

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

原著論文

1. Koga M, Toyoda K, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Osaki M, Miyagi T, Endo K, Nagatsuka K, Minematsu K; for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Systolic blood pressure lowering to 160mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage study). *J Hypertens*. 2012; 30:2357-2364.

学会発表

1. Koga M, Toyoda K and SAMURAI-ICH Study Investigators. Is systolic blood pressure lowering to ≤ 160 mmHg for acute intracerebral hemorrhage safe? World Stroke Congress 2012, Brasilia, Brazil, Oct 2012

雑誌

1. 古賀政利. 脳出血急性期の降圧 : SAMURAI-ICH 研究. 血圧 2013、印刷中

2. 古賀政利. 急性期脳出血の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 (SAMURAI-ICH 研究). 分子脳血管病 2013、印刷中
3. 古賀政利. 脳出血 - 「血圧を下げる」の根拠がわかる! *Brain Nursing* 2013、印刷中

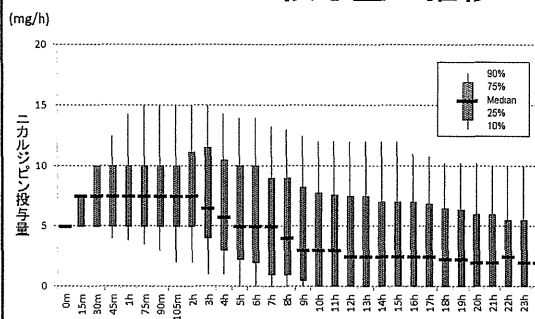
H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ニカルジピン静注薬投与量
に関する検討
SAMURAI-ICH研究

古賀政利、有廣昇司
国立循環器病研究センター
脳卒中集中治療科

ニカルジピン投与量の推移



ニカルジピン投与量

- 平均 5.20 ± 4.17 mg/h
- 中央値 3.89 mg/h (IQR $1.86-7.90$)
- 最大投与量平均 9.10 ± 4.20 mg/h
- 最小投与量平均 2.11 ± 2.41 mg/h
- 24時間総投与量平均 122.5 ± 99.9 mg/day
- 24時間総投与量中央値 87.1 mg/day (IQR $43-188$)

体重補正ニカルジピン投与量

- 平均 0.082 ± 0.062 mg/kg/h
- 中央値 0.065 mg/kg/h (IQR $0.034-0.118$)
- 最大投与量平均 0.150 ± 0.064 mg/kg/h
- 最小投与量平均 0.033 ± 0.038 mg/kg/h
- 24時間総投与量平均 1.94 ± 1.48 mg/kg/day
- 24時間総投与量中央値 1.55 mg/kg/day (IQR $0.81-2.83$)

ニカルジピン最大投与量

体重補正ニカルジピン最大投与量と
背景因子

		p
年齢	$r = -0.08952$	0.1952
性別	男 0.155 ± 0.067 mg/kg/h 女 0.142 ± 0.058 mg/kg/h	0.1712
O to T time	-0.11728	0.0893

体重補正ニカルジピン最大投与量と バイタルサイン

	r	P
治療前SBP	0.171338	0.0127
治療前DBP	0.134928	0.0503

体重補正ニカルジピン最大投与量と 血液検査

		P
皮膚下出血	あり0.119±0.037 / なし0.152±0.005	0.0117
入院時APTT	r=0.210986	0.0021
Alb	r=-0.13108	0.0573
Ch-E	r=-0.12199	0.0770

体重補正ニカルジピン最大投与量の規定因子 重回帰分析

	偏回帰係数	p
入院時APTT(秒)	0.0035591	0.0042

性、年齢および高血圧、入院時DBP以外のp<0.1の因子で
ステップワイズ変数減少法で解析

ニカルジピン総投与量

体重補正ニカルジピン総投与量と 背景因子

		P
年齢	r=-0.27482	<0.0001
性別	男2.32±1.59mg/kg/h / 女1.36±1.05mg/kg/h	<0.0001
身長	r=0.3285	<0.0001
飲酒	あり2.25±1.63 / なし1.84±1.41	0.0818
喫煙	あり2.45±1.71 / なし1.72±1.30	0.0033
O to T time	r=-0.11656	0.0936

24時間以内に手術を受けた6例中3例はニカルジピン総投与量不明で除外

体重補正ニカルジピン総投与量と バイタルサイン

	r	P
治療前SBP	0.158742	0.0220
治療前DBP	0.231135	0.0008
治療前体温	0.119133	0.0865

24時間以内に手術を受けた6例中3例はニカルジピン総投与量不明で除外

体重補正ニカルジピン総投与量と血液検査

		p
皮膚下出血	あり0.97±0.95 なし2.00±1.48	0.0187
入院時γ-GTP	r=0.206723	0.0027
入院時Cr	r=0.150637	0.0299
入院時WBC	r=0.144292	0.0376
入院時APTT	r=0.186572	0.0070

24時間以内に手術を受けた6例中3例はニカルジピン総投与量不明で除外

体重補正ニカルジピン総投与量の規定因子重回帰分析

	偏回帰係数	p
男性	0.3421405	0.0034
年齢(10歳毎)	-0.296377	0.0023
治療前SBP(10mmHg毎)	0.1832377	0.0076
入院時γ-GTP(1 IU/毎)	0.0024237	0.0682
入院時Cr(1mg/dl毎)	0.1354191	0.0446
入院時APTT(1秒毎)	0.0807817	0.0044

