

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 2：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」  
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  
研究計画書（平成 21 年 6 月作成）

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 (当時)     | 豊田一則 |
| 研究者   | 内科脳血管部門  | 医師 (当時)     | 古賀政利 |
|       | 内科脳血管部門  | レジデント (当時)  | 祢津智久 |
|       | 臨床研究センター | 臨床試験室長 (当時) | 山本晴子 |
|       | 内科脳血管部門  | 部長 (当時)     | 峰松一夫 |
|       | 他、9名 (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。

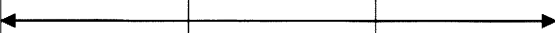
＜推奨される降圧手段＞

- ✓ 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

【検査スケジュール】

|           | 入院日<br>(Day0)                                                                     | 治療開始<br>24 時間後 | 治療開始<br>72 時間後 | 退院時 | 90 日後<br>(±14 日) |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----|------------------|
| 同意取得      | ○                                                                                 |                |                |     |                  |
| 患者背景      | ○                                                                                 |                |                |     |                  |
| 院内血液検査    | ○                                                                                 | ○*             | ○*             |     |                  |
| 頭部 CT     | ○                                                                                 | ○*             |                |     |                  |
| 体温        | ○                                                                                 | ○**            | ○**            |     |                  |
| 血圧・脈拍     | ○‡                                                                                | ○‡             | ○**            |     |                  |
| ニカルジピン投与量 |                                                                                   | ○              |                |     |                  |
| NIHSS     | ○                                                                                 |                | ○*             |     |                  |
| 有害事象      |  |                |                |     |                  |
| mRS       | ○（発症前）                                                                            |                |                | ○   | ○§               |

- \* 24時間後の院内血液検査・頭部CTは原則として24±6時間後に評価する。この時間帯が困難な場合は30時間後以降の最寄りのデータで代用する。72時間後の院内血液検査・NIHSSは原則として72±12時間後に評価する。この時間帯が困難な場合には84時間後以降の最寄りのデータで代用する。
- \*\* 24時間後の体温は24±2時間後、72時間後の体温、血圧・脈拍は72時間±6時間後に評価する。
- ‡ 入院日から治療開始24時間後までの血圧・脈拍は、治療開始後から2時間後まで15分間隔、以降は60分間隔で記載する。
- § 診察あるいは電話インタビューで評価する。

【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

【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 $\leq 60\text{ml}$ 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をも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応を行うとともに、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。

個人情報の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、交通費等の支払いは行われない。

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 \_\_\_\_\_

お問い合わせ先：

(署名または記名・押印)

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)

「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」への  
協力に関する同意書

国立循環器病センター 病院長殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

平成 年 月 日 (説明者) 所属 \_\_\_\_\_

氏名 \_\_\_\_\_ 印

(署名または記名・押印)

私 ( ) は「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」(主任研究者 豊田一則) に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによってなんら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- ☐ 研究への協力と任意性と撤回の自由
- ☐ 研究目的と内容
- ☐ 研究計画書等の開示
- ☐ 予測される危険性及びその対応
- ☐ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- ☐ 費用負担に関すること
- ☐ 知的所有権に関すること
- ☐ 倫理的配慮
- ☐ 個人情報の保護に関すること

平成 年 月 日

研究協力者氏名 \_\_\_\_\_

(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)

氏名 \_\_\_\_\_

(患者との関係： )

(署名または記名・押印)

住所 \_\_\_\_\_

電話番号 ( ) \_\_\_\_\_

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2:超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」： 調査票 (1)

総合研究報告：  
資料2-d

| 調査データ入力                     |            | X  |
|-----------------------------|------------|----|
| 登録施設及び患者登録番号                |            |    |
| 施設                          | 国立循環器病センター |    |
| 患者ID                        | 1          | 新規 |
| 各入力画面へ                      |            |    |
| 1、基本情報、時間経過                 |            |    |
| 2、CT(入院時、24時間後)             |            |    |
| 3、JCS、GCS、NIHSS(入院時、72時間後)  |            |    |
| 4、バイタルサイン(24時間まで、48時間、72時間) |            |    |
| 5、血液検査                      |            |    |
| 6、入院24時間まで(治療、有害事象)         |            |    |
| 7、入院72時間まで(治療、有害事象)         |            |    |
| 8、転帰                        |            |    |
| 閉じる                         |            |    |



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2:超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」： 調査票（2）

