

## 超急性期脳出血における降圧療法時の収縮期血圧変動と転帰の関係

### — Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI)- Intracerebral Hemorrhage 研究 —

<sup>1</sup>田中瑛次郎, <sup>3</sup>古賀政利, <sup>4</sup>山上宏, <sup>5</sup>岡田靖, <sup>6</sup>木村和美, <sup>7</sup>塩川芳昭, <sup>8</sup>中川原譲二, <sup>9</sup>古井英介, <sup>10</sup>長谷川泰弘, <sup>11</sup>苅尾七臣, <sup>12</sup>奥田聡, <sup>3</sup>有廣昇司, <sup>1</sup>佐藤祥一郎, <sup>2</sup>長束一行, <sup>1</sup>峰松一夫, <sup>1</sup>豊田一則

国立循環器病研究センター<sup>1</sup>脳血管内科, <sup>2</sup>脳神経内科, <sup>3</sup>脳卒中集中治療科

<sup>4</sup>神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科

<sup>5</sup>九州医療センター 臨床研究センター

<sup>6</sup>川崎医科大学 脳卒中医学

<sup>7</sup>杏林大学 脳神経外科

<sup>8</sup>中村記念病院 脳神経外科

<sup>9</sup>広南病院 脳血管内科

<sup>10</sup>聖マリアンナ医科大学 神経内科

<sup>11</sup>自治医科大学 循環器内科

<sup>12</sup>名古屋医療センター 神経内科

[目的] 急性期脳梗塞における血栓溶解症例では発症早期の血圧変動が転帰不良と関連するが (Tomii Y, et al: J Hypertens 2012; Endo K, et al: Stroke 2013)、急性期脳出血で降圧療法時の血圧変動が転帰と関連するか不明である。今回、超急性期降圧療法を行った脳出血例において、降圧開始から 24 時間までの血圧変動と転帰の関係を検討した。

[方法] 対象は、SAMURAI-ICH 研究(Koga M, et al: J Hypertens 2012)に登録された 20 歳以上の天幕上脳出血、入院時収縮期血圧 (SBP)  $\geq 180$  mmHg, 発症 3 時間以内にニカルジピン持続静注で目標 SBP120-160 mmHg に降圧を開始した症例である。降圧開始後 24 時間に計測した 1 時間毎 24 回の SBP の標準偏差 (SD) および successive variation (SV) を計算した。評価項目は、早期神経学的悪化 (入院時と 72 時間後を比較して、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアが 4 点以上増加した場合、Glasgow coma scale スコアが入院時よりも 2 点以上増加した場合、または 72 時間以内に外科手術を施行した場合)、血腫拡大 (入院時と 24 時間後の頭部 CT を比較して、33%を超える血腫量の増加があった場合)、転帰不良 (発症 3 か月後の modified Rankin Scale 4-6) とした。

[結果] 症例は 211 例 (女性 81 例)、年齢中央値は 65 歳 (IQR 58-74)、入院時 NIHSS スコア中央値 13

(IQR 8-17), 入院時血腫量 10.2mL (IQR 5.6-19.2), 初回 SBP 200 mmHg (IQR 189-213), SD 13.8 mmHg (IQR 11.5-16.8), SV 14.8 mmHg (11.6-17.8) であった。性、年齢、既知の転帰関連因子による多変量解析の結果, SD は早期神経学的悪化 (オッズ比/1mmHg 1.17; 95%CI 1.05-1.30) と、SV は早期神経学的悪化 (オッズ比/1mmHg 1.09; 95%CI 1.01-1.19) および転帰不良 (オッズ比/1mmHg 1.19; 95%CI 1.06-1.35) と有意な相関を示した。SD, SV いずれも血腫拡大とは関連を認めなかった。

[結論] 超急性期脳出血における降圧開始時 SBP の SD は早期神経学的悪化に独立して関連し、SV は早期神経学的悪化と転帰不良に独立して関連した。超急性期降圧時には、到達血圧値のみでなく、安定した血圧レベルを維持することにも、留意すべきかもしれない。

## 転帰不良と予測される急性期脳出血患者は降圧療法に抵抗するか？

Expected poor outcome after intracerebral hemorrhage and resistance to antihypertensive therapy

### - Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement - Intracerebral Hemorrhage (SAMURAI-ICH) 研究 -

岡田卓也 1), 古賀政利 2), 小林潤平 1), 山上宏 4), 岡田靖 5), 木村和美 6), 塩川芳昭 7), 中川原譲二 8), 古井英介 9), 長谷川泰弘 10), 荻尾七臣 11), 奥田聡 12), 坂本悠記 1), 田中瑛次郎 1), 宮城哲哉 1), 有廣昇司 1), 佐藤祥一郎 1), 長束一行 3), 峰松一夫 1), 豊田一則 1)  
国立循環器病研究センター 脳血管内科 1), 同 脳卒中集中治療科 2), 同 脳神経内科 3), 神戸市立医療センター中央市民病院 4), 九州医療センター 5), 川崎医科大学 6), 杏林大学 7), 中村記念病院 8), 広南病院 9), 聖マリアンナ医科大学 10), 自治医科大学 11), 名古屋医療センター 12)

[背景/目的] SAMURAI-ICH 研究では、急性期脳出血(ICH)で降圧療法後の収縮期血圧(SBP)高値は転帰不良と関連した。これは、転帰不良な患者ほど急性期に降圧し難いからかもしれない。転帰予測スコアにより転帰不良と予測される ICH 患者が降圧療法に抵抗性を示すか調べる。

[方法] 対象は、SAMURAI-ICH 研究に登録した 20 歳以上の天幕上脳出血、入院時 SBP $\geq$ 180 mmHg、発症 3 時間以内にニカルジピン持続静注治療を開始した症例。治療開始後 24 時間は、目標 SBP120-160 mmHg に設定し、1 時間毎に血圧を測定した。転帰予測は STICH スコア[(10 $\times$  GCS)-年齢-(0.64 $\times$ 血腫量)]と ICH-GS スコア(年齢 1 $\sim$ 3, GCS1 $\sim$ 3, ICH 部位 1 $\sim$ 2, 血腫量 1 $\sim$ 3, 脳室内穿破 1 $\sim$ 2;計 5 $\sim$ 15)を用い、90 日後 mRS との関連を調べた。次に ROC 解析で算出した mRS $\geq$ 4 の予測カットオフ値で 2 群に分類し、治療開始後 24 時間の SBP の推移を性別 $\cdot$ 入院時 SBP $\cdot$ ニカルジピン総投与量 $\cdot$ 入院時血糖 $\cdot$ 抗血栓薬の有無 $\cdot$ 発症から治療開始までの時間を加え、比較した。

[結果] 症例は 211 例(女性 81 例)で、年齢は中央値 65 歳(IQR: 58-74), 入院時 NIHSS 13(8-17), GCS 14(13-15), 血腫量 10.2mL(5.6-19.2), STICH スコア 67.9(41.4-79.3), ICH-GS スコア 7(6-8)であった。STICH $\cdot$ ICH-GS スコアとも 90 日後 mRS と有意な相関を認めた(各々  $\rho$  = -0.4822,  $p$  < 0.0001,  $\rho$  = 0.4845,  $p$  < 0.0001)。予測カットオフ値(STICH: 66.4, ICH-GS: 8)で分類した 2 群間では、多変量分散解析で 24 時間の SBP 推移に差を認めなかった。

[結論] STICH $\cdot$ ICH-GS は 90 日後 mRS と各々有意な負 $\cdot$ 正の相関を示し、転帰予測に有用であった。一方、スコアで予測した転帰良好群と転帰不良群では、ニカルジピン治療による到達 SBP 値の推移が同程度であった。

(文字制限 720 文字, 現抄録 711 文字)

## 急性期脳出血に対する降圧達成時間とその転帰

### -SAMURAI-ICH 研究-

藤堂謙一 1、古賀政利 2、山上宏 3、岡田靖 4、木村和美 5、塩川芳昭 6、上山憲司 7、中川原譲二 8、古井英介 9、長谷川泰弘 10、荻尾七臣 11、奥田聡 12、有廣昇司 2、佐藤祥一郎 2、長東一行 3、豊田一則 2

- 1 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科
- 2 国立循環器病研究センター 脳血管内科
- 3 国立循環器病研究センター 脳神経内科
- 4 九州医療センター 臨床研究センター
- 5 川崎医科大学 脳卒中医学
- 6 杏林大学 脳神経外科
- 7 中村記念病院 脳神経外科
- 8 国立循環器病研究センター 脳卒中統合イメージングセンター
- 9 広南病院 脳血管内科
- 10 聖マリアンナ医科大学 神経内科
- 11 自治医科大学 循環器内科
- 12 名古屋医療センター 神経内科

