

令和 5 年 5 月 1 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17023

研究課題名(和文)脳心血管疾患での抗血栓療法中の大出血予測方法の開発、および脳小血管病の影響の解明

研究課題名(英文)Advancing Bleeding Risk Prediction in Patients with Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases Receiving Antithrombotic Therapy

研究代表者

田中 寛大(Tanaka, Kanta)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：90818402

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では大きく多様化している経口抗血栓薬の使用実態を解明するため、全国52施設から経口抗血栓薬を内服している脳・心血管疾患患者を多施設共同前向きコホート研究にて登録した。また、脳小血管病(SVD)の影響を検討するため脳MRI撮影を登録要件とした。2016年から2019年の間に5,378例が登録され、2021年4月でフォローアップを完了した。画像ベースラインデータの解析から、アルブミン尿と推算糸球体濾過量の低下が、脳SVD重症度と関連することを示した。また、脳画像データから計算したtotal SVD Scoreが、頭蓋内出血だけでなく、頭蓋外大出血のリスク因子ともなる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、経口抗血栓薬を内服している脳血管疾患あるいは心血管疾患患者において、アルブミン尿と推算糸球体濾過量の低下が、脳小血管病(SVD)と関連していることが示された。また、フォローアップデータも含めた解析により、脳SVDが、頭蓋内出血だけでなく、消化管出血などの頭蓋外大出血のリスク因子となる可能性が示された。本研究結果から、主に大脳穿通枝領域の小血管病を反映するtotal SVD scoreと全身の高血圧性臓器障害との関連が支持された。また、脳SVDの包括的画像評価は、脳血管のみならず頭蓋外の小血管障害を捉える可能性があり、抗血栓療法を安全に実施する上で有用と考えられる。

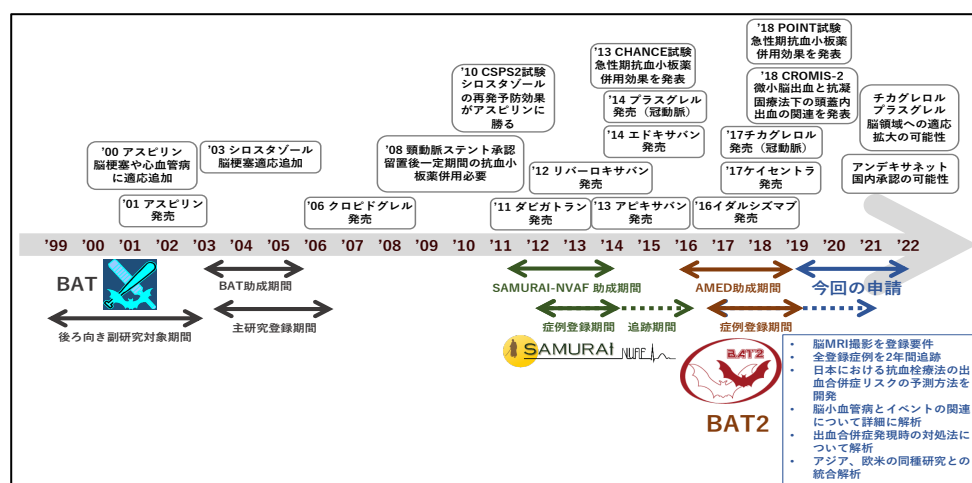
研究成果の概要(英文)：The Bleeding with Antithrombotic Therapy 2 (BAT2) is a multicenter prospective cohort study that enrolled patients with cerebrovascular and cardiovascular diseases who were taking oral antithrombotics from 52 hospitals nationwide. To investigate the impact of cerebral small vessel disease (SVD) on antithrombotic-related bleeding risks, brain MRI under prespecified conditions was mandatory for all patients at registration. All MRI examinations were interpreted by a central diagnostic committee. 5,378 patients were enrolled between 2016 and 2019, and follow-up was completed in April 2021. Analysis of baseline MRI data showed that albuminuria and reduced estimated glomerular filtration rate were independently associated with higher cerebral SVD burden. Another analysis showed that the total SVD score was predictive for intracranial hemorrhage and probably for extracranial bleeding, suggesting the broader clinical relevance of cerebral SVD as a marker for safe antithrombotic therapy.