総合研究報告：  
資料2-d

1. 基本情報

登録施設及び患者登録番号

施設

国立脳卒中センター

患者ID

1

新規

1. 基本

2. CT

3. JCS等

4. 画像

5. 血液

6. 24時間経過

7. 72時間経過

8. 転帰

設問1の内容をクリア

基本情報

年齢

性別

☐ 男性 ☐ 女性

体重(小数点1桁)

kg

身長(小数点1桁)

cm ☐ 不明

BMI

腹囲(小数点1桁)

cm ☐ 不明

発症前 modified Rankin Scale(mRS)

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6

削除

危険因子

高血圧(≥140/90mmHg、内服)

☐ なし ☐ あり

糖尿病(空腹時血糖≥126mg/dl、

食後≥200mg/dl、内服、インスリン使用)

☐ なし ☐ あり

高コレステロール血症(T-cho1≥220mg/dl、

LDLC≥140mg/dl、内服)

☐ なし ☐ あり

飲酒

☐ なし ☐ 中止 ☐ 2合未満 ☐ 2合以上

喫煙

☐ なし ☐ 中止 ☐ 15本未満 ☐ 15本以上

脳血管障害の既往(複数選択可)

☐ なし ☐ 脳梗塞 ☐ TIA ☐ 脳出血 ☐ くも膜下出血

合併症

心疾患(複数選択可)

☐ なし ☐ 冠動脈疾患 ☐ 心房細動 ☐ その他(  )

肝硬変

☐ なし ☐ あり

悪性疾患(既往根治例は除く)

☐ なし ☐ あり

大動脈瘤

☐ なし ☐ あり

閉塞性動脈硬化症

☐ なし ☐ あり

腎不全

☐ 透析 ☐ Cr>1.5 ☐ Cr≤1.5

発症前薬剤

経口抗血小板薬(複数選択可)

☐ なし ☐ アスピリン ☐ クロピドグレル ☐ グレグアト ☐ シロスタゾール

☐ その他(  )

ワファリン

☐ なし ☐ あり

注射用抗血栓薬(発症24時間以内)

☐ なし ☐ 未分化ヘパリン静注 ☐ 未分化ヘパリン皮下注 ☐ 低分子ヘパリン ☐ アダマナブ

☐ その他(  )

降圧薬(複数選択可)

☐ なし ☐ カルシウム拮抗薬 ☐ ACEI ☐ ARB ☐ 利尿薬 ☐ β遮断薬

☐ その他(  )

経口糖尿病治療薬

☐ なし ☐ あり

インスリン

☐ なし ☐ あり

スチロ

☐ なし ☐ あり

時間経過

発症日、時刻

20  年  月  日  時  分

来院時刻、時刻

日  時  分

初回CT時刻、時刻

日  時  分

降圧開始時刻、時刻

日  時  分

閉じる



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2:超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」： 調査票 (3)

総合研究報告：  
資料2-d

2. CT(入院時、24時間後)

88

標準 拡大 大拡大

登録施設及び患者登録番号

施設

国立岡山病院センター

患者ID

1

更新

1.基本

2.CT

3.JCS等

4.画像

5.血液

6.24時間迄

7.72時間迄

8.転帰

設問2の内容をクリア

初回CT所見

病巣の左右

☐ 右 ☐ 左 ☐ 正中または両側

病巣の数

☐ 単発 ☐ 多発

出血部位(複数選択可)

☐ 被殻 ☐ 視床 ☐ 前頭葉皮質下 ☐ 側頭葉皮質下 ☐ 頭頂葉皮質下 ☐ 後頭葉皮質下  
☐ 尾状核 ☐ その他( )

天幕下出血の併発

☐ なし ☐ 小脳のみに併発 ☐ 脳幹のみに併発 ☐ 小脳と脳幹に併発

長径(cm)

(多発例では最大血腫で、小数点1桁)

cm

短径(cm)

(多発例では最大血腫で、小数点1桁)

cm

最大厚(cm)

(多発例では最大血腫で、小数点1桁)

cm

血腫量

(多発例では最大血腫で、小数点1桁)

ml

血腫量(ml)

(手書き、小数点1桁)

ml

手入力理由

脳室穿破

☐ なし ☐ あり

中心線偏位(1cm以上の偏位)

☐ なし ☐ あり

24時間CT所見

病巣の左右

☐ 右 ☐ 左 ☐ 正中または両側

病巣の数

☐ 単発 ☐ 多発

出血部位(複数選択可)

☐ 被殻 ☐ 視床 ☐ 前頭葉皮質下 ☐ 側頭葉皮質下 ☐ 頭頂葉皮質下 ☐ 後頭葉皮質下  
☐ 尾状核 ☐ その他( )

