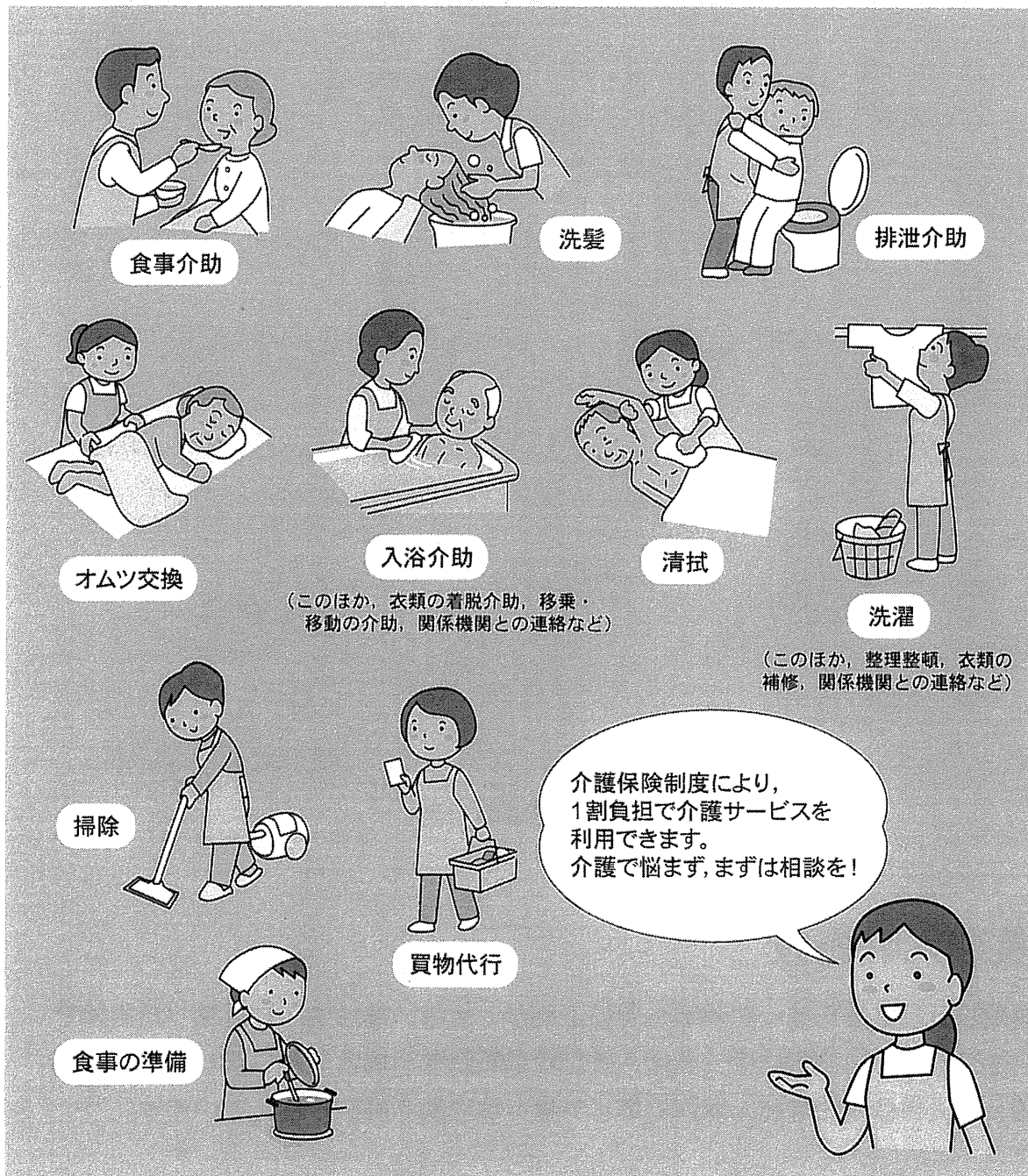


## 介護サービス（介護保険）

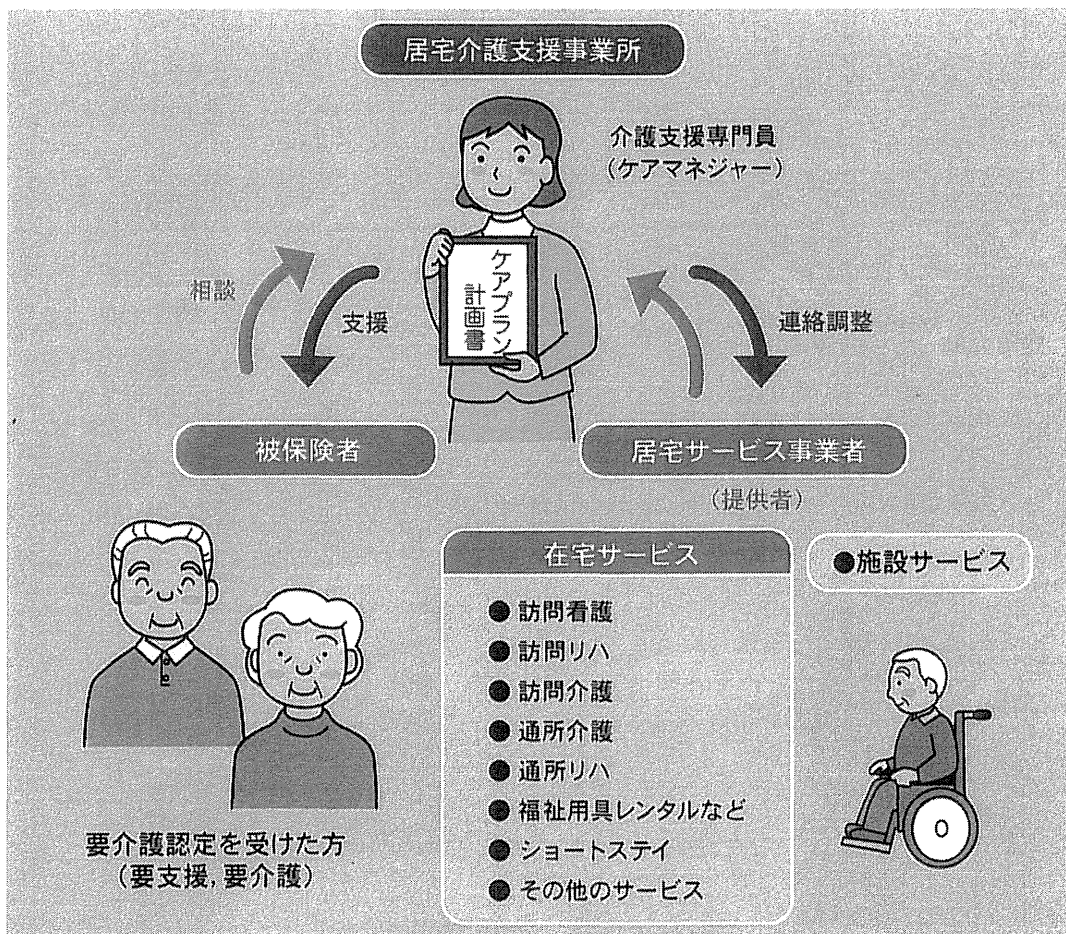
自宅での生活の手伝いやリハを提供するサービスです。介護サービスを受けるためには、まず介護認定の申請が必要です。自宅へ戻ることが決まった場合には、なるべく早く申請をしておいたほうがスムーズに家庭生活を始めることができます。ケアマネジャー（介護支援専門員；次頁参照）が認定申請の代行も行えます。



介護サービスの主な内容

## ケアマネジャー（介護支援専門員）

要介護認定がなされると、患者さんやご家族の方々と相談してケアプラン（介護計画サービス）を作成します。ケアマネジャーは在宅介護におけるリーダー的存在で、生活援助とリハなどのサービスをバランスよく計画してくれます。



ケアマネジャーの主な役割

## 長期入院施設

回復期リハ病院からすぐに自宅へ戻ることができない場合や、回復期リハ病院でのリハの適応がない場合には、長期入院施設に転院する場合があります。療養型医療施設、老人保健施設など、状況に応じて様々な形態の施設が増えています。

## 脳卒中連携パス

脳卒中連携パスは、脳卒中になった患者さんに、今後医療連携の中でどのような診療が行われていくのかを分かりやすく説明するために用いられます。患者さん用、医療者用などの種類があります。以下は患者さん用の一例です。