研究分野：脳血管障害

キーワード：出血 抗血栓療法 脳小血管病

### 1. 研究開始当初の背景

抗血栓療法は、虚血性脳血管障害や心血管疾患の予防に重要であるが (Antithrombotic Trialist's Collaboration: BMJ 2002)、その一方で出血リスクを有意に高める。アジア人種に脳出血が好発すること (Toyoda K: Drugs 2009)、わが国の脳出血の約 18.5%が抗血栓療法関連であり (鈴木理恵子ら: 脳卒中データバンク 2015)、抗血栓療法関連脳出血の予後は極めて不良であること (Carvera A, et al: J Neurol 2012; Lauer A, et al: Lancet Neurol 2013) を鑑みると、抗血栓療法に関連する出血合併症は、わが国が取り組むべき重要な課題である。さらに、微小脳出血 (cerebral microbleeds、CMB) を含む脳小血管病 (small vessel disease、SVD) や慢性腎臓病 (chronic kidney disease、CKD) が出血・虚血イベントに及ぼす影響が注目されるようになってきた (Toyoda K, et al: Lancet Neurol 2014; Wilson D, et al: Lancet Neurol 2018)。



近年のクロピドグレルや一連の直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant、DOAC)、冠動脈領域でのプラスグレル、チカグレロルの発売や、脳領域でのシロスタゾールの再発予防効果の証明 (Shinohara Y, et al: Lancet Neurol 2010)、近年の研究成果に基づく発症一定期間の抗血小板薬併用の推奨 (Wang Y, et al: N Engl J Med 2013; Johnston SC, et al: N Engl J Med 2018) 等に伴い、現在の抗血栓薬選択は大きく多様化している。抗凝固療法下の出血合併症に対しては、ワルファリン中和薬のケイセントラ、ダビガトラン中和薬のイダルシズマブが発売された。さらに近い将来、チカグレロル、プラスグレルの脳領域への適応拡大や、第 Xa 因子阻害薬の特異的中和薬であるアンデキサネットが国内承認される可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究は、脳血管障害を中心とした脳・心血管疾患患者における抗血栓療法の出血合併症リスクの予測方法を、脳 MRI の SVD 所見も絡めて開発し、国内外のガイドラインへ反映される治療指針を提唱することを第一の目的としている。さらに、脳 SVD 所見とイベントとの関連の解明や、出血合併症発現時の対処法の解明を行う。CKD とイベントや脳 SVD 所見との関連についても解明する。韓国を含むアジアでの合同データベースに転用し、アジア人種における抗血栓療法の出血合併症リスクの解明を行う。アジアに限らず、欧米の同種研究 (CROMIS-2 等) とも統合解析を行い、人種による違いも含め、SVD 所見とイベントの関連を解明する。

### 3. 研究の方法

**【デザイン】** 多施設共同前向き観察研究 (国内 51 施設)

**【対象者】** 脳血管障害や心血管病の発症・再発予防を目的に、抗血栓薬服用を開始または継続す

る患者で、定められた撮影条件での脳 MRI 撮影が可能な患者。

【対象薬】アスピリン、シロスタゾール、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル、チカグレロルを含む経口抗血小板薬。ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンを含む経口抗凝固薬。

