

## Materials and Methods

We queried via e-mail 65 experts in thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in North America, Europe, Australasia, and Latin America. These experts were identified on the basis of frequent publication on this topic, co-authorship of guideline recommendations, and/or status as regional leaders in stroke treatment. Experts were asked to respond to the following specific queries:

1. Have you treated hemodialysis patients with acute ischemic stroke with intravenous thrombolysis? If so, about how many and please summarize your experience.
2. Do you have any reservations about treatment of hemodialysis patients with acute ischemic stroke with thrombolytic therapy? Do you regard them as any different from other candidates for thrombolysis for acute stroke if they have not received heparin recently?
3. Case #1. A 65-year-old diabetic, hypertensive hemodialysis patient with atrial fibrillation is receiving aspirin 81 mg daily. At the start of hemodialysis, he receives unfractionated heparin 5000 U intravenously. Four hours later, shortly after finishing dialysis, he suddenly develops aphasia and right-sided weakness. You see him 1 hour after symptom onset. National Institute of Health (NIH) stroke scale score is 18, BP is 160/105 mmHg, head CT is unremarkable, and the patient is otherwise eligible for thrombolysis, except the aPTT is slightly prolonged at 47 seconds (normal range up to 35 seconds).
  - A. Would you treat immediately with intravenous rt-PA? If not, why not?
  - B. Would you administer protamine sulfate to reverse the heparin effect?
  - C. Would you wait approximately 2 hours and repeat the aPTT, expecting metabolism of the heparin?
  - D. If intra-arterial thrombolysis were available, would it change your approach?
4. Case #2 is the same scenario as Case #1 except the patient does not have atrial fibrillation and develops a pure motor deficit suggestive of a capsular infarct that is fluctuating somewhat, but with an NIH stroke scale score of 4. Would you treat with intravenous rt-PA? If so, please explain.

We collated responses that were submitted within 30 days of the e-mail query. In a few instances, responses were incomplete or reflected misunderstanding; hence, the denominators for frequencies of responses vary slightly.

## Results

Of the 65 stroke experts who were queried, 40 (62%) responded within 1 month, with a similar response rate from all regions (35 from North America with 23 responses [66%], 18 from Europe with 11 responses [61%], 5 from Australasia with 3 responses [60%], 7 from Latin America with 3 responses [43%]; Appendix I).

### Previous Treatment of Hemodialysis Patients with Intravenous Thrombolysis for Acute Stroke

One-third of experts responded affirmatively that they had previously treated hemodialysis patients, with the average number treated by those responding affirmatively

of 5 (range 1 to 15). Anecdotally, one reported a major hemorrhagic complication of intravenous thrombolysis. Of the 63 hemodialysis patients treated with thrombolysis for acute ischemic stroke, 56 were from North America.

### Reservations about Treatment of Hemodialysis Patients with Acute Ischemic Stroke with Thrombolytic Therapy

Half of the experts reported reservations (with a similar frequency in all regions; see Table 1) related to concerns about a possibly higher bleeding risk and suspicion of cardiovascular instability. A representative response was "probably different but would treat." Combining those without reservations and those who would treat despite mild reservations, most respondents favored use of intravenous rt-PA for hemodialysis patients with acute ischemic stroke who met guideline criteria.

### Immediate Treatment with Intravenous rt-PA of a Hemodialysis Patient with a Prolonged aPTT

Almost half (17 of 40) of the experts would have treated Case #1, with no evident regional differences (Table 1). Those refraining from immediate treatment cited that recent heparin use with a prolonged aPTT is listed as a contraindication to intravenous thrombolysis in major guidelines. Justification for treatment despite the prolonged aPTT by those who would treat included that "time is brain," that the aPTT exclusion is not firmly evidence-based, and that an aPTT prolongation of >1.5 the upper limit of normal would be required for exclusion. Of note, only 6% of the experts ( $n = 2$ ) would consider administering protamine sulfate to reverse the heparin effect before intravenous thrombolysis. Most of the experts (80%) would have treated Case #1 without delaying for 2 hours to repeat the aPTT. The agreement about this approach was 100% among the 11 European experts.

### Change in Therapeutic Approach with Availability of Intra-Arterial Thrombolysis

Seventy-eight percent of the experts would have considered an intra-arterial approach if available. Most of those who chose this intervention would have preferred mechanical clot retrieval to thrombolysis with rt-PA.

### Treatment If Presentation Was Consistent with a Lacunar Syndrome

As in Case #1, approximately half of the experts would have treated Case #2, whereas the other 50% would have withheld treatment. Typical comments from those who elected not to treat included the good prognosis without treatment combined with suspected increased bleeding risk if hemodialysis patients were given tissue plasminogen activator (tPA). Some experts would have been more or less inclined to treat depending on the specific type of deficits obtained from the same NIH stroke score (*i.e.*, motor *versus* sensory).

## Discussion

Should hemodialysis patients with acute ischemic stroke undergo thrombolysis using the same criteria as for other patients? Major guidelines are silent on this issue, although one warns that "any other condition that could increase the risk of hemorrhage after alteplase administration" is a

Table 1. Summary of responses					
	All (n = 40)	North America (n = 23)	Europe (n = 11)	Australasia (n = 3)	Latin America (n = 3)
Previous thrombolysis of hemodialysis patients	63%	89%	5%	6%	0%
Bleeding concerns?	Yes 55%	Yes 43%	Yes 64%	Yes 33%	Yes 33%
	No 45%	No 57%	No 36%	No 67%	No 67%
Immediate tPA for Case #1	Yes 46%	Yes 38%	Yes 54%	Yes 67%	Yes 50%
	No 54%	No 62%	No 46%	No 33%	No 50%
Protamine use in Case #1	No response n = 3	No response n = 2			No response n = 1
	Yes 6%	Yes 5%	Yes 18%	Yes 0%	No response n = 3
	No 94%	No 95%	No 82%	No 100%	
Delay tPA in Case #1	No response n = 6	No response n = 1		No response n = 1	
	Yes 20%	Yes 27%	Yes 0%	Yes 50%	No response n = 3
	No 80%	No 73%	No 100%	No 50%	
Intra-arterial therapy in Case #1, if available?	No response n = 5	No response n = 1	No response n = 1		
	Yes 78%	Yes 83%	Yes 73%	Yes 50%	Yes 33%
	No 22%	No 17%	No 27%	No 50%	No response n = 2
Immediate tPA in Case #2	No response n = 3			No response n = 1	
	Yes 47%	Yes 48%	Yes 45%	Yes 33%	Yes 67%
	No 53%	No 52%	No 55%	No 67%	No 33%

See *Materials and Methods* for details of queries.

reason for withholding treatment with intravenous rt-PA (8). Three studies have assessed whether renal impairment influences outcomes in patients treated with intravenous rt-PA for acute ischemic stroke (11–13). The two larger studies (12,13) reported renal impairment to be associated with higher rates of symptomatic intracerebral bleeding after rt-PA treatment; this association was independent of other recognized risk factors in the Japanese Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry (13). However, few hemodialysis patients were included in these studies, and results were not reported separately for hemodialysis patients. Concerns about bleeding prompted an editorial opinion that thrombolysis for acute stroke “does not appear to be a safe option in dialysis patients” (14).

