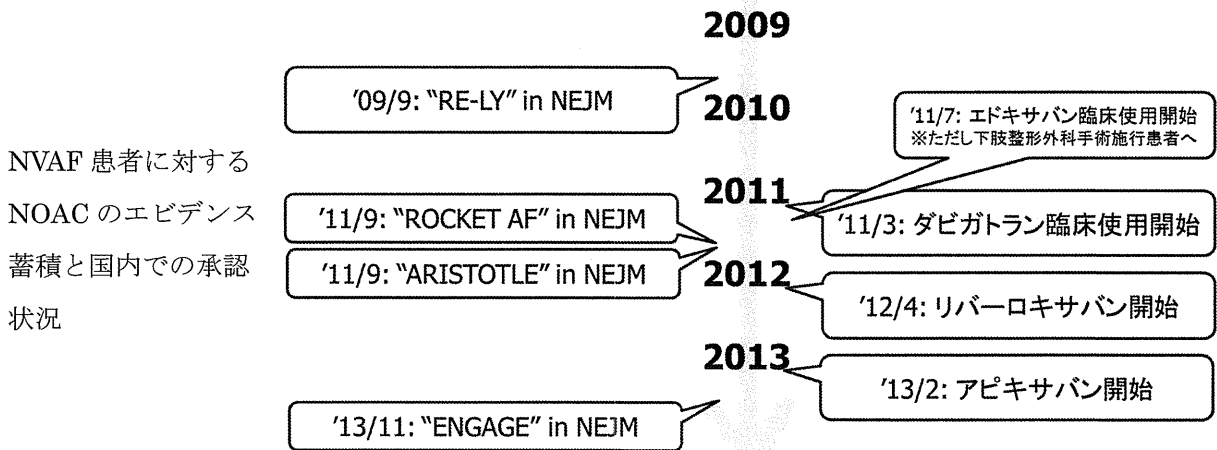
1. 心房細動を伴う脳梗塞・一過性脳虚血発作患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究 (SAMURAI-NVAF 研究)



本研究班の主たる研究である。非弁膜症性心房細動 (nonvalvular atrial fibrillation: NVAF) を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者における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、明らかにすることを目的とする。

NVAF 患者への脳梗塞再発予防に抗凝固療法が不可欠であり、多くの施設が発症早期から慢性期に及ぶ長期間の抗凝固療法を行ってきた。しかしながら同療法は選択可能薬剤が少なく、注射薬としてはヘパリン、内服薬としてはワルファリンが、長年にわたってほぼ唯一の治療薬であった。脳梗塞急性期のヘパリン使用は国内外のガイドラインで必ずしも高く推奨されておらず、一方でワルファリンは効果発現に時間を要するなど急性期の使用に問題があった。また脳梗塞慢性期にワルファリンを用いることで、脳梗塞の再発リスクを 1/3 以下に減らす反面、頭蓋内出血を含めた出血イベントのリスクを確実に高める。これは、ワルファリンの治療安全域が比較的狭いことに因る。

近年 NOAC の NVAF 患者に対する有用性が、国際臨床試験 (直接トロンビン阻害薬ダビガトランへの RE-LY, 活性化凝固第 X 因子阻害薬[抗 Xa 薬]リバーロキサバンへの ROCKET AF, 抗 Xa 薬アピキサバンへの ARISTOTLE, 抗 Xa 薬エドキサバンへの ENGAGE) によって次々と証明され、2011 年にダビガトランが、2012 年にリバーロキサバンが、また 2013 年にアピキサバンが、いずれも NVAF 患者の虚血性脳卒中・全身性塞栓症の発症抑制を目的に、国内で販売開始された。NOAC はワルファリンに比べて効果発現が早く治療安全域も広いと、脳梗塞・TIA の急性期～慢性期における上述した問題点のある程度解決することが期待される。しかしながらワルファリンに関する長年の諸研究と比べて研究成果の蓄積が圧倒的に乏しく、実臨床において不明な点が多い。とくにわれわれ日本人は、欧米人に比べて疫学的に頭蓋内出血を起こし易く、新たな抗凝固療法に対する独自の資料を収集する必要がある。ワルファリンを含めて選択肢が広がる抗凝固療法を、今後どのように選び分けるべきかを知る上で、この時期に一定の症例数に基づいた観察研究を行い、治療効果を正しく評価する必要がある。



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

SAMURAI-NVAF 研究の関連研究として、採り上げた。近年国内承認された一連の NOAC は、出血性合併症発症時の緊急中和治療手段が確立していない。そのような中で、NOAC 服用中の出血に関する凝固 4 因子含有 (II, VII, IX, X) プロトロンビン複合体製剤による治療が有望と、専門家から提言されている (Kaatz S, et al: Am J Hematol 2012)。NOAC 内服中に発症した重症出血合併症に対する、プロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療の有効性と安全性を解明する。

