

- ✓ 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: mRS）、脳卒中・心血管病の発症

【評価項目】

○主要評価項目

- ✓ 治療開始から72時間後の症状進行（NIH Stroke Scaleスコアが入院時よりも4点以上増加した場合）
- ✓ 24時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用出現（過度の降圧や脳梗塞発症、静脈炎、血液所見異常など）

○副次評価項目

- ✓ 降圧が目標域に達するまでの時間
- ✓ 降圧目標域到達後に目標域を逸脱する頻度
- ✓ 72時間以内の副作用出現
- ✓ 血腫拡大（入院時と24時間後のCTでの血腫量を比べて33%を超える血腫量の増加）
- ✓ 3か月後の死亡

- ✓ 3ヶ月後転帰不良（mRS 4-6）

【目標症例数】

最大200症例とする。

【評価基準】

- ✓ 治療開始から72時間後の症状進行：Qureshi AI, et al (Stroke 1995;26:1764-1767)とMayer SA, et al (Neurology 1994;44:1379-1384)の2論文における計184例の症状進行から求めた加重平均値32.6%（90%信頼区間 26.9~38.7%）から、本研究の症状進行出現率を、目標症例数200例における90%信頼区間である27.0~38.4%の範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≤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 か月後の転帰不良 (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。

#### 【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 北園孝成教授、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。

研究期間

2009年4月1日(倫理委員会承認後)~2011年3月31日(2012年9月30日まで延長)

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(2012年6月30日まで延長)

#### C. 研究結果

平成 23 年 4 月 6 日までに 188 例 (目標症例数の 94%) を登録した。各施設の登録症例数は、国立循環器病研究センター57 例、神戸市立医療センター中央市民病院 34 例、名古屋医療センター21 例、中村記念病院 16 例、九州医療センター13 例、広南病院 12 例、杏林大学 12 例、川崎医科大学 12 例、聖マリアンナ医科大学 11 例であった。

独立データモニタリング委員による安全性の評価は、55 例到達時 (2010 年 1 月)、101 例到達時 (2010 年 6 月)、171 例到達時 (2011 年 1 月) に行われた。いずれも研究は安全に行われており、研究の継続が可能という評価結果であった。

平成 23 年 4 月 17 日までにデータを集めた 182 例を中間解析した。男性 106 例 (58.2%)、平均年齢 66 歳 (標準偏差 12) であった。治療前 SBP は中央値 200mmHg (IQR189-214.8)、平均 203mmHg (標準偏差 16) であった。病変部位は、被殻 98 例 (54%)、視床 64 例 (35%)、皮質下 9 例 (5%)、混合性出血 9 例 (5%)、尾状核 1 例 (1%)、その他 1 例 (1%) であった。

治療開始前の頭部 CT で評価した血腫量は中央値 11ml (IQR5.9-19.3)、平均 15.2ml

(標準偏差 13.2)、降圧開始 24 時間後は中央値 12.1ml (IQR6.1-25.9) ( $p<0.0001$  by Wilcoxon 符号付順位検定)、平均値 18.7ml (標準偏差 19.7) ( $p=0.0005$  by paired t-test) であった。治療前 NIHSS は中央値 13 (IQR8-18)、降圧開始 72 時間後は 10 (5-15) ( $p<0.0001$  by Wilcoxon 符号付順位検定) であった。

治療開始 24 時間以内に脳外科手術を 5 例が受けた。内訳は 4 例が開頭血腫除去術で、1 例が脳室ドレナージ術であった。72 時間～7 日に 2 例が手術を受け、1 例は脳室ドレナージ術で、もう 1 例は穿頭血腫吸引術であった。

主要評価項目である治療開始から 72 時間以内の NIHSS4 以上の症状進行は 8 例 (4.4%) (200 例での予測値：90%信頼区間 27.0-38.4%)、24 時間以内のニカルジピン中断を要する副作用は 1 例 (0.5%) (200 例での予測値：90%信頼区間 3.1-8.9%) に認めた。副次評価項目である降圧目標域血圧値に到達した時間は中央値 30 分 (IQR15-45) で、179 例 (98.4%) は 2 時間以内に降圧目標を達成した。目標到達後に目標域を逸脱したのは 5048 計測中 1076 計測 (21.3%) であった。治療開始 24 時間後の 33%以上の血腫拡大は 29 例 (15.9%) (200 例での予測値：90%信頼区間 18.6-29.0%) であった。発症 3 ヶ月後までフォローアップが終了した 147 例中、3 ヶ月後までの死亡は 4 例 (2.7%) で、3 ヶ月後の転帰不良 (modified Rankin Scale: 4-6) は 56 例 (37.6%) であった。72 時間以内の有害事象は、24-72 時間の血腫拡大が 9 例 (4.9%)、脳出血再発が 1 例 (0.5%)、静脈炎が 8 例 (4.4%)、頻脈 1 例 (0.5%)、その他 6 例 (3.3%、ニカルジピン中断を要した過度降圧 1 例、肺炎 3 例、症候性てんかん 1 例、総ビリルビン上昇 1 例) で、脳梗塞や昇圧が必要な血圧低下はなかった。

#### D. 考察

わが国における一般的な急性期脳出血の血圧管理の安全性と有効性を評価するため

に本観察研究を行った。本研究班の 1 年目の全国 WEB アンケート調査では、ニカルジピン静注による SBP140~160mmHg 以下への降圧が一般的であったが、この治療法を SBP>180mmHg の急性期脳出血 200 例に対して行う予定であり、報告書作成までに 188 例を登録した。50 例登録毎の安全性データモニタリング委員による評価では、安全性に問題なく研究の継続が可能であった。登録データを収集した 182 例を中間解析した。目標降圧域 120~160mmHg へ 30 分 (中央値) で降圧し、ほとんどの症例は 2 時間以内に目標血圧値となった。その結果、主要評価項目である 72 時間以内の NIHSS4 以上の症状進行は 4.4%、ニカルジピン中断を必要とする副作用は 0.5%と、いずれも 200 例での予測値の 90%信頼区間を下回った。副次評価項目の 24 時間後の血腫拡大は 15.9%、3 ヶ月後の死亡は 2.7%であり、いずれも予測値の 90%信頼区間を下回った。副作用が少ないこと、死亡例が少ないことから、現在わが国で急性期脳出血に対して広く行われているニカルジピンを使用した SBP120~160mmHg への降圧は安全と結論付けて良いであろう。また既報告に比べると、神経学的増悪や血腫拡大が少なく、転帰不良例が少ないことから、その有効性も示唆された。今後は、200 例までの症例登録を継続し、現在の一般的な治療法の安全性を示すデータとして用いる。更に、積極的降圧療法 (SBP<140mmHg) の有効性を評価するための介入試験 (ATACH2) に参加し、急性期脳出血への降圧療法の確立を目指す。

