

## 臨床研究

# 虚血性脳卒中入院患者の発症後3年間の 脳卒中再発および死亡に関する検討： DOACとDAPT普及後の実態

京都第二赤十字病院 脳神経内科

永金 義成 田中瑛次郎 山田 丈弘  
芦田 真士 小椋 史織 前園 恵子  
小島 雄太 中島 大輔 北大路隆正  
山本 康正

**要旨：**直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）と抗血小板薬2剤併用療法（DAPT）普及後の脳梗塞患者の脳卒中再発および死亡の実態を調査するため、2014年4月から2015年3月に脳梗塞または一過性脳虚血発作で当科に入院した連続371例（男性209例，平均74歳）を3年間追跡した（追跡率93%，平均追跡期間905日）。追跡期間中に78例が死亡し（カプラン・マイヤー法による累積死亡率：3ヶ月4%，1年10%，2年17%，3年22%），死因は，脳卒中よりも悪性腫瘍，心疾患，呼吸器疾患が多かった。脳卒中再発は48例（脳梗塞44例，脳内出血4例）に認め（累積脳卒中再発率：3ヶ月7%，1年10%，2年12%，3年14%），発症後1年目までの再発が多かった。

**Key words：**脳卒中再発，直接作用型経口抗凝固薬（DOAC），抗血小板薬2剤併用療法（DAPT）

## はじめに

脳梗塞患者の脳卒中再発率は，健康成人に比べてはるかに高く，システマティックレビューでは累積再発率は1年で11%，5年で26%，10年で39%と報告されている<sup>1)</sup>。一方，脳卒中再発予防における抗血栓療法の有効性に関するエビデンスが蓄積されつつあり，抗血小板療法であるアスピリンは非心原性脳梗塞患者の脳卒中再発を19%減少し<sup>2)</sup>，抗凝固療法であるワルファリンは非弁膜症性心房細動を有する脳梗塞患者の脳卒中再発を64%減少する<sup>3)</sup>ことから，抗血栓療法は脳卒中再発予防に強く推奨されている<sup>4)</sup>。さらに近年，抗凝固療法では直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）がワルファリンよりも有効かつ安全であることが示され<sup>5)</sup>，抗血小板療法ではアスピリンとクロピドグレルの併用療法（DAPT）の有効性を示す結果が報告されるなど<sup>6)</sup>，脳卒中再発予防における抗血栓療法は改良されつつある。こう

した抗血栓療法は，危険因子の管理とともに行う必要があり，特に降圧療法は，脳卒中再発を約30%減少するとされる<sup>7)</sup>。また，スタチンを用いた脂質管理は，非心原性脳梗塞の再発を20%抑制する<sup>8)</sup>。症候性頸動脈高度狭窄例に対しては，外科的治療（頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント留置術）が，内科的治療よりも脳卒中再発抑制効果が高い<sup>9)</sup>。

本研究では，上記のようなエビデンスに基づいた治療を複合的・長期的に行うことが脳梗塞患者の脳卒中再発を抑制する，という仮説のもと，DOACとDAPT普及後の脳卒中再発および死亡の実態を調査した。

## 方 法

2014年4月から2015年3月に発症7日以内の脳梗塞または一過性脳虚血発作（TIA）で入院した連続例を前向きに登録し，発症3ヶ月後，1年後，2年後，3年後の転帰を調査した。調査方法

は外来診察を原則とし、受診できない場合は、かかりつけ医への文書による問い合わせ、あるいは、患者本人や患者家族への電話調査により行った。転帰は、脳卒中再発・死亡の有無、再発脳卒中病型、死因、日常生活自立度（modified Rankin Scale：mRS）を評価項目とした。

脳梗塞は、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、穿通枝梗塞（branch atheromatous disease型梗塞とラクナ梗塞を含む）、その他の脳梗塞に分類した。TIAは、虚血による局所神経症状が24時間以内に消失したものとし、画像所見の有無は問わないものとする古典的定義を用いた。