【観察期間】最長2年間（登録2年後、死亡、出血イベント発症または同意撤回のいずれか早い時点まで）。登録時、3か月後、6か月後、以後6か月毎に調査する。

【調査方法】セキュリティーが確保されたWEB上にデータベースを構築する。追跡調査は外来ないし入院での診察、あるいは電話・手紙等での聴取によって行う。

#### 【主要調査項目】

1. 登録時：抗血栓薬関連出血の危険因子やリスクスコアを可能な限り網羅する。MRI 画像情報を収集し、画像判定委員会による中央判定を行う。経口抗血栓薬の種類・投与方法（単剤、併用）・用量と、登録時点での血液・尿検査データを収集する。
2. 追跡時：生存の有無（死亡の場合は死因）／抗血栓薬の種類・投与方法・用量／血圧、脈拍／血算、肝腎機能、PT-INR／出血・虚血イベントの有無
3. 出血イベントの詳細：発生日時／イベント内容（頭蓋内、消化管、その他）／病型が脳出血の場合：NIHSS／発症時 PT-INR、APTT ／イベント後の抗血栓薬の中止・変更とその内容／抗凝固薬の拮抗の有無とその内容／抗血栓薬の再開と再開日
4. 虚血イベントとその詳細：発生日時／イベント内容（頭蓋内、頭蓋外）／病型が脳梗塞の場合：NIHSS／発症時 PT-INR、APTT／イベント後の抗血栓薬の変更の有無とその内容

【主要評価項目】国際血栓止血学会分類による大出血

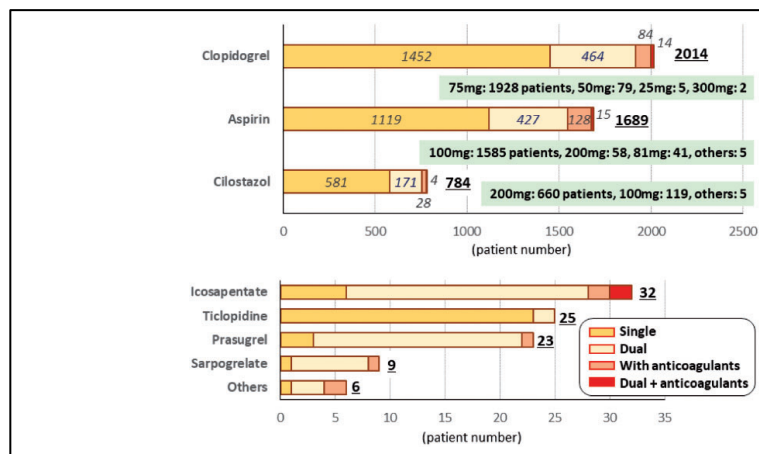
【副次評価項目】臨床的に重要な非大出血、虚血イベント

#### 4. 研究成果

(1) ベースラインの臨床情報の解析 (Takagi M, Tanaka K, Miwa K, et al. The bleeding with antithrombotic therapy 2: Rationale, design, and baseline characteristics of the participants. Eur Stroke J 2020;5:423)

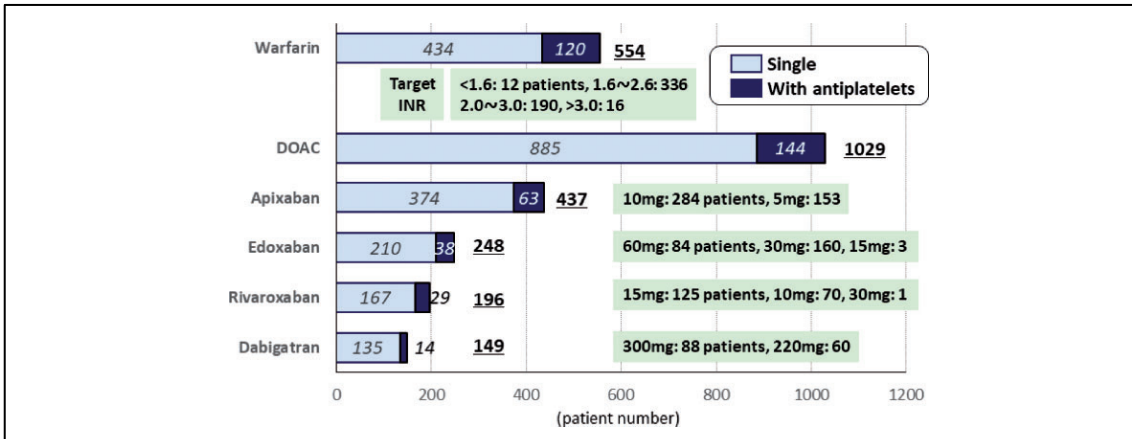
2016年10月から2019年3月までに、5,306人の患者（71.7±11.2歳、女性1,762人）が登録された。頭蓋内出血の既往は181人（3.4%）、抗血栓療法を必要とする脳血管障害（無症候性を含む）は5,006人（94.3%）、心房細動は1,061人（20.0%）に記録されていた。登録時、3,726人（70.2%）が抗