【目的】急性期脳出血では降圧治療の至適域は不明である。我々はニカルジピンによる降圧療法開始後 24 時間の平均血圧が低い場合に転帰が良好であると報告した (Sakamoto Y, et al: Stroke 2013)。今回、降圧達成までの時間と転帰との関連について検討した。

【方法】対象は国内 10 施設で発症 3 時間以内に治療開始可能であった、搬入時血圧 180mmHg 以上のテント上脳出血症例で、SAMURAI-ICH 研究に登録された症例である。収縮期血圧(SBP)が 120-160mmHg となるよう、全ての症例でニカルジピン点滴投与が行われた。発症時刻から SBP150、145、140mmHg への降圧達成までの時間と、神経学的悪化(72 時間以内の GCS2 以上または NIHSS4 以上の悪化または外科手術)、血腫拡大 (33%以上拡大)、転帰不良 (3 ヶ月後 mRS4-6) の有無との関連を、既知の関連因子 (年齢、性別、抗血栓薬内服、初回血圧、搬入時 NIHSS、血腫量、血糖値) で補正して検討した。

【結果】症例は 211 例(女性 81 例)、年齢(中央値および四分位値、以下同じ)は 65 歳(58-74)、入院時 NIHSS は 13(8-17)、初回 SBP は 200mmHg(189-213)であった。発症から SBP150、145、140mmHg までの到達時間は、それぞれ 145(115-190)分、165(125-210)分、170(135-235)分であった。神経学的悪化は 17 例、血腫拡大は 36 例、転帰不良は 87 例であった。SBP145mmHg までの到達時間と神経学的悪化との間に正の関連が見られた(OR/10 分遅延 1.055; 95%CI 1.005-1.107)。到達時間を四分位で区切ると、150mmHg までの到達時間が 115 分以内の場合に 190 分以上に比べ血腫拡大の頻度が少なかった(OR 0.268; 95%CI 0.075-0.955)。転帰不良と降圧達成時間との関連は示されなかった。

【結語】降圧達成が早い場合、血腫拡大や転帰不良とは関連しなかったが、72 時間以内の神経学的悪化が少なく、搬入後早期に降圧を図ることが重要である。

## SAMURAI-ICH Study

急性期脳出血のニカルジピン静注による収縮期血圧 160 mmHg 以下への  
降圧療法：多施設共同前向き観察研究

- 古賀政利
- KOGA Masatoshi
- 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科

## Key Words

脳出血, 高血圧, ニカルジピン, 降圧療法, 安全性

急性期脳出血における適切な血圧管理は確立していない。多施設共同前向き観察研究で、ニカルジピン静注薬を用いて収縮期血圧(SBP) 160 mmHg 以下への降圧の効果を検討した。発症 3 時間以内のテント上脳出血患者を入院後 24 時間 SBP 120~160 mmHg にコントロールした。主要評価項目を、降圧開始から 72 時間以内の神経症候増悪および 24 時間以内にニカルジピン中止が必要となる重篤な有害事象 (SAE) とした。副次評価項目は、24 時間での血腫拡大 (> 33%)、3 カ月後の mRS $\geq$ 4 と 3 カ月後の死亡とした。211 人を登録し、神経症候増悪は 8.1%、SAE は 0.9%、血腫拡大は 17.1% に出現し、mRS $\geq$ 4 は 41.2%、死亡は 1.9%であった。全評価項目は予測 90%信頼区間の下限と同等もしくは未満で、本降圧療法は安全と考えられた。

血圧高値が正常な脳血流を維持するために働いており、血腫周囲に存在する可能性があるペナンプラを保護していると指摘する報告もある<sup>8)9)</sup>。

INTERACT<sup>10)</sup>や ATACH<sup>11)12)</sup>のパイロット試験では急性期の積極的降圧の安全性が示されている。ASA/AHA ガイドラインは、「入院時に収縮期血圧 (systolic blood pressure : SBP) 150~220 mmHg の場合には 140 mmHg まで降圧することはおそらく安全であろう」ことを付記した<sup>13)</sup>。現在、降圧目標として SBP 180 mmHg 以下もしくは 140 mmHg 以下のいずれが適切かを検討するための介入試験である INTERACT 2<sup>14)</sup>と ATACH II<sup>15)</sup>が進行中である。

『脳卒中治療ガイドライン 2009』では、ASA/AHA ガイドラインに準じて急性期脳出血の場合 180 mmHg 未満に降圧することが推奨されている<sup>16)</sup>。わが国ではニカルジピンが頭蓋内出血で止血が完成していない場合や頭蓋内圧が亢進している場合に禁忌であった<sup>17)</sup>。一方で、全国アンケート調査では回答者の 82%が SBP 160 mmHg 以下を降圧目標とし、57%がニカルジピン静注薬を第一選択降圧薬とした<sup>17)</sup>。しかし、この実態を支持するデータはほとんどない。そこで、本試験<sup>18)</sup>では急性期脳出血においてニカルジピンによる SBP 160 mmHg 以

## ◆ はじめに

高血圧は脳出血の最大の危険因子であり<sup>1)~3)</sup>、急性期脳出血では入院時に著明な血圧高値を認める<sup>4)</sup>。急性期の血圧高値は頭蓋内出血の持続や血腫拡大を助長する可能性があり、転帰不良の規定因子である<sup>1)2)5)~7)</sup>。一方で、

下の降圧療法の安全性を既報と比較して評価した。

## ◆ 方法

発症 3 時間以内の急性期脳出血の血圧高値に対してニカルジピン静注薬を用いて SBP 160 mmHg 以下に降圧することが安全で実行可能かを検討するための多施設共同前向き観察研究である。選択基準とニカルジピンの投与方法は、ATACH や ATACH II と同様である<sup>11)12)15)</sup>。

## ◆ 対象

つぎの条件を満たす 200 人を登録する計画とした。年齢 20 歳以上、脳卒中の症候あり、Glasgow Coma Scale (GCS)  $\geq 5$ 、入院時 SBP  $\geq 180$  mmHg、テント上脳出血、血腫量  $< 60$  mL、インフォームドコンセント取得。除外基準は、発症時刻不明、既知の脳腫瘍、脳動静脈奇形、脳動脈瘤、外傷に伴う脳出血、テント下脳出血、広範な脳室内出血、脳室内出血単独、早期外科的治療の対象、妊娠中、30 日以内の分娩、授乳中、出血性素因や凝固異常、ワルファリン使用中で PT-INR  $\geq 1.7$ 、血小板数  $< 5$  万/ $\mu$ L、担当医が不適切と判断したことであった。

## ◆ 血圧管理

血圧と脈拍は、降圧開始 2 時間は 15 分ごと、つづく 22 時間は 1 時間ごと、さらに 48 時間、72 時間に評価した。ニカルジピン持続点滴を開始する前に 1 mg のポラス投与は可能とした。SBP 120~160 mmHg を目標としてニカルジピン静注薬を発症 3 時間以内に 5 mg/h で開始し 24 時間継続した。15 分後に SBP 160 mmHg 以下に降圧できない場合は 2.5 mg/h 増量し、以降も 15 分間隔で最大投与量 15 mg/h まで増量した。もし、15 mg/h で SBP 160 mmHg 以上が 30 分以上つづけばニトログリセリンやジルチアゼムなどの他の薬剤を追加もしくは単独で使用できた。SBP が目標域に達した後は、1~2.5 mg/h ずつ増減して目標域にコントロールした。SBP  $< 120$  mmHg ではニカルジピンを一時中断し 160 mmHg を超えた場合に再開した。

## ◆ 血腫評価

単純頭部 CT を入院時と降圧開始 24 時間に撮像した。担当医の判断でいつでも追加の CT は可能であった。血腫量は ABC/2 で計算した。24 時間以内に外科的治療を受けた場合や死亡した場合にはイベント直前に撮像した CT 所見で計測した。

## ◆ 評価項目

脳卒中の重症度は降圧開始前と降圧開始 72 時間後に National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) で評価した。72 時間以内の過度の降圧、脳梗塞、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA)、脳出血再発、痙攣、頻脈、静脈炎、肺炎などの有害事象は、ニカルジピンとの関係にかかわらず記録した。3 ヶ月後に外来もしくは電話インタビューで modified Rankin Scale (mRS) と脳卒中再発を含めた心血管イベントの調査をおこなった。

