

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。

主要評価項目である治療開始から72時間以内の症状進行は17例(8.1%) (200例での予測値: 90%信頼区間15.1-26.0%)に認められた。ステップワイズ変数減少法( $p>0.10$ の因子を除く)では、治療前脈拍高値(10拍増加毎、オッズ比1.49、95%信頼区間1.10-2.04、 $p=0.011$ )が独立して72時間以内の神経症候増悪と関連していた。24時間以内のニカルジピン中断を要する副作用は2例

(0.9%) (200例での予測値: 90%信頼区間1.7-8.9%)に認め、1例はニカルジピン中断を要する過度の降圧で、もう1例は頻脈と心房細動への心臓リズム変化であった。その他の72時間以内の有害事象は、24-72時間の血腫拡大が12例(5.7%)、脳出血再発が2例(0.9%)、静脈炎が9例(4.3%)、頻脈4例(1.9%)、ニカルジピン中断を要した1例を含む)、その他5例(2.4%、肺炎3例、症候性てんかん1例、総ビリルビン上昇1例)で、脳梗塞や昇圧が必要な血圧低下はなかった。

副次評価項目である降圧目標域血圧値に到達した時間は中央値30分(IQR15-45)で、206例(97.6%)は2時間以内に降圧目標を達成した。目標到達後に目標域を逸脱したのは5713計測中1217計測(21.3%)であった。治療開始24時間後の33%以上の血

Original Article

Systolic blood pressure lowering to 160 mmHg 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)

Masatoshi Koga<sup>a</sup>, Kazunori Toyoda<sup>b</sup>, Hiroshi Yamagami<sup>c</sup>, Satoshi Okuda<sup>d</sup>, Yasushi Okada<sup>e</sup>, Kazumi Kimura<sup>f</sup>, Yoshiaki Shiokawa<sup>g</sup>, Jyoji Nakagawara<sup>h</sup>, Eisuke Furui<sup>i</sup>, Yasuhiro Hasegawa<sup>j</sup>, Kazuomi Kario<sup>k</sup>, Masato Osaki<sup>l</sup>, Tetsuya Miyagi<sup>m</sup>, Kaoru Endo<sup>n</sup>, Kazuyuki Nagatsuka<sup>o</sup>, Kazuo Minematsu<sup>p</sup>, for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators

**Objective:** Optimal blood pressure (BP) control in acute intracerebral hemorrhage (ICH) remains controversial. We determined the effects of SBP lowering to 160 mmHg or more using intravenous nicardipine for acute ICH patients.

**Methods:** This is a prospective, multicenter, observational study conducted in Japan, with the lack of control groups. Patients with supratentorial ICH within 3 h of onset, admission SBP 180 mmHg or more, Glasgow Coma Scale (GCS) 5 or more, and hematoma volume less than 60 ml were initially treated with intravenous nicardipine to maintain SBP between 120 and 160 mmHg with 24-h frequent BP monitoring. The primary endpoints were neurological deterioration within 72 h [GCS decrement  $\geq 2$  points or National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) increment  $\geq 4$  points; estimated 90% confidence interval (CI) on the basis of previous studies: 15.2–25.9%] and serious adverse effects (SAE) to stopping intravenous nicardipine within 24 h (1.8–8.9%). The secondary endpoints included hematoma expansion more than 33% at 24 h (17.1–28.3%), modified Rankin Scale (mRS) 4 or more (54.5–67.9%) and death at 3 months (6.0–13.5%).

**Results:** We enrolled 211 Japanese patients (81 women,  $65.6 \pm 12.0$  years old). At baseline, BP was  $201.8 \pm 15.7/107.9 \pm 15.0$  mmHg. Median hematoma volume was 10.2 ml (interquartile range 5.6–19.2), and NIHSS score was 13 (8–17). Neurological deterioration was identified in 17 patients (8.1%), SAE in two (0.9%), hematoma expansion in 36 (17.1%), mRS 4 or more in 87 (41.2%), and death in four (1.9%). All the results were equal to or below the estimated lower 90% CI.

**Conclusion:** SBP lowering to 160 mmHg or less using nicardipine appears to be well tolerated and feasible for acute ICH.

**Keywords:** acute, antihypertensive treatment, blood pressure, hypertension, intracerebral hemorrhage, nicardipine, stroke

**Abbreviations:** ABC2, (length  $\times$  width  $\times$  height)<sup>2</sup>; AHA, American Heart Association; ASA, American Stroke Association; ATACH, Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage; BAT, Bleeding with Antithrombotic Therapy; BP, blood pressure; CI, confidence interval; CT, computed tomography; EUSI, European stroke initiative; GCS, Glasgow Coma Scale; ICH, intracerebral hemorrhage; INR, international normalized ratio; INTERACT, Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial; IQR, interquartile range; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio; SAE, serious adverse effect; SAMURAI, Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement

Journal of Hypertension 2012, 30:2357–2364

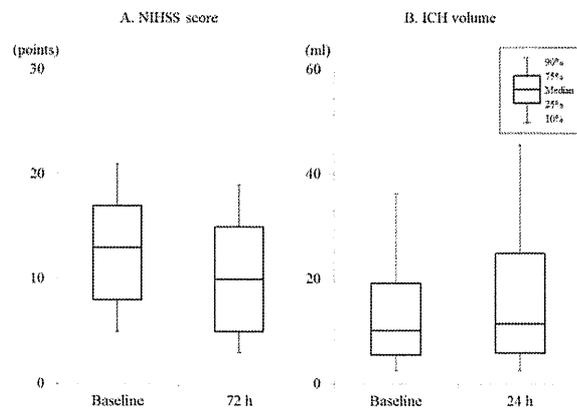
<sup>a</sup>Division of Stroke Care Unit, <sup>b</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, <sup>c</sup>Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, <sup>d</sup>Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City General Hospital, Kobe, <sup>e</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, <sup>f</sup>Department of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, <sup>g</sup>Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, <sup>h</sup>Department of Neurosurgery and Stroke Center, Kyoto University School of Medicine, Mitaoka, <sup>i</sup>Department of Neurology and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, <sup>j</sup>Department of Stroke Neurology, Kofu General Hospital, Seta, <sup>k</sup>Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, <sup>l</sup>Division of Cerebrovascular Medicine, Department of Medicine, Ichi Medical University School of Medicine, Shimodate, Japan

Correspondence to: Kazunori Toyoda, MD, Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-cho, Suita 565-0865, Japan. Tel: +81 6 68335012; fax: +81 6 6839 5267; e-mail: toyodak@ncc.go.jp

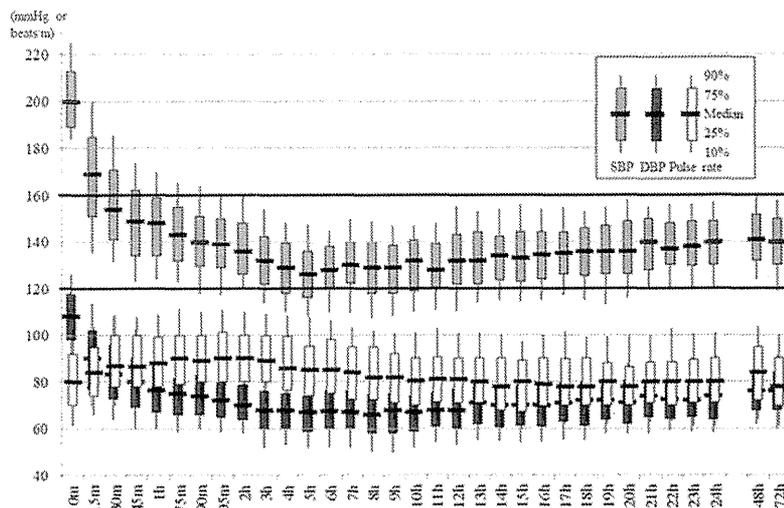
Received 9 May 2012 Revised 20 July 2012 Accepted 10 August 2012

J Hypertens 2012, 30:2357–2364 © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/HJT.0b013e3283593110



