

【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: mRS）、脳卒中・心血管病の発症

【評価項目】

○主要評価項目

- ✓ 治療開始から72時間後の症状進行（GCSが入院時よりも2点以上低下もしくはNIH Stroke Scaleスコアが入院時よりも4点以上増加した場合）
- ✓ 24時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用出現（過度の降圧や脳梗塞発

症、静脈炎、血液所見異常など）

○副次評価項目

- ✓ 降圧が目標域に達するまでの時間
- ✓ 降圧目標域到達後に目標域を逸脱する頻度
- ✓ 72時間以内の副作用出現
- ✓ 血腫拡大（入院時と24時間後のCTでの血腫量を比べて33%を超える血腫量の増加）
- ✓ 3か月後の死亡
- ✓ 3ヶ月後転帰不良（mRS 4-6）

【目標症例数】

最大200症例とする。

【評価基準】

- ✓ 治療開始から72時間後の症状進行：Qureshi AI, et al (Stroke 1995;26:1764-1767)、Mayer SA, et al (Neurology 1994;44:1379-1384)、Anderson CS, et al (Lancet Neurol 2008;7:391-399)の3論文における計588例の症状進行から求めた加重平均値20.6%（90%信頼区間17.8~23.3%）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15.1~26.0%の範囲にはいると期待し、その上限値である26.0%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)、Nishiyama T, et al (Can J Anaesth 2000;47:1196-1201)の4論文における計225例のニカルジピン投与中断から求めた加重平均値5.3%（90%信頼区間2.9~7.8%）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1.7~8.9%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 例と INTERACT (Anderson CS, et al. Lancet Neurol 2008;7:391-399) で発症3時間以内に登録された104例を合わせた550例の血腫拡大の割合の加重平均値22.7% (90%信頼区間19.8~25.7%) 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17.0~28.4%の範囲にはいると期待し、その上限値である28.4%を上回らないかを検討する。

- ✓ 3か月後の死亡： 上記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 例と、INTERACT (Anderson CS, et al. Lancet Neurol 2008;7:391-399) の404例を合わせた850例の退院時死亡率の加重平均値9.8% (90%信頼区間 8.1~11.4%) 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5.9~13.6%の範囲にはいると期待し、その上限値である13.6%を上回らないかを検討する。
- ✓ 3 か月後の転帰不良 (modified Rankin Scale: 4~6)： 上記 446 例の予後不良の率の加重平均値 61.3% (90%信頼区間 57.4~65.0%) 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 54.4~68.1%の範囲にはいると期待し、その上限値である 68.1% を上回らないかを検討する。

【患者登録の中止・脱落】

研究中止・脱落の基準

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

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

【研究の中止】

ニカルジピンによる脳出血急性期の降圧療法は国内の医療現場で広く行われているが、ニカルジピンの添付文書上、一部の脳出血患者 (止血が完成していないと推定される患者及び頭蓋内圧が亢進している患者) への投与は禁忌とされている。そのため、本研究は観察研究ではあるが、独立した研究データモニタリング委員会 (九州大学病態機能内科学 北園孝成教授、熊本大学医学部神経内科 平野照之講師) を設置し、同委員会が50例のデータが登録されるごとに安全性を検討し、安全性に問題があると判断した時点でニカルジピン投与方法の変更や中止等の措置を勧告する。勧告の基準は、上記評価基準の「治療開始から72時間後の症状進行」における症例数50例ごとの90%信頼区間上限値 (50例で30.4%[15例]、100例で27.8%[27例]、150例で26.7%[40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11.1%[5例]、100例で9.8%[9例]、150例で9.3%[13例]) を上回った場合である。

研究期間

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

症例登録期間：2009年4月1日(倫理委員会承認後)~2010年12月31日(2012年6月30日まで延長)

C. 研究結果

平成 23 年 7 月 13 日に 211 例 (目標症例数の 105.5%) で登録を終了した。各施設の

登録症例数は、国立循環器病研究センター 62 例、神戸市立医療センター中央市民病院 42 例、名古屋医療センター 21 例、中村記念病院 21 例、九州医療センター 17 例、広南病院 13 例、杏林大学 12 例、川崎医科大学 12 例、聖マリアンナ医科大学 11 例であった。

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

背景因子は、女性 81 例 (38.4%)、平均年齢 66 歳 (標準偏差 12) であった。治療前 SBP は中央値 200mmHg (IQR189-213)、平均 202mmHg (標準偏差 16) であった。病変部位は、被殻 112 例 (53.1%)、視床 75 例 (35.5%)、皮質下 12 例 (5.7%)、混合性出血 10 例 (4.7%)、尾状核 1 例 (0.5%)、内包 1 例 (0.5%) であった。

治療開始前の頭部 CT で評価した血腫量は中央値 10.2ml (IQR5.6-19.2)、平均 14.9ml (標準偏差 13.2)、降圧開始 24 時間後は中央値 11.5ml (IQR6-24.9) ($p<0.0001$ by Wilcoxon 符号付順位検定)、平均値 18.1ml (標準偏差 19.0) ($p=0.0002$ by paired t-test) であった。治療前 NIHSS は中央値 13 (IQR8-17)、降圧開始 72 時間後は 10 (5-15) ($p<0.0001$ by Wilcoxon 符号付順位検定) であった。

治療開始 72 時間以内に脳外科手術を 6 例が受けた。内訳は 5 例が開頭血腫除去術で、1 例が脳室ドレナージ術であった。72 時間を超えて 4 例が手術を受け、2 例は脳室ドレナージ術、1 例は穿頭血腫吸引術で、もう 1 例は開頭血腫除去術であった。

主要評価項目である治療開始から 72 時間以内の症状進行は 17 例 (8.1%) (200 例での予測値: 90%信頼区間 15.1-26.0%) に認められた。ステップワイズ変数減少法 ($p>0.10$ の因子を除外) では、治療前脈拍高値 (10 拍増加毎、オッズ比 1.49、95%信頼区間 1.10-2.04、 $p=0.011$) が独立して 72 時間以内

の神経症候増悪と関連していた。24 時間以内のニカルジピン中断を要する副作用は 2 例 (0.9%) (200 例での予測値: 90%信頼区間 1.7-8.9%) に認め、1 例はニカルジピン中断を要する過度の降圧で、もう 1 例は頰脈と心房細動への心臓リズム変化であった。その他の 72 時間以内の有害事象は、24-72 時間の血腫拡大が 12 例 (5.7%)、脳出血再発が 2 例 (0.9%)、静脈炎が 9 例 (4.3%)、頰脈 4 例 (1.9%)、ニカルジピン中断を要した 1 例を含む)、その他 5 例 (2.4%、肺炎 3 例、症候性てんかん 1 例、総ビリルビン上昇 1 例) で、脳梗塞や昇圧が必要な血圧低下はなかった。