天幕下出血の併発

☐ なし ☐ 小脳のみに併発 ☐ 脳幹のみに併発 ☐ 小脳と脳幹に併発

長径(cm)

(多発例では最大血腫で、小数点1桁)

cm

短径(cm)

(多発例では最大血腫で、小数点1桁)

cm

最大厚(cm)

(多発例では最大血腫で、小数点1桁)

cm

血腫量

(多発例では最大血腫で、小数点1桁)

ml

血腫量(ml)

(手書き、小数点1桁)

ml

手入力理由

脳室穿破

☐ なし ☐ あり

中心線偏位(1cm以上の偏位)

☐ なし ☐ あり

24時間以内の外科手術の場合

開始からCT撮影までの時間

時間

閉じる

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2:超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」： 調査票（4）

総合研究報告：  
資料2-d

3. JCS, GCS, NIHSS/入院時, 72時間後

登録施設及び患者登録番号  
施設  患者ID  更新

1.基本 2.CT 3.JCS等 4.n'iyoh 5.血液 6.24時間経過 7.72時間経過 8.転帰 設問3の内容クリア

意識レベル

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 入院時                  | 72時間後                |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Japan Coma Scale              | 0: 意識清明<br>1-1: 見当識は保たれているが意識清明ではない<br>1-2: 見当識障害がある<br>1-3: 自分の名前・生年月日が言えない<br>11-10: 音連の呼びかけで開眼する<br>11-20: 大声で呼びかけたり、強く揺るなどで開眼する<br>11-30: 痛み刺激を加えつつ、呼びかけを待っていると辛うじて開眼する<br>111-100: 痛みに対して払いのけるなどの動作をする<br>111-200: 痛み刺激で手足を動かしたり、顔をしかめたりする<br>111-300: 痛み刺激に対し全く反応しない | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Glasgow Coma Scale<br>開眼機能「E」 | 1: 開眼しない<br>2: 痛み刺激を与えると開眼する<br>3: 呼びかけで開眼する<br>4: 自発的に開眼する                                                                                                                                                                                                                | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Glasgow Coma Scale<br>言語機能「V」 | 1: なし<br>2: 理解不能の音声のみ<br>3: 混乱した単語のみ<br>4: 会話に混乱がある<br>5: 見当識の保たれた会話                                                                                                                                                                                                       | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Glasgow Coma Scale<br>運動機能「M」 | 1: 全く動かない<br>2: 伸屈反応<br>3: 屈曲な圧痛反応<br>4: 逃避反応としての運動<br>5: 合意的な運動をする<br>6: 命令に従う                                                                                                                                                                                            | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| GCS合計点                        |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 点                    | 点                    |

NIHSS

|                                          |                                                                                                                         | 開始時                  | 72時間                 |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| 1 a. 意識水準                                | 0: 完全覚醒<br>1: 簡単な刺激で覚醒<br>2: 繰り返し刺激、強い刺激で覚醒<br>3: 完全に無反応                                                                | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1 b. 意識障害 - 質問<br>(今月の月名および年齢)           | 0: 両方正解<br>1: 片方正解<br>2: 両方不正解                                                                                          | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1 c. 意識障害 - 従命<br>(開閉眼、手を握る・開く)          | 0: 両方可<br>1: 片方可<br>2: 両方不可                                                                                             | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 2. 最も注視                                  | 0: 正常<br>1: 部分的注視視野<br>2: 完全注視視野                                                                                        | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 3. 視野                                    | 0: 視野欠損なし<br>1: 部分的半盲<br>2: 完全半盲<br>3: 両側性半盲                                                                            | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 4. 顔面麻痺                                  | 0: 正常<br>1: 軽度の麻痺<br>2: 部分的麻痺<br>3: 完全麻痺                                                                                | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 5. 上肢の運動(右)<br>仰臥位の時は45°、<br>N: 切断、関節離合  | 0: 90°を10秒保持可能(下垂なし)<br>1: 90°を保持できるが、10秒以内に下垂<br>2: 90°の掌上または保持ができない<br>3: 重力に抗して動かない<br>4: 全く動きがみられない<br>N: 合計点には含まない | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 5'. 上肢の運動(左)<br>仰臥位の時は45°、<br>N: 切断、関節離合 | 0: 90°を10秒保持可能(下垂なし)<br>1: 90°を保持できるが、10秒以内に下垂<br>2: 90°の掌上または保持ができない<br>3: 重力に抗して動かない<br>4: 全く動きがみられない<br>N: 合計点には含まない | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 6. 下肢の運動(右)<br>N: 切断、関節離合                | 0: 30°を5秒間保持できる(下垂なし)<br>1: 30°を保持できるが、5秒以内に下垂<br>2: 重力に抗して動きがみられる<br>3: 重力に抗して動かない<br>4: 全く動きがみられない<br>N: 合計点には含まない    | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 6'. 下肢の運動(左)<br>N: 切断、関節離合               | 0: 30°を5秒間保持できる(下垂なし)<br>1: 30°を保持できるが、5秒以内に下垂<br>2: 重力に抗して動きがみられる<br>3: 重力に抗して動かない<br>4: 全く動きがみられない<br>N: 合計点には含まない    | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 7. 運動失調、N: 切断、<br>関節離合                   | 0: なし<br>1: 1肢<br>2: 2肢<br>N: 合計点には含まない                                                                                 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 8. 感覚                                    | 0: 障害なし<br>1: 軽度から中等度<br>2: 重度から完全                                                                                      | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 9. 最も言語                                  | 0: 失語なし<br>1: 軽度から中等度<br>2: 重度の失語<br>3: 無言、全失語                                                                          | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 10. 構音障害、<br>N: 挿管または<br>身体障害            | 0: 正常<br>1: 軽度から中等度<br>2: 重度<br>N: 合計点には含まない                                                                            | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 11. 消去現象と注意障害                            | 0: 異常なし<br>1: 短覚、短覚、短覚、短覚、または自己身体に対する不注意、<br>あるいは1つの感覚様式で2点同時刺激に対する消去現象<br>2: 重度の半側不注意あるいは2つ以上の感覚様式に対する半側不注意            | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 合計点                                      |                                                                                                                         | 点                    | 点                    |
|                                          |                                                                                                                         | 「不明」                 | 「不明」                 |