#### E. 結論

わが国で一般的に行われてきた、急性期脳出血に対するニカルジピン静注による SBP120~160mmHg への降圧は安全である。今後はガイドラインに従った降圧 (SBP<180mmHg) と積極的降圧 (SBP<140mmHg) を比較する介入試験による血圧コントロール指針の確立が必要である。

## F. 健康危険情報

本研究は観察研究であり健康危険はないものと考えられるが、ニカルジピンの脳出血患者への使用制限があるために既報告にしたがって安全性を評価する基準を設定し、独立データモニタリング委員による評価を受けながら研究を行った。全ての安全性の評価基準を満たし、健康危険に関する問題はなかった。

## G. 研究発表

1. 古賀政利、山上宏、岡田靖、中川原譲二、奥田聡、塩川芳昭、木村和美、古井英介、長谷川泰弘、苅尾七臣、峰松一夫、豊田一則. 急性期脳出血患者に対するニカルジピン静注による降圧療法：多施設共同前向き観察研究（中間報告）. 第 36 回日本脳卒中学会総会、京都、2011 年 7 月 30 日-8 月 1 日

2. Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Minematsu K, Toyoda K. Moderately aggressive blood pressure lowering using intravenous nicardipine for acute intracerebral hemorrhage: an interim report of a multicenter, prospective, observational study. European Stroke Conference 2011, Hamburg, 24-27 May 2011

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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 部長  
「多施設共同研究 3：急性脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き多施設共同研究」

#### 研究成果資料

国立循環器病研究センター 脳血管内科 遠藤 薫

#### 研究組織

- ✓ 循環器病研究委託費研究 20 公-2  
「カテーテルインターベンションの教育訓練システムの構築と有効性に関する研究」  
主任研究者：神戸市立医療センター中央市民病院 坂井信幸  
Japanese Registry of NeuroEndovascular Therapy 2
- ✓ 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金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」  
主任研究者：国立循環器病研究センター 豊田一則  
Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement

#### 参加施設 (敬称略)

- ✓ 中村記念病院脳神経外科：中川原譲二、瓢子敏夫
- ✓ 広南病院脳血管内科、血管内脳神経外科：古井英介、松本康史
- ✓ 杏林大学脳卒中センター：塩川芳昭
- ✓ 獨協医大越谷病院脳神経外科：兵頭明夫
- ✓ 聖マリアンナ医科大学神経内科：長谷川泰弘
- ✓ 相澤病院脳卒中・脳神経センター：長島久
- ✓ 岐阜大学脳神経外科：吉村紳一
- ✓ 大阪大学脳神経外科：藤中俊之
- ✓ 和歌山ろうさい病院脳神経外科：寺田友昭
- ✓ NHO 九州医療センター脳血管内科：岡田靖
- ✓ 神戸市立医療センター中央市民病院脳卒中センター：坂井信幸、山上宏
- ✓ 国立循環器病研究センター脳血管内科：豊田一則、古賀政利

#### 背景

- ✓ 新規脳血管内治療機器である MERCI Retriever や Penumbra system の効果が期待される
- ✓ これらの機器の候補となりうる主幹脳動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞(AIS)症例の実態は明らかではない

### 目的

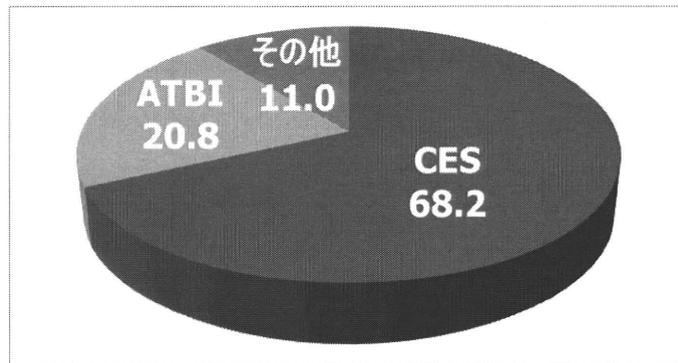
- ✓ rt-PA 静注療法認可後、MERCII 認可以前の我が国における主幹脳動脈閉塞を伴う AIS 患者の実態を明らかにする

### 対象と方法

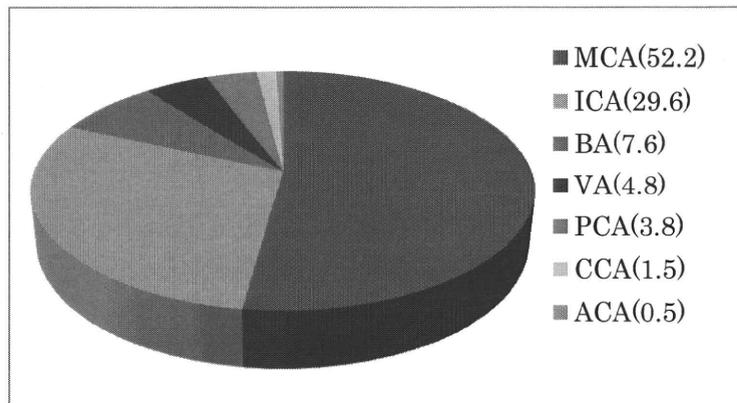
- ✓ 国内 12 施設における後向き多施設共同観察研究
- ✓ 期間: 2005 年 10 月 - 2009 年 7 月
- ✓ 24 時間以内発症の AIS 症例: 5213 例 : うち、主幹脳動脈閉塞を伴う 1170 例を登録

### 結 果

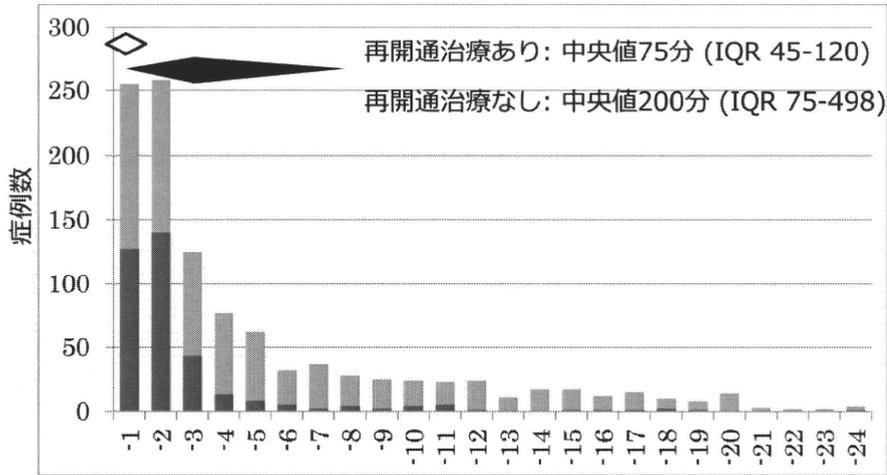
- ✓ 女性: 42.4%、年齢: 73.9±12.3 歳
- ✓ 病型 (%)



