

「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)」

## 主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞患者の実態に関する多施設共同調査

研究協力者 遠藤 薫 (国立循環器病研究センター 脳血管内科)

### 研究要旨

[背景] 新規脳血管内治療機器である MERCI Retriever や Penumbra system の効果が期待されているが、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症例の我が国での実態は明らかではない。

[方法] 2005 年 10 月から 2009 年 6 月に国内 12 施設に発症 24 時間以内に来院した主幹脳動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞症例を後ろ向きに調査した。

[結果] 1170 例(女性 42%、年齢 74±12 才)を登録した。閉塞部位は ICA31%、MCA52%、BA7.6%で、臨床病型は心原性脳塞栓症(CES)68%、再開通治療(rt-PA 静注もしくは血管内治療)は 32%、発症-来院時間の中央値は 120 分、来院時 NIHSS の中央値は 16 であった。症候性頭蓋内出血(sICH)は 5.3%、3 か月後もしくは退院時 mRS0-2 が 29.3%、5-6 が 39.4%、死亡が 15.7%だった。多変量解析では sICH の関連因子として来院時 NIHSS、CES が正に相関した。再開通治療は mRS0-2 と正に相関、死亡と負に相関した。高齢、来院時 NIHSS 高値、ICA 閉塞はいずれも mRS0-2 に負に相関、mRS5-6、死亡に正に相関した。

[結論] 主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞患者では約 1/3 の症例にて再開通治療が施行されており、転帰良好および死亡減少に相関しているが、約 4 割が依然として寝たきりもしくは死亡の転帰を辿る。

### A. 研究目的

2005 年 10 月に本邦において rt-PA 静注療法が認可され、脳梗塞患者に対する急性期管理は大きく変わりつつある[SUMO study(Sato S, et al: Stroke 2009;40:30)]。また、新規脳血管内治療機器である MERCI Retriever や Penumbra system の効果が期待されているが、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症例の実態は明らかではない。今回、我々はその実態を明らかにするため循環器病研究委託費研究 20 公-2 研究班(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 坂井信幸)と合同で調査を行った。

### B. 研究方法

2005 年 10 月から 2009 年 6 月に国内 12 施設に発症 24 時間以内に来院した内頸動脈(ICA;総頸動脈含む)、前大脳動脈(ACA)、中大脳動脈(MCA)、後大脳動脈(PCA)、椎骨動脈(VA)、脳底動脈(BA)閉塞に伴う脳梗塞症例を後ろ向きに登録し解析した。調査項目は、年齢、性、閉塞血管、

臨床病型(ラクナ梗塞は今回の調査では除外)、入院時 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)、発症から来院までの時間、治療内容であり、評価項目は、症候性頭蓋内出血(sICH;36 時間以内、NIHSS1 点以上悪化)、発症 90 日(もしくは退院時)の modified Rankin Scale (mRS) 0-2、5-6 および死亡とした。

(倫理面への配慮)

上記の登録研究は、研究内容等を施設の掲示板に掲示・広報するインフォームド・コンセントに基づいて行われ、データは完全匿名化されて扱われた。

### C. 研究結果

調査期間中における発症 24 時間以内の急性期脳梗塞 5213 例のうち 1170 例(女性 42%、年齢 74±12 才)を登録した。閉塞部位は ICA31%、ACA0.5%、MCA52%、PCA3.8%、VA4.8%、BA7.6%で、臨床病型は心原性脳塞栓症(CES)68%、アテローム血栓性脳梗塞 21%、その他の脳梗塞 11%であった。再開通治療例は 32%であり、rt-PA 静注のみが 20%、血管内治療のみが 9.4%、併用が

2.5%であった。59%の症例が3時間以内に来院、81%が8時間以内に来院しており、来院時間の中央値は120分、再開通治療例は75分、非治療例は200分であった( $p<0.01$ )。BA、ICA、MCA閉塞例にて来院時間には差がなかった(3群間比較で $p=0.70$ )。NIHSS中央値は16、治療例は16、非治療例は15であった( $p<0.01$ )。BA閉塞例は17、ICA閉塞例は19、MCA閉塞例は15であり有意差を認められた(3群間比較で $p<0.01$ )。

sICHは5.3%で認められ、治療例で7.5%、非治療例で4.3%であった( $p=0.02$ )。BA、ICA、MCA閉塞例では有意差は認められなかった(3群間比較で $p=0.50$ )。68%の症例で3か月後mRSが判明し、残りは退院時mRSを採用した(平均在院日数32日)。mRS0-2は29.3%、治療例で32.6%、非治療例で27.7%であった( $p=0.08$ )。mRS5-6は39.4%、治療例で36.1%、非治療例41.0%であった( $p=0.11$ )。死亡は15.7%、治療例で12.0%、非治療例で17.4%であった( $p=0.02$ )。ICA閉塞例がその他と比してmRS0-2が少なく、mRS5-6や死亡が多い傾向にあった。

多変量解析ではsICHの関連因子として来院時NIHSS、CESが正に相関した。再開通治療はmRS0-2と正に相関、死亡と負に相関した。高齢、来院時NIHSS高値、ICA閉塞はいずれもmRS0-2に負に相関、mRS5-6、死亡に正に相関した。

#### D. 考察

本研究から、わが国の主要な脳卒中治療施設における主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞患者の実態が明らかになった。rt-PAや血管内治療などの再開通を目指した急性期治療がmRS0-2と正の相関、死亡と負の相関を示したことは、急性期再開通療法の有効性を再確認する結果となった。これは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(Rha, et al: Stroke 2007;38:967)の結果とも矛盾しないものである。ただし、実際の再開通の有無については調査できていないこと、また、再開通治療を採用するか否かという選択バイアスについて考慮する必要がある。

一方で、今回の調査において退院時または発症3か月後

に寝たきりとなるか、または死亡した症例は全体の40%を占め、特に重篤とされるICA、BA閉塞例では半数を越えた。この結果、現状の治療でも依然として主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞患者の転帰は不良であり、新規治療法の確立が望まれる。