図1：抗血小板薬



血小板薬のみを服用し、そのうち551人（10.4%）が抗血小板薬を2剤併用、1,317人（24.8%）が抗凝固薬のみを服用、残りの263人（5.0%）が抗凝固薬と抗血小板薬の療法を服用していた。抗血小板薬の代表的な薬剤はクロピドグレル（2,014人）、抗血小板薬の二剤併用としてはクロピドグレル+アスピリン（362人）が最も多かった（図1）。直接経口抗凝固薬の使用（1,029人、19.4%）は、ワルファリンの使用（554人、10.4%）を上回っていた（図2）。本研究により、臨

図 2 : 抗凝固薬



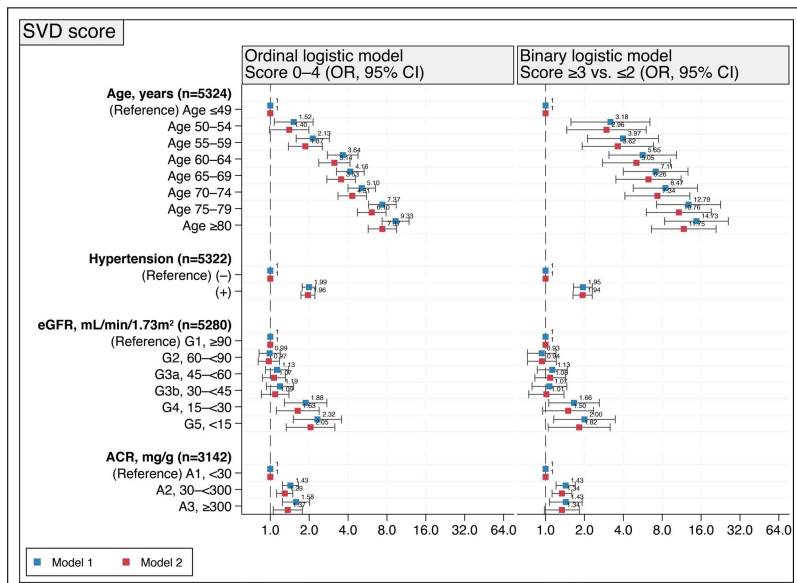
床現場における経口抗血栓療法関連の出血の発生率や、脳小血管病やその他バイオマーカーと出血との関連が明らかになることが期待された。

(2) アルブミン尿と推算糸球体濾過量低下が、脳小血管病の重症度と関連することを示した  
 (Tanaka K, Miwa K, Takagi M, et al. Increased Cerebral Small Vessel Disease Burden With Renal Dysfunction and Albuminuria in Patients Taking Antithrombotic Agents: The Bleeding With Antithrombotic Therapy 2. 2022;11:e024749)

BAT2 のベースラインデータを用いて、経口抗血栓薬服用患者における脳小血管病 (SVD) 負荷と腎機能障害およびアルブミン尿との関連を調査した。登録時の頭部 MRI 画像を中央放射線診断委員会が読影し、脳微小出血、白質高信号、大脳皮質基底核血管周囲腔拡大、ラクナについて評価した結果から、total SVD score を算出した (範囲 0~4)。多変量解析の調整因子には、年齢、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、飲酒、推定糸球体濾過量 (eGFR) を含めた。5,324 例 (女性 1,762 例、年齢中央値 73 歳) のうち、4,797 例 (90.1%) が脳卒中の二次予防目的で経口抗血栓薬を服用していた。脳微小出血は 32.7%、高度白質高信号は 51.8%、重度の基底核血管周囲腔は 38.9%、ラクナは 59.4%にみられた。Total SVD スコアの中央値は 2 であった。eGFR カテゴリーG1 (eGFR  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) と比較して、SVD スコア増加の調整オッズ比はカテゴリーG4 (eGFR 15~<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) で 1.63 (95%CI 1.11-2.39)、G5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) で 2.05 (95%CI 1.33-3.16) だった。