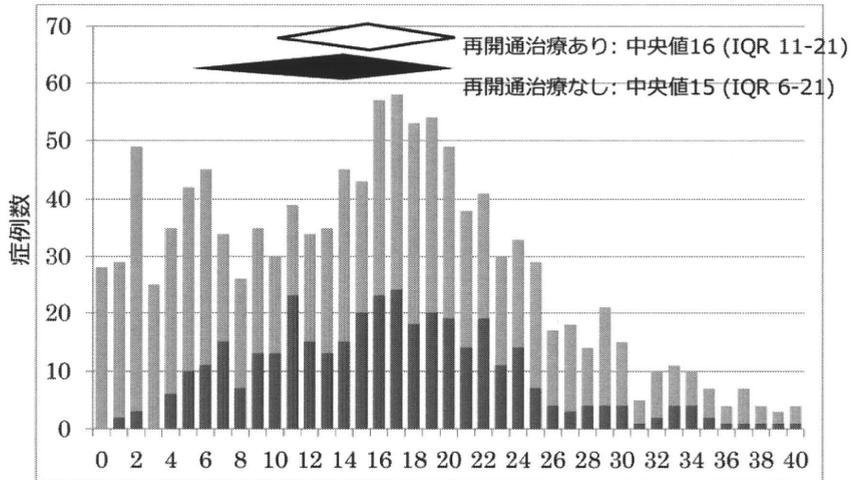
- ✓ 再開通治療: 32.0% : iv rt-PA: 20.0%、血管内治療: 9.4%、両方: 2.5%
- ✓ 閉塞血管(%):



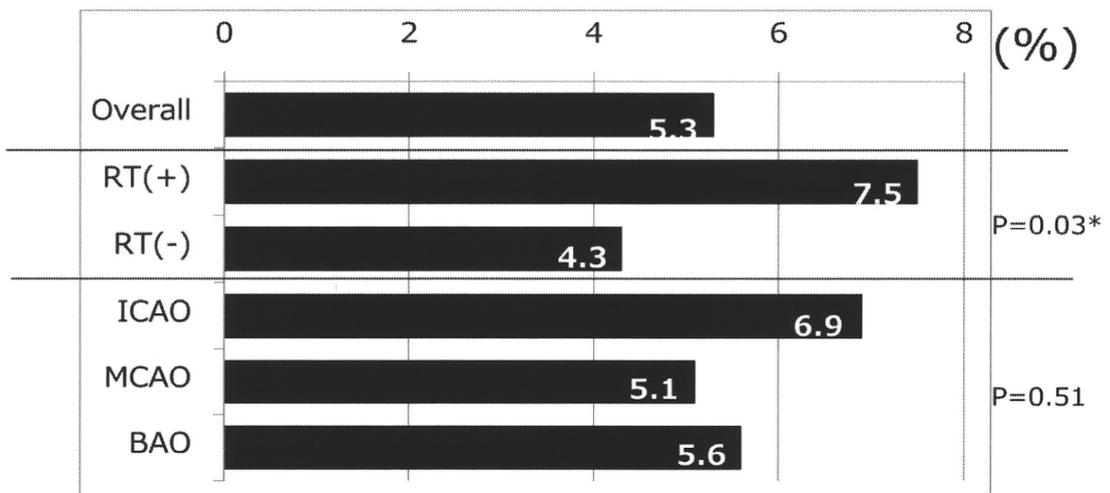
✓ 発症-来院時間



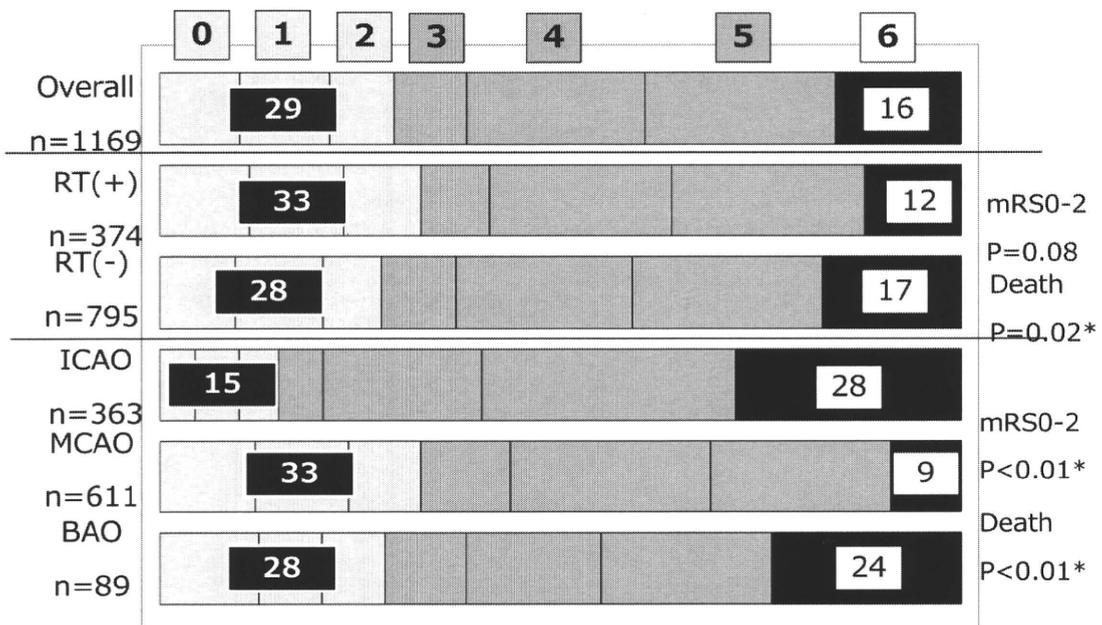
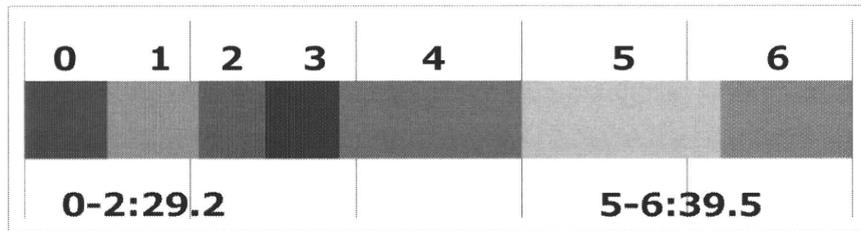
✓ 来院時 NIHSS スコア