副次評価項目である降圧目標域血圧値に到達した時間は中央値 30 分 (IQR15-45) で、206 例 (97.6%) は 2 時間以内に降圧目標を達成した。目標到達後に目標域を逸脱したのは 5713 計測中 1217 計測 (21.3%) であった。治療開始 24 時間後の 33%以上の血腫拡大は 36 例 (17.1%) (200 例での予測値: 90%信頼区間 17.0-28.4%) であった。ステップワイズ変数減少法 ($p>0.10$ の因子を除外) では、発症前の抗血小板薬内服 (オッズ比 4.19、95%信頼区間 1.39-12.15、 $p=0.012$) と治療前脈拍高値 (10 拍増加毎、オッズ比 1.38、95%信頼区間 1.09-1.77、 $p=0.007$) が 33%以上の血腫拡大と独立して関連していた。211 例全例を発症 3 ヶ月後までフォローアップ終了し、3 ヶ月後までの死亡は 4 例 (1.9%) (200 例での予測値: 90%信頼区間 5.9-13.6%) で、3 ヶ月後の転帰不良 (modified Rankin Scale: 4-6) は 87 例 (41.2%) (200 例での予測値: 90%信頼区間 54.4-68.1%) であった。ステップワイズ変数減少法 ($p>0.10$ の因子を除外) では、男性 (オッズ比 2.28、95%信頼区間 1.15-4.68、 $p=0.018$)、高齢 (10 歳増加毎、オッズ比 2.42、95%信頼区間 1.77-3.42、 $p<0.0001$) と治療前 NIHSS 高値 (10 点増加毎、オッズ比 4.48、95%信頼区間 2.55-8.30、 $p<0.0001$) が独立して 3 ヶ月後の転帰不良に関連していた。

D. 考察

わが国における一般的な急性期脳出血の
 血圧管理の安全性と有効性を評価するため
 に本観察研究を行った。厚労 H20-019 班で
 行った全国 WEB アンケート調査では、ニカル
 ジピン静注による SBP140~160mmHg 以
 下への降圧が一般的であったが、この治療
 法を SBP>180mmHg の急性期脳出血 200 例
 に対して行う観察研究を多施設で行った。
 50 例登録毎の安全性データモニタリング委
 員による評価では、安全性に問題なく研究
 の継続が可能であった。最終的に 211 例を
 登録し主研究解析を行った。目標降圧域 120
 ~160mmHg へ 30 分（中央値）で降圧し、
 ほとんどの症例は 2 時間以内に目標血圧値
 となった。その結果、主要評価項目である
 72 時間以内の GCS2 以上の低下もしくは
 NIHSS4 以上増加に相当する症状進行は
 8.1%、ニカルジピン中断を必要とする副作
 用は 0.9%と、いずれも 200 例での予測値の
 90%信頼区間を下回った。副次評価項目の
 24 時間後の血腫拡大は 17.1%、3 ヶ月後の
 死亡は 1.9%、3 ヶ月後の転帰不良は 41.2%
 であり、いずれも予測値の 90%信頼区間を
 下回るか、下限域に近かった。副作用が少
 ないこと、死亡例が少ないことから、現在
 わが国で急性期脳出血に対して広く行われ
 ているニカルジピンを使用した SBP120~
 160mmHg への降圧は安全と結論付けて良
 いであろう。また既報告に比べると、神経
 学的増悪や血腫拡大が少なく、転帰不良例
 が少ないことから、その有効性も示唆され
 た。今後は、200 例までの症例登録を継続
 し、現在の一般的な治療法の安全性を示す
 データとして用いる。

2011 年に本研究の中間解析をいくつかの
 主要学会で報告してきたが、2011 年 6 月 23
 日付けでニカルジピンの添付文書は改訂さ
 れ、「止血が完成していないと推定される患
 者」と「頭蓋内圧が亢進している患者」は
 禁忌項目から慎重投与項目に変更された。
 この改訂で、警告として「ニカルジピンを
 脳出血急性期の患者及び脳卒中急性期で頭

蓋内圧が亢進している患者に投与する場
 合には、緊急対応が可能な医療施設におい
 て、最新の関連ガイドラインを参照しつつ、
 血圧等の患者の状態を十分にモニタリング
 しながら投与すること」が追記された。脳出
 血急性期でのニカルジピン使用は、十分に
 モニタリングすれば安全であることが認め
 られたものであろう。

積極的降圧療法 (SBP<140mmHg) の有効
 性を評価するための介入試験 (ATACH2)
 に参加し、2012 年 3 月より症例登録を開始
 した。この研究結果により急性期脳出血へ
 の降圧療法が確立していくであろう。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

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

G. 研究発表

学会発表

1. Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Minematsu K, Toyoda K. Moderately aggressive blood pressure lowering using intravenous nicardipine for acute intracerebral hemorrhage: an interim report of a multicenter, prospective,

observational study. European Stroke Conference 2011, Hamburg, 24-27 May 2011

2. 古賀政利、山上宏、岡田靖、中川原讓二、奥田聡、塩川芳昭、木村和美、古井英介、長谷川泰弘、苅尾七臣、峰松一夫、豊田一則. 急性期脳出血患者に対するニカルジピン静注による降圧療法：多施設共同前向き観察研究（中間報告）. 第36回日本脳卒中学会総会、京都、2011年7月30日-8月1日

3. 古賀政利、苅尾七臣、山上宏、奥田聡、中川原讓二、岡田靖、塩川芳昭、木村和美、古井英介¹⁰⁾、長谷川泰弘、峰松一夫、豊田一則「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（SAMURAI 研究班）. 急性期脳出血に対するニカルジピン静注による収縮期血圧 160mmHg 以下への降圧療法：多施設共同前向き観察研究（中間報告）. 第34回日本高血圧学会総会、宇都宮、2011年10月27日

雑誌

1. 古賀政利、豊田一則. 脳出血御の至適血圧管理. 脳神経外科速報 2011;21:1128-1133

H. 知的財産権の出願・登録状況

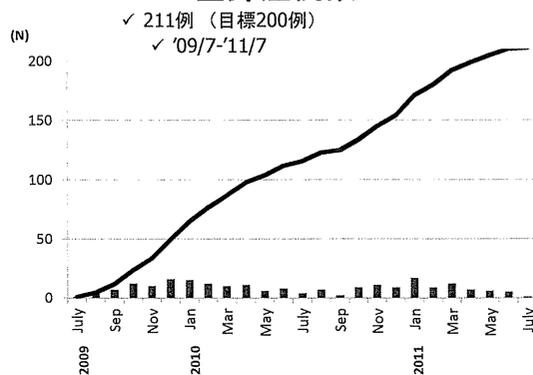
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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]

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

国立循環器病研究センター内事務局
古賀 政利

登録症例数

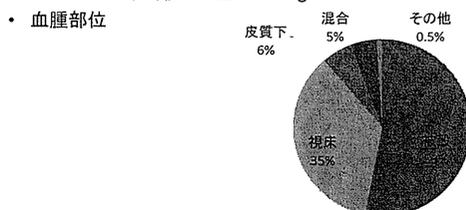


各施設の登録症例数

● 中村記念	21例	● 神戸医療	42例
● 広南病院	13例	● 川崎医大	12例
● 杏林大学	12例	● 九州医療	17例
● 聖マリアンナ	11例	● 国循	62例
● 名古屋医療	21例	● 合計	211例