累積死亡率、累積脳卒中再発率は、 Kaplan-Meier法を用いて算出した。解析には、 JMP<sup>®</sup> 10（SAS Institute Japan 株式会社）を使用した。

## 結 果

登録期間中に371例（男性209例、平均74歳；脳梗塞331例（心原性脳塞栓症96例、アテローム血栓性脳梗塞64例、穿通枝梗塞87例、その他の脳梗塞84例）、TIA40例）が入院した。病型別の臨床的特徴を表1に示す。心原性脳塞栓症は、高齢で、女性の頻度が高く、喫煙者が少なく、入院時重症度が高かった。入院期間は平均29日（中央値22日）で、TIAの入院期間が短かった。13例が入院中に死亡し、退院時生存358例中201例が自宅退院、157例が転院または施設入所した。旅行中の発症、あるいは転居などの理

由により、27例（男性13例、平均73歳）で3年間の追跡ができなかった（追跡率93%）。平均追跡期間は905日であった。

各調査時期の日常生活自立度（mRS）を図1に示す。追跡期間中に78例が死亡し、 Kaplan-Meier法による累積死亡率は、3ヶ月後4%、1年後10%、2年後17%、3年後22%であった。死因は、悪性腫瘍、心疾患、呼吸器疾患がそれぞれ約20%を占め、脳卒中による死亡は13%のみであった（表2）。病型別では心原性脳塞栓症、年齢別では90歳以上、発症前の日常生活自立度別では mRS $\geq$ 3で死亡率が高かった（図2）。

入院中死亡13例を除いた358例について、退院時の抗血栓薬を表3に示す。心原性脳塞栓症では97%に抗凝固薬が選択され、アテローム血栓性脳梗塞と穿通枝梗塞ではそれぞれ97%、98%に抗血小板薬が選択された。抗凝固薬ではDOACが心原性脳塞栓症の60%に、抗血小板薬ではDAPTがアテローム血栓性脳梗塞の60%に処方された。退院時に抗血栓薬を処方されなかった例は全体の2%のみであった。

頭・頸部動脈の閉塞性病変に対する外科的治療は13例（頸動脈ステント留置術10例、EC-ICバイパス術3例）に施行され、発症から外科的治療までの期間は平均47日であった。13例中3例では、入院中に脳梗塞を再発した後に外科的治療が行われた。

追跡期間中に脳卒中再発が48例に生じた。カ

表1 371例の臨床的特徴

	全体 n=371	心原性 脳塞栓症 n=96	アテローム 血栓性脳梗塞 n=64	穿通枝梗塞 n=87	その他の 脳梗塞 n=84	一過性 脳虚血発作 n=40
年齢, 歳	76(29-100)	82(60-97)	77(38-100)	74(47-94)	73(29-95)	70(42-88)
男性	209(56)	39(41)	43(67)	54(62)	46(55)	27(68)
高血圧症	300(81)	73(76)	59(92)	79(91)	59(70)	30(75)
糖尿病	96(26)	19(20)	23(36)	24(28)	22(26)	8(20)
脂質異常症	197(53)	44(46)	41(64)	47(54)	41(49)	24(60)
喫煙	142(38)	22(23)	30(47)	38(44)	39(46)	13(33)
脳卒中既往	53(14)	20(21)	4(6)	14(16)	10(12)	5(13)
発症前自立*	343(92)	79(82)	62(97)	82(94)	80(95)	40(100)
入院時NIHSS	3(0-37)	10(0-37)	3(0-27)	3(0-13)	3(0-37)	0(0-22)
入院期間, 日	22(1-553)	31(3-118)	29(10-131)	17(5-553)	21(1-81)	12(1-28)