腫拡大は 36 例 (17.1%) (200 例での予測値 : 90%信頼区間 17.0-28.4%) であった。ステップワイズ変数減少法 ( $p>0.10$  の因子を除外) では、発症前の抗血小板薬内服 (オッズ比 4.19、95%信頼区間 1.39-12.15、 $p=0.012$ ) と治療前脈拍高値 (10 拍増加毎、オッズ比 1.38、95%



信頼区間 1.09-1.77、 $p=0.007$ ) が 33%以上の血腫拡大と独立して関連していた。211 例全例を発症 3 ヶ月後までフォローアップ終了し、3 ヶ月後までの死亡は 4 例 (1.9%) (200 例での予測値 : 90%信頼区間 5.9-13.6%) で、3 ヶ月後の転帰不良 (modified Rankin Scale: 4-6) は 87 例 (41.2%) (200 例での予測値 : 90%信頼区間 54.4-68.1%) であった。ステップワイズ変数減少法 ( $p>0.10$  の因子を除外) では、男性 (オッズ比 2.28、95%信頼区間 1.15-4.68、 $p=0.018$ )、高齢 (10 歳増加毎、オッズ比 2.42、95%信頼区間 1.77-3.42、 $p<0.0001$ ) と治療前 NIHSS 高値 (10 点増加毎、オッズ比 4.48、95%信頼区間 2.55-8.30、 $p<0.0001$ ) が独立して 3 ヶ月後の転帰不良に関連した。

以上の所見より、国内アンケート調査で多数意見として示された、急性期脳出血に対するニカルジピン静注による SBP120~160mmHg への降圧は安全である。今後はガイドラインに従った降圧 (SBP<180mmHg) と積極的降圧 (SBP<140mmHg) を比較する介入試験による血圧コントロール指針の確立が必要である。

この患者データベースを用いたサブ解析研究が、分担研究者や研究協力者によって行われた。その概要を表に示す。

2009	Koga	Hypertens Res	全国アンケート
2012	Koga	J Hypertens	全体成績
	Sato	Stroke	眼球偏倚
2013	Sakamoto	Stroke	降圧レベルと転帰
~			
2014	Kobayashi	Stroke	降圧時間帯
	Miyagi	投稿中、ISC 2013	腎機能障害との関連
	Koga	投稿中、ISC 2014	ニカルジピン投与量
	Tanaka	投稿中	血圧変動
	Okata	投稿準備中	転帰予測スコアとの関連

(1) 眼球偏倚 研究協力者の佐藤が担当し、研究成果が Stroke 誌 (2012 年 : H24 年度報告書、資料 4-b) に掲載された。45 % の患者が救急来院時に眼球共同偏倚を呈し、25 % は来院時の偏倚が 72 時間後も持続していた。右半球病変(OR 2.36, 95% CI 1.18-4.93)、血腫量(OR 1.07, 95% CI 1.04-1.10 毎 1 mL)、来院時 Glasgow Coma Scale(OR 0.66,

95% CI 0.53-0.80 毎 1 点)が偏倚と独立して有意に関連した。72 時間持続する偏倚は、血腫量や来院時 Glasgow Coma Scale など調整した後も、3 か月後の転帰不良に有意に関連した(OR 5.77, 95% CI 2.27-16.94)。偏倚出現に関する血腫量の閾値は、被殻出血で 13.5 mL 以上 (感度 76%、特異度 72%)、視床出血で 7.7 mL 以上 (感度 82%、特異度 83%) であった。

### Conjugate Eye Deviation in Acute Intracerebral Hemorrhage

#### Stroke Acute Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-ICH (SAMURAI-ICH) Study

Shoichiro Sato, MD; Masatoshi Koga, MD; Hiroshi Yamagami, MD; Satoshi Okuda, MD; Yasushi Okada, MD; Kazumi Kimura, MD; Yoshiaki Shiokawa, MD; Jyoji Nakagawara, MD; Eisuke Furui, MD; Yasuhiro Hasegawa, MD; Kazuomi Kario, MD; Shoji Arihiro, MD; Kazuyuki Nagatsuka, MD; Kazuo Minematsu, MD; Kazunori Toyoda, MD

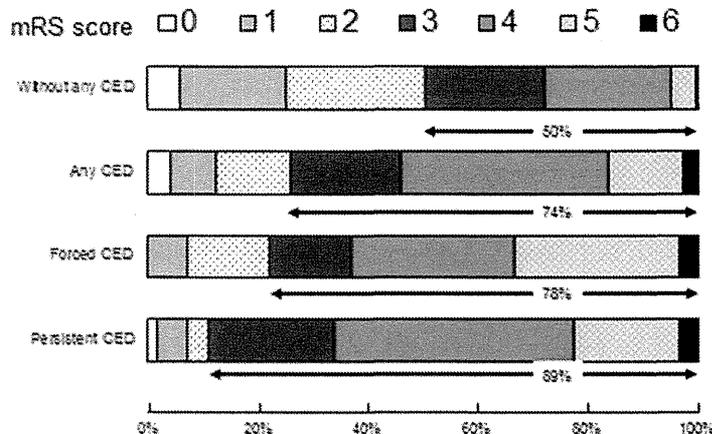
**Background and Purpose**—Conjugate eye deviation (CED) occurs frequently in patients with acute stroke. The purpose of this study was to elucidate the factors that correlate with CED as well as the relationship between CED and outcomes in patients with acute intracerebral hemorrhage.

**Methods**—A total of 211 patients with acute supratentorial intracerebral hemorrhage were recruited in a multicenter, prospective study. CED was assessed with a National Institutes of Health Stroke Scale “best gaze” subscore of  $\geq 1$ . Hematoma location and volume were assessed on CT.

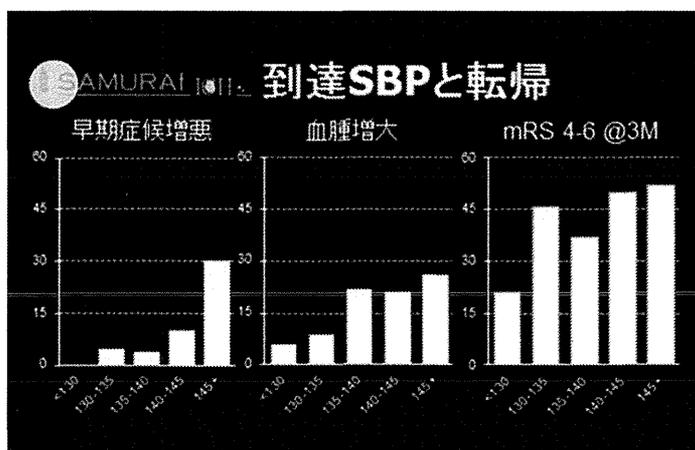
**Results**—Forty-five percent of the patients had CED. On multivariable analysis, right-sided lesion (OR, 2.36; 95% CI, 1.18–4.93), hematoma volume (OR, 1.07; 95% CI, 1.04–1.10 per 1 mL), and baseline Glasgow Coma Scale score (OR, 0.66; 95% CI, 0.53–0.80 per 1 point) were independently associated with CED. After adjusting for sex, age, intraventricular extension of the hematoma, baseline Glasgow Coma Scale score, and hematoma volume, the presence of CED both on admission and 72 hours later was an independent predictor of death or dependency at 3 months poststroke (OR, 5.77; 95% CI, 2.27–16.94). The optimal cutoff volume of hematoma related to CED was  $\geq 13.5$  mL for patients with putaminal hemorrhage (sensitivity, 76%; specificity, 72%) and  $\geq 7.7$  mL for patients with thalamic hemorrhage (sensitivity, 82%; specificity, 83%).

**Conclusions**—The persistence of CED was a significant predictor of death or dependency after acute supratentorial intracerebral hemorrhage even after adjusting for initial severity and hematoma volume. CED can be evoked by a relatively smaller thalamic hematoma than a putaminal hematoma. (*Stroke*. 2012;43:2898-2903.)

