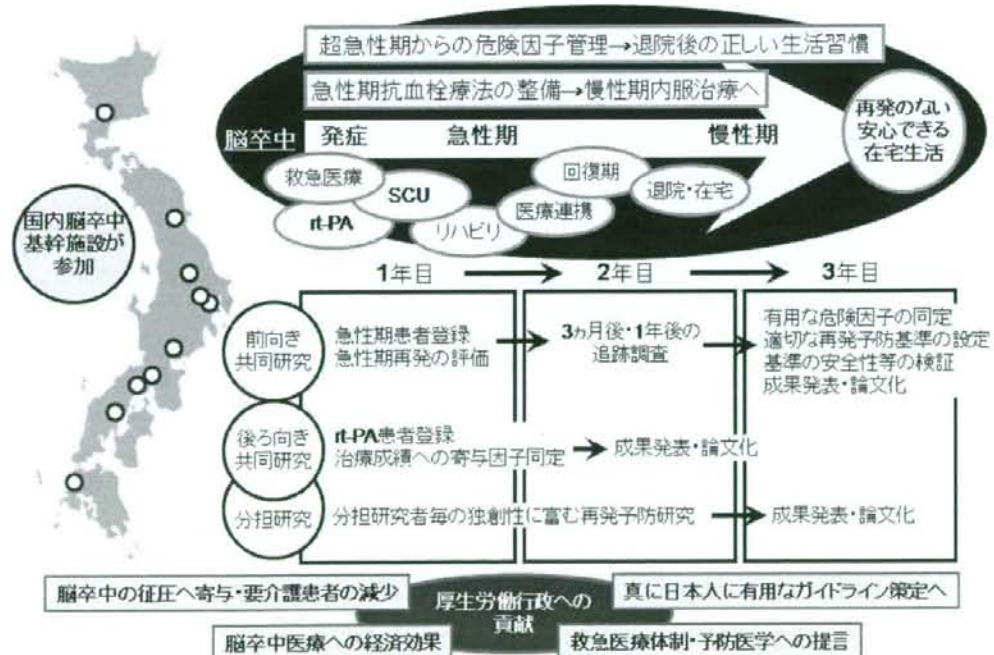


出席者（敬称略）

		5/15 出席	5/16 出席
自治医科大学 循環器内科	苅尾 七臣	○	
中村記念病院 脳神経外科	中川原 謙二		○
広南病院 脳血管内科	古井 英介		○
杏林大学 脳神経外科	塩川 芳昭	-	
杏林大学 脳卒中センター	西山 和利(代理)	○	
聖マリアンナ医科大学 神経内科	長谷川 泰弘	○	
	秋山 久尚	○	
(国)名古屋医療センター 神経内科	奥田 聡	-	
	野田 智子(代理)	○	
神戸市立医療センター中央市民病院 脳卒中センター	山上 宏		○
川崎医科大学 脳卒中医学	木村 和美	○	
	芝崎 謙作	○	
(国)九州医療センター 脳血管内科	岡田 靖		○
厚生労働省	渡 路子	○	
オブザーバー	峰松 一夫	○	
事務局	豊田 一則	○	○
	古賀 政利	○	○
	徳永 梓 (担当秘書)	○	○



平成20年度厚生労働科学研究(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)

「わが国における脳卒中再発予防のための
急性期内科治療戦略の確立に関する研究」

[H20 - 循環器等(生習) - 一般 - 019、主任研究者 豊田 一則]

平成 20 年度 第 1 回班会議(キックオフミーティング)

日時 2008/5/15(木曜)、5/16(金曜) 12:00～

場所 パシフィコ横浜会議センター 2 階 211 会議室

議事録

参加者(敬称略、順不同):

5/15 荻尾七臣、長谷川泰弘、秋山久尚、木村和美、芝崎謙作、西山和利、野田智子、峰松一夫、古賀政利、徳永梓、豊田一則

5/16 中川原譲二、岡田靖、古井英介、山上宏、峰松一夫、古賀政利、徳永梓、豊田一則

欠席者: 厚生労働省健康局 生活習慣病対策室 室長補佐 渡 路子

1. 挨拶および研究班の概要について(主任研究者 豊田 一則)

今日の班会議の目的は、班員の顔合わせと、本班研究の目的と概要を再確認することである。

脳卒中は再発が多い疾患である。再発予防には、危険因子の管理と抗血栓療法(内科治療)と CEA や CAS、バイパス療法などの外科治療がある。慢性期のみではなく、急性期の管理法を確立する必要がある。

本研究の目的は、

- ✓ 慢性期脳卒中への再発予防法のエビデンスが欧米を中心に集積されつつあるが、日本人は脳卒中の特質や至適薬物投与量などが欧米人と異なり、独自の予防法を確立する必要がある。
- ✓ 超急性期～急性期は治療介入による予後改善効果をもっとも期待される時期であるが、同時期の危険因子管理の意義は国内外のいずれにおいても明らかでない。
- ✓ 国内各地域を代表する脳卒中基幹 10 施設による多施設共同研究を行い、超急性期からの危険因子管理・抗血栓療法の有効性と安全性を検証する。
- ✓ 高血圧や脂質・糖代謝異常等の古典的危険因子に加え、メタボリック症候群や慢性腎臓病など近年注目される危険因子、その他の急性期バイタルサインや血液学的データと患者予後、再発予防との関連を解明する。
- ✓ わが国の急性期抗血栓療法は標準化されておらず、施設間で適用基準が大きく異なる。急性期抗血栓療法の実態を調べ、予後との関連を解明する。

