

# 厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 分担研究報告書

## 地域における循環器疾患発症及び重症化予防に対する取組の推進のための研究

研究分担者 豊田 一則 国立循環器病研究センター

研究要旨： 脳卒中のハイリスク選定を目的に、本研究分担者が主宰した厚生労働科学 SAMURAI-NVAF 研究のデータセットを含めた世界のコホート研究の individual participant data (IPD)メタ解析に、共同研究者として参加した。18 か国 38 施設のデータセットに基づく 15784 例の統合解析によって、臨床症候に加えてMRIでの微小脳出血所見をスコア要因に取り込んだモデルを作成し、脳梗塞・一過性脳虚血発作既往者の5年間における頭蓋内出血、および脳梗塞再発のリスクを、内部検証で適切に予測することが出来た。微小脳出血の個数を要因に加えた脳卒中発症リスク予測スコアは、臨床的に貴重と考えられる。この研究成果は Lancet Neurology 誌に掲載された。

### A. 研究目的

頭部 MRI の T2\*強調画像撮像法ないし Susceptibility weighted imaging (SWI) 撮像法で微小脳出血を容易に同定できるようになり、その脳卒中発症予測因子としての意義が議論されるようになった。本分担研究者は厚生労働科学研究 H23-循環器疾患・糖尿病等(生習)一般-010「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究(SAMURAI-NVAF 研究)」で非弁膜症性心房細動を有する脳梗塞・一過性脳虚血発作(TIA)患者 1192 例を国内 18 施設で前向きに登録し、そのイベント発症状況を調べた。SAMURAI-NVAF 研究を含めた世界のコホート研究を統合し、微小脳出血が脳卒中発症予測に及ぼす意義を検討することを、目的とした。

### B. 研究方法

Individual participant data (IPD)メタ解析。研究デザインを PROSPERO (CRD42016036602)に登録した。18 か国 38 施設から 2001 年8月から 2018 年2月にかけて 15784 例を収集し、そのうち 1051 例(7%)が SAMURAI-NVAF 研究から登録された。今回対象とした全例が脳梗塞・TIA の既往を有し、登録時に微小脳出血の個数を含めた詳細情報を収集し、観察期間に抗血栓薬を内服していた。5 年間における頭蓋内出血、および脳梗塞再発のリスクを予測するリスクスコアを作成し、内部検証でその妥当性を確認した。

(倫理面への配慮)

研究対象者の人権の擁護のために、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、公開すべき事項を含むポスターを HP に掲示し、情報の公開と拒否の機会を設ける。

### C. 研究結果

15784 例を中央値2年間にわたって経過観察し、184 例が頭蓋内出血を、1048 例が脳梗塞を発症した。次ページに示すリスクモデルを作成した。オプティミズムを補正した C-index は頭蓋内出血予測で 0.73 (95%信頼区間 0.69 – 0.77)、脳梗塞予測で 0.63 (95%信頼区間 0.62– 0.65)であった。

### D. 考察、E. 結論

このリスクスコアは、脳梗塞再発予防としての抗血栓薬服用患者における脳卒中発症リスク予測を、微小脳出血情報を含めて作成した、初めての大型研究である。予測精度がある程度高いスコアであることが期待されるが、今後外部検証を要する。本研究成果は、Lancet Neurology 誌に掲載された(G. 研究発表 1. 論文発表 文献 5)。

#### 頭蓋内出血予測スコア (24 点満点)

微小脳出血個数

0	0 点
1-4	3 点
5-10	5 点
11-19	6 点
20 以上	9 点

撮像法に T2*強調画像を使用	2 点
年齢	
70 歳未満	0 点
70-79 歳	3 点
80 歳以上	4 点
東アジア人	2 点
登録に至った脳梗塞以前の脳梗塞既往	1 点
頭蓋内出血既往	5 点
抗血栓薬内訳	
抗血小板薬のみ	1 点
ワルファリン(VKA)	1 点
DOAC	0 点

脳梗塞予測スコア (34 点満点)	
微小脳出血個数	
0	0 点
1	1 点
1-4	2 点
5-19	4 点
20 以上	5 点
撮像法に T2*強調画像を使用	3 点
年齢	
60 歳未満	0 点
60-69 歳	1 点
70 歳以上	4 点
東アジア人	4 点
登録に至った脳梗塞以前の脳梗塞既往	5 点
TIA でなく脳梗塞であること	2 点
糖尿病	2 点
抗血栓薬内訳	
心房細動を有し抗血小板薬のみ	9 点
心房細動を有さず抗血小板薬のみ	4 点
心房細動を有し抗凝固薬	0 点
他の理由で抗凝固薬	2 点

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 豊田 一則(編集委員長): 脳卒中データバンク 2021、国循環脳卒中データバンク 2021 編集委員会、編、中山書店、東京 2021
2. Toyoda K, Inoue M, Yoshimura S, et al: MRI-guided thrombolysis (0.6 mg/kg) was beneficial for unknown onset stroke above a certain core size: THAWS RCT substudy. Stroke 2021;52:12-19
3. Toyoda K, Palesch YY, Koga M, et al: Regional differences in the response to acute blood pressure lowering after cerebral hemorrhage. Neurology. 2021;96:e740-e751
4. Toyoda K, Uchiyama S, Hagihara Y, et al:

Dabigatran versus aspirin for secondary prevention after embolic stroke of undetermined source: RE-SPECT ESUS Japanese subanalysis. Circ J 2020;84:2286-2295.

5. Best JG, Ambler G, ..., Toyoda K, Bae HJ, Marti-Fabregas J, Werring DJ; Microbleeds International Collaborative Network. Development of imaging-based risk scores for prediction of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke in patients taking antithrombotic therapy after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. Lancet Neurol. 2021;20:294-303

### 2. 学会発表

1. 豊田一則: 脳卒中の急性期治療(シンポジウム)。第 117 回日本内科学会講演会 2020/8 月 東京(web)
2. 豊田一則: MRI を基軸とした二つの医師主導脳卒中多施設共同研究:THAWS と BAT2(シンポジウム)。第 48 回日本磁気共鳴医学会大会 2020/9 月 盛岡(web)
3. 豊田一則: マルチモダリティ時代の急性期脳梗塞治療の要点。日本脳神経外科学会第 79 回学術総会 2020/10 月 岡山(web)

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 とくになし
2. 実用新案登録 とくになし
3. その他 とくになし