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2: 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」： 調査票 (5)

4. バイタルサイン(24時間まで、48時間、72時間)

総合研究報告：  
資料2-d

登録施設及び患者登録番号

施設

研究施設登録センター

患者ID

更新

1. 基本

2. CT

3. JCS等

4. バイタル

5. 血液

6. 24時間経過

7. 72時間経過

8. 転帰

設問 4 の内容クリア

バイタルサイン

|      | SBP (mmHg)                                            | DBP (mmHg)                                            | PR (/分)                                             | 体温 (℃)                                             | 追加投与量                                                  |
|------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 治療前  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> ℃ <input type="checkbox"/> 未検 | 5.0 mg/hr <input type="checkbox"/> 未検                  |
| 15分  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 30分  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 45分  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 60分  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 75分  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 90分  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 105分 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 120分 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 3時間  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 4時間  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 5時間  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 6時間  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 7時間  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 8時間  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 9時間  | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 10時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 11時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 12時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 13時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 14時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 15時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 16時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 17時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 18時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 19時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 20時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 21時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 22時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 23時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 24時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> ℃ <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mg/hr <input type="checkbox"/> 未検 |
| 48時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 |                                                    |                                                        |
| 72時間 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> /分 <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> ℃ <input type="checkbox"/> 未検 |                                                        |
|      |                                                       |                                                       |                                                     | 投与量合計                                              | mg                                                     |



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2:超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」： 調査票 (6)

総合研究報告：  
資料2-d

5. 血液検査

登録施設及び患者登録番号  
施設  患者ID

標準 拡大 大拡大

1. 基本 2. CT 3. JCS等 4. n°以外 5. 血液 6. 24時間迄 7. 72時間迄 8. 転帰 設問5の内容をクリア

血液検査(入院時~72時間後)

|              | 入院時                                                    | 24時間後                                                  | 72時間後                                                  |
|--------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| AST (IU/l)   | <input type="text"/> IU/l <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> IU/l <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> IU/l <input type="checkbox"/> 未検  |
| ALT (IU/l)   | <input type="text"/> IU/l <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> IU/l <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> IU/l <input type="checkbox"/> 未検  |
| γ-GTP (IU/l) | <input type="text"/> IU/l <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> IU/l <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> IU/l <input type="checkbox"/> 未検  |
| BUN (mg/dl)  | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 |
| Cr (mg/dl)   | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 |
| CRP (mg/dl)  | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 |
| WBC (千/μl)   | <input type="text"/> 千/μl <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> 千/μl <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> 千/μl <input type="checkbox"/> 未検  |
| Hb (g/dl)    | <input type="text"/> g/dl <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> g/dl <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> g/dl <input type="checkbox"/> 未検  |
| PLT (万/μl)   | <input type="text"/> 万/μl <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> 万/μl <input type="checkbox"/> 未検  | <input type="text"/> 万/μl <input type="checkbox"/> 未検  |
| 血糖 (mg/dl)   | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 | <input type="text"/> mg/dl <input type="checkbox"/> 未検 |
| APTT (秒)     | <input type="text"/> 秒 <input type="checkbox"/> 未検     | <input type="text"/> 秒 <input type="checkbox"/> 未検     | <input type="text"/> 秒 <input type="checkbox"/> 未検     |
| PT(INR)      | <input type="text"/> INR <input type="checkbox"/> 未検   | <input type="text"/> INR <input type="checkbox"/> 未検   | <input type="text"/> INR <input type="checkbox"/> 未検   |

