

C. 研究結果

2011年9月5日より登録開始し、2013年12月31日現在、登録症例数は18例である。登録状況は、ワルファリン18例、新規抗凝固薬（ダビガトラン0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18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。2014年3月31日の最終登録まで15例程さらに登録予定である。

【課題2：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。

【課題3：急性期脳出血患者の血压管理に関する多施設共同観察研究への関与】

A. 研究目的

脳出血急性期に見られる血腫増大現象は、急性期の不良な血压管理や抗血栓薬服用などが関与する可能性がある。本研究班に参加した10施設は、急性期天幕上脳出血患者を対象として、ニカルジピン持続静注により収縮期血压120～160mmHgを目標に、発症早期から厳重な血压コントロールを行う試験を行ってきた（SAMURAI-ICH研究）。この集団における抗血栓薬と血腫増大の関連を検討すれば、血压管理に無関係な抗血栓薬による血腫増大効果を確認することができると思われ、以下の解析を行った。

B. 研究方法

211例（女性81例、平均年齢65.6±12.0歳、入院時NIHSS中央値13）の脳出血患者の内、24例が発症時に抗血栓薬を服用していた。入院時血腫量の3分位（≤3.0ml、≤11.9ml、11.9ml<）に分けて、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した。個人データを匿名化し、個人情報厳守した。

C. 研究結果

嚴重に血压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。

D. 考察

日本以外のedaravone使用のない国の成績では、tPA静注による血中MMP-9濃度の上昇が報告されている。今回初めてedaravone投与下のtPA静注においても血中MMP-9濃度の上昇が生じていることが確認された。このことは、現行のedaravone投与量が、血中MMP-9濃度を抑制するに足る量ではない可能性もあり、今後の検討を要する。

E. 結論

Edaravone投与下のtPA静注によっても血中MMP-9濃度は上昇する。血中MMP-9濃度測定は、適正なedaravone投与量と投与期間を考察する上で参考となる可能性がある。

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) 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)
 - 6) Akiyama H, **Hasegawa Y**, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y., Nakagawara J, Furui E, Kario K, Toyoda K, SAMURAI-ICH Study. Correlation between anti-thrombotic drugs and hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage under strict blood pressure-lowering management: SAMURAI-ICH STUDY. World Congress of Neurology, Vienna, Austria, 21-26 September 2013.
 - 7) 秋山久尚、熱海千尋、水上平祐、長谷川泰弘、古賀政利、山上宏、奥田聡、岡田靖、木村和美、塩川芳昭、中川原譲二、古井英介、荻尾七臣、豊田一則. 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.第 54 回日本神経学会総会、東京国際フォーラム 5/29-6/1、2013
 - 8) **Hasegawa Y**, Taguchi H, Niwa Y, Bandoh K, Koyasu H, Watanabe Y, Yamashita K, Shima T, for the COMBAT-TIA Study Investigators. Community-Based Triage of Patients with Suspected TIA or Minor Stroke (COMBATTIA): Design and Initial Results. *Cerebrovasc Dis* 2013;36(suppl 2):26, International TIA/ACVS Conference. Tokyo, Japan, November 15-16, 2013
2. 論文発表
 - 1) Hagiwara Y, Yanagisawa T, Atsumi C, Maki F, Shimizu T, **Hasegawa Y**. A case report of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation treated with cyclophosphamide. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014;54(1):46-51.
 - 2) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, **Hasegawa Y**, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Oct 10;7(10):e2479.
 - 3) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, **Hasegawa Y**, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*. 2013 Sep;136(Pt 9):2876-87.
 - 4) Hagiwara Y, Imai T, Yamada K, Sakurai K, Atsumi C, Tsuruoka A, Mizukami H, Sasaki N, Akiyama H, **Hasegawa Y**. Impact of Life and Family Background on Delayed Presentation to Hospital in Acute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013. [Epub ahead of print]
 - 5) Imai T, Sakurai K, Hagiwara Y, Mizukami H, **Hasegawa Y**. Specific needs for telestroke networks for thrombolytic therapy in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 [Epub ahead of print]
 - 6) Akiyama H, **Hasegawa Y**. Knowledge of transient ischemic attack among the Japanese. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(4):457-64.
 - 7) Shimizu T, Takada T, Shimode A, Fujita Y, Usuki N, Kato B, Takaishi S, Hirayama T, Hanzawa K, **Hasegawa Y**. Association between paroxysmal atrial fibrillation and the left atrial appendage ejection fraction during sinus rhythm in the acute stage of stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 ; 22(8):1370-6.
 - 8) **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;22(4):514-9
- 9) Akiyama H, **Hasegawa Y**. Stroke knowledge: a nationwide, internet-based survey of 11,121 inhabitants in Japan. Intern Med. 2013; 52(5):529-37.
- 10) Akiyama H, **Hasegawa Y**. Migraine Treated Using a Prophylactic Combination of Candesartan and Hydrochlorothiazide (ECARD(®) Combination Tablets LD). Pain Pract. 2013;13(7):566-71.
- 11) 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;22(3):211-7.
- 12) 白石 眞,佐々木直,小野元,山田浩史,長谷川泰弘. Maria Prehospital Stroke Scale を用いた脳卒中患者搬送プロトコールの検証 川崎市救急隊員アンケート調査から. 脳卒中 2013; 35(6):432-440
- 13) 真木二葉,秋山久尚,長谷川泰弘. ベーチェット病に合併した肥厚性硬膜炎による頭痛の 1 症例. 日本頭痛学会誌 2013,39 (3) 、329-332
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 長谷川泰弘. Telestroke 脳卒中に特化した遠隔医療. BRAIN. 2012;(2):4-5
- 19) 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
- 20) 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学大学院生
徳山 承明
- 聖マリアンナ医科大学神経内科学大学院生
熱海 千尋
- 聖マリアンナ医科大学神経内科学大学院生
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