背景因子(N=211)

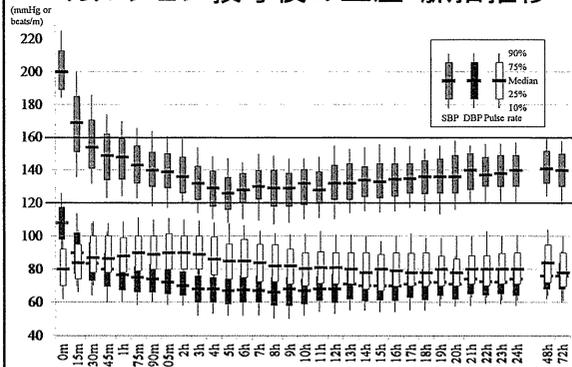
- 性別: 女性 81例, 男性 130例
- 年齢: 66±12 歳 (33-93 歳)
- 来院時SBP: 中央値 200mmHg (IQR 189-213)
 平均値 202±16mmHg

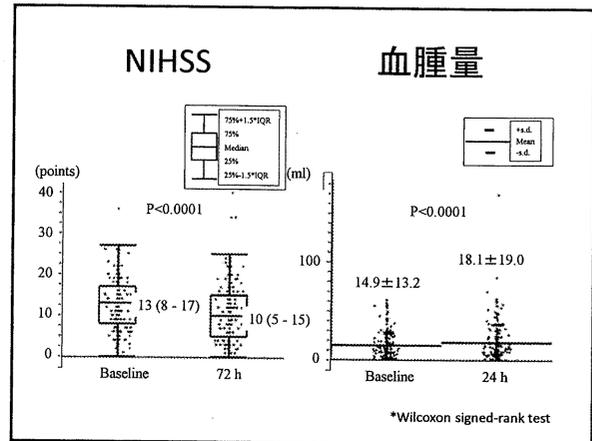
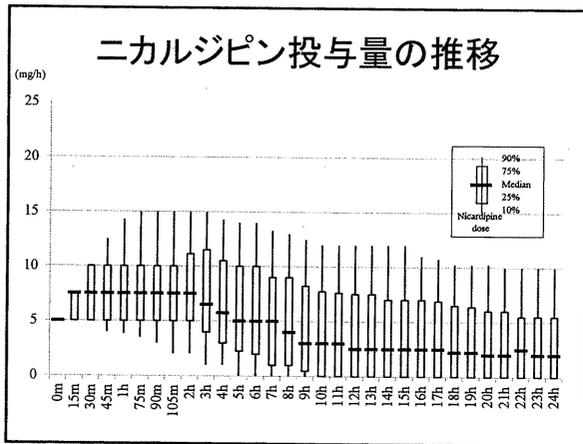


24時間以内の併用薬剤

薬剤の種類	症例数	ニカルジピン開始からの時間
経静脈薬	7	中央値110分 (90分~5時間30分)
ジルチアゼム	3	90分、120分、120分
ニトログリセリン	3	90分、105分、5時間30分
イソソルビド	1	110分
経口薬	12	中央値11時間39分30秒 (5時間40分~23時間20分)
カルシウム拮抗薬	9	5時間40分~23時間20分
ARB	7	6時間~19時間
利尿薬	1	5時間40分

ニカルジピン投与後の血圧・脈拍推移





主要評価項目

評価項目	例数 [% (95% CI)]	200例での 予測値: 90%CI
症状進行@72h*	17/211 [8.1 (5.1-12.5)]	15.1 - 26.0%
ニカルジピン中断@24h	2/211 [0.9 (0.3-3.4)]	1.7 - 8.9%

*72時間以内にICHIに対する手術を受けた6例を含む

副次評価項目

評価項目	中央値 30分 (IQR 15-45)
降圧目標域に達するまでの時間	中央値 30分 (IQR 15-45)
目標域の達成頻度 (到達後)	77.6%

評価項目	例数 [% (95% CI)]	200例での予測値: 90%CI
血腫拡大 (>33%)@24h	36/211 [17.1 (12.6-22.7)]	17.0 - 28.4%
転帰不良 (mRS 4-6) @3M *	87/211 [41.2 (34.8-48.0)]	54.4 - 68.1%
死亡@3M	4/211 [1.9 (0.7-4.8)]	5.9 - 13.6%

*ICHIに対する手術を受けた10例を含む

主要・副次評価項目の規程因子

	オッズ比	95% CI	p
症状進行@72h			
脈拍 (10拍増加毎)	1.49	1.10 - 2.04	0.011
血腫拡大 (>33%)@24h			
発症前の抗血小板薬内服	4.19	1.39 - 12.15	0.012
脈拍 (10拍増加毎)	1.38	1.09 - 1.77	0.007
発症 - 治療時間 (10分増加毎)	1.10	0.98 - 1.23	0.095
治療前NIHSS (10点増加毎)	1.71	0.95 - 3.16	0.076
転帰不良 (mRS 4-6) @3M			
男性	2.28	1.15 - 4.68	0.018
年齢 (10歳増加毎)	2.42	1.77 - 3.42	<.0001
治療前NIHSS (10点増加毎)	4.48	2.55 - 8.30	<.0001

有害事象

種類	症例 (%)	備考
24-72時間の血腫拡大	12/211 (5.9)	24時間以内は36/211 (17.1)
脳出血再発	2/211 (0.9)	24時間以内2例
脳梗塞	0/211 (0)	
静脈炎	9/211 (4.3)	24時間以内2例、24-72時間8例
頻脈	4/211 (1.9)	24時間以内1例、24-72時間3例
昇圧が必要な血圧低下	0/211 (0)	
その他	7/211 (3.3)	ニカルジピン中断した過度降圧1例、ニカルジピン中断した頻脈・PAF1例、肺炎3例、症候性てんかん1例、総ビリルビン上昇1例
72時間以内脳外科手術	6/211 (2.8)	開頭血腫除去5例、脳室ドレナージ1例
72時間以降脳外科手術	4/211 (1.9)	開頭血腫除去1例、脳室ドレナージ2例、穿頭血腫除去1例

「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」
分担研究報告書

非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への
抗凝固療法選択と治療成績

1-h. 多施設共同前向き観察研究の経過報告

分担研究者 有廣昇司 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医師

研究要旨

非弁膜症性心房細動（NVAF）患者は高率に重症の脳梗塞を発症し、急性期治療や再発予防には抗凝固療法が主体となる。本邦では治療選択可能薬剤が限られていたが、2011年、2012年と相次いで新規抗凝固薬が国内承認され選択肢が拡大してきた。この大きな転換期を迎えた抗凝固療法に関して本邦における実態を把握するために、「非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への抗凝固療法選択と治療成績」について多施設共同研究を新規に立案し、今年度より登録を開始した。本研究班の主任および分担研究者が所属する10施設と、新たに6つの研究協力施設に加入して頂き、2013年12月まで登録を行う。全体で1000例越の登録を目指し、その後2年間の追跡調査を行う予定としている。

