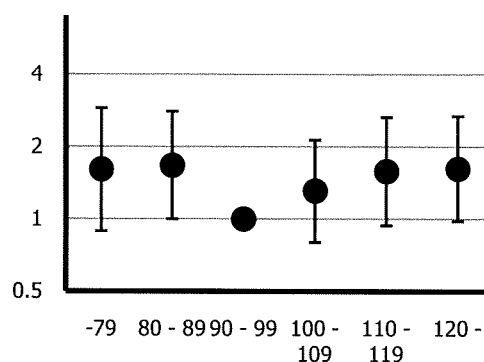


わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究  
 主任研究者 豊田 一則 国立循環器病センター 内科脳血管部門 医長  
 「多施設共同研究 2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」  
 研究主題に関する国内外の最新の知見

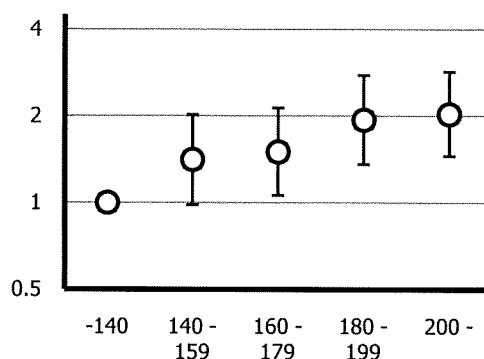
□急性期血圧高値の功罪□

脳出血は脳の細小動脈が破綻して生じ、その最大の原因は高血圧症である。また脳出血の急性期には、概して血圧が上昇する [1,2]。急性期の血腫や浮腫の増大が予後増悪因子として知られるが、これらは血圧の高い患者に起こり易いとの報告が多い[3-6]。一方、多くの脳出血患者は慢性高血圧で脳血流自動調節の下限が上昇していると考えられるため、急性期降圧によって血腫周囲や半球全体に低灌流、虚血を招くことが懸念されるが、PET を用いてこのような低灌流の存在を否定した報告もある[7]。入院時の血圧高値と死亡や高度機能障害との有意な正の相関関係が、日本や中国から報告されている [8,9]。図に COSMO 研究（沖縄） [8] における 30 日以内の死亡、および内モンゴ地区での Zhang ら [9] の研究における退院時の死亡ないし modified Rankin Scale (mRS) 3 以上の機能障害の、オッズ比と 95% CI を示す。総じて、急性期血圧高値は予後不良と考えられ、適切な降圧治療が求められる。

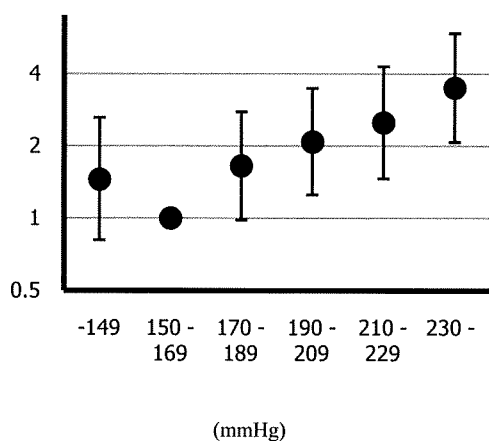
COSMO 研究 拡張期血圧



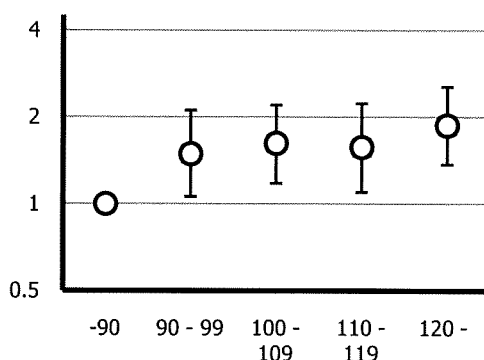
内モンゴ地区での研究 収縮期血圧



COSMO 研究 収縮期血圧



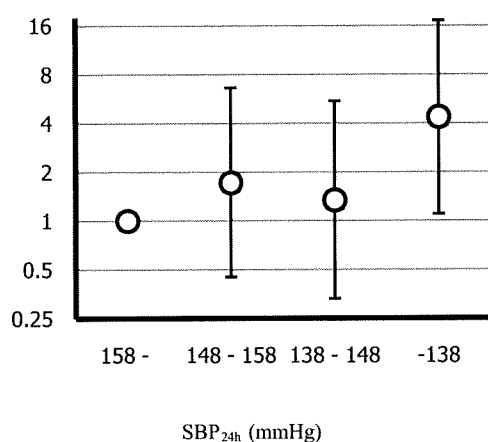
内モンゴ地区での研究 拡張期血圧



□急性期降圧の観察研究□

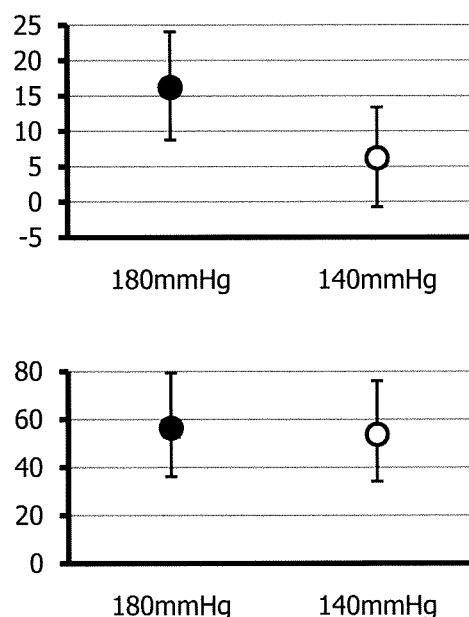
Qureshi らは 105 例の脳出血患者の入院後 24 時間の平均血圧の変化を調べ、この期間の急激な血圧低下が急性期入院中の死亡に独立して有意に関係すると報告した[10]。そのサブ解析では、平均血圧 146 mmHg 以下の患者にこの関係を認め、入院時高血圧 (>146 mmHg) の患者では有意な関係を認めなかった。同じく Qureshi らは、29 例の患者に平均血圧 130mmHg 未満を目標にカルシウム拮抗薬のニカルジピン静注で降圧を行い、この治療の安全性を報告した[11]。Ohwaki ら[12]は、急性期脳出血患者 76 例の入院後 48 時間以内の血腫拡大に 48 時間以内の収縮期血圧最高値が他の要因から独立して有意に関与しており、降圧の目安を 160 mmHg 以上に設定した患者より 150 mmHg 以下に設定した患者の方が有意に血腫拡大を起こし難かったと報告した。

著者らは国立循環器病センターおよびNHO九州医療センターに脳出血発症 24 時間以内に入院し、入院時血圧 180/105 mmHg以上に対して入院直後から静注降圧治療を行った 244 例を、入院後 6, 12, 24 時間の収縮期血圧平均値 (SBP<sub>24h</sub>) に基づいて四等分して、3 週間後の予後を比べた[13]。年齢・性別・初期重症度で補正した後も、収縮期血圧平均値がもっとも低かった群 (138 mmHg未満) はもっとも高かった群 (158 mmHg以上) に比べて完全自立 (mRS 0 - 1) に復する割合が有意に高かった。下図に完全自立患者のオッズ比と 95% CIを示す。

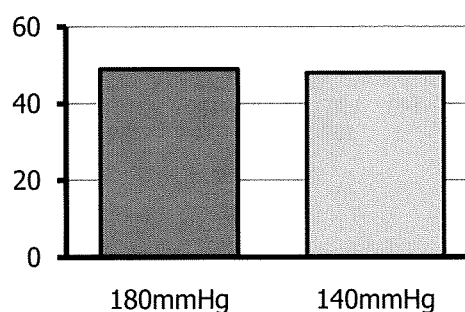


□急性期降圧の介入試験□

豪中韓の 3 国で行われた INTERACT (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial) [14,15] では、登録時の収縮期血圧値が 150~220 mmHg を示す発症 6 時間以内の脳出血患者 404 例 (このうち 95%が中国人) を、異なる降圧目標値 (180 mmHg 程度、および 140 mmHg 程度) の二群に分けて比べた。図に 24 時間後の血腫および浮腫の体積変化率 (多変量調整後) を示す。収縮期血圧 140mmHg を目標に降圧した群は 180mmHg を目標とした群に比べて、24 時間後の血腫拡大率が低い傾向にあるが (上図、p=0.06)、浮腫拡大率には差を認めなかった (下図、p=0.78)。