**Key Words:** conjugate eye deviation ■ CT ■ ICH ■ outcomes



(2) 降圧レベルと転帰 研究協力者の坂本が担当し、研究成果が Stroke 誌 (2013 年 : H25 年度報告書、資料 4-c) に掲載された。降圧治療開始後 24 時間以内に到達した収縮期血圧の平均値と転帰の関連を調べた。右図に示すように、72 時間以内の早期症候増悪、血腫拡大、3 か月後の mRS 4-6 のいずれも、到達した収縮期血圧の平均値の上昇に応じて頻度が増えた。脳出血転帰に寄与する確立された要因 (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)で調整した後も、到達血圧値は72時間以内の症状進行(OR 4.45, 95%CI 2.03-9.74 毎10 mmHg)、血腫拡大(OR 1.86, 95% CI 1.09-3.16)、3か月後のmRS 4-6(OR 2.03, 95% CI 1.24-3.33)のいずれにも独立して有意に関連した。

(3) 降圧時間帯  
研究協力者の小林が担当し、研究成果がStroke誌(2014年:H25年度報告書、資料4-d)に掲載された。降圧療法開始からの経過時間毎の血圧と転帰の関係を調べた。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)。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時間目に高かつ

### 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

Yuki Sakamoto, MD; Masatoshi Koga, MD; Hiroshi Yamagami, MD; Satoshi Okuda, MD; Yasushi Okada, MD; Kazumi Kimura, MD; Yoshiaki Shiokawa, MD; Jyoji Nakagawara, MD; Eisuke Furui, MD; Yasuhiro Hasegawa, MD; Kazuomi Kario, MD; Shoji Arihiro, MD; Shoichiro Sato, MD; Junpei Kobayashi, MD; Eijirou Tanaka, MD; Kazuyuki Nagatsuka, MD; Kazuo Minematsu, MD; Kazunori Toyoda, MD; for the SAMURAI Study Investigators

**Background and Purpose**—Blood pressure (BP) lowering is often conducted as part of general acute management in patients with acute intracerebral hemorrhage. However, the relationship between BP after antihypertensive therapy and clinical outcomes is not fully known.

**Methods**—Hyperacute (<3 hours from onset) intracerebral hemorrhage patients with initial systolic BP (SBP) >180 mm Hg were included. All patients received intravenous antihypertensive treatment, based on predefined protocol to lower and maintain SBP between 120 and 160 mm Hg. BPs were measured every 15 minutes during the initial 2 hours and every 60 minutes in the next 22 hours (a total of 30 measurements). The mean achieved SBP was defined as the mean of 30 SBPs, and associations between the mean achieved SBP and neurological deterioration (≥2 points' decrease in Glasgow Coma Score or ≥4 points' increase in National Institutes of Health Stroke Scale score), hematoma expansion (>33% increase), and unfavorable outcome (modified Rankin Scale score 4–6 at 3 months) were assessed with multivariate logistic regression analyses.

**Results**—Of the 211 patients (81 women, median age 65 [interquartile range, 58–74] years, and median initial National Institutes of Health Stroke Scale score 13 [8–17]) enrolled, 17 (8%) showed neurological deterioration, 36 (17%) showed hematoma expansion, and 87 (41%) had an unfavorable outcome. On multivariate regression analyses, mean achieved SBP was independently associated with neurological deterioration (odds ratio, 4.45; 95% confidence interval, 2.03–9.74 per 10 mm Hg increment), hematoma expansion (1.86; 1.09–3.16), and unfavorable outcome (2.03; 1.24–3.33) after adjusting for known predictive factors.

**Conclusions**—High achieved SBP after standardized antihypertensive therapy in hyperacute intracerebral hemorrhage was independently associated with poor clinical outcomes. Aggressive antihypertensive treatment may ameliorate clinical outcomes. (Stroke. 2013;44:1846-1851.)

Key Words: acute intracerebral hemorrhage ■ antihypertensive therapy ■ outcome

### 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

Junpei Kobayashi, MD; Masatoshi Koga, MD; Eijirou Tanaka, MD; Yasushi Okada, MD; Kazumi Kimura, MD; Hiroshi Yamagami, MD; Satoshi Okuda, MD; Yasuhiro Hasegawa, MD; Yoshiaki Shiokawa, MD; Eisuke Furui, MD; Jyoji Nakagawara, MD; Kazuomi Kario, MD; Takuya Okata, MD; Shoji Arihiro, MD; Shoichiro Sato, MD; Kazuyuki Nagatsuka, MD; Kazuo Minematsu, MD; Kazunori Toyoda, MD; for the SAMURAI Study Investigators

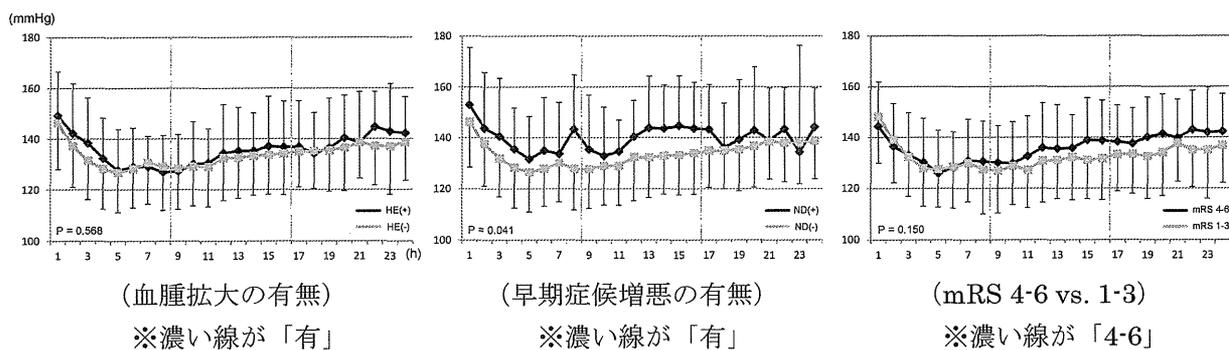
**Background and Purpose**—A short duration (<24 hours) of antihypertensive therapy (AHT) after acute intracerebral hemorrhage (ICH) may be sufficient because active bleeding generally ceases within several hours. We aimed to determine the association between sequential systolic blood pressure (SBP) levels during AHT and outcomes in ICH patients.

**Methods**—In 211 hyperacute ICH patients who underwent AHT based on predefined protocol, the mean of hourly SBP (mSBP) measurements was calculated over 1 to 8 hours (first mSBP), 9 to 16 hours (second mSBP), and 17 to 24 hours (third mSBP) after the initiation of AHT. Outcomes included neurological deterioration (72-hour Glasgow Coma Scale decrease ≥2 or National Institutes of Health Stroke Scale increase ≥4), hematoma expansion (>33%), and unfavorable outcome (3-month modified Rankin Scale score 4–6).

**Results**—The median first, second, and third mSBPs were 132, 131, and 137 mm Hg, respectively. A higher first mSBP (odds ratio [OR], 2.41; 95% confidence interval [CI], 1.34–4.69 per 10 mm Hg) or second mSBP (OR, 2.08; 95% CI, 1.20–3.80) was independently associated with neurological deterioration, and a higher second mSBP (OR, 1.40; 95% CI, 1.02–2.00) or third mSBP (OR, 1.45; 95% CI, 1.05–2.05) was associated with unfavorable outcome. None of the mSBPs was associated with hematoma expansion.

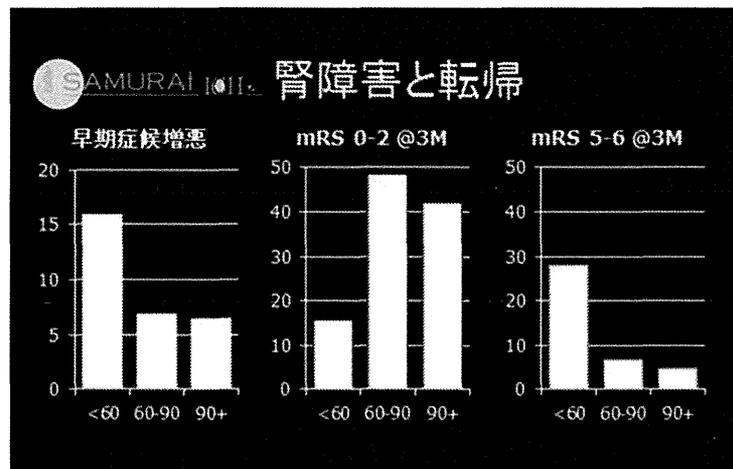
**Conclusions**—The continuation of AHT throughout the initial 24 hours after ICH may improve outcomes. (Stroke. 2014;45:00-00.)