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

平成 20~22 年度 SAMURAI 研究から継続する研究であり、SAMURAI-NVAF 研究の関連研究と位置付けている。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ことを、目的とする。ワルファリン内服患者に脳出血が起こった場合に、抗凝固療法をいつ、どのように再開するかという点に関しては一定の見解が得られておらず、明確な診療指針も存在しない。平成 20~22 年度 SAMURAI 研究班が 2009 年に全国アンケート調査を行い、脳出血を起こしたワルファリン内服患者に対して 90%の施設が抗凝固療法を再開していたが、その再開時期や開始薬剤の意見が割れた (Maeda K, et al: J Neurol Sci 2012 ; 平成 23 年度報告書、資料 3-a)。アンケート調査では、このような診療方針の違いが脳出血の転帰に及ぼす影響までは把握できず、前向き観察研究の必要性が示唆され、本研究の開始に至った。

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



H20~22 年度 SAMURAI 研究から継

続する研究である。日本人に多い病型である脳出血の超急性期治療として効果が期待される降圧療法に関して、日本人に適した降圧手段や降圧目標を明らかにすることを目的とする。具体的には、先行研究である全国 WEB アンケート (Koga M, et al. Hypertens Res 2009 ; H20~22 年度 SAMURAI 研究、資料 2-f) で多数意見として示された急性期脳出血への降圧目標 (収縮期血圧 160 mmHg 以下) や降圧薬 (ニカルジピン静注) の妥当性を、多施設共同前向き観察研究で明らかにする。また、この研究に登録された脳出血患者を用いて、臨床像や到達血圧値と転帰の関係を解明する。

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

H20~22 年度 SAMURAI 研究から継続した研究である。急性期脳梗塞患者への遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) 静注療法の国内治療成績を明らかにし、背景にある危険因子や急性期におけるその管理、発症前や急性期の抗血栓療法が治療成績に及ぼす影響を解明することを目的とする。H25 年度もこの患者データを用い、さらに一部の研究ではこの患者データと国立循環器病研究センターでの連続登録データベースを併せて、分担研究者・研究協力者によるサブ解析研究を奨励した。

B. 研究方法

1. SAMURAI-NVAF 研究

(1) パイロット研究： 多施設共同研究に先立ち、循委 BAT 研究の患者データを用いて、CHADS₂スコアと CHA₂DS₂-VASc スコアが、出血イベントの予測に有用であるかを調べた。研究方法の詳細を、平成 23 年度報告書に記載した。

(2) 多施設共同前向き観察研究： 分担研究者・研究協力者が所属する 18 施設で 2011 年 7 月から 2013 年 12 月に発症 7 日以内に入院ないし外来診療を開始した、NVAF を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作の連続患者を、対象とする。1000 例超の登録を目指す。研究計画書と症例登録票を、平成 23 年度報告書に記載した。大学病院医療情報ネットワーク UMIN (UMIN000006930)、米国 NIH の ClinicalTrials.gov (NCT 01581502)に登録された。

(3) NOAC の血中濃度と血栓止血学的マーカーに関する単施設観察研究： 国立循環器病研究センターにおいて、新規に NOAC を開始した NVAF を有する脳血管障害患者に対して、ダビガトラン服用者には Hemoclot® Thrombin Inhibitor assay (HYPHEN BioMed, Neuville-sur-Oise) および Ecarin Chromogenic Assay の測定結果から、またリバーロキサバン服用者には抗 Xa 活性(anti-factor Xa chromogenic assay, STA®-Liquid Anti-Xa, Stago®)の測定結果から血中濃度を求め、従来型血栓止血学的マーカーであるプロトロンビン時間 (prothrombin time: PT) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: aPTT) の結果と比較検討した。研究計画書を資料 1-a,b に示す。

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

上記 18 施設で 2011 年 10 月から 2014 年 3 月に NOAC 内服中に発症した重症出血合併症で入院し、プロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療を受けた、全患者を対象とする。60 例の登録を目指す。このうち、ダビガトラン服用患者に対する研究計画書と症例登録票を平成 23 年度報告書に、抗 Xa 薬服用患者に対する研究計画書と症例登録票を平成 24 年度報告書に、各々記載した。

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

分担研究者が所属する 10 施設で 2010 年 4 月以降に、ワルファリン内服中に発症して 3 日以内に入院した、急性期脳出血患者を対象とする。研究計画書と症例登録票を、H20～22 年度 SAMURAI 研究の H21 年度報告書に記載した。