### 豊能圏域脳卒中地域連携診療計画書（一部省略）

お名前	
ご病名	

病期	急性期	
場所	(急性期の治療を行う病院および主治医) 病院 科 主治医	
標準的な期間	入院日	入院期間 約( )日 年 月 日
	*かかりつけ歯科医( )	
達成目標	急性期の治療、合併症の治療、再発を防ぐ為の治療を行います	
退院・転院基準	1. 脳卒中の急性期治療が終了し、全身状態が安定していること 2. 日常生活になんらかの介助を要すること 3. リハビリの継続により、日常生活動作の向上が見込めること	
治療	身体の状態に合わせ、手術、点滴、薬を服用します	
検査	状態を調べる為、採血やレントゲン、CT、MRI、頸部エコー、心エコーなどの検査があります	
リハビリ	発症早期のリハビリを行います 安静度に応じて、早期からベッドでリハビリを開始します ⇒座る、立つ、車椅子に移る練習を行います ⇒コミュニケーションをとる為の練習を行います	
食事	状態によって管や点滴から栄養をとることもあります ⇒飲み込みの状態を把握し、食事を開始します	
入浴	身体を拭きます ⇒安静度や状態によってシャワーや入浴ができるようになります ⇒部分的に手伝いながら段階的に入浴の練習をしていきます	
排泄	状態によって、管が入っていたり、ベッド上で排泄していただくことがあります ⇒状態に応じた排泄方法を考えていきます ⇒車椅子、または歩いてトイレに行きます	
日常生活機能評価	退院時( ) / 19点	
説明 連絡 相談	病気と今後の治療について説明があります	転院に関する相談、退院先の医師や看護師などと相談して退院の準備をします

※この計画は状態によって変更することがありますのでご了承ください。

説明年月日	年 月 日
患者署名	

回復期		維持期	
(回復期のリハビリを行う病院および主治医)		(在宅・療養施設)	
病院		医院・クリニック	
科 主治医		科 主治医	
転院日	入院期間 約( )ヶ月 年 月 日	初診日	年 月 日
退院日	年 月 日	*ケアマネジャー 居宅介護事業所名( )	
転帰先( )			
<ul style="list-style-type: none"> <li>機能の改善を目的とする回復期のリハビリを行います</li> <li>再発を防ぐ為の治療を行います</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>生活をしながら、機能の維持を図ります</li> <li>再発を防ぐ為の治療を行います</li> </ul>	
1. 日常生活や歩行能力の改善目標が達成された、または1ヶ月の変化がみられなくなった 2. 自宅復帰や施設入所の準備が整っていること		*かかりつけ歯科医( )	
再発予防の為の治療を継続します		再発予防の為の治療を継続します	
必要な場合には、検査を行います		身体状況に応じて検査を行います	
機能回復を目的としたリハビリを行います		必要がある場合には、維持期のリハビリを行います	
<ul style="list-style-type: none"> <li>各療法士が症状に応じてリハビリを行います</li> <li>できるだけ自分で行う生活に繋げて行く為のリハビリを行います</li> </ul>		持っている機能を保てるように、日常生活の中でリハビリを行います	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>できる限りの自立を目指します</li> <li>自立困難な場合は介助量を軽くするような方法を工夫し、練習します</li> </ul>	
退院時( ) / 19点		初診時( ) / 19点	
<ul style="list-style-type: none"> <li>今後のリハビリ・治療について説明があります</li> <li>介護保険などの説明があります</li> </ul>		今後の治療について、担当医から説明があります	

豊能圏域脳卒中地域連携クリティカルパス検討会

(長束 一行)

# 頸動脈超音波検査

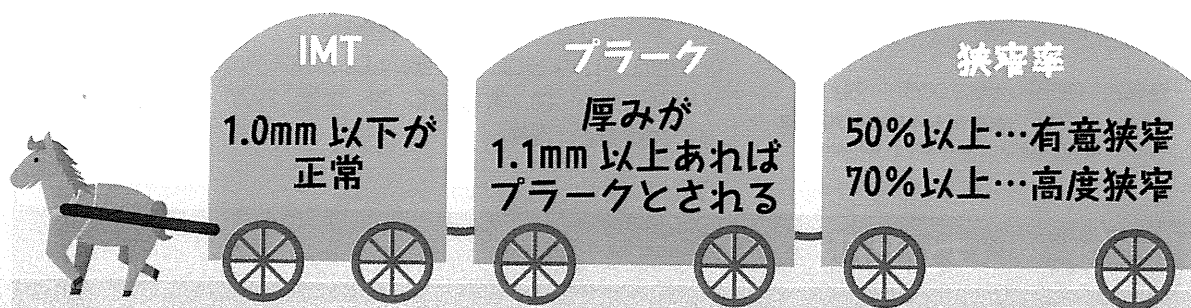


## この検査でわかること

頸動脈は体表から浅いところに位置するため、超音波検査により0.1mmという精度で詳細な情報が簡便に得られます。初期の動脈硬化は内中膜厚(Intima-media thickness: IMT)を計測することにより評価が可能で、より高度になるとプラークの出現、狭窄と、初期から高度の動脈硬化まで評価することが可能です。また、頸動脈は全身の動脈硬化を反映するために、頸動脈超音波検査を行うことにより動脈硬化進展の程度を推測することが可能です。頸動脈狭窄症は直接脳梗塞の原因ともなるために、脳梗塞の病型分類、治療方針の決定にも欠かすことのできない検査です。

## 基準値・目標値・指標

- **IMT (内中膜厚)**  
1.0mm 以下が正常とされる(図1)。
- **プラーク**  
1.1mm 以上の厚みがあればプラークとされる。定量化にはいろいろな方法があるが、プラークスコアもよく用いられている(図2)。
- **狭窄率**  
計測法としては、面積狭窄率、径の計測による方法(NASCET法、ECST法)(図3)、狭窄直後の最大収縮期血流速度で推定する方法がある。通常50%以上の狭窄を有意狭窄、70%以上を高度狭窄としている。



長束一行 ながつか かずゆき (〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)  
 ■国立循環器病研究センター病院 脳神経内科 部長

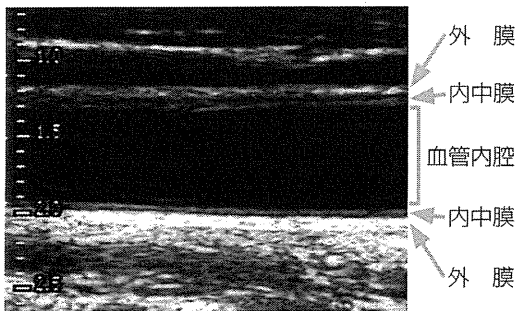


図1 ● IMT 画像の例

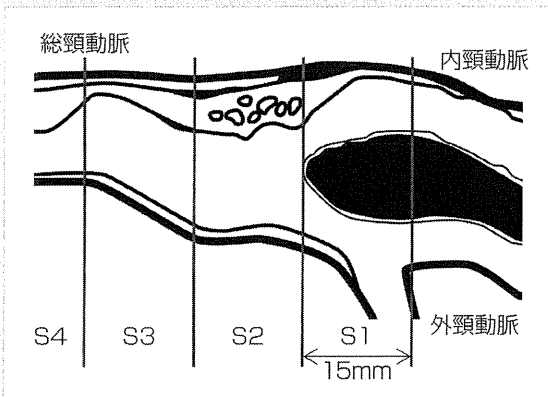


図2 ● プラークスコア

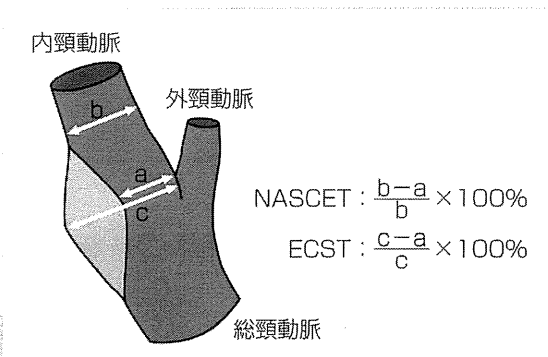


図3 ● 径計測による狭窄率



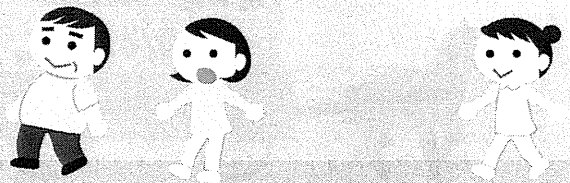
## 測定・結果のポイント

IMTの肥厚が「もっとも初期の動脈硬化変化」とされていて、動脈硬化の危険因子に対して治療を行います。高度狭窄が認められた場合には、症候性（過去6か月以内に頸動脈狭窄が原因で minor stroke、または TIA [一過性脳虚血発作] を生じたもの）では、NASCET法で70%以上の狭窄があった場合、血栓内膜剝離術の適応があります。

無症候性の場合には、大規模試験の結果からは NASCET法で60%以上で血栓内膜剝離術を施行したほうが脳梗塞の発症を予防できるとされていますが、最近では内科治療も進歩してきたので、意見が分かれています。

### 文献

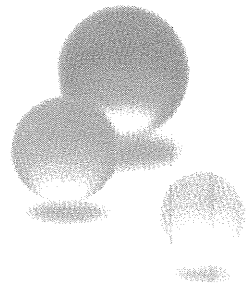
- 1) 長束一行ほか. 頸部血管超音波検査ガイドライン. Neurosonology. 19(2), 2006, 49-67.