本研究の期待される成果は、

- ✓ 脳卒中急性期治療を改善して患者予後を改善することで、要介護患者を減らし、国民の厚生に寄与する。国民病である脳卒中の征圧に大きく貢献できる。
- ✓ バイタルサインや血液学的データの測定とその急性期管理は、通常高額な診療費を要さず、かつ患者予後の向上に寄与できれば、大きな医療経済効果が見込まれる。
- ✓ 真に日本人に有用な再発予防法として、わが国のガイドラインに掲載できる。
- ✓ バイタルサインの適切な評価と管理法を確立することで、救急救命士の対応や救急医療体制を変革させる。
- ✓ 急性期危険因子の実態は、脳卒中発症前の危険因子管理状況と関連することが多く、本研究の成果を脳卒中予防医学に応用できる。
- ✓ 本試験は主に観察研究を目指す。この成果に基づいて大規模な前向き治療介入試験を企画する端緒となる。同じく、今後の脳卒中再発予防のための国際共同研究にわが国の施設が参加する端緒となる。

この中でも、特に急性期の血圧管理に関する研究を行う予定である。

各分担研究者、研究協力者の自己紹介（敬称略、順不同）

長谷川泰弘

秋山久尚（chronic kidney disease : CKD との関連に興味がある。）

苜尾七臣（血圧、HbA1c や、それらの変動などに興味がある。介入するかを検討必要。）

西山和利（脳外科と良好なチーム医療を行っている。）

木村和美（経頭蓋ドブラの微小栓子信号や brain natriuretic peptide : BNP が重要。）

芝崎謙作

野田智子

中川原譲二（急性期危険因子の管理から転帰までは非常に興味があるところ。）

岡田靖（日本からの再発予防、急性期管理に関するデータが重要。）

山上宏

古井英介

古賀政利

徳永梓

峰松一夫（オブザーバー）

2. 分担研究（主任研究者 豊田 一則）

- ✓ 急性期脳卒中の血圧日内変動と夜間低酸素血症との関連および抗血栓療法に及ぼす影響（苜尾）
- ✓ 後ろ向きデータベースを用いた脳卒中再発症例の登録時・再発時病型の差異とその要因（中川原）

- ✓ 超急性期脳血管内治療症例への再発抑止に関する検討、再発予防のための医療連携の推進（古井）
 - ✓ 脳出血ハイリスク群を抽出する画像診断法の開発、急性期心原性脳塞栓症の再発抑止や進行型脳卒中中の進行抑止（塩川）
 - ✓ 進行型脳卒中への新たな治療戦略としての炎症の関与（長谷川）
 - ✓ アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬やスタチンの脳卒中急性期投与による脳保護効果（奥田）
 - ✓ rt-PA 静注療法非適応の超急性期脳梗塞患者に対する脳血管内治療の現状と予後（山上）
 - ✓ 危険因子となるバイオマーカーとしてのBNPの意義（木村）
 - ✓ マイナーストローク（入院時NIHSSスコア7以下）の急性期治療と予後（岡田）
- 研究申請書に記載した分担研究を進めることで問題があれば、研究内容を変更することも可能である。また、分担研究の内容を全体の前向き研究にすることも検討可能である。各分担研究者が判断して、研究を進めていくこと。

3. 後ろ向き共同研究の内容（主任研究者 豊田 一則）

『rt-PA 静注療法施行患者への急性期危険因子管理・後続抗血栓療法の実態と治療成績との関連』

早い時期にある程度の結果を出す必要があり、後ろ向き研究を1つ行う。

後ろ向き研究は申請書に記載した rt-PA 静注療法施行した患者に関する研究を行うことになった。

これまでの報告どおり、国立循環器病センターの rt-PA 静注療法の検討でも、主幹動脈での閉塞や、血圧高値、高血糖があることなどが治療抵抗性や、転帰不良と関連していることがわかった。どの時点での血圧が重要か（苺尾）など興味深い。

認可から2年間で全国8334例に rt-PA 静注療法が行われているが、その430例（5%）が本研究の登録施設で行われている。データの登録期間は本年9月までを予定している。

登録データの多くは、平成17年から行われた rt-PA 使用全例登録調査と内容が重なる。この登録したデータを製薬会社から各施設に返却いただくことが可能なので、返却されたデータを事務局で集めることを予定している。調査票をコピーとして集めるのか、電子データとして集めるのかはこれから調整が必要である。この手続きに問題がないか今後も慎重な検討をしてゆく。まず、どの程度項目が埋められているかをチェックして、対応を検討する。

追加データは、メタボリック症候群（MetS）、CKD、脈拍、体温、動脈血酸素濃度、血糖、HbA1c、LDLC、CRP、Cr、発症前の降圧薬、スタチン、血糖降下薬（インスリン含む、岡田）、来院時間（onset to door time と door to needle time）、4~6時間間隔

の急性期血圧、急性期治療の詳細、1週間後のNIHSS、血管病発症の有無などである。また、3時間以内に来院した脳梗塞患者のうちの治療を受けた割合や、投与しなかった患者の理由なども調査したい。MetSに関しては腹囲のデータがない(山上)。動脈血酸素飽和度は経皮測定で可能か(山上)。経皮測定で可能です(豊田)。血液検査データは投与直前のみを使用するのか(山上)。HbA1cやLDLCは可能な段階で施行ということにする(豊田)。

各分担研究者が発表できる内容を組み入れて研究を進めていくことが大切でしょう(峰松)。

研究対象者の合意に関してだが、疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日全部改訂)では、以下のようになっている。

倫理審査委員会は、インフォームド・コンセント等の方法について、簡略化若しくは免除を行い、又は原則と異なる方法によることを認めるときは、当該疫学研究が次のすべての要件を満たすよう留意すること。

- ① 当該疫学研究が、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと。
- ② 当該方法によることが、研究対象者の不利益とならないこと。
- ③ 当該方法によらなければ、實際上、当該疫学研究を実施できず、又は当該疫学研究の価値を著しく損ねること。
- ④ 適切な場合には、常に、次のいずれかの措置が講じられること。
 - (ア) 研究対象者が含まれる集団に対し、資料の収集・利用の目的及び内容を、その方法も含めて広報すること。
 - (イ) できるだけ早い時期に、研究対象者に事後的説明(集団に対するものも可)を与えること。
 - (ウ) 長期間にわたって継続的に資料が収集又は利用される場合には、社会に、その実情を、資料の収集又は利用の目的及び方法も含めて広報し、社会へ周知される努力を払うこと。
- ⑤ 当該疫学研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること。