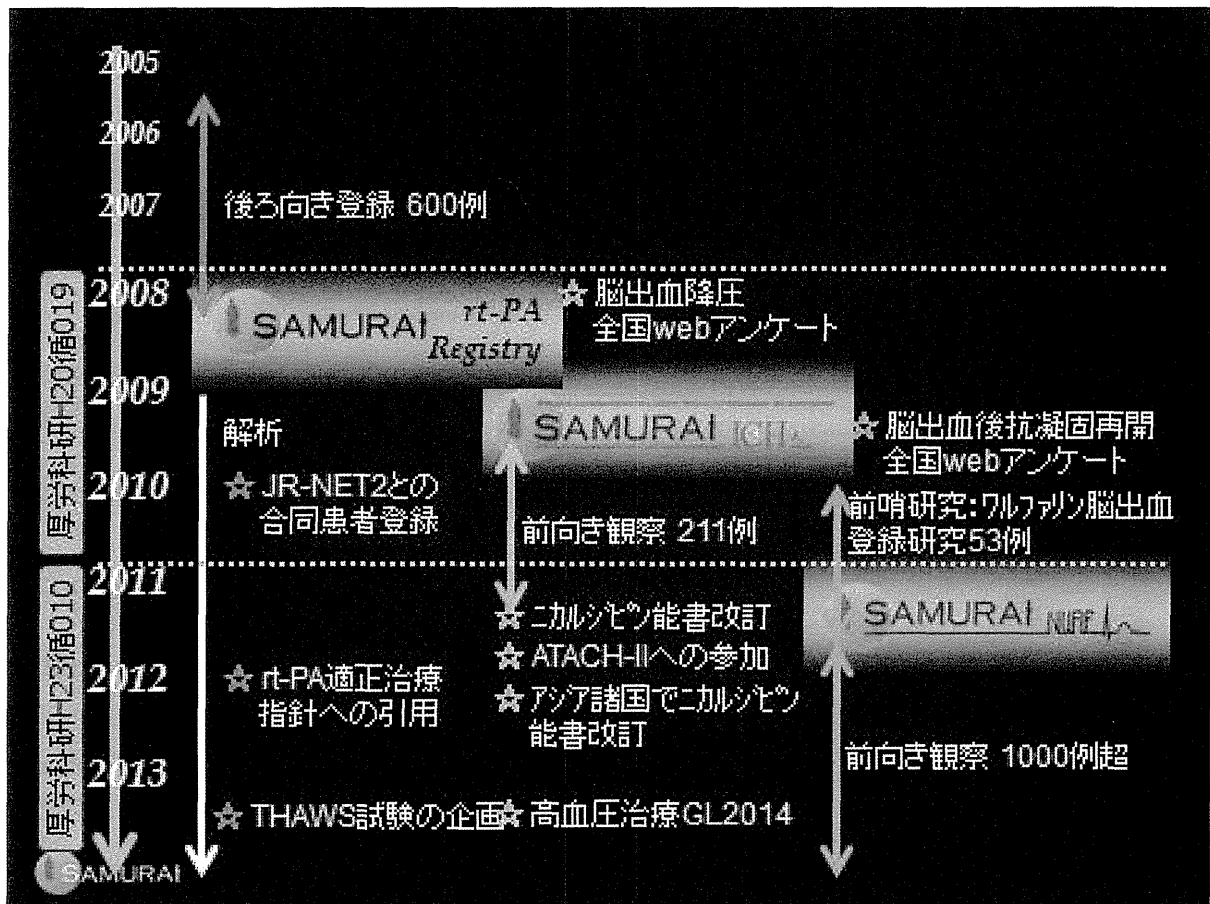
4. SAMURAI-ICH 研究

分担研究者が所属する 10 施設で 2009 年 4 月以降に発症 3 時間以内に入院しニカルジピン静注による降圧治療を始めた、天幕上脳出血患者を対象とする。詳しい研究方法

を、平成 23 年度報告書「主研究最終解析結果 (4-b)」に記載した。

5. SAMURAI rt-PA Registry

分担研究者が所属する 10 施設で 2005 年 10 月から 2008 年 7 月に rt-PA 静注療法を受けた、脳梗塞患者を対象とする。研究計画書と症例登録票を H20～22 年度 SAMURAI 研究の H20, 21 年度報告書に記載した。さらに、同じ症例登録票を用いて 2008 年 8 月以降に継続して登録した国立循環器病研究センターの rt-PA 静注療法施行脳梗塞患者の情報を結合させ、より多くの症例数での解析を行った。根幹となった 3 つの多施設共同研究の施行時期や関連する事柄の流れを、下図に示す。



(倫理面への配慮) 研究対象者の人権の擁護のために、研究 1～4 においては説明文書にて本研究の目的、実施方法、その利益と不利益について十分説明し、患者または家族等の代諾者の同意を得られた場合に実施する。また研究 5 では、データを登録する前に研究の内容、目的および方法を含めて施設内の掲示板に掲示する。登録データは個人情報情報を特定できないものとし、研究者により厳重に保護される。

C. 研究結果

1. SAMURAI-NVAF 研究

(1) パイロット研究： 循委 BAT 研究に登録された脳血管疾患ないし心臓血管疾患で抗血栓療法を受けている 4009 例のうち、心房細動を有する 1221 例を対象とした。登録時の CHADS₂ スコア、CHA₂DS₂-VASc スコアを評価し、ともにスコア 0 を低リスク群、1 を中等度リスク群、2 以上を高リスク群と定義した。評価項目を、脳梗塞および大出血（MATCH 基準での重篤ないし重症出血）と定めた。