# 脳梗塞に対する抗血栓療法

長束 一行

NAGATSUKA Kazuyuki



脳梗塞の抗血栓療法は、まず脳梗塞の病型分類を行い、その発症機序に応じた薬剤を選択していくことが重要である。心原性脳塞栓症には抗凝固療法が第一選択であり、非弁膜性心房細動を有する場合にはワルファリン以外の新規抗凝固薬も登場し、選択肢が増えた。抗血小板薬として主に使用されているものは、アスピリン、チエノピリジン誘導体、シロスタゾールであるが、アスピリンは歴史も古く、多くのエビデンスがある。チエノピリジン誘導体は現在わが国ではクロピドグレルが主流であるが、クロピドグレル抵抗性が注目されている。シロスタゾールはアスピリンとの直接比較で、脳卒中の再発を有意に抑制し、特に出血性合併症が少ないことが注目されている。アテローム血栓性脳梗塞の急性期にはアスピリンとクロピドグレルの併用療法が有効と考えられる場合があるが、長期間の併用は出血合併症の危険性が高まるので、併用期間も考慮する必要がある。

**Key word** アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール、ワルファリン

## 脳梗塞の病型分類

脳梗塞にはさまざまな病型があり、病型に基づき至適な抗血栓薬が投与される。したがって、病型診断が非常に重要となる。脳梗塞の病型は大きく分けると心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、その他の脳梗塞、原因不明の脳梗塞に分類できる。その他の脳梗塞には、奇異性脳塞栓症、大動脈原性脳梗塞、脳動脈解離、血管炎などがあげられる。原因不明には、原因となる病変が複数ある場合と、まったく原因が不明なものが含まれる。

また発症からの時期により選択される治療法も異なる場合が多い。個々の治療薬について、他稿と重複する部分はそちらを参照いただきたい。

## 心原性脳塞栓症に対する抗血栓療法

心原性脳塞栓症の原因は大半が心房細動で、特に非弁膜症性心房細動の頻度が高く、第一選択は抗凝固療法である。急性期の再発予防に関しては、2週間以内の再発が多いとの報告があり<sup>1)</sup>、24時間後のCTで出血がないことを確認した後にヘパリンを用いる施設が多いが、低分子ヘパリンを用いた大規模研究ではヘパリンの再発予防効果は明らかではなく<sup>2)</sup>、現時点でエビデンスのある治療法はないということになる。ヘパリンの投与量に関しても活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が延びないような低用量の投与を行っている施設も多いが、未分画ヘパリン投与に関してもエビデンスはない。ただし、心腔内、特に左心耳に血栓が認められることがあるが、この場合は再発のリスクが高いため、ヘパリンでAPTTをみながら抗凝固を行っている。

慢性期の再発予防にはこれまでワルファリンしかな

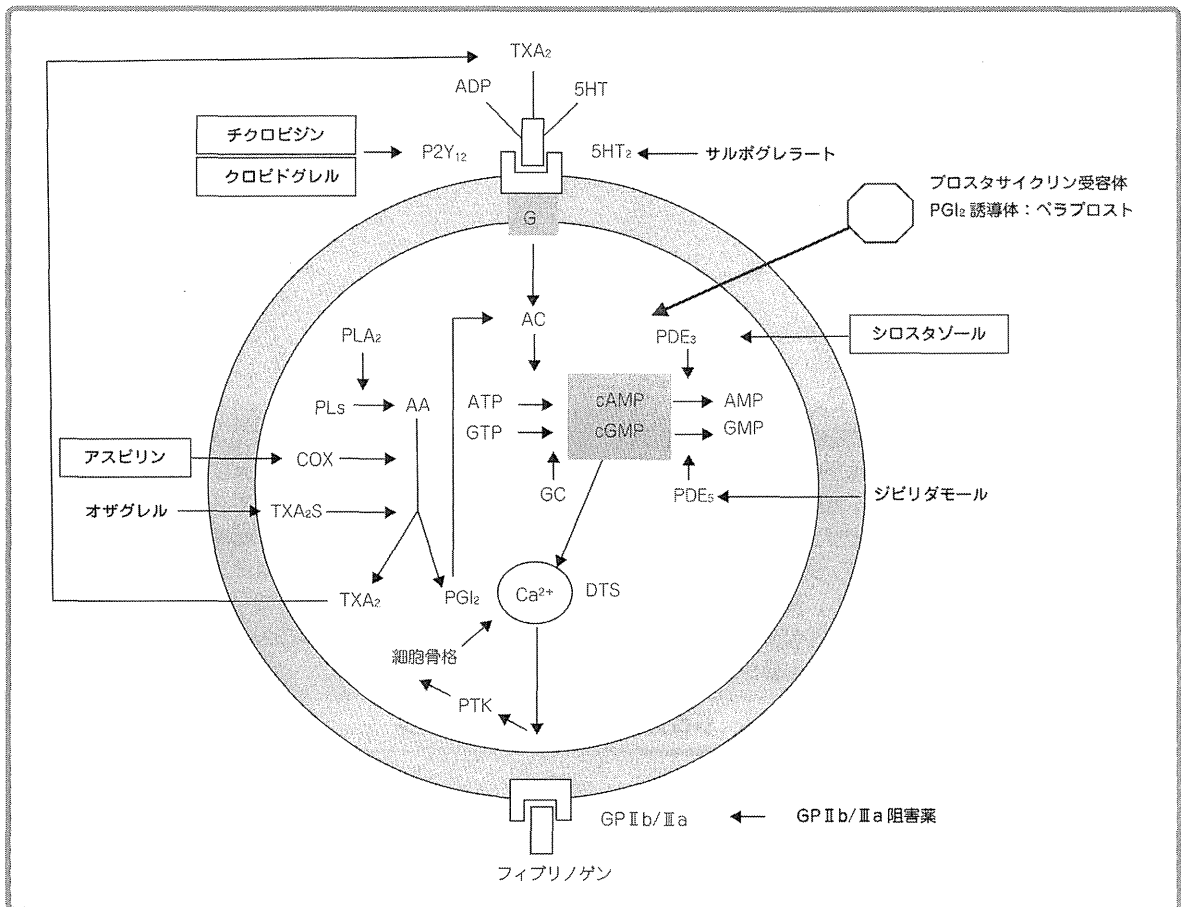


図1 主な抗血小板薬の作用機序

かったが、2011年4月にトロンビン阻害薬のダビガトランが、2012年4月にはXa阻害薬であるリバーロキサバンが薬価収載され、選択肢が増えた。心房細動に対する抗血栓療法に関しては他稿に詳細が記述されているので、そちらを参照いただきたい。

心房細動以外の心原性脳塞栓症の基礎疾患としては、弁置換術後、僧帽弁狭窄症、感染性心内膜炎、心筋梗塞、心不全、心臓腫瘍などがあげられる。弁置換術には生体弁と機械弁があるが、生体弁は術後短期間の抗凝固療法を行った後は、抗凝固療法は中止される。機械弁は通常一生抗凝固療法が必要で、新規抗凝固薬の適応はないためワルファリンが選択され、PT-INR2.0~3.0のコントロールが推奨されている。リウマチ性僧帽弁狭窄症は患者数が減少してきているが、抗凝固療法の適応がある。日本循環器病学会などによる「循環器疾患における抗凝

固・抗血小板療法に関するガイドライン（JCS2009）」では、一次予防の場合リスクの有無によりワルファリンのコントロール目標を変えている。感染性心内膜炎については原疾患の治療が一番であり、再発予防のための抗凝固療法についても明らかな指針は示されていない。心筋梗塞後の脳塞栓症は一般的には急性期に多いとされているが、最近は心筋梗塞急性期にヘパリンが投与されるために減少している。慢性期には心室瘤が存在すると心腔内血栓ができやすいことが知られている。心不全はCHADS<sub>2</sub>スコアにも含まれているが、単独で抗凝固療法の適応があるかどうかについては確立したエビデンスに乏しい。循環器病の診断と治療に関するガイドラインの「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年度改訂版）」では、心不全を合併する65歳以上の僧帽弁閉鎖不全にPT-INR2.0~2.5でのワル