✓ 症候性頭蓋内出血(36時間以内、 $\Delta$ NIHSS score $\geq$ 1)



✓ mRS (退院時もしくは 90 日後, %)



✓ 症候性頭蓋内出血に関連する因子

	OR	95%CI	P value
bNIHSS スコア (/1pt)	1.05	1.01-1.08	<0.01
心原性脳塞栓症	3.77	1.68-10.1	<0.01

強制投入法を採用 (年齢、女性、発症-来院時間、bNIHSS スコア、ICA 閉塞、心原性脳塞栓症、再開通治療で補正)

✓ mRS0-2 に関連する因子

	OR	95%CI	P value
年齢 (/10yr)	0.59	0.51-0.68	<0.01
bNIHSS スコア (/1pt)	0.84	0.82-0.86	<0.01
ICA 閉塞	0.41	0.27-0.62	0.01

再開通治療	2.07	1.41-3.06	<0.01
-------	------	-----------	-------

強制投入法を採用（年齢、女性、発症-来院時間、bNIHSS スコア、ICA 閉塞、心原性脳塞栓症、再開通治療で補正）

✓ mRS5-6 に関連する因子

	OR	95%CI	P value
年齢 (/10yr)	1.71	1.48-1.99	<0.01
bNIHSS スコア (/1pt)	1.14	1.12-1.17	<0.01
ICA 閉塞	3.14	2.27-4.37	<0.01

強制投入法を採用（年齢、女性、発症-来院時間、bNIHSS スコア、ICA 閉塞、心原性脳塞栓症、再開通治療で補正）

✓ 死亡に関連する因子

	OR	95%CI	P value
年齢 (/10yr)	1.32	1.10-1.58	<0.01
bNIHSS スコア (/1pt)	1.10	1.08-1.12	<0.01
ICA 閉塞	2.94	2.05-4.22	<0.01
再開通治療	0.62	0.41-0.93	0.02

強制投入法を採用（年齢、女性、発症-来院時間、bNIHSS スコア、ICA 閉塞、心原性脳塞栓症、再開通治療で補正）

考 察

- ✓ 再開通治療は約 1/3 の症例に施行され、mRS0-2 および死亡に相関
  - 早期血管再開通が急性期脳梗塞例の良好な転帰と相関するというメタ解析の結果と矛盾しない *Rha et al. Stroke 2007;38:967*
  - ただし、本検討では再開通の有無は確認しておらず、選択バイアスについても考慮する必要がある
- ✓ 約 40%が寝たきりもしくは死亡
  - 主幹脳動脈閉塞を伴う AIS 症例の予後は依然として不良
  - 今後、新規脳血管内治療機器である MERCI Retriever や Penumbra system の効果の検討が期待される

結 語

- ✓ 再開通治療は主幹脳動脈閉塞を伴う AIS 症例の約 1/3 に施行され、一定の効果が得られていると考えられた
- ✓ 我が国における現行の治療方針では約 40%の症例が寝たきりもしくは死亡の転帰を辿る

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  
「多施設共同研究 4：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する  
多施設共同観察研究」全国アンケート調査結果

心房細動を有する脳出血患者における抗凝固療法の再開に関する全国調査

前田 亘一郎 (国立循環器病研究センター 脳血管内科)

**背 景**

- ✓ 発症 24 時間以内に入院した脳出血患者 1,006 例を対象とした多施設共同後ろ向き観察研究「Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT)-Retrospective Study」(主任研究者：峰松 一夫) では、登録患者の 9%が脳出血の発症前にワルファリンを内服していた。(Toyoda K, et al. Cerebrovasc Dis 2009;27:151-159)
- ✓ ワルファリン内服患者に脳出血が起こった場合、抗凝固療法をいつ、どのように再開するかに関しては一定の見解が得られておらず、明確な診療指針も存在しない。

**目 的**

- ✓ わが国における、非弁膜症性心房細動に対して抗凝固療法中に発症した頭蓋内出血患者に対する、抗凝固療法再開の実態を明らかにする。

**対 象**

- ✓ 急性期脳出血の降圧療法に関する当班の 2008 年全国アンケート調査で追加調査に同意した 417 施設の脳出血診療責任者 (Koga M, et al. Hypertens Res. 2009)

**調査方法**

- ✓ 郵送によるアンケート調査
- ✓ 期間：2009 年 10 月 16 日 発送、11 月 15 日 一次締め切り  
11 月 27 日 再発送、12 月 31 日 最終締め切り

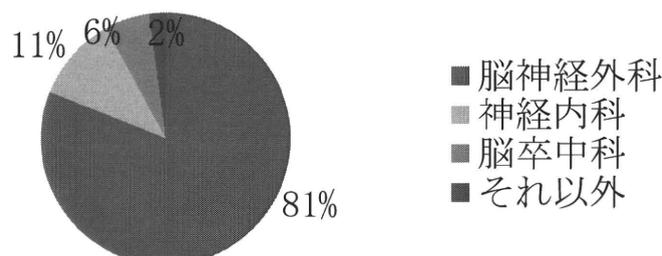
**調査項目**

- ✓ 急性期脳出血患者総数、そのうちのワルファリン内服者数
- ✓ 入院時の抗凝固療法中止の有無、PT-INR 是正の有無と方法
- ✓ 抗凝固療法再開の有無とその判断基準、再開時期、再開時期の判断根拠、再開時の薬物選択など

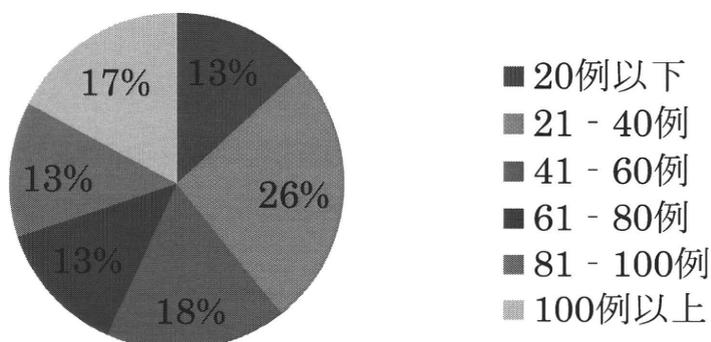
<結果>

**回収状況と回答者**

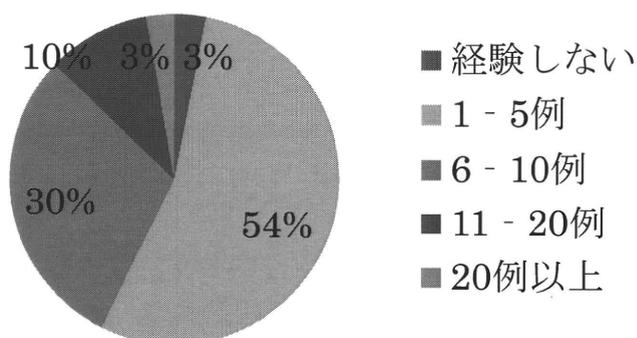
- ✓ 329 施設から有効回答 (回収率 78.9%)
- ✓ 回答者の診療科 (下図)