尿中アルブミン/クレアチニン比 (ACR) カテゴリーA1 (ACR <30mg/g) と比較した場合の SVD スコア増加の調整オッズ比は、カテゴリーA2 (ACR 30~<300mg/g) で 1.29 (95% CI 1.12-1.49)、A3 (ACR  $\geq 300$ mg/g) で 1.37 (95% CI 1.05-1.77) であった (図 3)。主に脳卒中

図 3 : 脳 SVD 重症度のリスク因子に関する多変量解析の結果

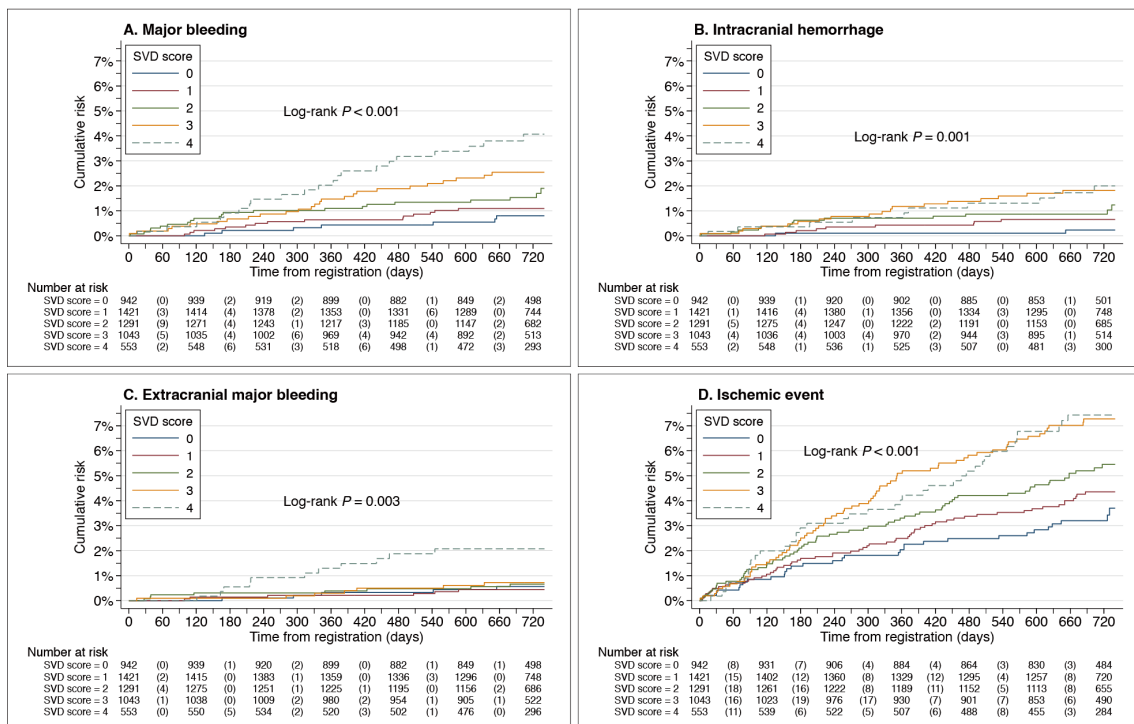


二次予防を目的として経口抗血栓薬を要する患者において、eGFRの低下とアルブミン尿の両方が脳SVDの重症度増加と独立して関連していた。

**(3) 脳小血管病が抗血栓療法中の出血リスクに与える影響を解明 (International Stroke Conference 2023 で口演。Annals of Neurology に投稿し、査読中)**

脳小血管病 (SVD) の重症度が抗血栓療法関連出血リスクに与える影響を調査した。2016 年-2019 年に、経口抗血小板薬または抗凝固薬を内服している脳血管または心血管疾患患者を全国 52 施設で前向きに登録した。登録時、事前指定条件下で脳 MRI を全例で撮影し、中央放射線診断委員会が判定した脳微小出血、ラクナ、白質病変、血管周囲腔拡大から total SVD score (範囲 0-4) を算出した。追跡期間は 2 年間で主要アウトカムを大出血とし、副次アウトカムには各身体部位の出血と虚血イベントを含めた。SVD score に応じたイベントリスクを多変量 Cox 比例ハザードモデルで推定した。解析対象となった 5,250 例 (女性 1,736 例, 年齢中央値 73 歳, 追跡期間 9,933 人年) のうち、登録時に 3,948 例が抗血小板薬を、1,565 例が抗凝固薬を内服していた。Total SVD score 中央値は 2 (四分位範囲 1-3) であった。SVD score が 1 増加すると、大出血(調整ハザード比[aHR] 1.55, 95%信頼区間[CI] 1.29-1.85)と頭蓋内出血(aHR 1.61, 95%CI 1.28-2.03)のリスクが有意に上昇した。SVD score 4 では 0 と比較して、頭蓋外大出血(aHR 3.43, 95%CI 1.13-10.38)および消化管出血(aHR 2.54, 95%CI 1.02-6.35)も有意に増加した。以上から、total SVD score は抗血栓療法中の頭蓋内出血の予測因子であり、頭蓋外出血のリスク因子となる可能性も示唆された (図 4)。抗血栓療法を安全に実施するためのマーカーとして、脳 SVD のより広い臨床的意義が示唆された。

**図 4 : Total SVD score 別の(A)大出血、(B)頭蓋内出血、(C)頭蓋外大出血、(D)虚血イベントの Kaplan-Meier estimates**





5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tanaka Kanta, Miwa Kaori, Takagi Masahito, Sasaki Makoto, Yakushiji Yusuke, Kudo Kohsuke, Shiozawa Masayuki, Tanaka Jun, Nishihara Masashi, Yamaguchi Yoshitaka, Fujita Kyohei, Honda Yuko, Kawano Hiroyuki, Ide Toshihiro, Yoshimura Sohei, Koga Masatoshi, Hirano Teruyuki, Toyoda Kazunori	4. 巻 11
2. 論文標題 Increased Cerebral Small Vessel Disease Burden With Renal Dysfunction and Albuminuria in Patients Taking Antithrombotic Agents: The Bleeding With Antithrombotic Therapy 2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e024749