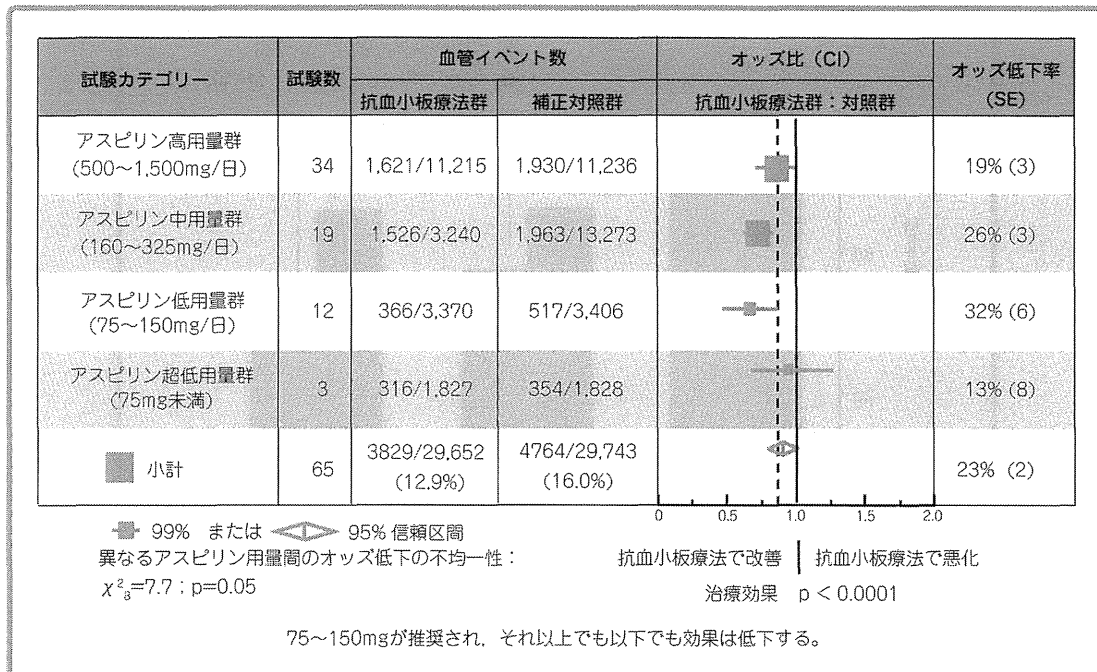


図2 メタ解析によるアスピリンの至適用量 [Antithrombotic Trialists' Collaboration: BMJ, 324: 71-86, 2002より引用, 改変]

ファリン投与がクラス I と記載されている。心臓腫瘍のなかでは粘液腫が塞栓源として最も有名であるが、基本的には手術による除去が不可欠である。

### アテローム血栓性脳梗塞に対する抗血栓療法

基本的に動脈の粥状硬化により生じるために、抗血小板薬が第一選択となる。図1に主な抗血小板薬の作用機序を示す。

抗血小板薬としてはシクロオキシゲナーゼを不可逆的に阻害し、アラキドン酸代謝をブロックしてトロンボキサンA<sub>2</sub>の産生を阻害するアスピリンが最も歴史があり、データも多い。投与量についてはアスピリンジレンマについての多くの研究があるが、現在はメタ解析により75~150mgの投与量が推奨されている<sup>9)</sup>(図2)。また最近ではアスピリン抵抗性が話題となっているが、現時点でアスピリン抵抗性を事前に予知する検査法は確立されておらず、単にアスピリンだけで確実に再発予防ができないことを示しているだけなのかもしれない。

アスピリンに引き続き開発されたのは、血小板のP2Y<sub>12</sub>受容体とADPの結合を不可逆的に阻害するチエノピリジン系の抗血小板薬で、チクロピジン、クロピドグレルが現在日本で薬価収載されているが、欧米ではさらにprasugrelが認可されている。チクロピジンは肝機能障害や頻度は低いが高篤な血栓性血小板減少性紫斑病を生じることがあるために、特に導入時には定期的な血液検査を行うことが推奨されている。また欧米では投与量が500mg/日であるが、日本では合併症を減らすため200mg/日の投与量が一般的となっている。より副作用の少ないクロピドグレルが日本でも認可されたために、チクロピジンの投与頻度は下がっているが、ジェネリック医薬品を主に使う施設ではまだまだ使用されている。クロピドグレルはチクロピジンと比較して副作用が少ないため、世界的に最もシェアの大きい抗血小板薬となったが、プロドラッグでありその代謝酵素であるCYP2C19の遺伝子多型により効果に個人差があるという、クロピドグレル抵抗性が話題となっている。遺伝子多型との関連については他稿を参照していただきたい。

このほかには日本で開発されたシロスタゾールが脳梗

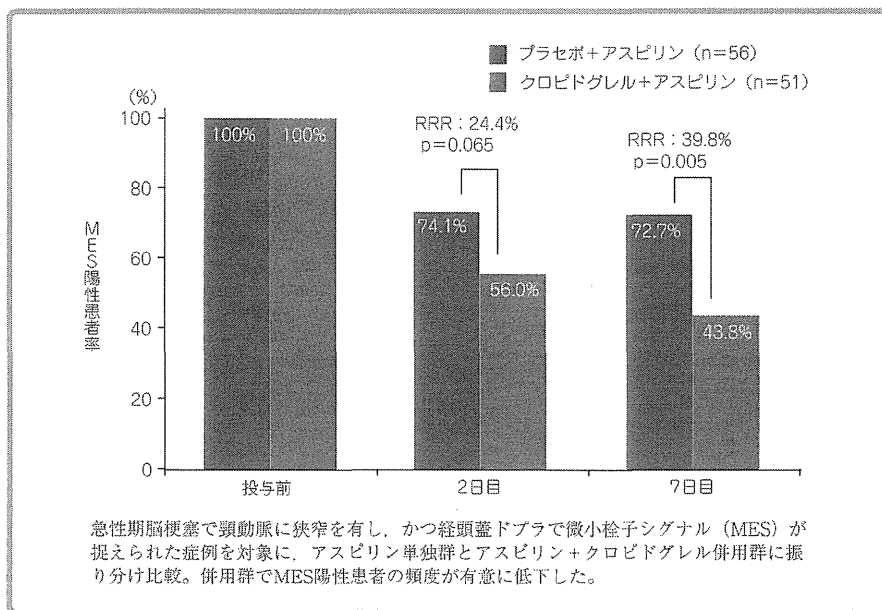


図3 アスピリン単独群とアスピリン+クロピドグレル併用群のMES陽性患者率の比較

[Markus HS, et al: Circulation, 111: 2233-2240, 2005より引用, 改変]

塞の再発予防に用いられる。シロスタゾールはホスホジエステラーゼの阻害薬で、血小板中のサイクリックAMP (cAMP) を上昇させ、抗血小板作用を発揮する。2010年大規模臨床試験CSPS2 (Cilostazol Stroke Prevention Study 2) でアスピリンと比較して有意に脳卒中 (脳梗塞, 脳出血, くも膜下出血) を減少させるという結果が報告され注目を浴びた<sup>4)</sup>。頭蓋内狭窄病変の進行抑制・退縮効果もあるとの報告もある<sup>5)</sup>。副作用として頭痛や心拍数の上昇があげられている。

抗血栓作用は異なった作用機転の抗血小板薬を併用することで、相乗効果があることがわかっている。特に薬剤溶出性冠動脈ステント後にはアスピリンとクロピドグレルの併用が必須である。アテローム血栓性脳梗塞の場合にも併用療法が有効な場合があるが (図3), 脳梗塞では出血のリスクも上がるため、慎重に適応と投与期間について考慮することが必要である。併用療法を考慮すべき症例は、頸動脈の高度狭窄病変で<sup>6)</sup>、早期に再発が生じる可能性の高い症例であるが、このような症例は可能であればできるだけ早期の血行再建術の適応も考慮すべきである。

### ラクナ梗塞に対する抗血栓療法

ラクナ梗塞に抗血栓薬、特に抗血小板薬が一般的にはよく投与されているが、少なくともアスピリンやチエノピリジン系抗血小板薬には大規模試験によるエビデンスはない。シロスタゾールはラクナ梗塞の再発予防効果がランダム比較化試験により証明されているが<sup>4)</sup> (表1), この試験はプラセボとの比較で、アスピリンとの比較を行ったCSPS2のサブ解析では有意差が出ていない。ラクナ梗塞は最近の研究でMRIのT2\*画像により検出されるmicrobleedsを合併する頻度も高く、脳出血を起こす血管の多くは穿通枝でありラクナ梗塞と脳出血の発症機序が表裏一体であることを考えれば、抗血小板薬の投与は慎重に行うべきと思われる。