Key Words: antihypertensives ■ cerebral hemorrhage ■ patient outcome assessment ■ stroke, acute



た (P trend=0.041)。3 か月後転帰不良 (mRS4-6) 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)。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、1<sup>st</sup> mSBP (10mmHg 毎のオッズ比、2.41 ; 95%信頼区間、1.34-4.69) と 2<sup>nd</sup> 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た。2<sup>nd</sup> mSBP (1.40 ; 1.02-2.00) と 3<sup>rd</sup> mSBP (1.45 ; 1.05-2.05) はいずれも独立して転帰不良と関連した。いずれの mSBP も血腫拡大と関連しなかった。

(4) 腎機能障害 研究協力者の宮城が担当し、研究成果を International Stroke Conference 2013 等で発表した。現在英語論文を投稿中である。脳出血転帰に寄与する確立された要因で調整した後にも、糸球体濾過率 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満は 3 か月後の mRS 0-2 (OR 0.17, 95% CI 0.05-0.48)、mRS 5-6 (OR 5.79, 95% CI 1.77-21.4) のいずれにも独立して有意に関連した。



(5) ニカルジピン投与量 分担研究者の古賀が担当し、研究成果を International Stroke Conference 2014 等で発表した。現在英語論文を投稿中である。

7 例はニカルジピン 15mg/h でも目標 SBP に到達できず、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 件は頰脈と心房細動へのリズムチェンジであった。いずれも中止により改善した。

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

治療開始から 24 時間までの最大投与量は 9.10±4.20mg/h で、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±0.06mg/kg/h となった。

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

体重補正最大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  $0.119 \pm 0.037$  mg/kg/h、なし  $0.152 \pm 0.005$

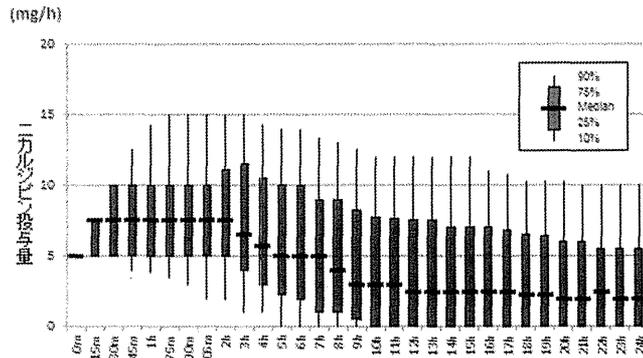
mg/kg/h ;  $p=0.0117$ )、入院時 APTT ( $r=0.210986$ 、 $p=0.0021$ ) と関連していた。発症治療開始時間 ( $r=-0.11728$ 、 $p=0.0893$ )、治療前 DBP ( $r=0.134928$ 、 $p=0.0503$ )、Alb ( $r=-0.13108$ 、 $p=0.0573$ )、Ch-E ( $r=-0.12199$ 、 $p=0.0770$ ) と関連する傾向があった。性、年齢および単変量解析で  $p<0.1$  の因子 (治療前 DBP 以外) を用いてステップワイズ変数減少法で解析すると、入院時 APTT (1 秒毎、偏回帰係数  $0.0035591$ 、 $p=0.0042$ ) のみが独立して体重補正最大投与量と関連した。

体重補正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  $1.36 \pm 1.05$  mg/kg/h、男  $2.32 \pm 1.59$  mg/kg/h、 $p<0.0001$ )、喫煙 (あり  $2.45 \pm 1.71$  mg/kg/h、なし  $1.72 \pm 1.30$  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  $0.97 \pm 0.95$  mg/kg/day、なし  $2.00 \pm 1.48$  mg/kg/day ;  $p=0.0187$ )、入院時  $\gamma$ -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総投与量と関連した。

投与量と転帰との関係では、体重補正最大投与量は早期神経症候増悪 (あり  $0.188 \pm 0.081$  mg/kg/h、なし  $0.147 \pm 0.061$ 、 $p=0.0098$ ) に関連し、性別、年齢、治療前心拍数で補正してもその関連 ( $0.01$  mg/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。体重補正総投与量も早期神経症候増悪 (あり  $2.71 \pm 2.19$  mg/kg/day 対、なし  $1.92 \pm 1.38$  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 ( $1$  mg/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) では投与量に差はなかった。

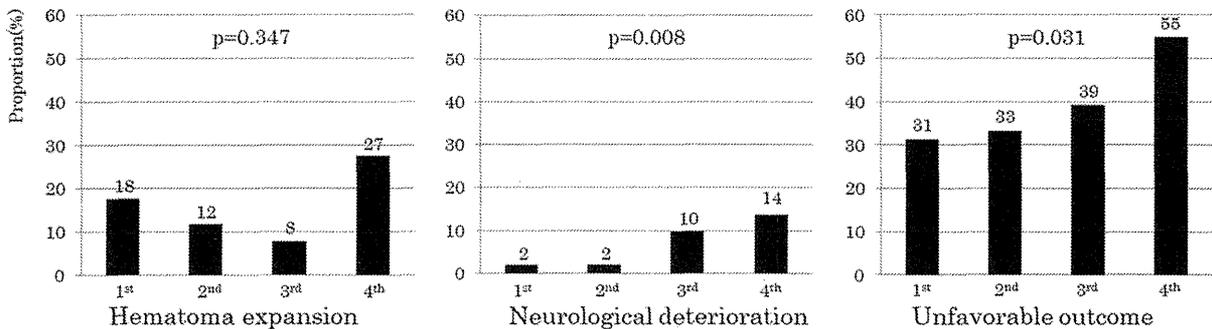
以上より、脳出血急性期にニカルジピン静注薬 5mg/h から開始する降圧法は妥当であ

## ニカルジピン投与量の推移



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をある程度予測できる可能性がある。

(6) 早期血圧変動 研究協力者の田中が担当し、研究成果を日本脳循環代謝学会 2013 等で発表した。現在英語論文を投稿中である。降圧治療開始後 24 時間の血圧変動 (1 時間毎) を、従来の標準偏差に加えて、**successive variation** も用いて評価し、転帰との関連を調べた。**successive variation** を四分位に分けた場合の血腫拡大 (33%超)、72 時間以内の早期症候増悪、3 か月後の転帰不良 (mRS 4-6) の頻度を、下図に示す。早期症候増悪や mRS 4-6 の頻度が、**successive variation** の増大とともに高くなることが分かる。多変量解析において、収縮期血圧の標準偏差(1 四分位毎に OR 2.75, 95%CI 1.45-6.12)、**successive variation**(OR 2.37, 95%CI 1.32-4.83)がともに 72 時間以内の早期症候増悪に、独立して有意に関連した。また収縮期血圧の **successive variation** が 3 か月後の mRS 4-6 に、独立して有意に関連した(OR 1.42, 95%CI 1.04-1.97)。



#### 4. 医学的・社会的貢献

- (1) 脳出血超急性期治療として期待された外科治療や活性化凝固第Ⅶ因子による止血治療が、いずれも臨床試験 (STICH, FAST 等) で好成績を示せなかった中で、超急性期降圧治療に期待が寄せられ、INTERACT 2 などの臨床試験成績が目ざされている。本研究成果は 2011 年に刊行された日本蘇生協議会等による心肺蘇生ガイドラインや、2014 年刊行予定の高血圧治療ガイドライン 2014 にも、引用された。
- (2) 研究成果に基づき、ニカルジピン静注薬の添付文書が 2011 年に国内で、2012 年にアジア諸国で改訂された、脳出血への超急性期降圧治療への障壁 (ニカルジピン使用困難) が取り払われた。
- (3) 本研究成果に基づいて NIH 助成による国際共同医師主導臨床試験 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II (ClinicalTrials.gov number, NCT01176565; UMIN 000006526)に、本研究班の分担研究者を含む国内施設 15 施設が参加した。2014 年 1 月現在で、この試験への世界全体の登録患者の 26%が、国内から登録されている。