安全性および実行可能性の評価は、主要評価項目が少なくとも ATACH のプロトコル論文で引用された対照研究<sup>11)19)~24)</sup>と INTERACT<sup>10)</sup>の結果など<sup>25)</sup>から加算平均により算出した予測値の 90%信頼区間の上限を超えないことを条件とした。主要評価項目を、降圧開始から 72 時間以内の神経症候増悪 (GCS  $\geq 2$  の低下もしくは NIHSS  $\geq 4$  の増加; 予測値の 90%信頼区間: 15.2~25.9%) および 24 時間以内にニカルジピン中止が必要となった重篤な有害事象 (serious adverse events : SAE) (同 1.8~8.9%) とした (表 1)。降圧開始後 72 時間以内に外科的治療を受けた場合には GCS や NIHSS にかかわらず神経学的症候増悪ありとした。副次評価項目は、目標 SBP 域に到達するまでの時間、目標 SBP 域に到達後に目標域内にある割合、24 時間での 33%を超える血腫拡大 (同 17.1~28.3%)、3 ヶ月後の転帰不良 (mRS  $\geq 4$ ; 同 54.5~67.9%) と 3 ヶ月後の死亡 (同 6.0~13.5%) とした (表 1)。外科的治療を受けた場合には 3 ヶ月後の mRS にかかわらず転帰不良とした。

## ◆ 結果

211 人 (女性 81 人、年齢 65.6 $\pm$ 12 歳) を登録した。登録時、血圧は 201.8 $\pm$ 15.7/107.9 $\pm$ 15.0 mmHg で、血腫

表① 評価項目  
(Koga M *et al*, 2012<sup>18</sup>)より改変引用)

主要評価項目	結果	予測値の90%CI
72 時間後の神経症候増悪 (NIHSS $\uparrow \geq 4$ もしくは GCS $\downarrow \geq 2$ )	8.1%	15.2~25.9%
24 時間までのニカルジピン中止が必要な SAE	0.9%	1.8~8.9%
副次評価項目		
目標域達成までの時間	中央値 30 分 (IQR 15~45)	—
目標域内達成率	77.6%	—
24 時間後の血腫拡大 (>33%)	17.1%	17.1~28.3%
3 ヶ月後の転帰不良	41.2%	54.5~67.9%
3 ヶ月後の死亡	1.9%	6.0~13.5%

量の中央値は 10.2 mL (IQR 5.6~19.2 mL) であった。出血部位では、被殻出血 53.1%が最多で、視床出血 35.5%がみついた。図①に血圧と脈拍の推移を示す。SBP はほとんどの患者で 1 時間以内にすみやかに目標域に到達した。到達までの時間は 30 分 (中央値, IQR 15~45 分) であった。7 人ではニカルジピンのみで十分な降圧が得られず、110 分 (中央値) からジルチアゼムやニトログリセリン、イソソルビドを併用した。目標域に到達してから目標域内にあった割合は 77.6%であった。脈拍は登録時 80/分 (中央値) で 90/分 (中央値, 105 分後) まで軽度上昇したが、徐々に低下し 10 時間後には 80/分前後に復した。

登録時と 72 時間後の NIHSS 中央値はそれぞれ 13 (IQR 8~17) と 10 (5~15) ( $P < 0.0001$ ) であった。6 人が 72 時間以内に外科的手術を受けた。残りの 205 人中 11 人に GCS  $\geq 2$  の低下もしくは NIHSS  $\geq 4$  の増加があった。よって、神経症候増悪は 17 人 (8.1%) であった。ニカルジピン中止が必要となった SAE は 2 人 (0.9%) であった。1 人は SBP 84 mmHg への過度の降圧で、もう 1 人は頻脈と心房細動へのリズムチェンジであった。これら主要評価項目はいずれも予測値の 90%信頼区間の下限を下回った (表①)。

登録時と 24 時間後の血腫量はそれぞれ 10.2 mL (IQR 5.6~19.2) と 11.5 mL (6~24.9) ( $P < 0.0001$ ) であった。33%を超える血腫拡大を 36 人 (17.1%) に認めた。全例に 3 ヶ月後のフォローアップをおこない、87 人 (41.2%) が転帰不良 (mRS  $\geq 4$ ) であった。3 ヶ月後に 4 人 (1.9%)

が死亡していた。これら副次評価項目はいずれも予測値の 90%信頼区間の下限と同じか、下回る結果であった (表①)。

## ◆ 考察

この研究は急性期脳出血でニカルジピン静注薬を使用して SBP 160 mmHg 以下に降圧するという全国調査の結果<sup>17)</sup>の安全性と実行可能性を示した。8.1%に認めた神経学的増悪は既報にくらべ少なく、降圧 72 時間後の NIHSS は 2 点程度有意に改善していた。ほとんどの患者で重篤な有害事象がなく SBP は降圧開始から 1 時間以内に目標域 (120~160 mmHg) に入り、それ以後も安定して維持されていた。また、血腫拡大や 3 ヶ月後の転帰不良は既報にくらべて少なかった。

脳出血後早期の神経症候増悪は血腫拡大や周囲の浮腫増悪によることが多いと考えられるが、今回の研究では 72 時間後の NIHSS は 2 点改善していた。浮腫の評価はおこなっていないが、血腫拡大が少なかったことはこの一因であろう。この改善は比較的良好であった 3 ヶ月後の転帰にも影響しているであろう。

ニカルジピン静注薬はさまざまな病態における急性血圧上昇の管理に安全に使用できることが報告されている<sup>12)22)23)26)</sup>。今回の研究も、ニカルジピンがほとんど重篤な有害事象を起こさず、目標降圧域にすみやかに血圧を下げ維持するのに有用であることを示した。これらの結果はわが国で脳出血にニカルジピンを安全に使用でき



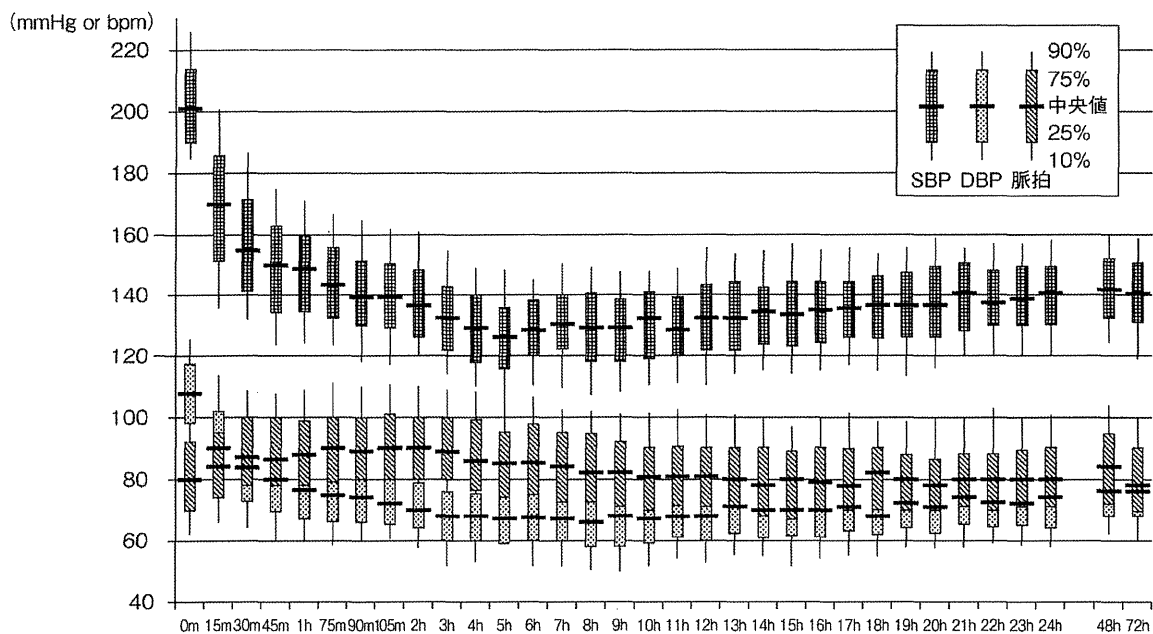


図1 血圧・脈拍の推移  
(Koga M *et al*, 2012<sup>18)</sup>より引用)