入院中採血(なるべく入院早期に採血)

|               |                            |                             |
|---------------|----------------------------|-----------------------------|
| Na(mEq/l)     | <input type="text"/> mEq/l | <input type="checkbox"/> 未検 |
| K(mEq/l)      | <input type="text"/> mEq/l | <input type="checkbox"/> 未検 |
| HbA1c (%)     | <input type="text"/> %     | <input type="checkbox"/> 未検 |
| Alb (g/dl)    | <input type="text"/> g/dl  | <input type="checkbox"/> 未検 |
| CH-E(IU/l)    | <input type="text"/> IU/l  | <input type="checkbox"/> 未検 |
| T-cho (mg/dl) | <input type="text"/> mg/dl | <input type="checkbox"/> 未検 |
| TG (mg/dl)    | <input type="text"/> mg/dl | <input type="checkbox"/> 未検 |
| HDL-C (mg/dl) | <input type="text"/> mg/dl | <input type="checkbox"/> 未検 |
| LDL-C (mg/dl) | <input type="text"/> mg/dl | <input type="checkbox"/> 未検 |

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2:超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」： 調査票（7）

| 6. 入院24時間まで(時間経過、治療、有害事象)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <div style="text-align: right;">総合研究報告：<br/>資料2-d</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| 登録施設及び患者登録番号<br>施設 <input type="text"/> 患者ID <input type="text"/> <input type="button" value="更新"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <div> <div>1.基本</div> <div>2.CT</div> <div>3.JCS等</div> <div>4.バイタル</div> <div>5.血液</div> <div>6.24時間経過</div> <div>7.72時間経過</div> <div>8.転帰</div> <div>設問 6 の内容クリア</div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <div>24時間以内の治療</div> <div>※ ここには24時間以内の治療のみご記入下さい。</div> <div>           治療開始から24時間までの追加投与量 (mg) <input type="text"/> mg<br/>           追加投与の最大投与速度 (mg/h) <input type="radio"/> 5mg/h <input type="radio"/> 7.5mg/h <input type="radio"/> 10mg/h <input type="radio"/> 12.5mg/h <input type="radio"/> 15mg/h <input type="radio"/> その他<br/>           その他の「追加投与」の最大投与速度 (mg/h) <input type="text"/> mg/h<br/>           治療開始時追加投与1mg1回注入投与 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           追加投与の投与時刻 時 <input type="text"/> 分<br/>           併用降圧薬の有無 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           降圧薬を併用開始した時刻 時 <input type="text"/> 分<br/>           併用降圧薬の種類 (複数選択可) <input type="checkbox"/> シムバテム <input type="checkbox"/> ニトログリセリン <input type="checkbox"/> ニトログリセリン <input type="checkbox"/> 硝酸薬 <input type="checkbox"/> 貼付薬 <input type="checkbox"/> その他<br/>           その他の降圧薬 ( <input type="text"/> )<br/>           併用した内服降圧薬の種類 <input type="checkbox"/> カルシウム拮抗薬 <input type="checkbox"/> ACEI <input type="checkbox"/> ARB <input type="checkbox"/> 利尿薬 <input type="checkbox"/> β遮断薬 <input type="checkbox"/> その他<br/>           その他の併用内服降圧薬 ( <input type="text"/> )<br/>           静注降圧薬変更 (複数選択可) <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> シムバテム <input type="radio"/> ニトログリセリン <input type="radio"/> ニトログリセリン <input type="radio"/> その他<br/>           その他の変更静注降圧薬 ( <input type="text"/> )<br/>           その他の静注降圧薬に変更した時刻 時 <input type="text"/> 分<br/>           24時間以内カリウム投与 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           24時間以内ナトリウム投与 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           24時間以内鎮静薬使用 (複数選択可) <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> フロピドール <input type="radio"/> ミダゾラム <input type="radio"/> シアゼナム <input type="radio"/> ハロプロドール <input type="radio"/> その他<br/>           その他の24時間以内鎮静薬内容 ( <input type="text"/> )         </div> |  |
| <div>24時間以内に追加投与中断を要する有害事象 (主要評価項目)</div> <div>           脳出血の再発 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           脳梗塞 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           静脈炎 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           頻脈 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           昇圧処置が必要な血圧低下 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           その他の有害事象 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           その他の有害事象の内容 ( <input type="text"/> )         </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| <div>7. 入院72時間まで(治療、有害事象)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <div>登録施設及び患者登録番号</div> <div>           施設 <input type="text"/> 患者ID <input type="text"/> <input type="button" value="更新"/> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| <div> <div>1.基本</div> <div>2.CT</div> <div>3.JCS等</div> <div>4.バイタル</div> <div>5.血液</div> <div>6.24時間経過</div> <div>7.72時間経過</div> <div>8.転帰</div> <div>設問 7 の内容クリア</div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <div>治療</div> <div>           24-72時間カリウム投与 <input type="radio"/> <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           24-72時間ナトリウム投与 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           24-72時間鎮静薬使用 (複数選択可) <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> フロピドール <input type="radio"/> ミダゾラム <input type="radio"/> シアゼナム <input type="radio"/> ハロプロドール <input type="radio"/> その他<br/>           その他の24-72時間鎮静薬内容 ( <input type="text"/> )<br/>           24-72時間の降圧療法 (複数選択可) <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> シムバテム <input type="radio"/> ニトログリセリン <input type="radio"/> ニトログリセリン <input type="radio"/> 内服薬 <input type="radio"/> 貼付薬<br/>           24-72時間の内服降圧薬の種類 (複数選択可) <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> カルシウム拮抗薬 <input type="radio"/> ACEI <input type="radio"/> ARB <input type="radio"/> 利尿薬 <input type="radio"/> β遮断薬<br/>           72時間以降の降圧 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり         </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| <div>24-72時間の有害事象</div> <div>           血腫の増大 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           脳出血の再発 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           脳梗塞 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           静脈炎 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           頻脈 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           昇圧処置が必要な血圧低下 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           その他の有害事象 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり<br/>           その他の有害事象の内容 ( <input type="text"/> )         </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |

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2: 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」： 調査票 (8)

総合研究報告：  
資料2-d

8. 転帰

登録施設及び患者登録番号

施設  患者ID  更新

標準 拡大 大拡大

1. 基本 2. CT 3. JCS等 4. mRS 5. 血液 6. 24時間迄 7. 72時間迄 8. 転帰 設問 8 の内容クリア

転帰

脳出血に対する外科手術の有無 ☐ なし ☐ あり

脳出血に対する外科手術 (複数選択可)

☐ 脳室ドレナージ ☐ 穿頭血腫吸引術 ☐ 開頭血腫除去術

脳出血に対する最初の外科手術の時期

☐ 降圧後24時間以内 ☐ 降圧後72時間以内 ☐ 降圧後7日以内 ☐ 降圧後9日以降

退院日 20  年  月  日

退院時mRS ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6

退院の形態 ☐ 自宅退院 ☐ 回復期病院へ ☐ 療養型病院へ ☐ 老健へ ☐ 他の急性期病院へ

☐ 死亡退院 ☐ その他

その他の退院形態 (  )

3ヶ月後調査の有無 (電話調査も可) ☐ なし ☐ あり

3ヶ月後調査日 20  年  月  日

(前問で「あり」の回答者のみ)

3ヶ月後の調査をしなかった理由 (  )

(前々問で「なし」の回答者のみ)

3ヶ月後mRS ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6

3ヶ月後までの脳卒中再発 ☐ なし ☐ あり

再発脳卒中の内容 (  )

3ヶ月後までの急性冠症候群 ☐ なし ☐ あり

急性冠症候群の内容 (  )

3ヶ月後までの血行再建術 ☐ なし ☐ あり

血行再建術の内容 (  )

3ヶ月後までの他の心血管疾患 ☐ なし ☐ あり

他の心血管疾患の内容 (  )

死亡 ☐ なし ☐ あり

死亡日 20  年  月  日

死因 ☐ 脳出血 ☐ 心筋梗塞 ☐ 心不全 ☐ 肺炎 ☐ 肺炎以外の感染症 ☐ その他

その他の死因 (  )

閉じる

# The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage

Ryo Itabashi<sup>a</sup>, Kazunori Toyoda<sup>a,b</sup>, Masahiro Yasaka<sup>a,b</sup>, Takahiro Kuwashiro<sup>a</sup>, Hideaki Nakagaki<sup>a</sup>, Fumio Miyashita<sup>a</sup>, Yasushi Okada<sup>b</sup>, Hiroaki Naritomi<sup>a</sup> and Kazuo Minematsu<sup>a</sup>

**Objective** Blood pressure lowering in acute intracerebral hemorrhage patients may prevent hematoma growth and neurological deterioration. The optimal goal of hyperacute antihypertensive therapy for intracerebral hemorrhage patients to obtain a favorable early clinical outcome was investigated.