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
分担研究者 奥田 聡 国立病院機構名古屋医療センター 統括診療部長

研究要旨

過去3年間に当院に入院した心原性脳塞栓症について検討を行った。発症前に心房細動を指摘されていた患者の4割弱が抗凝固療法を受けており、過去5年で抗凝固療法は普及されたと考えられる。心原性脳塞栓症患者では高齢、低体重が多く、新規抗凝固薬の減量基準に約4割が当てはまった。

A. 研究目的

非弁膜症性心房細動 (NVAF) による心原性脳塞栓症の予防には従来ワルファリンが唯一の治療薬であったが、3種類の新規抗凝固薬 (NOAC) が使用可能となり、心原性脳塞栓症の予防は新たな時代に入ったと言える。NOACは用量調節が不要であるという利便性やワルファリンに比べて頭蓋内出血の発生率が半減するという大きなメリットがあり、今後の普及に期待がかかっている。一方、用量調節を行わないため、患者によっては凝固抑制効果が過剰になることも危惧される。我々はSAMURAI NVAF研究の基礎データの一つとするため、過渡期であるこの時期の現状を調査し、今後の課題を探った。

B. 研究方法

当院の脳卒中登録データベースから平成22年4月から25年3月までの心原性脳塞栓症例のデータを抽出し、診療録より必要な項目について調査をおこなった。

(倫理面への配慮)

後方視的研究であり、情報は匿名化した。

C. 研究結果

心原性脳塞栓症は393例で非弁膜症性心房細動(NVAF)は69.5%に確認された。このうちの54.1%は発症前にNVAFを指摘されており、うち37.5%は抗凝固療法を受けていた。ワルファリン内服中に発症した患者の58%でINRが1.6未満であった。体重が判明したNVAF患者224例のうち、Ccr.30未満は25例、15未満は4例であった。アピキサバンの低用量基準にあてはまるものが45.5%あり、そのうちの82.4%が「高齢+低体重」の組み合わせによるものであった。

E. 結論

過去5年間でNVAFに対するワルファリン療法の施行率は上昇していると考えられるが、投与されていた患者の半数以上が治療域に達しておらず、ワルファリンによる予防には限界があると考えられる。NOACの普及に期待がかかるが、心原性脳塞栓症患者は高齢者、低体重の症例が多く、NOACの臨床試験の患者背景とは大きく異なることから、今後の臨床での効果、安全性を慎重に見守る必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第39回日本脳卒中学会総会で発表予定。

H. 知的財産権の出願・登録状況

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
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

超急性期脳出血の降圧療法の安全性および有効性が本研究成果として報告されている。今回我々の検討から、発症から降圧達成までの時間が早い場合に、神経学的悪化が少ないことが見いだされた。