24時間以内に手術を受けた6例中3例はニカルジピン総投与量不明で除外
入院時DBP以外のすべての因子でステップワイス変数減少法で解析

ニカルジピン投与量と転帰

体重補正ニカルジピン最大投与量と評価項目

	あり	なし	p
早期神経症候増悪	0.188±0.081	0.147±0.061	0.0098
血腫拡大>33%	0.167±0.103	0.146±0.052	0.0800
mRS4-6	0.153±0.075	0.148±0.055	0.6035

ニカルジピン中止が必要なSAEやmRS6は症例が少ないため信頼できる解析ができない

体重補正ニカルジピン最大投与量と神経所見増悪多変量解析

	オッズ比	95%信頼区間	p
治療前PR(10拍増加毎)	1.573535	1.149799-2.193104	0.0047
体重補正ニカルジピン最大投与量(0.01mg/kg/h増加毎)	1.085491	1.013718-1.16293	0.0199

性、年齢、治療前PR、体重補正ニカルジピン平均投与量を強制投入

体重補正ニカルジピン総投与量と評価項目

	あり	なし	p
早期神経症候増悪	2.71±2.19	1.89±1.46	0.0430
血腫拡大>33%	2.05±0.26	1.92±1.38	0.6400
mRS4-6	1.94±1.58	1.94±1.41	0.9890

24時間以内に手術を受けた6例中3例はニカルジピン総投与量不明で除外
ニカルジピン中止が必要なSAEやmRS6は症例が少ないため信頼できる解析ができない

体重補正ニカルジピン総投与量と神経所見増悪
多変量解析

	オッズ比	95%信頼区間	p
治療前PR (10拍増加毎)	1.581458	1.129323-2.254463	0.0079
体重補正ニカルジピン総投与量 (1mg/kg/day増加毎)	1.449728	1.024803-2.05211	0.0364

性、年齢、治療前PR、体重補正ニカルジピン総投与量を強制投入

まとめ

- 体重補正ニカルジピン平均投与量 0.082 ± 0.062 mg/kg/h
- 体重補正ニカルジピン最大投与量 0.150 ± 0.064 mg/kg/h
- 体重補正ニカルジピン総投与量 1.94 ± 1.48 mg/kg/day
- 年齢、BMI、入院時APTTが体重補正ニカルジピン最大投与量に関連
- 男性、年齢、治療前SBP高値、入院時Cr、入院時APTTが体重補正ニカルジピン総投与量に関連
- 体重補正ニカルジピン最大投与量、体重補正総投与量は独立して早期神経症候増悪に関連したが、血腫拡大や転帰不良には関連なかった

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

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。約半世紀、経口抗凝固薬としてはワルファリンしか選択肢がなかったが、2011年のダビガトランに続き、2012年にはリバーロキサバンならびにアピキサバンも国内承認された。転換期を迎えた脳卒中診療における抗凝固療法の実態を把握するために、「NVAF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2011年より多施設共同研究を開始し、本年度末時点で630例の登録が行われた。2013年12月までに1000例超の登録を目標とし、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、同年12月にはXa阻害薬アピキサバンも承認され、新規抗凝固薬（NOAC）の選択肢は一気に拡大した。

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

国内専門施設で構成された本研究（SAMURAI-NVAF）グループに発症7日以内に入院したNVAFを有する急性期脳梗塞・TIA症例についてWebシステムを用いて前向きに抗凝固療法の選択内容を中心に、以下の調査項目を登録する。3か月後、1年後、2年後まで追跡を行い、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）発症時についても登録する。

・基本情報：

年齢、性別、身長・体重、受診時血圧、脈拍、入院前mRS

・NVAFの特徴：

初発／既往、持続性／発作性

・背景因子：

高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙、飲酒、肝機能・腎機能障害、抗血栓薬服用歴、

（リスクスコア）CHADS₂、CHA₂DS₂-VASc、HAS-BLED

・診断、重症度：

病型、頭部CT/MRI（分布、サイズ、出血性変化、etc）、NIHSS（入院時、7日後）

・急性期治療内容：

抗凝固療法の選択内容、開始時期、投与量

・退院時転帰：

mRS、血圧、抗凝固療法の選択内容、投与量

・虚血・出血イベントの有無：

入院中、追跡期間（3ヶ月後、1年後、2年後）
虚血イベント

頭蓋内（○脳梗塞○TIA○CEA

○脳血管内治療 [CASを含む]）

頭蓋外（○急性冠症候群またはPCI

○他臓器への塞栓症○大動脈瘤破裂、

大動脈解離、または大動脈への手術、

血管内治療○末梢動脈硬化性疾患への手術・血管内治療○症候性深部静脈血栓症/肺

塞栓症○その他の虚血イベント）

出血イベント（ISTH分類に準ずる）

頭蓋内（○脳出血○くも膜下出血

○その他の出血性脳卒中）、

頭蓋外（○髄腔内○眼内○後腹膜

○関節内○心膜周囲○筋区画症候群を伴う

筋肉内出血○2g/dl以上のHb低下

○4.5U以上の輸血○その他）

上記を満たさないが、抗血栓療法の中断を余儀なくされた出血

（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

今年度新たに2施設（東海大学神経内科，北里大学神経内科）が参加となり研究グループは17施設となった。

本年度は研究2年目にあたり，第37回日本脳卒中学会総会（福岡，2012年4月）で本研究の研究デザインについての発表に続き，Asian Pacific Stroke Conference 2012 (Tokyo, 2012.9) において study design とともに enrollment status (8月27日時点 320例) について発表を行った。