現在 post-alteplase 時代の脳卒中に対する急性期治療法として超音波併用血栓溶解療法[CLOTBUST study (Alexandrov, et al: N Engl J Med 2004;351:2170)]や新世代rt-PAであるdesmoteplase静注療法[DIAS study (Hacke, et al: Stroke 2005;36:66)]などが期待されているが、いずれも国内では第2相試験にて有効性や安全性の評価を行う段階である。そのような中、欧米からMERCIRetrieval SystemやPENUMBRA Systemなどの新規血管内治療デバイスの臨床使用成績が複数報告され(Nogueira, et al: Stroke 2009;40:3777、Bose, et al: Am J Neuroradiol 2008;29:1409)、再開通例における転帰の改善が期待される結果から、MERCIRetrieval systemが本邦において認可され2010年10月より使用されている。本研究のデータの一部は、その認可の際に我が国における現状を示すものとして使用された。一方で、再開通を得られなかった場合には高い死亡率を示すことや、これらの機器についてはランダム化試験なしに海外で使用されている現状があり、その是非については議論が残っている(Schellinger, et al: Stroke 2010;41:191、Furlan: Stroke 2010;41:194)。

#### E. 結論

主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞患者では約1/3の症例にて再開通治療が施行されており、転帰良好および死亡減少に相関しているが、約4割が依然として転帰不良である。今後はMERCIRetrieval SystemやPENUMBRAなどの新規治療デバイスの効果が期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 遠藤 薫、古賀政利、坂井信幸、山上 宏、峰松一夫、  
豊田一則. 主幹脳動脈閉塞による急性期脳梗塞患者の  
実態に関する多施設共同調査: SAMURAI・JR-NET2  
合同調査. 第35回日本脳卒中学会、2010年4月  
15-17日、岩手
2. 遠藤 薫、古賀政利、坂井信幸、山上 宏、峰松一夫、  
豊田一則. 内頸動脈閉塞による急性期脳梗塞患者の実  
態に関する多施設共同調査: SAMURAI・JR-NET2  
合同調査. 第9回日本頸部脳血管治療学会、2010年  
4月23-24日、横浜
3. K. Endo, M. Koga, N. Sakai, H. Yamagami, E.  
Furui, Y. Matsumoto, Y. Shiokawa, S. Yoshimura,  
Y. Okada, J. Nakagawara, T. Hyogo, Y.  
Hasegawa, H. Nagashima, T. Fujinaka, A. Hyodo,  
T. Terada, K. Minematsu, K. Toyoda. Etiology,  
Clinical Profiles, Treatment, and Outcomes of  
Acute Ischemic Stroke with Major Cerebral  
Artery Occlusion in Japan. 7th World Stroke  
Congress, 13-16 Oct 2010 Seoul, Korea

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

SAMURAI

## 主幹脳動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞症例の実態に関する多施設共同調査

Stroke Outcomes of Japanese Patients with Major Artery Occlusion after Approval of intravenous rt-PA but Non-MERCI; A retrospective, multicenter, registration study

循委JR-NET2研究班・厚労科研SAMURAI研究班合同研究グループ  
Joint Research Group from JR-NET2 and SAMURAI Study Investigators

National Cerebral and Cardiovascular Center

SAMURAI

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

apanese registry of euro ndovascular herapy

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

roke cute anagement with rgent isk-factor sssessment and mprovement

National Cerebral and Cardiovascular Center

SAMURAI

## 参加施設

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

National Cerebral and Cardiovascular Center

SAMURAI

## 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

National Cerebral and Cardiovascular Center

SAMURAI

## 目的

rt-PA静注療法認可後、MERCI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

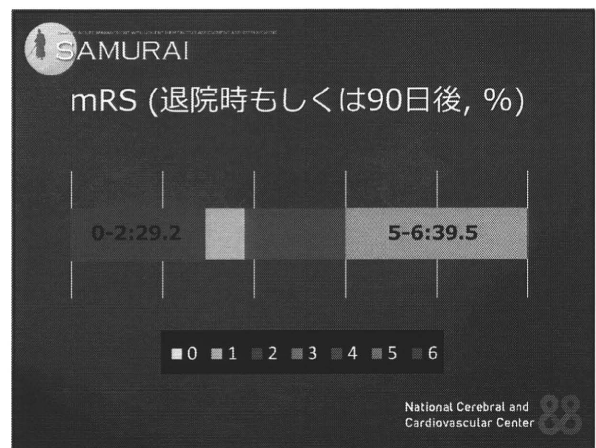
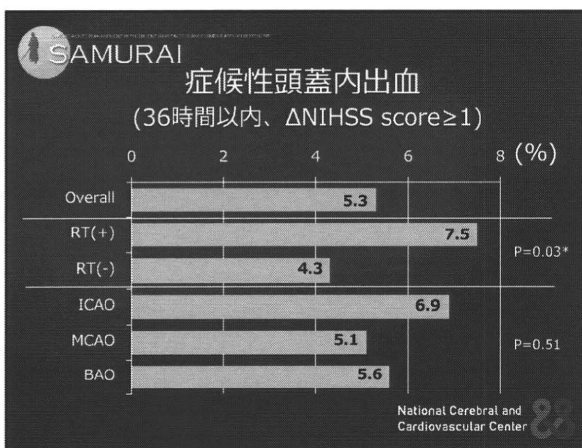
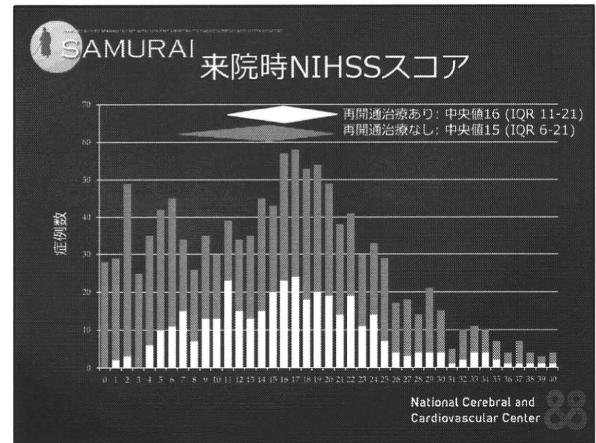
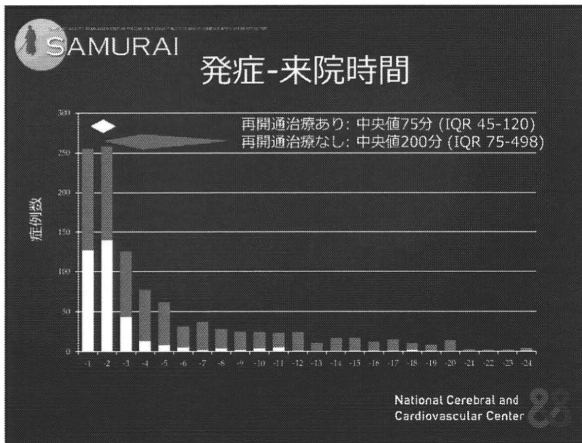
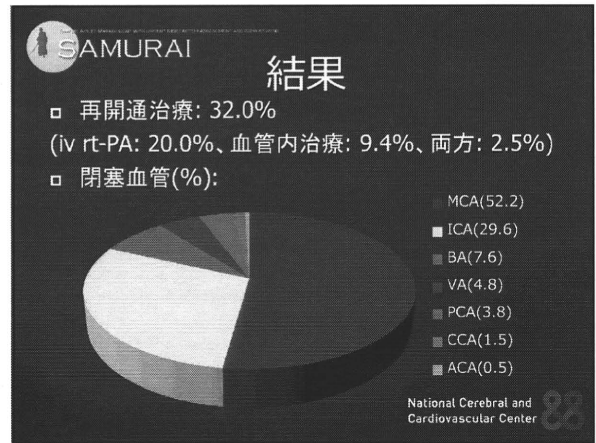
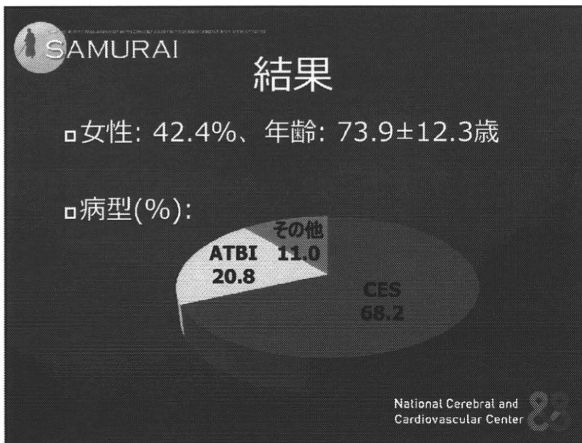
National Cerebral and Cardiovascular Center

