

ドイツの WAKE-UP という試験のプロトコルペーパーを最後につけています。これは完全に blind の試験で実薬群 400, プラセボ 400 の 800 例で、統計上は確かにこれくらい集めれば、単一の試験で有意差が出そうです。これに日本からも加われれば簡単なのでしょうが、どうしても日本は 0.6mg/kg です。この試験に入るのには難しいです。この WAKE-UP は単一で有意な結果を出すことを期待して、私たちの試験と統合解析して、0.6mg/kg が一部入ったけれどもいい結果が出るということを目指してやりたいと思います。この WAKE-UP の主任研究者である Christian Gerloff さんには 2 週間くらい前に統合解析しましょうとメールを送っていますが、今のところまだ返事はないです。以上ですが、なにかご質問等はないでしょうか。

寺崎：救急で画像判断するときには恣意的になると思うのですが、DWI の標準化をするということはいかがですか？

豊田：画像判定委員会の佐々木先生にもまたご相談しますが、日常診療でもちいる各施設の DWI で思っていたのですが、登録に関しては御施設で ASPECTS 6 以上と思えば入れていただいてもかまわないと思います。ただ中央でも評価をさせていただいて、ASPECTS 5 以下の症例が実際にどれだけあったかというところは結果として出していこうと考えています。DWI 標準化については大事なことです。早急に確認いたします。

藤堂：患者登録基準に MRA が入っていませんので、閉塞は関係なしということでしょうか？穿通枝領域梗塞でまだ FLAIR が出ていないのも入ることになりますか。

豊田：穿通枝領域が入ることはあると思います。

藤堂：DIAS Japan と発症時間の経過とが似ているので、対象としてはそのあたりのイメージなのでしょうか。

豊田：そうですね、先生の御施設などでは血管内の症例が多いと思いますが、血管内の適応と思われれば対象外としていただいて結構です。

岡田：最終的にこれがうまくいったら患者さんにとってもメリットがあると思いますが、企業にとっても大きなメリットがあると思います。

豊田：企業はお金を出さないですが、薬剤は提供してくれますので。医師主導の研究ですからプロトコル作成とか運営には企業が絶対入ってはいけないのですが、結果が出たときの承認の変更とかに関する骨折りはしていただこうと思っています。

6. 総合討論, 事務連絡

古賀：以上で本日の議題は終了となります。本年度ほど結果を求められる年はありませんのでよろしくお願ひします。NVAF の登録が報告書につながる重要な部分で、解析をしていく必要があります、事務

局でデータをクリーニングして9月ごろ各施設にお送りいたします。まとめていきたい項目があればご希望をいって頂きたいと思います。ICH 研究の方も御願いたします。本日は有り難うございました。

XXII European Stroke Conference (2013年5月28日～31日、ロンドン)

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



会期：2013年5月28日～31日

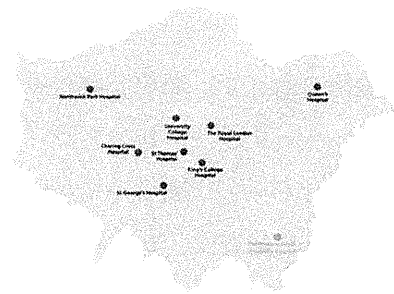
場所：London, UK

概要：初のゲルマン対決で沸きに沸いた CL 決勝の余韻が冷めやらぬロンドン、その東部、旧ロンドン港を再開発したドックランズの巨大な展示会場 ExCeL London で、European Stroke Conference (ESC) 2013 が開かれた。ESC は臨床脳卒中のとくに内科診療に関する話題が大きく採り上げられることが多く、日本人研究者にも馴染み深い学会である。あいにく 2012 年、2013 年と続けて日本神経学会学術集会と日程が重なり、日本からの参加はやや低調であったが、今回も興味深い発表が満載であった。

《5月28日 火曜》

開会式での最初の発表者は、今回の会長である Martin Brown 教授 (University College London, National Hospital for Neurology and Neurosurgery [NHNN]) で、ロンドンの脳卒中救急の遅れを一気に挽回した hyper-acute stroke units (HASUs)の牽引者の一人

である(上図) [1]。いわゆるグレーター・ロンドンには 700 万人強が住み、年間 11500 件の脳卒中が発症する。2010 年 2 月に域内に 8 つの HASUs を設置し、脳卒中が疑われる救急患者は必ずこの 8 つのうちのどこかに搬送され、72 時間を超える入院が必要な約 2/3 の患者は救急治療の後に随時他院へ転送するよう、徹底された。この結果、rt-PA 施行率などの診療実績が目に見えて改善した(右表)。



| | | |
|-----------|--------|------------------|
| rt-PA 施行率 | 12% | 2009 年同時期は 3.5% |
| 30 日以内死亡率 | 6% | 英国全体で 22% (NHNN) |
| 平均在院日数 | 17.4 日 | 英国全体で 24% |