NIHSS：National Institutes of Health Stroke Scale  
データは中央値（範囲）、または症例数（%）

\*modified Rankin Scale 0, 1, または2

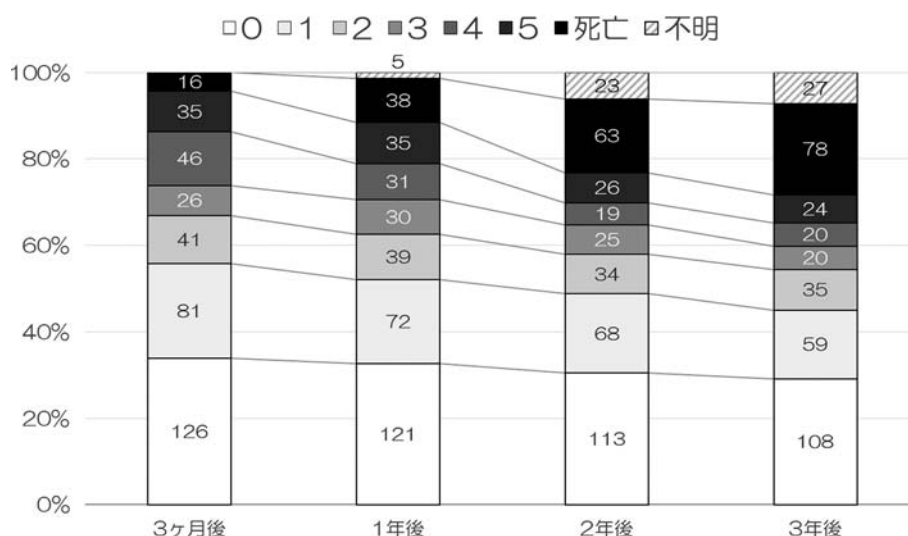


図1 各調査時期の日常生活自立度 (modified Rankin Scale : mRS)

脳梗塞発症後の日常生活自立 (mRS 0~2) の割合は、3ヶ月後の67%から3年後には54%に低下するが、生存者に占める割合はそれぞれ70%と69%でほぼ変化がない。

プラン・マイヤー法による累積再発率は、3ヶ月後7%、1年後10%、2年後12%、3年後14%であった (表4, 図3A)。再発時の病型は、脳梗塞

が多く (44例)、脳出血は4例のみであった。これら4例は、いずれも初回が心原性脳塞栓症であり、1例はrt-PA静注療法の翌日に脳内出血を発症し、他の3例は退院時に抗凝固薬 (1例は抗血小板薬と併用) を処方され、500日以上経過した後に脳出血を発症した (510日後, 567日後, 812日後)。初回の病型別では、アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症で再発が多かった (表4, 図3B)。心原性脳塞栓症は発症後1年以降も4~5%の再発率であったが、他の病型は1年目までの再発が多くを占め、特に一過性脳虚血発作は2例が急性期 (2日後と3日後) に再発したのみであった。退院時の薬剤別では、DOACが選択された心原性脳塞栓症51例中6例 (脳梗塞5

表2 発症3年以内の死亡78例の死因

死因	死亡数 (%)
悪性腫瘍	17 (22%)
心疾患	16 (21%)
呼吸器疾患*	15 (19%)
脳卒中	10 (13%)
老衰	5 (6%)
敗血症/多臓器不全	4 (5%)
その他	7 (9%)
不明	4 (5%)

\*肺癌は悪性腫瘍に分類

表3 退院時の抗血栓薬\*

	心原性脳塞栓症 n = 89	アテローム 血栓性脳梗塞 n = 63	穿通枝梗塞 n = 84	その他の脳梗塞 n = 82	一過性 脳虚血発作 n = 40
抗血小板薬	1 (1%)	57 (90%)	77 (92%)	53 (65%)	32 (80%)
DAPT	0	37 (59%)	12 (14%)	8 (10%)	13** (33%)
抗凝固薬	83 (93%)	2 (3%)	2 (2%)	21 (26%)	7 (18%)
ワルファリン	30 (34%)	2 (3%)	0	17 (21%)	1 (3%)
DOAC	51 (57%)	0	2 (2%)	4 (5%)	6 (15%)
抗血小板薬 + 抗凝固薬	3 (3%)	4 (6%)	5 (6%)	5 (6%)	0
なし	2 (2%)	0	0	3 (4%)	1 (3%)

DAPT : dual antiplatelet therapy, DOAC : direct oral anticoagulant  
データは症例数 (%)