施設ごとの年間症例数 (脳出血)



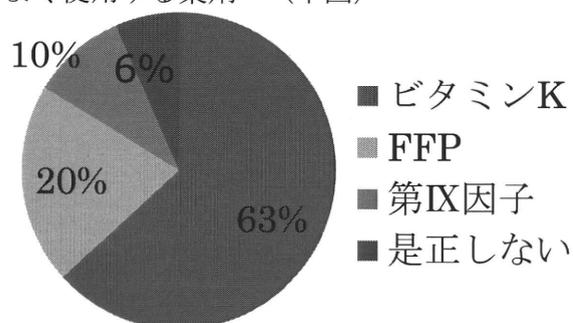
施設ごとの年間症例数 (ワルファリン内服中の脳出血)



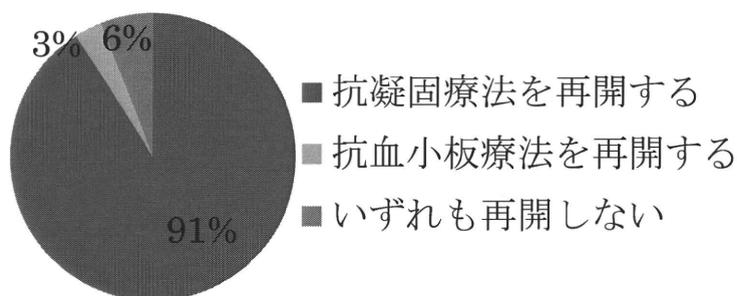
※ 以下は、ワルファリン内服中の脳出血を年に1例以上診療していると回答した施設の集計

入院時の対応

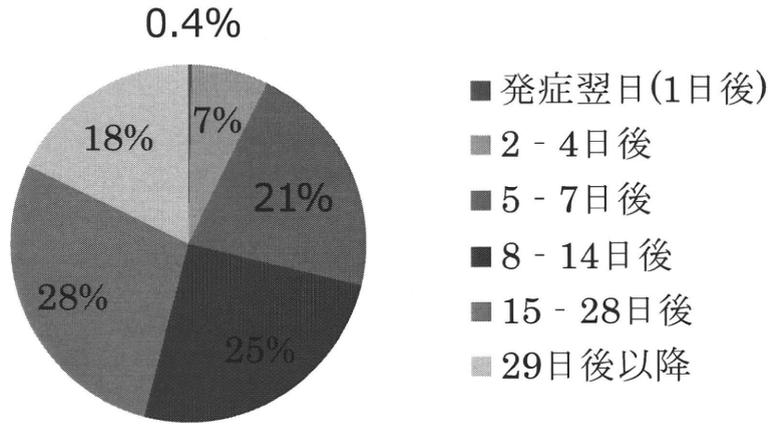
- ✓ 全施設が、入院時に抗凝固療法を中止した。
- ✓ PT-INR の是正に最もよく使用する薬剤 (下図)



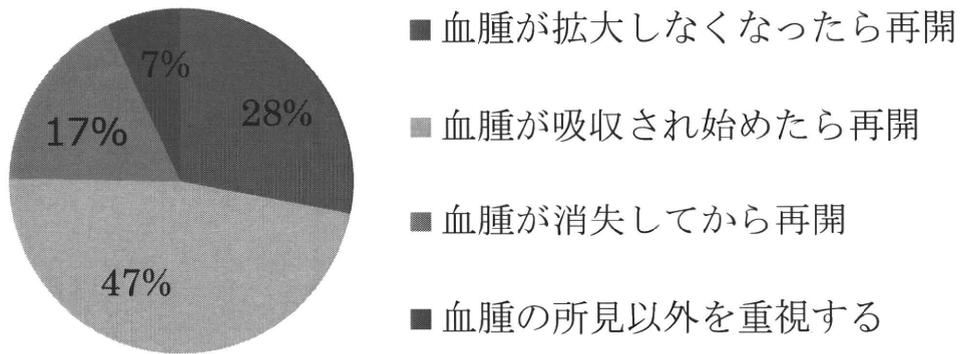
抗凝固療法の再開



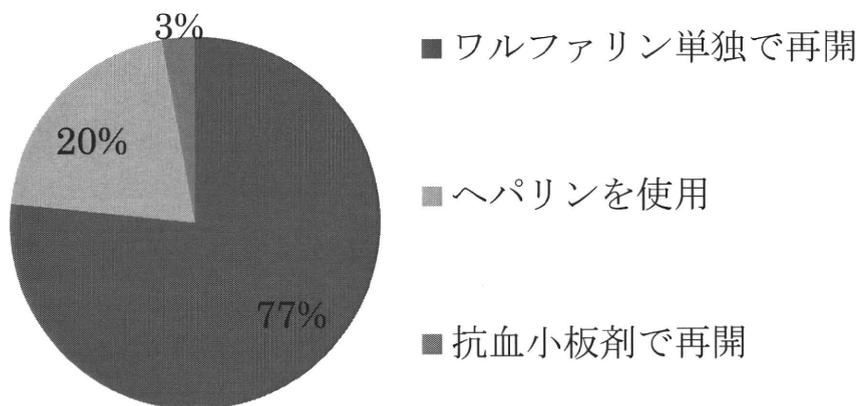
※ 以下は、抗凝固療法を再開すると回答した施設の集計  
抗凝固療法を再開する時期