本研究は、この5項目を満たすと考える。よって、本研究の内容、データの使用法や問題のある対象者からの問い合わせに関して、施設やホームページなどに掲示することで対応可能と思われる。国立循環器病センターの担当部署(政策医療課)からはこの対応で問題ないとの返答を得た。

各施設の倫理委員会が文書同意を求める場合には、対応するので連絡をお願いする。rt-PAに関しては、国際的には標準治療として確立しているものの、アジア人特有の特徴を示すデータを示せれば、それを英語論文として公表することは非常に重要である。→日本のように綿密な画像診断等を行って診療している国は少なく、発表の意義がある(峰松)。

参加施設のほとんどがMRIを撮影しているが(木村、西山、野田、中川原、古井、山

上、岡田)、聖マリアンナ医科大学はCTのみでrt-PA 静注療法を行っている(長谷川)。自治医科大学は不明である(荻尾)。

1週間後のNIHSSは多くの施設で行っていないので、ワークシートに残すが必要項目としない。3ヵ月予後はフォローアップできているようだ。NIHSS 評価時の血圧などの評価はどうか(荻尾)。日本の北から南までの施設を含むので、季節性、地域性などを検討したらどうか。気温、湿度まで調べるとおもしろいかもしれない(荻尾)。予後を決める大きな因子は閉塞血管なので、エコーやMRAの情報を入れる(木村)。エコーは川崎医科大学と杏林大学などでは行っている。病巣の大きさをDWIのASPECTスコアで評価して入れる(木村)。右左シャントも加えてはどうか(木村)。急性期の右左シャントまでは評価している施設が多くないので難しいのではないかと(豊田)。

各製薬メーカーに登録データを返却いただく文章(要望書)を事務局で用意するので、対応よろしく願います。

もちろん脱落データの追加は問題ない。

データの登録はファイルメーカーを使用する予定である。UMINもあるが申請から開始まで3-4ヵ月程度必要なので、デジタル媒体でやりとりすることを予定している。今後、事務局でワークシート、倫理委員会申請書などを作成して再度連絡する。

本研究の成果としては、基幹病院では治療実態や治療成績を示すことや、初期バイタルサインの治療成績への影響を示すことなどが可能と予想される。

4. 前向き共同研究に関する意見交換(主任研究者 豊田 一則)

前向き研究に関して、まだ内容は決定していない。

脳卒中の危険因子およびその候補因子を調べるとか、抗血栓療法の評価などが考えられる。

研究のキーワードとして、24時間以内/3日以内、血圧を中心とした急性期のバイタルサイン、エンドポイントとして3ヵ月後/1年後の予後や再発の有無、さらには介入か/観察かが重要と考えている。

現在の脳卒中学会のガイドラインでは、急性期脳梗塞の場合には収縮期血圧 220mmHg、拡張期血圧 130mmHg 以上が持続する場合や動脈解離、急性心筋梗塞、心不全、腎不全などを合併している場合に限り、慎重な降圧療法が推奨される。また、血栓溶解療法を予定する患者では、収縮期血圧 180mmHg、拡張期血圧 105mmHg 以上の場合に静脈投与による降圧療法が推奨される。急性期脳出血に関しては、収縮期血圧>180mmHg、拡張期血圧>105mmHg、平均血圧>130mmHgのいずれかの状態が20分以上継続している場合には降圧を開始すべきとされる。

ACCESS 試験では、カンデサルタンを用いた急性期からの降圧により、死亡や血管病発症が48%減少することが示された。九州医療センターのデータでは、急性期脳梗塞患者の11%に血圧高値を認め、これを予測する因子としてHbA1c 高値、Cr 高値、頭蓋内動

脈狭窄が独立して関連していた。血圧が高い群にはラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞が多く含まれた。現在、他の研究（H20年度科学研究費補助金 基盤C）で、急性期脳梗塞患者の血圧をABPMで評価中である。なお、ABPMは本年4月から保険診療として認められていますので比較的検査しやすくなるかもしれない。

急性期脳出血の降圧に関しては、INTERACT、ATACH、SCAST、ENOSなどの国際的な臨床研究が進行中である。可能ならば、国際的な研究への参加も検討が必要である。

国立循環器病センターと九州医療センターの観察研究のデータでは、急性期脳出血患者のうち入院24時間以内の収縮期血圧<138mmHgに降圧できた群は、他の血圧が高い群よりも有意に転帰が良好であった。

介入研究ができるかももう少し検討する必要がある。

杏林大学では、全例正常血圧を目標に降圧をしているのでそのデータを提示することは可能である（西山）。

脳出血の降圧に頻用されている可能性のあるニカルジピンは、基本的に止血が完成していない脳出血には使用禁忌とされているので、この薬剤を介入に使用するのには問題があるかもしれない。しかし、多剤の中から選択して、その中の1つがニカルジピンとする場合は問題がないかもしれない。この研究で、ニカルジピンの安全性を示すことが出来ればよい（峰松）。米国で使用されているラベタロールを導入するなどを検討してもよい（峰松）。ニカルジピンを何故止血が完成していない時期に使用していけないかは、かなり古いデータに基づくものでエビデンスもないのではないかと（木村、長谷川、峰松）。中村記念病院では脳出血の降圧に、ミリスロール静注とアテレック（シルニジピン）粉末の内服を用いている（中川原）。ヘルベッサも時に使用している（中川原）。ニトプロはどうか（山上）。あれは下がりすぎて使いにくい（岡田）。是非、介入研究を行いたい（山上）。症例数を集めれば介入でなくて良い（岡田）。