平成 23 年度から開始されたその他の本研究班における当施設の関与を纏める。

急性期脳出血に対する降圧達成時間とその転帰-SAMURAI-ICH 研究-

A. 研究目的

急性期脳出血では降圧治療の至適域は不明である。我々はニカルジピンによる降圧療法開始後 24 時間の平均血圧が低い場合に転帰が良好であると報告した(Sakamoto Y, et al: Stroke 2013)。今回、降圧達成までの時間と転帰との関連について検討した。

B. 研究方法

対象は国内 10 施設で発症 3 時間以内に治療開始可能であった、搬入時血圧 180mmHg 以上のテント上脳出血症例で、SAMURAI-ICH 研究に登録された症例である。収縮期血圧(SBP)が 120-160mmHg となるよう、全ての症例でニカルジピン点滴投与が行われた。発症時刻から SBP150、145、140mmHg への降圧達成までの時間と、神経学的悪化（72 時間以内の GCS2 以上または NIHSS4 以上の悪化または外科手術）、血腫拡大（33%以上拡大）、転帰不良（3 ヶ月後 mRS4-6）の有無との関連を、既知の関連因子（年齢、性別、抗血栓薬内服、初回血圧、搬入時 NIHSS、血腫量、血糖値）で補正して検討した。

C. 結果

症例は 211 例(女性 81 例)、年齢(中央値および四分位値、以下同じ)は 65 歳(58-74)、入院時 NIHSS は 13(8-17)、初回 SBP は 200mmHg(189-213)であった。発症から SBP150、145、140mmHg までの到達時間は、それぞれ 145(115-190)分、165(125-210)分、170(135-235)分であった。神経学的悪化は 17 例、血腫拡大は 36 例、転帰不良は 87 例であった。SBP145mmHg までの到達時間と神経学的悪化との間に正の関連が見られた(OR/10 分遅

延 1.055; 95%CI 1.005-1.107)。到達時間を四分位で区切ると、150mmHg までの到達時間が 115 分以内の場合に 190 分以上に比べ血腫拡大の頻度が少なかった(OR 0.268; 95%CI 0.075-0.955)。転帰不良と降圧達成時間との関連は示されなかった。

共同研究課題への当施設の関与

【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】

A. 研究目的

NVAF 患者の脳梗塞発症予防として、2011 年以降、直接トロンビン阻害薬や Xa 阻害薬が承認されている。

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、2014年11月31日現在、登録症例数は180例である。退院時転帰が確定した例は156例、3ヶ月転帰を確認したのは152例、1年後転帰を確認したのは80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。当施設からは、現在1例登録した。

【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、5例であり、その最終観察を終えた。

D. 考察

急性期脳出血に対する降圧達成時間とその転帰の検討では、降圧達成が早い場合、血腫拡大や転帰不良とは関連しなかったが、72時間以内の神経学的悪化が少なく、搬入後早期に降圧を図ることが重要である。

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。

課題2に関して、当施設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。

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

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
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

発症 7 日以内に当院へ入院した、NVAF を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作症例を前向きに登録し、新規経口抗凝固薬を含めた抗凝固療法の現状について検討した。84 例が登録され、ワルファリンは 37 例（44%）、新規経口抗凝固薬は 39 例（46%）に使用された。今後、新規経口抗凝固薬の使用が増えることが予想され、有用性と安全性に関するデータの蓄積が重要であろう。

A. 研究目的

非弁膜症性心房細動（NVAF）を有する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、2012 年 4 月には Xa 阻害薬リバーロキサバン、2012 年 12 月にはアピキサバンが承認された。しかしながら、急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）症例に対する新規経口抗凝固薬に関するデータは少ない。

NVAF を有する急性期脳梗塞・TIA 患者における新規経口抗凝固薬を含めた急性期抗凝固療法の現状について検討する。

B. 研究方法

2011 年 12 月～2013 年 12 月、発症 7 日以内に当院へ入院した、NVAF を有する急性期脳梗塞・TIA 症例を前向きに登録した。患者背景、発症前 modified Rankin Scale スコア、入院前 CHADS₂ スコア、HASBLED スコア、心房細動の種類、神経重症度、抗凝固薬の種類について検討した。

（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

発症 7 日以内に入院した、NVAF を有する急性期脳梗塞・TIA 症例は 84 例（平均 79 歳、男性 42 例）が登録された。NIHSS（平均値）は 11、入院前 CHADS₂ スコア 2.1、HASBLED スコア 2.2、発症前 modified Rankin Scale スコアは 1.3 だった。心房細動について、初発は 37 例、発作性は 22 例であった。入院後の抗凝固薬はワルファリン 37 例（44%）、ダビガトラン 19 例（23%）、リバーロキサバン 18 例（21%）、