その後も，班会議や電子メールでの連絡を通じて参加施設への協力を依頼し，2012年12月時点で退院時までの入力完了した394例についての中間報告を第38回日本脳卒中学会総会（東京，2013年3月）で発表した。

・基本情報：

年齢 78.0±9.8歳 女性 178例 (45%)
 血圧 155/87mmHg 脈拍 85bpm
 入院前 mRS 中央値 0 [0-1]

・NVAF の特徴：

初発 36%/既往 64%
 持続性 34%/発作性 66%

・背景因子：

高血圧 69%，糖尿病 24%，脂質異常 32%，喫煙（現在喫煙 16%，禁煙 24%），飲酒 20%，肝機能異常 2%，腎機能異常 6%，

抗血栓薬服用歴：抗凝固薬 36%（うちワルファリン 93%），抗血小板薬 26%（うちアスピリン 87%）脳卒中・TIA 29%

（リスクスコア）

CHADS₂ 中央値 2 [1-3]
 CHA₂DS₂-VASc 中央値 4 [3-5]
 HAS-BLED 中央値 2 [2-3]

・診断，重症度：

病型：脳梗塞 96% TIA 4%
 病巣：IC系 77% VB系 14%
 両方 5% なし 4%

分布：単発 61% 多発 39%

サイズ：小（≤1.5cm）25% 中 49%
 大（血管支配領域≥33%）26%

出血性変化：入院時 6% 入院7日後 27%

NIHSS：入院時 中央値 8 [3-19]

入院7日後 中央値 3 [1-15]

・急性期治療内容：

rt-PA 18% エダラボン 73%

血管内/外科治療 8%

ヘパリン 78%

（使用法：量固定 69% APTT 調整 31%）

・退院時転帰：

mRS 中央値 3 [1-4]

在院日数 中央値 23 [15-33]

抗凝固薬 95%

ワルファリン 73% ダビガトラン 23%

リバーロキサバン 4%

抗血小板薬 12%（うちアスピリン 71%）

死亡 2.5%（10例：脳梗塞 5例）

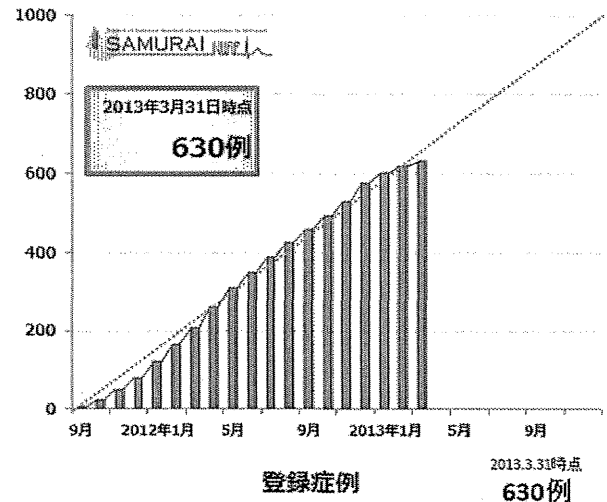
・虚血・出血イベントの有無：

虚血イベント 4%（15例）

頭蓋内（脳梗塞 7，TIA 2，血管内治療 1）

出血イベント 2%（6例）

2013年3月末時点で630例と目標症例数の約3分の2まで登録例が到達した



登録症例		2013.3.31時点 630例	
施設名	例	施設名	例
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	138	みやぎ県南中核病院	29
同 脳神経内科	61	熊本赤十字病院	28
		聖マリアンナ医科大学	18
神戸市立医療センター 中央市民病院	99	東海大学	15
川崎医科大学	59	NHO名古屋医療センター	13
杏林大学	50	広南病院	11
NHO九州医療センター	38	トヨタ記念病院	5
中村記念病院	32	脳神経センター 大田記念病院	2
京都第二赤十字病院	32	自治医科大学・北里大学・ NHO鹿児島医療センター	

当センター脳血管内科・脳卒中集中治療科は2011年9月1日より登録開始し，2013年3月31日現在，登録症例数は138例（ワルファリン 83例，ダビガトラン 34例，リバーロキサバン 13例），3ヶ月転帰，1年後転帰を確認したのはそれぞれ126例（死亡12例），62例（死亡4例）である。

D. 考察

今回の中間解析により，本研究レジストリーの特徴についても明らかとなってきた。

発症前，発症後 CHADS₂ スコアを，既報の国際大規模試験ならびに本邦の報告と比較してみ

ると、登録後に相当する発症後の集団は、いずれの報告よりも CHADS₂ 3 点以上の割合が高く、かなりのハイリスク集団で構成されていることが判明した。

CHADS ₂	n	0-1	2	3-6
発症前 (-/W/D/R)	394 (254/139/9/1)	28%	31%	41%
発症後 (-/W/D/R)	384 (19/266/94/15)	0	9%	91%
RE-LY (D220/D300/W)	18113 (6815/6876/6222)	32%	36%	32%
ROCKET AF (R200r15/W)	14264 (7131/7133)	0	13%	87%
ARISTOTLE (A100r5/W)	18201 (9120/9081)	34%	36%	30%
RELY Japanese (D220/300/W)	326 (107/111/108)	31%	34%	35%
J-ROCKET AF (R150r10/W)	1278 (639/639)	0	17%	83%
ARISTOTLE-J (A10/A5/W)	222 (74/74/74)	44%	29%	27%