SAMURAI

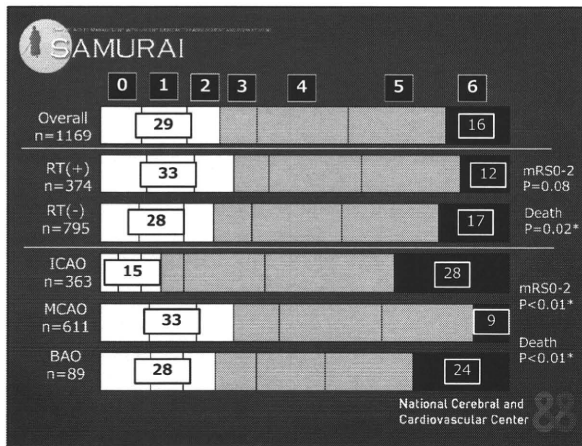
## 対象と方法

- 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

National Cerebral and Cardiovascular Center







**SAMURAI**

### 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) | <b>1.05</b> | 1.01-1.08 | <0.01   |
| 心原性脳塞栓症          | <b>3.77</b> | 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)

National Cerebral and Cardiovascular Center

**SAMURAI**

### mRS0-2に関連する因子

|                  | OR          | 95%CI     | P value |
|------------------|-------------|-----------|---------|
| 年齢 (/10yr)       | <b>0.59</b> | 0.51-0.68 | <0.01   |
| bNIHSSスコア (/1pt) | <b>0.84</b> | 0.82-0.86 | <0.01   |
| ICA閉塞            | <b>0.41</b> | 0.27-0.62 | 0.01    |
| 再開通治療            | <b>2.07</b> | 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)

National Cerebral and Cardiovascular Center

**SAMURAI**

### mRS5-6に関連する因子

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

National Cerebral and Cardiovascular Center

**SAMURAI**

### 死亡に関連する因子

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

National Cerebral and Cardiovascular Center

**SAMURAI**

### 考察

①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

National Cerebral and Cardiovascular Center

## 考察

②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MERC 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 (主任研究者 豊田一則)」

rt-PA 静注療法後 24 時間の血圧変動は転帰規定因子となるか : SAMURAI rt-PA Registry

研究協力者 遠藤 薫 (国立循環器病研究センター 脳血管内科)

### 研究要旨

[背景]rt-PA 静注療法を施行された急性期脳梗塞症例において、投与 24 時間の血圧変動と転帰の関連について検討した。

[方法] SAMURAI rt-PA Registry のうち、発症前 mRS2-5 を除外した。rt-PA 投与直前、投与終了時および 4 時間毎の血圧を 24 時間後まで計 8 ポイントで測定した。血圧変動の要素として、収縮期血圧(SBP)における標準偏差(SD)、successive variation(SV)、最大値-最小値(Max-Min)を検討した。評価項目は 36 時間以内症候性頭蓋内出血(sICH)の発症、3 か月後転帰良好(mRS0-1)および死亡とした。

[結果]535 例(女性 35%、71±12 歳)を解析した。sICH は 4.5%、転帰良好は 37%、死亡は 6.0%であった。SD、SV、Max-Min の平均はそれぞれ 14±6、17±7、42±18mmHg であった。SD 高値および Max-Min 高値は sICH の発症と正に相関した(それぞれ補正 OR (/10mmHg) 2.97, 95% CI 1.61-5.63; 1.42, 1.16-1.76)が、SV は相関しなかった(1.71, 0.98-2.92)。SD、SV、Max-Min 高値は 3 ヶ月後転帰良好と負に (それぞれ 0.66, 0.45-0.95; 0.68, 0.50-0.91; 0.84, 0.74-0.95)、死亡と正に (それぞれ 2.57, 1.46-4.57; 1.92, 1.16-3.12; 1.35, 1.12-1.64) 相関した。rt-PA 投与直前の SBP はいずれにも有意な相関を示さなかった。

[結論]rt-PA 静注開始後 24 時間の血圧変動は症候性頭蓋内出血の発症、3 か月後の転帰良好および死亡と関連する。

### A. 研究目的

欧州の大規模臨床試験である ECASS-II では tPA 静注療法を受けた患者において、急性期の収縮期血圧動態は独立した長期予後規定因子であると報告されている(Yong M, et al: Stroke 2008;39:366-372)。今回我々は SAMURAI rt-PA Registry を用いて投与 24 時間の血圧変動と転帰の関連について検討した。

連続的な血圧の変動を評価するものである。

$$SV = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} (X_{i+1} - X_i)^2}$$

( $X_i$  は各ポイントでの SBP、 $n=8$  である)

(倫理面への配慮)