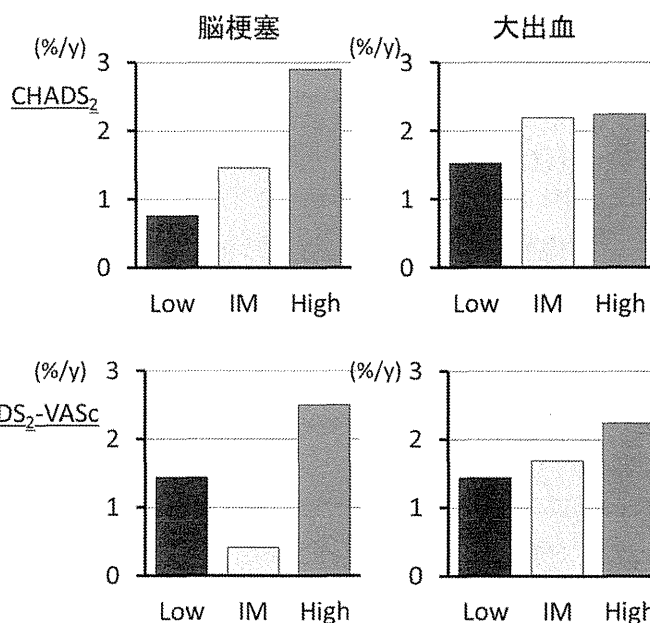
1221 例のうち 873 例がワルファリン、114 例が抗血小板薬、234 例がその両方を服用していた。脳梗塞の年間発症率は CHADS₂ スコアにおける低リスク群で 0.76%、中等度リスク群で 1.46%、高リスク群で 2.90% であり、CHA₂DS₂-VASc スコアにおいては各々 1.44%、0.42%、2.50% であった。同様に、大出血リスクの年間発症率は、CHADS₂ スコアの 3 群で各々 1.52%、2.19%、2.25%、

CHA₂DS₂-VASc スコアの 3 群で各々 1.44%、1.69%、2.24% であった。多変量解析にて、CHADS₂ スコアは脳梗塞と有意に関連し(1 群増すごとに OR 1.76, 95% CI 1.03-3.38)、CHA₂DS₂-VASc スコアは脳梗塞と関連する傾向を示した(1 群増すごとに OR 2.18, 95% CI 0.89-8.43)。その一方で、両スコアと大出血との関連は弱かった (各々 OR 1.12, 95% CI 0.72-1.84、OR 1.17, 95% CI 0.61-2.82)。

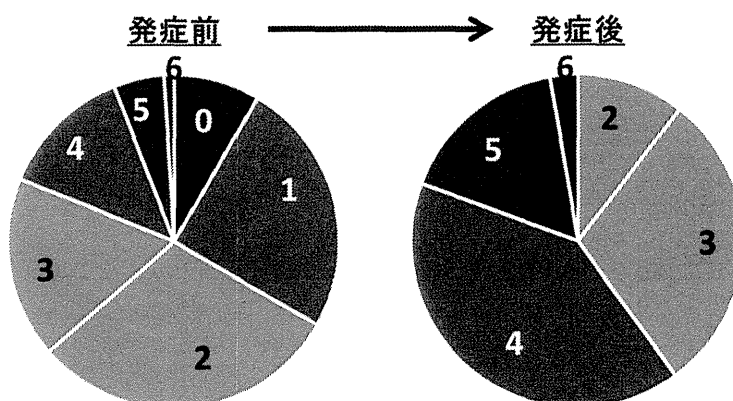
以上の研究結果を Hypertension Research 誌に発表した (資料 1-c)。

(2) 多施設共同前向き観察研究： 2011 年 9 月より症例登録を開始し、2014 年 2 月 2 日時点で 1031 例を登録して、目標の 1000 例を超えた。登録終了日時の 2015 年 3 月末までに、さらなる登録件数の上積みを期待できる。研究成果を資料 1-d に纏める。この資料と集計時期が少し異なるが、2014 年 1 月初旬までの 954 例 (女性 434 例、78 ± 10 歳) を元にした解析結果を 2014 年 2 月の国際脳卒中学会で発表した (資料 1-e)、ここではその成績を概説する。

【背景要因】 954 例のうち 39% で、NVAF は登録の契機となった脳梗塞・TIA 発症以降に初めて診断された。虚血イベント発症前に NVAF を同定する必要性が示唆され



た。また発作性 AF を 36%に認めた。NVAF 患者の虚血・出血予測尺度である CHADS₂、CHA₂DS₂-VASc、HAS-BLED は、発症前の中央値 2, 4, 2 で、CHADS₂ 2 以上が 67% を占めた。ただし発症後はいずれの尺度も増加



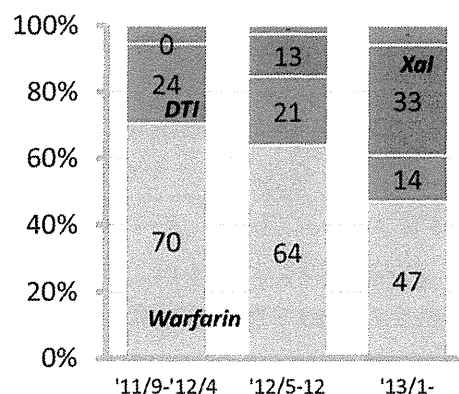
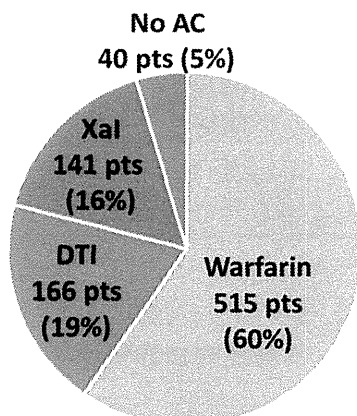
し (各々中央値 4, 5, 3)、登録患者が虚血・出血イベントとも発生しやすい集団であると考えられた。NVAF を有する脳梗塞患者の再発予防の重要性を示した。このうち CHADS₂ スコアの発症前後における推移を、上図に示す。