Despite specific proscription of intravenous rt-PA use by North American and European guidelines if the patient has received heparin within 48 hours and the aPTT is prolonged, almost 50% of stroke experts favored tPA administration in Case #1 (whose aPTT was moderately prolonged after heparin was given for hemodialysis). This may reflect a general disregard for strict adherence to guidelines by stroke experts, although actual treatment of acute stroke patients with recent heparin/high aPTT appears to be rare (15). The metabolism of unfractionated heparin is relatively rapid after hemodialysis (16), and repeating the aPTT after 1 to 2 hours may be a sensible option for clinicians who are reluctant to violate guideline recommendations, if thrombolysis can still be administered within accepted time restrictions. Several experts commented that “time is brain” in justifying immediate thrombolysis despite the prolongation of the aPTT in Case #1. Of note, the anticoagulant effect of low-molecular-weight heparins is prolonged in hemodialysis patients.

A potential limitation of this survey is the selection of stroke experts and self-selection for responding. The substantial response rate of 60% and generally consistent views from multiple areas of the world may it likely that the survey results are generalizable.

In the absence of adequate data to guide therapy, our goal was to define the range of management by stroke experts concerning thrombolytic treatment of acute stroke in patients undergoing hemodialysis. Despite the acknowledged absence of data and prevalent concerns about bleeding risk, most surveyed experts who responded favored tPA use, and one-third reported treating hemodialysis patients with this therapy. Although these results do not substitute for data, they usefully define the range of current practice of stroke experts.

#### Appendix I. Stroke Experts Who Contributed Information (Alphabetically)

H. Adams (Iowa City, IA), M. Aguilar (Scottsdale, AZ), G. Albers (Palo Alto, CA), P. Amarenco (Paris, France), D. Anderson (Minneapolis, MN), A. Arauz (Mexico City, Mexico), P. Bath (Nottingham, United Kingdom), O. Benavente (Vancouver, Canada), J. Biller (Chicago, IL), L. Birnbaum (San Antonio, TX), A. Chamorro (Barcelona, Spain), S. Cruz-Flores (St. Louis, MO), S. Davis (Melbourne, Australia), C. Estol (Buenos Aires, Argentina), K. Furie (Boston, MA), N. Gonzales (Houston, TX), J. Grotta

(Houston, TX), G. Hankey (Perth, Australia), M. Hill (Calgary, Canada), T. Ingall (Scottsdale, AZ), M. Johnson (Dallas, TX), S.C. Johnston (San Francisco, CA), C. Kase (Boston, MA), S. Kasner (Philadelphia, PA), M. Kaste (Helsinki, Finland), C. Kidwell (Washington, DC), K. Lees (Glasgow, United Kingdom), S. Levine (New York, NY), W. Longstreth (Seattle, WA), H. Lutsep (Portland, OR), B. Norrving (Lund, Sweden), W. Oczkowski (Hamilton, Canada), P. Rothwell (Oxford, United Kingdom), P. Sandercock (Edinburgh, United Kingdom), J. Streifler (Tel Aviv, Israel), J. Tapia (Santiago, Chile), D. Tirschwell (Seattle, WA), K. Toyoda (Osaka, Japan), J. Wardlaw (Edinburgh, United Kingdom), and C. Weimar (Essen, Germany).

#### Disclosures

None.

#### References

1. *U.S. Renal Data System*, Volume 2, Bethesda, MD, National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases, 2010, pp 383–396
2. Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J: Cerebrovascular disease incidence, characteristics, and outcomes in patients initiating dialysis: The Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis* 54: 468–477, 2009
3. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S: Stroke in patients on maintenance hemodialysis: A 22-year single-center study. *Am J Kidney* 45: 1058–1066, 2005
4. Gottesman RF, Wityk RJ, Llinas RH: Predicting abnormal coagulation in ischemic stroke: Reducing delay in rt-PA use. *Neurology* 67: 1665–1667, 2006
5. Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA: Uremic bleeding: Pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res* 118: 417–422, 2006
6. Power A, Moser S, Duncan N: Successful thrombolysis for acute ischaemic stroke in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 3: 576–578, 2010
7. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 38: 1655–1711, 2007
8. Lindsay P, Bayley M, Hellings C, Hill M, Woodbury E, Phillips S; Canadian Stroke Strategy Best Practices and Standards Writing Group on behalf of the Canadian Stroke Strategy: Canadian best practice recommendations for stroke care (updated 2008). Available at: <http://www.cmaj.ca/content/vol179/issue12/#supplement>. Accessed September 20, 2010
9. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Actilyse. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Actilyse\\_29/WC500010327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Actilyse_29/WC500010327.pdf). Accessed October 4, 2010.
10. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P: Anti-thrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133: 630S–669S, 2008
11. Agrawal V, Rai B, Fellows J, McCullough PA: In-hospital outcomes with thrombolytic therapy in patients with renal dysfunction presenting with acute ischaemic stroke. *Nephrol Dial Transplant* 25: 1150–1157, 2010
12. Lyrer PA, Fluri F, Gisler D, Papa S, Hatz F, Engelter ST: Renal function and outcome among stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology* 71: 1548–1550, 2008
13. Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E,

- Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Minematsu K, Toyoda K. Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcomes after intravenous rt-PA: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. *Cerebrovascular Disease* 31: 123–129, 2011.
14. Shah HH, Chow AO, Mattana J: Stroke in patients undergoing dialysis. *International J Artificial Organs* 23: 77–82, 2000
15. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Arto V, Curtze S, Hoppola O, Lindsberg PJ, Mustanoja S, Piironen K, Pitkanen J, Rantanen K: Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 41: 1450–1458, 2010
16. Brunet P, Simon N, Opris A, Faure V, Lorec-Penet AM, Portugal HP, Dussol B, Berland Y: Pharmacodynamics of unfractionated heparin during and after a hemodialysis session. *Am J Kidney Dis* 51: 789–795, 2008

**Received:** November 24, 2010 **Accepted:** January 18, 2011

Published online ahead of print. Publication date available at [www.cjasn.org](http://www.cjasn.org).