### その他の脳梗塞に対する抗血栓療法

検査法の発展により、脳卒中の原因が詳細にわかるようになってきた。大動脈の粥腫を塞栓源とする大動脈原性脳塞栓症は、経食道心エコーの普及により思っていたよりも頻度が多いことがわかってきた。大動脈原性脳塞

表1 CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study) のサブ解析

		イベント	イベント率/ 年 (%)	相対リスクの 減少 (%)	p値**
脳梗塞再発 (主要評価項目)	シロスタゾール (nyr 889.6*)	30	3.37	41.7	0.015
	プラセボ (nyr 986.0)	57	5.78		
ラクナ梗塞	シロスタゾール (nyr 673.8)	20	2.97	43.4	0.0373
	プラセボ (nyr 743.4)	39	5.25		
アテローム 血栓性梗塞	シロスタゾール (nyr 109.8)	7	6.37	39.8	0.2620
	プラセボ (nyr 104.0)	11	10.58		
混合型	シロスタゾール (nyr 90.7)	3	3.31	44.5	0.4361
	プラセボ (nyr 117.5)	7	5.96		

nyr : number of patient-years

\* : Patient-years at risk for outcome

\*\* : Log-rank検定

シロスタゾールとプラセボで脳梗塞再発率を比較。サブ解析でラクナ梗塞の再発が有意に低下していた。

[Gotoh F. et al : J Stroke Cerebrovasc Dis, 9 : 147, 2000より引用, 一部改変]

栓症の抗血栓治療は現時点で確立されたエビデンスがまだ存在しない。大規模臨床研究のサブ解析からワルファリンが有効とするデータもあるが、通常はまず抗血小板薬が投与されることが多い。欧米ではARCH (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT00235248) というワルファリンと抗血小板薬併用療法との比較を行う大規模臨床試験が進行中であり、その結果が待たれる。

卵円孔開存による奇異性脳塞栓症も経食道心エコー検査により、卵円孔開存の検索が頻繁に行われるようになり、さらに下肢静脈の超音波検査で下腿まで深部静脈血栓の検索が可能になったために注目を集めるようになった。深部静脈血栓が存在すれば、肺塞栓症の危険性もあるために抗凝固療法（現時点ではワルファリン）が適応となるが、深部静脈血栓が確認できない場合には、大規模試験の結果からもアスピリンが第一選択となる<sup>7)</sup>。

このほかに、担がん患者での脳塞栓症 (Trousseau症候群) では、もちろん原疾患の治療が最も重要であるが、塞栓症の抗血栓療法としてはヘパリンが適応になり、ワルファリンでは十分な再発予防効果が得られないことが知られている。

動脈解離も、思ったより頻度が高いことがわかってきた脳梗塞の原因であるが、抗血栓療法に関しては手探りの状態で、確立したものはない。一般的には、動脈瘤があれば抗血栓療法は行わず、狭窄が高度の場合や再発・進行例に抗血栓療法が施行される。いつまで抗血栓療法

を継続すべきかも明らかでないが、狭窄が改善する例もあるので、MRAなどでフォローしながら中止時期を考慮している。

## 原因不明の脳梗塞に対する抗血栓療法

まず原因となる病変が複数存在する場合であるが、これも確立した治療法はない。心房細動が存在すると、まず抗凝固療法が第一選択となる。心房細動に加えて脳血管の粥状硬化病変があった場合、抗血小板薬を併用するかどうかが問題となるが、試験のデータをみるとワルファリンはLarge vessel diseaseに対してアスピリンと同程度の再発予防効果が期待できることがわかる<sup>8)</sup>。この結果を踏まえて、ワルファリン単独投与でよいという意見があるが、エビデンスは明らかではない。大動脈粥状硬化に関しては検査を行うと高頻度に見つかるが、現時点では心房細動が合併していればワルファリン、脳血管の粥状硬化が合併していれば抗血小板薬が選択されている。

原因となる病変が見つからない場合には、通常は抗血小板療法が選択される。原因不明の脳塞栓症では一過性心房細動が隠れている場合が多いので、外来でのHolter心電図のフォローを繰り返し行う必要がある。また原因不明の一部は悪性腫瘍が背景にある場合もあるので、スクリーニングは必要である。

### ●引用文献

- Hart RG, et al : Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. Stroke, 14 : 688-693, 1983
- Paciaroni M, et al : Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke, 38 : 423-430, 2007
- Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ, 324 : 71-86, 2002
- Shinohara Y, et al : Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. Cerebrovasc Dis, 26 : 63-70, 2008
- Kwon SU, et al : Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. Stroke, 36 : 782-786, 2005
- Diener HC, et al : Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 364 : 331-337, 2004
- Homma S, et al : Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation, 105 : 2625-2631, 2002
- Mohr JP, et al : A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med, 345 : 1444-1451, 2001

科 研 製 薬 の 主 要 シ エ ネ ル ィ ッ ク 医 薬 品

薬価基準記載

アルツハイマー型認知症治療剤  
(新薬) (処方外医薬品) 注意-医師等の処方箋を必要とする商品  
**ドネペジル塩酸塩錠 3mg/錠5mg「科研」**  
**ドネペジル塩酸塩OD錠 3mg/OD錠5mg「科研」** 新発売  
(日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠) (ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠) (製造販売元) シオノケミカル株式会社

骨粗鬆症治療剤  
(新薬) (処方外医薬品) 注意-医師等の処方箋を必要とする商品  
**アレンドロン酸錠 35mg「SN」** 新発売  
(日本薬局方 アレンドロン酸ナトリウム錠) (製造販売元) シオノケミカル株式会社

広範囲抗菌点眼剤  
(処方外医薬品) 注意-医師等の処方箋を必要とする商品  
**レボフロキサシン点眼液 0.5%「科研」** 新発売  
(レボフロキサシン点眼液) (製造販売元) ギイト株式会社

脳保護剤(フリーラジカルスカベンジャー)  
(処方外医薬品) 注意-医師等の処方箋を必要とする商品  
**エダラボン点滴静注バッグ 30mg「NS」** 新発売  
(エダラボン注射剤) (製造販売元) 日新製薬株式会社

インスリン抵抗性改善剤 一2型糖尿病治療剤—  
(処方外医薬品) 注意-医師等の処方箋を必要とする商品  
**ピオグリタゾン錠 15mg/錠 30mg「NS」** 新発売  
**ピオグリタゾンOD錠 15mg/OD錠 30mg「NS」**  
(日本薬局方 ピオグリタゾン塩酸塩錠-ピオグリタゾン塩酸塩口腔内崩壊錠) (製造販売元) 日新製薬株式会社

角結膜上皮障害治療用点眼剤  
**アイケア点眼液 0.1%**  
(精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液) (製造販売元) 科 研 製 薬 株 式 有 限 公 司

静注用プロスタグランジンE<sub>2</sub>製剤  
(新薬) (処方外医薬品) 注意-医師等の処方箋を必要とする商品  
**プリング注シリンジ 5μg 10μg**  
(アルプロスタジル注射剤) キット製剤 (製造販売元) 科 研 製 薬 株 式 有 限 公 司

HMG-CoA還元酵素阻害剤  
(処方外医薬品) 注意-医師等の処方箋を必要とする商品  
**メバリッチ錠 5錠10**  
(プラバスタチンナトリウム錠) (製造販売元) 科 研 製 薬 株 式 有 限 公 司

●各製品の効能・効果、用法・用量、警告、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意等の詳細は添付文書をご参照ください。

[資料請求先] **科研製薬株式会社**

〒113-8650 東京都文京区本駒込2-28-8  
 医薬品情報サービス室 ☎0120-519-874  
 (受付時間/9:00~17:00、土・日・祝日・弊社休日を除く)

Z12SP  
(2012年2月作成)

## The cerebro-renal interaction in stroke neurology

Kazunori Toyoda, MD,  
PhD

Correspondence & reprint  
requests to Dr. Toyoda:  
toyoda@hsp.ncvc.go.jp

*Neurology*® 2012;78:1898–1899

Chronic kidney disease (CKD), defined as a reduced glomerular filtration rate (GFR) or albuminuria, is a known, strong risk factor for stroke. Meta-analyses of cohort studies and trials indicate that proteinuria/albuminuria increases the risk of stroke by 71%–92%, and estimated GFR (eGFR) <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> increases the risk by 43%.<sup>1,2</sup> CKD is also predictive of poor outcomes after stroke; reduced eGFR is independently associated with increased 1- and 10-year mortalities.<sup>3,4</sup> Since end-stage renal disease (ESRD) is another established predictor of stroke risk and poor stroke outcomes,<sup>5</sup> stroke neurologists should fully understand the interaction between stroke and CKD/ESRD.