上記の登録研究は、研究内容等を施設の掲示板に掲示・広報するインフォームド・コンセントに基づいて行われ、データは完全匿名化されて扱われた。

### B. 研究方法

2005 年 10 月-2008 年 7 月に国内 10 施設で rt-PA 静注療法を施行された急性期脳梗塞症例 600 例のうち (SAMURAI rt-PA Registry)、発症前 mRS2-5 を除外した 535 例を登録した。rt-PA 投与直前、投与終了時および 4 時間毎の血圧を 24 時間後まで計 8 ポイントで測定した。血圧変動の要素として、収縮期血圧(SBP)における標準偏差(SD)、successive variation(SV)、最大値-最小値(Max-Min)を検討した。評価項目は 36 時間以内症候性頭蓋内出血(sICH)の発症、3 か月後転帰良好(mRS0-1)および死亡とした。SV は以下のような計算式にて算出され、

### C. 研究結果

535 例(女性 35%、71±12 歳)を解析し、sICH は 4.5%、転帰良好は 37%、死亡は 6.0%であった。SD、SV、Max-Min、の平均はそれぞれ 14±6、17±7、42±18mmHg であった。SD 高値および Max-Min 高値は sICH の発症と正に相関した(それぞれ補正 OR (/10mmHg) 2.97, 95% CI 1.61-5.63; 1.42, 1.16-1.76)が、SV は相関しなかった(1.71, 0.98-2.92)。SD、SV、Max-Min 高値は 3 ヶ月



後転帰良好と負に (それぞれ 0.66, 0.45-0.95; 0.68, 0.50-0.91; 0.84, 0.74-0.95)、死亡と正に (それぞれ 2.57, 1.46-4.57; 1.92, 1.16-3.12; 1.35, 1.12-1.64) 相関した。rt-PA 投与直前の SBP はいずれにも有意な相関を示さなかった。

#### D. 考察

本研究では低用量 tPA 静注療法において急性期血圧の変動が sICH、転帰良好および死亡に相関することが示された。欧州における tPA 静注療法の有効性を検討した ECASS II 試験のサブ解析にて tPA 投与 24 時間の血圧変動が解析され (Yong M, et al: Stroke 2008;39:366-372)、SBP の SV と 3 か月後の転帰良好が負に相関することが報告されており、本研究に矛盾しないものである。一方で、死亡には相関しておらず、本研究とは相反する結果である。出血性変化に関しては ECASS II でも PH(parenchymal hemorrhage)では相関を認めている。ただし、7 日後の CT 上の変化で評価していることに留意する必要がある。また、韓国のグループが急性期脳梗塞患者における血圧変動と出血性変化の相関を報告している (Ko Y, et al: Stroke 2010;41:2512-2518)

入院時を基準に血圧測定をしている ECASS II では初回 SBP と転帰良好は負に相関しているが、本研究では rt-PA 投与直前の SBP はいずれにも有意な相関を示さなかった。これは来院時 SBP ではないため、tPA 投与開始までに静注降圧剤がすでに使用されていた可能性がある (そもそも ECASS II では SBP が 185mmHg を超える例は除外している)。そのため、すでに血圧高値が介入された後でも血圧変動が転帰に相関していることは tPA 静注療法中の血圧管理において血圧変動を小さくするべき治療が有効である可能性を示している。

#### E. 結論

rt-PA 静注開始後 24 時間の血圧変動は症候性頭蓋内出血の発症、3 か月後の転帰良好および死亡と関連する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表予定

1. 遠藤薫、刈尾七臣、滑川道人、古賀政利、塩川芳昭、中川原譲二、古井英介、木村和美、山上宏、岡田靖、長谷川泰弘、奥田聡、宮城哲哉、峰松一夫、豊田一則 rt-PA 静注療法後 24 時間の血圧変動は転帰規定因子となるか : SAMURAI rt-PA Registry. 第 52 回日本神経学会学術大会、2011 年 5 月 18-20 日、愛知
2. Kaoru Endo, Kazuomi Kario, Michito Namekawa, Masatoshi Koga, Yoshiaki Shiokawa, Jyoji Nakagawara, Eisuke Furui, Kazumi Kimura, Hiroshi Yamagami, Yasushi Okada, Yasuhiro Hasegawa, Satoshi Okuda, Tetsuya Miyagi, Kazuo Minematsu, Kazunori Toyoda. 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. European Stroke Conference 24 - 27 May 2011 Hamburg, Germany

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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」

脳底動脈閉塞症例に対する低用量 rt-PA 静注療法の成績：SAMURAI rt-PA Registry

研究協力者 宮城哲哉 国立循環器病研究センター脳血管内科 医師

### 研究要旨

脳底動脈閉塞による超急性期脳梗塞に対する低用量 rt-PA（アルテプラゼ 0.6mg/kg）静注療法の治療成績を検討した。対象は脳底動脈閉塞または両側椎骨動脈閉塞を認める 25 例（SAMURAI rt-PA Registry 全体の 4.2%、両側椎骨動脈閉塞例 3 例、男性 68%、心原性脳塞栓症 60%）であった。脳底動脈閉塞例は脳底動脈閉塞でない例に比べて rt-PA 治療開始時 NIHSS スコアが高く、治療開始後 24 時間以内の NIHSS スコア 8 点以上の著明改善例が多かった。退院時 NIHSS スコア、3 か月後 mRS、頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血に有意差はなかった。本研究での転帰良好（3 か月後 mRS 0-2）は 44%、死亡は 4%であり、過去の超急性期脳底動脈閉塞に対する経静脈的血栓溶解療法（rt-PA 0.9mg/kg）の報告と比べ良好な成績であった。

### A 研究目的

脳底動脈閉塞による超急性期脳梗塞の治療成績や転帰を大規模に検討した研究は少ない。脳底動脈閉塞は内頸動脈閉塞と同様に虚血性脳卒中の中でも機能予後不良の転帰をたどる例が多い。脳底動脈閉塞例の超急性期血栓溶解療法やその他の再開通療法の治療成績の報告（Schonewille, et al. *Lancet Neurol* 2009;8:724-30, Lindsberg, et al. *JAMA* 2004;292:1862-6, Raphaeli G, et al. *Neurosurgery*. 2009;65:548-52.）はあるが、低用量 rt-PA（アルテプラゼ 0.6mg/kg）の治療成績の報告はない。

本研究では SAMURAI rt-PA Registry データを用いて脳底動脈閉塞に対する低用量 rt-PA（アルテプラゼ 0.6mg/kg）の治療成績を検討した。