A. 研究目的

NVAF患者の脳梗塞発症予防として、2011年に直接トロンビン阻害薬ダビガトランが、2012年1月にはXa阻害薬リバーロキサバンが相次いで国内承認され、抗凝固療法の選択肢が拡大した。NVAFを有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）患者において、これらの新薬を含めた抗凝固療法の選択内容によって脳梗塞再発や副作用としての出血イベントといった急性期転帰、長期転帰にどのような差異が生じるかを解明する。

B. 研究方法

研究参加16施設へ発症7日以内に入院した、NVAFを有する急性期脳梗塞・TIA症例を前向きに登録する。対象症例を退院時点（ないし外来での治療開始時点）でデータをWEB登録システムで収集し、さらに2年後まで追跡する。3か月後、1年後、2年後、およびイベント（脳梗塞などの虚血イベント、頭蓋内出血などの出血イベント）発症時の調査項目を登録する。

本研究では、性別・年齢、動脈硬化危険因子という一般的項目に加え、

- ・NVAFの特徴（持続性／発作性など）
- ・抗血栓薬服用歴、ワルファリン服用患者においてはINRの安定性
- ・既往・併存疾患（過去の脳卒中・TIA、うっ血性心不全、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、出血イベント、腎機能障害、肝機能障害）、飲酒

などの諸因子を調査することで、汎用されているCHADS₂スコアに加え、CHA₂DS₂-VAScやHAS-BLEDといった血栓塞栓症および出血リス

クスコアなどを算出し、既報のリスク分類と併せて転帰との関連を検討する。英国Birmingham大学（Gregory Lip教授）から抗凝固療法に関する共同研究を打診されており、本研究成果を用いた国際比較を行う。

（倫理面への配慮） 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。暗号化しセキュリティーが確保されたデータベースをWEB上に構築し、さらに匿名化したデータを登録することで個人情報厳守する。

C. 研究結果

本年度は計画の立案や運用環境の整備に多くの労力と時間を要した。以下、本年度の研究進捗状況の報告を行う。

5月18日第1回班会議（名古屋）を開催し、本研究の概要を説明した。6月24日当院倫理委員会での研究計画承認を経て、7月31日第2回班会議（京都）でワークシート案を紹介した。この会議での議論をふまえ、研究計画書の変更申請ならびにワークシートを作成し、当院では9月1日より症例登録を開始した。9月23日現行の研究計画が承認され、10月17日にWEB登録システムが完成し運用を開始した

（<https://www.stroke-ncvc.jp/NVAF/login.php>）. 12月22日UMIN-CTRに登録し研究のプロトコルを広く公開している（UMIN000006930：<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>）。

（2012年4月ClinicalTrials.govに登録：<http://clinicaltrials.gov/ct2/home>）NCT01581502. <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>

2012年1月21日第3回班会議（大阪）を開催し、当院での登録状況の報告を行った。当院では、急性期脳梗塞およびTIAが月間約50例前後入院しているが、その約3分の1相当の10-20例/月が登録対象となっている。

研究参加施設も徐々に登録準備が整い、3月31日現在の全体登録症例数は171例（当院65例）である。

平成24年3月31日時点
171例

各施設の登録症例数

施設名	登録症例数	施設名	登録症例数
中村記念病院	0	国立循環器病研究センター 脳血管内科・脳卒中集中治療科	61
広南病院	2	同 脳神経内科	4
自治医科大学	0		
杏林大学	11	みやぎ県南中核病院	20
聖マリアンナ医科大学	1	トヨタ記念病院	2
NHO名古屋医療センター	7	京都第二赤十字病院	0
神戸市立医療センター 中央市民病院	36	脳神経センター 大田記念病院	0
川崎医科大学	7	熊本赤十字病院	0
NHO九州医療センター	20	NHO鹿児島医療センター	0

D. 考察

本年度は研究初年度にあたり、3月末時点で170例程度の登録にとどまった。研究施設の約半数は未登録となっているが、いずれの施設も登録環境は順次整備されてきており、次年度以降40例/月の登録によって目標例数に到達すると概算している。

一方、国内的には抗凝固療法の大きな転換期であり、以下、本研究の中核となる新規抗凝固薬の今年度の動向をまとめることとする。

国際臨床試験RE-LY (Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2009)の結果を受け、2011年3月からダビガトランの国内使用が可能となった。本邦からの登録326例におけるサブ解析結果が報告され、本試験と同様の有効性と安全性が確認された (Hori M, et al. Circ J 2011)。

ダビガトランはワルファリンに比べて効果発現が早く治療安全域も広いいため、脳梗塞・TIAの急性期～慢性期にかけての汎用性が期待される。

しかし、市販後半年も満たない2011年8月に因果関係を否定できない重篤な出血性副作用例（死亡5例）が報告され、厚生労働省の指示のもと、安全性速報（ブルーレター）による注意喚起と添付文書の改訂が行われた。

ダビガトランは腎排泄性であり、元より高齢者や腎機能障害の症例では十分な配慮を要するが、先のサブ研究では本邦登録例は326例と少なく、臨床面での使用成績や研究成果が不足していることは否めない。日本人は疫学的に頭蓋内出血を

きたしやすいことから独自資料を収集すべきである。また、服用中の出血イベントへの対応も重要な問題点である。

今後、続々と臨床応用が予想されるXa阻害薬の中で、リバーロキサバンに関するROCKET AF試験の結果が2010年米国心臓協会（American Heart Association: AHA）学術集会の発表から1年遅れて論文化された (Patel MR, et al.; N Engl J Med 2011)。NVAF患者の脳卒中、非中枢神経系塞栓症予防において、リバーロキサバン20mgはワルファリンに対し非劣性を示し、大出血の発生率は同等ながら、頭蓋内出血はワルファリン群より抑制されていた。

欧米人がリバーロキサバン20mg服用した際の薬物動態は、日本人では15mg服用に相当するとされる。この用量（1日量15mg、クレアチニクリアランス30～50mL/分では10mg）を用いた、ワルファリンとの比較試験J-ROCKETの結果が第23回国際血栓止血学会（京都、2011年7月）で発表された。各群600例超が対象となり、リバーロキサバンはワルファリンに比べ、脳卒中・全身塞栓症の年間発症率を半減させ（1.26%対2.61%, p=0.050）、大出血の年間発症率がやや低い（3.00%対3.59%）という結果であった。以上の経緯より、リバーロキサバンも2012年1月18日国内製造承認をうけ、近日、臨床応用されることとなった。

2012年4月からはダビガトランの長期処方制限が解除となり、Xa阻害薬のアピキサバン、エドキサバンを含め、今後数年間に新規抗凝固薬の選択肢が一気に拡大することが想定されるが、本研究を通じて本邦における抗凝固療法の指針に役立つ研究成果を発信したい。

E. 結論

本邦におけるNVAFを有する脳梗塞・TIA患者への抗凝固療法の実態ならびに適切な治療法を解明すべく研究をすすめる。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