アピキサバン 2 例（2%）であった。7 例にヘパリンの静注療法が併用された。

D. 考察

心房細動に対する新規経口抗凝固薬の効果はワルファリンと同等かそれ以上、さらに脳出血が少ないのが特徴である。急性期脳梗塞・TIA に対する新規経口抗凝固薬の有用性や安全性が明らかとなれば、今後ますます新規経口抗凝固薬の使用が増えるであろう。

E. 結論

NVAF を有する急性期脳梗塞・TIA における抗凝固療法として、新規経口抗凝固薬の割合が増えている。

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

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
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

今年度は、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継続した。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、新規経口抗凝固薬ダビガトラン内服中の頭蓋内出血について多施設症例調査を行った。

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：新規経口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：新規経口抗凝固薬ダビガトラン内服中の頭蓋内出血についての症例調査

【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

当院倫理委員会において平成 23 年 7 月 29 日付けで承認された。平成 26 年 1 月 31 日現在、当施設での登録症例数は 42 例である。

【課題 2：新規経口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、これらの新規経口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と治療は、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、新規経口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、新規経口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ロンビ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

平成26年1月31日現在、当施設での登録症例数は2例である。

【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：新規経口抗凝固薬ダビガトラン内服中の頭蓋内出血についての多施設共同観察研究】

A. 研究目的

NVAF患者の脳梗塞発症予防として、従来のワルファリンに加えて、現在は新規の経口抗凝固薬であるダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンが使用可能となり、選択肢が拡大した。新規経口抗凝固薬内服により、頭蓋内出血の発症頻度は著しく低下したとされるが、わが国においてその実態は明らかでない。

本研究では、市販後2年が経過しているダビガトラン服用患者について、頭蓋内出血発症例を多施設から収集し、血腫の性状や症例の転帰について検討した。

B. 研究方法

九州医療と共同研究する国内5施設において、非弁膜症性心房細動に対してダビガトラン内服中に発症した頭蓋内出血例を、後ろ向きに調査した。

C. 研究結果

5施設において、8症例9件の頭蓋内出血が認められた。症例の内訳は、硬膜下血腫が5例、脳内出血が2例、外傷性くも膜下出血と外傷性脳挫傷による皮質内出血の合併が1例であった。硬膜下出血5件はすべて血腫厚20mm未満、脳内出血2件はいずれも血腫径が30mm未満で、従来のワルファリン関連出血と比較すると血腫サイズは小さかった。入院後、硬膜下出血の5例のうち、4例で外科手術が行われた。9件全てにおいて、入院中の血腫の拡大は見られなかった。退院時のmodified Rankin Scaleは8例中7例でgrade 0~1と転帰良好であった。

ダビガトラン内服中の頭蓋内出血は、血腫サイズが小さく、入院後の血腫拡大を来しにくく、退院時の転帰良好例が多い。

D. 考察

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は不明確である。当施設で行った研究(課題4)では、ダビガトラン内服中の頭蓋内出血は、血腫サイズが小さく、入院後の血腫拡大を来しにくく、退院時転帰が良好である特徴が示された。

引き続き、新規経口抗凝固薬の出血合併症の頻度やその重症度について、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、より合併症の少ない、個々の患者の病態に応じた適切な抗凝固薬を選択する必要がある。今後、新規経口抗凝固薬服用中の出血合併症の頻度や性状を明らかにし、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。

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. Komori M, Kokuba K, Yasaka M, Mori K, Tsurusaki Y, Tabata E, Sambongi Y, Maeda K, Wakugawa Y, Nagata S, Okada Y: Cases series analysis of intracranial hemorrhage during dabigatran therapy. Asia Pacific Stroke Conference 2013, Hong Kong. Aug31, 2013.
2. Mori K, Yasaka M, Komori M, Tsurusaki Y, Kokuba K, Tabata E, Sambongi Y, Maeda K, Wakugawa Y, Okada Y: Difference in Clinical Background Between NVAf Patients Prescribed Warfarin and Those Prescribed Dabigatran. Asia Pacific Stroke Conference 2013, Hong Kong. Aug31, 2013.
3. 船津世絵良、矢坂正弘、芝原友也、三浦聖史、中西泰之、三間洋平、鶴崎雄一郎、前田亘一郎、桑城貴弘、湧川佳幸、岡田 靖。脳梗塞急性期の抗血栓療法導入に伴う可溶性フィブリンモノマー複合体（SFMC）の推移。第16回日本栓子検出と治療学会、愛知。2013年10月