### B 研究方法

国内 10 施設で SAMURAI rt-PA Registry に登録したアルテプラゼ 0.6mg/kg 使用 600 例のうち治療前の脳 MRA や頸部血管エコーで診断された脳底動脈閉塞 25 例（両側椎骨動脈閉塞 3 例を含む）を対象とした。発症から治療開始までの時間、臨床病型、治療前、24 時間後、退院時の各 NIHSS スコア、治療後 36 時間以内の頭蓋内出血、入院期間中に行ったフォローアップ MRA 等での再開通の有無、3 か月後 mRS を調べた。rt-PA 治療開始後 24 時間以内の NIHSS スコア 8 点以上の改善を著効例、4 点以上の悪化を早期増悪例、NIHSS スコア 1 点以上の悪化を伴う 36 時間以内の頭蓋内出血を症候性頭蓋内出血（sICH）、3 か月後 mRS 0-2 を転帰良好とした。治療開始前の拡散強調画像

(DWI) を用い、各症例の虚血病変部位を評価した。病型は TOAST 分類に従い心原性脳塞栓症 (CES)、アテローム血栓性脳梗塞 (ATBI)、ラクナ梗塞、その他の脳梗塞に分類した。

#### (倫理面への配慮)

上記登録研究は研究内容等を施設の掲示板に掲示・広報するインフォームド・コンセントに基づいて行われ、データは完全匿名化されて扱われた。

### C 研究結果

脳底動脈閉塞は 25 例 (4.2%)、年齢 70±16 歳、男性 68%、発症から rt-PA 静注療法開始まで中央値 150 分 (IQR 133-159) であった。病型は、CES が 15 例 (60%) と最多で、ATBI が 4 例 (16%)、その他の脳梗塞が 3 例 (12%)、分類不能が 3 例 (12%) であった。治療前、24 時間後、退院時 NIHSS score の中央値 (IQR) は 16 (9-30.5)、11 (4.25-21)、6 (3-16.75) であった。20 例 (80%) で治療開始前に DWI が施行され、早期虚血変化部位 (複数病変含む) は橋 11 例 (55%)、中脳 10 例 (50%)、小脳 10 例 (50%)、視床 8 例 (40%)、後頭葉 2 例 (10%) であった。rt-PA 投与後の著効は 14 例 (56%)、早期増悪は 4 例 (16%)、sICH は 1 例 (4%) であった。再開通確認例は 18 例 (78%) であった。3 か月後 mRS の中央値 (IQR) は 4 (1.5-4.5) で転帰良好は 44%、死亡は 4% であった。単変量解析では脳底動脈閉塞 25 例は他の急性期脳梗塞 575 例と比べ、開始時 NIHSS スコアが高く (中央値 16 対 13、 $p=0.005$ )、rt-PA 著効例が多かった (56% vs. 19%、 $p<0.001$ )。早期増悪、転帰良好、死亡、sICH に有意差はなかった。

### D 考察

今回の検討では、脳底動脈閉塞例に対する低用量 rt-PA 静注療法で、sICH が 4% に出現し、3 か月後の死亡は 4% であった。半数近くの症例は発症 3 か月後の日常生活動作が自立していた。急性期脳底動脈閉塞例へ経静脈的にアルテプラーゼ 0.9mg/kg を使用した過去の治療成績 (Schonewille WJ, et al. *Lancet Neurol* 2009;8:724-30, Lindsberg PJ, et al. *JAMA* 2004;292:1862-6, Raphaeli G, et al. *Neurosurgery*. 2009;65:548-52.) では、転帰良好が 22-34%、sICH が 6-14%、死亡が 34-40% である。これらの報告に比べると本研究は転帰良好が多く、死亡例と症候性頭蓋内出血が少なかった。理由に本研究の症例は発症 3 時間以内の症例のみ (他の研究は 3 時間以降の症例も含む) で、CES が多く (脳底動脈遠位の閉塞は CES が多く再開通も多い (Lindsberg, et al. *Stroke* 2006;37:922-928))、症候性頭蓋内出血が少数であったことが関連していると考えられた。

### E 結論

脳底動脈閉塞例に対する低用量 rt-PA 静注療法では、症候性頭蓋内出血や 3 か月後の死亡は多くなかった。4 割以上の症例で発症 3 か月後の日常生活動作が自立していた。

### F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：

1) 宮城哲哉、古賀政利、塩川芳昭、中川原譲二、古井英介、木村和美、山上宏、長谷川泰弘、荻尾七臣、岡田靖、奥田聡、永沼雅基、峰松一夫、豊田一則. 脳底動脈閉塞症例に対する低用量 rt-PA 静注療法の成績：SAMURAI 研究. 第 35 回日本脳卒中学会. 盛岡. 2010/4/15-17.

2) Tetsuya Miyagi, Masatoshi Koga, Yoshiaki Shiokawa, Jyoji Nakagawara, Yasuhiro Hasegawa, Eisuke Furui, Kazumi Kimura, Kazuomi Kario, Masaki Naganuma, Satoshi Okuda, Hiroshi Yamagami, Yasushi Okada, Kazuo Minematsu, Kazunori Toyoda. Low-dose Intravenous rt-PA Therapy for Acute Stroke Patients with Basilar Artery Occlusion: SAMURAI rt-PA registry. 7th World Stroke Congress. Seoul, Korea. 2010/10/13-16.

## H 知的財産権の出願・登録状況

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」

脳動脈閉塞病変の同定されない急性期脳梗塞患者に対する血栓溶解療法の成績  
: SAMURAI rt-PA Registry

研究協力者 宮城哲哉 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医師

**研究要旨**

治療前 MRA で脳動脈閉塞病変のない急性期脳梗塞患者に対する rt-PA 静注療法の治療成績を調査した。脳動脈閉塞病変の同定されない脳梗塞患者の rt-PA 治療 3 ヶ月後転帰は良好だったが、来院時 NIHSS スコア等で補正後は転帰との関連は消失した。

**A 研究目的**

脳動脈閉塞病変のない急性期脳梗塞患者に対する rt-PA 静注療法の治療成績を検討する。

**B 研究方法**

2005 年 10 月から 2008 年 7 月に、本研究班に参加している 10 施設に入院し、rt-PA 療法 (アルテプラザーゼ、0.6mg/kg) を受けた症例を後ろ向きに調査し 600 例を登録した。その中で、発症前 mRS 0-1 で治療開始前に MRA を撮像した 416 例を対象とし、MRA で脳動脈閉塞が同定されるか否かで閉塞あり群と閉塞なし群に分けて比較検討した。脳梗塞の病型分類は TOAST 分類を用いた。主たる評価項目は治療開始 36 時間以内の頭蓋内出血、転帰良好 (発症 3 ヶ月後の mRS 0-1)、転帰不良 (発症 3 ヶ月後の mRS 4-6) とした。これら評価項目と閉塞血管の有無の関連も調査した。