地域における脳卒中救急の医療連携は国内でも議論されるが、大都市型連携のモデルとして興味深い。

《5月29日 水曜》

この日の最大の話題は、超急性期脳出血患者への降圧療法に関する多施設共同試験 INTERACT 2 であった[2]。午前の総会発表で主任研究者の Craig Anderson 教授（豪州シドニー大学 Georege 研究所）が全体成績を発表された。発症直後の 24 時間を収縮期血圧 140 mmHg 未満と 180 mmHg 未満のどちらを目指して降圧するかの 2 群に分け、厳しい降圧群の方が 90 日後の転帰不良者（modified Rankin Scale 3-6）が減る傾向を示し（惜しくも $p=0.06$ ）、「より早く、より低く、より安定した（24 時間）降圧」の重要性が示唆された。同日午後の教育セッションも、INTERACT 2 に関連する話題が採り上げられ、夜の会長招宴でも Anderson 教授に雛壇が用意された。他にも、脳梗塞発症 6 時間以内までの静注血栓溶解療法の効果を調べた IST-3、穿通枝梗塞患者の再発予防における適切な降圧レベルを求めた SPS3 試験などの続報が総会で発表され、満員の会場が沸いた。

《5月30日 木曜》

プログラム委員長の Michael Hennerici 教授から誘われて脳腎関連の企画を提案したが、午前のシンポジウムで採り上げて貰った[3]（下図）。4名の演者が慢性腎臓病（CKD）患者の脳卒中リスク、無症候性脳病変、脳卒中転帰、そして皆が注目する新規抗凝固薬との関係を論じた。途中で座長席の Hennerici 教授が皆のスライドを見ながら、「脳卒中に関する CKD の発表は、日本からの論文が抜群に多いな。日本人は腎臓が悪いのか？」と尋ねるので、「日本の総卒中医家は全身臓器を丁寧に診るんだ」と返したら、「ドイツでは neurologist は頭しか見ないからなあ」と日本を褒めてくれた。真面目なド



イツ人から褒められると、面映ゆく思えた。

午後から金曜にかけても、大事な企画が続いた。しかし筆者は東京の日本神経学会学術集会に途中参加するため、ここでロンドンを去る。なんとも残念。なお来年の神経学会は、吉良潤一会長が気に懸けて下さり、ESC との重複を免れた。日本人参加者が再び増えることを願う。

文 献

1. Liu SD, Rudd A, Davie C: Hyper acute stroke unit services. Clin Med 11: 213-214, 2011
2. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, et al: Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 368: 2355-2365, 2013
3. Toyoda K, ed: Brain, Stroke and Kidney. Karger, Basel, 2013

Asia Pacific Stroke Conference (APSC) 2013

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

Asia Pacific Stroke Conference 2013

(第3回アジア太平洋脳卒中会議)

会期：2013年8月30日～9月1日

場所：Hong Kong Convention and Exhibition Centre, Hong Kong

概要：香港脳卒中協会の主催により Dr Tak-Hong Tsoi と Dr Niphon Pongvarin (病欠) の両会長のもと3日間の日程で第3回目の APSC が香港で開催された。8月30日は pre-conference workshop として41題の講演が行われた。8月31日と9月1日の main conference では、日本、中国、香港、台湾、豪州、ベトナム、シンガポール、スリランカ、韓国、タイ、マレーシア、インド、フィリピン、サウジアラビア、ニュージーランド、イランなどからの教育講演、一般講演など約170の演題発表が行われ、活発な議論が繰り広げられた。

特に注目されたのは、Dr Yi-Long Wang が報告した International Stroke Conference 2013 でも発表された CHANCE の結果であった。Lawrence LS Wong 教授 CARESS 研究や CLAIR 研究などとのメタ解析結果から急性期軽症脳梗塞や TIA に対する早期の抗血小板薬2剤併用療法の有効性が示されたことを紹介した。また、急性期脳出血に対する積極的降圧療法の有効性を調べた INTERACT2 試験の中国人に関する結果を Yi-Ning Huang 教授が報告した。この結果は、全体解析と同様の結果でありアジア人にお