ることを支持している。改訂前のニカルジピンの添付文書では頭蓋内出血で止血が完成していない場合や頭蓋内圧が亢進している場合に禁忌となり使用できない問題があった<sup>17)</sup>。日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本高血圧学会が共同で、全国アンケート調査の結果などを厚生労働省に提出し添付文書の改訂を要望し<sup>17)</sup>、2011年6月に添付文書の禁忌項目からこの内容が削除された。

適切な急性期脳出血の血圧目標は確立していない。『脳卒中治療ガイドライン 2009』では SBP 180 mmHg 未満を推奨しており、ASA/AHA ガイドラインは有効性に関する記載はないが SBP 140 mmHg 未満への降圧がおそらく安全であることを記載した<sup>13)16)</sup>。European Stroke Initiative は 160/100 mmHg を目標にあげている<sup>27)</sup>。今回の目標域はこれらガイドラインの間である。今回の血圧の推移をみるとニカルジピン投与 90 分以降では SBP の中央値は 140 mmHg を下回っており、本研究登録例の半数以上が INTERACT 2<sup>14)</sup>や ATACH II<sup>15)</sup>の積極降圧群に相当する降圧を受けたことになるかもしれない。適切な血圧目標を確立するため、わが国の 17 施設から ATACH 2 への症例登録を 2012 年 2 月に開始した。

## ◆ おわりに

脳出血後の転帰を改善させることは喫緊の課題である。本研究は介入試験ではないが ATACH II と同様の研究デザインであり、わが国で ATACH II の実行が可能かを確認するためのパイロット研究的役割も担っていた。近い将来、INTERACT 2 や ATACH II の結果により急性期脳出血の適切な血圧管理が確立することを切望する。

## 文献

- 1) Qureshi AI *et al*: Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* **344**: 1450-1460, 2001
- 2) Mayer SA *et al*: Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* **4**: 662-672, 2005
- 3) Willmot M *et al*: High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* **43**: 18-24, 2004
- 4) Qureshi AI *et al*: Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* **25**: 32-38, 2007
- 5) Fogelholm R *et al*: Prognostic value and determinants of first-day mean arterial pressure in spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* **28**: 1396-1400, 1997
- 6) Terayama Y *et al*: Prognostic value of admission blood pressure in patients with intracerebral hemorrhage. *Keio*

- Cooperative Stroke Study. *Stroke* **28** : 1185-1188, 1997
- 7) Kazui S *et al* : Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* **28** : 2370-2375, 1997
  - 8) Kuwata N *et al* : Dysautoregulation in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. A SPECT study. *Neurosurg Rev* **18** : 237-245, 1995
  - 9) Qureshi AI *et al* : Pharmacologic reduction of mean arterial pressure does not adversely affect regional cerebral blood flow and intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* **27** : 965-971, 1999
  - 10) Anderson CS *et al* : Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT) : a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* **7** : 391-399, 2008
  - 11) Qureshi AI : Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) : rationale and design. *Neurocrit Care* **6** : 56-66, 2007
  - 12) Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators : antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* **38** : 637-648, 2010
  - 13) Morgenstern LB *et al* : Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage : a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **41** : 2108-2129, 2010
  - 14) Delcourt C *et al* : The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2). *Int J Stroke* **5** : 110-116, 2010
  - 15) Qureshi AI *et al* : Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II : design, methods, and rationale. *Neurocrit Care* **15** : 559-576, 2011
  - 16) Shinohara Y *et al* : III. Intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **20** : S74-S99, 2011
  - 17) Koga M *et al* : Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* **32** : 759-764, 2009
  - 18) Koga M *et al* : Systolic blood pressure lowering to 160 mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage : a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement. *J Hypertens* **30** : 2357-2364, 2012
  - 19) Qureshi AI *et al* : Predictors of early deterioration and mortality in black Americans with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* **26** : 1764-1767, 1995
  - 20) Mayer SA *et al* : Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology* **44** : 1379-1384, 1994
  - 21) Halpern NA *et al* : Postoperative hypertension : a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside. *Crit Care Med* **20** : 1637-1643, 1992
  - 22) Wallin JD *et al* : Intravenous nicardipine for the treatment of severe hypertension. A double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Arch Intern Med* **149** : 2662-2669, 1989
  - 23) Efficacy and safety of intravenous nicardipine in the control of postoperative hypertension. IV Nicardipine Study Group. *Chest* **99** : 393-398, 1991
  - 24) Nishiyama T *et al* : Continuous nicardipine infusion to control blood pressure after evacuation of acute cerebral hemorrhage. *Can J Anaesth* **47** : 1196-1201, 2000
  - 25) Toyoda K *et al* : Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study. *Cerebrovasc Dis* **27** : 151-159, 2009
  - 26) Qureshi AI *et al* : Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines. *Crit Care Med* **34** : 1975-1980, 2006
  - 27) Steiner T *et al* : Recommendations for the management of intracranial haemorrhage-part I : spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* **22** : 294-316, 2006

こが・まさとし

---

古賀政利 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科医長  
 1969年、福岡県生まれ。  
 1994年、広島大学医学部卒業。1997～2000年、国立循環器病研究センター（現国立循環器病研究センター）レジデント。2002～2004年、豪州メルボルン大学 National Stroke Research Institute 研究員。2007年、国立循環器病研究センター脳血管内科医師。2010年より現職。  
 専門は、脳卒中、神経内科学、脳神経超音波、リハビリテーション。

---

## 脳出血急性期の降圧： SAMURAI-ICH 研究

Systolic blood pressure lowering to 160 mmHg 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 (SAMURAI-ICH) study].

Koga M *et al* : *J Hypertens* 30 : 2357-2364, 2012

古賀政利

国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科

### はじめに

急性期脳出血では入院時に著明な血圧高値を認め、この血圧高値は頭蓋内出血の持続や血腫拡大を助長する可能性があり、転帰不良の規定因子である。一方で、血圧高値が正常な脳血流を維持するために働いていると指摘する報告もある。現在、降圧目標としてSBP 180 mmHg以下もしくは140 mmHg以下のいずれが適切かを検討するための介入試験であるINTERACT 2 (Delcourt C *et al* : *Int J Stroke* 5 : 110, 2010) と ATACH II (Qureshi A *et al* : *Neurocrit Care* 15 : 559, 2011) が進行中である。

日本脳卒中学会の「脳卒中治療ガイドライン2009」では、ASA/AHAガイドラインに準じて急性期脳出血の場合180 mmHg未満に降圧することが推奨されている。わが国ではニカルジピンが頭蓋内出血で止血が完成していない場合や頭蓋内圧が亢進している場合に禁忌であった。一方で、全国アンケート調査では回答者の82%がSBP 160 mmHg以下を降圧目標とし、57%がニカルジピン静注薬を第一選択降圧薬とした (Koga M *et al* : *Hypertens Res* 32 : 759, 2009)。しかし、この実態を支持するデータはほとんどない。そこで、急性期脳出血においてニカルジピンによるSBP 160 mmHg以下の降圧療法の安全性を既報と比較して評価した。

### 対象と方法

登録基準は、年齢20歳以上、脳卒中の症候あり、GCS  $\geq 5$ 、入院時SBP  $\geq 180$  mmHg、テント上脳出血、血腫量  $< 60$  ml、インフォームドコンセント取得。除外基準は、既知の脳腫瘍、脳動静脈奇形、脳動脈瘤、外傷に伴う脳出血、テント下脳出血、広範な脳室内出血、脳室内出血単独、早期外科的治療の対象、妊娠中、30日以内の分娩、授乳中、出血性素因や凝固異常、ワルファリン使用中でPT-INR  $\geq 1.7$ 、血小板数  $< 5$  万/ $\mu$ lなどであった。発症3時間以内の200人を多施設共同で前向きに登録する計画とした。選択基準とニカルジピンの投与方法は、ATACHやATACH IIと同様である。SBP 120~160 mmHgを目標としてニカルジピン静注薬を発症3時間

以内に5 mg/hで開始し24時間継続した。15分後にSBP 160 mmHg以下に降圧できない場合は2.5 mg/h増量し、以降も15分間隔で最大投与量15 mg/hまで増量した。SBPが目標域に達した後は、1~2.5 mg/hずつ増減して目標域にコントロールした。単純頭部CTを入院時と降圧開始24時間に撮像した。主要評価項目を、降圧開始から72時間以内の神経症候増悪 (GCS  $\geq 2$  の低下もしくはNIHSS  $\geq 4$  の増加) および24時間以内にニカルジピン中止が必要となった重篤な有害事象 (SAE) とした (表1)。副次評価項目は、目標SBP域に到達するまでの時間、目標SBP域に到達後に目標域内にある割合、24時間での33%を超える血腫拡大、3ヵ月後の転帰不良と3ヵ月後の死亡とした (表1)。主要評価項目が、過去の文献から予測される90%信頼区間の上限を超えないことを安全性判断の指標とした。