論文発表

1. Komori M, Yasaka M, Kokuba K, Matsuoka H, Fujimoto S, Yoshida M, Kameda K, Shono T, Nagata S, Ago T, Kitazono T, Okada Y: Intracranial hemorrhage during dabigatran treatment: Case series of eight patients. Circulation Journal 2014, 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

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た。関連研究として課題 3 および 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：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

課題 4：課題 1 の副次研究として、脳梗塞急性期における抗凝固療法の現状に関する研究
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

2011 年 9 月 21 日より登録開始し、2014 年 2 月 3 日現在、当科における登録症例数は 106 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: 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登録し、治療経過を観察する。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、2013年11月30日までに退院した該当患者は185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) 高杉純司、山上 宏、他。塞栓源不明の脳塞栓症に対する急性期抗血栓療法に関する検討。第54回日本神経学会学術集会、2013.5.31. 東京
- 2) 高杉純司、山上 宏、他。入院時塞栓性機序が疑われた原因不明の急性期脳梗塞患者における病型診断。第16回日本栓子検出と治療学会、2013.10.12. 名古屋

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

【課題 4: 脳梗塞急性期における抗凝固療法の現状に関する研究】

A. 研究目的

NVAFを有する脳梗塞/TIA患者における急性期の抗凝固療法の有効性と安全性についてはエビデンスが確立していない。本邦における急性期抗凝固療法の現状と、虚血および出血性イベントの発生について明らかにする。

B. 研究方法

SAMURAI-NVAF研究に登録された症例のうち、発症48時間以内に抗凝固療法を開始された患者を対象として、急性期の抗凝固療法の内容と発症30日以内の虚血イベント(脳梗塞、心筋梗塞、全身塞栓症)および出血性イベント(症候性出血性梗塞、頭蓋内出血、全身性出血)の発生について検討した。

また、入院中に左心耳内血栓が指摘された患者における新規抗凝固薬の効果を観察した。

(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

2013年12月までにSAMURAI-NVAFに登録された826例のうち406例が対象となった。未分化ヘパリンが55%で、ワーファリンが36%で、新規経口抗凝固薬が9%で開始されていた。30日以内の虚血性イベントは3.7%、出血性イベントは2.2%で認められた。出血性イベントに関連する因子として低体重と入院時の主幹動脈閉塞が抽出された。

また、当院において左心耳内血栓が指摘された3例において、リバーロキサバンの経口投与により血栓の消失が観察された。

E. 結論

本邦における急性期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) 高杉純司、山上 宏、他. リバーロキサバン内服中に左心耳内血栓の消失を確認しえた心原性脳塞栓症の3例. 第32回日本脳神経超音波学会, 2013.6.14. 徳島
- 2) Takasugi J, Yamagami H, et al. Dissolution of the left atrial appendage thrombus in patients treated with rivaroxaban. 6th Korea-Japan Joint Stroke Conference, 2013.9.5. Osaka
- 3) Kinoshita N, Yamagami H, et al. Early Anticoagulant Therapy For Secondary Stroke Prevention In Japanese NVAF Patients With TIA/Minor Stroke:An Interim Report Of The Samurai-NVAF Study, International TIA ACVS conference, 2013.11.15. Tokyo
- 4) Kinoshita N, Yamagami H, et al. Early anticoagulant therapy for the initial treatment of acute stroke/TIA in

Japanese NVAF patients: an interim report of the SAMURAI-NVAF study. International Stroke conference, 2014.2.13. San Diego

2. 論文発表

- 1) Takasugi J, Yamagami H, T Okata, K Toyoda, K Nagatsuka. Dissolution of the Left Atrial Appendage Thrombus with Rivaroxaban Therapy. Cerebrovasc Dis. 2013;36(4):322-3.