## D. 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)

### 1. 目的

非弁膜症性心房細動  
(nonvalvular atrial fibrillation:  
NVAF) を有する急性期脳梗塞・一

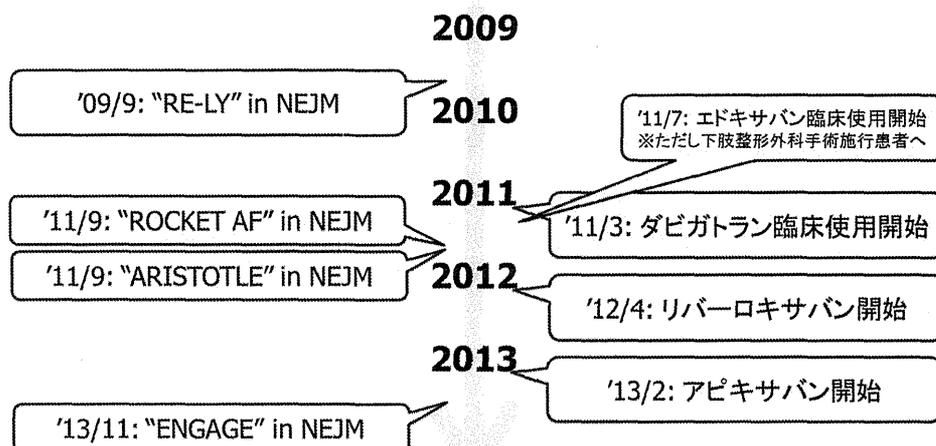


過性脳虚血発作患者における抗凝固療法の選択内容によって、脳梗塞再発や副作用としての出血イベントを含めた急性期転帰、長期転帰にどのような差異が生じるかを、明らかにすることを目的とする。

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 (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE) によって次々と証明され、2011 年に直接トロンビン阻害薬ダビガトランが、2012 年に活性化凝固第 X 因子阻害薬 (抗 Xa 薬) リバーロキサバンが、また 2013 年に抗 Xa 薬アピキサバンが、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。

NVAF 患者に対する  
NOAC のエビデンス  
蓄積と国内での承認  
状況



## 2. 方法

(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たサブ解析を行った。虚血性イベントの発症リスク尺度として有名な CHADS<sub>2</sub> スコアと CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアが、出血イベントの予測にも有用であるか否かを調べた。対象は心房細動で抗血栓薬内服を行う 1221 例。CHADS<sub>2</sub> スコアと CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアを、登録時情報に基づいて算出した。両スコアとも 0 点を低リスク群、1 点を中等度リスク群、2 点以上を高リスク群と定義し、群間での観察期間中の出血イベント発症率を比べた。

(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 年度報告書に掲載した（資料 1-d, 1-e）。本研究は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。登録申請書を平成 23 年度報告書に掲載した（資料 1-f, 1-g）。

(3) 付随研究：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。研究計画書を平成 25 年度報告書に掲載した（資料 1-a, 1-b）。

(4) 付随研究：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： 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。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（資料 2-d, 2-e）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（資料 2-a, 2-b）に、各々記載した。

(5) 付随研究：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。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 研究の総合研究報告書に掲載した (資料 4-b, 4-c)。

(倫理面への配慮) 研究対象者の人権の擁護のために、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。登録データは個人情報と特定できないものとし、研究者により厳重に保護される。

### 3. 結果

#### (1) パイロット研究 :

研究成果が  
Hypertension  
Research 誌 (2014 年  
: H25 年度報告書、資  
料 1-c) に掲載された。  
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  
CHADS<sub>2</sub> スコア、  
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 CHADS<sub>2</sub> 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、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアにおいて

Hypertension Research (2013), 1-4  
 © 2013 The Japanese Society of Hypertension. All rights reserved. 0916-9535/13  
 www.nature.com/hr

**ORIGINAL ARTICLE**

## CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores as bleeding risk indices for patients with atrial fibrillation: the Bleeding with Antithrombotic Therapy Study

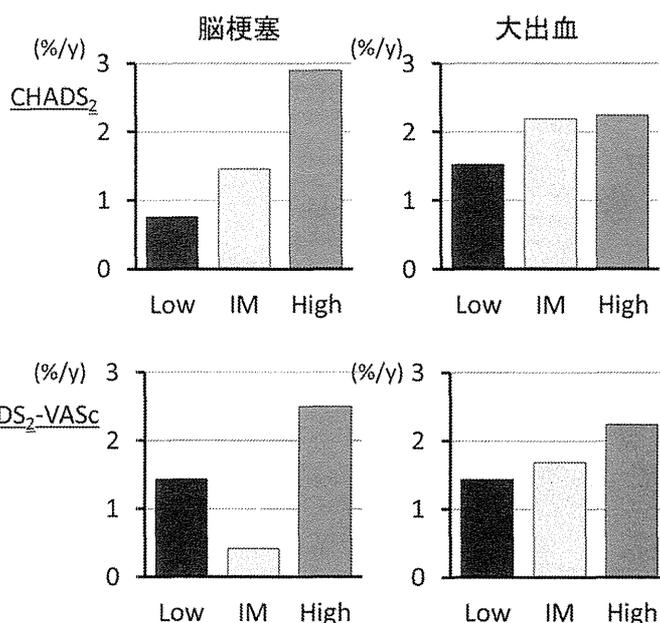
Kazunori Toyoda<sup>1</sup>, Masahiro Yasaka<sup>2</sup>, Shimichiro Uchiyama<sup>3</sup>, Kazunori Iwade<sup>4</sup>, Yukihiko Koretsune<sup>5</sup>, Ken Nagata<sup>6</sup>, Tomohiro Sakamoto<sup>7</sup>, Takehiko Nagao<sup>8</sup>, Masahiro Yamamoto<sup>9</sup>, Jun Gotoh<sup>10</sup>, Jun C. Takahashi<sup>11</sup>, Kazuo Minematsu<sup>1</sup> and The Bleeding with Antithrombotic Therapy Study Group

The CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores, that is, ischemic stroke risk indices for patients having atrial fibrillation (AF), may also be useful as bleeding risk indices. Japanese patients with AF, who routinely took oral antithrombotic agents were enrolled from a prospective, multicenter study. The CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores were assessed based on information at entry. Scores of 0, 1 and ≥2 were defined as the low, intermediate and high ischemic risk categories, respectively, for each index. Of 1221 patients, 873 took warfarin, 114 took antiplatelet agents and 234 took both. The annual incidence of ischemic stroke was 0.76% in the low-risk category, 1.46% in the intermediate-risk category and 2.90% in the high-risk category by CHADS<sub>2</sub> scores, and 1.44, 0.42 and 2.50%, respectively, by CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores. The annual incidence of major bleeding in each category was 1.52, 2.19 and 2.25% by CHADS<sub>2</sub> and 1.44, 1.69 and 2.24% by CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. After multivariate adjustment, the CHADS<sub>2</sub> was associated with ischemia (odds ratio 1.76, 95% confidence interval 1.03-3.38 per 1-category increase) and the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc tended to be associated with ischemia (2.18, 0.89-8.43). On the other hand, associations of the indices with bleeding were weak. In conclusion, bleeding risk increased gradually as the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores increased in Japanese antithrombotic users, although the statistical impact was rather weak compared with their predictive power for ischemic stroke.  
 Hypertension Research advance online publication, 7 November 2013; doi:10.1038/hr.2013.150

Keywords: anticoagulation; atrial fibrillation; intracerebral hemorrhage; stroke; warfarin

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、CHADS<sub>2</sub>スコアの3群で各々1.52%、2.19%、2.25%、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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、CHADS<sub>2</sub>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)、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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