脳梗塞よりも脳出血の方が、実現性が高いかもしれない。

まずは、参加施設を含め、国内施設の脳出血急性期の降圧治療現状（静注薬種類など）を、広くアンケートで調べることにする。

以上を検討して今後研究内容を決定していく。

5. 事務連絡（主任研究者 豊田 一則）

➤ 平成20年度の予定

- ✓ 5月 キックオフミーティング（第1回班会議）
- ✓ 6月頃 補助金の受領
- ✓ 6月 後ろ向き共同研究計画書・申請書の作成、倫理委員会等申請手続きの開始
メールで詳細を決める

- ✓ 8～9月 第2回班会議：後ろ向き共同研究の進行状況確認、
前向き共同研究の内容に関する検討
- ✓ 10月 前向き共同研究計画書・申請書の作成、倫理委員会等申請手続きの
開始
- ✓ 1月 (10月へ変更、木村) 後ろ向き共同研究のデータ提出
- ✓ 1月 継続申請に係る研究計画書の作成・提出
- ✓ 1～2月 第3回班会議：後ろ向き共同研究集計結果の報告、
前向き共同研究の進行状況確認
- ✓ 2月 中間評価委員会
- ✓ 4月 事業実績報告書および研究報告書の作成・提出

6. 第2回班会議の日程・場所（主任研究者 豊田 一則）

8/8、8/9、8/15、8/16、8/22、8/23、8/29、9/12、9/13、9/19 から調整
時間帯は14時～17時

大阪で開催する場合は国立循環器病センター、東京では杏林大学、東横病院など
で調整

※比較的遠方の中川原先生、古井先生が大阪開催を希望されたので、次回は大阪
開催の可能性が高いです。

7. 厚生労働科学研究費事務処理について（事務局 徳永 梓）

事務処理などで不明な点は、徳永まで連絡をお願いします。

分担研究者以外に連絡する必要がある場合は教えてください。

今回の旅費が必要な場合は、必要書類を保管して下さい。

8. 研究班の副題（主任研究者 豊田 一則）

“Stroke Acute Management with Urgent Riskfactor Assessment and Improvement”
(SAMURAI Study)

平成20年度厚生労働科学研究(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)
「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」
[H20 - 循環器等(生習) - 一般 - 019、主任研究者 豊田 一則]

平成20年度 第2回班会議

日時 2008/8/8 (金曜) 12:00~15:30 終了予定

(12:00より昼食を準備しています)

場所 千里ライフサイエンスセンター 6階 602号室

大阪府豊中市新千里東町1丁目4-2 TEL:06-6873-2010

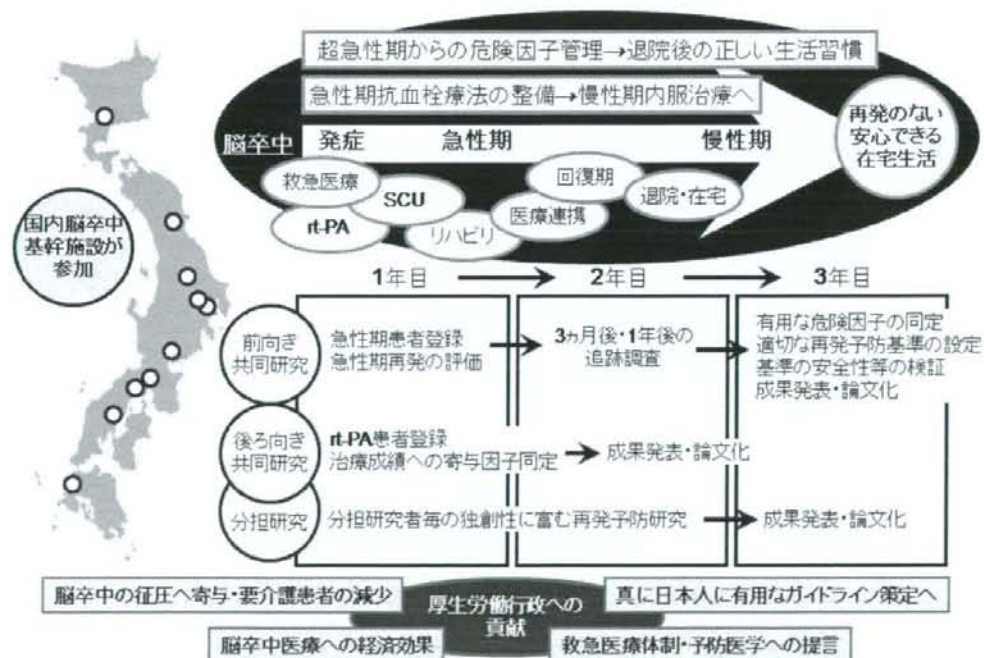
議事次第

進行役 国立循環器病センター内科脳血管部門 古賀 政利

1. 12:00~ 昼食、個別会合
2. 13:00~ 挨拶
主任研究者 国立循環器病センター内科脳血管部門 医長 豊田 一則
研究者自己紹介
3. 後ろ向き共同研究の進捗状況報告 国立循環器病センター内科脳血管部門 永沼 雅基
株式会社日本アルトマーク 情報管理部 津口 一則氏
『t-PA 静注療法を行った脳梗塞患者への急性期危険因子管理・抗血栓療法の実態と治療成績に関する多施設共同研究』調査用紙の説明と症例登録のお願い
4. 「急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査」の中間集計 古賀 政利
5. 前向き共同研究の進捗状況報告: ATACH-Japan(仮称)ここまでの経緯 豊田 一則
6. 事務連絡
 - 平成20年度の予定
 - ✓ 8~9月 各施設で『t-PA・・・多施設共同研究』の倫理委員会申請、症例登録開始
 - ✓ 11月 第3回班会議(ATACH II 主任研究者 ミネソタ大学 Qureshi 教授を迎えて)
11月5日(水曜) 14~17時、東京ドームホテル
 - ✓ 11月 高度医療評価制度に ATACH-Japan(仮称)の申請
 - ✓ 12月 後ろ向き共同研究のデータ提出
 - ✓ 1月 継続申請に係る研究計画書の作成・提出
 - ✓ 1~2月 第4回班会議:後ろ向き共同研究集計結果、前向き共同研究の進捗状況の報告
 - ✓ 2月上旬 中間評価委員会
 - ✓ 4月 事業実績報告書および研究報告書の作成・提出
 - 厚生労働科学研究費事務処理について