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

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

分担研究者 古賀政利¹⁾ 研究協力者 坂本悠記²⁾ 小林潤平²⁾

1)国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医長

2)国立循環器病研究センター 脳血管内科 医師

課題名

「多施設共同前向き観察研究のサブ解析報告：SAMURAI-ICH 研究」

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)。

研究 1 : 超急性期脳出血に対して、目標収縮期血圧 \leq 140mmHg、持続時間 24 時間の降圧療法が、転帰を改善させる可能性があるが指摘降圧目標は不明である。SAMURAI-ICH 研究のデータを使用して、急性期脳出血における降圧開始後の達成収縮期血圧と転帰の関係を明らかにする。

研究 2 : 超急性期脳出血に対して、目標収縮期血圧 \leq 140mmHg、持続時間 24 時間の降圧療法が、転帰を改善させる可能性がある。血腫拡大は、脳出血発症後の数時間に多く、転帰不良と関連する。よって、降圧療法の期間は 24 時間より短くてもよいという仮説のもとに、降圧療法開始から 24 時間までの経過時間毎の収縮期血圧 (SBP) と臨床転帰の関係を明らかにする。

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した急性期脳出血例である。

○選択基準

✓ 年齢 20 歳以上

- ✓ 天幕上脳出血
- ✓ Glasgow Coma Scale (GCS) \geq 5
- ✓ 入院時に血圧を 5 分以上の間隔で 2 回測定して SBP $>$ 180mmHg
- ✓ 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 \leq 60ml
- ✓ 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 \geq 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した。目標SBPを120～160 mmHgに設定して24時間継続することを推奨した。ニカルジピンは最初5mg/hで開始し、最大投与量は15mg/hとした。降圧開

始後2時間は15分毎、その後24時間後までは1時間毎、合計30回計測してニカルジピン用量を調整した。24時間以降の降圧方法は、担当医の判断に任せた。

【評価検討項目】

○臨床転帰

—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（24時間後CT上>33%）

—3ヵ月後転帰不良（mRS4-6）

研究1：

○30回の収縮期血圧を平均して平均aSBPを求めた。

○平均aSBPと各臨床転帰の関係

研究2：

○降圧開始から24時間の1時間毎のSBPの1-8時間の平均値（1st mSBP）、9-16時間の平均値（2nd mSBP）、17-24時間の平均値（3rd mSBP）。

○経過時間毎のSBPと各臨床転帰の関係

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。

降圧開始から目標SBPに低下するまで中

央値30分（四分位値15-45分）であった。目標値達成後は78.0%が目標SBP域内に入っていた。7例はニカルジピンのみでは降圧が不十分であり、他の静注降圧薬（ジルチアゼム3例、ニトログリセリン3例、硝酸イソソルビド1例）を降圧開始から中央値110分（四分位値98-120分）追加投与を開始した。外科手術を受けた7例は転帰不良と判断した。

臨床転帰では、72時間以内の神経症候増悪は17例（8%）、血腫拡大は36例（17%）、3ヵ月後転帰不良は87例（41%）に発生した。

研究1：既知の転帰予測因子（性別、年齢、発症前抗血栓薬内服、治療前SBP、来院時NIHSS、発症-CT撮影時間、来院時血腫量、来院時血糖値）で補正した多変量解析では、平均aSBPが10mmHg上昇すると、神経症候増悪が4.5倍、血腫拡大が1.8倍、転帰不良が2.0倍多かった（表）。図1に平均aSBPを4分位に分けた場合の各臨床転帰と平均aSBPの関係を示す。平均aSBPの4分位は各々132.8mmHg、137.4mmHg、142.1mmHgであった。最大4分位値群に比べると、最小4分位値群は、神経症候増悪（オッズ比0.06、95%信頼区間0.007-0.54）、血腫拡大（0.27、0.07-0.98）、転帰不良（0.18、0.06-0.55）が有意に少なかった。同様に、図2に平均aSBPを5mmHg毎に分けた場合の各臨床転帰と平均aSBPの関係を示す。平均aSBP \geq 145mmHg群に比べると、平均aSBPが低い群ほど神経症候増悪（平均aSBP<135mmHgでは発生がなくオッズ比の計算出来ず）、転帰不良（平均aSBP<135mmHgのオッズ比0.13、95%信頼区間0.03-0.51）は少なく、血

腫拡大 (0.20、0.04-1.15) は少ない傾向であった。全体の傾向として、平均aSBPが高いと臨床転帰不良のオッズ比が徐々に増加した。手術を受けた7例を除外しても同様の結果であった。