G. 研究発表

1. 学会発表 なし
2. 論文発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」
分担研究報告書

脳出血における眼球共同偏倚

研究協力者 佐藤 祥一郎 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医師

研究要旨

本研究班で行った国内多施設共同観察研究（SAMURAI-ICH 研究）の登録患者を用いたサブ解析により、テント上脳出血患者では、眼球共同偏倚の持続が転帰不良（3 ヶ月後の ADL 非自立または死亡）に関連すること、視床出血では被殻出血よりも少ない血腫量で眼球共同偏倚が生じることが明らかになった。

A. 研究目的

急性期脳出血における眼球共同偏倚（conjugate eye deviation: CED）の出現に関連する因子、CED と転帰の関連を検討した。

B. 研究方法

厚労 H20-019 班, 厚労 H23-010 班の研究参加 10 施設で 2009 年 7 月から 2011 年 6 月に登録された急性期テント上脳出血 211 例（男性 130 例, 66 ± 12 歳）を登録した（SAMURAI-ICH 研究）。NIH Stroke Scale の「最良の注視」項目の得点が 1 以上であるものを CED とし, 72 時間後も CED を認めた場合は CED の持続と定義した。CED 出現に関連する因子、CED と転帰の関連を検討した。

（倫理面への配慮）研究の詳細を十分説明し, 同意書に署名を取得した上で研究に登録した。個人データを匿名化し, 個人情報厳守した。

C. 研究結果

全体の 45% が来院時に CED を有しており, 25% が CED の持続を呈した。多変量解析では, CED および CED 持続とも, 右半球病変, 血腫量, 来院時 Glasgow Coma Scale (GCS) スコアと関連した。来院時 CED を有する症例では, 3 ヶ月後の転帰不良（ADL 非自立または死亡）の割合が 50%, CED 持続の患者では, 同割合が 89%であった。性別, 年齢, 発症-来院時間, 来院時 GCS スコア, 血腫量で補正後した多変量解析では, CED の持続が, 3 ヶ月後の転帰不良に独立して関連していた (OR 5.75, 95% CI 2.21-17.29)。CED の出現に関連する血腫量のカットオフ値は, 被殻出血では 13.5mL (感度 76%, 特異度 72%), 視床出血では 7.7mL (感度 82%, 特異度 83%)であった。

D. 考察

急性期テント上脳出血患者では, 72 時間後の CED の持続が, 3 ヶ月後の転帰不良に関連した。

被殻出血では, 視床出血よりも比較的少ない血腫量で CED が生じていた。

過去には, 線条体内包出血の 44% (Chung CS, et al. Brain 2000), 視床出血の 33% に CED を認めたとの報告 (Kumral E, et al. Stroke 1995), テント上の脳梗塞において病変の局在, 体積と CED の関連を検討した報告 (Singer OC, et al. Stroke 2006), 比較的少数例で, 来院時の CED が脳出血, 脳梗塞の転帰不良に関連したとの報告 (Tijssen CC, et al. Neurology 1991) がある。しかしながら, 本検討のようにテント上脳出血を対象として, 病変体積を含めた CED 出現に関連する因子や, CED と転帰の関連を詳細に検討した報告はない。

CED 持続の有無を評価することは, 簡便であり, テント上脳出血患者における転帰予測に有用であろう。

E. 結論

テント上脳出血患者では, 72 時間後の CED の持続が, 3 ヶ月後の転帰不良に関連する。被殻出血では, 視床出血よりも比較的少ない血腫量で CED が生じる。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

G. 研究発表

1. 学会発表 なし
2. 論文発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」
分担研究報告書

急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究

研究協力者 大崎 正登 国立循環器病研究センター 脳血管内科 レジデント

研究要旨

【目的】ワルファリン（WF）内服中発症の脳出血に対する抗凝固療法再開の実態と、その患者転帰に及ぼす影響を調べる。

【方法】脳卒中専門診療機関 10 施設で前向き観察研究を開始した。2010 年 4 月から 2011 年 6 月に、WF 内服中に発症した発症 3 日以内の急性期脳出血患者を登録し、患者背景、INR 補正の有無と方法、WF 再開の有無と発症 3 ヶ月以内の合併症、3 ヶ月後 mRS との関連を調べた。

【結果】53 例（73±9 歳、男性 64%）のうち、INR 是正は 45 例（85%）に行われ、Vit K 単独投与 24 例（45%）、Vit K+凝固第 9 因子複合体投与 17 例（32%）の順であった。是正あり群は是正なし群よりも入院時 PT-INR が高値であったが（2.2 VS. 1.6, P=0.017）、血腫拡大例（33%以上）の頻度には差を認めなかった（28.6% VS. 25.6%, P=0.867）。38 例（72%）で抗凝固療法が再開された。3 ヶ月後まで追跡できた 52 例のうち、出血性合併症は 5 例（10%）に生じ（脳出血再発 2 例、消化管出血 2 例、鼻出血 1 例）、脳出血再発は 2 例とも抗凝固療法再開後の出血であった。一方、血栓・塞栓性合併症は 9 例（17%）に生じ（脳梗塞 2 例、深部静脈血栓症 3 例、肺塞栓症 1 例、心内血栓 1 例、全身塞栓症 1 例、心筋梗塞 1 例）、全て非再開例もしくは再開例の休薬から再開 6 日目までの間に生じた。転帰良好（mRS0-1）14 例（27%）、転帰不良（mRS5-6）13 例（25%）であった。多変量解析では、入院時 NIHSS 低値（1 点毎、OR 1.24、95%CI 1.08-1.53、P=0.015）が転帰良好に、抗凝固療法非再開（OR 6.73、95%CI 1.17-43.80、P=0.034）が転帰不良に独立して関連した。

【結論】WF 内服中に発症した脳出血の 8 割以上で INR 補正が行われ、その 3 割で WF は再開されなかった。発症 3 ヶ月間に出血性合併症は 10%に、血栓・塞栓性合併症は 17%に発生した。抗凝固療法非再開は、転帰不良に独立して関連した。

A. 研究目的

ワルファリン内服患者に脳出血がおこっていた場合の問題点に、抗凝固療法をいつ、どのように再開するかという点が挙げられる。この主題に関しては一定の見解が得られておらず、明確な診療指針も存在しない。本研究班が2009年に行った全国アンケート調査(Maeda, et al: J Neurol Sci. 2012)によれば、脳出血を起こしたワルファリン内服患者に対して91%の施設が抗凝固療法を再開していたが、その時期は4日以内7%、5-7日後21%、8-14日後25%、15-28日後28%、29日以降18%と様々で、再開手段はワルファリン単独が76%、ヘパリン(ヘパリン単独もしくはワルファリン内服にヘパリン持続点滴を併用)20%、抗血小板療法で開始した後に抗凝固療法に変更する例が2%、その他が2%であった。このような診療方針の違いが脳出血の転帰に及ぼす影響は不明であった。