ける積極的降圧療法が有効である可能性が示唆された。

本研究班からは、筆者が「Early effect of therapeutic time window extension to 4.5h for intravenous rt-PA therapy in acute stroke」という演題で、2012年8月31日に延長された rt-PA 静注療法開始可能時間の影響を調べて報告した。この延長後に約3割多い患者が rt-PA 静注療法で治療を受けていた。この延長によって来院から治療開始までの時間は約55分であり、延長前と同様の結果であり、来院から治療開始までの時間が延びることはなかった。

2014年は9月12-14日に台湾の台北で第4回目 (APSC2014) が開催される予定で、脳卒中の急性期治療に関する演題を招待演者として発表する予定である。

The 6th Korea-Japan Joint Stroke Conference

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

The 6th Korea-Japan Joint Stroke Conference

(第6回韓日合同脳卒中カンファレンス)

会期：2013年10月5日～10月6日

場所：Knowledge Capital Congrès Convention Center, Osaka, Japan

概要：日本脳卒中学会 (Japan Stroke Society) と韓国脳卒中学会 (Korean Stroke Society) の共同企画として2002年に韓国で第1回目が開催され、今回は6回目として岩手医科大学小川彰学長が会長として大阪駅の北川に新設されたグランフロント内にある Knowledge Capital コングレコンベンションセンターで開催された。会場は2つの口演会場と、1つのポスター会場からなり、4つのシンポジウムセッション、6つの一般口演セッション、3つのランチョンセミナーから構成され、220演題を超える発表が行われた。英語を公式言語とした学会であったが、口演セッションの座長は日本から1名と韓国から1名の2名で構成されるユニークな形式で、ディスカッションしやすいように工夫されていた。急性期の再開通療法や急性期の画像診断の発表への参加者が多く、これらの領域への関心が大きいものと思われた。

我々の施設は、以前より韓国ソウルのYonsei University College of Medicineと毎年合同カンファレンスを行ってきた。この流れで2000例を超える共通の急性期脳梗塞データベースを作成し解析を行ってきた。その研

究成果を本学会で発表した。Yonsei

Universityからは、Dr Dongbeom Songが

「Factors for Prehospital Delay After Acute Ischemic Stroke」という演題で、来院までの時間の遅れに関連する因子を解析して報告した。この研究では、早期来院に昼間の発症、救急車で来院、心房細動あり、来院時NIHSS高値が関連していた。我々の施設からは、佐藤祥一郎医師が「Differences in clinical characteristics of acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation between the two stroke centers in Korea and Japan: the Yonsei and NCVC Stroke Registries」という演題で、心房細動を有する急性期脳梗塞患者の特徴を2国間で比較検討した。韓国に比べ日本では心房細動を有する割合が高く、発症前のCHADS2スコアが高かった。また、日本で発症前に抗凝固療法を受けている割合が多かった。

筆者は、本研究の成果であるSAMURAI-ICH研究の主解析結果と、達成血圧と転帰に関するポスター発表を行った。

2015年は韓国釜山で第7回目が開催される予定である。

International Stroke Conference 2014

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

会期：2014年2月12日～2月14日

場所：San Diego Convention Center, USA

概要：本学会は年に1度米国心臓協会/米国脳卒中協会の主催で開催される世界で最も権威のある脳卒中に関する学会である。会長は、Massachusetts general hospital 神経内科の Steven M. Greenberg 教授であった。総会では、米国の脳卒中診療、研究、教育の現状が報告された。また、1026施設が Primary Stroke Certification、66施設が Comprehensive Stroke Certification を受けていることが報告された。一方で、脳卒中診療医育成や研究のシステム不備が指摘され、これに対応する新しい取り組みとして Joseph P. Broderick 教授から NIH StrokeNet が紹介された。NIH Stroke Net とは、予防から急性期治療、リハビリテーションまでを含む第 I 相から第 III 相までの試験、さらにはバイオマーカー研究を含むネットワークである。中央事務局を University of Cincinnati Neuroscience Institute、データセンターを Medical University of South Caroline (Yuko Palesch 教授) に置き、現時点で既に 25 の地域のセンター病院と 200 以上の関連病院の参加が決まっている。この枠組みを使って、NIH StrokeNet 内および外から試験プロトコルを募り、審査を経た上で様々な試験を遂行していくことになる。この枠組みを維持するためには、教育が重要な要素になるため、各々の地域のセンター病院にフェロー育成

のための助成を行い、この枠組みの中でフェロー、コーディネーター、臨床医の教育を行っていく。NIH StrokeNet にはより多くのセンター病院や関連病院、米国以外のネットワーク（例えばカナダ）の参加が必要になっていくであろう。