\*入院中死亡13例を除く, \*\*1例は抗血小板薬3剤併用

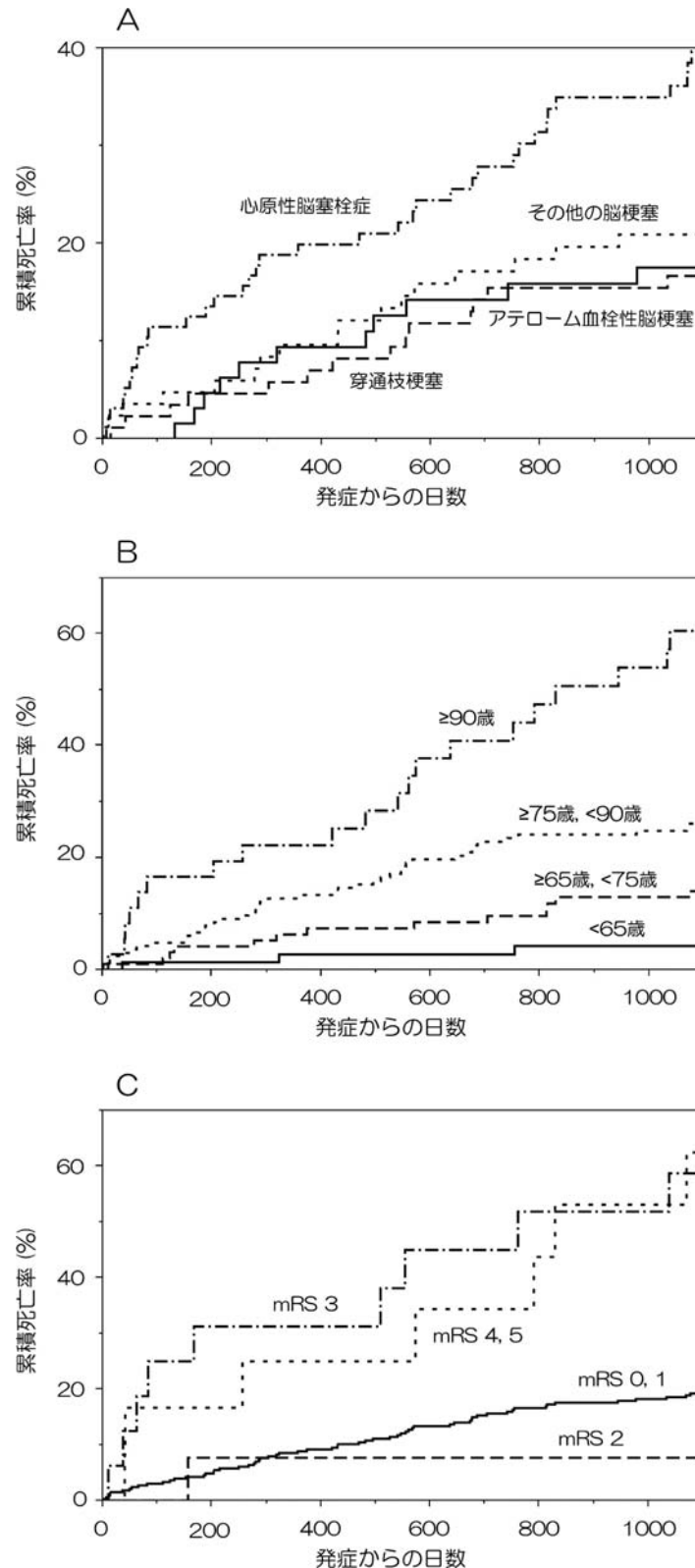


図2 累積死亡率 (A. 病型別, B. 年齢別, C. 発症前の日常生活自立度別)

Kaplan-Meier法による病型別の3年累積死亡率は、心原性脳塞栓症で高く(40%)、その他の脳梗塞(21%)、アテローム血栓性脳梗塞(18%)、ラクナ梗塞(17%)は同程度であった(A)。一過性脳虚血発作では死亡例を認めなかった。年齢別では、高齢になるにつれて死亡率が高く、90歳以上で61%、75歳以上90歳未満で26%、65歳以上75歳未満で14%、65歳未満で4%であった(B)。発症前の日常生活自立度別では、mRS $\geq$ 3で死亡率が高かった(mRS 4または5, 63%; 3, 59%; 2, 8%; 0または1, 22%) (C)。mRS: modified Rankin Scale.