今回の研究目的は、ワルファリン内服中に脳出

血を発症した患者の抗血栓療法再開の実態と再開が患者転帰に及ぼす影響を、多施設共同前向き観察研究によって明らかにすることである。

B. 研究方法

分担研究者が所属する10施設で、2010年4月から2011年6月までに入院した脳出血症例のうち、ワルファリン内服中に発症し、3日以内に入院した急性期脳出血患者を対象とした。除外基準は、脳腫瘍、脳動静脈奇形、破裂脳動脈瘤、外傷による脳出血、昏睡例ないし急性期死亡の危険が高いと判断される場合、本人もしくは家族等の代諾者から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とした。評価項目は、患者背景、入院時CT/MRI上の脳出血所見、PT-INRの是正の有無と方法、抗血栓療法再開の有無と再開時期や方法、再開や非再開の判断根拠、再開抗血栓療法による有害事象な

どである。転帰として退院時および3ヶ月・1年後の自立度(modified Rankin Scale)、3ヶ月(1年)以内の死亡、3ヶ月(1年)以内の脳卒中再発(出血、虚血)、脳以外の血栓症(動脈、静脈)や出血性合併症を調査する。

(倫理面への配慮)

添付説明文書を用いて本研究の目的、実施方法、その利益と不利益について十分説明し、患者または家族などの代諾者の同意を得られた場合に研究対象とした。

C. 研究結果

53例(73±9歳、男性64%)が登録され、その入院時血腫量は中央値8.4ml(IQR:3.6-19.1)、INRは中央値2.02(IQR:1.73-2.46)であった。ワルファリン内服の理由で最も多かったのは心房細動(28例)であった。INR是正は45例(85%)に行われ、Vit K単独投与24例(45%)、Vit K+凝固第9因子複合体投与17例(32%)の順であった。入院時血腫量と入院時PT-INRの間に相関関係は認めなかった($R=0.09$, $P=0.51$)。是正あり群($N=45$)は是正なし群($N=8$ 例)と比べて入院時PT-INRが高値であった(2.2 VS. 1.6, $P=0.017$)。が、血腫拡大例(33%以上)の頻度には差を認めなかった(28.6% VS. 25.6%, $P=0.867$)。是正を行った38例(72%)で抗凝固療法が再開され(再開中央値4日後)、そのうち1例で再開後の血腫拡大があった。3ヶ月後まで追跡できた52例では、出血性合併症は5例(10%)に生じ(脳出血再発2例、消化管出血2例、鼻出血1例)、脳出血再発は2例とも抗凝固療法再開後の出血であった。一方、血栓・塞栓性合併症は9例(17%)に生じ(脳梗塞2例、深部静脈血栓症3例、肺塞栓症1例、心内血栓1例、全身塞栓症1例、心筋梗塞1例)、うち4例は抗凝固療法を再開群における内服中断期間に生じたもので、2例は抗凝固療法を再開してから6日以内に生じたものだった。転帰良好(mRS0-1)14例(27%)、転帰不良(mRS5-6)13例(25%)で、死亡は8例(15%)あった。多変量解析では、入院時NIHSS低値(1点毎、OR 1.24, 95%CI 1.08-1.53, $P=0.015$)が転帰良好に、抗凝固療法非再開(OR 6.73, 95%CI 1.17-43.80, $P=0.034$)が転帰不良に独立して関連した。

D. 考察

各国のガイドラインで推奨される是正方法としては、基本的にVitKと血液製剤を使用して補正することが推奨されており、AHAと本邦では血液製剤であるPCCの使用が推奨されている(Steiner, et al: Cerebrovasc Dis. 2006, Morgenstern LB, et al: Stroke 2010, 篠原ら: 脳卒中ガイドライン2009)。本研究では、是正未施行例が15%みられ、是正を行った85%においても是正方法は様々であった。血腫拡大については、是正の有無で比較しても統計学的な差を認めなかったが、本研究における入院時のPT-INRは是正あり群で有意に高値となっており、そのことが影響している可能性が考えられた。

本研究における血栓塞栓症は全て抗凝固療法中断もしくは再開後早期に発症しており、早期の抗凝固療法再開を検討することが重要と思われる。しかし、一方で抗凝固療法再開後の出血性合併症も11%に認めていた。既報ではAPTT1.5倍以上や、PT-INR高値など抗凝固の強度が強い場合に早期の出血や致死的な出血が生じている可能性があり(Bertram M, et al: J Neurol 2000, Classen DO, et al: Arch Neurol 2008)、急性期における抗凝固療法の方法やその強度は再開時期や出血リスクに応じて調整することが重要と考えられた。

E. 結論

ワルファリン内服中に発症した脳出血の8割以上でINR是正が行われ、その3割でワルファリンは再開されなかった。発症3ヶ月間に出血性合併症は10%に、血栓・塞栓性合併症は18%に発生した。抗凝固療法非再開は、転帰不良に独立して関連した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表予定

1. 大崎正登、古賀政利、前田恒一郎、長谷川泰弘、中川原謙二、古井英介、藤堂謙一、木村和美、塩川芳昭、岡田靖、奥田聡、刈尾七臣、峰松一夫、豊田一則
急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究
第37回日本脳卒中学会、2012年4月26-28日、福岡

2. Osaki M, Koga M, Maeda K, Hasegawa Y, Nakagawara J, Furui E, Todo K, K. Kimura, Shiokawa Y, Okada Y, Okuda S, Kario K, Minematsu K, Toyoda K.
Reversal, resumption and discontinuation of anticoagulant therapy after warfarin-related intracerebral hemorrhage: a multicenter, prospective, observational study
European Stroke Conference 22-25 May 2012 Lisbon, Portugal

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究

厚生労働科学研究費補助金による『我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』

大崎正登¹、古賀政利¹、前田直一郎¹、長谷川泰弘²、中川原譲二³、古井英介⁴、藤堂謙一⁵、木村和美⁶、塩川芳昭⁷、岡田靖⁸、奥田聡⁹、苅尾七臣¹⁰、峰松一夫¹、豊田一則¹

¹国立循環器病研究センター ²聖マリアンナ医科大学 ³中村記念病院
⁴広南病院 ⁵神戸市立医療センター中央市民病院 ⁶川崎医科大学 ⁷杏林大学
⁸国立病院機構九州医療センター ⁹国立病院機構名古屋医療センター ¹⁰自治医科大学



参加施設

- 聖マリアンナ大学 長谷川泰弘
- 中村記念病院 中川原譲二
- 広南病院 古井英介
- 神戸市立医療センター中央市民病院 藤堂謙一
- 川崎医科大学 木村和美
- 杏林大学 塩川芳昭
- 九州医療センター 岡田靖
- 名古屋医療センター 奥田聡
- 自治医科大学 苅尾七臣
- 国立循環器病研究センター 豊田一則、古賀政利



背景と目的

急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関するアンケート調査結果

- NVAFのためフルファリン内服中に発症した脳出血患者では、全例で入院時にフルファリンが中断され、94%で是正処置が加えられ、91%で抗凝固療法が再開されていた。
- 是正方法や再開基準、再開時期とその方法、あるいは再開しない条件は様々だった。