## その他の資料

- 5-a. 第1回班会議 (2011年5月18日、名古屋) プログラム 議事録
- 5-b. 第2回班会議 (2011年7月31日、京都) プログラム 議事録
- 5-c. 第3回班会議 (2012年1月21日、大阪) プログラム 議事録
- 5-d. 関連国際学会参加報告書



STROKE ACUTE MANAGEMENT WITH URGENT RISK-FACTOR ASSESSMENT AND IMPROVEMENT

**SAMURAI**

## 「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」

[H23-循環器等（生習）-一般-010、主任研究者 豊田 一則]

キックオフミーティング

日時 2011/5/18（水曜） 11:30-13:30

場所 名古屋国際会議場 1号館 3階 135号室

名古屋市熱田西町 1番 1号

### 議事次第

進行役 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 古賀 政利

1. 11:30~ 挨拶および本研究班の研究方針に関する説明（20分）  
主任研究者 国立循環器病研究センター脳血管内科 豊田 一則
2. 前向き共同研究の提案（30分）  
『心房細動を伴う脳梗塞・TIA患者の抗凝固療法選択と再発・出血性合併症に関する前向き観察研究』  
豊田 一則
3. rt-PA 静注療法の研究に関する意見交換（20分）  
豊田 一則
4. 継続研究（20分）  
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（10分）  
古賀 政利  
急性期脳出血症例への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究（10分）  
大崎 正登
5. 総合ディスカッション（15分）
6. その他（5分）
  - > 事務処理について
  - > 次回会議日程調整

## 議事録

参加者(敬称略、順不同)：

主任研究者(国立循環器病研究センター)	豊田 一則
自治医科大学 神経内科	滑川 道人
中村記念病院 脳神経外科	中川原 譲二
広南病院 脳血管内科	古井 英介
杏林大学 脳神経外科	塩川 芳昭
聖マリアンナ医科大学 神経内科	長谷川 素弘、秋山 久尚
(国)名古屋医療センター 神経内科	奥田 聡、野田 智子、横井 大和
神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科	山上 宏
川崎医科大学 脳卒中医学	木村 和美、芝崎 謙作
(国)九州医療センター 脳血管内科	岡田 靖、脇坂 義信
国立循環器病研究センター 脳神経内科	長束 一行
事務局	古賀 政利、有廣 昇司
(国立循環器病研究センター脳血管内科)	遠藤 薫、宮城 哲哉、大崎 正登
	坂本 悠記、徳永 梓、金井 治香

1、挨拶および本研究班の研究方針に関する説明

2、前向き共同研究の提案

『心房細動を伴う脳梗塞・TIA 患者の抗凝固療法選択と再発・出血性合併症に関する前向き観察研究』

本日は学会期間中の忙しい中、お集まりいただき大変ありがとうございます。

引き続き前向き研究に関する説明をさせていただきます。

スライド; 『心房細動を伴う脳梗塞・TIA 患者の抗凝固療法選択と再発・出血性合併症に関する前向き観察研究』 豊田

\*質疑応答・コメント

山上：研究期間から考えるとダビガトランだけでなく、リバロキサバンやアピキサバンも出てくると思いますが、それも含めてという解釈でよろしいでしょうか。

豊田：はい、そうです。もちろん間に合えば登録します。特定の薬剤の研究になると厚労科研で何故その研究をやっているのかというマイナスのことを言われたりしますので、ポジティブにこれからの3年間は色々な新しい薬剤が出てくるということを想定してやっていくのがいいと思います。

山上：評価項目で一つ気になる点があります。先日、消化管出血の症例を経験しました。入院はしなかったのですが、大腸カメラでクリッピングを使用するほどの出血でした。こういった入院はしないけれども治療を要するような出血イベントなどもとらえていく必要があるのではないかと思います。

豊田：何をもちょうメジャーな出血イベントとするかはよく考える必要があると思います。入院というのは一つの医療行為として分かりやすい目安となるのでよいかと考えましたが、その方は入院されていないんですね。

山上：外来でクリップしました。1日置いてダビガトランを再開しています。

豊田：どうしても慢性期に出血イベントを起こした方の追跡調査を全例しっかりしてしまうのは難しいかもしれませんが

で、書ける場合にはたくさん記入できるような形にするなど工夫がいるかもしれません。また、十分に検討してみます。

豊田：そもそもこの研究を行うことに対しての疑問や意見はございませんでしょうか。

古賀：特にないようであれば、前向きにこの研究を行っていくという予定にしていきたいと思います。この研究のワークシートの詳細などを決めてませんので、まずは事務局で叩き台を作ってから分担の先生方にも確認して頂き、確定していくという作業に入っていくかと思います。

豊田：律速段階が2つあって、研究計画書の承認とワークシートの作成になります。当院での倫理委員会は何とか早く通そうと思います。ワークシートに関しては、今までと同じようにウェブでできるワークシートを作ろうと考えていますが、過去の経験から考えると2カ月くらいかかるのではないかと思います。当施設の倫理委員会での承認が得られるのが1ヶ月くらいで、その後に皆様の施設で倫理委員会の承認を得られるのが夏頃になるとと思いますが、その頃にはワークシートを完成させて研究が始められるようにしたいと思います。今までの反省を込めてなるべく簡単なワークシートにしようと思います。

中川原：薬剤の変更についてですが、来年の春頃には多くの症例でワーファリンからダビガトランに変更される可能性が高いと思います。そのような点に関してはいかがですか。

豊田：外来でのフォローアップはかかりつけ医のもとで行ってもらっている場合が多いと思いますので難しいかもしれませんが、抗凝固薬変更があった場合にはその時期と内容が書き込めるようなワークシートにしたいと思います。

### 3. rt-PA 静注療法の研究に関する意見交換

豊田：rt-PA に関しましては今年中にも4.5時間への延長が可能になる可能性が高く、脳卒中の適正治療指針の書き換えなどが今年中に行われるのではないかと思います。rt-PA に関して観察研究をするのであれば、3~4.5時間というのがどういった患者さんがきて、どれくらいの方に使用し、どういった追加治療などが併用されているのかなどを観察していくのがおもしろいと思いますが、もし、この観察研究をするのであれば、次回以降の班会議でプランを提案させて頂こうと思います。それとは別に、rt-PA に関して、もしかしたらこの班もしくはこの班の一部の施設の協力で行えるかもしれないトライアルの提案があります。これは川崎医科大学の木村先生がすでに一定の例数で結果を出されている、rt-PA とエダラボンの併用に関する介入試験についてです。これに関して木村先生のお話を聞いてみて、この班でのリトライアルが可能かどうか考えてみようかと思っています。木村先生、説明をお願いしてもよろしいでしょうか。

スライド；rt-PA 再開通率とエダラボン併用について

木村

\*質疑応答・コメント

山上：非常の興味のあるご発表ありがとうございます。質問がありまして、平野先生の論文で、M1 閉塞の起始部から5mm以内の場合には再開通率が低いというのがJ-ACTのサブ解析で出ましたけど、このM1閉塞の2群の差はどうでしたか？もう一つは、封筒法の引いた割合が、23対17というのはかなりズレているようですけれども、このエラーは偶然の範囲内にあるんですか？

木村：M1閉塞の2群は見えていません。また、偶然かどうかは分かりませんが、封筒法だからあり得ますよね。どうしても、これが一つの大きな欠点だと思います。ただですね、rt-PAの患者さんが来て、現場でコンピュータに入れて開いてどっちかってする時間は現実的にはありませんよね。だから封筒法でやりました。