【発症前 NVAF 未同定患者の特徴】 上記のように、登録の契機となった脳梗塞・TIA 発症以降に NVAF が初めて診断された症例 (未同定群) は全体の 39% を占めた。未同定群は発症前 CHADS₂ スコア 2 点以上の割合が 59% であった。未同定群は NVAF 既同定群と比べて発作性心房細動が多く (オッズ比 1.91 95%信頼区間 1.36-2.70)、脳梗塞/TIA の既往 (0.63, 0.41-0.97)、抗凝固薬の使用 (0.04, 0.04-0.12) が少なかった。入院時 NIH Stroke Scale (NIHSS) の中央値は未同定群 11、既同定群 6 で有意に未同定群が高かった。入院時 NIHSS 高値を規定する要因を多変量解析で求めると、未同定群 (オッズ比 1.89 95%信頼区間 1.33-2.71) と適切な抗凝固療法 (ワルファリン内服下で入院時に至適な PT-INR、0.37, 0.19-0.70) が独立して関係した。また未同定群は、多変量解析にて退院時、3 か月後の転帰不良 (modified Rankin Scale: mRS3-6) に独立して関係した (退院時; オッズ比 1.64 95%信頼区間 1.09-2.49, 3 か月後; 1.82, 1.12-2.98)。このように心房細動が同定されていないことは入院時の重症度、転帰不良にも関係し、脳梗塞発症前に心房細動を同定することの重要性が示唆された。

【発症前抗凝固療法の実態】 発症前の経口抗凝固薬服用率は既知 NVAF 患者の 50%、今回同定された NVAF 患者の 5%、全体では 33% であり、一次予防としての抗凝固が不十分であることを示した。

【退院時の抗凝固療法の選択】 急性期死亡例や情報が不十分な例を除く 862 例 (女性 380 例、77±10

歳) について入院中に選ばれた (退院時点) 抗凝固薬を調べると、ワルファリンが 515 例 (63%)、直接トロンビン阻害薬 (direct thrombin inhibitor: DTI、ダビガトラン) が 166 例



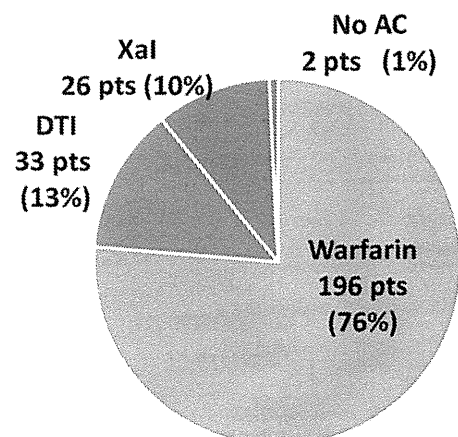
(21%)、Xa 阻害薬 (Xa inhibitor: XaI、リバーロキサバン 137 例、アピキサバン 4 例) が 11%、抗凝固薬なしが 40 例 (5%) と、ワルファリン服用例が依然多いが、前頁図のように登録時期毎に 3 期に区切ると最新時期にはワルファリン 48%、直接トロンビン阻害薬 19%、Xa 阻害薬 26%と NOAC の頻度が増えた。下表に、米国での 2014 年 2 月中旬の抗凝固薬販売のシェアを示す。ワルファリンの頻度が半分を割ったこと、Xa 阻害薬の頻度が増えていることなど、今回の調査結果と共通した所見を認める。

	心臓内科	プライマリ・ケア	全体
米国 IMS NPA			
週間報告			
(2014/2/14)			
ワルファリン	29%	55%	49.7%
ダビガトラン	9%	5%	4.5%
リバーロキサバン	38%	34%	36.8%
アピキサバン	24%	6%	9.0%

退院時抗凝固薬選択と患者背景要因、脳梗塞重症度の関与を下表に示す。NOAC 服用者はワルファリン服用者と比べて男性が多く若年で、虚血イベント予測スコアが低く、脳梗塞が軽症であり、腎機能障害が少なかった。このような傾向が見られた原因として、重症脳梗塞者は NOAC 適応項目に合致しないことが多く、嚥下障害のある患者では粉碎投与法が確立した薬剤が好まれ、回復期・維持期施設が NOAC を取り扱っていないことがあり、また後遺症を残して社会復帰し難い場合に高額な薬剤が敬遠されることなどが、考えられた。