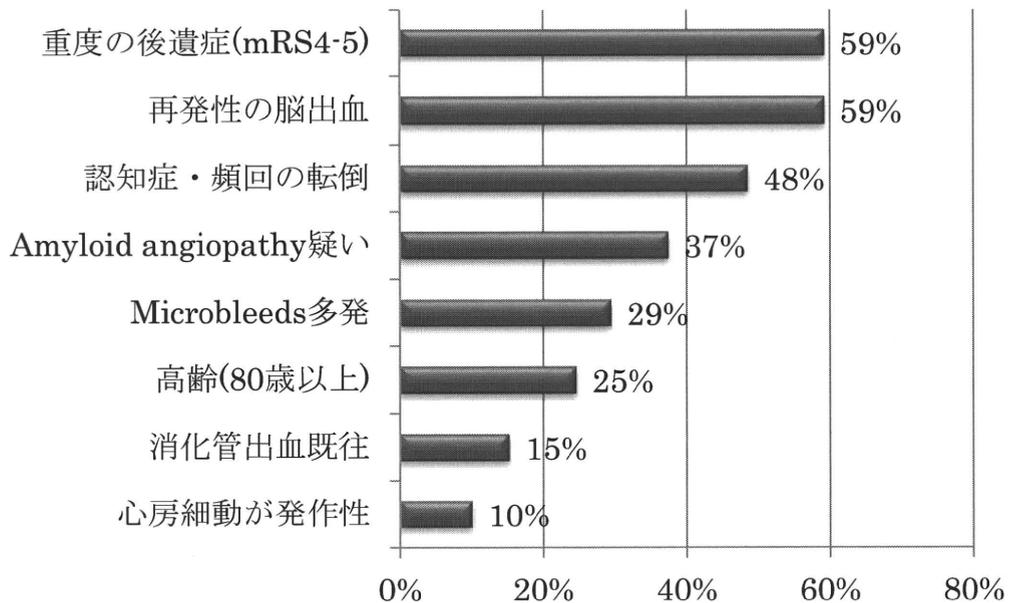
頭部 CT 所見と抗凝固療法再開



抗凝固療法再開に用いる薬剤



抗凝固療法を再開すべきでない条件



考 察：AHA/ASA Guideline 2007 Circulation. 2007;116:e391-e413

抗凝固療法中に発症した脳出血

- ✓ 脳梗塞既往のない心房細動など、塞栓症低リスク例
- ✓ アミロイドアンギオパチーが考えられる例(高齢者の皮質下出血、とくに MRI で多数の陳旧性微小出血を認める場合)
- ✓ 神経症候が不良である例  
→抗血小板療法を推奨
- ✓ 塞栓症リスクが高い例  
→発症から 7~10 日後の抗凝固療法再開を推奨
- ✓ (Class II b, Level of Evidence B)

考 察：European Stroke Initiative recommendation Cerebrovasc Dis. 2006;22:294-316

- ✓ ワルファリンの予防的内服を、心房細動や人工弁、その他の心原性要因による塞栓性脳梗塞の既往がある患者に対して推奨。
- ✓ ワルファリン内服中の脳出血患者では、適応を再検討したのちに、塞栓症や脳出血再発のリスクに応じて、脳出血発症から 10~14 日程度経過した後にワルファリンを再開してもよい。
- ✓ (class IV evidence)

考 察：脳卒中治療ガイドライン 2009

- ✓ 抗凝固療法中(ワルファリン)に合併した脳出血では、抗凝固療法を中止し、ビタミン K や血液製剤を用いて可能な限り速やかに INR を 1.35 以下に正常化することが勧められる(グレード B)。
- ✓ 血液製剤としては、新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体(第IX因子複合体)の使用が推奨される(グレード B)。  
脳塞栓再発の可能性の高い抗凝固療法例での脳出血では、INR の正常化後にヘパリンで APTT を 1.5~2 倍にコントロールする(グレード C1)。

## 考 察

Yasaka M, et al. Thromb Haemost. 2003;89:278-283

- ✓ ワルファリン内服中の脳出血は、発症から 6 時間以降も 血腫が拡大する傾向を認めた。とくに入院時または 発症 24 時間後の PT-INR $\geq$ 2.0 の場合に多かった。
- ✓ 発症から 24 時間以降は血腫の拡大はみられなかった。

Kawamata T, et al. Surg Neurol. 1995;44:438-442

- ✓ ワルファリン内服中の頭蓋内出血 27 例では、発症後早期(12 例は 3 日以内)にワルファリン内服を再開した場合、再出血はみられなかった。

Booer A, et al. Psychiatry. 1991;54:466-467

- ✓ 脳出血患者 68 人にヘパリンを投与(15,000 単位/day)
- ✓ Group 1：脳出血発症から 10 日目
- ✓ Group 2：脳出血発症から 4 日目
- ✓ Group 3：脳出血発症から 2 日目 に投与開始
- ✓ Group 3(早期投与開始)は肺塞栓症の合併が少なかった。
- ✓ 再出血の頻度に有意な差はなかった。
- ✓ 深部静脈血栓症の合併は、脳出血発症から数日間のほうが、脳出血発症から 10 日目よりも多かった。
- ✓ 抗凝固療法の早期開始が、深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防に有効。

## 結 語

- ✓ NVAF のためワルファリン内服中に発症した脳出血患者 では、全例、入院時にワルファリンが中断され、大部分で是正処置が加えられ、また抗凝固療法が再開されていた。
- ✓ 是正方法や再開基準、再開と方法、あるいは再開しない 条件は様々だった。
- ✓ 血液製剤としては、新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体(第IX因子複合体)の
- ✓ 年齢、合併症、出血部位や血腫量などによっても左右されると思われる。
- ✓ 是正方法、再開基準、再開方法の実態調査のために、前向き観察研究を行う。

## その他の資料

- 5-a. 本研究成果の国際学会発表一覧、演題抄録
- 5-b. 本研究成果の国内学会発表一覧、演題抄録
- 5-c. 第1回班会議 (2010年7月30日、豊中) プログラム 議事録
- 5-d. 第2回班会議 (2011年1月28日、豊中) プログラム 議事録



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  
本研究成果の国際学会発表一覧、演題抄録（平成 22 年度）

19th European Stroke Conference, Barcelona, Spain, 2010/5/25-28

1. Nishiyama M, Shiokawa Y, Yamada S, et al: Hemorrhagic transformation associated with intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator therapy in Japanese patients from the SAMURAI rt-PA Registry.
2. Toyoda K: Acute stroke management in Japan: insights from the SAMURAI study. (Invited symposium)

10<sup>th</sup> Tiantan International Stroke Conference 2010, Beijing, China 2010/6/25-27

3. Toyoda K: Intravenous low-dose rt-PA for ischemic stroke: messages from SAMURAI rt-PA Registry. (Invited symposium)

7<sup>th</sup> World Stroke Congress, Seoul, Korea 2010/10/13-16

4. Endo K, Koga M, Sakai N, et al: Etiology, clinical profiles, treatment, and outcomes of acute ischemic stroke with major cerebral artery occlusion in Japan.
5. Kato T, Akiyama H, Hasegawa Y, et al: “Weekend effect” in thrombolytic therapy for acute ischemic stroke patients in a collaborative study of stroke centers in Japan.
6. Koga M, Endo K, Sakai N, et al: Characteristics of acute stroke patients with major artery occlusion who did not receive recanalization therapy.
7. Miyagi T, Koga M, Shiokawa Y, et al: Low-dose intravenous rt-PA therapy for acute stroke patients with the basilar artery occlusion.
8. Toyoda K: Intravenous low-dose rt-PA for ischemic stroke: SAMURAI rt-PA Registry. (Invited)
9. Yamagami H, Sakai N, Endo K, et al: Associations between treatment and outcomes in acute ischemic stroke with major cerebral artery occlusion.