### 結果

211人 (女性81人、年齢  $66 \pm 12$  歳) を登録した。登録時、血圧は  $202 \pm 16/108 \pm 15$  mmHgで、血腫量の中央値は10.2 ml (IQR 5.6~19.2 ml) であった。出血部位では、被殻出血53%が最多で、視床出血36%がつづいた。図1に血圧の推移を示す。神経症候増悪は17人 (8.1%) であった。ニカルジピン中止が必要となったSAEは2人 (0.9%) であった。これら主要評価項目はいずれも予測値の90%信頼区間の下限を下回った (表1)。33%を超える血腫拡大を36人 (17.1%) に認めた。87人 (41.2%) が転帰不良 (mRS  $\geq 4$ ) であった。3ヵ月後に4人 (1.9%) が死亡していた。これら副次評価項目はいずれも予測値の90%信頼区間の下限と同じか、下回る結果であった (表1)。

### 考察

この研究は急性期脳出血でニカルジピン静注薬を使用してSBP 160 mmHg以下に降圧するという全国調査の結果の安全性と実行可能性を示した。8.1%に認めた神経学的増悪は既報にくらべ少なかった。ニカルジピンに

表 1. 主要および副次評価項目

主要評価項目	結果	予測値の 90% CI
72 時間後の神経症候増悪 (NIHSS 増加 $\geq$ 4 点もしくは GCS 減少 $\geq$ 2 点)	8.1%	15.2~25.9%
24 時間までのニカルジピン中止が必要な SAE	0.9%	1.8~8.9%
副次評価項目		
目標域達成までの時間	中央値 30 分 (IQR 15~45)	—
目標域内達成率	77.6%	—
24 時間後の血腫拡大 (>33%)	17.1%	17.1~28.3%
3ヵ月後の転帰不良	41.2%	54.5~67.9%
3ヵ月後の死亡	1.9%	6.0~13.5%

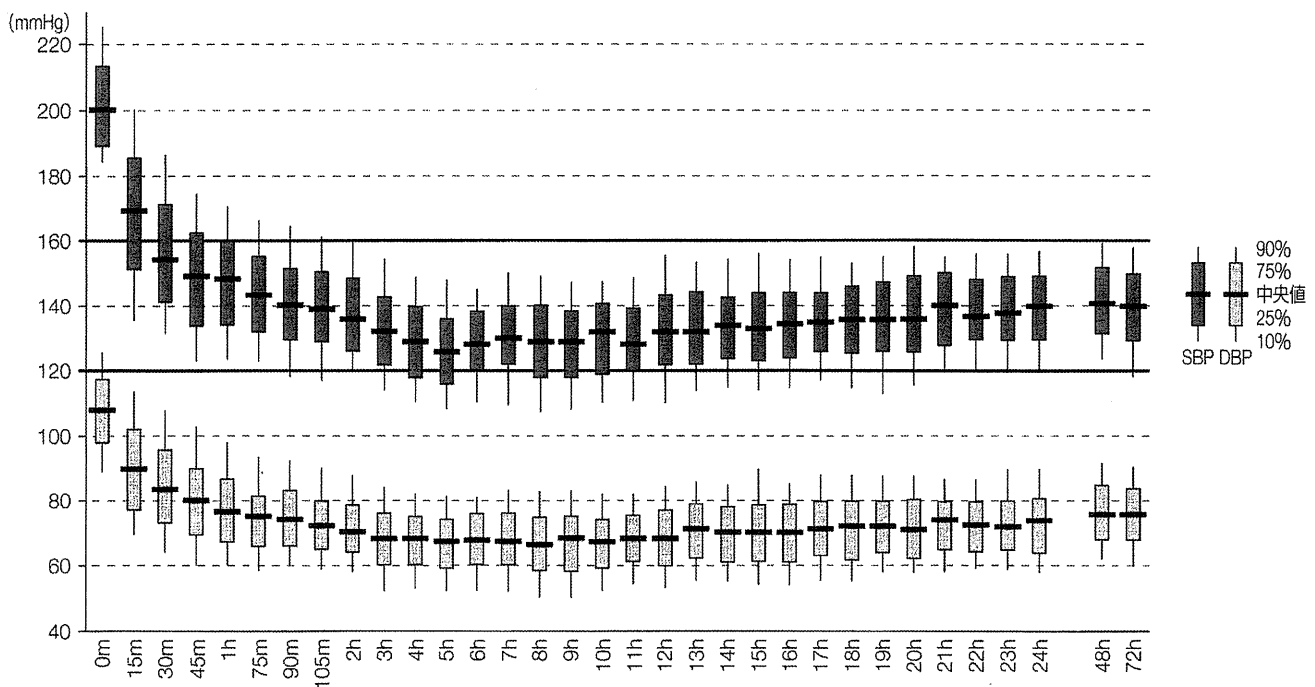


図 1. 降圧開始後の血圧推移

よる重篤な有害事象は稀で SBP は降圧開始から 1 時間以内に目標域 (120~160 mmHg) に入りそれ以後も安定して維持されていた。また、血腫拡大や 3ヵ月後の転帰不良は既報にくらべて少なかった。これらの結果はわが国で脳出血にニカルジピンを安全に使用できることを支持している。改訂前のニカルジピンの添付文書では頭蓋内出血で止血が完成していない場合や頭蓋内圧が亢進している場合に禁忌となり使用できない問題があった。日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本高血圧学会が共同で、全国アンケート調査の結果などを厚生労働省に提出し添付文書の改訂を要望し、2011 年 6 月に添付文書の禁忌項目からこの内容が削除された。適切な急性期脳出血の血圧目標は確立していない。「脳卒中治療ガイドライン 2009」では SBP 180 mmHg 未満を推奨しており、ASA/AHA ガイドラインは有効性に関する記載はないが SBP 140 mmHg 未満への降圧がおそらく安全であることを記載した。European Stroke Initiative は 160/100

mmHg を目標にあげている。今回の目標域はこれらガイドラインの中間である。今回の血圧の推移をみると 90 分以降では SBP の中央値は 140 mmHg を下回っており、本研究登録例の半数以上が INTERACT 2 や ATACH II の積極降圧群に相当する降圧を受けたことになるかもしれない。適切な血圧目標を確立するため、わが国の 17 施設から ATACH 2 への症例登録を 2012 年 2 月に開始し登録症例数は 30 例を超えた。

### おわりに

脳出血後の転帰を改善させることは喫緊の課題である。本研究は介入試験ではないが ATACH II と同様の研究デザインであり、わが国で ATACH II の実行が可能かを確認するためのパイロット研究的役割も担っていた。近い将来、INTERACT 2 や ATACH II の結果により急性期脳出血の適切な血圧管理が確立することを切望する。

## 急性期管理 (1) 血圧は低いほどよいか

有廣昇司\*, 豊田一則\*\*

ARIHIRO Shoji, TOYODA Kazunori

\*国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科, \*\*国立循環器病研究センター脳血管内科

脳出血急性期に厳格な降圧をおこなうことで血腫拡大の防止や転帰を改善したという報告があるが,現時点ではその降圧目標値が「低いほどよいのか」は不明である.収縮期血圧 140 mmHg 未満への積極的降圧の有効性を検討した INTERACT2 がまもなく発表予定である.わが国においても SAMURAI 研究班による至適降圧方法の探求につづき,2012 年より国際共同試験 ATACH-II に国内施設からの登録が開始され,脳出血の急性期血圧管理についてエビデンス構築へ機運が高まっている.

## Key Words

ニカルジピン, SAMURAI-ICH, INTERACT2, ATACH-II

## はじめに

わが国では脳出血は全脳卒中の約 2 割を占め,その発症頻度は欧米より約 2 倍高い<sup>1)2)</sup>.脳出血患者の急性期に観察される著明な血圧高値や血圧上昇は血腫増大をきたしやすく,この血腫拡大は浮腫とともに転帰不良の強い関連因子である<sup>3)-5)</sup>.わが国からの後方視研究では,脳出血急性期の降圧目標を収縮期血圧 (systolic blood pressure: SBP) 160 mmHg 以下よりも 150 mmHg 以下に設定した場合に血腫拡大を起こしにくかったと報告され<sup>6)</sup>,筆者らの施設の研究でも,入院後 24 時間以内の SBP 中央値が 138 mmHg 未満の群で,158 mmHg を超える群より完全自立患者が有意に多かった<sup>7)</sup>.この「積極的」な降圧療法は血腫拡大や症状増悪の抑制を期待させるが,一方,血腫周囲の低灌流や虚血に対しての懸念もあり,

その至適な目標血圧下限域については確立していない.