また 90 日後の死亡ないし機能障害 (mRS 3 以上) の割合も、群間で有意な差を認めなかった。



現在 2800 例を目標にした本試験 INTERACT2 の登録が始まっている。

米国で行われた ATACH (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage) [16, 17]は、発症 6 時間以内の脳出血患者 60 例に、ニカルジピン静注を用いて 20 例毎に 3 段階の目標血圧域に降圧し、もっとも厳しく降圧した収縮期血圧 110–140 mmHg の群においても症状増悪や死亡率が想定される範囲内に収まった。間もなく始まる予定の本試験 ATACH 2 には、日本からの共同参加が検討されている。

また CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) [18]のパイロット試験では、収縮期血圧が 160 mmHg を超える発症 36 時間以内の脳梗塞および脳出血 (過半数は脳梗塞) 患者 179 例に  $\beta$  ブロッカーのラベタロールまたは ACE 阻害薬のリシノプリルないし偽薬を静注または経口、経鼻で 14 日間投与した。この結果、実薬群が偽薬群に比べて収縮期血圧が 8~10 mmHg 程度低く、3 か月後の死亡率が実薬群で半減した。

#### □降圧治療指針の現状□

国内外の指針は収縮期血圧 180mmHg 以上または平均血圧 130mmHg 以上を降圧開始の目安としている[19, 20] (右段表)。また国際高血圧学会は、220/120mmHg を超える患者に、血圧値で 20%程度までの降圧を推奨している[21]。降圧目標値として、米国の指針は平均血圧 110mmHg または血圧 160/90mmHg を例示している[20]。ただしこれらの目標数値は、十分なエビデンスに基づいていない。静注用降圧薬として米国の指針ではラベタロール (国内では静注薬未販売) やニカルジピンが推奨されるが[20]、国内でのニカルジピンの添付文書には、頭蓋内出血で止血が完成していない患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進の患者には使用禁忌とされることが書かれている。しかしながら渉猟し得る範囲で、ニカルジピンが血腫増大や予後増悪に関連したことを

示す基礎的・臨床的研究は無い。この国内外での推奨の矛盾は、大きな問題である。

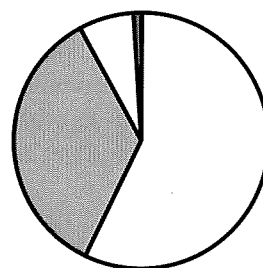
表 脳出血急性期の血圧管理指針：脳卒中治療ガイドライン 2009 (文献 19) より引用

1. 脳出血急性期の血圧は、収縮期血圧が 180mmHg 未満または平均血圧が 130mmHg 未満を維持することを目標に管理する。
2. 外科治療を施行する場合は、より積極的な降圧が推奨される。
3. 降圧薬の種類としては特に推奨できるものはないが、脳血管を拡張する可能性のある薬剤は脳圧亢進を引き起こすため慎重な投与が望まれる。

※ 上記の3項目は、すべてグレードC1(行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない) と評価されている。

#### □国内での降圧治療の実態□

著者らが主宰する厚生労働科学研究班が 2008 年に行った全国 web アンケート調査では、降圧開始の目安とする収縮期血圧は 180 mmHg 以下、160 mmHg 以下との回答が多く、到達目標値は 140 mmHg 以下、150 mmHg 以下、160 mmHg 以下との回答が 84%を占めた (図 4) [22]。急性期の静注降圧薬として、ニカルジピンが第一選択の 57.1%、第二選択の 26.5%、合わせて 83.5%を占め (下図)、同薬を選ぶ主たる理由は強い降圧効果であった (96.2%)。このような国内治療実態の妥当性を確かめる目的で、現在この研究班参加施設で共同して、ニカルジピン静注を用いた収縮期血圧 140~160 mmHg ないしそれ以下への降圧の安全性・有効性を前向き観察研究で検証中である。



第一選択薬	
ニカルジピン	57.1%
ジルチアゼム	34.9%
ニトログリセリン	6.9%

□文 献□

1. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*.43:18-24, 2004
2. Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet Neurol* 8: 938-948, 2009
3. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke*. 27:1783-1787, 1996
4. Terayama Y, Tanahashi N, Fukuuchi Y, et al. Prognostic Value of Admission Blood Pressure in Patients With Intracerebral Hemorrhage: Keio Cooperative Stroke Study. *Stroke*. 28:1185-1188, 1997
5. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 29: 1160-1166, 1998
6. Gebel JM Jr, Jauch EC, Brott TG, et al. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 33: 2636-2641, 2002
7. Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 57:18-24, 2001
8. Okumura K, Ohya Y, Maehara A, et al. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J Hypertens* 23: 1217-1223, 2005
9. Zhang Y, Reilly KH, Tong W, et al. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. *J Hypertens* 26: 1446-1452, 2008
10. Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG, et al. Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med*. 27:480-485, 1999
11. Qureshi AI, Harris-Lane P, Kirmani JF, et al. Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines. *Crit Care Med*. 34: 1975-1980, 2006
12. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke*. 35:1364-1367, 2004
13. Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, et al. The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. *J Hypertens*, 26:2016-2021, 2008
14. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 7:391-399, 2008
15. Anderson CS, Huang Y, Arima H, et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke* 41:307-312, 2010
16. Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): Rationale and Design. *Neurocrit Care*. 6:56-66, 2007
17. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 38:637-648, 2010
18. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*. 8:48-56, 2009
19. 篠原幸人、小川彰、鈴木則宏、他編。脳卒中治療ガイドライン 2009。協和企画、東京、2009
20. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the

- American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 38:2001-2023, 2007
21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al for Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 25:1105-1187, 2007
22. Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* 32:759-764, 2009

## ORIGINAL ARTICLE

# Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan

Masatoshi Koga<sup>1</sup>, Kazunori Toyoda<sup>1</sup>, Masaki Naganuma<sup>1</sup>, Kazuomi Kario<sup>2</sup>, Jyoji Nakagawara<sup>3</sup>, Eisuke Furui<sup>4</sup>, Yoshiaki Shiokawa<sup>5</sup>, Yasuhiro Hasegawa<sup>6</sup>, Satoshi Okuda<sup>7</sup>, Hiroshi Yamagami<sup>8</sup>, Kazumi Kimura<sup>9</sup>, Yasushi Okada<sup>10</sup> and Kazuo Minematsu<sup>1</sup>, for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators

Acute hypertension is associated with hematoma enlargement and poor clinical outcomes in patients with intracerebral hemorrhage (ICH). However, the method of controlling blood pressure (BP) during the acute phase of ICH remains unknown. The aim of this study is to show current strategies about this issue in Japan. Questionnaires regarding antihypertensive treatment (AHT) strategies were sent to neurosurgeons, neurologists and others responsible for ICH management in 1424 hospitals. Of 600 respondents, 550 (92%) worked at hospitals wherein acute ICH patients are managed and 548 (99.6%) of them agreed with the application of AHT within 24 h of ICH onset. Most answered that the systolic BP threshold for starting AHT was 180 mm Hg (36%) or 160 mm Hg (31%), which differed significantly between neurosurgeons (median, 160 mm Hg) and neurologists/others (180 mm Hg,  $P < 0.001$ ). The goal of lowering systolic BP was to reach a maximum of 140, 150 or 160 mm Hg according to 448 respondents (82%) and 209 (38%) intensively lowered systolic BP to  $\leq 140$  mm Hg. Nicardipine was the first choice of intravenous drug for 313 (57%) and the second choice for 146 respondents (27%). However, 141 (26%) thought that nicardipine is inappropriate mainly because of a conflict with a description of contraindications on the official Japanese label for this drug. In conclusion, the present Japanese respondents, especially neurosurgeons, lower BP more aggressively than recommended in domestic and Western guidelines for managing acute ICH patients. Nicardipine was the most frequent choice of antihypertensive agent.