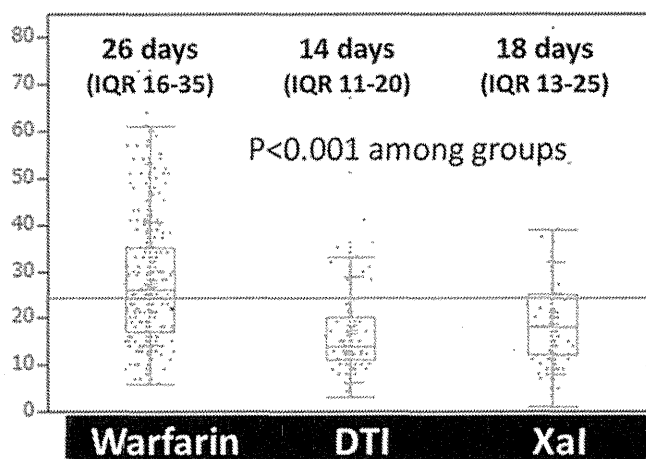
	Warfarin (n=515)	DTI (n=166)	XaI (n=141)	No AC (n=40)	P
女性, n(%)	249 (48)	55 (33)	55 (39)	21 (53)	0.002
年齢, y	79±10	73±9	75±9	84±11	<0.001
CHADS ₂ (発症後)	4 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	4 (3-4)	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc	5 (4-6)	6 (5-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	<0.001
大梗塞巣, n(%)	155 (32)	14 (9)	22 (17)	22 (58)	<0.001
CLCr, ml/min	52±25	72±23	64±24	41±22	<0.001
発症時 NIHSS	10 (3-19)	3 (1-8)	6 (1.5-14)	17.5 (12-24)	<0.001
退院時 mRS	4 (1-5)	1 (0-2)	2 (1-4)	5 (4-5)	<0.001

このうち登録の契機となった脳梗塞・TIA の発症前にワルファリンを服用していた 257 例に関して退院時抗凝固薬の選択状況を調べると、ワルファリンを再び選ぶ患者が 76%を占めた。患者が同薬の服用に慣れていることも一因と考えられるが、イベント抑制効果がなかった薬剤を再び選ぶ傾向が強いことは逆説的にも思える。



【在院日数、入院費用への影響】 急性期病院在院日数中央値は、退院時ワルファリン服用者で 28 日、直接トロンビン阻害薬服用者で 15 日、Xa 阻害薬服用者で 18 日と、初期重症度や退院時自立度で調整した後も NOAC 患者が短かった。

入院費用中央値 (DPC, 代表者施設のみ) はワルファリン 165 万円、直接トロンビン阻害薬 97 万円、Xa 阻害薬 135 万円であった。NOAC が服用開始後早期に定常状態に達することが、在院日数や費用の減少の一因と考えられた。



【腎機能】 腎機能は、抗凝固療法を選ぶ上で重要な要因となる。クレアチニンクリアランス (CCr) が算出可能な患者 787 例 (2013 年 10 月末時点) を CCr の値により軽度 (CCr ≥ 50 mL/min, n = 466)、中等度 (30 ≤ CCr < 50, n = 205)、高度 (CCr < 30, n = 116) 腎障害に分類し検討した。CCr 低下に伴い、高齢 (軽度 73 ± 9 歳, 中等度 83 ± 7 歳, 高度 85 ± 9 歳, p < 0.0001、以下同順序) で女性が増加した (34%, 59%, 62%, p < 0.0001)。CHADS₂ スコアは高くなり (中央値 [IQR] 2 [1-3], 2 [2-3.5], 3 [2-4])、そのうちうっ血性心不全 (18%, 25%, 29%)、高血圧 (68%, 68%, 84%)、75 歳以上 (44%, 92%, 87%) が高頻度であった (全て p < 0.05)。HAS-BLED スコアも同様に高値で (2 [2-3], 2 [2-3], 3 [2-3], p < 0.001)、うち高血圧, 65 歳以上 (81%, 99%, 97%) の割合が高く (全て p < 0.05)、アルコール摂取 (27%, 12%, 7%, p < 0.001) の頻度が低下した。入院時 (7 [2-16], 11 [4-20], 11 [4-21]) と 7 日目 (2 [0-12], 5 [1-16], 5 [2-19]) の NIHSS は高値であった (ともに p < 0.0001)。MR T2*WI での微小出血を有する割合 (30%, 38%, 42%, p < 0.01) が増加した。CCr が低下するほど、退院時抗凝固薬にワルファリンを選択する割合が多かった (51%, 68%, 83%, p < 0.001)。一方でダビガトラン (29%, 11%, 1%) とリバーロキサバン (16%, 11%, 4%) は低下するほど使用頻度が低下した (いずれも p < 0.01)。退院時 mRS は 2 [1-4], 4 [1-5], 4 [2-5] と高値になった (p < 0.0001)。

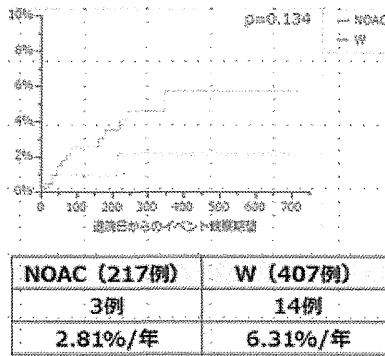
【急性期イベント】 全体の 48% で、発症 48 時間以内に抗凝固療法が開始された。48 時間以内の治療内容は、未分画ヘパリン単独 57%、ワルファリン単独 10%、ヘパリン・ワルファリン併用 26%、NOAC 単独 4%、ヘパリン・NOAC 併用 4% であった。30 日以内の虚血性イベントを 3.5% に、出血性イベントを 2.4% に認めた。年齢・性別・BMI・発症前 HAS-BLED score・梗塞サイズ・入院時 NIHSS で調整した多変量解析で頭頸部主幹動脈閉塞は出血性イベントのリスクを増大させた (OR 10.36; 95% CI 1.46-213.6)。早期抗凝固療法が比較的安全に行われていることを示した。