脳梗塞・TIA 発症前の抗凝固薬の服用頻度については、脳卒中データバンク 2009 からの報告より高く、一次・二次予防としての抗凝固療法の重要性について経年的に認識されていることが推測される一方、既知の NVAF においても約 3 割が抗血栓薬未服用である現状も明らかとなった。急性期転帰については、母集団が異なり単純な比較はできないものの、脳梗塞再発や死亡の割合がデータバンク 2009 の報告よりも低かった。観察研究ながら同意取得を前提としている施設も多く、重症例での登録が少なくなっている可能性も推測される。

脳梗塞・TIA発症前の 抗血栓薬服用頻度	SAMURAI N-VAF		脳卒中データバンク 2009
	全体 (394例)	既知NVAF (254例)	NVAF (5902例)
抗凝固薬	39%	53%	15%
抗血小板薬	26%	26%	19%
併用	6.9%	9.5%	4.2%
なし	45%	31%	47% 不明15%

急性期転帰

(心原性脳塞栓症8417例)

年齢 (歳)	78.0±9.8	75.0±11.2
女性	45%	45%
入院時NIHSS	8 [3-19]	10 [3-20]
再発	2.3% (TIA含む)	5.7%
退院時mRS	3 [1-4]	4 [1-5]
退院時死亡	2.5%	12.5%

今回の中間報告に際し、退院時抗凝固薬と在院日数に着目して検討したところ、ワルファリンの中央値 27 日に対して、ダビガトランとリバーロキサバンを一括した NOAC 群は 16 日と短かった。NOAC の選択関連因子を検討すると、概して神経症状や画像所見の軽症例に選択されていることが判明した。ただし、入院時の重症度を補正しても、やはり 3 日程度の在院日数の短縮が確認された。軽症例ではヘパリンにかわり、発症早期より NOAC が積極的に選択されることで在院日数の

短縮が期待され、今後、診療体制のパラダイムシフトも予感させる。

日本人は疫学的に頭蓋内出血をきたしやすく、本邦独自の資料を収集すべきであり、NOAC 服用中の虚血・出血イベント発症率の調査やその対応も重要である。本研究成果を発信することで本邦の脳卒中診療、また、その指針作成に貴重なエビデンスを提供できるものと考えている。

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

・有廣昇司, 古賀政利, 豊田一則, SAMURAI 研究班: 非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・TIA 患者への多施設共同観察研究-SAMURAI-NVAF-研究デザイン
第 37 回日本脳卒中学会, 2012 年 4 月 26-28 日, 福岡

・Arihiro S, Koga M, Toyoda K, and SAMURAI-NVAF study group: Design and methods of SAMURAI-NVAF Study: a prospective, multicenter, observational study on anticoagulant therapy for Japanese stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. Asia Pacific Stroke Conference 2012, Sep 8-10, Tokyo, Japan

・有廣昇司, 古賀政利, 藤堂謙一, 木村和美, 塩川芳昭, 山上宏, 岡田靖, 望月廣, 上山憲司, 永金義成, 奥田聡, 古井英介, 寺崎修司, 伊藤泰広, 瀧澤俊也, 長谷川泰弘, 高松和弘, 中島隆宏, 荻尾七臣, 佐藤祥一郎, 峰松一夫, 豊田一則. SAMURAI-NVAF 研究班: 非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・TIA 患者の多施設共同前向き観察研究-SAMURAI-NVAF Study- 中間報告
第 38 回日本脳卒中学会, 2013 年 3 月 21-23 日, 東京

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

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病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」
分担研究報告書

新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究

多施設共同前向き観察研究の経過報告

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

新規抗凝固薬（ダビガトラン，リバーロキサバン）服用患者の重症出血合併症に対して，プロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療の効果が期待されるが，この治療の有効性，安全性は明らかでない．本研究班では，新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症に対し，プロトロンビン複合体製剤の投与を受けた患者の観察研究を立案し，今年度より登録を開始した．本研究の主任および分担研究者の所属施設，研究協力施設において，2014年3月までの登録を行う．全体で60例の登録を目指している．

A. 研究目的

前述のダビガトラン，リバーロキサバンに加えて，下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制の適応で2011年にXa阻害薬エドキサバンが薬事承認され，また2012年末には非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における虚血性脳卒中と全身塞栓症の発症抑制の適応でアピキサバンも薬事承認された．これらの新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する迅速中和治療は，いまだ確立していない．ワルファリンにおける中和治療として汎用される血液製剤を用いた止血治療の，新規抗凝固薬関連出血への効果を解明するために，治療を受けた患者の観察研究を行う．

B. 研究方法

ダビガトランやリバーロキサバン内服中に発症した重症出血合併症に対して，プロトロンビン複合体製剤（PCC製剤）を用いて止血治療を受けた全患者を対象に，研究参加10施設と班友8施設で観察研究を行う．

対象は，下記1および2を満たす，または3を満たす患者である．

1. 重要な部位または臓器における症候性出血（頭蓋内，髄腔内，眼内，後腹膜，関節内，心膜，コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血），Hb 2 g/dL以上の低下をもたらす出血，全血または赤血球4.5U以上の輸血に至る出血．
2. APTT \geq 40秒（ダビガトランの場合）
3. 上記1，2を満たさないが，診療を担当する医師が迅速な止血治療が必要と判断した場合．