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.121.024749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takagi M, Tanaka K, Miwa K, Sasaki M, Koga M, Hirano T, Kamiyama K, Yagita Y, Nagakane Y, Hoshino H, Terasaki T, Yakushiji Y, Kudo K, Ihara M, Yoshimura S, Yamaguchi Y, Shiozawa M, Toyoda K	4. 巻 5
2. 論文標題 The bleeding with antithrombotic therapy study 2: Rationale, design, and baseline characteristics of the participants	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Stroke Journal	6. 最初と最後の頁 423-431
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/2396987320960618	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件／うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Tanaka K, Miwa K, Takagi M, et al.
2. 発表標題 Increased cerebral small vessel disease burden with renal dysfunction and albuminuria: the BAT2
3. 学会等名 The 10th Korea-Japan Joint Stroke Conference（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tanaka K, Miwa K, Koga M, et al.
2. 発表標題 Cerebral Small Vessel Disease Burden For Bleeding Risk During Antithrombotic Therapy -BAT2-
3. 学会等名 International Stroke Conference 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中寛大、三輪佳織、吉村壮平、古賀政利、豊田一則
2. 発表標題 Type 1 SVD (細動脈硬化症)と抗血栓療法
3. 学会等名 Stroke 2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中寛大
2. 発表標題 Total SVD scoreと抗血栓薬関連出血リスク
3. 学会等名 第32回日本脳ドック学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshimura S, Tanaka K, Miwa K, et al.
2. 発表標題 Long-term Risk of Bleeding Events in Patients Taking Antithrombotic Agents for Cerebrovascular or Cardiovascular Diseases
3. 学会等名 9th European Stroke Organization Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miwa K, Tanaka K, Tanaka K, et al.
2. 発表標題 Imaging-based risk scores for predicting major bleeding in patients taking antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Tehrapy study 2
3. 学会等名 9th European Stroke Organization Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------