## 1 脳出血急性期降圧の血圧管理指針

まず,現在汎用されている『脳卒中治療ガイドライン 2009』<sup>8)</sup>と,2010 年 9 月に改訂された『AHA/ASA 合同脳出血治療ガイドライン 2010』<sup>9)</sup>の推奨内容を表 1 に示す.わが国の指針では,SBP 180 mmHg 以上または平均血圧 130 mmHg 以上を降圧開始の目安とし,その降圧目標値としては降圧開始時の値を下回することを例示しているが,十分なエビデンスには基づいていない.一方,米国のガイドラインでは,INTERACT (INTensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial)<sup>10)</sup>や ATACH (Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage)<sup>11)</sup>の結果に基づいて,新たな推奨事項とし

表① 脳出血急性期の血圧管理指針

(脳卒中合同ガイドライン委員会, 2009<sup>8)</sup>, Morgenstern LB *et al*, 2010<sup>9)</sup>より改変引用)

<p>脳卒中治療ガイドライン 2009 (日本)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脳出血急性期の血圧は、収縮期血圧が 180 mmHg 未満または平均血圧が 130 mmHg 未満を維持することを目標に管理する。</li> <li>2. 外科的治療を施行する場合は、より積極的な降圧が推奨される。</li> <li>3. 降圧薬の種類としてはとくに推奨できるものはないが、脳血管を拡張する可能性のある薬剤は脳圧亢進を引き起こすため慎重な投与が望まれる。</li> </ol> <p>・上記の 3 項目は、すべてグレード C1 (おこなうことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない) と評価されている。</p>
<p>AHA/ASA 合同脳出血治療ガイドライン 2010</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 進行中の臨床試験の成績が明らかになるまでは、現状の不十分なエビデンスに基づいた血圧管理をおこなわざるを得ない、以下のような指針が考慮される (クラス IIb, エビデンスレベル C)             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 収縮期血圧 &gt;200 mmHg または平均血圧 &gt;150 mmHg の場合には、5 分ごとに血圧を測定しながら降圧薬持続静注による積極的な降圧を考える。</li> <li>2) 収縮期血圧 &gt;180 mmHg または平均血圧 &gt;130 mmHg で頭蓋内圧亢進が存在する、あるいは疑われる場合には、頭蓋内圧を測定しながら、脳灌流圧 <math>\geq</math>60 mmHg を維持するように降圧薬持続ないし間欠静注による降圧を考える。</li> <li>3) 収縮期血圧 &gt;180 mmHg または平均血圧 &gt;130 mmHg で頭蓋内圧亢進が存在しない、あるいは疑われない場合には、たとえば平均血圧 110 mmHg または 160/90 mmHg を目標としたゆるやかな降圧を降圧薬持続ないし間欠静注によっておこない、15 分ごとに降圧を再検討する。                 <ul style="list-style-type: none"> <li>・クラス IIb: 有効性に関して対立するエビデンスや見解の相違があり、有効性を支持するエビデンスや見解が不十分である。</li> <li>・エビデンスレベル C: 専門家の見解による。</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>2. 収縮期血圧が 150~220 mmHg の場合には、140 mmHg までの急性期降圧は安全であろう。(クラス IIa, エビデンスレベル B)             <ul style="list-style-type: none"> <li>・クラス IIa: 有効性に関して対立するエビデンスや見解の相違がいくつかあるが、おそらく有効である。</li> <li>・エビデンスレベル B: 一つの無作為比較試験もしくは複数の非無作為比較試験による。</li> </ul> </li> </ol>

て「収縮期血圧 150~220 mmHg の場合には、140 mmHg への急性期降圧は安全であろう」という項目が追加された。

INTERACT<sup>10)</sup>は、発症 6 時間以内の脳出血患者 404 例 (うち 95%は中国人) を異なる降圧目標値 (SBP < 180 mmHg および < 140 mmHg) に無作為に割り付けしたパイロット研究である。血腫拡大の割合は、標準的な降圧 (SBP < 180 mmHg) 群 36.3%に対して積極的な降圧 (< 140 mmHg) 群では 13.7%と有意に低かったが、慢性期転帰に差はなかった。

ATACH<sup>11)</sup>は、発症 6 時間以内のテント上脳出血患者 60 例を対象に、降圧目標値を 3 段階 (SBP: 170~200 mmHg, 140~170 mmHg, 110~140 mmHg) に分けて設定し、ニカルジピンを用いて段階的に降圧した米国の非盲検パイロット試験である。最も厳格に降圧した群においても症状増悪や死亡率が想定範囲内に収束したことから積極的な降圧の実施可能性や忍容性が証明され<sup>12)</sup>、本試験 ATACH-II の開始に至っている。

## 2 わが国における現状ならびにわれわれの取り組み

脳卒中急性期の適切な危険因子管理などを主題として厚生労働科学研究費補助金による「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究 (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement Study [SAMURAI 研究], 主任研究者: 豊田一則)」が 2008 年から開始され、「超急性期脳出血への降圧療法の確立」がその研究課題の一つとして掲げられた。急性期脳出血の血圧管理の現状を明らかにするための全国 WEB アンケート調査がおこなわれ、降圧を開始する血圧値は、SBP 180 mmHg (36%) と 160 mmHg (31%) が多く、全体としては 3 分の 2 の症例でガイドラインより積極的に降圧が開始されていた (図①)。また、その降圧目標値は SBP 160 mmHg 以下と回答した施設が 9 割以上で、第一選択の降圧薬はニカルジピンが 57.1%と、脳出血急性期にはニカルジピン静注による SBP 160 mmHg 以下への降圧が一般的であることが判明した<sup>13)</sup>。

当時、ニカルジピン静注薬の添付文書には「頭蓋内出

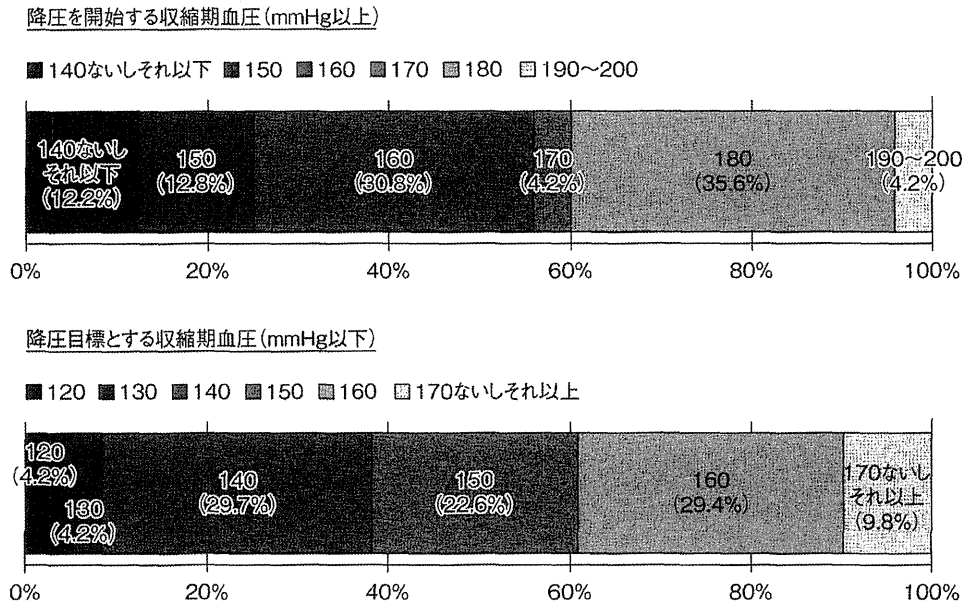


図1 急性期脳出血への降圧療法に関する全国アンケート調査  
(Koga M *et al*, 2009<sup>13</sup>)より改変引用)

血で止血が完成していないと推定される患者〔出血を促進させる可能性がある〕や「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者〔頭蓋内圧を高めるおそれがある〕」に対しては禁忌としてその使用が制限されていた。しかし、本調査により日常臨床における使用と添付文書との乖離が明らかとなり、日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本高血圧学会が三学会共同で厚生労働省医薬食品局へ添付文書の見直しについての要望書を提出し、2011年6月に慎重投与項目へと記載変更となったことは記憶に新しい。さらに2012年にはアジア諸国でも同様のニカルジピン添付文書改訂がおこなわれた。