表 4 脳卒中再発率

	全体 n=371	心原性 脳塞栓症 n=96	アテローム 血栓性脳梗塞 n=64	穿通枝梗塞 n=87	その他の脳梗塞 n=84	一過性 脳虚血発作 n=40
入院中	4.3	5.2	7.8	2.3	2.4	5.0
30日後	5.4(3.5-8.3)	5.2(2.2-11.9)	10.9(5.3-21.2)	3.5(1.1-10.2)	3.6(1.2-10.6)	5.0(1.3-17.9)
3ヶ月後	6.8(4.6-9.9)	5.2(2.2-11.9)	14.1(7.5-24.9)	7.0(3.2-14.7)	3.6(1.2-10.6)	5.0(1.3-17.9)
1年後	10.0(7.3-13.6)	10.0(5.3-18.2)	22.2(13.6-34.1)	8.2(4.0-16.2)	4.9(1.8-12.3)	5.0(1.3-17.9)
2年後	12.3(9.3-16.3)	14.4(8.3-23.8)	22.2(13.6-34.1)	11.0(5.8-19.8)	7.8(3.5-16.4)	5.0(1.3-17.9)
3年後	14.1(10.8-18.3)	19.3(11.8-29.8)	26.2(16.6-38.7)	11.0(5.8-19.8)	7.8(3.5-16.4)	5.0(1.3-17.9)

データはパーセント（95%信頼区間）を示す。30日以降の累積再発率はカプラン・マイヤー法により算出。

例，脳内出血1例），ワルファリンが選択された30例中2例（脳梗塞1例，脳内出血1例）に脳卒中再発を認めた。また，DAPTが選択されたアテローム血栓性脳梗塞37例中12例に再発（いずれも脳梗塞）を認めた。年齢別の3年累積再発率は，75歳以上90歳未満が最も高く，90歳以上が最も低かった（図3C）。

## 考 察

2014年度に脳梗塞または一過性脳虚血発作で当科に入院した患者の発症後3年間の転帰を示した。累積死亡率は22%であり，累積脳卒中再発率は14%であった。再発した脳卒中の9割が脳梗塞であった。退院時の抗凝固薬はワルファリンよりもDOACが選択されることが多く，アテローム血栓性脳梗塞では過半数にDAPTが選択されており，本研究の結果は，DOACとDAPT普及後の実態を表したものと言えるであろう。

かつて脳卒中は死亡率の高い疾患であり，わが国の死因の第一位であった。1975年から1981年に秋田県で登録された脳卒中レジストリによると，累積死亡率は1年で32%，2年で41%，3年で50%，5年で61%であった<sup>10)</sup>。その後，急性期治療の進歩により脳卒中死亡率は減少し，1999年から2000年にかけて登録された全国の多施設共同研究（J-MUSIC）では，1年累積死亡率は7%に低下しており<sup>11)</sup>，1998年から1999年にかけて栃木県で登録された脳卒中レジストリでは，5年累積死亡率は38%と報告されている<sup>12)</sup>。本研究での死亡率は，かつてほど高くはないものの，2000年ごろと同等と考えられ，DOACとDAPTの普及による死亡率の減少効果は少ないと考えら

れる。本研究では，過去の報告と同様に，心原性脳塞栓症，90歳以上の高齢者，発症前に介助が必要だった例で死亡率が高かったが，死因の中で脳卒中による死亡が少なかったことはDOACとDAPTの普及による効果かもしれない。なお，心原性脳塞栓症は，他の病型より高齢で，発症前に介助が必要だった例も多かったことから，今回の検討ではこれら個別の因子の影響を明らかにすることはできなかった。