In this issue of *Neurology*®, Kumai et al.<sup>6</sup> studied 3,778 patients admitted within 24 hours of onset of their first-ever ischemic stroke from a large-cohort multicenter stroke registry; of these, 1,320 (34.9%) had CKD defined as proteinuria or reduced eGFR on admission. They found that CKD patients had a 49% greater risk of neurologic deterioration, defined as a  $\geq 2$ -point increase in the NIH Stroke Scale, during hospitalization; a 138% greater risk of in-hospital mortality; and a 25% greater risk of a modified Rankin Scale score (mRS)  $\geq 2$  at discharge than non-CKD patients after adjustment for potential confounding factors, including initial stroke severity. As a component of CKD, proteinuria showed a much stronger association with unfavorable outcomes than reduced eGFR; for example, patients with mild proteinuria, with an estimated amount of urine protein of 30–100 mg/mL, had a 69% greater risk of an mRS  $\geq 2$  than patients without proteinuria. In contrast, reduced eGFR was not associated with stroke outcomes in the study by Kumai et al.<sup>6</sup> Albuminuria and reduced eGFR may involve separate pathologic processes. Kumai et al. did not measure filtration function prior to stroke onset but only on admission, when it may have been affected by acute stroke damage. Measurement of eGFR and urine protein in the chronic stage of stroke might show different associations.

Other potential limitations include use of semi-quantitative measurement of urine protein using dipstick testing, which may result in frequent false-positive and false-negative results. However, it is meaningful that such a handy and economical measurement can predict stroke outcomes. Also, outcomes were measured after only a short interval. Vital and functional outcomes were assessed at hospital discharge (median, 23 days after stroke onset). Because their registry has a plan to perform yearly follow-up for enrolled patients, this limitation will eventually be resolved.

Renal dysfunction is a bystander of stroke, since both conditions are associated with hypertension and several traditional vascular risk factors. Additionally, albuminuria is an indicator of cephalocervical and systemic vascular dysfunction via nontraditional vascular risk factors, including endothelial dysfunction, maladaptive carotid arterial remodeling, homocystinemia, coagulation disorders, impaired endothelial release of tissue plasminogen activator, extravascular coagulation, and higher levels of inflammatory cytokines and oxidative stress. An association between albuminuria and hemorrhagic transformation of infarcts has also been noted.<sup>7</sup> Such factors might cause both initial severity and unfavorable outcomes of stroke in patients with proteinuria.

These data underscore the fact that one can no longer manage and care for stroke patients while disregarding their renal condition. CKD/ESRD is not only predictive of unfavorable outcomes after general stroke, but also of stroke outcomes after specific therapies. In our multicenter observational studies (the SAMURAI rt-PA Registry), reduced eGFR was associated with early symptomatic hemorrhagic conversion, mortality, and an mRS  $\geq 4$  at 3 months after IV recombinant tissue plasminogen activator therapy.<sup>8</sup> Although thrombolysis is generally not considered safe for stroke patients undergoing hemodialysis, most experts who responded to an international survey favored its use.<sup>9</sup> Patients with stages 4 and 5 CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) have a high 30-day mortality when

See page 1909

From the Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan.  
Go to [Neurology.org](http://Neurology.org) for full disclosures. Disclosures deemed relevant by the author, if any, are provided at the end of this editorial.

1898

Copyright © 2012 by AAN Enterprises, Inc.

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

undergoing carotid endarterectomy or carotid angioplasty and stenting.<sup>10</sup> Dabigatran, a new oral anticoagulant for stroke prevention, is mainly excreted by the kidneys, and should be used cautiously even in patients with moderate renal damage.

Another essential issue that must be resolved is whether active treatment to reduce albuminuria and improve filtration dysfunction can decrease stroke risk and improve stroke outcomes. CKD is also associated with subclinical brain abnormalities, including white matter changes, microbleeds, mild cognitive disorders, and intima-medial thickening of carotid arteries. The cerebro-renal interaction is an understudied and underused concept at present, but it has as great a clinical significance as the cardio-renal interaction and should be studied more extensively and in great detail.

Finally, the Fukuoka Stroke Registry that Kumai et al.<sup>6</sup> used as a study cohort merits specific comment. This multicenter registry for acute stroke patients in the Fukuoka metropolitan area, in western Japan, has several strengths, since the database includes extensive underlying patient information, image data principally from MRI/magnetic resonance angiography, long-term follow-up of vital and functional conditions for many years, and the results of serologic and genome genetic analyses for most participants. This systematic stroke registry will help resolve several problems in stroke neurology, in particular in relation to stroke in the Asian population, in whom the stroke burden is increasing.

#### DISCLOSURE

The author reports no disclosures relevant to the manuscript. Go to [Neurology.org](http://Neurology.org) for full disclosures.

#### REFERENCES

1. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4249.
2. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2010;41:2625–2631.
3. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 2009;40:1296–1303.
4. Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, et al. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:194–200.
5. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1058–1066.
6. Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 2012;78:1909–1915.
7. Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, Blanco M, et al. Micro- and macroalbuminuria predict hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 2006;67:1172–1177.
8. Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, et al. 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. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:123–129.
9. Palacio S, Gonzales NR, Sangha NS, Birnbaum LA, Hart RG. Thrombolysis for acute stroke in hemodialysis: international survey of expert opinion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1089–1093.
10. Protack CD, Bakken AM, Saad WE, Davies MG. Influence of chronic renal insufficiency on outcomes following carotid revascularization. *Arch Surg* 2011;146:1135–1141.

## Run-up to participation in ATACH II in Japan

K Toyoda<sup>1,\*</sup>, S Sato<sup>1</sup>, M Koga<sup>2</sup>, H Yamamoto<sup>3</sup>, J Nakagawara<sup>4</sup>, E Furui<sup>5</sup>, Y Shiokawa<sup>6</sup>, Y Hasegawa<sup>7</sup>, S Okuda<sup>8</sup>, N Sakai<sup>9</sup>, K Kimura<sup>10</sup>, Y Okada<sup>11</sup>, S Yoshimura<sup>12</sup>, H Hoshino<sup>13</sup>, Y Uesaka<sup>14</sup>, T Nakashima<sup>15</sup>, Y Itoh<sup>16</sup>, T Ueda<sup>17</sup>, T Nishi<sup>18</sup>, J Gotoh<sup>19</sup>, K Nagatsuka<sup>20</sup>, S Arihiro<sup>2</sup>, T Yamaguchi<sup>21</sup>, and K Minematsu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565, Japan

<sup>2</sup>Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565, Japan

<sup>3</sup>Department of Advanced Medical Technology Development, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565, Japan

<sup>4</sup>Department of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan

<sup>5</sup>Department of Stroke Neurology, Kohnan Hospital, Sendai, Japan

<sup>6</sup>Department of Neurosurgery and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan

<sup>7</sup>Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

<sup>8</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

<sup>9</sup>Stroke Center, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

<sup>10</sup>Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan

<sup>11</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

<sup>12</sup>Department of Neurosurgery, Gifu University, Gifu, Japan

<sup>13</sup>Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital, Tokyo, Japan

<sup>14</sup>Department of Neurology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

<sup>15</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Kagoshima Medical Center, Kagoshima, Japan

<sup>16</sup>Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>17</sup>Department of Stroke Neurology, St. Marianna University, School of Medicine, Toyoko Hospital, Kawasaki, Japan

<sup>18</sup>Department of Neurosurgery, Saiseikai Kumamoto Hospital, Kumamoto, Japan

<sup>19</sup>Department of Neurology, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, Yokohama, Japan

<sup>20</sup>Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565, Japan

<sup>21</sup>National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

### Abstract

Intracerebral hemorrhage (ICH) is a major cause of morbidity and mortality in Japan. Seventeen Japanese institutions are participating in the Antihypertensive Treatment for Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II Trial (ClinicalTrials.gov no. NCT01176565; UMIN 000006526). This phase III trial is designed to determine the therapeutic benefit of early intensive systolic blood pressure (BP) lowering for acute hypertension in ICH patients. This report explains the long run-up to reach the start of patient registration in ATACH II in Japan, including our preliminary study, a nationwide survey on antihypertensive treatment for acute ICH patients, a multicenter study for hyperacute BP lowering (the SAMURAI-ICH study), revision of the official Japanese label for intravenous nicardipine, and construction of the infrastructure for the trial.