【慢性期イベント】 退院時に抗凝固療法をうけ3ヶ月後追跡調査が有用な624例を対象とした。観察期間(中央値95日)における虚血イベントは17例(W14例、NOAC3例)で、その発生率はワ

ルファリン 6.31%/年、NOAC 2.81%/年であり、出血イベントは17例(W14例、NOAC3例)で、ワルファリン 6.20%/年、NOAC 2.75%/年であった。脳イベントについては再発脳梗塞が10例

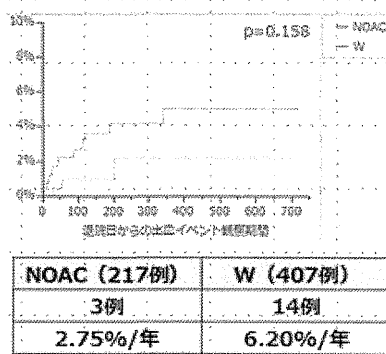
(ワルファリン8例、NOAC2例)、出血性脳卒中が3例(すべてワルファリン)であった。NOAC服用者でイベント発症が少ないが、その一因に上述したようにNOAC服用者に軽症例が多いことが挙げられる。今後2年間をかけて、登録全例の追跡を行う。

【虚血イベント】



	NOAC	W
頭蓋内		
心原性		5
非心原性		1
詳細不明	2	2
TIA		1
CEA		
脳血管内治療		
頭蓋外		
ACS/PCI		3
他臓器への塞栓症		1
AAA, 大動脈解離		
PAD	1	1
DVT/PTE		

【出血イベント】



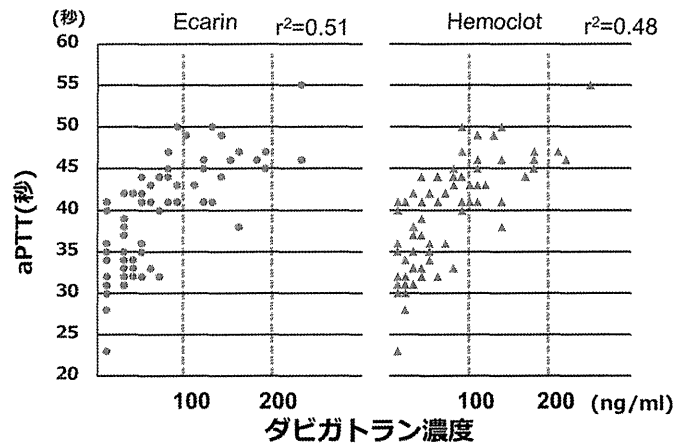
	NOAC	W
頭蓋内		
脳出血		2
その他の出血性脳卒中		1
重度の消化管出血		
内視鏡的治療または外科手術		1
2g/dl以上のHb低下	1	1
その他の大出血		
後腹膜		1
関節内		1
筋肉内		2
2g/dl以上のHb低下	1	4
その他	1	1
上記以外の抗血栓療法の中 断を余儀なくされた出血		1

(3) NOACの血中濃度と血栓止血学的マーカーに関する単施設観察研究：

i) ダビガトラン： 研究協力者の岡田が、日本脳卒中学会総会（2013年、東京）で発表した。2012年2月～12月にダビガトランを導入した、NVAFを有する脳血管障害患者34例を、対象とした。うち9例が300mg/日、25例が220mg/日の服用者であった。ダビガトラン開始後3日以降での服用前(0h)と4時間後(ピークと推測)の諸値を、下表に示す。

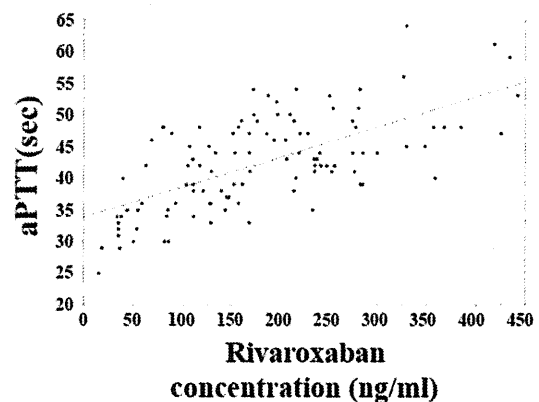
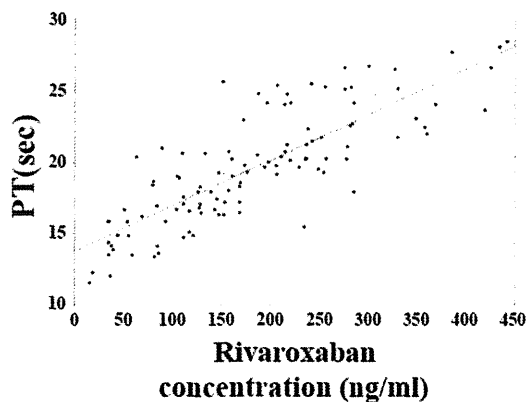
	0 h	4 h
aPTT, sec	38 (34-41)	43 (37-46)
Hemoclot から算出した血中濃度, ng/ml	40 (18-60)	80 (30-140)
Ecarin Chromogenic Assay から算出した血中濃度, ng/ml	40 (30-70)	70 (30-145)