*Hypertension Research* advance online publication, 26 June 2009; doi:10.1038/hr.2009.93

**Keywords:** acute stroke; antihypertensive therapy; intracerebral hemorrhage; web questionnaire

## INTRODUCTION

Intracerebral hemorrhage (ICH) is not only life threatening but also causes major disability. The annual incidence of ICH in Japan is several-fold higher than that in Caucasian populations.<sup>1–5</sup> Chronic hypertension is a leading risk factor for ICH<sup>2,6,7</sup> and such patients often have high blood pressure (BP) on admission. Acute high BP might enhance active intracranial bleeding and hematoma growth, which could be a determinant of poor clinical outcome.<sup>8–12</sup> In contrast, some investigators insist that high BP might work to maintain normal cerebral blood flow and prevent peri-hematoma ischemic damage.<sup>13,14</sup> However, pharmacologically mediated BP reduction apparently has no adverse effects on cerebral blood flow in humans or other animals.<sup>15,16</sup> Control of BP for acute ICH remains controversial.

American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) guidelines<sup>17</sup> and the Japanese Guidelines for the Management of

Stroke 2004<sup>18</sup> both recommend lowering of BP for ICH patients with systolic blood pressure (SBP) of  $> 180$  mm Hg or mean arterial pressure of  $> 130$  mm Hg. The target BP level has not been defined. The European Stroke Initiative (EUSI) advocates an upper recommended limit of 180/105 mm Hg and a target BP of 160/100 mm Hg for acute ICH patients with known earlier hypertension or signs of chronic hypertension.<sup>19</sup> However, these recommendations are based on limited information and neither their usefulness nor their effects are well established.

Another concern regarding the lowering of BP in acute ICH patients is of the differences in recommendations for intravenous (i.v.) antihypertensive drugs among guidelines. Both the AHA/ASA and the EUSI guidelines recommend i.v. administration of the adrenergic inhibitors, labetalol and esmolol, and of the calcium channel blocker, nicardipine. In Japan, labetalol is not approved for commercial use, esmolol is used only for antiarrhythmia, and nicardipine

<sup>1</sup>Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Japan; <sup>2</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, School of Medicine, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, Japan; <sup>3</sup>Department of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan; <sup>4</sup>Department of Stroke Neurology, Kohnan Hospital, Sendai, Japan; <sup>5</sup>Department of Neurosurgery, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan; <sup>6</sup>Department of Neurology, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan; <sup>7</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan; <sup>8</sup>Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan; <sup>9</sup>Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan and <sup>10</sup>Department of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

Correspondence: Dr K Toyoda, Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan.

E-mail: toyoda@hsp.ncvc.go.jp

Received 25 March 2009; revised 13 May 2009; accepted 26 May 2009

administration for hyperacute ICH patients is limited by the description on the official label.

To conform to worldwide trends, BP control in ICH patients in Japan should be standardized, domestic recommendations that differ from others should be reconsidered, and an active role in international trials should be taken. Therefore, we conducted a nationwide web survey as the first step toward defining current standard strategies of BP control in Japanese patients with acute ICH.

## METHODS

We surveyed 1424 certified training institutes recommended by the Japan Stroke Society, the Japan Neurosurgical Society and the Societas Neurologica Japonica. Web questionnaires (<https://ssl.e-ult.jp/ICH/>, for limited members) regarding acute ICH management and antihypertensive treatment (AHT) strategies were sent to hospital directors in July 2008 with a request that they encourage responsible physicians involved in stroke management to reply by September 2008.

The inquiry started by questioning whether acute ICH patients are usually treated in the respondents' hospitals. Those who responded affirmatively were required to answer seven questions about conditions surrounding acute ICH management and 14 questions about AHT for acute ICH (Table 1). When respondents disagreed with AHT for acute ICH patients in Question 10 (Q10), responses to subsequent questions were not required. All answers were multiple choice, except for Questions 2, 5 and 9, which required integral numbers.

At the end of the survey, we asked if the respondents were interested in further inquiries. Those who answered in the affirmative received a supplementary questionnaire in October 2008 to determine whether their patients experienced side effects of i.v. antihypertensive drugs during acute ICH management. Respondents were only required to e-mail a reply to this simple question if they recognized possible side effects.

**Table 1** The web questionnaire in this study

### Conditions for acute ICH management

- Q1. What is your specialty?
- Q2. How long is your career in clinical medicine?
- Q3. How many acute ICH patients (hospitalized within 7 days of onset) are treated in your hospital per year?
- Q4. Who mainly treats acute ICH patients at your hospital?
- Q5. How many medical physicians attend patients with acute ICH at your hospital?
- Q6. Where do you treat acute ICH patients?
- Q7. Is your medical staff for acute ICH available during the nighttime and on weekends?

### Antihypertensive therapy (AHT) for acute ICH

- Q8. How do you measure BP in acute ICH patients?
- Q9. How many times do you measure BP during the initial 24 h?
- Q10. Do you agree with AHT within 24 h after ICH onset?
- Q11. When do you start AHT?
- Q12. At which SBP level or more do you initiate AHT?
- Q13. At which level or less do you lower SBP during the hyperacute stage?
- Q14. Which i.v. antihypertensive agent do you primarily choose?
- Q15. Why do you choose the agent in Q14?
- Q16. Which is your second choice of i.v. antihypertensive agent?
- Q17. Do you think the listed i.v. agent is inappropriate for acute ICH patients?
- Q18. Why do you choose the agent in Q17?
- Q19. When do you think active intracranial bleeding ceases?
- Q20. Which oral antihypertensive agent do you administer after acute i.v. AHT?
- Q21. To which level or less do you lower SBP during the chronic stage?

Abbreviations: AHT, antihypertensive treatment; BP, blood pressure; ICH, intracerebral hemorrhage.

## Statistics

The BP thresholds in Questions 12, 13 and 21 were compared between neurosurgeons and respondents from other specialties using the Mann-Whitney *U*-test. Categorical variables were compared using the  $\chi^2$  test. A *P*-value of  $<0.05$  was considered to represent a significant difference.

## RESULTS

Among a total of 602 collected responses, two were excluded from the analyses because the same respondents answered twice, leaving 600 responses remaining from 1424 (42.1%) hospitals. Of these, 50 replied that they did not usually treat patients with acute ICH at their hospitals. Finally, 550 responses (38.6% of 1424 hospitals) were analyzed.

### Conditions for acute ICH management

Of the 550 respondents, 457 (83.1%) were neurosurgeons (Q1; Table 2). Overall, the respondents had spent a median of 23 years in clinical medicine (Q2). The median number of ICH patients treated annually ranged between 41 and 60 (Q3). The main department for ICH management was neurosurgery (79.5%), whereas 10.5% of respondents replied that a mixed team from neurosurgery and neurology treated patients with acute ICH (Q4). The median number of ICH attending physicians was three per hospital (Q5). An ICU (intensive care unit) was the main ward (34.5%), and a SCU (stroke care unit) was used in only 12.7% of the respondent hospitals (Q6). The availability of doctors responsible for initial management of emergency ICH patients in the respondent hospitals or on call 24/7 was 61.6% (Q7).

### Antihypertensive treatment for acute ICH

Blood pressure was measured during acute ICH mainly using automated equipment (81.3%, Q8; Table 2). The median number of BP measurements was 24 during the initial 24 h (Q9). Two respondents (0.4%) replied that AHT should not be performed within 24 h of ICH onset and the other 548 agreed with AHT (Q10). Thus, we analyzed the following results from these 548 respondents.