山上：このstudyで、3ヶ月後の予後とか、出血性梗塞とかは？

木村：それは調べていませんね。PH2の割合は、有意差はありませんでしたが、同時投与の方が少なかったということはあります。



山上：SAINT study は、SAINT I は成功したけど、SAINT II は有意差が出なかったということがありましたよね。ラジカッターは同じフリーラジカルスカベンジャーですけども、数を増やすと有意差が出なくなっちゃう可能性っていうのもあるのでは。

木村：もちろんあります。これがそもそも by chance で有意差がでた可能性もありますので、是非この機会に追試して、調べたいなと僕は思ってるんです。

古賀：今の方法に質問なんですけど、再開通していなかった場合は、エダラポンはその時点で投与する訳ではないんですか。

木村：再開通していなかったら、投与しますよ、もちろん。

古賀：では、そこからの効果はあんまり見られなかったということですか。

木村：それは、ちょっと調べてないですが、調べればすぐ分かります。24 時間後の、ですよ。

古賀：はい。

長谷川：これは基礎研究が、ないんじゃないかと思うんですよ。

木村：そうです、ないですよ。

長谷川：基礎研究でやれば早い話じゃないかと思うんですが。

木村：僕の知ってる先生にやってくれませんか、と頼みましたけれど、ちょっと現状ではお金がないかという話になりました。

長谷川：今までの基礎研究から行けば、rt-PA で再開通が増える云々じゃなくて、neurovascular unit を保護して、その後の出血を減らしたり、blood-brain barrier を下げるんだっていうのが今の background ですよね。今、hemorheological に、まあ by chance かもしれませんけど、そういうような結果になったということになると、ひとつその background の step をやったほうが良くないですかね。

木村：もちろんそうだと思います。どっかやってくれるなら嬉しいですけど。

長谷川：1 時間後の再開通はどうやって調べたんでしょうか。

木村：MRA ですね。もう一回撮って。ほとんど 30 分ですね。t-PA が終わって、1 時間以内にもう一回 MRA を撮るんです。ほとんどの症例が 30 分前後です。

豊田：先生ありがとうございました。ここで何か結論を出してしまおうとは思わないんですが、木村先生のされたことへの追試をこの班で実行可能かっていうことを考えたいんですけども、まずいろんな制約があると考えられますが、まずこれをするためには、必ず rt-PA 前に MRI を撮っておかなければならないし、rt-PA 直後に MRI をする施設でないといけません。血管内というか、次に MERCI を考えている施設は、そういう形で動いていると思います。で、MERCI を行っていない施設は、そうじゃない所もあると思います。MERCI をする施設は、打ち終わるまで待って MRI の結果を見るか、あるいは 30 分くらいで MRI を撮るか施設の差もあると思います。modality も、MERCI を考えている施設であれば、MRA じゃなくて DSA っていう施設もあると思います。だから、最大のなるべく多くの施設が研究に入ってもらえるプランにするならば、まず rt-PA を打つ前の MRI は必ず施行し、打っている最中、30 分くらいから打ち終わって 30 分くらいの幅を持たせて、2 度目の血管閉塞の検査が出来る施設。で、その modality はちょっと問題があるかもしれませんが、必ずしも MRA でなくても DSA や CTA でも構わない。今は rt-PA only の時代じゃなくて、その後 MERCI とか次の治療が入ってきますから、clinical outcome に関してはあくまでもオプションのことになるけれども、主要評価項目としては、あくまでもエダラポンを早く打った群と遅く打った群で再開通が投与直後にあるかどうかという事が大事な outcome というような trial を組めるかどうかということなんですね。論理的に問題ないかどうかということに関しては、エダラポンは 24 時間以内に 2 回打つというルールですけども、一刻も早く打つべきかどうかに関してはまだ分かってな

いことだと思うので、これは倫理には引っかけられないと僕は思います。これを、前向きでしますといったときに、補償制度に入ってますかということは、まず言われたい試験だろうと僕は解釈しています。患者さんに対する同意も、取りやすいですね。エダラボンっていうのは、バラバラで、いろんな時間帯に打っているんですけど、統一して早く打つのと、そうじゃないのとどっちがいいかというのをみますから、というので出来ると思います。randomization というのが、封筒法でやるとたぶん criticism がくると思うので、私達が普段使っているデータの会社に、そういう randomization が出来るようなシステムが作れるかどうかというのを問い合せてみます。rt-PA ですから、さっとできなければ意味がないので、それが出来るかどうかはまだ調べていないので、調べてみます。というようなことを踏まえた上で、まずこの trial に参加できるかどうかで、今言ったようなシステムだったら参加出来ると思うご施設は、挙手してもらえますか。

奥田：田辺三菱が、4.5 時間以内のエダラボン静注療法、特に rt-PA との併用を狙ってやっている、それとの兼ね合いはどうなりますか。

豊田：あれは別にエダラボンをどのタイミングで打つかということは何も問題になっていないので、別に掛け持ちは全く問題ないと思います。

奥田：一緒にやって、ってことですね。

豊田：一応確認はとるように致しますが、それは問題ないだろうと思います。

豊田：可能かどうか、もう一度挙手して頂いていいですか？全施設という訳にはいかないようですが、中村記念と杏林と、広南と神戸と国循と川大ということになります、trial の作り方によっては、この 6 施設は可能ということですね。だから、JR-NET2 と協同でやった時も 6 施設に入っていたいただいたので、SAMURAI という枠の中で可能な施設が入ってやるという形で進めることはできますし、できないことはないな、ということですね。では、今挙手して下さった 6 施設の先生もですし、そうでない施設も含めて、これを取り扱うことの意義ですね、さっき長谷川先生が仰った、臨床で繰り返す前にまず基礎に立ち返るべきじゃないか、というのもすごく大事なご意見だと思いますし、他にこれをやることの疑問点など、ありますか。

山上：プロトコルをどうするかに依存すると思うんですけども、今回の木村先生のデータは、M1、M2 だけですから、ICA とかをどうするかということ、それから、単に再開通をみるということであれば、MRA もしくは angio と思うんですけど、予後までみるとなってくると血管内を追加した場合の予後はまた別個になってしまうと思いますので、その辺のプロトコル次第ということだと思います。

豊田：直後に MRI で再評価しているということ自体が、次の治療を考えている可能性が高い施設が集まるので、clinical outcome はオプションで見ないと、これを major で見るとわからなくなるかもしれないですね。それでは、これ以上深い議論は無理だと思いますから、実際にデータ会社に randomization が上手くできるかとか、尋ねてみます。次の班会議をいつするかというのをまだ決めてませんが、それまでにやるとしたらこういう計画書になりますよというのを作らせて頂いて、次の班会議でお話するか、実際に参加可能と思われる施設に個別に連絡をとるかという形にさせていただきますが、木村先生それでよろしいでしょうか。