研究2：降圧開始後24時間のSBP推移は、血腫拡大の有無で差はなかった (P trend=0.568) (図3)。早期神経症候増悪がある場合は、ない場合に比べるとSBPは有意に高値で、特に0~19時間目に高かった (P trend=0.041) (図4)。転帰不良の場合には、転帰不良でない場合に比べて有意差はなかったが (P trend=0.150)、後半12時間での推移は転帰不良でない場合がSBPは有意に低かった (P trend=0.027) (図5)。図6に1時間毎のSBPと各臨床転帰の関連を示す。72時間以内の神経症候増悪は4時間目、8時間目、13時間目、15時間目および17時間目のSBP高値と有意に関連していた。また、転帰不良は4時間目、15時間目、19時間目および22時間目のSBP高値と有意に関連していた。降圧開始から48時間目および72時間目のSBPは臨床転帰に関連しなかった。

転帰を予測する既知の因子 (性別、年齢、発症前抗血栓薬、入院時SBP、入院時脈拍、入院時NIHSS、発症から治療開始時間、初回血腫量、入院時血糖) で補正すると、1st mSBP (10mmHg 毎のオッズ比、2.41 ; 95% 信頼区間、1.34-4.69) と2nd mSBP (2.08 ; 1.20-3.80) はいずれも独立して72時間以内の神経症候増悪に関連していた。2nd mSBP (1.40; 1.02-2.00) と3rd mSBP (1.45; 1.05-2.05) はいずれも独立して転帰不良と関連していた。いずれのmSBPも血腫拡大と関連しな

かった。

D. 考察

研究1：急性期脳出血患者において標準化した方法で静注降圧剤を使用して降圧を行った場合の達成血圧が、早期神経症候増悪、血腫拡大および転帰不良に関連していることを明らかにした。達成aSBPが高いと、臨床転帰不良の割合が多かった。

Ohwakiらは、標準化していない降圧療法後の最大SBPが血腫拡大に関連することを報告している。我々は、静注ニカルジピンやニトログリセリンを使用した降圧後に平均SBPが138mmHgより低くなった患者が138mmHg以上の患者に比べて発症から3週間後の転帰良好が多かったことを報告している。Leiraらは、静注ラベタロールやカプトプリルによる降圧後48時間以内のSBP高値が独立して早期神経症候増悪に関連していることを報告している。しかしながら、標準化した降圧治療後の血圧と画像および臨床転帰 (神経症候増悪、血腫拡大および転帰不良) の関連を示した報告はほとんどない。Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT) は、比較的大規模で、標準化した標準降圧と積極降圧後の臨床転帰を調べた介入試験で、積極的な降圧療法により血腫拡大が減少したが、標準降圧と積極降圧の間で臨床転帰に差はなかった。SAMURAI-ICH研究は、前向きに発症3時間以内のテント上脳出血患者を登録し、単一の静注降圧薬ニカルジピンによる標準化した降圧方法、頻回な血圧測定により血圧を管理した。このような均質な要因によって、解析結果の偏りを減らすことができたのかもしれない。今回の

サブ解析結果からは、平均aSBP高値が血腫拡大を介して神経症候増悪や転帰不良に関連していた可能性が示唆された。今回の研究では計測していないが、血腫周囲の浮腫が神経症候増悪や転帰不良に関連するという報告もある。

一方で、過度の降圧により脳出血患者の転帰が不良となる可能性も示唆されている。適正な降圧目標は不明であるが、今回の研究結果では平均aSBP<132.8mmHgもしくは<130mmHgの患者で転帰が悪い患者の割合が少なかった。したがって、適切なSBP降圧目標は≈130mmHgかもしれない。

急性期脳出血患者において標準化した降圧療法後のSBP高値は、独立して神経症候増悪、血腫拡大および転帰不良と関連することが明らかとなった。平均aSBP130mmHg程度が最も転帰が悪い患者が少なかった。積極的降圧療法により急性期脳出血患者の転帰が改善する可能性がある。現在進行中の大規模臨床研究であるAntihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) IIなどにより、降圧目標が明らかになることを期待する。

研究2：主要所見は、脳出血急性期に降圧療法を行った場合に、①降圧開始から16時間までのmSBPが独立して早期神経症候増悪に関連していたこと、②後半16時間のmSBPが独立して転帰不良に関連していたことである。さらに、③いずれのmSBPも血腫拡大に関連しなかったことも重要な所見であった。

最近の優れた臨床研究 (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial 2 [INTERACT2] など) では降圧開始から24時間の降圧が行われて