**Methods** Of 688 consecutive patients who were admitted to our stroke care units within 24 h after intracerebral hemorrhage onset, 244 patients who emergently received intravenous antihypertensive therapy due to admission blood pressure at least 180/105 mmHg were assessed. The average systolic and diastolic blood pressure values 6, 12, and 24 h after admission and the percentage reduction of the blood pressure value with respect to the admission blood pressure value were used for analysis.

**Results** At 3 weeks, 66 patients (27%) had a completely independent activity level corresponding to a modified Rankin Scale score of 1 or less. After adjustment for baseline characteristics, a favorable functional outcome was more common in patients with the lowest quartile of average systolic blood pressure in the initial 24 h (<138 mmHg, odds ratio 4.36, 95% confidence interval 1.10–17.22), and was similarly common in those with the middle two quartiles (138–148 mmHg, 148–158 mmHg) than in those with the highest quartile of systolic blood pressure (≥158 mmHg). Analyses using patient quartiles on the basis of the average diastolic blood pressure or the

reduction of systolic or diastolic blood pressure did not show an association with early outcome.

**Conclusion** Lowering the systolic blood pressure to less than 138 mmHg during the initial 24 h appears to be predictive of favorable early outcome in intracerebral hemorrhage patients. Randomized controlled trials to answer this question are needed. *J Hypertens* 26:2016–2021 © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

*Journal of Hypertension* 2008, 26:2016–2021

**Keywords:** antihypertensive therapy, blood pressure, hypertension, intracerebral hemorrhage, mortality, stroke outcome

**Abbreviations:** ADL, activity of daily living; APTT, activated partial thromboplastin time; ATACH, Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage; CBF, cerebral blood flow; ICH, intracerebral hemorrhage; INTERACT, Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial; MBP, mean blood pressure; mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale

<sup>a</sup>Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka and <sup>b</sup>Department of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

Correspondence to Kazunori Toyoda, MD, PhD, Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan  
Tel: +81 6 6833 5012; fax: +81 6 6872 7486; e-mail: toyoda@hsp.ncvc.go.jp

Received 31 March 2008 Revised 10 May 2008  
Accepted 04 June 2008

## Introduction

An elevated blood pressure (BP) is common after intracerebral hemorrhage (ICH) [1–3]. Several studies have reported that a high BP is associated with a poor outcome, which is partly because of hematoma expansion [1–7]. Thus, there is a consensus that an extremely high BP in acute ICH should be controlled. Current guidelines recommend intravenous (i.v.) antihypertensive therapy for acute ICH patients who have elevated BP levels. The American Heart Association (AHA) [8,9] advocates treating patients having systolic blood pressure (SBP) at least 180 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) at least 105 mmHg, or mean blood pressure (MBP) at least 130 mmHg so as to maintain a target BP less than 180/105 mmHg. The International Society of Hypertension (ISH) [2] introduced the notion that BP

more than 220/120 mmHg should be reduced by less than 20%. However, some studies involving a small number of patients recommended a lower target BP to prevent hematoma growth or neurological deterioration [10,11]. Recently, a run-in phase of Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT) [12], involving 404 patients with hyperacute ICH, proved that intensive BP lowering to target SBP of 140 mmHg is well tolerated and seems to reduce hematoma growth. As other trials on acute BP management for ICH patients, Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) [13], Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) trial (ISRCTN99414122), and Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00120003) are ongoing.



We previously reported that a very high BP affected ICH patients' outcomes [14]. Thus, we usually give antihypertensive therapy to patients with acute hypertension according to the above AHA criteria ( $\geq 180/105$  mmHg) [8,9]. A recent prospective study [15] showed that i.v. nicardipine when given to ICH patients with acute hypertension had a high rate of tolerability. However, several issues remain to be elucidated, including: to which level the acute BP should be reduced, whether SBP or DBP is the optimal indicator for acute antihypertensive therapy, and whether the absolute BP value or the percentage reduction of the BP should be used as the indicator of good control. To resolve these issues, an observational study was done using the prospective databases of two stroke centers. The purpose of this study was to determine which level of BP lowering within the initial 24 h of hospitalization contributed to a positive early clinical outcome in hyperacute ICH patients.