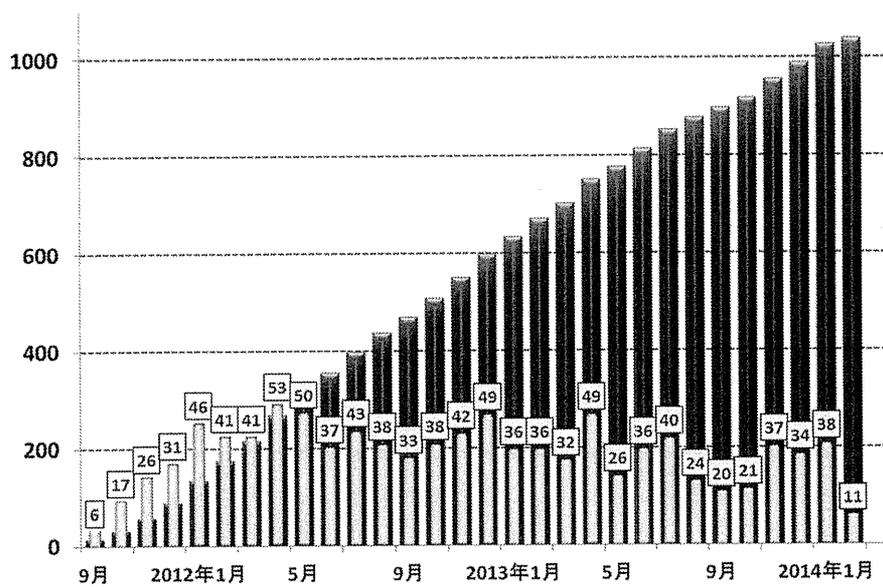
0.89-8.43)。その一方で、両スコアと大出血との関連は弱かった(各々OR 1.12, 95% CI 0.72-1.84、OR 1.17, 95% CI 0.61-2.82)。



(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24日現在で1031例を登録した。目標の1000例を超え、登録終了日時の2015年3月末までに更なる登録件数の上積み期待できる。参加施設毎の登録数を下表に、月毎の登録数を次頁図に、患者基本情報を次頁表に示す。

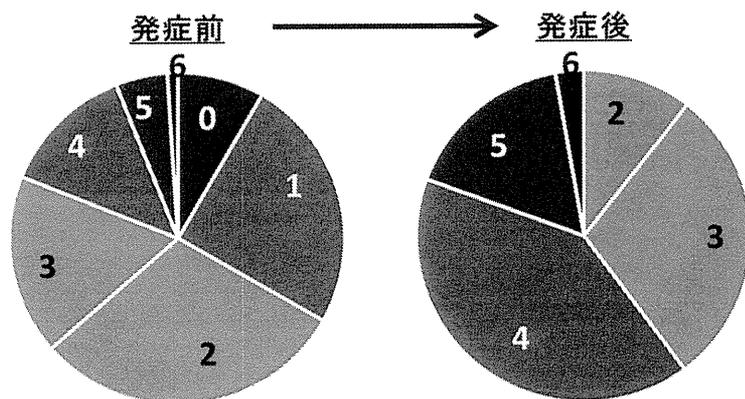
	例		例
神戸市立医療センター 中央市民病院	181	自治医科大学	29
川崎医科大学	91	広南病院	21
熊本赤十字病院	71	聖マリアンナ医科大学	18
杏林大学	59	トヨタ記念病院	15
中村記念病院	55	NHO 鹿児島医療センター	14
NHO 九州医療センター	42	脳神経センター大田記念病院	7
京都第二赤十字病院	36	北里大学	6
NHO 名古屋医療センター	35	国循 脳血管内科	183
東海大学	30	国循 脳神経内科	109
みやぎ県南中核病院	29	(2014年2月24日時点)	計 1031



年齢	77.6±10.0 歳	
女性	45% (468 例)	
身長 (cm)	158.5±9.7	
体重 (kg)	56.1±12.4	
収縮期 BP (mmHg)	154.9±27.1	
拡張期 BP (mmHg)	87.9±18.6	
脈拍 (bpm)	85.7±23.8	
入院前 mRS	0.7±1.3 0 [0-1]	
心房細動	初同定／既知	39% (403 例) ／ 61% (628 例)
	発作性／持続性	36% (371 例) ／ 64% (660 例)

このうち 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。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

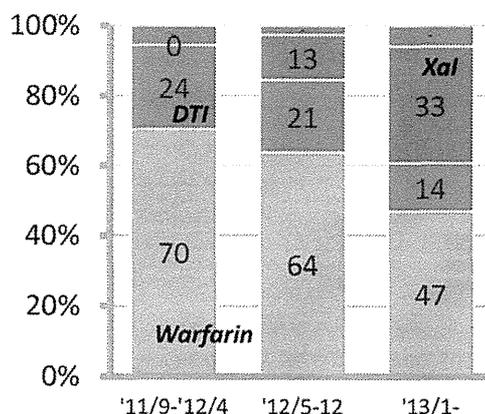
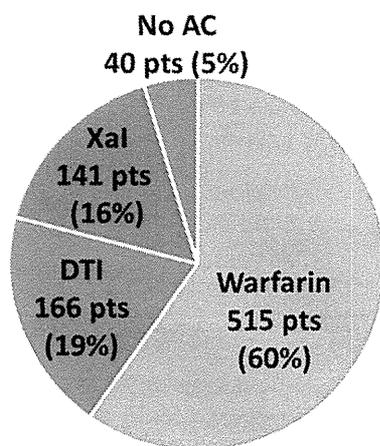


度である CHADS<sub>2</sub>、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc、HAS-BLED は、発症前の中央値 2, 4, 2 で、CHADS<sub>2</sub> 2 以上が 67% を占めた。ただし発症後はいずれの尺度も増加し（各々中央値 4, 5, 3）、登録患者が虚血・出血イベントとも発生し易い集団であると考えられた。NVAF を有する脳梗塞患者の再発予防の重要性を示した。このうち CHADS<sub>2</sub> スコアの発症前後における推移を、前頁図に示す。

【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 CHADS<sub>2</sub> 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、上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。次頁表に、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

総合研究報告

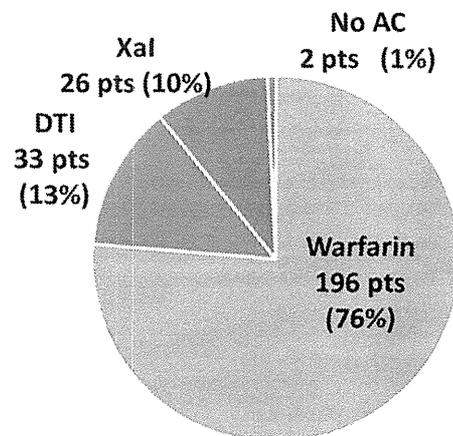
	心臓内科	プライマリ・ケア	全体	
米国 IMS NPA	ワルファリン	29%	55%	49.7%
週間報告	ダビガトラン	9%	5%	4.5%
(2014/2/14)	リバーロキサバン	38%	34%	36.8%
	アピキサバン	24%	6%	9.0%

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。

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 <sub>2</sub> (発症後)	4 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	4 (3-4)	<0.001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -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

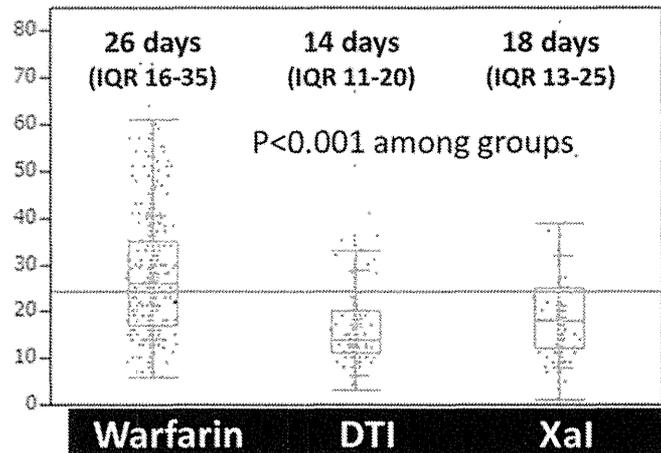
このうち登録の契機となった脳梗塞・TIA の発症前にワルファリンを服用していた 257 例に関して退院時抗凝固薬の選択状況を調べると、ワルファリンを再び選ぶ患者が 76%を占めた。患者が同薬の服用に慣れていることも一因と考えられるが、イベント抑制効果がなかった薬剤を再び選ぶ傾向が強いことは逆説的にも思える。



【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 $\geq$ 50mL/min, n=466)、中等度(30 $\leq$ 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 $\pm$ 9 歳, 中等度 83 $\pm$ 7 歳, 高度 85 $\pm$ 9 歳, p<0.0001、以下同順序)で女性が増加した(34%, 59%, 62%, p<0.0001)。CHADS<sub>2</sub> 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】 研究レジストリー全体の追跡状況については、2013 年 12 月時点で生