**(倫理面への配慮)**

上記登録研究は研究内容等を施設の掲示板に掲示・広報するインフォームド・コン

セントに基づいて行われ、データは完全匿名化されて扱われた。

**C 研究結果**

閉塞なし群 (96 例, 女性 25 例, 67±11 歳) は、閉塞あり群 (320 例, 女性 115 例, 72±11 歳) と比べて、若齢で ( $p<0.001$ )、糖尿病が多く (27% vs. 17%,  $p=0.025$ )、心房細動が少なく (15% vs. 49%,  $p<0.001$ )、来院時拡張期血圧が高く (平均 85mmHg vs. 81mmHg,  $p=0.029$ )、DWI-ASPECTS が高く (中央値 9 vs. 8,  $p<0.001$ )、来院時 NIHSS スコアが低く (中央値 7 vs. 14,  $p<0.001$ )、ラクナ梗塞が多かった (18% vs. 2%,  $p<0.001$ )。治療成績に関して、頭蓋内出血が少なく (13% vs. 23%,  $p=0.022$ )、転帰良好が多く (55% vs. 33%,  $p<0.001$ )、転帰不良 (17% vs. 44%,  $p<0.001$ ) が少なく、死亡 (0% vs. 8%,  $p<0.001$ ) は認めなかった。多変量解析を用いて年齢、性別、高血圧症、糖尿病、高脂血症、心房細動、治療開始までの時間、DWI-ASPECTS、来院時 NIHSS スコアで補正した結果、閉塞血管の

有無と転帰良好、転帰不良、頭蓋内出血との関連は消失した。同様に閉塞なし群での転帰不良に寄与する因子を調査した結果、来院時 NIHSS スコアが高いほど転帰不良が多かった(1点毎, OR 1.08, 95% CI 1.00-1.16,  $p=0.048$ )。

#### D 考察

脳動脈閉塞病変を認める超急性期脳梗塞例と比べ、脳動脈閉塞病変のない脳梗塞例への rt-PA 静注療法の成績に関する既報は少ない。

NINDS study (NINDS rt-PA STROKE STUDY GROUP. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587.) では Small-vessel occlusion への rt-PA 投与群の 63%で、プラセボ群の 40%で機能予後良好が報告されている。本研究では急性期脳梗塞患者に対する rt-PA 静注療法後の転帰良好と転帰不良のいずれも閉塞血管の有無と関連がなく、頭蓋内出血は閉塞なし群で閉塞あり群より少なかった。同様の結果は Kimura ら (*Eur Neurol.* 2010;64:258-264.) も報告している。

超急性期脳梗塞患者では閉塞血管を認めない場合でも rt-PA 静注療法のよい適応と考えられた。

#### E 結論

脳動脈閉塞のない脳梗塞患者の rt-PA 治療後の転帰は良かったが、来院時 NIHSS 値等

での補正後には転帰との関連は消失した。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：

1) Tetsuya Miyagi, Masatoshi Koga, Jyoji Nakagawara, Yoshiaki Shiokawa, Eisuke Furui, Kazumi Kimura, Hiroshi Yamagami, Yasushi Okada, Satoshi Okuda, Yasuhiro Hasegawa, Kazuomi Kario, Tomohisa Nezu, Koichiro Maeda, Kaoru Endo, Kazuo Minematsu, Kazunori Toyoda. Intravenous rt-PA therapy for stroke patients without cerebral artery occlusion: the SAMURAI rt-PA Registry. International Stroke Conference 2011. Los Angeles, USA. 2011/2/8-11.

2) 宮城哲哉、古賀政利、中川原譲二、塩川芳昭、古井英介、木村和美、山上宏、岡田靖、奥田聡、長谷川泰弘、苅尾七臣、祐津智久、前田亘一郎、遠藤薫、峰松一夫、豊田一則。脳動脈閉塞病変の同定されない急性期脳梗塞患者に対する血栓溶解療法の成績：SAMURAI 研究。第 52 回日本神経学会学術大会。名古屋。2011/5/18-20 (予定)。

#### H 知的財産権の出願・登録状況

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)」

## rtPA投与後の異所性頭蓋内出血に関する検討

研究協力者 大崎正登 (国立循環器病研究センター 脳血管内科)

### 研究要旨

rtPA 静注療法後に梗塞巣とは無関係な部位に生じた頭蓋内出血(異所性頭蓋内出血 extraischemic hematoma: EIH)と背景因子や転帰との関連を検討した。対象は連続 205 例(女性 68 例、73.5±11.5 歳)。205 例中 48 例に頭蓋内出血を生じ、そのうち 10 例(5%、女性 6 例、77.2±7.4 歳)が EIH であった。出血の内訳は皮質下 4 例、視床、放線冠、小脳、脳室内、硬膜下に各 1 例で、クモ膜下出血が 1 例あった。EIH を起こした患者は梗塞巣内に出血した 38 例(梗塞内出血群、女性 14 例、73.1±7.3 歳)や頭蓋内出血を認めない 157 例(出血なし群、女性 48 例、73.4±12.4 歳)と比べて、腎機能障害が多く(eGFR<60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>で定義、EIH 群 90%、梗塞内出血群 29%、出血なし群 34%、p=0.001)、入院時 DWI-ASPECTS が低かった(各々中央値 7、8、9、P<0.001)。また、T2\*を撮影した 74 例(EIH 群 9 例)の検討で微小出血が多かった(88%、9%、27%、p<0.001)。入院時 NIHSS(各々中央値 14、16.5、12、p=0.03)は出血なし群で低かった。高血圧、糖尿病、脂質異常、主幹動脈閉塞率、発症前の抗血栓薬服用歴などに、群間で差を認めなかった。EIH 群で 3 か月後の mRS 0-1 の転帰良好例(20%、13%、40%、p=0.004)が少なく、mRS 5-6 の転帰不良例が多かった(50%、32%、15%、P=0.004)。

### A. 研究目的

rtPA 静注療法に伴う重篤な合併症として頭蓋内出血がある。その中で rtPA 静注療法後に梗塞巣と無関係な部位に生じる出血は異所性頭蓋内出血(extraischemic hematoma: EIH)(Stroke2006;37:556-561)と呼ばれるが、その臨床像については不明な点が多い。今回、rtPA 静注療法後に EIH をきたした症例の臨床像について検討した。