ニカルジピンを用いた脳出血に対する治療の安全性や妥当性を確かめる目的で、SAMURAI 研究班において2009年7月から多施設共同前向き研究 (SAMURAI-ICH 研究) を施行した<sup>14)15)</sup>。登録基準は、年齢20歳以上、Glasgow Coma Scale (GCS) 5以上、SBP > 180 mmHgの発症3時間以内のテント上脳出血 (血腫量 60 ml 未満) で、ニカルジピン静注によって治療開始24時間以内のSBPを120~160 mmHgに維持調整した211症例が登録された。その主解析結果を提示する (表2)。

主要評価項目である降圧開始72時間後までのNational Institutes of Neurological Stroke Scale (NIHSS) スコア4点以上の増加、もしくはGCS2点以上の低下に相当する神経症候増悪は8.1%、24時間以内にニカルジ

ピン静注中止が必要な重篤な有害事象は0.9%と、いずれも予測値を大きく下回っており、本研究での降圧療法の安全性が確認された。全体の研究結果として、すみやかに目標SBP値に移行し、血腫拡大や転帰不良、死亡の割合も予測値を下回っていることから、急性期脳出血に対するニカルジピンによる降圧療法の有効性が示唆された<sup>14)</sup>。

サブ解析では、降圧開始24時間に測定した全SBP (降圧開始後2時間は15分ごと、その後24時間後まで1時間ごとの合計30回) の平均の上昇は、神経増悪 (オッズ比 4.45)、血腫増大 (同 1.86)、転帰不良 (同 2.03) とそれぞれ独立して関連しており、SBP 130 mmHg 程度までの降圧の有効性が示唆された<sup>16)</sup>。INTERACT においても、降圧開始1, 6, 12, 18, 24時間後の5回のSBP平均値と血腫増大の関連が検討され、最も低いレベル (135 mmHg) で最大の治療効果が示されている<sup>17)</sup>。これらの結果からは、少なくとも血腫増大を防止する観点からは、SBP 130~140 mmHg を目標とした早期の強力な降圧ならびにその降圧レベルを発症24時間以上にわたって維持すべきであると解釈できる。

### 3 国際大規模試験の動向

INTERACT2 (Clinical Trials. gov NCT00716079)<sup>18)</sup> は、約2,800例を対象として発症6時間以内の脳出血に対し

表② SAMURAI-ICH 研究の主結果  
(Koga M *et al*, 2012<sup>14)</sup>より改変引用)

	割合 (95%信頼区間)	211例での予測値
<b>主要評価項目</b>		
降圧開始から 72 時間以内の神経症状進行 (17 例) (NIHSS $\geq$ 4 増加 or GCS $\geq$ 2 低下)	8.1% (5.1~12.5)	15.2~25.9%
24 時間以内のニカルジピン中断を要する 重篤な有害事象 (2 例)	0.9% (0.3~3.4)	1.8~8.9%
<b>副次評価項目</b>		
目標 SBP 到達時間	中央値 30 分 (IQR 15~45)	—
目標 SBP 達成率	77.6% (75.3~79.9)	—
24 時間後 CT 上の 33%を超える血腫拡大 (36 例)	17.1% (12.6~22.7)	17.1~28.3%
3 ヶ月後の転帰不良 (87 例) (modified Rankin Scale 4~6)	41.2% (34.8~48.0)	54.5~67.9%
3 ヶ月後の死亡 (4 例)	1.9% (0.7~4.8)	6.0~13.5%

て、降圧薬の種類を問わず、発症早期の SBP<140 mmHg への積極的降圧が標準的降圧 (SBP<180 mmHg) と比較して 3 ヶ月後の臨床転帰を改善させるか明らかにする介入試験で、2012 年 8 月に登録終了となった (<http://www.interact2.org/>)。2013 年 5 月の European Stroke Conference (ロンドン) でその結果が発表される予定であり、大きな注目を集められると思われる。

また、ニカルジピン静注による標準的降圧 (SBP<180 mmHg) と積極的降圧 (SBP<140 mmHg) の治療効果を比較する ATACH-II (Clinical Trials.gov. NCT01176565)<sup>19)</sup> が、1,280 例を対象として 2011 年 1 月より開始された (<http://atach2.com/>)。筆者らは、Minnesota 大学の Qureshi 教授より試験参加要請を受け、前例の乏しかった研究者主導型国際試験へ国内主任研究者として参加した<sup>20)21)</sup>。本稿を作成している 2013 年 3 月時点で当センターからは 24 例、わが国全体で 40 例以上と、世界全体の 4 分の 1 を占める登録をおこなっており、本試験に関するわが国の積極的な姿勢も評価されている。

脳出血は、脳梗塞と比較して長らく有効な急性期内科的治療が開発されていなかったが、今後数年間で、その急性期血压管理について安全性と有効性の両面より至適目標の下限域が探求されていくであろう。

## おわりに

現在、日本高血圧学会が、『高血圧治療ガイドライン 2014』(JSH2014) の、また日本脳卒中学会が『脳卒中治療ガイドライン 2015』の作成作業を進めている。脳血管障害を合併する高血圧の治療についてはその柱の一つであり、INTERACT2 や ATACH-II、SAMURAI-ICH などに基づいて、脳出血患者における適切な急性期血压管理指針が確立することを期待したい。

## ●文 献●

- 1) 小林祥泰：脳卒中データベース 2009，中山書店，東京，2009
- 2) van Asch CJ *et al*：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* 9: 167-176, 2010
- 3) Kazui S *et al*：Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 27: 1783-1787, 1996
- 4) Brott T *et al*：Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 28: 1-5, 1997
- 5) Qureshi AI：Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)：rationale and design. *Neurocrit Care* 6: 56-66, 2007
- 6) Ohwaki K *et al*：Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage：relationship between elevated



- blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* **35** : 1364-1367, 2004
- 7) Itabashi R *et al* : The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. *J Hypertens* **26** : 2016-2021, 2008
  - 8) 脳卒中合同ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン 2009, 協和企画, 東京, 2009
  - 9) Morgenstern LB *et al* : Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage : a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **41** : 2108-2129, 2010
  - 10) Anderson CS *et al* : Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT) : a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* **7** : 391-399, 2008
  - 11) Qureshi AI *et al* : Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage : results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol* **67** : 570-576, 2010
  - 12) Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators : Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Critical Care Med* **38** : 637-648, 2010
  - 13) Koga M *et al* : Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* **32** : 759-764, 2009
  - 14) Koga M *et al* : Systolic blood pressure lowering to 160 mmHg or less using nifedipine 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
  - 15) Sato S *et al* : 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
  - 16) Sakamoto Y *et al* : Systolic blood pressure following intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage : the SAMURAI-ICH study. *Stroke* : in press, 2013
  - 17) Arima H *et al* : Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension* **56** : 852-858, 2010
  - 18) Delcourt C *et al* : The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2). *Int J Stroke* **5** : 110-116, 2010
  - 19) Qureshi AI *et al* : Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II : design, methods, and rationale. *Neurocrit Care* **15** : 559-576, 2011
  - 20) Toyoda K *et al* : Run-up to participation in ATACH II in Japan. *J Vasc Interv Neurol* **5** : 1-5, 2012
  - 21) 佐藤祥一郎ほか : わが国における Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II 試験の開始 : デザインと国内研究体制の構築. *臨牀神経* **52** : 642-650, 2012

---

#### ありひろ・しょうじ

有廣昇司 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科

1971年, 広島県生まれ. 1996年, 九州大学医学部卒業. 2010年より現職. 専門は, 脳血管障害.