除外基準は，担当医が，PCC製剤の使用を不適切と判断した場合，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である．

より適切な指針が発表されるまでは，PPSB-HT「ニチャク」原則として1000単位を単回静注投与する．

研究責任者から各研究者に，調査票を電子媒体で配布する．各研究者は，所属施設の対象症例のデータを登録後に中央事務局に郵送で返却する．調査項目は，以下の通りである．

- 性別・年齢
- 新規抗凝固薬服用の原因疾患（NVAF，NVAF以外）
- 他の抗血栓薬服用歴
- 動脈硬化危険因子（高血圧症，糖尿病），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），嗜好（飲酒）など
- 上記諸因子より算出可能な塞栓症および出血リスクスコア：CHADS₂，CHA₂DS₂-VASc，HAS-BLED
- 新規抗凝固薬服用量，服用期間，最終服薬時刻
- 出血イベントの内容（ISTH分類に従って）
- 出血イベントが脳出血であった場合：重症度（NIHSS），血腫部位，血腫量
- 入院時生理学的所見（血圧など）
- 入院時およびプロトロンビン複合体投与後の血液検査所見（凝血学的マーカー，血算，腎機能，肝機能など）
- プロトロンビン複合体の投与時刻，投与量
- プロトロンビン複合体投与後の有害事象：血栓塞栓症，アナフィラキシー様症状，播種性血管内凝固症候群，発熱，顔面紅潮，蕁麻疹，悪寒，腰痛など

- プロトロンビン複合体投与後の生理学的検査所見：心エコー，下肢静脈エコーなど
- 出血イベントの転帰（脳出血の場合は24時間後の血腫量など）

（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。調査票は研究責任者によって管理され，個人情報厳守する。

C. 研究結果

2013年3月末日の時点で5例が登録されている。ダビガトラン内服中の慢性硬膜下血腫（2例），ダビガトラン内服中の脳出血（1例），ダビガトラン内服中のくも膜下出血（1例），リバーロキサバン内服中の脳出血（1例）である。このうち、ダビガトラン内服中の慢性硬膜下血腫の1例と、リバーロキサバン内服中の脳出血の1例の計2例が、PCC製剤による中和治療を受けた。他の3例には中和治療が施行されなかった。

中和治療を受けた脳出血の症例を提示する。患者は、71歳の男性で、主訴は左上下肢の脱力である。既往に脳梗塞、高血圧、糖尿病がある。10ヵ月前より近医でダビガトラン220mgが開始されたが3ヵ月前に脳梗塞を再発、ダビガトランからリバーロキサバン15mgに変更され、シロスタゾールが追加された。朝食後に通常通りリバーロキサバンを内服し、午後5時頃から左上下肢の脱力が出現したため、発症から1時間10分で来院した。左半側空間無視、眼球右共同偏倚、右中枢性顔面麻痺、構音障害、左片麻痺、左半身感覚脱失をみとめ、NIHSSスコアは16であった。頭部CTで右視床に約5.7mLの出血あり、発症から2時間後にPPSB1000単位を静注した。以後血腫の拡大なく経過し、第27病日にリハビリテーション目的に転院した。

中和治療を受けた慢性硬膜下血腫の症例は、PCC製剤投与後に穿頭術を受け、合併症なく経過した。

今後、他の新規抗凝固薬に関連した重症出血合併症への中和治療についても、観察研究を行う予定である。

D. 考察

今年度は研究初年度にあたり、3月末時点では登録症例は3例にとどまっている。

2013年5月からは、ダビガトランに続き、リバーロキサバンの長期処方制限が解除される予定である。今後、エドキサバン、アピキサバンも含めた、新規抗凝固薬服用患者の増加が予想され、それに伴う出血合併症の増加も懸念される。PCC製剤治療を受けた例の臨床経過や治療成績を集積して、この治療の有効性、安全性を綿密に検討し、今後の止血治療指針を策定する上での資料としたい。

E. 結論

新規抗凝固薬服用患者の重症出血合併症へのPCC製剤の効果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

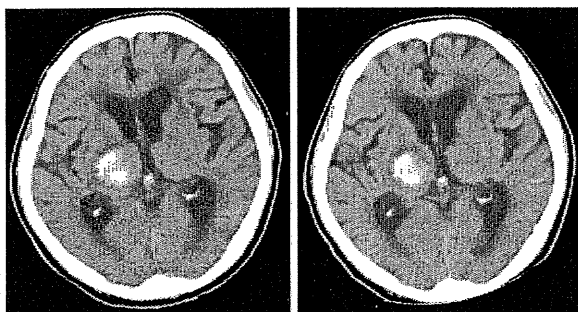
1. 学会発表
2. 論文発表

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

症例（リバーロキサバン内服中の脳出血）

- 発症から5時間後（PPSB投与3時間後）の血腫増大なし



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
研究協力者 大崎正登 (国立循環器病研究センター 脳血管内科)