総会で Late Breaking 「Impact of Treatment Delay, Age and Stroke Severity on the Effects of Intravenous Thrombolysis With Alteplase in Acute Ischemic Stroke: An Individual-patient-data Meta-analysis」が Stroke Thrombolysis Trialists' Collaboration から報告された。これは現在まで行われたアルテプラーゼ静注による血栓溶解療法に関する無作為試験 6756 例のメタ解析結果であり、関連した試験の代表者（もしくは代理）が討論して解析した結果の報告であった。討論には、本研究班から豊田一則研究主任と私も参加した。早期治療による高い効果という治療効果と時間の関係が再認識された。IST3 で高齢者や神経学的症候が重症である患者が多く加わったために高齢者や重症者でも有効であることが示された。本研究班からは、SAMURA-NVAF 研究から 4 題、SAMURAI-ICH 研究から 2 題、SAMURAI rt-PA 研究から 1 題の報告を行い活発な討論を行った。

2015 年は Tennessee の Nashville で International Stroke Conference 2015 が開催される予定である。

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付属病院の取り組み
分担研究者 荻尾七臣 自治医科大学内科学講座循環器内科学 教授

研究要旨

課題名：高齢高血圧患者における白質病変および短時間睡眠と脳卒中発症との関連の検討

高齢高血圧患者を対象とし、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て平均41か月(1751人年)追跡した結果、重度PVHが脳卒中発症の危険因子であることが示された。また重度PVHと短時間睡眠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、両者は相乗的に脳卒中発症に関与しないことが示唆された。

【課題：高齢高血圧患者における白質病変および短時間睡眠と脳卒中発症との関連の検討】

A. 研究目的

これまでの研究で、白質病変および短時間睡眠のそれぞれが心血管疾患発症に関与することが示されているが、両者との関連を統合的に解析した研究は極めて少ない。

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。大脳白質病変は、特に脳質周囲病変 (Periventricular hyperintensity: PVH を Zimmermann らの分類(AJNR 1986;7:13)にもとづき Grade III・IV を重度 PVH と分類した。睡眠時間の最下位 4 分位を短時間睡眠とした。

(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。白質病変および短時間睡眠の有無別に 4 群間で Kaplan-Meier 曲線を作成し(別添 PP 資料参照)、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なかったが ($p < 0.07$)、重度 PVH と短時間睡眠で群別した 4 群間で有意差を認めた ($p < 0.001$)。

Cox 回帰分析において、24 時間収縮期血圧で交絡因子を補正後、脳卒中発症に対し重度 PVH は有意な関連を認めたが (HR: 2.1, 95% CI: 1.1-4.1, $p < 0.05$)、短時間睡眠は有意な

関連を認めなかった。また重度 PVH と短時間睡眠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重度 PVH が脳卒中発症の危険因子であることが示された。また重度 PVH と短時間睡眠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、両者は相乗的に脳卒中発症に関与しないことが示唆された。