木村：はい。

豊田：それと、木村先生の論文がどうなるかです。今投稿中ですので、それが凄く referee から追試を求められるような状況だったら、何かの方法を考えたいと思います。それでは、rt-PA の話はここで終了とさせていただきます。

#### 4. 継続研究 (20 分)

スライド；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 (10 分)

古賀

\* 質疑応答・コメント

豊田：18例って考えずに、あと10例で打ち切りという意味でしたかね。

古賀：データのスクリーニングをして、使えない症例がひよっとすると数例含まれてくるかもしれませんが、15例くらいになるかもしれませんね。

豊田：来月、再来月くらいまでには終わらせたい、本来昨年度で終わらないといけなかったのです。

豊田：この内容は、来週の European Stroke Conference で古賀が oral で発表させて頂くこととなりました。それと、7月の脳卒中学会はシンポジウムで古賀が喋ることになりました。どうもありがとうございました。

急性期脳出血症例への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究（10分）

大崎

\* 質疑応答・コメント

豊田：今、38例くらい登録して頂いてまして、35例の結果を見ますと、アンケートで見た抗凝固療法を再開するタイミングよりもかなり早く行われているということがわかるんですが、後はイベントが、抗凝固療法をした群もしない群も両方、4例と2例で割合としてはかなり多く起こってきているということが分かります。2割弱くらいのイベント率になるかと思います。また、ダビガトランとの研究が始まると、その辺の相互的なことも考えていかないといけないかと思うんですが、ダビガトランは脳出血後に使えないということがございますので、引き続きこちらの登録も宜しくお願い致します。

この研究をいつまでするかというのははっきりさせないといけないと思うんですけども、最初は確か100例の予定で始めましたが、到底100例は無理だなというのはよく分かりました。ただ、今38例までできておりますので、できればきりのいい50という数字は超えたいなと思っておりますから、また今年度の新しい研究をお願いしておりますので、それをスタートするときに、これをどうするかということのはっきり申し上げるようにしますけれども、なんとか今の間はなるべく症例を入れていただいて、せめて50例は超えたいと考えております。この観察を受けて何がわかるのかというのが大きな問題で、イベントの起こったパーセントが、母数が少ないのであまり強くは言えないかもしれないんですが、少なくとも全国アンケートの時の7日以内の再開が20%で会ったのに比べると、専門施設であればかなり早期再開が多いというのが分かります。ちょうど2ヶ月か3ヶ月前のStroke誌に、観察研究だったと思いますけども、かなり脳出血の後は遅くに再開しても良いようなメッセージの論文が出ましたので、それがでたことを否定するつもりはないんですけども、そういう論文だけが世に出て、遅くてもいいという認識を持たれるのも困ると思いますから、50例でもいいので集めて何か意味の有ることを言えたらと思っております。宜しくお願いします。

## 5. 総合ディスカッション（15分）

豊田：私から報告を2つ致します。一つは、先ほどの古賀の観察研究とも関係しますが、多くの方に overlap で入って頂いている ATECH 2 がどうなっているかということをご報告します。ATECH 2 は僕たちは今登録できるのかできないのかというと、まだ登録の開始はできません。なぜかという、NIH が日本が加わることに非常に positive に考えてくれているんですけども、まだいいですよという最後の一言が出てないからです。この班会議がありますもので、どうなっているんですかという問い合わせをしたんですけども、昨日返事をもらったんですけど、近いうちに、という返事しかないで、近いうちに来るんだろうと思います。先方がよくタイムスケジュールで言っていますのは、この夏に Qureshi さん自身が日本に来て、いよいよ始めますということで班会議をしたいという言い方をしていますから、夏までに NIH に通すという自信はあるんだと思いますし、NIH に日本の施設が入ることを許可しない理由も特にないようですから、心許ない返事で悪いんですけどももうすぐ NIH から許可が降りると思います。その次の段階ですけども、financial の問題で、国順が NIH から直接お金をもらうことができないので、循環器病研究振興財団という財団にお金が下りることになります。循環器病

研究振興財団というのは、循環器病研究センター内に事務所がある財団で、今、山口武典先生が理事長をされています。ですから、書類上は、NIH から循環器病研究振興財団に委託されて、それを受託して、今度は財団が先生方のご施設に研究を委託して、先生方が受託するという形で、そうすると書類の上では僕の名前は出てこないんですけども、たぶん山口先生の名前で研究自体は引き受けることになるだろうと思います。そこら辺の手続きもありますが、夏には Qureshi さんは来たがってますので、夏にはキックオフをして、冬になる前には始めたいと思います。あともうひとつの律速段階でありますのは、NIH の研究をする上で必要な FWA を取っているかどうかで、塩川先生からはもう取っていると。

塩川：e-learning で、2 段階の登録があり、その途中ですね。

豊田：1 段目が終わったんですね。

塩川：正しく行えているのかをどなたかにお聞きしたいところなんです。

豊田：わからないときはうちに言って頂ければ、山本部長が対応します。夏にはもう受けると思いますので、その時にご施設が認可が取れていないと動けませんから、宜しくお願い致します。FWA を取る上での根本的な質問とか、問題がありますか。

豊田：もう一つ申し上げたかったのは、先程のダビガトランの話で、情報提供ですけども、この SAMURAI と、また別に神戸の坂井先生から、提案があって、ダビガトランを飲んでいて出血事故を起こしたときにどう対応するかという観察研究をしたいというか、してもらえないか、そういうデータを何処かが出してくれないだろうかという問いかけがありましたので、これこそ一社というか、特定のメーカーの特定の薬ということになると思いますので、ベーリンガーができないかというのを問い合わせようと思うんですけども、九州医療センターの矢坂先生や、私や、坂井先生と京大の宮本教授とで一度このことを話して、なにか別組織の研究で先生方に入ってもらえませんかというのを願うかもしれませんが、あるいは本当に簡単な研究でいいならうちでやって、班友を募って、広く浅い施設にご協力を願うかというのを考えていますが、これも来月になって、まず基礎の話し合いをしないと次に進めないで、そういうことも考えておりますので、宜しくお願いします。

豊田：先程のニカルジピンの前向き観察研究をしておりますけれども、これの一つの大きな目的は、ご承知のとおり、ニカルジピンの添付文章における禁忌項目の書き換えです。最後にアクションをしましては 2009 年に脳卒中学会からパブリックコメントとして厚生省に改訂を言ったんですけども、その前の年度に脳卒中学会、脳外科学会、高血圧学会の 3 学会合同で意見書を出してありまして、それに対するレスポンスという形で厚労省から返事がきまして、本来 3 月であったのが震災の影響で伸びて、来月の末に 3 学会からひとりずつ、代表者が呼ばれて、厚労省で意見聴取があります。高血圧学会は選ばれた方がお忙しくて出れないようで、脳外科学会は徳島大学の永廣教授に出させていただいて、脳卒中学会は私どものところの副院長の峰松が出て、厚労省からこれに関してどう思うかということを知り、予想としては一気に慎重投与に落ちるか、禁忌ではないけど慎重投与でもない、真ん中のランクになるか、禁忌というわけではないというコメントに落ちるかのいずれかの可能性が高いということでした。どちらにしても禁忌ではなくなる公算が極めて高いので、幸いに ATECH の本試験が始まる前にもう一度患者同意書が書き直せると思います。禁忌ですけど、という項目はなくなると思います。そういった意味でも、ひとつの成果は上がったなと思いますので、大変頑張ったと思います。