研究要旨

【目的】ワルファリン内服中発症の脳出血(WF 関連 ICH)に対する抗凝固療法補正および再開の実態と、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 1 年以内の合併症、1 年後 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。1 年後まで追跡できた 50 例のうち、出血性合併症は 5 例 (10%) に生じ (脳出血再発 3 例、消化管出血 2 例)、うち 4 例は抗凝固療法再開後であった。血栓・塞栓性合併症は症候性を 6 例 (脳梗塞 4 例、肺塞栓症 1 例、末梢動脈塞栓症 1 例)、無症候性を 5 例 (下肢静脈血栓症 3 例、心内血栓 2 例) に生じ、うち 4 例は抗凝固療法再開後であった。1 年後の転帰不良 (mRS5-6) は 15 例 (30%) で、多変量解析では、入院時 NIHSS (1 点毎、OR 1.14、95%CI 1.04-1.29、 $P=0.002$)、症候性血栓・塞栓性合併症 (OR 9.82、95%CI 1.11-128.6、 $P=0.039$) が転帰不良に独立して関連したが、出血性合併症 (OR 2.40、95%CI 0.13-54.6、 $P=0.549$) は関連がなかった。

【結論】WF 内服中に発症した脳出血の 85% で INR 補正が行われ、全体の約 30% で WF は再開されなかった。発症 1 年間に出血性合併症は 10% に、血栓・塞栓性合併症は 22% に発生した。経過中の症候性血栓・塞栓性合併症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生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適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

抛、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(49%)、血液製剤投与(単独・併用問わず)21例(36%)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, $P=0.017$)。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を認めた。1年後まで追跡できた50例では、出血性合併症は5例(10%)に生じ(脳出血再発3例、消化管出血2例)、うち4例は抗凝固療法再開後であった。一方、血栓・塞栓性合併症は症候性を6例(脳梗塞4例、肺塞栓症1例、末梢動脈塞栓症1例)、無症候性を5例(下肢静脈血栓症3例、心内血栓2例)に生じ、うち4例は抗凝固療法再開後に生じたもので、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。1年後の転帰不良(mRS5-6)は15例(30%)で、多変量解析では、入院時NIHSS(1点毎、OR 1.14、95%CI 1.04-1.29、 $P=0.002$)、症候性血栓・塞栓性合併症(OR 9.82、95%CI 1.11-128.6、 $P=0.039$)が転帰不良に独立して関連していたが、出血性合併症(OR 2.40、95%CI 0.13-54.6、 $P=0.549$)は関連していなかった。

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中もしくは再開後早期に発症しており、また、症候性の血栓塞栓性合併症が転帰不良に関連していたことから、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、凝固療法再開後の出血性合併症も10%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る。また、近年より我が国で使用可能となった新規抗凝固薬である抗トロンビン薬のダビガトラン、抗Xa薬のリバロキサバン、アピキサバンは各臨床試験(RE-LY、ROCKET-AF、ARISTOTLE)にて頭蓋内出血がワルファリンと比べて少ないことが証明されており、厳格なリスク管理に加えて、これらの薬剤の使い分けが抗凝固療法中の脳出血予防において重要であると考えられた。

E. 結論

WF関連ICH発症時に血液製剤によるINR補正は必ずしも多くなかった。全体の3割でWFは再開されなかった。発症1年間に出血性合併症は10%に、血栓・塞栓性合併症は22%に発生した。経過中の症候性血栓・塞栓性合併症は転帰不良に独立して関連した。

F. 健康危険情報

なし

G. 発表予定

1. 大崎正登、古賀政利、前田恒一郎、長谷川泰弘、中川原讓二、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
3. 大崎正登、古賀政利、前田亘一郎、長谷川泰弘、中川原讓二、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、山上宏、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54回日本神経学会学術大会、2013年5月29日-6月1日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Toyoda K</u>	Anterior cerebral artery and Heubner's artery territory infarction.	Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Bogousslavsky J	Manifestations of Stroke, Frontiers of Neurology and Neuroscience	Karger	Basel	2012	120-122
<u>豊田一則</u>	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	今日の治療指針 2012年版	医学書院	東京	2012	753-754
<u>豊田一則</u>	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	神経疾患最新の治療 2012-2014	南江堂	東京	2012	
-	-	Toyoda K	Brain, Stroke and Kidney	Karger	Basel	2013	
-	-	豊田一則	心原性脳塞栓症と経口抗凝固薬	フジメディカル出版	大阪	2013	
-	-	飯原弘二、豊田一則、長東一行、伊藤文代（監修）	脳神経病棟 ドクターコールのタイミングと伝え方。	メディカ出版	大阪	2013	
<u>豊田一則</u>	rt-PA静注療法	峰松一夫・横田千晶	脳卒中レジデントマニュアル改訂2版	中外医学社	東京	2013	30-34
<u>上原敏志、豊田一則</u>	心原性脳塞栓症	水澤英洋,他	今日の神経疾患治療指針 2版	医学書院	東京	2013	246-251

小林潤平、 <u>豊田一則</u>	TIA診療における心臓と全身血管の評価の意義	峰松一夫・上原敏志	TIA急性期医療の実際	診断と治療社	東京	2013	83-88
野口明男、 <u>塩川芳昭</u>	Orbitozygomatic approach		ビジュアル脳神経外科5 頭蓋底①前頭蓋窩・眼窩・中頭蓋窩	メディカルビュー	東京	2012	86-95
丸山啓介、 <u>塩川芳昭</u>	脳の腫れ：術中および術後の対応	塩川芳昭	NS now No. 18 脳神経外科手術のトラブルシューティング	メディカルビュー	東京	2012	42-51
<u>山上 宏</u>	脳神経血管内治療患者にどのように用いるか	豊田一則	心原性脳塞栓症と経口抗凝固薬	フジメディカル出版	大阪	2013	119-130
<u>山上 宏</u>	急性期脳梗塞に対する血管内治療	峰松一夫	第2版 脳卒中レジデントマニュアル	中外医学社	東京	2013	42-49
<u>山上 宏</u>	術前の患者管理と準備	遠藤俊郎、永田 泉	頸動脈内膜剥離術プラクティス	メディカ出版	大阪	2013	88-96
<u>古賀政利</u>	服用患者に急性期再開通治療は可能か	豊田一則	心原性脳塞栓症と経口抗凝固薬—新規抗凝固薬の選び方・使い方	フジメディカル出版	大阪	2013	140-146