International Stroke Conference 2011, Los Angeles, USA, 2011/2/9-11

10. Maeda K, Koga M, Okada Y, et al: Nationwide survey of expert opinions to restart anticoagulant therapy after intracerebral hemorrhage for patients with nonvalvular atrial fibrillation.
11. Makihara N, Okada Y, Koga M, et al: High-density lipoprotein cholesterol level is a predictor of outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute stroke: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry.
12. Miyagi T, Koga M, Nakagawara J, et al: Intravenous rt-PA therapy for stroke patients without cerebral artery occlusion: SAMURAI Stroke Registry.
13. Nezu T, Koga M, Shiokawa Y, et al: Female sex is associated with unfavorable outcomes following low-dose intravenous rt-PA therapy: the SAMURAI rt-PA Registry.
14. Sakai N, Toyoda K, et al: Mechanical thrombectomy by the penumbra system has the potential to improve neurological and functional outcomes in Japanese patient with acute ischemic stroke.

20th European Stroke Conference, Hamburg, Germany, 2010/5/25-28

15. Endo K, Kario K, Namekawa M, et al: Early Systolic Blood Pressure Variability is Associated with Stroke Outcome after Intravenous rt-PA: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry.
16. Koga M, Yamagami H, Okada Y, et al: Moderately aggressive blood pressure lowering using intravenous nicardipine for acute intracerebral hemorrhage: an interim report of a multicenter, prospective, observational study.
17. Noda T, Okuda S, Koga M, et al : Edaravone usage in Japanese stroke patients treated with intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator: the SAMURAI rt-PA Registry

《抄録集》

19th European Stroke Conference, Barcelona, Spain, 2010/5/25-28

1. **Nishiyama M, Shiokawa Y, Yamada S, et al: Hemorrhagic transformation associated with intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator therapy in Japanese patients from the SAMURAI rt-PA Registry.**

*Background:* Routine use of low-dose (0.6mg/kg alteplase) intravenous (iv) recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) was approved in Japan in year 2005 for the patients suffering from cerebral ischemia within three hours of stroke onset. We investigated hemorrhagic transformation (HT) associated with low-dose iv rt-PA therapy using the SAMURAI rt-PA Registry, a retrospective, multicenter, observational study.

*Methods:* Consecutive stroke patients, who were treated with iv rt-PA therapy in 10 Japanese stroke centers, were included. Clinical data and information on HT within 36-hour after iv rt-PA therapy were collected. Severity of HT was determined according to neuroradiological findings.

*Results:* A total of 600 patients (377 men, 223 women;  $72 \pm 12$  years old) were studied. HT was detected in 119 patients (19.8%) of entire cases (HI1 and HI2 in 10.8% and PH1 and PH2 in 8.5%). Symptomatic intracerebral hemorrhage within 36 hours after iv rt-PA therapy with a  $\geq 1$ -point increase from the baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score developed in 23 patients (3.8%). Cardiogenic embolism was related to any HT ( $p < 0.05$ ), while other types of ischemic stroke were not. Lower Alberta Stroke Program Early CT Score on MRI-DWI were related with any HT ( $p < 0.01$ ). After multivariate adjustment, presence of iv antihypertensive therapy immediately before iv rt-PA therapy (OR 2.1, 95% CI 1.3-3.4), presence of heart diseases (OR 1.9, 95% CI 1.2-3.3), usage of more than two types of oral antiplatelet agents just before iv rt-PA therapy (OR 2.5, 95% CI 1.1-5.7) were also independently associated with any HT. Presence of any HT was related with poor functional outcome (NIHSS at 24-hour and modified Rankin Scale at 3-month) ( $p < 0.01$ ).

*Conclusion:* This retrospective multi-center observational study in Japan, investigating HT after iv rt-PA therapy in Japanese population, revealed various factors relating with HT after the low-dose iv rt-PA therapy.

#####

19th European Stroke Conference, Barcelona, Spain, 2010/5/25-28

**2. Toyoda K: Acute stroke management in Japan: insights from the SAMURAI study. (Invited symposium)**

The SAMURAI (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement) rt-PA Registry is a retrospective multicenter observational study by 10 stroke centers across Japan. Six hundred patients with ischemic stroke who received low-dose IV rt-PA using 0.6 mg/kg alteplase were registered. The results were differentiated from SITS-MOST and other studies, and published in *Stroke*. In SAMURAI, symptomatic ICH developed in 3.8% according to the NINDS/Cochrane definition, and 33% of overall patients had a modified Rankin scale (mRS) of 0-1 at 3 months. When the patients who met the European license were selected, 41% had a favorable outcome. The frequency of patients who died within 3 months was 7%. Thus, the general efficacy and safety of our low-dose rt-PA are similar to those of SITS-MOST and other surveys. Several substudies are ongoing. Nezu, et al clarified that Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) on the diffusion-weighted image  $\geq 7$  was independently associated with mRS 0-1 at 3 months. A possible limitation is that the low-dose rt-PA may end in the incomplete recanalization. A recent Japanese trial, J-ACT 2, has an answer for this question. In 58 patients with the MCA occlusion on MRA and treated with alteplase at 0.6 mg/kg,  $\approx 50\%$  of the occluded MCAs were recanalized 6 hours after the onset, and 70% were recanalized 24 hours later. After multivariate analysis, recanalization at 6 hours as well as at 24 hours was independently associated with mRS 0-1 at 3 months. In conclusion, low-dose rt-PA for Japanese patients produced similar results as the post-marketing studies conducted in Western countries. DWI and MRA are available for predicting outcomes after rt-PA. The efficacy of the concomitant use of edaravone, a free radical scavenger which was available only in Japan, with rt-PA should be proven.