出席予定者（敬称略）

自治医科大学 循環器内科	菊尾 七臣		
中村記念病院 脳神経外科	中川原 譲二		
広南病院 脳血管内科	古井 英介		
杏林大学 脳神経外科	塩川 芳昭		
杏林大学 脳卒中センター	西山 和利		
聖マリアンナ医科大学 神経内科	長谷川 泰弘	秋山 久尚	加藤 貴之
(国)名古屋医療センター 神経内科	奥田 聡	野田 智子	
神戸市立医療センター中央市民病院 脳卒中センター	山上 宏		
川崎医科大学 脳卒中医学	木村 和美	芝崎 謙作	
(国)九州医療センター 脳血管内科	岡田 靖	牧原 典子	
オブザーバー	峰松 一夫（国立循環器病Ctr 脳血管内科部長）		
事務局（国立循環器病センター）	豊田 一則	永沼 雅基	
	古賀 政利	祢津 智久	
	徳永 梓（担当秘書）		



平成20年度厚生労働科学研究(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)

「わが国における脳卒中再発予防のための
急性期内科治療戦略の確立に関する研究」

[H20 - 循環器等(生習) - 一般 - 019、主任研究者 豊田 一則]

平成20年度 第2回班会議

日時 2008/8/8(金曜) 12:00~15:30

場所 千里ライフサイエンスセンター 6階 601会議室

議事録

参加者(敬称略、順不同):

自治医科大学 循環器内科

中村記念病院 脳神経外科

広南病院 脳血管内科

杏林大学 脳神経外科

杏林大学 脳卒中センター

聖マリアンナ医科大学 神経内科

(国)名古屋医療センター 神経内科

神戸市立医療センター中央市民病院 脳卒中センター

川崎医科大学 脳卒中学

(国)九州医療センター 脳血管内科

日本アルトマーク株式会社

オブザーバー

事務局(国立循環器病センター)

苅尾 七臣

中川原 謙二

古井 英介

塩川 芳昭

西山 和利

長谷川 泰弘、秋山 久尚

加藤 貴之

奥田 聡、野田 智子

山上 宏

木村 和美、柴崎 謙作

岡田 靖、牧原 典子

津口 一則

峰松 一夫

豊田 一則、古賀 政利

永沼 雅基、祢津 智久

徳永 梓

1. 挨拶、杏林大学病院脳卒中センターにおける tPA 静注療法の現状に関する報告

豊田「本日はお集まりいただきありがとうございます。時間がまだ少し早いですが、杏林大学の西山先生が杏林大学で使用された tPA 症例 100 例の成績をまとめてくださいましたので、本会議の前に、そのデータを見させていただいて、それぞれの施設での経験などを踏まえて、討論させていただきたいと思います。」

西山「杏林大学のtPAがちょうど100例を超えましたので今回お話をさせていただきます。

2006年5月1日から2008年7月31日までの27ヶ月間で、tPAシフト(tPA静注療法を想定した緊急時の対応)で対応した総数は312例、そのうち実際にtPA静注療法を行ったのが100例です。tPA静注療法を行った症例の脳梗塞病型は、脳塞栓症が76例、アテローム血栓性脳梗塞が16例、ラクナ梗塞が6例、その他2例でした。その他の1例は解離であり、1例は脳卒中でなかったケースでした。著効例(mRS 0-1)は、全体で32%であり、脳塞栓症34%、ラクナ梗塞40%に比べてアテローム血栓性脳梗塞では20%と少数でした。閉塞部位による検討では椎骨脳底動脈系は著効例が60%でしたが、内頸動脈系は10%でした。発症からのtPA投与までの時間での検討では、発症早期に投与した群で効果が乏しい例もあれば、3時間ギリギリでの投与でもよく効いたケースもありました。tPA投与と心筋梗塞合併に関しては、100例中21例に心筋酵素逸脱を認め、心破裂による死亡を1例経験しました。tPA静注療法と年齢の関係を調査するため75歳以上(52例)と75歳未満(46例)に分類すると、75歳以上の群においてtPA著効例が多く(21症例/52症例 vs 11症例/46症例)、脳出血合併例(1/52 vs 2/46)も大きな差は認めませんでした。脳腫瘍合併例(髄膜腫)が1例、動脈解離は2例あり、1例は途中で中止、1例は既に投与後に解離が判明しました。その他に、tPA投与しなかった例がどのような経過をたどるかなど現在検討中です。」

*質疑応答

苅尾「心筋梗塞に心破裂合併するのは高齢、女性が多いですが、こういった例でしたか？」

西山「92歳の男性で、投与前の心エコーでは心嚢胞液貯留など認めていませんでした。」

木村「アメリカのガイドラインでは心筋梗塞合併はtPA投与禁忌でしたが、どうして日本のガイドラインではこの項目が外れたのでしょうか？」

峰松「添付文書で急性心筋梗塞の治療としてtPAを使用するという事実があるので、日本では禁忌項目から外れていますが、今後の経過で変わってくる可能性はあります。また、当初禁忌項目に微小脳動脈瘤が入っていましたが、あまりにもおかしいので禁忌から外したという経緯もあります。」

2. 研究者自己紹介(主任研究者 豊田一則)

奥田聡、野田智子、長谷川泰弘、秋山久尚、加藤貴之、峰松一夫、山上宏、塩川芳昭、西山和利、古井英介、苅尾七臣、柴崎謙作、木村和美、中川原譲二、岡田靖、牧原典子、津口一則、永沼雅基、祢津智久、徳永梓、古賀政利(敬称略、順不同)