いる。しかし、厳格な血圧管理の時間を短縮することはより臨床に役立つかもしれない。血腫拡大は重要な脳出血後死亡や転帰不良予測因子であり、発症後数時間以内に起こることが示されている。当施設での検討では、発症3時間以内に36%、3から12時間に15%、12から24時間に6%に血腫拡大が起こったが、24時間以降には血腫拡大は観察されなかった。この結果に基づき、発症早期から24時間降圧療法を行う場合には、発症からある程度の時間が経過してではなく、発症早期(3時間以内)のSBP値がその後の臨床転帰に影響するだろうと考えた。しかしながら今回はこの考えを支持しない結果となり、血圧は少なくとも最初の24時間は厳格に管理すべきであることが示された。

今回の結果で、SBPと血腫拡大の間に関連がなかったことは意外であった。INTERACT2試験でも同様に積極的な降圧により血腫拡大は減少しなかったが、3ヵ月後の転帰が改善する傾向がみられた。時間が経過してからのSBP高値が転帰不良に関連する理由として、血腫周囲の浮腫形成が関与している可能性がある。また、今回の対象患者の11%は発症前に抗血栓薬を内服しており、これらの患者で時間が経過して血腫が拡大する危険性が指摘されている。よってより長時間の降圧療法が必要なかもしれない。脳出血発症から少なくとも24時間の降圧療法継続により臨床転帰が改善するかもしれない。

F. 健康危険情報

本研究は観察研究であり健康危険はない

ものと考えられるが、ニカルジピンの脳出血患者への使用制限があるために既報告にしたがって安全性を評価する基準を設定し、独立データモニタリング委員による評価を受けながら研究を行った。全ての安全性の評価基準を満たし、健康危険に関する問題はなかった。

G. 研究発表

原著論文

1. Koga M, Toyoda K, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Osaki M, Miyagi T, Endo K, Nagatsuka K, Minematsu K; for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Systolic blood pressure lowering to 160mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage study). *J Hypertens*. 2012; 30:2357–2364.
2. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Kobayashi J, Tanaka E, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management

with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2013;44:1846-51.

3. Kobayashi J, Koga M, Tanaka E, Okada Y, Kimura K, Yamagami H, Okuda S, Hasegawa Y, Shiokawa Y, Furui E, Nakagawara J, Kario K, Okata T, Arihiro S, Sato S, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K; for the SAMURAI Study Investigators. Continuous Antihypertensive Therapy Throughout the Initial 24 Hours of Intracerebral Hemorrhage: The Stroke Acute Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke* 2014, Epub ahead of print

学会発表

1. Koga M, Sakamoto Y, Minematsu K, Toyoda K, for the SAMURAI study investigators. Systolic blood pressure lowering ≤ 160 mmHg and achieved systolic blood pressure in hyperacute intracerebral hemorrhage: the SAMURAI-ICH study. 6th Korean Japanese Joint Stroke Conference, Osaka, Japan, Oct 2013

雑誌

1. 古賀政利. 脳出血急性期の降圧 : SAMURAI-ICH 研究. *血圧* 2013; 20: 438-439.
2. 古賀政利. 急性期脳出血のニカルジピン静注による収縮期血圧 160mmHg 以下への降圧療法 : 多施設共同前向き観察研究 (SAMURAI-ICH 研究). *分子脳血管病* 2013; 12: 198-202.
3. 古賀政利. 脳出血 - 「血圧を下げる」の根拠がわかる ! *Brain Nursing* 2013;

29: 529-534.

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1

超急性期脳出血における降圧療法による達成 収縮期血圧と転帰の関係： SAMURAI-ICH研究

分担研究者 古賀政利¹⁾ 研究協力者 坂本悠記²⁾

1) 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医長

2) 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医師

背景

- 急性期脳内出血 (ICH)
 - 至適降圧目標は不明
 - 降圧開始後血圧と転帰に関する研究は少ない

目的

- 急性期ICH例における降圧開始後血圧と転帰との関連について検討する

対象

- SAMURAI-ICH研究に参加した患者

降圧開始後血圧

- 血圧測定
 - 降圧開始後2時間は15分毎、その後24時間後まで1時間毎(合計30回)
- Mean achieved SBP (aSBP)
 - 30回の収縮期血圧の平均値

転帰

- 早期神経症候増悪
 - GCS \geq 2の低下 or NIHSS \geq 4の増加 @72h
- 血腫増大
 - 体積で>33%増大 @24h
- 転帰不良
 - mRS 4-6 @3m