【追跡調査の現状】

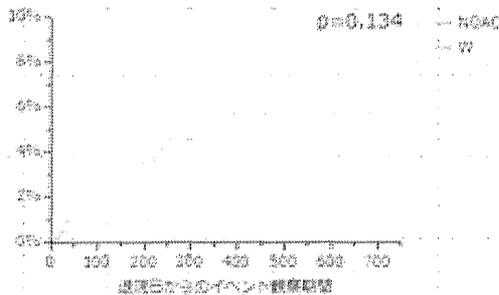
平均観察期間：194 $\pm$ 145日  
中央値：96日 (IQR ; 70-344)

調査時点	退院	3ヶ月	1年後	2年後
調査例数	752例	650例	301例	16例
脱落不可・死亡	20例	92例	62例	24例
mRS 中央値 [IQR]	3 [1-4]	2 [1-4]	2 [0-4]	2 [1-5]
血圧 (mmHg)	124/72	124/71	125/72	122/74
抗血栓薬の変更		12%	12%	13%
死亡	2.6% (20例)	4.6% (30例)	11% (35例)	13% (2例)
虚血イベント	3.0% (23例)	1.5% (10例)	2.8% (7例)	-
出血イベント	1.0% (7例)	1.7% (11例)	1.8% (7例)	6.3% (1例)

存退院となった 752 例に対して、3 か月後の追跡調査が終了しているのは 650 例、1 年後 301 例、2 年後 16 例で、平均観察期間は 194 日、中央値で 96 日となっている。死亡率はそれぞれの調査期間内で 2.6%、4.6%、11%、13%であり、虚血イベントは 1.5%～3.0%、出血イベントは 1-2%程度を推移している。

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（W 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、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、NOAC 2 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。

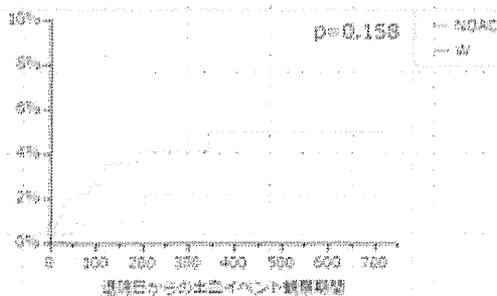
【虚血イベント】



NOAC (217例)	W (407例)
3例	14例
2.81%/年	6.31%/年

	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
他臓器への血栓症		1
AAA, 大動脈解離		
PAD	1	1
DVT/PTE		

【出血イベント】



NOAC (217例)	W (407例)
3例	14例
2.75%/年	6.20%/年

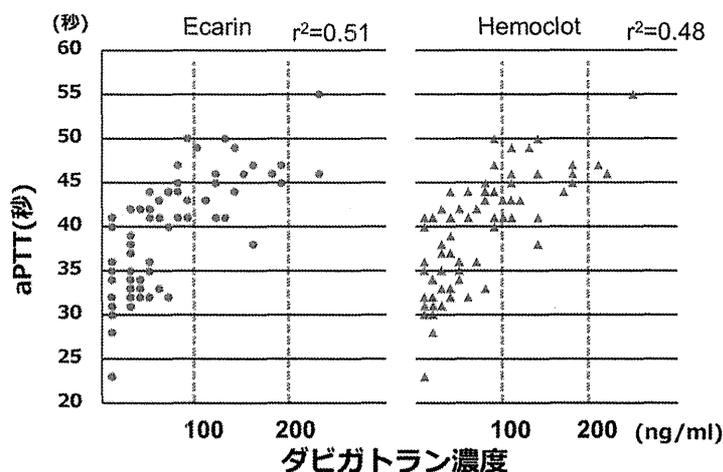
	NOAC	W
頭蓋内		
脳出血		2
その他の出血性脳卒中		1
重度の消化管出血		
内視鏡的治療または外科手術		1
2g/dl以上のHb低下	1	1
その他の大出血		
後腹膜		1
関節内		1
筋肉内		2
2g/dl以上のHb低下	1	4
その他	1	1
上記以外の抗血栓療法の中		
断を余儀なくされた出血		1

(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。

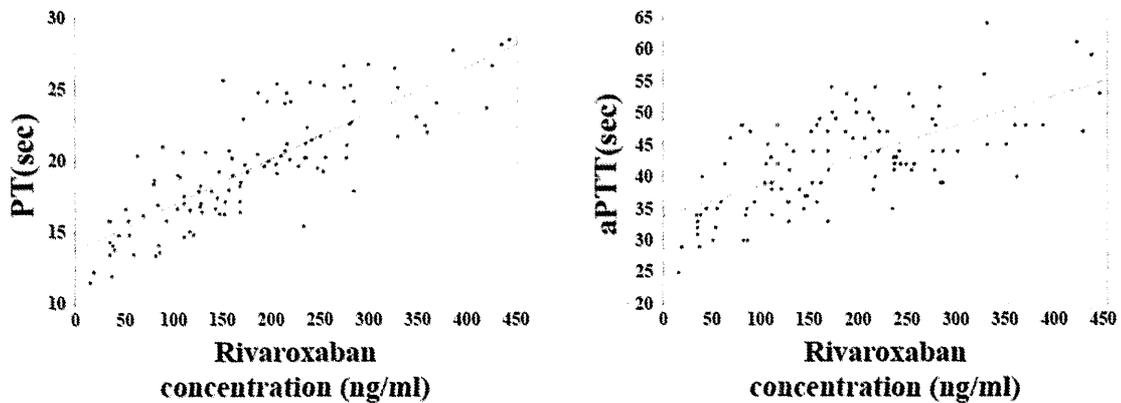
	0 h	4 h
aPTT, sec	38 (34-41)	43 (37-46)
Hemoclot から算出した血中濃度, ng/ml	40 (18-60)	80 (30-140)
Ecarin Chromogenic Assay から算出した血中濃度, ng/ml	40 (30-70)	70 (30-145)

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との関連を次頁の図に示す。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。

	0 h	4 h	9 h
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)



(4) 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：

研究協力者の佐藤、分担研究者の有廣らが担当した。2014年2月時点で6例が登録された。その内訳を下表にまとめる。

症例	施設	出血イベント	年齢	性別	体重 kg	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -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	*

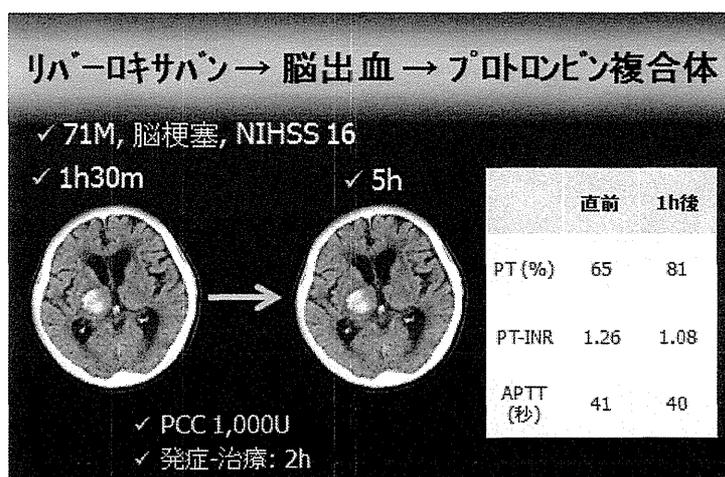
基礎疾患は、全例 NVAF で高血圧を有していた。頭蓋内出血 5 例 (症例 1-4、6) 中、脳出血が 4 例 (うち 1 例は外傷性 SAH、急性硬膜下血腫の併発例) を占め、部位はいずれも視床であった。プロトロンビン複合体製剤については 1000-1500 単位が投与され、投与後の血栓塞栓症といった有害事象は確認されなかった。