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Toyoda K</u> , <u>Sato S</u> , <u>Koga M</u> , <u>Yamamoto H</u> , <u>Nakagawara J</u> , <u>Furui E</u> , <u>Shiokawa Y</u> , <u>Hasegawa Y</u> , <u>Okuda S</u> , <u>Sakai N</u> , <u>Kimura K</u> , <u>Okada Y</u> , <u>Yoshimura S</u> , <u>Hoshino H</u> , <u>Uesaka Y</u> , <u>Nakashima T</u> , <u>Itoh Y</u> , <u>Ueda T</u> , <u>Nishi T</u> , <u>Gotoh J</u> , <u>Nagatsuka K</u> , <u>Arihiro S</u> , <u>Yamaguchi T</u> , <u>Minematsu K</u>	Run-up to participation in ATACH II in Japan.	J Vasc Interv Neurol,	5(supp)	1-5	2012
<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>Endo K</u> , <u>Miyagi T</u> , <u>Osaki M</u> , <u>Minematsu K</u> , <u>Toyoda K</u>	Low-dose intravenous rt-PA therapy for stroke patients outside European indications: SAMURAI rt-PA Registry	Stroke	43	253-255	2012
<u>Koga M</u> , <u>Toyoda K</u> , <u>Yamagami H</u> , <u>Okuda S</u> , <u>Okada Y</u> , <u>Kimura K</u> , <u>Shiokawa Y</u> , <u>Nakagawara J</u> , <u>Furui E</u> , <u>Hasegawa Y</u> , <u>Kario K</u> , <u>Osaki M</u> , <u>Miyagi T</u> , <u>Endo K</u> , <u>Nagatsuka K</u> , <u>Minematsu K</u> : for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators.	Systolic blood pressure lowering to 160mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage study).	J Hypertens.	30	2357-2364	2012
<u>Sato S</u> , <u>Koga M</u> , <u>Yamagami H</u> , <u>Okuda S</u> , <u>Okada Y</u> , <u>Kimura K</u> , <u>Shiokawa Y</u> , <u>Nakagawara J</u> , <u>Furui E</u> , <u>Hasegawa Y</u> , <u>Kario K</u> , <u>Arihiro S</u> , <u>Nagatsuka K</u> , <u>Minematsu K</u> , <u>Toyoda K</u> .	Conjugate Eye Deviation in Acute Intracerebral Hemorrhage: Stroke Acute Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-ICH (SAMURAI-ICH) Study.	Stroke.	43	2898-2903.	2012
<u>Maeda K</u> , <u>Koga M</u> , <u>Okada Y</u> , <u>Kimura K</u> , <u>Yamagami H</u> , <u>Okuda S</u> , <u>Hasegawa Y</u> , <u>Shiokawa Y</u> , <u>Furui E</u> , <u>Nakagawara J</u> , <u>Kario K</u> , <u>Nezu T</u> , <u>Minematsu K</u> , <u>Toyoda K</u>	Nationwide survey of neuro-specialists opinions on anticoagulant therapy after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation.	J Neurol Sci	312	82-85	2012

Makihara N, <u>Okada Y</u> , <u>Koga M</u> , <u>Shiokawa Y</u> , Nakagawara J, <u>Furui E</u> , <u>Kimura K</u> , <u>Yamagami H</u> , <u>Hasegawa Y</u> , <u>Kario K</u> , <u>Okuda S</u> , <u>Naganuma M</u> , <u>Toyoda K</u>	The effect of serum lipid levels on stroke outcome after rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA Registry.	Cerebrovasc Dis	33	240-247	2012
Suzuki R, <u>Koga M</u> , Mori M, Endo K, <u>Toyoda K</u> , Minematsu K	Visibility of the lesser sphenoid wing is an important indicator for detecting the middle cerebral artery on transcranial color-coded sonography.	Cerebrovasc Dis	33	272-279	2012
Nezu T, Yokota C, Uehara T, Yamauchi M, Fukushima K, <u>Toyoda K</u> , Matsumoto M, Iida H, Minematsu K	Acetazolamide reactivity and oxygen metabolism in lacunar patients with white matter lesions	J Cereb Blood Flow Metab	32	844-850	2012
Suzuki R, <u>Koga M</u> , <u>Toyoda K</u> , Uemura M, Nagasawa H, Yakushiji Y, Moriwaki H, Yamada N, Minematsu K	Identification of internal carotid artery dissection by transoral carotid ultrasonography.	Cerebrovasc Dis	33	369-377	2012
Endo K, <u>Koga M</u> , Sakai N, <u>Yamagami H</u> , <u>Furui E</u> , <u>Matsumoto Y</u> , <u>Shiokawa Y</u> , <u>Yoshimura S</u> , <u>Okada Y</u> , Nakagawara J, Hyogo T, <u>Hasegawa Y</u> , Nagashima H, Fujinaka T, Hyodo A, Terada T, <u>Toyoda K</u> ; for the Joint Research Group from JR-NET2 and SAMURAI Study Investigators	Stroke Outcomes of Japanese Patients with Major Cerebral Artery Occlusion in the Post-Alteplase, Pre-MERCI Era	J Stroke Cerebrovasc Dis		Epub ahead of print	2012
Kuwashiro T, <u>Toyoda K</u> , Oyama N, Kawase K, Okazaki S, Nagano K, <u>Koga M</u> , Matsuo H, Naritomi H, Minematsu K	High plasma D-dimer is a marker of deep vein thrombosis in acute stroke	J Stroke Cerebrovasc Dis	21	205-209	2012
Maeda K, <u>Toyoda K</u> , Minematsu K, Kobayashi S, for the Japan Standard Stroke Registry Study Group	Effects of sex difference on clinical features of acute ischemic stroke in Japan.	J Stroke Cerebrovasc Dis		Epub ahead of print	2012