#####

10<sup>th</sup> Tiantan International Stroke Conference 2010, Beijing, China 2010/6/25-27

**3. Toyoda K: Intravenous low-dose rt-PA for ischemic stroke: messages from SAMURAI rt-PA Registry. (Invited symposium)**

In 2005, intravenous alteplase therapy at a dose of 0.6 mg/kg was approved in Japan after a dose comparison study using alteplase and a multicenter study using a single dose of alteplase (Japan Alteplase Clinical Trial [J-ACT]). To identify the effects of risk factors and other patient characteristics on the outcome of this low-dose rt-PA therapy, a multicenter observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement [SAMURAI] rt-PA Registry) was performed (Toyoda K, et al: *Stroke* 2009;40:3591-3595). A total of 600 patients (377 men,  $72 \pm 12$  years old, median NIH Stroke Scale [NIHSS] score 13) were studied. Symptomatic ICH within 36 hours developed in 23 patients (3.8%, 95% CI 2.6 – 5.7%). At 3 months, 43 patients had died (7.2%, 5.4 – 9.5%), and 199 patients (33.2%, 29.5 – 37.0%) had a modified Rankin Scale (mRS) score  $\leq 1$ . Analysis of 399 patients with a premorbid mRS score  $\leq 1$  who met the criteria of the European license ( $\leq 80$  years old, an initial NIHSS

score  $\leq 24$ , etc.) showed that 40.6% (35.9 – 45.5%) had a 3-month mRS  $\leq 1$ . Several subanalyses for this registry were ongoing. For example, the pre-treatment Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) assessed using diffusion-weighted imaging  $\geq 7$  was related to an mRS score of 0-2, ASPECTS  $\leq 4$  was related to death, and ASPECTS  $\leq 5$  was related to symptomatic ICH (Nezu T, et al: Neurology 2010). In this session, I introduce general outcomes and some subanalyses of the SAMURAI rt-PA Registry, as well as recent studies on rt-PA therapy in Japan.

#####

7<sup>th</sup> World Stroke Congress, Seoul, Korea 2010/10/13-16

**4. Endo K, Koga M, Sakai N, et al: Etiology, clinical profiles, treatment, and outcomes of acute ischemic stroke with major cerebral artery occlusion in Japan.**

*Aims:* To investigate the etiology, clinical profiles, treatment, and outcomes of acute ischemic stroke (AIS) with major cerebral artery occlusion since the approval of intravenous rt-PA therapy in Japan.

*Methods:* We retrospectively enrolled consecutive AIS patients with common/internal carotid artery occlusion (ICAO), middle cerebral artery occlusion (MCAO) and basilar artery occlusion (BAO) admitted within 24-hour from onset between October, 2005 and June, 2009 in 12 stroke centers.

*Results:* A total of 1063 patients (600men, 74 $\pm$ 12 years old) were studied. ICAO, MCAO and BAO were seen in 34%, 57% and 8% of all the patients, respectively. Cardioembolic stroke (CES), atherothrombotic infarction and the others were found in 71%, 19% and 10%, respectively. 60% of patients visited hospitals within 3-hour from onset. The median baseline NIHSS was 16. Recanalization therapy (intravenous rt-PA or neuroendovascular therapy) was performed in 33%. Symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) within 36-hour with a  $\geq 1$ -point increase of NIHSS occurred in 6%. mRS 0-2 and 5-6 at 3-month after onset (or discharge) were seen in 26% and 42%, respectively. After multivariate adjustment, higher baseline NIHSS and CES were independently related to sICH; younger age, lower baseline NIHSS, absence of ICAO, and recanalization therapy were independently related to mRS 0-2; and older age, higher baseline NIHSS, ICAO, and delayed admission  $\geq 3$ -hour were independently related to mRS 5-6.

*Conclusions:* Although recanalization therapy was performed in one-third of AIS with major cerebral artery occlusion, more than 40% had unfavorable outcome with current AIS management strategy in Japan.

#####

7<sup>th</sup> World Stroke Congress, Seoul, Korea 2010/10/13-16

**5. Kato T, Akiyama H, Hasegawa Y, et al: “Weekend effect” in thrombolytic therapy for acute ischemic stroke patients in a collaborative study of stroke centers in Japan.**

*Aims:* Several studies have demonstrated stroke outcomes are different between patients

admitted weekend and weekday mainly due to the difference in staffing pattern. This effect has been termed the 'weekend effect'. We investigated the effect of admission day on processes of care and outcomes of intravenous rt-PA therapy.

**Methods:** A total of 600 stroke patients (377 men, 72±12 years-old) underwent intravenous rt-PA therapy using 0.6 mg/kg alteplase were retrospectively registered from 10 major stroke centers in Japan. According to their admission day, patients were categorized to Weekday group (n = 403) and Weekend group (n = 197).

**Results:** There were no significant differences in patient's characteristics. No differences were observed in the quality assessment for the pretreatment evaluation including blood test and the frequency of neuroimaging such as MRI, MR angiography, carotid ultrasound examination, and 3D-CT angiography. There were no statistically significant differences in time from onset to treatment (141.1 ±30.1 vs. 141.1± 27.6 min), changes in NIHSS score at 24 h from baseline (-3.1 ±7.3 vs. -2.8±7.3 points), modified Rankin scale (mRS) at 3 months after treatment (34.6% vs. 35.2% in mRS < 2, and 9.0% vs. 6.3% in mRS = 6). Multiple logistic regression analysis revealed no significant effect of admission day on the neurological improvement nor mRS < 2 at 3 month after treatment.

**Conclusion:** Weekend effect was not observed in the rt-PA therapy in major stroke centers in Japan.

#####

7<sup>th</sup> World Stroke Congress, Seoul, Korea 2010/10/13-16

## **6. Koga M, Endo K, Sakai N, et al: Characteristics of acute stroke patients with major artery occlusion who did not receive recanalization therapy.**

**Aims:** To investigate factors relating to no recanalization therapy (intravenous rt-PA or neuroendovascular therapy) in acute ischemic stroke (AIS) patients with major artery occlusion presenting to hospital within 150 min from onset.

**Methods:** We retrospectively registered AIS patients with major artery occlusion admitted within 24-hour from onset between 2005 and 2009 in 12 stroke centers. 603 patients admitted within 150 min were selected and divided into two groups; 298 patients (49%) who received recanalization therapy (T-group) and 305 patients (51%) who did not (NonT-group).

**Results:** Patients in NonT-group were older (75±13 vs. 72±13 years, p=0.0024), were more frequently admitted ≥120 min from onset (20% vs. 10%, p=0.0011), more frequently had common/internal carotid artery occlusion (ICAO) (36% vs. 27%, p=0.0221), tended to less frequently have cardioembolic stroke (71% vs. 77%, p=0.087), but scored similar NIHSS (median 17 vs. 16, p=0.83) as compared to those in T-group. After multivariate regression analysis, advanced age (per 1 year; OR 1.02, 95% CI 1.008-1.036), admission ≥120 min (2.17, 1.35-3.54) and ICAO (1.55, 1.07-2.23) were independently related to patients in NonT-group. mRS at discharge was ≤2 in 23% of NonT-group and 30% of T-group (p=0.056). In-hospital mortality rate was 21% and 10% (p=0.0004), respectively.

**Conclusions:** Advanced age, admission ≥120 min from stroke onset, and ICAO appeared to be major reasons why recanalization therapy was not chosen for AIS patients. Onset-to-door time should be shortened by education to citizens and paramedics and by improvement of the