### B. 研究方法

2005 年 10 月から 2010 年 8 月までに国立循環器病研究センターで rtPA 静注療法を行った急性期脳梗塞患者連続 205 例を後ろ向きに登録し解析した。EIH は、rtPA 静注療法施行より 36 時間以内に頭蓋内において梗塞巣と無関係な部位に生じた出血と定義した。症候性 EIH は EIH の中で NIHSS が 1 点以上悪化したものと定義した。EIH を生じた症例の脳梗塞病型や EIH の部位、症候性の有無に関して調べ、対象を出血なし、梗塞内出血、EIH の 3 群に分けて背景因子[性、年齢、危険因子、合併症(腎機能障害など)、発症前内服薬]、入院時 NIHSS、画像所見、血液検査、転帰を比較検討した。eGFR<60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>で腎機能障害ありと定義した。

### 倫理面への配慮

上記の登録研究は、研究内容等を施設の掲示板に掲示・広報するインフォームド・コンセントに基づいて行われ、データは完全匿名化されて扱われた。

### C. 研究結果

対象 205 例中、48 例に頭蓋内出血が生じ、そのうち 10 例(5%、女性 6 例、77.2±7.4 歳)は EIH であった。梗塞部位は多血管領域に生じたものが 3 例、MCA 領域 6 例、LSA 領域 1 例であった。出血部位は皮質下 4 例、視床、放線冠、小脳、脳室内、硬膜下に各 1 例で、クモ膜下出血が 1 例であった。症候性 EIH は 2 例(1%)であった。EIH 群は、梗塞巣内に出血した 38 例(女性 14 例、73.1±7.3 歳)や頭蓋内出血を認めない 157 例(女性 48 例、73.4±12.4 歳)と比べて、腎機能障害(EIH 群 90%、梗塞内出血群 29%、出血なし群 34%、p=0.001)が多く、血小板数(EIH 群 17.8±4.8 万/ $\mu$ l、梗塞内出血群 19.7±5.5 万/ $\mu$ l、出血なし群 22.3±6.7 万/ $\mu$ l、p=0.012)は正常範囲内であるものの、最も低値で、入院時 DWI-ASPECTS (EIH 群中央値 7(IQR 6-10.25)、梗塞内出血群 8(5-9)、出血なし群 9(8-10)、P<0.001)が低かった。また、

入院中に T2\* を撮影した 74 例(うち EIH 群 9 例)の検討で微小出血が多かった (EIH 群 88%、梗塞内出血群 9%、出血なし群 27%、 $p<0.001$ )。入院時 NIHSS (EIH 群 14(6.5-16)、梗塞内出血群 16.5(11-20)、出血なし群 12(7-17)、 $p=0.03$ ) は出血なし群で低かった。高血圧、糖尿病、脂質異常、主幹動脈閉塞率、発症前の抗血栓薬服用歴などの背景因子には群間で差を認めなかった。転帰に関しては、EIH 群で 3 か月後の mRS 0-1 の転帰良好例 (EIH 群 20%、梗塞内出血群 13%、出血なし群 40%、 $p=0.004$ ) が少なく、mRS 5-6 の転帰不良例 (EIH 群 50%、梗塞内出血群 32%、出血なし群 15%、 $P=0.004$ ) が多かった。

#### D. 考察

rtPA 静注療法後に生じる EIH の頻度は 1.3-3.7%と報告され(Trouillas P. Stroke 2006)、予後が不良であることが知られている(死亡率 57%)。今回の研究では EIH は 5%に見られ、mRS5-6 の転帰不良例の割合は 50%と過去の報告に類似するものであった。EIH の原因として凝固異常や高血圧症、アミロイドアンギオパチーなどが推察されているが現在までに明らかな関連を証明した報告は見られない。腎機能障害、広範囲な DWI 陽性所見、投与前の NIHSS 高値、血小板低値はいずれも rtPA 静注療法後の頭蓋内出血のリスクと関連があると報告されているが、EIH の関連因子は明かではなかった。今回の研究から、これらの因子は EIH にも関連している可能性が示唆された。腎機能障害や血小板低値は梗塞巣の支配領域にある血管に関係なく、全身の血管に影響を与える因子であるため、EIH に関連している可能性がある。広範な DWI 陽性所見や NIHSS 高値は、梗塞巣が広範なことを反映した結果であると考えられる。これらが梗塞内出血のみでなく EIH にも関連していることに関しては、サイトカインや matrix metalloproteinases などが広範な梗塞により大量に放出されて閉塞血管以外の血管においても出血し易くなっている可能性などが考えられる。T2\* で確認される微小出血と rtPA 静注療法に伴う出血リスクに関しては共通の見解が得られていないものの、事前に T2\* で微小出血を認めた部位に rtPA 静注療法後に EIH を生じたという報告もある(Kidwell CS. Stroke 2002)。今回の研究では、rtPA 静注後に行った MRI で EIH の 87.5%に微小出血を認めたが、rtPA 投与による影響を否定できず結果の解釈には注意が必要である。T2\* 所見は rtPA 静注前のものではなく、また、T2\* の施行率

には偏りがみられており、これらのことが影響している可能性もある。

#### E. 結論

rtPA 静注療法施行例の 5%に EIH を認めた。DWI-ASPECTS が低く、腎機能障害と微小脳出血を多く合併し、転帰不良が多くみられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

学会発表予定

1. 大崎正登、古賀政利、長東一行、峰松一夫、豊田一則  
rtPA 投与後の異所性頭蓋内出血に関する検討  
第 36 回日本脳卒中学会、2010 年 7 月 30-8 月 1 日、京都