F. 健康危険情報

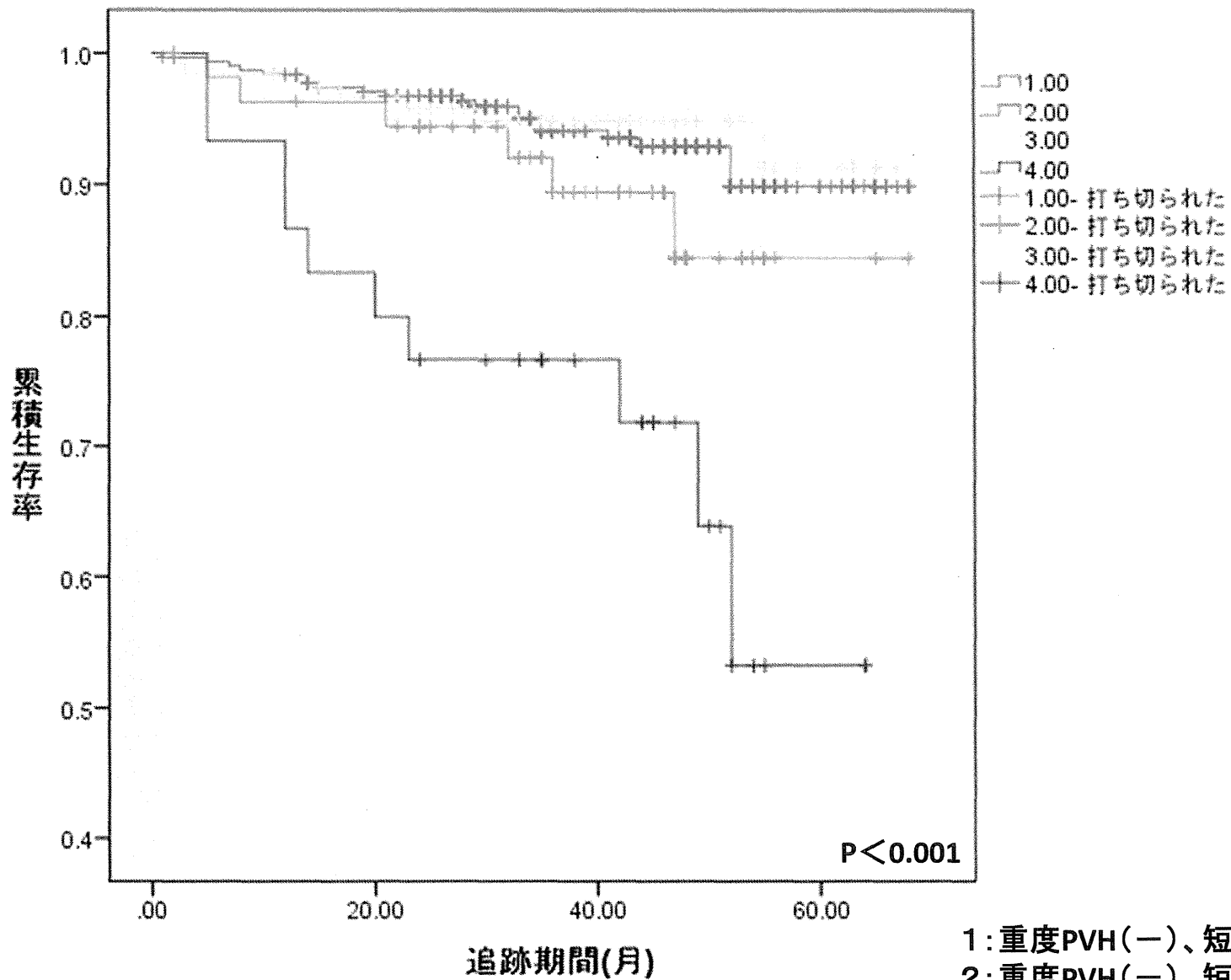
分担研究報告書のため省略。

G. 研究発表

別紙 4 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



- 1: 重度PVH(-)、短時間睡眠(-)
- 2: 重度PVH(-)、短時間睡眠(+)
- 3: 重度PVH(+)、短時間睡眠(+)
- 4: 重度PVH(+)、短時間睡眠(+)

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

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

当院からの SAMURAI-NVAF 研究登録患者を対象として、新規経口抗凝固薬 (NOAC) の禁忌と適応についてシミュレーションしてみた。ダビガトラン、リバーロキサバンとアピキサバンを対象にした。禁忌該当率や用量設定基準に照らし合わせ各薬剤の特性について検討した。

A. 研究目的

当院からの SAMURAI-NVAF 研究登録患者を対象として、新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulants) の投与の禁忌と適応 (用量設定) について検討した。

B. 研究方法

当院から SAMURAI-NVAF 研究登録患者に対して、年齢、体重、血清クレアチニン値などから各 NOAC の適応についてシミュレーションしてみた。各 NOAC はダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンを対象にして、それぞれの高用量と低用量の適応について全体からの割合で示した。また、各 NOAC の禁忌項目、減量項目は薬剤添付文書の内容に従って投与した場合を推定して適応を決定した。

C. 研究結果

当院からの登録数は 55 名であった。男性 33 名、女性 22 名。平均年齢は 76.7 歳であった (男性 76.5 歳、女性 77.5 歳)。70 歳未満は 7 例で、80 歳以上は 22 例であった。体重に関しては、全体の平均体重は 60.2kg で、50kg 以下は 13 例で、60kg 以下は 34 例であった。クレアチニンクリアランスに関しては、15mL/min 未満は 1 例で、15~30mL/min は 5 例であった。30~50mL/min は 16 例であった。血清ク

レアチニンが 1.5mg/min 以上は 2 例であった。

ダビガトランについてシミュレーションしてみると、禁忌事項であるクレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の該当例は 6 例 (10.1%) であった。高用量が適応である 70 歳未満でクレアチニンクリアランスが 50mL/min より高い値の該当例は、8 例 (14.5%) であった。減量基準を満たしたものは (70 歳以上かつクレアチニンクリアランスが 30mL 以上、70 歳未満でクレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 以下)、40 例 (69.1%) であった。