Antihypertensive treatment was started mostly in the emergency room or in the CT/MRI room immediately after a diagnosis of ICH was confirmed (85.0%, Q11). The threshold median SBP level for AHT initiation was 160 mm Hg (interquartile range: (IQR) 150–180 mm Hg), with biphasic peaks at 180 mm Hg (35.6%) and 160 mm Hg (30.8%, Q12; Figure 1, top). The median levels differed between neurosurgeons (160 mm Hg (IQR: 150–180)) and other physicians (180 mm Hg (160–180),  $P < 0.001$ ). Guideline-based initiation for patients with SBP  $\geq 180$  mm Hg was approved by 40.0% of the overall respondents, 35.3% of neurosurgeons and 63.0% of the remainder.

The target of lowering the SBP was also biphasic at 160 mm Hg (29.4%) and 140 mm Hg (29.7%); 448 respondents (81.8%) approved 140, 150 or 160 mm Hg as the target (Q13; Figure 1, middle). The median (IQR) target levels of neurosurgeons were 150 (140–160) mm Hg and those of others were 160 (150–170) mm Hg ( $P < 0.001$ ). Intensive lowering to  $\leq 140$  mm Hg was approved by 38.1% of the overall respondents, 41.0% of neurosurgeons and 23.9% of the remainder.

The most frequent first choice of i.v. drug was nicardipine (57.1%), followed by diltiazem (34.9%, Q14). The main reason for administering nicardipine was its ability to lower BP (96.2%, Q15). The second choice of respondents (26.5%) was nicardipine (Q16). Thus, nicardipine was used for acute ICH patients as the first or second choice by 83.5% of respondents, and by 396 (86.8%) neurosurgeons

**Table 2** Answers to the web questionnaire

Question	Multiple choice answers	Respondents	%
Q1. Specialty	Neurosurgery	457	83.1
	Neurology	63	11.5
	Vascular neurology	12	2.2
	Emergency	2	0.4
	Other	16	2.9
Q2. Length of career <sup>a</sup>		23 (18–28) years	
Q3. Number of ICH patients	≤20	88	16.0
	21–40	118	21.5
	41–60	113	20.5
	61–80	85	15.5
	81–100	63	11.5
	≥101	83	15.1
Q4. Department for ICH care	Neurosurgery	437	79.5
	(Vascular) Neurology	44	8.0
	Mixed team composed of neurosurgery and neurology	58	10.5
	Emergency	2	0.4
	Other	9	1.6
Q5. Number of physicians for acute stroke care <sup>a</sup>		3 (2–5)	
Q6. Ward for ICH care	Stroke care unit	70	12.7
	Intensive care unit	190	34.5
	Emergency	110	20.0
	General	153	27.8
	Other	27	4.9
Q7. Nighttime/weekend availability of stroke team	Always available in hospital	182	33.1
	Always on call	157	28.5
	Occasionally	206	37.5
	Not available	5	0.9
Q8. Method of BP measurement	Manual sphygmomanometer	71	12.9
	Automated equipment	447	81.3
	Direct arterial monitor	32	5.8
Q9. Frequency of BP measurements <sup>a</sup>		24 (12–48)	
Q10. AHT for acute ICH	Agree	548	99.6
	Disagree	2	0.4
Q11. Timing to initiate AHT	Immediately after diagnosis	466	85.0
	Immediately after admission to ward	60	10.9
	After observation for several hours	22	4.0
Q12. Threshold SBP to initiate AHT		See Figure 1 (top)	
Q13. Target SBP during hyperacute stage		See Figure 1 (middle)	

**Table 2** Continued

Question	Multiple choice answers	Respondents	%
Q14. First choice of i.v. drug	Nicardipine	313	57.1
	Nitroglycerin	38	6.9
	Diltiazem	191	34.9
	Nitroprusside	0	0.0
	Other i.v. drug	1	0.2
	Oral or transdermal drug	5	0.9
Q15-1. Reasons for choosing nicardipine in Q14 <sup>b</sup>	Effectively reduces BP	301	96.2
	Safety	85	27.2
	Other	20	6.4
Q15-2. Reasons for choosing nitroglycerin in Q14 <sup>b</sup>	Effectively reduces BP	19	50.0
	Safety	28	73.7
	Other	4	10.5
Q15-3. Reasons for choice of diltiazem in Q14 <sup>b</sup>	Effectively reduces BP	72	37.7
	Safety	95	49.7
	Others	70	36.6
Q16. Second choice of i.v. drug	Nicardipine	146	26.5
	Nitroglycerin	132	24.0
	Diltiazem	159	28.9
	Nitroprusside	5	0.9
	Other i.v. drug	13	2.4
	Oral or transdermal drug	93	16.9
Q17. Inappropriate i.v. drug <sup>b</sup>	Nicardipine	141	25.6
	Nitroglycerin	123	22.4
	Diltiazem	55	10.0
	Nitroprusside	83	15.1
	Any drug is appropriate.	266	48.4
Q18-1. Reasons for choice of nicardipine in Q17 <sup>b</sup>	Ineffective BP reduction	0	0.0
	Safety problems	14	9.9
	Limitations on official label	127	90.1
	Other	10	7.1
Q18-2. Reasons for choice of nitroglycerin in Q17 <sup>b</sup>	Ineffective BP reduction	30	24.4
	Safety issues	23	18.7
	Limitation on official label	65	52.8
	Other	22	17.9
Q18-3. Reasons for choice of diltiazem in Q17 <sup>b</sup>	Ineffective BP reduction	16	29.1
	Safety issues	19	34.5
	Limitations on official label	8	14.5
	Other	19	34.5
Q18-4. Reasons for choice of nitroprusside in Q17 <sup>b</sup>	Less BP lowering power	10	12.0
	Safety issues	18	21.7
	Limitations on official label	44	53.0
Other	16	19.3	



Table 2 Continued

Question	Multiple choice answers	Respondents	%
Q19. Timing of end of active bleeding	≤ 1 h after ICH onset	48	8.7
	1–3 h	74	13.5
	3–6 h	156	28.4
	6–12 h	121	22.0
	12–24 h	90	16.4
	≥ 24 h	47	8.5
	Other	14	2.5
Q20. First choice of oral antihypertensive drug	Calcium channel blocker	360	65.5
	ARB	165	30.0
	ACE inhibitor	25	4.5
	β-Blocker	0	0.0
	Diuretic	0	0.0
	Q21. Target SBP during chronic stage		See Figure 1 (bottom)

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; AHT, antihypertensive therapy; ARB, angiotensin II receptor blocker; BP, blood pressure; ICH, intracerebral hemorrhage; SBP, systolic blood pressure.  
<sup>a</sup>Data are expressed as medians (interquartile range).  
<sup>b</sup>Multiple answers possible where applicable.

and 63 (68.5%) other respondents ( $P=0.14$ ). Although 266 (48.4%) respondents answered that any i.v. drugs that lower BP are appropriate for patients with acute ICH, 141 (25.6%) replied that nicardipine is inappropriate, mainly because of the contraindications described on the label (90.1%, Q17, Q18). Around half of the respondents replied that active intracranial bleeding ceases within 6 h (50.5%, Q19).