## Methods

A total of 688 consecutive Japanese patients with non-traumatic ICH who were admitted to stroke care units in the National Cardiovascular Center, Osaka, and the National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, within 24 h after stroke onset were registered in our database from January 1999 through October 2003. Of these patients, consecutive patients who were given i.v. antihypertensive therapy for initial SBP ( $SBP_i$ ) at least 180 mmHg, initial DBP ( $DBP_i$ ) at least 105 mmHg, or initial MBP ( $MBP_i = DBP_i + \text{pulse pressure}/3$ ) at least 130 mmHg were enrolled in the study. In principle, all the ICH patients in our institutes who met the above criteria for initial BP were given antihypertensive therapy. Patients who died within the initial 24 h, those who underwent surgical hematoma evacuation, those who had a disability prior to ICH onset corresponding to a modified Rankin scale (mRS) score of at least 2, and those with secondary hemorrhages due to trauma, tumor, aneurysm, dural arteriovenous fistula, or arteriovenous malformation were excluded. The regional ethics and hospital management committees approved the study (#15–22, 30 September 2003). Written informed consent to participate in the study was obtained from the patient, or from a relative if patients could not give consent themselves.

In all patients, the ICH was verified on computed tomography (CT) immediately following admission and then again approximately 24 h later. The hematoma volume was measured using the ABC/2 method by neurologists blinded to the patient's clinical history [16]. Early hematoma enlargement was defined as an increase in hematoma volume by more than 40% from the admission CT to the 24-h CT [14,17,18].

Using the prospective database, the following background characteristics were investigated: age, gender,

hypertension (BP  $\geq 140/90$  mmHg before stroke onset or taking regular antihypertensive drugs), diabetes mellitus (fasting blood glucose  $\geq 126$  mg/dl, random blood glucose  $\geq 200$  mg/dl, hemoglobin A1c  $\geq 6.5\%$ , or taking antidiabetic medication), hypercholesterolemia (serum total cholesterol  $\geq 220$  mg/dl or taking antihyperlipidemic drugs), hypocholesterolemia (serum total cholesterol  $< 130$  mg/dl on admission without taking antihyperlipidemic drugs), current or previous smoking habit, alcohol consumption at least two drinks per day, history of symptomatic stroke (ischemic or hemorrhagic), heart disease (including atrial fibrillation, valvular disease, cardiomyopathy, and ischemic heart disease), liver disease (liver cirrhosis or active hepatitis), and taking antithrombotic therapy (antiplatelets or anticoagulants) before stroke onset. On admission, the blood glucose level, the activated partial thromboplastin time (APTT), time interval between symptom onset and hospital arrival (onset-to-arrival time), and the severity of neurological deficits according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were also recorded.

The BP within the initial 24 h ( $BP_{24h}$ ) was defined as the mean of the three BP values obtained at 6, 12, and 24 h after admission. The reduction in  $BP_{24h}$  compared with  $BP_i$  ( $\Delta BP$ ) was calculated using the formula:  $\Delta BP = 100 - BP_{24h} \times 100/BP_i$  (%). Each time, the BP was measured by a trained nurse using a mercury sphygmomanometer with the patient supine; the average of two consecutive measurements within an interval of 1–2 min, as well as additional measurements if the first two were quite different, was used for analyses [19]. In all patients, antihypertensive agents were given i.v. immediately after CT detection of the hematoma; nicardipine or nitroglycerine was primarily used, and diltiazem was added if needed. In general, the i.v. antihypertensive therapy was continued during the initial several days, and oral antihypertensive medication was given subsequently if needed.

The primary outcome was completely independent activity of daily living (ADL) at 3 weeks post-ICH, corresponding to an mRS score of 1 or less. The score was assessed by vascular neurologists in charge at the clinic or hospital with full physical examination. Secondary outcomes included hematoma enlargement within the first 24 h and mortality at 3 weeks post-ICH.

Statistical analysis was performed using the SPSS 11.0J statistical software package (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). The clinical characteristics of the patients with and without having the above three outcomes were compared using Student's *t*-test, the chi-squared test, and Mann–Whitney's *U* test, as appropriate. To identify the relationship between  $BP_{24h}$  and the early outcomes, patients were divided into four groups according to the  $SBP_{24h}$ ,  $\Delta SBP$ ,  $DBP_{24h}$ , and  $\Delta DBP$ . Using the Cox proportional