リバーロキサバンについては、禁忌事項であるクレアチニンクリアランス 15mL/min 未満の該当例は 1 例 (1.8%) のみであった。高用量が適応であるクレアチニンクリアランス 50mL/min 以上に該当する例は、33 例 (60.0%) であり、低用量該当例は (クレアチニンクリアランス 15mL/min 以上 50mL/min 未満) 21 例 (38.2%) であった。

アピキサバンについては、禁忌事項であるクレアチニンクリアランス 15mL/min 未満に該当する例はリバーロキサバン同様に 1 例 (1.8%) のみであった。高用量に該当する例は 52 例 (94.5%)、低用量に該当する例 (年齢 80 歳以上、体重 60kg 以下、血清クレアチニン値

1.5mg/min 以上の条件のうち 2 つ以上該当) は 1 例のみであった。

D. 考察

現在、NVAF に対して使用できる NOAC は上記の 3 種類存在する。薬剤の機序からは直接トロンビン阻害薬 (ダビガトラン) と Xa 阻害薬 (リバーロキサバンとアピキサバン) に分類される。

禁忌事項該当率は、ダビガトランでは約 10% が該当し他の 2 剤より高くなっていた。薬剤の腎排泄割合が多く、頭蓋内出血を含めた大出血を懸念しての結果と考えられた。そのため、適応範囲が他の薬剤より狭くなっているものと考えられる。

高用量を使用するか低用量を使用するかは、まだまだ各薬剤の臨床での経験が少なく、結論は出ていない。当然のことながら、高用量を使用すれば脳梗塞予防効果は期待できるものの、出血性事象も増加するし、低用量ではその逆が懸念される。しかし、今回の検討において、アピキサバンの高用量該当率が、90% を超えていたことは驚きであり、今後の脳梗塞再発と出血性事象に関する臨床結果に注目していきたい。

E. 結論

当院からの SAMURAI-NVAF 研究登録患者を対象として、NOAC の適応についてシミュレーションしてみた。ダビガトランは他の 2 剤に比べ禁忌例が多く見られた。アピキサバンの高用量適応率は、非常に高く脳梗塞再発予防効果に期待がもてる薬剤と考えられる一方、出血性事象にも着目し安全性の検証が必要であると考えた。

班友

| | | |
|--------|-------|------|
| 中村記念病院 | 脳神経外科 | 大里俊明 |
| 中村記念病院 | 脳神経外科 | 渡部寿一 |
| 中村記念病院 | 脳神経外科 | 麓健太朗 |

F. 健康危険情報

なし

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

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」
分担研究報告書

抗凝固療法および脳出血に関する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

各研究への当施設の関与を纏める。

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」
分担研究報告書

抗凝固療法および脳出血に関する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

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している。

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ーが確保されたデータベースをWEB上に構築し、さらに匿名化したデータを登録することで個人情報厳守する。

C.研究結果 2012年4月1日より登録開始し、2014年2月21日現在、登録症例数は35例である。登録状況は、ワルファリン6例、新規抗凝固薬(ダビガトラン11例、リバーロキサバン18例)である。退院時転帰が確定した例は35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。さらに今年度末までに100名程度の登録予定である。

【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。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た。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1患者に関して報告した。

D.考察

8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リトリーバーおよびPenumbraシステム、新規経口抗凝固薬のダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンが承認されている。また、新規経口抗凝固薬のエドキサバンが使用が間近となり、ステント型血栓除去デバイスもまもなく認可予定である。急性期脳卒中の治療法に急激な変化が連続している。このような時期に、本邦のデータをまとめ、課題を

抽出し解決策を得るための多施設共同研究は、ますます重要になると考える。

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あり、機会があれば今後も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

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、2014 年 2 月 19 日現在、登録症例数は 59 例である。死亡 12 例、登録手続き未了 6 例を