### Keywords

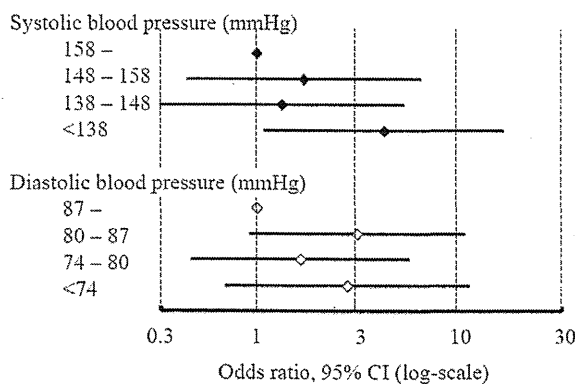
acute stroke; antihypertensive treatment; blood pressure; clinical trial; hypertension; intracerebral hemorrhage; nicardipine

Published August, 2012.

All Rights Reserved by JVIN. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

\*Correspondence to: K Toyoda, E-mail: toyoda@hsp.ncvc.go.jp, Tel: +81-6-68335012, Fax: +81-6-68355267

#Sponsor: Japan Cardiovascular Research Foundation



**Figure 1.** Average of blood pressure levels during the initial 24 h and an mRS of 1 or less at 3 weeks after intracerebral hemorrhage from a Japanese dual-center observational study.

Compared with patients with the average of systolic blood pressure at least 158 mmHg, patients with the level <138 mmHg more frequently had an mRS of 1 or less after multivariate adjustment (OR 4.36, 95% CI 1.10–17.22). The frequency did not differ among the patient quartiles based on diastolic blood pressure.

See Itabashi *et al* [3] for more information.

## Introduction

Asian ethnic origin is an important risk factor for intracerebral hemorrhage (ICH). A recent meta-analysis reported that the incidence of ICH per 100,000 person-years was 51.8% in Asian people as compared to 24.2% in Caucasians [1]. The high prevalence of small-artery cerebrovascular lesions in Asians may be responsible for the high prevalence of ICH. In Japan, acute ICH patients account for 17–30% of overall acute stroke patients [2]. Undoubtedly, ICH is a burden for the Japanese population that needs to be overcome, though the meta-analysis also provided some good news: the median case fatality at 1 month after ICH was lower in Japan than anywhere else in the world (16.7 vs. 42.3%) [1].

A problem in acute ICH management is the lack of a therapeutic strategy that brings dramatic symptomatic improvement like that seen with thrombolysis for ischemic stroke. Blood pressure (BP) lowering during the hyperacute stage may prevent hematoma expansion and improve outcomes after ICH. We reported an observational study involving 244 patients who were admitted to the National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, or the National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, within 24 h after ICH onset [3]. Lowering the systolic BP (SBP) to less than 138 mmHg during the initial 24 h immediately after identification of ICH on emergency computed tomography was predictive of independent activity corresponding to a modified Rankin Scale (mRS) score of 1 or less at 3 weeks (Figure 1). Although this result is promising, a

prospective interventional trial is required to ascertain the clinical significance of the cutoff level (138 mmHg or roughly 140 mmHg) as an emergent antihypertensive goal.

Palesch and Qureshi offered us the chance to be involved in such a trial by inviting us to join the NIH-funded trial, the Antihypertensive Treatment for Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II [4], and they visited Tokyo for our first domestic meeting on this trial in October, 2008. However, to facilitate trial participation in Japan, some problems needed to be resolved, including reassessment of the official label for nicardipine, a trial drug. This is a report of the long run-up to reach the start of patient registration in ATACH II in Japan.

## Nationwide survey of acute BP control in Japan

As the first step, it was necessary to ascertain the current status of antihypertensive treatment for acute ICH patients in Japan. Thus, a nationwide survey was conducted in 2008 [5]. Web questionnaires regarding acute ICH management and antihypertensive treatment strategies were sent to 1,424 hospitals, and 600 (42%) responded. Most respondents answered that the goal of lowering SBP was to reach a maximum of 140, 150, or 160 mmHg (82%). The results indicated that aggressive BP lowering was common in Japan as compared to the recommendations of domestic and Western guidelines.



In addition, nicardipine was the major first choice of intravenous antihypertensive drug (57%) and the second choice (27%) in the survey. However, 26% of the respondents thought that nicardipine was inappropriate mainly due to contraindications included on the official Japanese label for this drug. According to the official label, nicardipine was contraindicated for ICH patients with a suspicion of ongoing intracranial bleeding, since the drug may enhance bleeding, and it was also contraindicated for acute stroke patients with elevated intracranial pressure, since the drug may accelerate intracranial pressure elevation.

### **SAMURAI-ICH study: a multicenter study of hyperacute antihypertensive therapy**

The next step was to elucidate the safety and feasibility of SBP lowering to 160 mmHg or less in acute ICH using nicardipine, the standard strategy in most Japanese hospitals according to the Web survey. A prospective, multicenter study was conducted in Japan from July 2009 through July 2011 by the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) study investigators; this multicenter group was funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Japan, and dealt with themes related to acute stroke management.

Most protocols for patient selection and nicardipine injection were similar to those of ATACH or ATACH II [4,6]. Patients with supratentorial ICH within 3 h of onset, admission SBP  $\geq 180$  mmHg, Glasgow Coma Scale (GCS) score  $\geq 5$ , and hematoma volume  $\leq 60$  ml were initially treated with intravenous nicardipine to maintain SBP between 120 and 160 mmHg with 24-h frequent BP monitoring. The primary endpoints were neurological deterioration within 72 h (GCS decrement  $\geq 2$  points or NIHSS increment  $\geq 4$  points) and serious adverse effects resulting in stopping intravenous nicardipine within 24 h. The secondary endpoints included hematoma expansion  $>33\%$  at 24 h and an mRS score of 4 or more and death at 3 months. The endpoints were compared with predicted proportions based on the weighted average of previous studies.

A total of 211 patients were enrolled. The main results and a substudy on conjugate eye deviation in the cohort were described in our previous articles [7,8]. Briefly, all the endpoints were close to or below the estimated level. Thus, SBP lowering to  $\leq 160$  mmHg using nicardipine appeared to be safe and feasible for Japanese ICH

patients. The interim and final results of the study were presented at domestic and international conferences in 2011, including the 20th European Stroke Conference, where the necessity for the reassessment of the official label for nicardipine was stressed.

### **Revision of the official label for intravenous nicardipine**

As far as we could determine, the contraindication of the use of nicardipine for patients with ongoing intracranial bleeding or high-intracranial pressure was suggested only by a few experimental or clinical studies reported a couple decades ago. The detailed situations related to the label were described in our previous article [5]. The nationwide survey clarified the prevalence of nicardipine administration to acute ICH patients without reports of any significant adverse events despite the contraindications. Based on the results of the survey and other considerations, a formal request for reassessment of the official label for nicardipine was submitted to the MHLW by the Japan Stroke Society, the Japan Neurosurgical Society, and the Japanese Society of Hypertension in October 2008. After several discussions, the MHLW finally ordered the pharmaceutical manufacturers of nicardipine to revise the label in June 2011, deleting the ICH-related contraindications.

### **Advance creation of the research network for ATACH II in Japan**

After the above-mentioned steps, we formed a Japanese study group for ATACH II, which consists of 17 Japanese stroke institutes, involving the SAMURAI study investigators (Table 1). We recently introduced this network elsewhere in the Japanese language [2]. Briefly, we ensured independent relationships among clinical sites, data coordination, and financial management by managing the three parts independently by the Departments of Cerebrovascular Medicine (Toyoda) and Advanced Medical Technology Development (Yamamoto), the National Cerebral and Cardiovascular Center, and the Japan Cardiovascular Research Foundation (Yamaguchi), respectively. We registered the trial design in the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) in Japan as trial number 000006526.

A problem for the smooth start of this trial is the lack of experienced and well-funded support systems and human resources for investigator-initiated clinical trials in Japan [9], although they are gradually forming in

**Table 1.**

List of Japanese institutions participating in the ATACH-II trial.