Maeda K, et al. J Neurol Sci 2012;312:82

フルファリン内服中に脳出血を発症した患者の抗血栓療法再開の実態と、再開が患者転帰に及ぼす影響を、前向き観察研究によって明らかにする。



方法

- 研究デザイン
国内10施設における多施設共同前向き観察研究
- 登録期間
2010年4月-2011年6月
- 選択基準
フルファリン内服中に発症し、3日以内に入院した急性期脳出血患者
- 除外基準
 - ・脳腫瘍、動静脈奇形、脳動脈瘤、外傷による脳出血
 - ・昏睡・急性期死亡の危険が高い
 - ・インフォームドコンセントが得られない



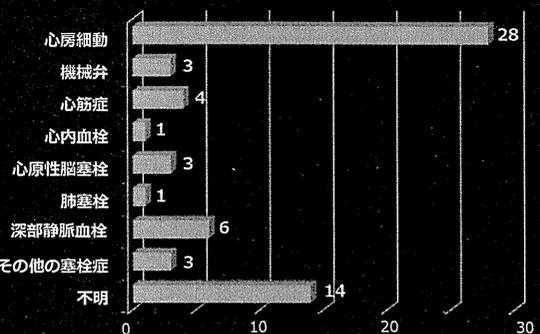
患者背景

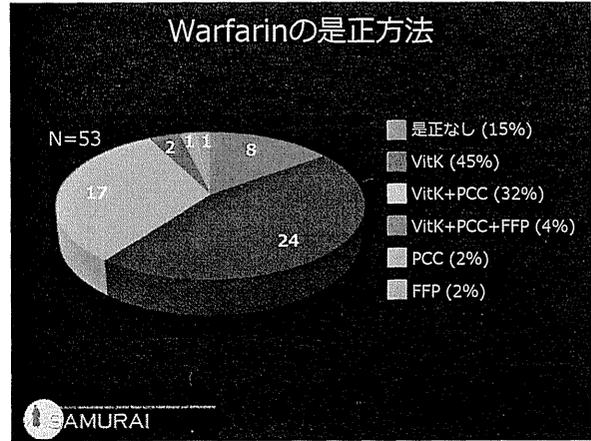
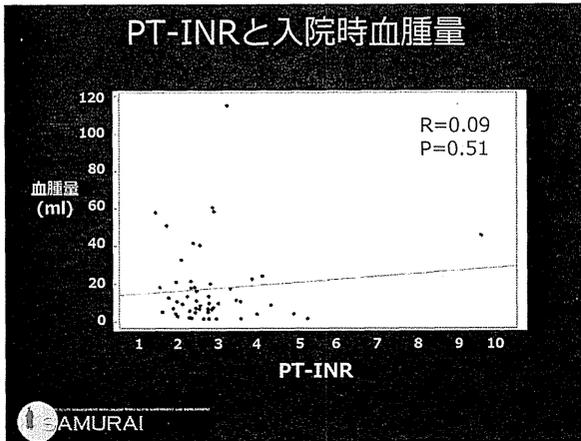
	N=53
年齢(歳)	73±9
男性	33(64%)
高血圧症	48(91%)
糖尿病	11(21%)
高脂血症	23(43%)
抗血小板薬併用	14(26%)
入院時NIHSS	9(3.5-18)
入院時血腫量(ml)	8.4(3.6-19.1)
入院時PT-INR	2.02(1.73-2.46)

年齢は平均±標準偏差、NIHSS、血腫量、PT-INRは中央値(四分位値)



Warfarin内服理由(複数回答)





是正の有無で比較

	是正なし (8例)	是正あり (45例)	P value
入院時NIHSS	10.5(3.25-14.25)	9(3.5-19)	0.804
入院時血腫量	8.4(3.0-19.5)	8.4(3.6-18.2)	0.950
入院時PT-INR	1.6(1.1-2.1)	2.2(1.8-2.8)	0.017*
血腫拡大 (33%以上)	25.6%	28.6%	0.867

NIHSS、血腫量、PT-INRは中央値(四分位値)
血腫拡大率は平均±標準偏差

AMURAI

抗凝固療法再開

抗凝固療法再開：38例 (72%)
休薬日数：4日 (IQR 3-8.25)
再開後の血腫拡大：1例 (3%)

抗凝固療法を再開しなかった理由 (複数回答)

アミロイドアンギオパチー疑い	2例
重度の後遺症	3例
認知症	2例
多発性微小出血	1例
抗凝固療法の適応がけない	3例
早期死亡	3例
頭蓋内出血の既往	1例

AMURAI

血栓・塞栓性合併症(3ヶ月後)

3ヶ月後まで追跡できた52例で検討

	再開群(37例)		非再開群(15例)
	再開前	再開後	
脳梗塞	0	1(再開6日)	1
深部静脈血栓症	3	0	0
肺塞栓症	0	0	1
心内血栓	1	0	0
全身塞栓症	0	1(再開2日)	0
心筋梗塞	0	0	1
合計	6例(16%)		3例(20%)

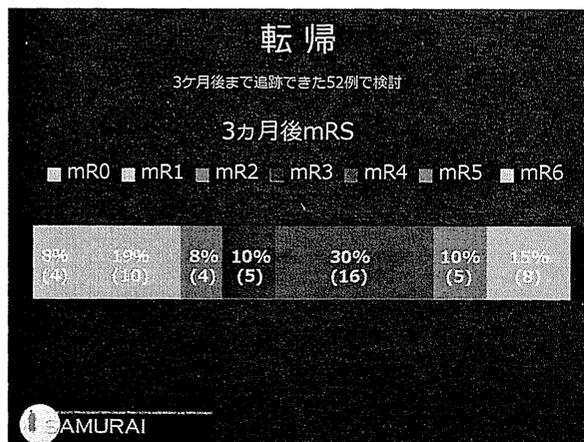
AMURAI

出血性合併症(3ヶ月後)

3ヶ月後まで追跡できた52例で検討

	再開群(37例)		非再開群(15例)
	再開前	再開後	
脳出血	0	2	0
消化管出血		1	1
鼻出血		1	0
その他の出血		0	0
合計	4例(11%)		1例(7%)

AMURAI



多変量解析

3ヶ月後まで追跡できた52例で検討

mRS0-1に関連する因子

	OR	95%CI	P value
入院時NIHSS低値 (1点毎)	1.24	1.08-1.53	<0.001

mRS5-6に関連する因子

	OR	95%CI	P value
抗凝固療法非再開	6.73	1.17-43.80	0.033

強制投入法を採用
年齢、性別、入院時NIHSS、入院時血腫量、Wf是正、抗凝固療法再開で補正

AMURAI

考察①

各ガイドラインで推奨される是正方法

[EUSI]
INR > 1.4の場合にVit KにPCCもしくはFFPを併用してINRを正常化
Cerebrovasc Dis 2006;22:294

[AHA]
VitKでINRを補正を行う(Class I)
血液製剤は合併症が少ない点からPCCを推奨(Class II a)
Stroke 2010;41:2108