脳卒中再発は，発症早期に多いとされ，発症48時間以内の脳梗塞が登録された全国の多施設共同研究（JSSRS）では，発症後30日以内の脳卒中再発率は4.9%であった<sup>13)</sup>。本研究でも発症早期の再発が多く（30日累積再発率5.4%），特に，アテローム血栓性脳梗塞の急性期から亜急性期にかけての再発が多かった。当科ではこのような再発リスクの高いアテローム血栓性脳梗塞やbranch atheromatous disease型梗塞に対して，アルガトロバン静注とDAPTを併用するスタチン併用多剤抗血栓療法（Multiple Antithrombotic therapy Combined with Statin：MACS）を行っているが<sup>14,15)</sup>，アテローム血栓性脳梗塞に対しては，外科的インターベンションも含めたより積極的な介入を入院直後から行う必要があると考えられる。

本研究の1年累積脳卒中再発率は過去の報告と同様の結果であった<sup>1,16-18)</sup>。発症後1年以降の脳卒中再発率は，年間2.6~7.6%といったこれまでの報告に比して<sup>17,19-22)</sup>，本研究では年間2%ずつで低かった。発症後1年以降の再発12例中6例は心原性脳塞栓症からの再発であり，うち3例は脳梗塞，3例は脳出血で再発した。亜急性期から慢性期の脳卒中再発予防には，抗血栓療法による脳