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名               | 論文タイトル名               | 書籍全体の編集者名                 | 書籍名                   | 出版社名  | 出版地 | 出版年  | ページ     |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|-------|-----|------|---------|
| <u>豊田一則</u>        | SCU総説                 | 峰松一夫、豊田一則、飯原弘二            | SCUルールブック (第2版)       | 中外医学社 | 東京  | 2010 | 1-37    |
| <u>豊田一則</u>        | 小脳出血                  | 田川皓一                      | 脳卒中症候学                | 西村書店  | 東京  | 2010 | 285-289 |
| <u>豊田一則</u>        | t-PA or Not           | 峰松一夫、横田千晶                 | 脳卒中レジデントマニュアル         | 中外医学社 | 東京  | 2010 | 23-27   |
| 吉村壮平、 <u>豊田一則</u>  | 医師の診察方法               | 山口武典、今井保、峰松一夫             | DVDで学ぶ脳血管障害の理学療法テクニック | 南江堂   | 東京  | 2010 | 1-7     |
| 中島隆宏、 <u>豊田一則</u>  | 脳血管障害の診断1             | 山口武典、今井保、峰松一夫             | DVDで学ぶ脳血管障害の理学療法テクニック | 南江堂   | 東京  | 2010 | 8-14    |
| 河野浩之、 <u>豊田一則</u>  | 脳血管障害の診断2             | 山口武典、今井保、峰松一夫             | DVDで学ぶ脳血管障害の理学療法テクニック | 南江堂   | 東京  | 2010 | 14-20   |
| <u>豊田一則</u>        | 抗血栓療法中の脳出血をどう治療するか    | 宮本 享、新井一、鈴木倫保、渋井壮一郎、中瀬裕之編 | EBM脳神経外科疾患の治療         | 中外医学社 | 東京  | 2010 | 23-27   |
| 鈴木理恵子、 <u>豊田一則</u> | rt-PA 血栓溶解療法の実際と抗血栓療法 | 井上博、矢坂正弘、矢富裕編             | 抗血栓療法ノウハウとピットフォール     | 南江堂   | 東京  | 2010 | 21-28   |
| <u>豊田一則</u>        | 頸動脈狭窄症の疫学             | 永田泉、峰松一夫、坂井信幸、編           | 頸動脈狭窄症の診療とステント留置術の実際  | 永井書店  | 東京  | 2011 | 1-5     |
| 宮下史生、 <u>豊田一則</u>  | 頸動脈狭窄症の病因             | 永田泉、峰松一夫、坂井信幸、編           | 頸動脈狭窄症の診療とステント留置術の実際  | 永井書店  | 東京  | 2011 | 6-10    |
| 古賀政利、 <u>豊田一則</u>  | 頸動脈狭窄症の症候             | 永田泉、峰松一夫、坂井信幸、編           | 頸動脈狭窄症の診療とステント留置術の実際  | 永井書店  | 東京  | 2011 | 11-15   |

|               |   |             |                               |         |     |      |           |
|---------------|---|-------------|-------------------------------|---------|-----|------|-----------|
| 豊田一則          | rt-PAによる血栓溶解療法の検証と展望                        | 小林祥泰、水澤英洋、編 | 神経疾患最新の治療 2012-2014           | 南江堂     | 東京  | 2011 | In press  |
| 中川原譲二         | 脳出血   |             | 病気と薬パーフェクトBOOK2010            | 南山堂     | 東京  | 2010 | 848-851   |
| 長谷川泰弘         | 第6章脳卒中の社会医学「医療経済・医療保険・包括医療制度」               | 田中耕太郎       | 最新医学・別冊 新しい診断と治療ABC           | 最新医学社   | 大阪市 | 2010 | 276 - 282 |
| 秋山久尚<br>長谷川泰弘 | 頭部MRI画像だけでは、CADASILの確定診断はできない               | 小川彰         | 脳神経検査のグノーティ・セアウトン             | シナジー社   | 東京都 | 2010 | 47 - 50   |
| 奥田聡           | ラクナ梗塞                                       | 田中耕太郎編      | 最新医学別冊 脳卒中診療Update            | 最新医学社   | 大阪  | 2010 | 45-52     |
| 山上宏           | 第IV章 頸動脈病変の意義 5. 頸動脈病変と脳血管障害                | 山崎義光        | 頸動脈エコー法の臨床 撮り方と読み方            | 新興医学出版社 | 東京  | 2010 | 83-87     |
| 山上宏           | IV. 画像診断:撮る、診る、読む - 診断を確実にを行うために - b: 超音波診断 |             | パーフェクトマスター 脳血管内治療 必須知識のアップデート | メジカルビュー |     | 2010 |           |
| 緒方利安・岡田靖      | 合併症の治療 - 脳血管障害                              | 永淵 正法       | 糖尿病治療ハンドブック                   | 医学出版    | 東京  | 2010 | 196-198   |
| 牧原典子、岡田靖      | 虚血性脳卒中の内科治療と看護のポイント                         | 鈴木 倫保       | 脳卒中看護の知識と実際                   | メディカ出版  | 大阪  | 2010 | 88-122    |
| 中村麻子、岡田靖      | 臓器障害をどう評価するか 2) 脳                           | 今泉 勉        | 最新 高血圧診療学                     | 永井書店    | 東京  | 2010 | 114-122   |
| 岡田靖           | 頸動脈狭窄症の内科治療                                 | 永井 泉        | 頸動脈狭窄症の診療とステント留置術の実際          | 永井書店    | 東京  | 2011 | 41-71     |
| 岡田靖           | 糖尿病における脳血管疾患の治療                             | 門脇孝         | 心疾患リスクを防ぐ! テーラーメイド糖尿病診療ガイド    | 南山堂     | 東京  | 2011 | 311-319   |

雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                          | 巻号 | ページ       | 出版年  |
|---|--|-------------------------------|----|-----------|------|
| <u>Toyoda K</u> , Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Iwade K, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K, The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group   | Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. | Stroke                        | 41 | 1440-1444 | 2010 |
| Nezu T, <u>Koga M</u> , <u>Kimura K</u> , <u>Shiokawa Y</u> , <u>Nakagawara J</u> , <u>Furui E</u> , <u>Yamagami H</u> , <u>Okada Y</u> , <u>Hasegawa Y</u> , <u>Kario K</u> , <u>Okuda S</u> , <u>Nishiyama K</u> , <u>Naganuma M</u> , Minematsu K, <u>Toyoda K</u> | Pre-treatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry.                                 | Neurology                     | 75 | 555-561   | 2010 |
| Sato S, <u>Toyoda K</u> , Matsuoka H, Okatsu H, Kasuya J, Takada T, Shimode A, Uehara T, Naritomi H, Minematsu K  | Isolated anterior cerebral artery territory infarction: dissection as an etiological mechanism.                                | Cerebrovasc Dis               | 29 | 170-177   | 2010 |
| Kuwashiro T, <u>Toyoda K</u> , Yoshimura S, <u>Koga M</u> , <u>Naganuma M</u> , Otsubo R, Konaka K, Uehara T, Naritomi H, Minematsu K   | Atheromatous plaques at the origin of the left subclavian artery in patients with ischemic stroke.                             | Cerebrovasc Dis               | 29 | 290-296   | 2010 |
| Yoshimura S, <u>Toyoda K</u> , <u>Kuwashiro T</u> , <u>Koga M</u> , Otsubo R, Konaka K, <u>Naganuma M</u> , Matsuoka H, Naritomi H, Minematsu K   | Ulcerated plaques in the aortic arch contribute to symptomatic multiple brain infarction.                                      | J Neurol Neurosurg Psychiatry | 81 | 1306-1311 | 2010 |