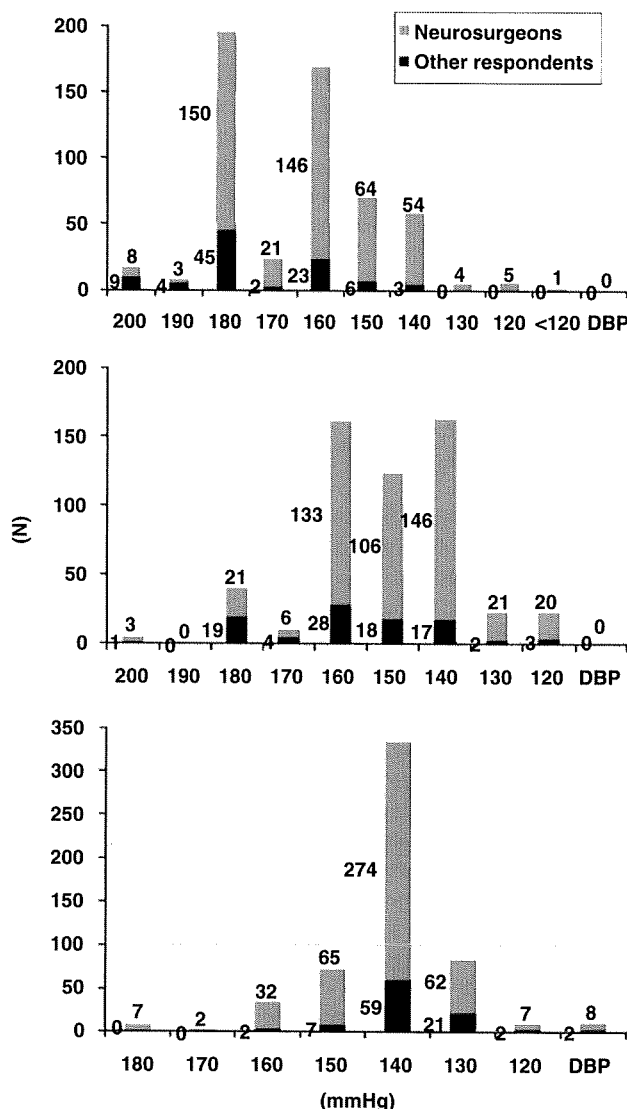
After i.v. AHT, 360 respondents (65.5%) administer oral AHT using a calcium channel blocker, followed by an angiotensin II receptor blocker (30.0%, Q20). The target SBP value of 333 respondents (60.5%) was ≤ 140 mmHg (Q21). The median (IQR) target values of neurosurgeons were 140 (140–140) mmHg and those of other physicians were 140 (130–140) mmHg ( $P=0.001$ ).

**Supplementary inquiry**

Among the respondents to the initial web questionnaire, 414 (75.3%) expressed an interest in further inquiries. We sent them another questionnaire to determine whether their patients experienced any possible side effects of i.v. antihypertensive drugs. A total of 32 physicians responded. Of them, 18 had patients who experienced bradycardia or atrioventricular block and one had a patient who developed arrhythmia during diltiazem administration. Nicardipine caused phlebitis ( $n=6$ ), tachycardia ( $n=3$ ) and liver dysfunction ( $n=2$ ). One respondent described a decrease of oxygen partial pressure in arterial blood in a patient receiving nitroglycerin. A total of 10 respondents replied that i.v. drug administration did not cause side effects.

**DISCUSSION**

This study shows the current strategies regarding AHT for acute ICH patients in Japan. The first major finding was that 60% of the respondents start AHT on the basis of a threshold SBP level that is lower than that recommended by guidelines (180 mmHg). The second major finding was that 80% of the respondents lowered SBP



**Figure 1** Answers to Questions 12, 13 and 21. Top: Threshold systolic blood pressure (SBP) required to start antihypertensive treatment (AHT). Middle: SBP during hyperacute stage by intravenous AHT. Bottom: SBP during chronic stage targeted by oral AHT. DBP: diastolic blood pressure (mmHg) used by respondents rather than SBP as threshold or target value.

to a maximum of 140, 150 or 160 mmHg, and 40% intensively lowered SBP to ≤ 140 mmHg. These two findings mainly reflect the opinions of neurosurgeons, as they accounted for 80% of the respondents. Both the threshold SBP level required to initiate AHT and the target SBP level were higher according to responses from other physicians (mainly neurologists and vascular neurologists) compared with those from neurosurgeons. The third major finding was that nicardipine is the most effective i.v. drug to reduce BP of patients with acute ICH, although such usage conflicts with the official Japanese label.

The threshold SBP level required to initiate AHT and the target SBP level recommended in the guidelines are not identical and are not based on sophisticated trials; over half of the respondents set lower values for these two parameters than those recommended by the AHA/ASA guidelines. The present findings indicate that most Japanese neurosurgeons prefer stricter AHT for ICH patients than that

recommended by the current guidelines. This tendency might be because a stricter AHT than the usual one is recommended when surgical therapy is scheduled for ICH in Japanese guidelines, although the evidence level is not high.<sup>20</sup> A lower target SBP than the guidelines recommend has been reported recently. Ohwaki *et al.*<sup>20</sup> assessed 76 patients with ICH and found that an SBP target of  $\leq 150$  mm Hg was less significantly associated with hematoma growth than that of  $\geq 160$  mm Hg. Our observational study of 244 patients with ICH showed that lowering SBP to  $< 138$  mm Hg during the initial 24 h after admission seems to predict a favorable early outcome.<sup>21</sup> Two major clinical trials are ongoing to determine the safety and efficacy of intensively lowering BP for acute ICH: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT)<sup>22</sup> and the Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH).<sup>23</sup> The vanguard phase of INTERACT showed that early intensive lowering of BP with a targeted SBP of 140 mm Hg and careful monitoring was feasible, safe and might have modestly attenuated hematoma growth in 346 randomized patients in the standard best practice stroke unit care.<sup>22</sup> Phase I of ATACH investigated the potential consequences of controlling BP with i.v. nicardipine at the sequential levels of 170–200, 140–170 and 110–140 mm Hg in 60 patients.<sup>23</sup> The result was announced in a recent conference.<sup>22</sup>

This survey clarified a contradiction regarding the prevalence of nicardipine administration to Japanese patients with ICH regardless of the following contraindications described on the official label; ‘nicardipine is contraindicated for (I) ICH patients with a suspicion of ongoing intracranial bleeding not to enhance bleeding and for (II) acute stroke patients with elevated intracranial pressure not to accelerate intracranial pressure elevation.’ When nicardipine was originally approved for commercial use as an ameliorant of cerebral circulation, not as an antihypertensive agent, in Japan in 1981, a description of the above contraindications was listed on the label following that of another ameliorant of cerebral circulation. As far as we can determine, the limited administration of nicardipine for patients with ongoing intracranial bleeding or high intracranial pressure is not supported by any scientific evidence. The description on the label has another problem in that the time when active intracranial bleeding ceases is not as clear as stated in the answer to Q19. On the basis of the results of this survey, a formal request for reassessment of the official label of nicardipine was submitted to the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan by the Japan Stroke Society, Japan Neurosurgical Society and the Japanese Society of Hypertension in October 2008. Diltiazem was the second most frequently administered drug, which seems to be associated with an influence on cardiac rhythms. On the basis of Japanese official labels, nitroglycerin is not administered to lower BP except for patients with acute heart failure, unstable angina or perioperative conditions, and nitroprusside is limited to patients with severely damaged cerebral circulation. A limitation of this study was that we did not ask in the web questionnaires whether respondents know the contraindication of nicardipine listed on the official label. It is important to know how many doctors use nicardipine with or without knowing this contraindication.

Calcium channel blockers and angiotensin II receptor blockers were the choices of oral antihypertensive drugs after i.v. administration in 65.5 and 30.0% of respondents, respectively. The most frequent target SBP according to our respondents (140 mm Hg) was identical to the level recommended by the guidelines of the Japanese Society of Hypertension<sup>23</sup> and higher than that in the guidelines from the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology (130 mm Hg).<sup>24</sup>

In conclusion, current Japanese strategies based on this survey regarding acute BP lowering for ICH patients, especially by neurosurgeons, differ considerably from strategies recommended in various guidelines. We are planning to conduct a multicenter, randomized clinical trial of Japanese patients with ICH to determine the optimal BP target of AHT based on the results of this survey.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported in part by Grants-in-Aid (H20-Junkanki-Ippan-019, chief investigator: Kazunori Toyoda, MD) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