## 6. その他 (5 分)

- > 事務処理について
- > 次回会議日程調整

豊田：今回は、私どものところの倫理委員会が通っているとおもいますので、先生方の倫理委員会を宜しくお願いします

というのと、ワークシートを検討することでしょうね。それから、先ほど rt-PA に関する木村先生からのご発案に対して、それをこの班でどう対応するかという話になると思います。それと、坂井先生から提案があったダビガトラン患者の出血の対応というのを、それがどうなりました、という報告をしたいと思います。それと、できれば大崎君が発表してくれた抗凝固療法再開が 50 例ぐらい集まってデータが出せてこれで終われそうですというふうになればいいんですが、ちょっと無理かもしれません。古賀君が報告してくれた 200 例の前向き研究は、次のときには 200 例集まっているんじゃないかと期待しております。3 ヶ月転帰は出ないでしょうけど、primary outcome は 200 例で出揃っているとおもいますから、その報告になります。ほとんどの施設が ATECH とオーバーラップしていますので、できれば ATECH の直前キックオフを本当に夏にできるなら、かぶせてやりたいと思っています。同じ日に、同じ会場でやりたいと思っていますが、ATECH の日程がつかないと分かりません。それとは別に、もう一つ皆さんが一番集まりやすいのは脳卒中学会の時だと思います。脳卒中学会はだいたい来られますかね。だとしたら、脳卒中学会は 7 月の 30、31、8 月 1 日の京都ですので、その前日の 29 日も含めて考えるのが一番いいんでしょうか。

古賀：また事務局のほうで、脳卒中学会ということで、日程の調整をしてみたいと思いますので、宜しくお願い致します。

平成 23 年度厚生労働科学研究（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」

[H23-循環器等（生習） - 一般-010、主任研究者 豊田 一則]

平成 23 年度 第 2 回班会議

日時 2011/7/31（日曜）7:15～8:30 終了予定

（朝食を摂りながら会議を進めます）

場所 京都国際会館 5 階 501 号室

京都市左京区岩倉大鷲町 422 番地 TEL : 075-705-1234

議事次第

進行役 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医長 古賀 政利

1. 7:15～ 挨拶および本研究班の研究方針に関する説明（5分）  
主任研究者 国立循環器病研究センター脳血管内科 部長 豊田 一則
2. 前向き共同研究のワークシート説明（40分）  
『心房細動を伴う脳梗塞・TIA 患者の抗凝固薬選択と再発・出血合併症に関する前向き観察研究』  
有廣 昇司
3. 継続研究（10分）  
急性期脳出血症例への抗凝固療法再開に関する他施設共同観察研究  
大崎 正登
4. 総合ディスカッション（15分）
5. その他（5分）
  - 事務連絡
  - 次回会議日程調整

## 議事録

参加者(敬称略、順不同)：

主任研究者(国立循環器病研究センター)	豊田 一則
自治医科大学 神経内科	苅尾 七臣
中村記念病院 脳神経外科	中川原 譲二
広南病院 脳血管内科	古井 英介
杏林大学 脳神経外科	塩川 芳昭、西山 和利
聖マリアンナ医科大学 神経内科	長谷川 素弘、秋山 久尚
(国)名古屋医療センター 神経内科	奥田 聡、野田 智子、久保 あゆ香
神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科	山上 宏、藤堂 謙一
川崎医科大学 脳卒中学	木村 和美、芝崎 謙作
(国)九州医療センター 脳血管内科	岡田 靖、脇坂 義信
国立循環器病研究センター 脳神経内科	長束 一行
事務局	古賀 政利、有廣 昇司
(国立循環器病研究センター脳血管内科)	宮城 哲哉、大崎 正登、田中 瑛次郎
	坂本 悠記、金井 治香

### 1. 挨拶および本研究班の研究方針に関する説明

おはようございます。今日は早い時間からご参集いただきまして大変ありがとうございます。宜しく願い致します。今日は今年度からの新しい厚労科研究案の第二回の班会議をさせて頂きます。前回、キックオフを名古屋で致しました時に申しましたように、まずひとつの大きな観察研究として、非弁膜症性心房細動の患者さんが脳梗塞・TIA を起こされたときにどのような治療選択をして、その結果急性期・慢性期にどういう転帰をとるかという観察研究をさせて頂こうと思います。今日の話し合いのほとんどはこの研究に関するワークシートの確認・修正となると思います。宜しく願い致します。

前回名古屋でお話ししました時に、この観察研究がどういう形で発展するかというものの一つとして、将来的には国際的な同じようなコホートのデータと照らし合わせて比較も出来ればと申し上げました。そのパートナーとなりえるパーミンガム大学のグレゴリー・リップ先生と先週会うことができました。その時にデータをいろいろ見せて頂きましたけれども、彼らは何十万人ものコホートのデータを解析しているいろいろ探っているんですが、やはり AF に関して虚血のリスクと易出血性のリスクというのをスコアリングして、そのスコアに基づいて治療選択をシステムティックにしているということを教えてもらいました。日本でもシステムティックな治療をするためにはまずスコアリングをしっかりと付ける必要があると思いましたので、特にこの研究ではスコアリングをつけるということにこだわっております。その事も有廣から説明致しますのでお願い致します。

あとは、継続研究でありました脳出血症例の抗凝固療法再開に関する研究が 50 例を超えまして登録を終了致しました。その結果のご報告も併せてさせて頂きます。また、この脳卒中学会で、前回行って居りました班研究につきまして、一般演題で広南病院の板橋先生と佐藤先生がサブ研究を発表して下さいしております。今日の午後のシンポジウムで、事務局の

古賀が脳出血の前向き観察研究を話させていただきます。更にその後のシンポジウムで、私が前回の3年間のまとめの発表を致しますので、宜しければご聴講頂けましたらと思います。

## 2. 前向き共同研究のワークシート説明

スライド：ワークシート説明

有廣

### \* 質疑応答・コメント

長谷川：他の臨床研究に入っている患者さんでも参加可能でしょうか。

豊田：観察研究ですので、参加可能と考えます。

長谷川：抗血栓薬の臨床研究に入っても大丈夫でしょうか。

豊田：他の治験で何かの抗血栓薬を内服していて参加可能か、ということですね。その場合にはご参加頂けません。

豊田：先ほどの説明に補充すべきことを言います。まず、Non-valvular AF に関してですが、リウマチ性僧帽弁疾患・人工弁置換・僧帽弁形成以外の AF は全て Non-valvular AF です。更に、いろいろな項目で、例えば CYP2C9 などは確認することができないと思いますが、その場合には「なし」にチェックをつけて下さい。このチェックを付けるために必ず検査を行ってくださいということではありません。あれば「あり」、検査を行っていないを含めてない場合は「なし」に付けて下さい。また、どの段階で分かっていることをチェックするのかということが問題になるかと思いますが、例えば大動脈弓部のプラークに関しては入院する前に分かっている患者さんはかなり少ないと思います。基本的には急性期に分かり得た項目も含めてチェックして頂きたいと考えております。ただし、脳卒中に関してはあくまでも既往でチェックをお願い致します。それから、介護が必要な認知症や易転倒性というのも脳卒中によって変わりうるものですが、それに関しては既往というふうに考えて頂ければと思います。