3. 後ろ向き共同研究の進捗状況報告(永沼雅基、津口一則)

永沼から、ワークシートの入力方法に関する概略説明。

*質疑応答

長谷川「複数人で入力する方法は可能か？」

津口「サーバーを共同するか、USBメモリで数人に渡して入力する。最終的データはEXCELで集計することは可能。Macでの使用は困難。」

塩川「個人情報や取り扱いのルールは？」

古賀「各施設の倫理委員会に必要なならば通していただく方向。」

木村「1例あたりの入力の具体的な時間は？」

永沼「慣れれば1時間以内で可能かもしれないが、最初はもう少し時間がかかると思う。」

古賀「この解析で集まったデータを各分担研究者が興味のある分野で、再度解析なり論文なりにしてもらいたい。今年はこの入力に力を入れていただき、結果を出していきたい。」

古賀「各施設の倫理委員会の進捗具合は？」

(各施設代表者 回答)

奥田「9月の倫理委員会にかける予定。」

長谷川「9月以降の倫理委員会にかける予定。おそらく何も問題ないと思います。」

山上「未提出だが、臨床研究委員会にてかける予定。」

塩川「9月の倫理委員会にかける予定。」

古井「一部修正の要求がありましたが、今週の水曜日に倫理委員会は終了しました。」

荻尾「神経内科の医師と相談して参加するかどうか決めようと考えている。市販後調査の件も確認をしようと思う。」

木村「承認済みです。」

中川原「未提出だが、施設内の掲示が必要と聞いている。」

岡田「倫理委員会に申し出たが、いらぬと言われました。施設内掲示は行おうと考えています。」

4. 「急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査」の中間集計(古賀政利)

前向き共同研究(ATACH-Japan)につなげるための調査として、第一回目の班会議の中で行うことが決まった急性期脳出血の降圧療法の現状に関するWebアンケート調査の中間集計の報告。

✓ 対象・方法：脳卒中学会、脳神経学会、脳神経外科学会の認定施設(全1424施設)

- ✓ 回答率：26%、回答者の約 75%が脳神経外科、99.5%が急性期脳出血症例に降圧療法施行
- ✓ 降圧開始する収縮期血圧：中央値 160mmHg
- ✓ 降圧目標：中央値 150mmHg
- ✓ 第一降圧薬：ニカルジピンが 58%、ジルチアゼム 34%
- ✓ ニカルジピンを使用する理由：降圧効果（75%）
- ✓ ニカルジピンを使用すべきでない理由：添付文書（85%）

* 質疑応答

奥田「降圧開始の基準が 160mmHg と内科にとっては低い印象だが、脳外科医と内科医で降圧の基準が違っていたりしますか？」

古賀「それは解析可能であり行う予定です。」

塩川「脳外科の立場では初期は徹底的に下げる傾向にありますね。」

豊田「降圧の目標値も各施設によって様々ですね。」

苅尾「ガイドラインでは降圧開始は 180mmHg ですが、各施設で出血量による違い、経験などでバラツキがあるのが実際だと思う。」

中川原「ガイドラインの急性期というのも非常にアバウトですよ。外科にとっては最初の 3 時間が勝負で、そこを徹底的に下げ、そこからガイドラインでの急性期というのが始まる、という認識をしています。また、外科が手術を前提にニカルジピンを使用することはよくあると思うのですが、内科治療としてこれほど多くの施設がニカルジピンを使用しているのは驚きですね。」

古賀「ニカルジピンが添付文書上止血の完成していない脳出血に対しては禁忌であり、他に使用可能な降圧剤がないため、ジルチアゼムを選択している施設も多いようです。」

豊田「日本では確立されたガイドラインがなく、目安が必要と考えています。それが後で説明する ATACH-Japan につながると考えます。」

苅尾「ニカルジピンが禁忌となっている理由など動物実験でなにかあるのでしょうか？」

豊田「活動性の出血が助長されなかったという論文はひとつありますが、具体的には、また製薬会社に確認する必要があると考えています。」

奥田「添付文書でどうしてニカルジピンが駄目でジルチアゼムが良いのか確認することが ATACH-Japan 実現には必要でしょうね。」

豊田「ニカルジピンをどう扱うのかについては、また後ほど説明させていただきます。」

5. 前向き共同研究の進捗状況報告：ATACH-Japan(仮称)ここまでの経緯
(豊田一則)

前回の班会議から今回までの間に、Minnesota 大学の Qureshi 教授、South Carolina 大学の Palesch 教授から Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) への参加の打診があった。本班会議での参加には多数の克服しないといけない問題点があるが、出来る限り参加の方向で検討したい。

- ✓ 脳卒中急性期の日本人独自のエビデンスを確立する必要がある。
- ✓ 超急性期～急性期の危険因子管理を明らかにしたい。
- ✓ 急性期脳出血に関して、脳卒中治療ガイドライン 2004 ではどこまで降圧するか記載がない。ニカルジピンは「頭蓋内脳出血で、止血が完成していない患者、頭蓋内圧亢進の患者には使用禁忌」と記載されている。
- ✓ AHA のガイドラインではニカルジピンが禁忌でなく、むしろ推奨されている。
- ✓ ATACH は現在第三相の ATACH II が開始されようとしている。
- ✓ ATACH II は標準降圧群 (SBP140-180mmHg) と積極降圧群 (SBP110-140mmHg) に割り付けし第一選択薬が nicardipine、第二選択薬が labetalol。
- ✓ ATACH-Japan 実現への課題として、1: Nicardipine 使用の承認 (高度医療評価制度、禁忌事項の取り外し) 2: 介入試験実現 (高度医療評価制度) 3: 研究費・研究参加施設の確保、金銭面、期間などの問題 などが必要