- 1 Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992; **326**: 733–736.
- 2 Furlan AJ, Whisnant JP, Elveback LR. The decreasing incidence of primary intracerebral hemorrhage: a population study. *Ann Neurol* 1979; **5**: 367–373.
- 3 Drury I, Whisnant JP, Garraway WM. Primary intracerebral hemorrhage: impact of CT on incidence. *Neurology* 1984; **34**: 653–657.
- 4 Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986; **17**: 1078–1083.
- 5 Schutz H, Bodeker RH, Damian M, Krack P, Dorndorf W. Age-related spontaneous intracerebral hematoma in a German community. *Stroke* 1990; **21**: 1412–1418.
- 6 Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978; **28**: 754–762.
- 7 Qureshi AI, Suri MA, Safdar K, Ottenlips JR, Janssen RS, Frankel MR. Intracerebral hemorrhage in blacks. Risk factors, subtypes, and outcome. *Stroke* 1997; **28**: 961–964.
- 8 Carlberg B, Asplund K, Hagg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke* 1993; **24**: 1372–1375.
- 9 Britton M, Carlsson A, de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986; **17**: 861–864.
- 10 Fogelholm R, Avikainen S, Murros K. Prognostic value and determinants of first-day mean arterial pressure in spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; **28**: 1396–1400.
- 11 Terayama Y, Tanahashi N, Fukuuchi Y, Gotoh F. Prognostic value of admission blood pressure in patients with intracerebral hemorrhage. Keio Cooperative Stroke Study. *Stroke* 1997; **28**: 1185–1188.
- 12 Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997; **28**: 2370–2375.
- 13 Kuwata N, Kuroda K, Funayama M, Sato N, Kubo N, Ogawa A. Dysautoregulation in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. A SPECT study. *Neurosurg Rev* 1995; **18**: 237–245.
- 14 Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG, Akbar MS, Uzen G, Frankel MR. Rate of 24-h blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 1999; **27**: 480–485.
- 15 Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ. Pharmacologic reduction of mean arterial pressure does not adversely affect regional cerebral blood flow and intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; **27**: 965–971.
- 16 Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, Adams RE, Yundt KD, Aiyagari V, Grubb Jr RL, Diringer MN. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6–22 h) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001; **57**: 18–24.
- 17 Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; **38**: 2001–2023.
- 18 Shinohara Y, Yamaguchi T. Outline of the Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2004 and subsequent revision. *Int J Stroke* 2008; **3**: 55–62.
- 19 Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage—part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006; **22**: 294–316.
- 20 Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004; **35**: 1364–1367.

- 21 Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, Kuwashiro T, Nakagaki H, Miyashita F, Okada Y, Naritomi H, Minematsu K. The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. *J Hypertens* 2008; **26**: 2016–2021.
- 22 Qureshi AI, Qureshi Z, Palesch YY. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) trial: final results. *Stroke* 2009; **40**: e111 (abstract).
- 23 Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H, Kario K, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Matsubara H, Matsuura H, Naruse M, Saito I, Shimada K, Shimamoto K, Suzuki H, Takishita S, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Ueshima H, Umemura S, Ishimitsu T, Rakugi H, on behalf of The Japanese Society of Hypertension Committee. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; **32**: 3–107.
- 24 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; **25**: 1105–1187.

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  
主任研究者 豊田 一則 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長  
「多施設共同研究 2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」  
多施設共同前向き観察研究の研究計画書

課題名

「急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究」

1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への参加は自由意思で決められる。本研究への参加を強制するものではなく、不利益になることはない。また一旦参加した場合でも、不利益を受けることなく、いつでも参加を撤回することができ、登録データなどの情報は廃棄され、それ以後は研究目的に用いられることはない。ただし、参加を取り消したときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、登録データなどを廃棄することが出来ない場合がある。

2) 研究の目的

わが国において脳卒中は死因の第3位、要介護疾患の首位である。とくに脳出血は脳卒中の17%~30%を占め、発症率が欧米諸国の数倍高い。高血圧は脳出血の最も重要な原因であり、発症時の血圧高値は血腫拡大、症候増悪、転帰不良、死亡の重要な決定因子である。したがって、米国心臓協会・米国脳卒中協会のガイドラインでは、収縮期血圧 (systolic blood pressure: SBP) 180mmHgもしくは平均血圧 130mmHgを超える場合に降圧を考慮することが推奨されている (Class IIb, Level of Evidence C) が、どの程度まで降圧するか具体的な目標値は確立されていない (Broderick J, et al. Stroke. 2007)。

INTERACTパイロット研究では、SBP 140mmHgを目標とした積極的な降圧療法が、血腫拡大を抑制することが報告された (Anderson CS, et al. Lancet Neurol. 2008)。米国 ATACH研究では、ニカルジピンの経静脈投与によりSBPの目標値を200-170, 170-140, 140-110 mmHgの3群に設定し、積極的な降圧の実行可能性と安全性が報告された (International Stroke Conference, 2009/2/18-20, San Diego)。現在SBP降圧目標値を180-140, 140-110 mmHgの2群に分け、治療成績を比べる第Ⅲ相試験ATACH2が企画され、その主任研究者 (A Qureshi教授, Minnesota大学) から厚生労働科学研究「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」班 (H20-循環器等 (生習) -一般-019、主任研究者 豊田一則、以下厚労H20-019班) に共同参加を呼びかけられている。ATACH 2への参加は厚労H20-019班の研究目的に合致し、わが国における急性期脳出血症例への降圧指針を確立するために重要である

ATACH2参加の前段階として、厚労H20-019班では2008年に全国アンケート調査を行った。国内施設の82%がSBP 140~160 mmHgないしそれ以下を降圧目標値に定め、降圧薬としてニカルジピン静注が第一選択の57%、第二選択まで含めると84%を占めた (European Stroke Conference 2009/5/26-29, Stockholmで発表予定)。この降圧目標や降圧薬の日本人への妥当性は、既報でも確認できる (Ohwaki K, et al. Stroke 2004, Itabashi R, et al. J Hypertens 2008)。しかしながらニカルジピンの位置づけは国内外で多少異なり、欧米で脳出血患者への代表的推奨薬である一方、わが国の添付文書 (別紙2) では一部の脳出血患者 (止血が完成していないと推定される患者、頭蓋内圧が亢進している患者) に使用が制限され、かつ制限対象患者の判断基準が曖昧である。また、渉猟し得た範囲で、わが国の添付文書での使用制限に理論的根拠はない。日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2009では、この制限に言及しつつ、ニカルジピンの微量点滴静注を推奨し

ている。国内外の指針の乖離を是正すべく、現在日本脳卒中学会・日本脳神経外科学会・日本高血圧学会の三学会合同で、厚生労働省に添付文書改訂の要望書を提出している。アンケートから示された降圧目標値や降圧薬の日本人への有効性と安全性を、前向き観察研究で確かめるべきであろう。ATACH 2への参加を念頭に置き、同試験の治療手段（薬剤量、投与速度など）が日本人に適しているかも、検証を要す。

本研究はATACH2を計画するためのパイロット研究である。本研究の目的は、全国アンケートで多数意見として示された急性期脳出血への降圧目標や降圧薬の妥当性、およびATACH2の降圧手段の日本人への安全性を証明することである。作業仮説は、「急性期脳出血症例に対して、ATACH2に準じたニカルジピンの持続静注で、国内施設の多くが定める降圧目標域に効率よく到達でき、ニカルジピンの副作用や血腫拡大などの出現を過去の報告から想定される範囲内に抑えて、安全に降圧治療を遂行できる」である。上述した三学会合同の要望書に対する動向も踏まえながら、慎重に研究を行う。

### 3) 研究責任者及び研究組織

研究責任者	内科脳血管部門	医長	豊田一則
研究者	内科脳血管部門	医師	古賀政利
	内科脳血管部門	医師	柘津智久（以下 略）

### 4) 研究の対象及び方法

【研究デザイン】 多施設共同前向き観察研究

【対象】厚労H20-019班の研究参加10施設（別紙3）で症例登録期間内に入院する急性期脳出血200症例。

#### ○選択基準

- ✓ 年齢 20 歳以上
- ✓ 天幕上脳出血
- ✓ Glasgow Coma Scale  $\geq 5$
- ✓ 入院時に血圧を 5 分以上の間隔で 2 回測定して SBP  $> 180\text{mmHg}$
- ✓ 発症 2.5 時間以内に頭部 CT で脳出血と診断
- ✓ 初回 CT で脳出血の血腫量  $\leq 60\text{ml}$
- ✓ 発症 3 時間以内（CT 撮影後 30 分以内）にニカルジピン持続静注による降圧治療を開始