山上：チェックリストがラジオボタンで選択というようになっていますが、不明のところは全部空欄でいいんですか。

有廣：不明の場合は「なし」で対応をお願い致します。項目によっては「なし、または不明」となっております。

岡田：アルコールが 8u/week というのは少なすぎませんか？ 8u/day の間違いではないですか？

有廣：リップ先生から頂いた資料によれば week というようになっております。ビールであれば缶ビールが 2u 弱、日本酒 1 合が 2.5u、焼酎コップ 1 杯が 5u なので、2 日飲んでしまうと「あり」となってしまいます。しかし、これは資料に従って記入しておきます。しかし、また原著を確認しておきます。

豊田：私も week であったと思うのですが、確かに少ないですね。確認しておきます。

古賀：INR の TTR というのが分かりにくいかもしれませんが、これはあくまでも INR を測定している回数で算出するという形ですか。情報が少ない方でも多い方でも、単純に目標 PT-INR にある回数を総回数で割って求めると。

有廣：そこに関してはまだ正確には取り決めをしておりませんでした。そのようにして頂ければと考えております。

豊田：TTR というのはよく使われている指標ですけれど、なかなか正確に算出するのは難しいと思います。TTR が算出できない時には、直近の INR が有効血中濃度範囲にあるかどうかで判断して頂ければと考えます。

木村：NSAIDs の「常用」というのはどれくらいの量を指すのでしょうか。1 日 1 回でも常用でしょうか。

豊田：細かい定義はないのですが、「常用」ですので、1 日 1 回でも必ず飲んでいらっしゃるという方は「あり」となると考えます。

木村：週に 2 回とか 3 回は。

豊田：週に 2 回や 3 回であれば、処方オーダーするときには「頓用」となると考えますので、「なし」となります。

山上：不安定な INR というのは、例えば再発を来たして来院するまで INR がわからないという方もおられますが、その際には分からないので「なし」となるのでしょうか。



豊田：僕の方ほどの説明では、直近の INR で判断しろ、となってしまうですね。どなたか TTR に詳しい方おられますか。  
古井：確かに、来院まではずっと安定している方が、来院の前だけ悪いという方を「あり」「なし」どちらに入れるのかというの疑問です。

豊田：それでは、先ほどの私の説明はかえって混乱要因となりますね。では、持ち帰ってまた調べますが、先ほどの「直前の値」という提案は忘れてください。回数が少なくて判断できないと各施設が判断したら不明のため「なし」に記入して下さい。

中川原：末梢動脈疾患は ABI で 0.9 未満でカットオフを用いばよいのでしょうか。症候性・無症候性も加味した判断でしょうか。

有廣：ABI に関しては特に細かく基準は設けていないのですが、

中川原：無症候でも入るのでしょうか。

刈尾：他の研究を見ると、ABI が 0.9 未満であれば無症候でも末梢動脈疾患に入れてますね。

豊田：大動脈プラークも無症候で入りますから、それに準じるなら無症候でも入れましょうか。では ABI は 0.9 未満を以て「あり」としましょう。

脇坂：HAS-BLED の出血の項目ですが、過去の出血の既往というのは右ページの出血リスクに該当するような出血の既往でしょうか。

豊田：ISTH の「大出血」に当たる出血に限定するかどうかということですね。

豊田：統一する必要があると思います。今の段階では、統一させるべきですから、この ISTH 分類の「大出血」に当たる項目か、それには当たらないが抗血栓薬の中止を余儀なくされた出血を以て出血の既往とさせて頂いて宜しいでしょうか。また帰って原著を読んで検討します。

奥田：「不安定な INR」に関して、全く抗血栓薬を飲んでない方はどうしましょうか。

豊田：「なし」でお願いします。

刈尾：頸動脈のプラークに関して、特に Max-IMT が心血管イベントのリスクであると New England Journal of Medicine にも掲載されましたけど、この研究に参加されている施設でも、急性期の患者さんに頸動脈のエコーを施行されている施設が多いのではないかと考えますけれども、虚血・出血イベントのリスクスコアだけでなく、このような Max-IMT の値も入れておくと興味深いのではないかと考えます。

豊田：このワークシートを作る時にはなるべく項目を少なくしようと、スコアリングに直結する項目だけ選択しましたが、良いご提案だと思います。

有廣：今回は項目入力を省略するような意識が強かったもので、また検討させていただきます。

古賀：各施設で Max-IMT を測っていない施設はありますか。

豊田：脳梗塞・TIA の方は基本的に頸動脈エコーをされていると判断して宜しいでしょうか。

有廣：検査項目の部位に加える方向で考えたいと思います。レイアウトはまた考えます。軽症の患者さんも参加される可能性があると思いますが、軽症例や外来での TIA 患者さんに頸部エコーをするシステムが各施設にあるかどうかということも関係してくるかもしれません。

古賀：では、時間も無くなってまいりましたので、次に参ります。

## 2. 前向き共同研究のワークシート説明(つづき)

スライド：ワークシート説明(つづき)

有廣

### \* 質疑応答・コメント

山上：脳梗塞・TIAの性状、重症度の項目の頭蓋内出血の有無という項について、Index stroke が出血性梗塞を起こした場合はありになるのか、なしになるのか？また、これらは軽症のものからすべて含むことになるのか？いかがでしょうか？

古賀：分類したほうがよいというご意見ですね。抗血栓薬開始のタイミングにも影響する大事な事案であると考えます。

豊田：程度まで記入いただくかどうか、どのモダリティで評価したかということと事前に話し合っていないので、今ここで、最初の評価項目の頭蓋内出血については、HI1、HI2、PH1、PH2 の4つに分類して記入いただくというように改定すること、その評価のモダリティはCTで行うことを提案します。

山上：入院時ということですか？入院中ということですか？

豊田：入院時のものとなります。ここでチェックしないと入院時から出血していたかどうかということの記入欄がありません。

山上：Index stroke で出血性梗塞を起こしているかどうかを知りたいということですか？

豊田：そうです。出血性梗塞をどこまで含めるかについてですが、抗血栓薬が入る前と入る後を区別する必要があり、抗血栓薬開始前に出血性梗塞があるかどうかを評価しようと部内では議論していました。(脳梗塞・TIAの性状、重症度の項目の頭蓋内出血の有無という項が)入院した時点で出血性梗塞があるかどうかということの評価する項目となり、その後の抗血栓薬により出血性梗塞をきたした場合には項目を追加するという方向で検討します。