*質疑応答

長谷川「ニカルジピンの費用負担の面など、本当に高度医療評価制度の申請が一番妥当かどうか検討する必要がある」

奥田「ニカルジピンが禁忌である根拠の理由も調べておく必要があるでしょうね。」

豊田「11月5日、次回の班会議までにはできるだけ確認しておきます。」

峰松「禁忌という言葉に日本人は非常に抵抗を感じるが、実際には適応なし、投与対象でないなどの、もう少し中立的な用語です。添付文書に書かれている禁忌の中には、根拠となる実験結果がかなり古かったり、きちんとした根拠の無いものまである。これ乗り越えて新しい治療法を模索していくのが現在の科学者には必要であり、新たな根拠が判明すれば、禁忌項目は変更されることもあり得る。製薬会社にもしっかりしたデータを求めているかなければならない。」

山上「レトロプロスペクティブな研究として、ニカルジピン使用群とジルチアゼム使用群で比較する方法もあるかもしれない。」

奥田「実際の臨床でニカルジピンを使用していること、添付文書で禁忌と記載されているがために、我々は(徐脈などの)リスクがあるジルチアゼムを使用しなければならない、などを厚労省にわかってもらう必要がある。」

峰松「ニカルジピンとジルチアゼムの比較はやらなければいけない。禁忌と記載されているので、使用者の個人情報保護、匿名化が条件となるだろう。」

岡田「(薬剤を)使用する医師が、止血が完成したと判断すれば、脳出血に対してニカルジピンを使用しても禁忌にはあたらない。それをうまく使えないかとも思う。」

峰松「学会の協力なども必要となってくるだろう。この班会議だけでは解決できない問題も多いが、この班会議で始めないと何も変わらないのでやる価値は非常に大きい。」

豊田「年内にできる限りのことは行っていきたい。」

6. 事務連絡

➤ 平成 20 年度の予定

- ✓ 8～9月 各施設で後ろ向き研究の症例登録開始
- ✓ 11月 第3回班会議 (ミネソタ大学 Qureshi 教授を迎えて)
- ✓ 11月 高度医療評価制度に ATACH-Japan を申請
- ✓ 12月 後ろ向き研究のデータ提出
- ✓ 1月 継続申請に係る研究計画書の作成・提出
- ✓ 1～2月 第4回班会議 : 後ろ向き共同研究集計結果の報告、
前向き共同研究の進行状況確認
- ✓ 2月 中間評価委員会
- ✓ 4月 事業実績報告書および研究報告書の作成・提出

平成20年度厚生労働科学研究(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)
「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」
[H20 - 循環器等(生習) - 一般 - 019、主任研究者 豊田 一則]

平成20年度 第3回班会議

日時 2008/11/5 (水曜) 14:00~16:30 終了予定

場所 東京ドームホテル 5階 吉祥

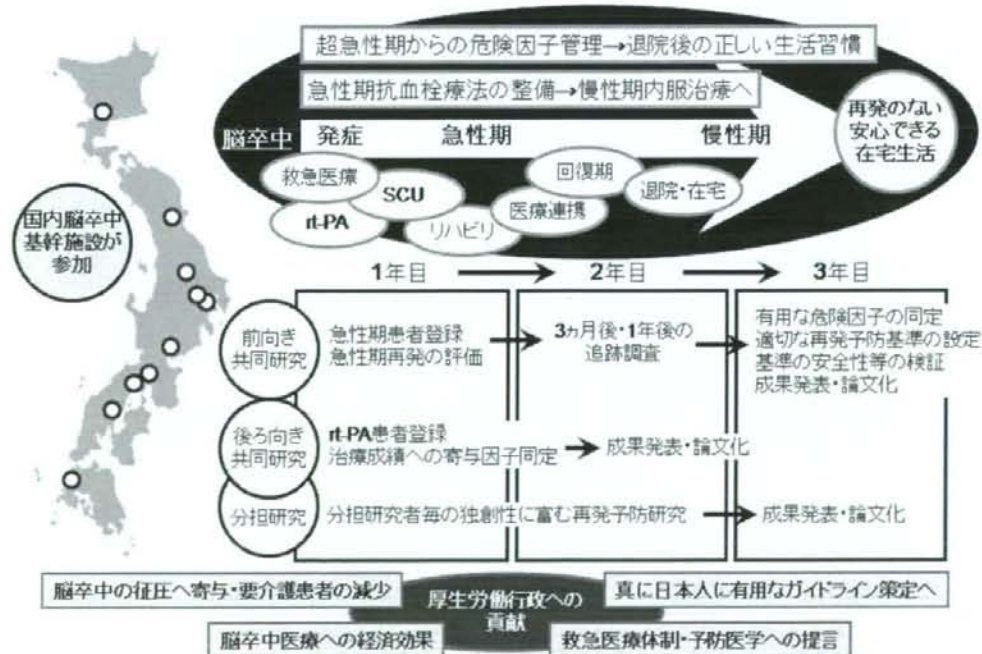
議事次第

進行役 国立循環器病センター内科脳血管部門 古賀 政利

1. 14:00~ 挨拶
主任研究者 国立循環器病センター内科脳血管部門 医長 豊田 一則
Dr. Qureshi, Dr. Palesch のご紹介、研究者自己紹介
2. 14:10~ ATACH I, ATACH II 研究について Dr. Adnan I. Qureshi, University of Minnesota
- 3.
- 4.
- 5.
6. 後ろ向き共同研究の進捗状況報告 国立循環器病センター内科脳血管部門 永沼 雅基
株式会社日本アルトマーク 情報管理部 津口 一則氏
『t-PA 静注療法を行った脳梗塞患者への急性期危険因子管理・抗血栓療法の実態と治療成績に関する多施設共同研究』調査用紙の説明と症例登録のお願い
7. 「急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査」の中間集計 古賀 政利
8. 前向き共同研究の進捗状況報告: ATACH-Japan(仮称)ここまでの経緯 豊田 一則
9. 事務連絡
 - 平成20年度の前定
 - ✓ 8~9月 各施設で『t-PA・・・多施設共同研究』の倫理委員会申請、症例登録開始
 - ✓ 11月 第3回班会議(ATACH II 主任研究者 ミネソタ大学 Qureshi 教授を迎えて)
11月5日(水曜) 14~17時、東京ドームホテル
 - ✓ 11月 高度医療評価制度に ATACH-Japan(仮称)の申請
 - ✓ 12月 後ろ向き共同研究のデータ提出
 - ✓ 1月 継続申請に係る研究計画書の作成・提出
 - ✓ 1~2月 第4回班会議:後ろ向き共同研究集計結果、前向き共同研究の進捗状況の報告
 - ✓ 2月上旬 中間評価委員会
 - ✓ 4月 事業実績報告書および研究報告書の作成・提出
 - 厚生労働科学研究費事務処理について