#### ○除外基準

- ✓ 発症時刻不明
- ✓ 既知の脳腫瘍、動静脈奇形、動脈瘤
- ✓ 外傷による脳出血
- ✓ 天幕下出血（小脳出血と脳幹出血）
- ✓ 脳実質出血に伴う脳室内出血が、第 3 脳室に及ぶ場合や片側側脳室 1/3 以上を占める場合
- ✓ 脳外科手術対象と考えられる症例
- ✓ 妊娠、授乳中、30 日以内の出産
- ✓ 出血素因、凝固異常
- ✓ ワーファリン使用患者の場合、INR  $\geq 1.7$
- ✓ 血小板数  $< 5 \text{ 万}/\text{mm}^3$
- ✓ 本人もしくは家族等の代諾者から文書でのインフォームドコンセントが得られない場合

- ✓ 主治医もしくは担当医が不相当と判断した場合

#### 【方法】

Stroke Care Unitなどの頻回のモニターが可能な病棟で、発症3時間以内にニカルジピン持続静脈投与で降圧を開始された症例を前向きに登録し、追跡する。目標SBPを120～160 mmHgに設定して24時間継続することが推奨される。24時間以降の降圧方法は、担当医の判断に任せる。

#### <推奨される降圧手段>

- ✓ シリンジポンプを用いたニカルジピン 5mg/h の持続静注で治療開始（治療開始時のニカルジピン 1mg の急速投与可）
- ✓ 治療開始後の2時間は15分間隔で血圧測定
- ✓ 目標に達していない場合には2.5mg/h ずつ増量（最大 15mg/h）
- ✓ 目標域に達したらその時点のニカルジピン投与量を維持し、それ以降は目標SBP域を維持するように投与量を1～2.5mg/h で増減
- ✓ 15mg/h を30分使用しても160mmHg以下に下がらない場合は他剤（ニトログリセリン、ジルチアゼムなど）を併用もしくはこれらへ変更
- ✓ 治療開始2時間以降で目標SBPに達している場合は、以後は60分間隔で血圧測定

#### 【登録項目】

- 患者背景
  - ✓ 年齢および性別
  - ✓ 危険因子（高血圧、糖尿病、高脂血症）
  - ✓ 生活歴（飲酒、喫煙）
  - ✓ 脳血管障害の既往（脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳出血、クモ膜下出血）
  - ✓ 発症前のmodified Rankin Scale (mRS)
  - ✓ 合併症（心疾患、肝疾患、悪性疾患、その他）
  - ✓ 既往症
  - ✓ 抗血栓薬内服の有無
  - ✓ その他の内服（降圧剤、経口血糖降下剤、スタチン、その他）
- 脳出血発症日時
- 頭部CT（撮影時刻、血腫部位、血腫量）：入院時、治療開始24時間後
  - ✓ 血腫量 (ml) = (長径×短径×スライス厚) ÷ 2 (単位cm) を使用する
- 入院時、24時間後および72時間後の血液検査（血算、生化学、凝固など）
- 入院時および72時間後の神経所見重症度（NIH Stroke Scale）
- 入院時バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）
- 治療開始から24時間までのバイタルサイン（血圧、脈拍）
- 治療開始から24時間までのニカルジピン投与量
- 治療開始72時間以内の有害事象（脳梗塞発症、静脈炎、その他）
- 発症90日後（±14日）の死亡、自立度（modified Rankin Scale）、脳卒中・心血管病の発症



- 囲にはいると期待し、その上限値である38.4%を上回らないかを検討する。
- ✓ 24時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用、および72時間以内の副作用：Wallin JD, et al (Arch Intern Med 1989;149:2662-2669), Halpern NA, et al (Crit Care Med 1992;20:1637-1643), IV Nicardipine Study Group (Chest 1991;99:393-398) の3論文における計203例のニカルジピン投与中断から求めた加重平均値5.9% (90%信頼区間 3.4~9.4%)から、本研究の副作用出現率を、目標症例数200例における90%信頼区間である3.1~8.9%の範囲にはいると期待し、その上限値である8.9%を上回らないかを検討する。
  - ✓ 血腫拡大： 研究代表者らが行った国内多施設共同後ろ向き観察研究 (Toyoda K, et al: Cerebrovasc Dis 2009;27:151-159) での登録症例のうち、発症3時間以内に研究登録した天幕上出血で初回CTでの血腫量 $\leq$ 60mlであった446例の血腫拡大の割合23.5% (90%信頼区間 19.8~27.6%) から、本研究の血腫拡大出現率を、目標症例数200例における90%信頼区間である18.6~29.0%の範囲にはいると期待し、その上限値である29.0%を上回らないかを検討する。
  - ✓ 3か月後の死亡： 上記446例の退院時死亡率8.3% (90%信頼区間 6.2~10.8%) から、本研究の死亡率を、目標症例数200例における90%信頼区間である5.1~11.9%の範囲にはいると期待し、その上限値である11.9%を上回らないかを検討する。
  - ✓ 3か月後の予後不良 (modified Rankin Scale: 4~6)： 上記446例の予後不良の率61.3% (90%信頼区間 56.9~65.5%) から、本研究の予後不良の率を、目標症例数200例における90%信頼区間である55.0~66.8%の範囲にはいると期待し、その上限値である66.8%を上回らないかを検討する。

#### 【データマネジメント】

情報管理コンピューターソフトを利用して作成したPCファイルにデータを登録し、そのデータは個人情報特定できないものとする。

#### 【患者登録の中止・脱落】

研究中止・脱落の基準

- ✓ エントリー基準・除外基準違反
- ✓ 担当医師が不適切と判断した場合
- ✓ 本人もしくは代諾者が研究への参加継続を希望しない場合

※ニカルジピンによる降圧開始後24時間以内にニカルジピン投与が中止または他の降圧薬と併用とされた場合や、脳外科手術の適応と判断した場合には、観察対象である降圧治療脱落例とするが、その後の観察は継続する。

#### 【研究の中止】

ニカルジピンによる脳出血急性期の降圧療法は国内の医療現場で広く行われているが、ニカルジピンの添付文書上、一部の脳出血患者 (止血が完成していないと推定される患者及び頭蓋内圧が亢進している患者) への投与は禁忌とされている。そのため、本研究は観察研究ではあるが、独立した研究データモニタリング委員会 (九州大学病態機能内科学 北園孝成講師、熊本大学医学部神経内科 平野照之講師) を設置し、同委員会が50例のデータが登録されるごとに安全性を検討し、安全性に問題があると判断した時点でニカルジピン投与方法の変更や中止等の措置を勧告する。勧告の基準は、上記評価基準の「治療開始から72時間後の症状進行」における症例数50例ごとの90%信頼区間上限値 (50例で44.5%[22例]、100例で40.5%[40例]、150例で38.8%[58例]) を上回った場合、



および「ニカルジピン投与の中断を要する副作用」における症例数50例ごとの90%信頼区間上限値（50例で12.1%[6例]、100例で10.2%[10例]、150例で9.4%[14例]）を上回った場合である。

5) 有害事象発生時の対応

有害事象発生時は、まず当該研究参加者の安全を最優先した対処を行うとともに、当該施設の長及び本研究班の中央事務局（国立循環器病センター内科脳血管部門 古賀政利）に連絡する。中央事務局は、必要に応じて各班員と班員が所属する施設の倫理委員会に報告する。

6) 研究期間

2009年4月1日(倫理委員会承認後)～2011年3月31日

症例登録期間：2009年4月1日（倫理委員会承認後）～2010年12月31日

7) 研究計画等の開示

研究対象者の希望に応じて、本書面のコピーを開示する。

8) 予測される危険性

登録データが流出する危険があるが、嚴重に管理され持ち出しはできず、また解析は匿名化して行うため、ほとんどおこりえない。嚴重管理、匿名化の詳細は行政機関個人情報保護法に基づく追記事項に示す。