二つの濃度測定方法のどちらを用いた場合も、右図のように aPTT と有意な正の相関関係を得た。



ii) リバーロキサバン： 研究協力者の岡田が、日本神経治療学会学術集会（2013年、東京）で発表した。2012年7月～2013年12月にリバーロキサバンを導入した、NVAFを有する脳血管障害患者110例を、対象とした。うち59例が15mg/日、51例が10mg/日の服用者であった。リバーロキサバン開始後中央値6日後の服用前（0h）、4時間後（ピークと推測）、9時間後の諸値を、下表に示す。同じく4時間後の血中濃度とPT, aPTTとの関連を下図に示す。血中濃度とPT($r=0.81$, $p<0.0001$)、aPTT ($r=0.65$, $p<0.0001$)との間に、有意な正の相関関係を得た。この研究において、リバーロキサバン粉砕服用者の血中濃度が、錠剤での服用者よりも著しく低く、中央値で錠剤での服用者の3割程度（4時間後、9時間後とも）であることが示された。脳梗塞患者は嚥下障害のために粉砕投与が必要な患者も多く、脳梗塞患者へのNOAC投与を考える上でより詳しく解明すべき問題点と考えられた。より詳しく解明すべき問題点と考えられた。

	0h	4h	9h
aPTT, sec	32 (29-34)	43 (37-48)	37 (34-41)
PT, sec	12.8 (12.1-13.7)	19.4 (16.7-22.3)	16.3 (14.5-18.2)
PT-INR	1.04 (0.98-1.11)	1.56 (1.34-1.80)	1.32 (1.17-1.47)
リバーロキサバン血中濃度, ng/ml	11 (10-22)	168 (109-243)	65 (44-103)



本研究成果を、多くの国際学会（資料 1-e）、国内学会（資料 1-f）や日本脳循環代謝学会プレイブニングセミナー（2013年10-11月、札幌）等で発表する機会を得た。本研究成果や後述するSAMURAI-ICH研究、SAMURAI rt-PA登録研究などの成果を含

めて、脳卒中と慢性腎臓病の関連を解説した英文教科書「Brain, Stroke and Kidney」が、研究代表者豊田の編集によって2013年にKargerから上梓され、分担研究者苅尾も一部を執筆した(資料1-g)。同じく本研究の成果を含めた同主題の総説「Stroke and cerebrovascular diseases in chronic kidney disease」を、豪州George研究所の二宮利治医博と共著し、Lancet Neurology誌に発表した(現在印刷中)。さらに、22nd European Stroke Conference (2013年5月)において、豊田が学会会長のHennerici教授とともにシンポジウムthe cerebro-kidney interaction in strokeの座長を務め、口演も行った。抗凝固療法を含めた抗血栓療法を、妊産婦にどのように用いるかを解説した総説「Antithrombotic therapy for pregnant women」を、Neurologia Medico-chirurgica誌に発表した。(資料1-h)

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

本研究に関連する国立循環器病研究センターからの研究報告を資料2-aに示す。リバーロキサバン内服中に発症した頭蓋内出血2例(被殻出血、および視床出血・外傷性急性硬膜下血種・脳室内出血の複合)に対する、プロトロンビン複合体製剤を用いた緊急止血治療成績を報告した。

また研究班全体では、2014年2月末日の時点で6例が登録された。その詳細を資料2-bに示す。

症例	施設	出血イベント	年齢	性別	体重 kg	CHA ₂ DS ₂ -VASc	HAS-BLED	NOAC 投与量	服用 期間	PCC 単位	血腫 拡大	
1	九州医療センター	CSDH	80	女	50.4	4	6	3	Dab 220mg	>30日	1500	なし
2	広南病院	脳出血 視床, 40cc	76	女	62.0	2	3	2	Riv 15mg	不明	1500	あり
3	国立循環器病 研究センター	脳出血 視床, 6.6cc	71	男	58.1	4	5	2	Riv 15mg	>30日	1000	なし
4	国立循環器病 研究センター(脳外科)	脳出血(視床, 1.3cc) 外傷性SAH-ASDH	87	女	67.4	3	5	2	Riv 15mg	>30日	1000	なし
5	国立循環器病 研究センター(脳外科)	2g以上の低下 (消化管出血)	72	男	40.8	4	5	4	Riv 10mg	<30日	1000	
6	神戸市立医療センター 中央市民病院	脳出血 視床, 3.8cc	65	男	81.1	1	2	3	Riv 10mg	>30日	1000	*

本研究の紹介を含めて「NOAC服用中の出血合併症への対応策」を纏め、循環器病研究の進歩誌に掲載された総説を、資料2-cに示す。プロトロンビン複合体製剤使用が、2013年の欧州心臓律動学会からの提言(Pernod G, et al: Arch Cardiovasc Dis 2013;106:382-93)にも含まれていることを、記載した。

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

研究成果を平成24年度報告書に掲載したが、2013年5月の日本神経学会学術集会で最終報告を発表した(資料3-a)。