出席予定者（敬称略）

University of Minnesota	Adnan I. Qureshi	
Medical University of South Carolina	Yuko Y. Palesch	
自治医科大学 循環器内科	荻尾 七臣	
中村記念病院 脳神経外科	中川原 譲二	
広南病院 脳血管内科	古井 英介	
杏林大学 脳神経外科	塩川 芳昭	
杏林大学 脳卒中センター	西山 和利	
聖マリアンナ医科大学 神経内科	長谷川 泰弘	秋山 久尚 加藤 貴之
(国)名古屋医療センター 神経内科	奥田 聡	野田 智子
神戸市立医療センター中央市民病院 脳卒中センター	山上 宏	
川崎医科大学 脳卒中医学	木村 和美	芝崎 謙作
(国)九州医療センター 脳血管内科	岡田 靖	牧原 典子
オブザーバー	峰松 一夫（国立循環器病 Ctr 脳血管内科部長）	
事務局（国立循環器病センター）	豊田 一則 古賀 政利 永沼 雅基	祢津 智久 徳永 梓 森 真由美 岩上 (担当秘書)



平成20年度厚生労働科学研究(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)

「わが国における脳卒中再発予防のための
急性期内科治療戦略の確立に関する研究」

[H20 - 循環器等(生習) - 一般 - 019、主任研究者 豊田 一則]

平成20年度 第3回班会議

日時 2008/11/5(水曜) 14:00~16:30

場所 東京ドームホテル

議事録

Attendees	Institute
Prof Yuko Y Palesch	Department of Biostatistics, Bioinformatics and Epidemiology, Medical University of South Carolina
Prof Adnan I Qureshi	Stroke Center, Department of Neurology, University of Minnesota Medical Center
Prof Kazuomi Kario Dr Michito Namekawa	Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine
Dr Jyoji Nakagawara	Department of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital
Dr Eisuke Furui	Department of Stroke Neurology, Kohnan Hospital
Prof Yoshiaki Shiokawa Dr Kazutoshi Nishiyama Dr Hirokazu Kobayashi	Department of Neurosurgery and Neurology, Kyorin University School of Medicine
Prof Yasuhiro Hasegawa Dr Takayuki Kato	Department of Neurology, St Marianna University School of Medicine
Dr Satoshi Okuda Dr Tomoko Noda	Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center
Dr Hiroshi Yamagami	Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City General Hospital
Dr Kensaku Shibasaki	Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School
Dr Yasushi Okada Dr Noriko Makihara	Department of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center
Dr Kazuo Minematsu Dr Haruko Yamamoto	Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center
Dr Kazunori Toyoda Dr Masatoshi Koga Dr Masaki Naganuma Dr Tomohisa Nezu Dr Mayumi Mori Ms Azusa Tokunaga	Control office Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center (Secretariat)

1. Introduction (Dr Toyoda)

豊田「本日はお集まりいただきありがとうございました。今回の議論は ATACH 試験に我々、日本が参加できるかを中心にしていきたいと思います。ゲストを何人かお呼びしています。ATACH 試験の主任研究者である Minnesota 大学の Qureshi 教授、今回のトライアルを日米で行うことに関してコーディネートして下さっている South Carolina 大学の Palesch 教授、厚労省に関する助言をしてもらっている私の同僚である山本晴子先生です。Qureshi 先生は Minnesota 大学の Neurology の教授であり、ここ 10 数年で脳出血に関する数多くの論文を書かれています。Palesch 先生は South Carolina 大学の生物統計学の教授であり、今回の ATACH 研究に関わっているほか、PROFESS や IMS、ALIAS 試験などにも大きく関わっておられます。それでは最初に Qureshi 教授より ATACH、ATACH II について説明していただきます。」

2. Some data from Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) (Prof Qureshi)

- ✓ 脳出血急性期の降圧療法に関するジレンマについて
(Hematoma expansion VS Perihematoma ischemia)

- ✓ ATACH 試験の概要、結果。

目標 SBP200-170mmHg、170-140mmHg、140-110mmHg の 3 群 (各群約 20 例) で安全性を中心に評価し、安全性に問題がないことがわかった。また、SBP200-170mmHg と 170-140mmHg 群の 2 群では比較的比較的容易に目標値に降圧出来たが、140-110mmHg では降圧に抵抗する傾向があった。

(スライド説明)

3. Designs and expected goal of Antihypertensive Therapy in Acute Cerebral Hemorrhage Phase III Trial (ATACH II) (Prof Qureshi)

- ✓ ATACH II 試験の概要

発症 2.5 時間以内に CT で評価して割り付け可能な <60ml のテント上脳出血で、入院時 SBP>180mmHg の患者を対象とする。最大 1,280 人を登録。Nicardipine を使用して標準降圧群(SBP140-180mmHg)と積極降圧群(SBP110-140mmHg)にコントロールし 3 ヶ月後の転帰不良(modified Rankin Scale4-6)を比較する。Nicardipine で降圧が十分でない場合には labetalol を使用する。詳細はスライドと DRAFT ATACH II PROTOCOL SYNOPSIS を参照。

(スライド説明)