[日本]
VitKや血液製剤を使用してINR < 1.35にする(グレードB)
血液製剤としてはFFPよりPCCを推奨(グレードB)
脳卒中ガイドライン2009

➡ 本研究では、是正未施行が15%にみられ、是正を行った75%においても是正方法は様々であった。

AMURAI

考察②

	抗凝固中断に伴う塞栓症	抗凝固再開に伴う出血
Phan et al Arch Neurol 2000	3/106例(3%) 全て脳	0/35例
Bertram et al J Neurol 2000	3/6例(50%) 全て脳 全て5日以内	3/9例(33%) 全て脳 全て5日以内 APTT ≥ 1.5倍
Classen et al Arch Neurol 2008	5/25例(20%) 脳3例、肺1例、末梢血管1例	5/23例(22%) 脳3例、肺胞1例、腹壁1例 2例はPT-INR高値
本研究	9/53例(17%) 脳1例、DVT3例、全身1例 心内血栓1例	4/37例(11%) 脳2例、消化管1例、鼻1例

AMURAI

結語

- WF内服中に発症した脳出血の8割以上でINR補正が行われ、その3割でWFは再開されなかった。
- 発症3ヶ月間に出血性合併症は10%に、血栓・塞栓性合併症は17%に発生した。
- 抗凝固療法非再開は、転帰不良に独立して関連した。

AMURAI

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
豊田一則	rt-PA静注療法の現状と今後	坂井信幸、瓢子敏夫、松丸祐司、宮地茂、吉村紳一編	脳血管内治療の進歩2011：最新の機器をどう活かすか？	診断と治療社	東京	2011	pp70-76
豊田一則	頸動脈狭窄症の疫学	永田泉、峰松一夫、坂井信幸、編	頸動脈狭窄症の診療とステント留置術の実際	永井書店	東京	2011	pp1-5
宮下史生、豊田一則	頸動脈狭窄症の病因	永田泉、峰松一夫、坂井信幸、編	頸動脈狭窄症の診療とステント留置術の実際	永井書店	東京	2011	pp6-10
古賀政利、豊田一則	頸動脈狭窄症の症候	永田泉、峰松一夫、坂井信幸、編	頸動脈狭窄症の診療とステント留置術の実際	永井書店	東京	2011	pp11-15
豊田一則（JRCガイドライン作成合同委員会委員として分担執筆）		JRC蘇生ガイドライン2010 JRCガイドライン作成合同委員会、編	JRC蘇生ガイドライン2010	へるす出版	東京	2011	pp296-297
鈴木理恵子、豊田一則	rt-PA（アルテプラゼ）静注療法の適応決定に必要な血液検査は何ですか？ 一般に脳卒中患者に必要な血液検査項目は？	棚橋紀夫、北川泰久編	脳卒中診療：こんなときどうするQ&A 改訂第二版	中外医学社	東京	2012	pp68-71
豊田一則	rt-PAによる血栓溶解療法の検証と展望.	小林祥泰、水澤英洋、編、	神経疾患最新の治療 2012-2014	南江堂	東京	2012	pp11-17
豊田一則	急性期脳梗塞（ブレインアタック）.	山口徹、北原光夫、福井次矢、編	今日の治療指針 2012年版	医学書院	東京	2012	印刷中

<u>Toyoda K</u>	Anterior cerebral artery and Heubner's artery territory infarction	Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Bogousslavsky J, eds	Manifestations of Stroke (FRONTIERS OF NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE)	Karger	Basel	2012	pp120-122
<u>中川原讓二</u>	脳出血	横田千津子ら	病気と薬パーフェクトBOOK 2011 (薬局増刊号)	南山堂	東京	2011	906-910
<u>吉村壮平、緒方利安、岡田 靖</u>	経静脈的血栓溶解療法(rt-PA)の実際	田中耕太郎、高嶋修太郎	必携 脳卒中ハンドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2011	388-394
<u>長束一行</u>	脳卒中	小川龍・島崎修次・飯野靖彦・五十嵐隆・福島亮治	経静脈治療オーダーマニュアル	メディカルレビュー社	大阪	2011	164-177

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujimoto S, <u>Toyoda K</u> , Jinnouchi J, Yasaka M, Kitazono T, <u>Okada Y</u>	Differences in Diffusion-Weighted Image and Transesophageal Echocardiographical Findings in Cardiogenic, Paradoxical and Aortogenic Brain Embolism.	Cerebrovasc Dis.	32(2)	148-154	2011
Kawano H, Yamamoto H, Miyata S, Izumi M, Hirano T, Toratani N, Kakutani I, Sheppard JA, Warkentin TE, Kada A, Sato S, Okamoto S, Nagatsuka K, Naritomi H, <u>Toyoda K</u> , Uchino M, Minematsu K.	Prospective multicentre cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischaemic stroke patients.	Br J Haematol.	154(3)	378-386	2011
<u>Koga M</u> , <u>Kimura K</u> , Shibazaki K, <u>Shiokawa Y</u> , <u>Nakagawara J</u> , <u>Furui E</u> , <u>Yamagami H</u> , <u>Okada Y</u> , <u>Hasegawa Y</u> , <u>Kario K</u> , <u>Okuda S</u> , <u>Naganuma M</u> , <u>Nezu T</u> , <u>Maeda K</u> , <u>Minematsu K</u> , <u>Toyoda K</u>	CHADS2 score is associated with 3-month clinical outcomes after intravenous rt-PA therapy in stroke patients with atrial fibrillation: SAMURAI rt-PA Registry.	J Neurol Sci	306(1-2)	49-53	2011
<u>Koga M</u> , <u>Toyoda K</u> , Nakashima T, Hyun B-H, Uehara T, Yokota C, <u>Nagatsuka K</u> , <u>Minematsu K</u>	Carotid duplex ultrasonography can predict safety and outcome of intravenous rt-PA therapy for hyperacute stroke.	J Stroke Cerebrovasc Dis	20	24-29	2011
Mori M, Yamamoto H, <u>Koga M</u> , Okatsu H, Shono Y, <u>Toyoda K</u> , Fukuda K, Iihara K, Yamada N, Minematsu K	Hyoid bone compression induced repetitive occlusion and recanalization of the internal carotid artery in a patient with ipsilateral brain and retinal ischemia.	Arch Neurol	68	258-259	2011
Naganuma M, <u>Koga M</u> , <u>Shiokawa Y</u> , <u>Nakagawara J</u> , <u>Furui E</u> , <u>Kimura K</u> , <u>Yamagami H</u> , <u>Okada Y</u> , <u>Hasegawa Y</u> , <u>Kario K</u> , <u>Okuda S</u> , <u>Nishiyama K</u> , <u>Minematsu K</u> , <u>Toyoda K</u>	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) Study.	Cerebrovasc Dis	31	123-129	2011
Naganuma M, Mori M, Nezu T, Makihara N, <u>Koga M</u> , <u>Okada Y</u> , <u>Minematsu K</u> , <u>Toyoda K</u> on behalf of the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators	Intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for stroke patients receiving maintenance hemodialysis: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry.	Eur Neurol	66(1):	37-41	2011