9) 被験者の利益及び不利益

観察研究であり、患者個人への利益は特にない。個人情報流出は不利益となるため、各対象者個人を特定できるような検討を行わず、研究データの管理を研究責任者によって徹底するなどの対応をとる。

10) 費用負担に関する事項

本研究は基本的に保険診療の枠内で行われる。保険診療に該当しない研究経費は、厚生労働科学研究費補助金による「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」班（研究課題番号H20 -循環器等（生習）-一般-019、主任研究者：豊田一則）の研究費より支出する。研究対象者に対する謝金、交通費等の支払いが行われない。

11) 知的所有権に関する事項

知的所有権が発生した場合、その権利は国・研究機関・研究遂行者などに属し、研究対象者に帰属することはない。

12) 倫理的配慮

12-1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

被験者の人権の擁護のため、事前に研究の内容、目的および安全性、不利益を蒙る可能性についても十分に説明を行い、同意書に署名または記名・押印を取得した上で検査を実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。

12-2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

「9）被験者の利益及び不利益」と同じである。

12-3) 医学的貢献度

現在、急性期脳出血に対する有効な治療法はほとんどない。血圧コントロールの確立した指針ができれば、脳出血による後遺症の程度や死亡率を軽減できることが期待される。本研究による基礎データによりその確立のための大規模臨床試験計画を策定可能である。

12-4) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

添付説明文書にて本研究の目的、実施方法、その利益、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。また、一旦同意した場合でも、患者が不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができ、その場合は検査結果などの情報は廃棄され、診療記録などもそれ以後は研究目的に用いられることはない。ただし、同意を取り消したときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することが出来ない場合があることについて説明を行う。検査データは研究者により厳重に保護されること、臨床成績を医学雑誌などに発表する際には最大限にプライバシー保護に努め、患者の名前や身元などを明らかにするようなことはない旨説明される。

12-5) 補償について

観察研究のため、不要である。

13) 行政機関個人情報保護法に基づく追記事項

13-1) 各班員の所属する施設で方法に記す研究対象者のデータを CD-R や USB メモリに登録する。

13-2) データの管理は解析用 PC1 台で行い、件数は最大 1000 例とする。

13-3) データの保存媒体の安全管理方法

アクセス制御と使用者認証によりシステムは管理し、専用の PC 端末の部屋には施錠による盗難防止

13-4) 匿名化の方法およびそのタイミング

匿名化は各班員の所属する施設からデータを登録する時点で行う。解析ソフトは患者名等個人情報を取得しない

13-5) 臨床情報も同じく匿名化し、豊田一則ないし古賀政利が管理する。

13-6) 利用目的を変更された場合は、再び同意書を取得する。

## 「急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究」のご説明

### 【研究への協力と任意性と撤回の自由】

このたび臨床研究へのご協力をお願いするにあたり、この文書を用いてご説明いたします。

これからの説明をよく理解した上で、この研究に参加していただくか否かは、あなたの自由意思で決めてください。同意していただいた場合は、同意書にご署名をお願いします。同意されない場合も、あなたの不利益になることはありません。また一旦同意した場合でも、いつでも撤回することができ、その場合はあなたの検査結果などの情報は廃棄され、診療記録などもそれ以後は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消したときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することが出来ない場合があります。

### 【研究目的と内容】

- ✓ この研究は、脳出血の発症や症状増悪の最も重要な原因と考えられる高血圧を、発症早期からどのように治療すべきかを調べることを目的としています。
- ✓ 脳出血は血圧が高いために、脳の中の細い血管が破れて起こります。出血の部位や大きさにより様々な症状を惹き起こします。
- ✓ 発症早期に血圧が高いと、血腫（血液の塊）が大きくなり、症状も悪くなると考えられています。一方で、血圧を下げすぎることによる脳の障害の可能性も指摘されていますが、異論が多いところです。
- ✓ 従来からの報告から計算すると、脳出血発症 3 日以内に約 33%の方が明らかに症状が悪くなり、3 か月後に約 61%の方が死亡またはベッドや車椅子の生活を送ります。
- ✓ 最近の研究では、積極的な血圧管理が血腫の拡大を防ぐことが示されました。現在の国内外のガイドラインでは、ある程度血圧が高い場合（たとえば収縮期血圧 180mmHg 以上）に血圧を下げるべきと記されていますが、どの程度まで下げるべきか明らかにされていません。
- ✓ 私たちが行った全国アンケート調査では、84%の病院がニカルジピンという薬剤を用いて、82%の病院が収縮期血圧 140～160 mmHg ないしそれ以下を目標に、血圧を下げていました。
- ✓ 今回の研究では、このようにわが国で一般的に行われている降圧薬や降圧目標の安全性と有効性を調べます。あなたに使われた降圧薬や血圧値、頭部 CT の結果、その他の診療データを用いて分析を行います。このうちニカルジピンの位置づけは国内外で多少異なり、欧米で脳出血患者への代表的推奨薬である一方、わが国の添付文書では一部の脳出血患者に使用が制限され、かつその根拠が曖昧です。関連する医学会が合同で添付文書の改訂を厚生労働省に求めています。今回の研究結果も添付文書改訂への重要な資料になります。
- ✓ 今回の研究に参加されてもされなくても、通常の治療として厳重に血圧と神経所見（意識や麻痺など）を監視し万全の体制で治療を行います。
- ✓ この研究の結果をもとに、急性期脳出血の適切な血圧管理法を調べる日米共同の研究を始めることを、企画しています。

### 【研究計画書等の開示】

以上の内容について、更に詳しい資料をお求めの場合は、研究計画書のコピーをお渡しします。

【予測される危険性及びその対応】

本研究で推奨する降圧レベルや降圧薬は、国内の大多数の施設で選ばれている一般的なものですので、本研究へ参加されない場合も、一般診療として同様の内容の降圧治療を行います。脳出血は重症の病気ですので、本研究への参加の有無にかかわらず、この病気自体のために症状が増悪したり、生命を脅かしたりすることがあります。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

利益として、血腫の拡大を防止し、その後の転帰を改善する可能性があります。不利益として、降圧剤に特有な副作用（**0.1～5%未満の頻度**[添付文書]：肝機能障害、頻脈、心電図変化、血圧低下[脳血管に閉塞性病変ある場合に脳梗塞の原因になることある]、BUN・クレアチニン上昇、低酸素血症、**0.1%未満の頻度**：肺水腫・呼吸困難、血小板減少、動悸、顔面紅潮、全身倦怠感、心室性期外収縮、嘔気・嘔吐・むかつき、頭痛、体温の上昇、尿量減少、血中総コレステロールの低下、悪寒、背部痛、血清カリウムの上昇、**頻度不明**：麻痺性イレウス、狭心症、房室ブロック、皮疹、静脈炎）などが考えられます。頻回の血圧や神経所見のモニターによって注意深く診療し、副作用などが起こった場合は適切に対処します。

【費用負担に関すること】

本研究は基本的に保険診療の枠内で行われます。保険診療に該当しない経費が必要な場合は、厚生労働科学研究費補助金による「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」班の研究費より支払われ、あなたへ研究費用を請求いたしません。謝金、交通費等の支払いは行われません。

【知的所有権に関すること】

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります、その権利は国、研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。

【倫理的配慮】

この研究は、国立循環器病センター倫理委員会等で研究計画書の内容及び実施の適否などについて、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を致します。

【個人情報の保護に関すること】

本研究結果は解析され研究目的により公表されることがあります。いかなる場合にも個人データは厳重に管理され、個人情報保護法の下、個人を特定できる形で公開されることはありません。

平成            年            月            日  
(説明者)            国立循環器病センター 内科脳血管部門

氏名 \_\_\_\_\_ 印

(署名または記名・押印)

お問い合わせ先：

豊田一則

国立循環器病センター 内科脳血管部門

吹田市藤白台 5-7-1 TEL(06)6833-5012 (内線 2223)