除く 41 例の登録状況は、ワルファリン単独 21 例、新規抗凝固薬 12 例（ダビガトラン 10 例、リバーロキサバン 2 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 3 例、クロピドグレル 3 例）、抗血小板薬単独はアスピリン 2 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 58 例、3 ヶ月転帰を確認したのは 58 例、1 年後転帰を確認したのは 44 例、2 年後転帰を確認したのは 1 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. 脊山英徳：FIMを用いた抗血小板剤の急性期の予後改善効果の検討。第9回多摩Stroke研究会、多摩、2013年2月14日
2. 脊山英徳：脳卒中パスについて。第19回多摩整形外科連携医療研究会、多摩、2013年3月7日。
3. 中富浩文、森田明夫、塩川芳昭、根本 繁、寺岡 暉、齋藤延：血管壁、血管内血栓解離性病変である巨大、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。
4. 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。
5. 西村邦宏、飯原弘二、嘉田晃子、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：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。
6. 塩川芳昭：東京都における脳卒中救急診療の現状。第38回日本脳卒中学会総会、東京、2013年3月23日。
7. 脊山英徳、岡村耕一、傳法倫久¹、高橋秀寿²、野口明男、佐藤栄志、塩川芳昭：頭蓋外内バイパス術の基本と応用。第38回日本脳卒中学会総会、東京、2013年3月21日。
8. 木村浩晃、傳法倫久、谷崎義生、美原盤：320列Area Detector CTを用いたXe-CT脳血流画像(第2報) 第38回日本脳卒中学会、東京、2013年3月21-23日。
9. 末松慎也、岡村耕一、脊山英徳、岡野晴子、傳法倫久、高橋秀寿、塩川芳昭：当院における脳梗塞発症後3~4.5時間のt-PA治療成績 第38回日本脳卒中学会 2013年3

月

10. 岡村耕一、脊山英徳、岡野晴子、傳法倫久、高橋秀寿、岡島康友、塩川芳昭：雷鳴様頭痛を伴わない可逆性脳血管攣縮症候群が疑われた一例. 第 38 回日本脳卒中学会総会、東京、2013 年 3 月 21-23 日.
 11. 末松慎也、綾野水樹、岡村耕一、脊山英徳、岡野晴子、傳法倫久、高橋秀寿、塩川芳昭：当院における脳梗塞発症後 3~4.5 時間の t-PA 治療成績. 第 38 回日本脳卒中学会総会、東京、2013 年 3 月 21-23 日.
 12. 脊山英徳、鳥居正剛、田中雅樹、佐藤栄志、塩川芳昭：左鎖骨下動脈起始部閉塞を伴う腕頭動脈高度狭窄に対する左総頸動脈-右総頸動脈バイパス術の 1 例. 第 22 回脳神経外科手術と機器学会、長野、2013 年 4 月 13 日.
 13. 塩川芳昭：脳卒中と自動車等の運転との関係について. 関東管区警察学校運転適性相談専科、多摩、2013 年 7 月 2 日
 14. Okamura K, Tsubokawa T, Johshita H, Miyazaki H, Shiokawa Y.: Experimental hemorrhagic infarction in the edaravone-treated hyperglycemic rat brain, Electron microscopic studies of microvasculature. Asia Pacific Stroke Conference, 30 August - 01 September, Hong Kong, 2013.
 15. 岡村耕一、坪川民治、城下博夫、塩川芳昭、轉石小百合、松原幸枝、宮東昭彦、川上速人：エダラボンによる出血性脳梗塞の抑制、高血糖ラットモデルを用いた実験的検討、電子顕微鏡による観察. 第 72 回日本脳神経外科学会総会、横浜、2013 年 10 月 16 日.
 16. 脊山英徳、傳法倫久、山田 深、岡村耕一、佐藤栄志、小西善史、塩川芳昭：同一チームによる頸動脈狭窄症連続 198 例の治療成績. 第 72 回日本脳神経外科学会総会、横浜、2013 年 10 月 18 日.
 17. 脊山英徳：病態から SCU (脳卒中ケアユニット) まで. 生命科学研究所 脳卒中マスター講座、東京、2013 年 9 月 7 日
 18. 脊山英徳：脳卒中センターにおける抗血小板療法の実際. 多摩 ATIS 講演会、多摩、2013 年 9 月 30 日.
 19. 阿部光世、鈴木亜希子、蛭沢志織、道又元裕、脊山英徳、塩川芳昭：脳卒中センター病棟・病室における臭気対策の検討～排気吸引・気流制御装置設置による臭気対策の効果～. 第 40 回日本脳神経看護研究学会、岐阜、2013 年 9 月 13 日.
 20. 脊山英徳：rt-PA 静注療法連続 255 例の治療成績. 第 39 回日本脳卒中学会総会、大阪、2014 年 3 月 13 日.
 21. 岡村耕一：急性期軽症脳梗塞の抗血小板療法. 第 39 回日本脳卒中学会総会、大阪、2014 年 3 月 14 日.
 22. 鳥居正剛：頸動脈内膜剥離術後発生した血管遮断鉗子による総頸動脈解離を認めた 2 症例-遮断鉗子特性の検討を含め-. 第 39 回日本脳卒中学会総会、大阪 2014 年 3 月 14 日.
 23. 島田大輔、鳥居正剛、脊山英徳、塩川芳昭：3 つのイベントを起こした出血、梗塞、解離の 3 つのイベントを引き起こした真性多血症の 1 例. 第 39 回日本脳卒中学会総会、大阪、2014 年 3 月 14 日.
 24. 末松慎也、岡村耕一、脊山英徳、岡野晴子、傳法倫久、山田 深、塩川芳昭：当施設における脳梗塞発症後 3~4.5 時間の t-PA 治療成績の検討. 第 72 回日本脳神経外科学会総会、横浜、2013 年 10 月 16 日.
 25. 末松慎也：静脈洞血栓症 14 例 診断を確定し得るまでの臨床、画像所見の検討. 第 39 回日本脳卒中学会総会、大阪、2014 年 3 月 13 日
2. 論文発表(本研究班で共同演者の発表は割愛した)
 1. 内山真一郎、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 vol.12 no.1; 1-9、先端医学社、東京、2013.
 2. 塩川芳昭：手術不能の脳動脈瘤とは. Clinical Neuro Science vol. 31 ; 461-462, 2013
 3. 塩川芳昭：新たな視点からみた脳出血. 分子脳血管病 vol.12.No.3 ; 1-2、先端医学社、2013 年 7 月.
 4. 塩川芳昭：神経・精神・運動器疾患 脳卒中、脳出血、脳梗塞、クモ膜下出血、もやもや病. year note TOPICS 2013-2014 内科・外科疾患 3rd edition 研修医・非専門医でも知っておくべき近年と今後の主な動向 ; 289-295、MEDIC MEDIA、東京、2013.
 5. 脊山英徳、塩川芳昭：脳卒中急性期医療-大学脳卒中センターのあゆみ. 杏林医学