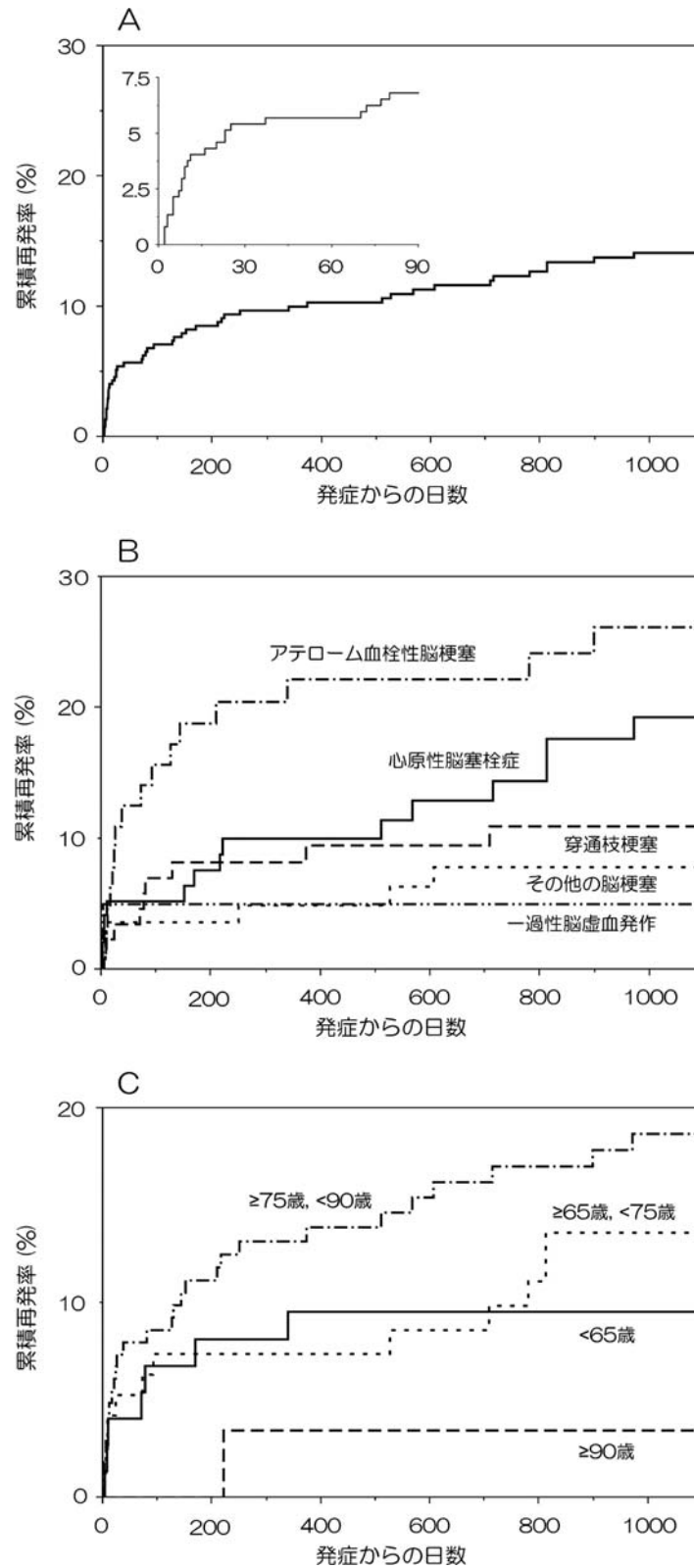


図3 累積脳卒中再発率 (A. 全体, B. 病型別, C. 年齢別)

発症後30日以内の再発が目立ち、カプラン・マイヤー法による累積再発率は、3ヶ月後7%、1年後10%、2年後12%、3年後14%であった(A)。病型別の3年累積再発率は、アテローム血栓性脳梗塞で高く(26%)、次いで心原性脳塞栓症(19%)、穿通枝梗塞(11%)、その他の脳梗塞(8%)、一過性脳虚血発作(5%)の順であった(B)。年齢別では、再発率の高い順に、75歳以上90歳未満(19%)、65歳以上75歳未満(14%)、65歳未満(10%)、90歳以上(3%)であった(C)。

出血リスクが累積してくるため、血圧管理を主体とした危険因子の管理や服薬アドヒアランスの向上（特に抗凝固療法中の場合）、さらには生活習慣の改善などがより重要となってくる。このため、当科では2015年7月から脳卒中再発予防外来を開設し、脳梗塞またはTIAで入院した患者を対象に、医師、看護師、薬剤師などの多職種チームによる長期再発予防に取り組んでいる<sup>23)</sup>。

## 結 語

DOAC と DAPT 普及後の脳卒中再発および死亡の実態を報告した。脳卒中死は減少したが、発症早期の脳卒中再発は依然として多く、特に急性期から亜急性期にかけてのアテローム血栓性脳梗塞の再発抑制と心原性脳塞栓症の長期脳卒中再発予防が課題である。

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 引 用 文 献

- 1) Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011; **42**: 1489-1494.
- 2) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; **373**: 1849-1860.
- 3) Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for Preventing Stroke in Patients With Nonrheumatic Atrial Fibrillation and a History of Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2004; **35**: 1782-1783.
- 4) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2015. 東京: 協和企画, 2015.
- 5) Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2017; **12**: 589-596.
- 6) Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018; **379**: 215-225.
- 7) Laxhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med* 2009; **2**: 30.
- 8) Milionis H, Ntaios G, Korompoki E, et al. Statin-based therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: A meta-analysis and critical overview. *Int J Stroke* 2019: 1747493019873594.
- 9) Morris DR, Ayabe K, Inoue T, et al. Evidence-Based Carotid Interventions for Stroke Prevention: State-of-the-art Review. *J Atheroscler Thromb* 2017; **24**: 373-387.
- 10) Kojima S, Omura T, Wakamatsu W, et al. Prognosis and disability of stroke patients after 5 years in Akita, Japan. *Stroke* 1990; **21**: 72-77.
- 11) Kimura K, Minematsu K, Kazui S, et al. Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2005; **19**: 171-178.
- 12) 今井明, 鈴木ひろみ, 渡辺晃紀, 他. 脳卒中患者の生命予後と死因の5年間にわたる観察研究: 栃木県の調査結果とアメリカの報告との比較. *脳卒中* 2010; **332**: 572-578.
- 13) Toyoda K, Okada Y, Kobayashi S. Early recurrence of ischemic stroke in Japanese patients: the Japan standard stroke registry study. *Cerebrovasc Dis* 2007; **24**: 289-295.
- 14) Yamamoto Y, Nagakane Y, Makino M, et al. Aggressive antiplatelet treatment for acute branch atheromatous disease type infarcts: a 12-year prospective study. *Int J Stroke* 2014; **9**: E8.
- 15) 永金義成, 田中瑛次郎, 芦田真士, 他. 急性期脳梗塞患者に対するアルガトロバン併用抗血小板薬2剤併用療法の安全性. *Brain Nerve* 2018; **70**: 557-562.
- 16) Soda T, Nakayasu H, Maeda M, et al. Stroke recurrence within the first year following cerebral infarction - Tottori University Lacunar Infarction Prognosis Study (TULIPS). *Acta Neurol Scand* 2004; **110**: 343-349.
- 17) 星野晴彦, 高木誠, 溝井令一, 他. 虚血性脳血管障害入院加療症例の長期脳血管障害再発に関する検討. *脳卒中* 2004; **26**: 349-356.
- 18) Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, et al. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005; **76**: 368-372.
- 19) Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, et al. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-