Institution	Department	Location	Responsible investigator
Clinical sites			
National Cerebral and Cardiovascular Center	Cerebrovascular Medicine Neurology	Suita, Osaka	Kazunori Toyoda (Clinical PI) Kazuyuki Nagatsuka
Nakamura Memorial Hospital	Neurosurgery and Stroke Center	Sapporo, Hokkaido	Jyoji Nakagawara
Kohnan Hospital	Stroke Neurology	Sendai, Miyagi	Eisuke Furui
Kyorin University Hospital	Neurosurgery and Stroke Center	Mitaka, Tokyo	Yoshiaki Shiokawa
St. Marianna University Hospital	Neurology	Kawasaki, Kanagawa	Yasuhiro Hasegawa
NHO Nagoya Medical Center	Neurology	Nagoya, Aichi	Satoshi Okuda
Kobe City Medical Center General Hospital	Stroke Center	Kobe, Hyogo	Nobuyuki Sakai
Kawasaki Medical School Hospital	Stroke Medicine	Kurashiki, Okayama	Kazumi Kimura
NHO Kyushu Medical Center	Cerebrovascular Medicine	Fukuoka, Fukuoka	Yasushi Okada
Gifu University Hospital	Neurosurgery	Gifu, Gifu	Shin-Ichi Yoshimura
Tokyo Saiseikai Central Hospital	Neurology	Minato-ku, Tokyo	Haruhiko Hoshino
Toranomon Hospital	Neurology	Minato-ku, Tokyo	Yoshikazu Uesaka
NHO Kagoshima Medical Center	Neurology	Kagoshima, Kagoshima	Takahiro Nakashima
Keio University Hospital	Neurology	Shinjuku-ku, Tokyo	Yoshiaki Itoh
St. Marianna University Toyoko Hospital	Stroke Neurology	Kawasaki, Kanagawa	Toshihiro Ueda
Saiseikai Kumamoto Hospital	Neurosurgery	Kumamoto, Kumamoto	Tohru Nishi
Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital	Neurology	Yokohama, Kanagawa	Jun Gotoh
Data Coordination Unit (DCU)			
National Cerebral and Cardiovascular Center Management of subcontract	Advanced Medical Technology Development	Suita, Osaka	Haruko Yamamoto (DCU PI)
Japan Cardiovascular Research Foundation Supervisory adviser		Suita, Osaka	Takenori Yamaguchi
National Cerebral and Cardiovascular Center		Suita, Osaka	Kazuo Minematsu

NHO National Hospital Organization

other medical fields such as oncology [ 10]. Government-funded clinical trial support systems like those in the United States are necessary to enable us to plan and conduct clinical trials effectively and reliably, cooperating with other clinical research professionals including biostatisticians. This time, two projects are available for maintaining the trial infrastructure: a study funded by an Intramural Research Fund of the National Cerebral and Cardiovascular Center and another funded by a Health and Labor Sciences Research Grant of the MHLW. There is a substantial need to encourage Japanese stroke researchers to join in the international, investigator-initiated, multicenter trials to obtain universal clinical evidence that is also common to Japanese. We are learning much about how to support several stroke institutes in Japan academically and financially through the experience of preparing for ATACH II.

The ATACH-II trial could be the seminal research project for stroke researchers in Japan to demonstrate themselves as effective contributors to investigator-initiated, international clinical trials. The first Japanese patient was enrolled in ATACH-II on March 1, 2012.

### List of abbreviations

ATACH, Antihypertensive Treatment for Acute Cerebral Hemorrhage; BP, Blood pressure; GCS, Glasgow Coma Scale; ICH, Intracerebral hemorrhage; MHLW, Ministry of Health, Labour and Welfare; mRS, Modified Rankin Scale; SAMURAI, Stroke Acute Management

with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement; SBP, Systolic blood pressure.

### Acknowledgements

This study is supported by the National Institutes of Health grant 1U01NS062091-01A2 and in part by an Intramural Research Fund (H23-4-3, PI: Toyoda) for Cardiovascular Diseases of National Cerebral and Cardiovascular Center and by a Grant-in-Aid (PI: Yamamoto) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

### References

- van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167–76.
- Sato S, Yamamoto H, Qureshi AI, et al. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II at Japan site: study design and advance construction of domestic research network. *Rinsho Shinkeigaku* 2012;52(in press)
- Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, et al. The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. *J Hypertens* 2008;26:2016–21.
- Qureshi AI, Palesch YY. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale. *Neurocrit Care* 2011;15:559–76.
- Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* 2009;32:759–64.
- Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2010;38:637–48.

Toyoda et al.

7. Koga M, Toyoda K, Yamagami H, et al. Systolic blood pressure lowering to  $\leq 160$  mmHg using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the SAMURAI-ICH study). *J Hypertens* 2012(in press)
8. Sato S, Koga M, Yamagami H, et al. Conjugate eye deviation in acute intracerebral hemorrhage: SAMURAI-ICH study. *Stroke* 2012(in press)
9. Yamamoto H, Minematsu K. A system to enforce multicenter clinical trials with public funds: introduction of a neurological cooperative group in the United States. *Rinsho Shinkeigaku* 2011;51:612-6.
10. Fukuda H. Development of cancer cooperative groups in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:881-90.

# Low-Dose Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy for Patients With Stroke Outside European Indications

## Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rtPA Registry

Masatoshi Koga, MD; Yoshiaki Shiokawa, MD; Jyoji Nakagawara, MD; Eisuke Furui, MD; Kazumi Kimura, MD; Hiroshi Yamagami, MD; Yasushi Okada, MD; Yasuhiro Hasegawa, MD; Kazuomi Kario, MD; Satoshi Okuda, MD; Kaoru Endo, MD; Tetsuya Miyagi, MD; Masato Osaki, MD; Kazuo Minematsu, MD; Kazunori Toyoda, MD

**Background and Purpose**—The purpose of this study was to determine the safety and efficacy of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (0.6 mg/kg alteplase) within 3 hours of stroke onset in Japanese patients outside the indications in the European license.

**Methods**—Of the 600 patients who were treated with recombinant tissue-type plasminogen activator, 422 met the inclusion criteria of the European license (IN group) and 178 did not (OUT group).

**Results**—The OUT group was inversely associated with any intracerebral hemorrhage (adjusted OR, 0.50; 95% CI, 0.29–0.84), positively associated with an unfavorable outcome (2.48; 1.55–3.94) and mortality (2.04; 1.02–4.04), and not associated with symptomatic intracerebral hemorrhage (0.53; 0.11–1.79) or complete independency (0.65; 0.40–1.03) after multivariate adjustment.

**Conclusions**—Functional and vital outcomes 3 months after low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator in patients outside the European indications were less favorable compared with those included in the indications; however, the risk of intracerebral hemorrhage was not. (*Stroke*. 2012;43:253-255.)

**Key Words:** acute stroke ■ diabetes mellitus ■ elderly patients ■ intracerebral hemorrhage ■ outcomes ■ thrombolysis

Patients with severe stroke as indicated by a baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of  $\geq 25$ , those  $>80$  years old, and those with any history of prior stroke and concomitant diabetes were excluded from a European postmarketing monitoring study for intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA) therapy (the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy [SITS-MOST] registry) without sufficient rationale.<sup>1</sup> European regulatory agencies do not advocate rtPA therapy for patients having such exclusion items. Using our multicenter registry,<sup>2</sup> this study documented the safety and efficacy of low-dose intravenous rtPA (0.6 mg/kg) in patients with stroke outside the European indications as compared with those who fulfilled the SITS-MOST criteria.

### Patients and Methods

Patients were derived from the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rtPA Registry.<sup>2</sup> Patient eligibility for alteplase was determined based on the Japanese guideline<sup>3</sup> stating that patients  $\geq 75$  years old, those with NIHSS score  $\geq 23$ , those with a history of prior stroke, and those with poorly controlled diabetes are to be carefully considered but not excluded. Other exclusion criteria are almost identical between the European and Japanese indications. Each patient received alteplase (0.6 mg/kg) intravenously with 10% given as a bolus within 3 hours of stroke onset and the remainder delivered through continuous intravenous infusion over 1 hour. Patients not meeting the inclusion criteria of the European license were categorized into the OUT group and those who did were categorized into the IN group.

Outcomes included: any and symptomatic intracerebral hemorrhage (ICH) within the initial 36 hours, complete independence

Received June 30, 2011; final revision received August 7, 2011; accepted August 9, 2011.

From the National Cerebral and Cardiovascular Center (M.K., K.E., T.M., M.O., K.M., K.T.), Suita, Japan; Kyorin University School of Medicine (Y.S.), Mitaka, Japan; Nakamura Memorial Hospital (J.N.), Sapporo, Japan; Kohnan Hospital (E.F.), Sendai, Japan; Kawasaki Medical School (K.K.), Kurashiki, Japan; Kobe City Medical Center General Hospital (H.Y.), Kobe, Japan; NHO Kyushu Medical Center (Y.O.), Fukuoka, Japan; St Marianna University School of Medicine (Y.H.), Kawasaki, Japan; Jichi Medical University School of Medicine (K.K.), Shimotsuke, Japan; and NHO Nagoya Medical Center (S.O.), Nagoya, Japan.

The online-only Data Supplement is available at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.111.631176/-DC1>.

Correspondence to Kazunori Toyoda, MD, Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565, Japan. E-mail [toyoda@hsp.ncvc.go.jp](mailto:toyoda@hsp.ncvc.go.jp)

© 2011 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.631176