山上：急性期治療内容のところ、入院初日としてあるが初日に限定するよりは、入院初期とした方がいいのではないのでしょうか？また抗血栓薬が点滴静注抗血栓薬のみとなっているが、IA-UK、IA-tPA をするケースがあるのでそれを付け加えなくてよいのでしょうか？フォローアップの時間が退院後の次は3か月後になっていて、退院から3か月後までのイベントについてはひろうことはできるが、入院から退院までのイベントについてはひろうところがないのですがどうでしょうか？

古賀：入院から退院までのイベントについては対応できる用に改善します。

豊田：先ほど荻尾先生から提案のあった頸動脈エコーに関しては生理学検査の中に項目を設けるということで検討させていただきます。ごく簡単なデータだけ記入するようにします。

荻尾：心エコーで左房径はこういう状況では計測すると思いますが、いかがでしょうか？

古賀：その場合は経胸壁での計測のみでよいのでしょうか？

荻尾：EFというのは心房細動の場合計測値があやふやになると思います。経胸壁での左房径が必要になるかと思います。

荻尾：心電図を添付して事務局に送っていただけたら行けると思われます。例えばLVHがあるかだけでも予後についての予測という面で高血圧の世界では注目をされています。

豊田：それはsinusの時の記録でもよろしいでしょうか？

荻尾：sinusの時でも心房細動の時でも構いません。心房細動であったとしたらrateが早い場合と、そろっている場合とばらばらなものもできるだけ長い間記録しておれば、R-R間隔が非常に長いものが入っているような人ではsystolic pressureが上昇するため出血のリスクになる可能性があります。rateによって出血になるのか、梗塞の方になるのか、そういったことも新しい視点でできるのではないかと考えられます。

豊田：想定されていることは12誘導心電図の1分記録のようなものですか？

荻尾：そうです。

豊田：これをいれるかどうか、どの時期を採用するかどうか？などについては検討項目として、事務局で検討したいと考えます。

木村：入院中に Paf が見つかった人もいれるのでしょうか？入院 7 日以内が選択基準になっていますが、入院 10 日目に Paf が見つかった人は結構存在すると思います。

豊田：入院 7 日後または af 検出 7 日後に治療開始、というように改定する方向でそういう人を加えられるようにします。

木村：Paf の検出日はどこに書けばいいのでしょうか？

豊田：設定いたします。

山上：出血イベントの定義は ISTH 分類となっています。消化管出血という項目はないのですが、抗血栓療法をやっていると大きな問題として避けられないと思います。貧血が Hb 2g/dl 以上低下というところでチェックはつくのでしょうか、消化管がどうかは不明であるので、例えば、治療を要した消化管出血とかというような項目を追加してはどうかと考えますがどうでしょうか？

豊田：項目を追加する方向で検討します。消化管出血の定義を Hb2 以上低下とか輸血とかの項目でしぼるように考えます。

中川原：急性期の治療のところでも外科治療を含めるとのことですが、血管内治療はバイパスや CEA を急性期にやる場合もあり同じようなものではないでしょうか？外科的治療の項目に変更して、「あり」の印をつけた場合に詳細を入力する形にするのはいかがでしょうか？先ほどの IA-UK やメルシー、ペナンブラなど様々なものが考えられるので「あり」にして続きに書くようにすればどうでしょうか？

古賀：わかりました。外科治療のありなしと、その後にコメントを記入できるようにします。

中川原：後に出てくる虚血イベントのところに CAS と CEA だけ出てきますが、急性期保存的にみていると数日たって外科治療になる場合は急性期治療として数えるのか、イベントとして解釈するのか定義が必要と考えられます。

古賀：開頭減圧術などもあり得ますね。

豊田：イベントは基本的に 30 日以内とそれ以降に分けようと考えています。30 日以内のワークシートを作成します。

古井：3 か月後のところで出血イベントの「再発」は「初発」の間違いでしょうか？

古賀：訂正いたします。

古井：死因に不明の欄を設けた方がいいのではないのでしょうか？

豊田：「その他、不明」としてフリーコメント欄にまた不明と書いてもらうということで対応しましょう。

芝崎：入院時診断欄にある病型は入院時のものか、最終の病型か、いかがでしょうか？

豊田：入院時診断欄に最終の病型を書いていただく方向で考えていましたが、場合によっては欄を変えます。

木村：透析の患者もいれますか？

豊田：透析の欄を設けます、ありがとうございます。

豊田：研究計画書では過去 3 年の研究と同じようにフロッピーなど媒体を送りそれに入力して情報をやり取りするというように記していました。最近、当センターでは Web 入力は倫理委員会でも通っていますので、その部分を Web 入力と書き直した研究計画書を早急に送ろうと考えています。倫理委員会にかかっている途中のご施設であれば、その部分を「電子媒体でのやり取り」から「Web 入力」に書き換えていただければと思います。

古賀：また他の質疑等がございましたら、私もしくは有廣の方にご連絡いただけましたら事務局の方で対応しますのでよろしくをお願いします。

### 3. 継続研究 (10分)

大崎 正登

#### \*質疑応答・コメント

古賀：イベントの数が脳梗塞だけでも5例で10%とかなり多くみられていました。今後3か月、1年後のデータを登録いただきまして報告することとなります。引き続きフォローアップのほどをよろしくお願い申し上げます。これに関しまして、前田らが行った全国アンケート調査ですが、現在 *Journal of neurological science* に投稿中で、返事の方は好意的でありまして、また近日中に再投稿の予定となっています。また、降圧研究の登録ありがとうございました。おかげさまで210例まで登録しました。現在189例の3か月後転帰が登録終了していますのであと21例の3か月後の転帰が必要となります。あと3、4例ほどデータの補足の必要がある症例がありますのでよろしくお願い申し上げます。

豊田：古賀が申しました降圧研究の方は昨日の ATACH の方で申しましたので本日は発表を割愛させていただきます。本当はデータが出そろって何をメインの発表とするかを早く確定させた後で、ネタを探してサブ研究として先生方に分担していただこうと考えています。メインの分が確定していないためもう少しお待ちください。

### 5. 事務連絡

古賀：次回の会議の日程ですが、年度末に近い時期ということで前年度は今年の1月に行いました。本年度も来年の1月頃を考えています。

豊田：前年度はJ-STARSに合わせていました。次回のJ-STARSの会議は来年の1月21日土曜日12時半から16時半という予定となっています。これに合わせるのであれば、多くの施設が参加されているようですので、もしよければ午前10時開催、梅田の毎日新聞ビルに予約を取らせていただきたいと思います。

古賀：それでは、これで第2回の班会議を終了させていただきます。

豊田：お忙しい中をありがとうございました。今後ともご協力をよろしくお願い申し上げます、ありがとうございました。