頭蓋内出血 5 例中 3 例はプロトロンビン複合体投与後に 33%以上の血腫拡大を認めなかった。症例 2 では、最終的に 76cc となり開頭減圧術をうけている。症例 6 は、発症 5 日目入院となった視床出血の軽症例で入院時にはプロトロンビン複合体を投与されなかった。翌日に神経症状の増悪があり、頭部 MR で血腫拡大が確認された時点でプロトロンビン複合体が投与されている。評価画像が異なり、投与後の血腫拡大の有無については評価が困難であった。出血イベントまでの NOAC 服用期間は、以下に提示する消化管出血の 1 例を除いて服用開始 30 日以上経過していた。

国立循環器病研究センターで登録された消化管出血の症例 5 を提示する。患者は 72 歳の男性で、NVAF を原因とする心原性脳塞栓症の既往があり、ワルファリンを約 3 年間服用中であった (CHADS<sub>2</sub> 4、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 5、HAS-BLED 4)。構音障害、左麻痺で緊急搬送となり、右視床出血 (推定血腫 12cc)、PT-INR2.36 が確認され、プロトロンビン複合体の PPSB-HT1000 単位とビタミン K による是正処置が行われた。しかし、血腫拡大、水頭症による意識障害の進行があり、脳神経外科にて脳室ドレーナージが施行された。術後 13 日目よりイグザレルト 10mg (Cr1.2、Cockcroft-Gault 計算

式 Ccr 53 mL/min) が開始となったが、服用開始 11 日後に粘血便があり、2g/dl 以上の Hb 低下が確認され、消化管処置が可能な救命センターへ転送となった。

同じく国立循環器病研究センターで登録された視床出血の症例 3 を、右図に提示する。患者は、71 歳の男性で、主訴は左上下肢の脱力である。既往に脳梗塞、高血圧、糖尿病がある。10 ヶ月前より近医でダビガトラン 220mg が開始されたが 3 ヶ月前に脳梗塞を再発、ダビガトランからリバーロキサバン 15mg に変更され、シロスタゾールが追加された。朝食後に通常通りリバーロキサバンを内服し、午後 5 時頃から左上下肢の脱力が出現したため、発症から 1 時間 10 分で来院した。左半側空間無視、眼球右共同偏倚、右中枢性顔面麻痺、構音障害、左片麻痺、左半身感覚脱失をみとめ、NIHSS スコアは 16 であった。頭部 CT で右視床に約 5.7mL の出血あり、発症から 2 時間後にプロトロンビン複合体製剤 1000 単位を静注した。以後血腫の拡大なく経過し、第 27 病日にリハビリテーション目的に転院した。中和治療を受けた慢性硬膜下血腫の症例は、プロトロンビン複合体製剤投与後に穿頭術を受け、合併症なく経過した。



いずれの NOAC もワルファリンと同等以上に大出血を抑制することは大規模臨床試験で報告されており、その安全性、出血イベントの少なさを実臨床でも実感する結果となった。本研究班の参加施設は、地域の脳卒中専門施設であり、その施設の特徴を反映してか、登録 6 例中 5 例が頭蓋内出血という結果であった。一方、消化管や泌尿器など体腔内臓器に関連した大出血の場合、救急救命センターや該当診療科で初療を受けている可能性が高く、本研究は観察研究であることから出血イベントの全体像の把握は困難である。脳内出血は 4 例に確認され、いずれも視床であった。登録全例が高血圧を有していたが、その管理状況については不明であった。

プロトロンビン複合体製剤の投与量は確立しておらず、欧州では 25 単位/kg を目安とした中和治療が提言されている。本研究では、1000 単位 (必要に応じて 1500 単位) の投与としているが、症例毎に 12 単位/kg から 30 単位/kg 相当と 2 倍以上の体重換算量の差があり、至適投与量については更に検討を要する。

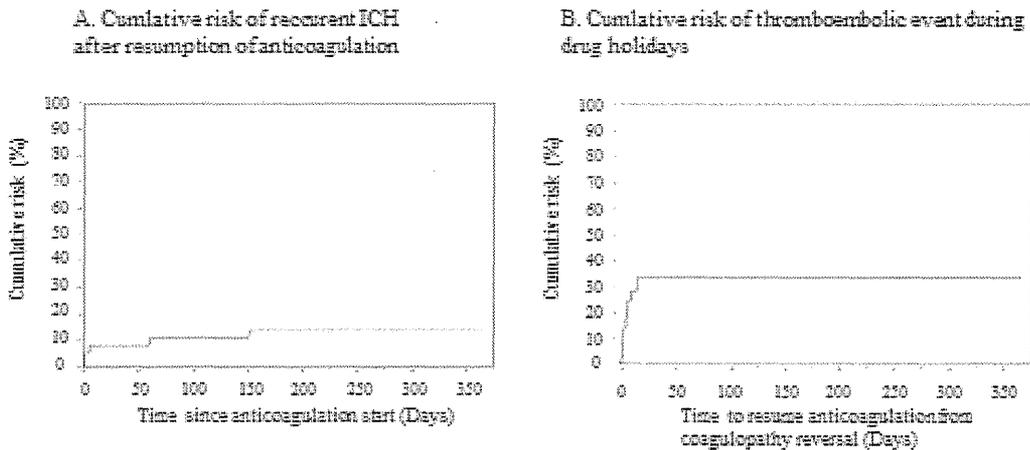
高齢者、抗血小板薬併用者、低体重者、腎機能障害者は易出血性とされる。頭蓋内出血については、東アジア人種、脳血管障害既往、転倒傾向、微小脳出血多発性との関連が指摘されている。我々は、同時期に SAMURAI-NVAF 研究を遂行し、1000 例超の NVAF を有する虚血性脳卒中患者のデータベースを登録している。上記、易出血性の高リスク症例についても評価項目に組み入れており、今後 2 年間の追跡期間中に観察された出血イベントを調査することで、本研究に準じた止血治療の検討を継続したい。

(5) 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：

研究協力者の大崎が担当し、研究成果を European Stroke Conference 2012 等で発表した。現在英語論文を投稿準備中である。

53 例 (73±9 歳、男性 64%) が登録され、その入院時血腫量は中央値 8.4ml (IQR : 3.6-19.1)、INR は中央値 2.02 (IQR : 1.73-2.46) であった。ワルファリン内服の理由で最も多かったのは心房細動(28 例)であった。INR 是正は 45 例 (85%) に行われ、Vit K 単独投与 24 例 (49%)、血液製剤投与(単独・併用問わず)21 例 (36%) の順であった。入院時血腫量と入院時 PT-INR の間に相関関係は認めなかった(R=0.09、P=0.51)。是正あり群(N=45)は是正なし群(N=8 例)と比べて入院時 PT-INR が高値であった (2.2 VS. 1.6, P=0.017) が、血腫拡大例 (33%以上) の頻度には差を認めなかった(28.6% VS. 25.6%, P=0.867)。是正を行った 38 例 (72%) で抗凝固療法が再開され (再開中央値 4 日後)、そのうち 1 例で再開後の血腫拡大を認めた。

1 年後まで追跡できた 50 例では、出血性合併症は 5 例 (10%) に生じ (脳出血再発 3 例、消化管出血 2 例)、うち 4 例は抗凝固療法再開後であった。一方、血栓・塞栓性合併症は症候性を 6 例 (脳梗塞 4 例、肺塞栓症 1 例、末梢動脈塞栓症 1 例)、無症候性を 5 例 (下肢静脈血栓症 3 例、心内血栓 2 例) に生じ、うち 4 例は抗凝固療法再開後に生じたもので、2 例は抗凝固療法を再開してから 6 日以内に生じたものだった。1 年後の転帰不良 (mRS5-6) は 15 例 (30%) で、多変量解析では、入院時 NIHSS (1 点毎、OR 1.14、95%CI 1.04-1.29、P=0.002)、症候性血栓・塞栓性合併症 (OR 9.82、95%CI 1.11-128.6、P=0.039) が転帰不良に独立して関連していたが、出血性合併症 (OR 2.40、95%CI 0.13-54.6、P=0.549) は関連していなかった。



以上を纏めると、ワルファリン関連脳出血発症時に血液製剤による INR 補正は必ずしも多くなかった。全体の 3 割でワルファリンは再開されなかった。発症 1 年間に出血性合併症は 10%に、血栓・塞栓性合併症は 22%に発生した。経過中の症候性血栓・塞栓性合併症は転帰不良に独立して関連した。