Mori M, Naganuma M, Okada Y, Hasegawa Y, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Kario K, Okuda S, Koga M, Minematsu K, Toyoda K.	Early neurological deterioration within 24 hours after intravenous rt-PA therapy for stroke patients: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry	Cerebrovasc Dis	34	140-146	2012
Miyagi T, Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Hasegawa Y, Furui E, Kimura K, Kario K, Okuda S, Yamagami H, Okada Y, Nezu T, Maeda K, Endo K, Minematsu K, Toyoda K.	Intravenous Alteplase at 0.6 mg/kg for Acute Stroke Patients with Basilar Artery Occlusion: The Stroke Acute Management with Urgent Risk Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Recombinant Tissue Plasminogen Activator Registry.	J Stroke Cerebrovasc Dis.		Epub ahead of print	2012
Endo K, Kario K, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, Furui E, Kimura K, Hasegawa Y, Okada Y, Okuda S, Namekawa M, Miyagi T, Osaki M, Minematsu K, Toyoda K.	Impact of Early Blood Pressure Variability on Stroke Outcomes after Thrombolysis: the SAMURAI rt-PA Registry.	Stroke	44	816-818	2013
福田真弓, 古賀政利, 森真由美, 大崎正登, 長束一行, 峰松一夫, 豊田一則	rt-PA投与後の早期再発, 進行および症候性頭蓋内出血による早期神経症候増悪の検討.	脳卒中	34	47-50	2012
古賀政利, 豊田一則	脳出血内科治療の最新知見: 予防, 治療としての血圧管理.	臨床神経学	52	1110-1112	2012
古賀政利, 豊田一則	rt-PA静注療法における頭頸部血管の超音波検査.	第30回The Mt. Fuji Workshop on CVD Proceeding	30	4-7	2012
Ikemoto T, Hojo Y, Kondo H, Takahashi N, Hirose M, Nishimura Y, Katsuki T, Shimada K, Kario K.	Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases.	Heart Vessels.	27	344-351	2012
Hoshide S, Yano Y, Shimizu M, Eguchi K, Ishikawa J, Kario K.	Is home blood pressure variability itself an interventional target beyond lowering mean home blood pressure during anti-hypertensive treatment?	Hypertens Res.	35	862-866	2012

Shimizu M, Ishikawa J, Yano Y, Hoshide S, Eguchi K, Ishikawa S, Shimada K, <u>Kario K.</u>	Association between asleep blood pressure and brain natriuretic peptide during antihypertensive treatment: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study.	J Hypertens.	30	1015-1021	2012
Kabutoya T, Hoshide S, Ogata Y, Iwata T, Eguchi K, <u>Kario K.</u>	The time course of flow-mediated vasodilation and endothelial dysfunction in patients with a cardiovascular risk factor.	J Am Soc Hypertens.	6	109-116	2012
Yano Y, Hoshide S, Shimizu M, Eguchi K, Ishikawa J, Ishikawa S, Shimada K, <u>Kario K.</u>	Association of home and ambulatory blood pressure changes with changes in cardiovascular biomarkers during antihypertensive treatment.	Am J Hypertens.	25	306-312	2012
Fukutomi M, Hoshide S, Eguchi K, Watanabe T, Shimada K, <u>Kario K.</u>	Differential effects of strict blood pressure lowering by losartan/hydrochlorothiazide combination therapy and high-dose amlodipine monotherapy on microalbuminuria: the ALPHABET study.	J Am Soc Hypertens.	6	73-82	2012
Hoshide S, Parati G, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, <u>Kario K.</u>	Orthostatic hypertension: home blood pressure monitoring for detection and assessment of treatment with doxazosin.	Hypertens Res.	35	100-106	2012
Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, <u>Kario K.</u>	Combined Effect of Angiotensin II Receptor Blocker and Either a Calcium Channel Blocker or Diuretic on Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure: The Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study.	Hypertension	59	1132-1138.	2012
Eguchi K, Shimizu M, Hoshide S, Shimada K, <u>Kario K.</u>	A Bedtime Dose of ARB Was Better than a Morning Dose in Improving Baroreflex Sensitivity and Urinary Albumin Excretion-The J-TOP Study.	Clin Exp Hypertens	34	488-492	2012
Matsui Y, O'Rourke MF, Ishikawa J, Shimada K, <u>Kario K.</u>	Association of Changes in Ambulatory Arterial Stiffness Index and Pulse Wave Velocity During Antihypertensive Treatment: The J-CORE Study.	Am J Hypertens.	25	862-868	2012