- ever stroke in the Perth Community Stroke Study. Stroke 2004; **35**: 731-735.
- 20) Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. Neurology 2010; **74**: 588-593.
- 21) Callaly E, Ni Chroinin D, Hannon N, et al. Rates, Predictors, and Outcomes of Early and Late Recurrence After Stroke: The North Dublin Population Stroke Study. Stroke 2016; **47**: 244-246.
- 22) Eriksson SE. Secondary prophylactic treatment and long-term prognosis after TIA and different subtypes of stroke. A 25-year follow-up hospital-based observational study. Brain Behav 2017; **7**: e00603.
- 23) テグラ 繭美. 脳卒中再発予防外来における認定看護師の役割. Brain Nursing 2016; **32**: 388-390.



## The three-year survival and recurrence after stroke in the era of direct oral anticoagulants and dual antiplatelet therapy

Department of Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospital  
Yoshinari Nagakane, Eijirou Tanaka, Takehiro Yamada, Shinji Ashida,  
Shiori Ogura, Keiko Maezono, Yuta Kojima, Daisuke Nakashima,  
Takamasa Kitaoji, Yasumasa Yamamoto

### Abstract

**Objective** : To investigate the long-term outcomes in stroke patients in the era of the widespread availability of direct oral anticoagulants (DOACs) and dual antiplatelet therapy (DAPT).

**Methods** : Between April 2014 and March 2015, consecutive patients admitted to our department due to ischemic stroke or TIA within seven days of onset were prospectively enrolled and followed up annually until three years after the index stroke. The outcome measures were any cause of death and stroke recurrence. Ischemic stroke subtypes were classified into four categories : cardioembolism (CE), large-artery atherosclerosis (LAA), small-artery occlusion (SAO), other causes (OC).

**Results** : A total of 371 patients (209 men ; mean age, 74 years ; CE 96, LAA 64, SAO 87, OC 84, and TIA 40) were studied. The outcomes at 3 years after stroke were available for 93% of patients, and the mean follow-up period was 905 days. The cumulative mortality at 3 months and 1, 2, and 3 years after the index stroke was 4%, 10%, 17%, and 22%, respectively. Major causes of death were neoplasms, heart diseases, and respiratory diseases. Among the 358 stroke survivors at discharge, 97% (60% for DOACs) of CE patients were discharged on anticoagulation, while 97% (60% for DAPT) of LAA and 98% (14% for DAPT) of SAO patients were discharged on antiplatelet therapy. Recurrent stroke occurred in 48 patients (44 ischemic, 4 hemorrhagic), and the cumulative risk of stroke recurrence at 3 months and 1, 2, and 3 years was 7%, 10%, 12%, and 14%, respectively.

**Conclusions** : One-fifth of stroke patients died within three years of stroke onset, mainly due to non-stroke related diseases. The risk of stroke recurrence was higher from the sub-acute phase to one year after stroke onset.

**Key words** : stroke recurrence, direct oral anticoagulant (DOAC), dual antiplatelet therapy (DAPT)