会雑誌 44 卷 4 号別冊 ; 185-189、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

「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」
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

脳保護薬 edaravone は脳血液関門の破綻と関連する matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) 上昇を抑制する作用を有する。MMP-9 血中濃度は出血性梗塞の予測にも有用とされるが、edaravone 併用下の tPA 静注療法における MMP-9 血中濃度の動態や想定の意味については不明である。発症 12 時間以内の脳梗塞患者の MMP-9 血中濃度を経時的に測定したところ、edaravone 併用下でも tPA 静注による MMP-9 血中濃度の上昇が確認された。ただし MMP-9 血中濃度による出血性梗塞の予測は困難であった。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。

MMP-9 血中濃度と tPA 静注後の出血性梗塞との関連に関する検討

A. 研究目的

脳梗塞後の血液脳関門 (BBB) 破綻とこれに引き続く脳浮腫や出血性梗塞の発現に、Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) が深く関与している。Alteplase 静注では出血性梗塞をきたしやすいことがよく知られているが、alteplase には MMP-9 を upregulate する作用があることから、tPA 静注時に MMP-9 濃度上昇を抑える薬物を併用することにより出血性梗塞や脳浮腫を抑えることができるのではないかと推測されるようになった。我々はかつて、脳保護薬 edaravone は脳梗塞患者の血中 MMP-9 濃度を減少させることを報告した。Edaravone が広く使用される我が国は、edaravone 投与下における tPA 静注と血中 MMP-9 濃度や出血性梗塞との関連を検討できるユニークな環境にある。本研究の目的は、これらの関連を明らかにすることにある。

B. 研究方法

発症 12 時間以内に入院した脳梗塞患者で、NIH stroke scale>4 の患者を対象として、MMP-9 血中濃度を入院時、24 時間後、7 日目の 3 回、経時的に測定し、tPA 静注療法と MMP-9 血中濃度の推移、出血性梗塞との関連を検討した。

C. 研究結果

解析対象は 63 例 (男 38 例、平均年齢 74.5±13.8 歳) で、この内 tPA 静注は 32 例、非静注は 31 例であった。Edaravone は tPA 静注群の 90.6%

に、非静注群の 87.1% に投与された。血中 MMP-9 濃度の有意な上昇は tPA 静注群にのみ見られた。tPA 静注はその後の出血性梗塞の出現と有意に関連したが、MMP-9 濃度と出血性梗塞との間に関連は見られず、血中 MMP-9 濃度測定による出血性梗塞の予測は困難であった (ROC 曲線下面積; 0.681)。

* 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 を有する急性期脳梗塞・TIA 患者における新規抗凝固薬 (NOAC) 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し、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前向き登録する。

(倫理面への配慮) 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。暗号化しセキュリティーが確保されたデータベースを WEB 上に構築し、さらに匿名化したデータを登録することで個人情報を厳守する。