---

# Intravenous thrombolysis for patients with reverse magnetic resonance angiography and diffusion-weighted imaging mismatch: SAMURAI and NCVC rt-PA Registries

Y. Sakamoto<sup>a</sup>, M. Koga<sup>b</sup>, K. Kimura<sup>c</sup>, K. Nagatsuka<sup>d</sup>, S. Okuda<sup>e</sup>, K. Kario<sup>f</sup>, Y. Hasegawa<sup>g</sup>, Y. Okada<sup>h</sup>, H. Yamagami<sup>i</sup>, E. Furuji<sup>j</sup>, J. Nakagawara<sup>k</sup>, Y. Shiokawa<sup>l</sup>, T. Okata<sup>a</sup>, J. Kobayashi<sup>a</sup>, E. Tanaka<sup>a</sup>, K. Minematsu<sup>a</sup> and K. Toyoda<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita; <sup>b</sup>Department of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita; <sup>c</sup>Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki; <sup>d</sup>Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita; <sup>e</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya; <sup>f</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Tochigi; <sup>g</sup>Department of Neurology, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki; <sup>h</sup>Department of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka; <sup>i</sup>Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City General Hospital, Kobe; <sup>j</sup>Department of Stroke Neurology, Kohnan Hospital, Sendai; <sup>k</sup>Department of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo; and <sup>l</sup>Department of Neurosurgery and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan

## Keywords:

acute ischaemic stroke, diffusion-weighted imaging, early ischaemic change, magnetic resonance angiography, prognosis, tissue plasminogen activator

Received 27 August 2013

Accepted 21 October 2013

**Background and purpose:** The characteristics of reverse magnetic resonance angiography and diffusion-weighted imaging (MRA-DWI) mismatch (RMM), defined as a large DWI lesion in the absence of major artery occlusion (MAO), remain unknown, especially in patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA).

**Methods:** Patients with stroke in the middle cerebral artery territory were included. Early ischaemic changes (EIC) were assessed with the Alberta Stroke Program Early CT Score on DWI (DWI-ASPECTS). All patients were divided into four groups based on the presence of MAO and a DWI-ASPECTS cut-off value of <7. RMM was defined as DWI-ASPECTS <7 without MAO. Clinical characteristics, symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) and favorable functional outcome (modified Rankin Scale score 0–2) at 90 days were compared amongst the four groups.

**Results:** Of the 486 patients enrolled (167 women, median age 74 years, median initial National Institutes of Health Stroke Scale score 13), reverse MRA-DWI mismatch was observed in 24 (5%). Of the clinical characteristics, cardioembolism was the only factor that was independently associated with RMM [odds ratio (OR) 5.49, 95% confidence interval (CI) 1.25–24.1]. Multivariable analyses revealed that patients with RMM more commonly had sICH than those with DWI-ASPECTS  $\geq 7$  irrespective of the presence (OR 5.44, 95% CI 1.13–26.1) or absence (13.1, 2.07–83.3) of MAO, and they had a more favorable functional outcome than those with DWI-ASPECTS < 7 plus MAO (7.45, 2.39–23.2).

**Conclusion:** RMM was observed in 5% of patients treated with rt-PA and associated with cardioembolism. Patients with RMM may benefit from thrombolysis compared with those with EIC with MAO, although increment in the rate of sICH is a concern.

## Introduction

Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) saves brain tissue at risk for infarction through reca-

nalizing the occluded artery [1]. The main target of this therapy is the ischaemic penumbra [2,3], defined as an area with impaired metabolism but still maintaining cellular polarization. In clinical settings, mismatch between perfusion-weighted imaging (PWI) and diffusion-weighted imaging (DWI) on magnetic resonance imaging (MRI) is regarded as a reliable representation of the ischaemic penumbra for acute stroke

Correspondence: M. Koga, Department of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan (tel.: +81 6 6833 5012; fax: +81 6 6835 5267; e-mail: koga@ncvc.go.jp).



patients [4,5]. However, using PWI in hyperacute stroke management is still challenging because PWI is not available in all institutions at all times, rapid processing for acute management is neither standardized nor widely available, and PWI requires contrast medium and additional examination time. Recently, the concept of MR angiography (MRA)-DWI mismatch was proposed, because this simple mismatch could also identify patients who were likely to benefit from reperfusion therapy [6]. Reperfusion of an occluded major artery with relatively small DWI lesion seems to bring the largest benefit. This new concept is being used in ongoing clinical trials [7].

On the other hand, some patients show 'reverse' MRA-DWI mismatch, i.e. a relatively large DWI lesion without major artery occlusion (MAO) in the hyperacute phase. Thrombolysis may be harmful rather than beneficial in such patients, because there is no major target to recanalize and there is a large DWI lesion that may be transformed into massive intracerebral hemorrhage (ICH) [8,9]. However, the effects of thrombolysis for patients with reverse MRA-DWI mismatch have not yet been investigated. The aim of the present study was to elucidate the frequency, related factors and clinical outcomes of patients presenting with reverse MRA-DWI mismatch prior to intravenous (IV) rt-PA therapy.

## Methods

### Subjects

The Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry was a multicenter, retrospective, observational study. The details of the study have been described elsewhere [10]. Briefly, from October 2005 to July 2008, consecutive acute ischaemic stroke patients who were admitted to 10 stroke centers in Japan and treated with IV rt-PA were registered. The National Cerebral and Cardiovascular Center (NCVC) rt-PA Registry [11] was a single-center registration study started in October 2005 and still ongoing, using similar worksheets to those of the SAMURAI rt-PA Registry. All patients in both registers started to receive IV administration of 0.6 mg/kg alteplase within 3 h from stroke onset. Patients with extensive early ischaemic change (EIC) on initial computed tomography (CT) were excluded. However, patients with a large DWI lesion were carefully considered, but not necessarily excluded, from IV rt-PA treatment because guidelines did not refer to MRI-based selection of eligible patients [12]. Eligibility for IV rt-PA therapy of such patients was judged by each

physician. Each local ethics committee approved these registration studies.

In the present study, patients with ischaemic stroke in the middle cerebral artery (MCA) territory who were independent prior to stroke, corresponding to a modified Rankin Scale (mRS) score [13] of 0–2, and who underwent MRI including DWI and MRA on admission were enrolled from the SAMURAI and NCVC rt-PA registers. The patients' clinical background characteristics including sex, age and cardiovascular risk factors were collected from the medical charts. Routine blood biochemistry examinations were performed on admission. Neurological manifestations were assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. Blood pressure was measured before and at the end of IV rt-PA. Stroke etiology was determined at hospital discharge using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria [14]. Functional outcome was estimated by the mRS.

### Neuroimaging

MRI scans were performed on a 1.5-T scanner. MRI protocols were not entirely uniform in each center, but all included axial DWI using single-shot echoplanar imaging (*b* values of 1000 s/mm<sup>2</sup>, slices 5- to 6-mm thick). The extent of EIC on DWI was assessed semi-quantitatively using the Alberta Stroke Program Early CT Score (DWI-ASPECTS)[15] by at least two experienced vascular neurologists or neurosurgeons in each stroke center. The inter-rater agreement of DWI-ASPECTS in our study group assessed with a sample of 76 DWI images was  $\rho = 0.818$  ( $P < 0.001$  with Spearman's rank correlation test) [16].

The site of arterial occlusion was determined on initial time-of-flight MRA. MAO was defined as occlusion at the internal carotid artery (ICA) or at the horizontal segment of the MCA.

ICH was assessed with CT. Thrombolysis-related ICH was defined as a new hyperdense signal within the initial 36 h after IV rt-PA. Symptomatic ICH (sICH) was evaluated using two definitions: ICH with any neurological deterioration ( $\geq 1$  increase in the NIHSS score) as adopted in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) study [17], and ICH corresponding to an increment in the NIHSS score of  $\geq 4$  points [used in the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II] [18].

### Patient classification

All patients were divided into four groups based on the DWI and MRA findings. Reverse MRA-DWI

mismatch was defined as DWI-ASPECTS < 7, roughly corresponding to >1/3 EIC of the MCA territory [19], in the absence of MAO. The patients with such radiological findings constituted the reverse mismatch (RMM) group. The other three groups were the large-EIC match (LEM) group (DWI-ASPECTS < 7 with MAO), the conventional mismatch (CMM) group (DWI-ASPECTS  $\geq$  7 with MAO) and the small-EIC match (SEM) group (DWI-ASPECTS  $\geq$  7 without MAO).

### Outcomes

The outcomes included sICH within the initial 36 h, favorable functional outcome at 90 days after onset corresponding to an mRS score of 0–2, and death at 90 days. Outcomes at 3 months were assessed by clinical examination at a hospital clinic or by telephone survey for patients whose neurological deficits were too severe for them to visit the clinic.

### Statistical analysis

Clinical background characteristics were compared amongst the four groups. Univariable analyses were performed using the chi-squared test, Fisher's exact test or the Kruskal–Wallis test as appropriate. The data are presented as median values [interquartile range (IQR)] or frequencies (%). Multivariable backward stepwise logistic regression analysis was performed to identify independent factors associated with reverse MRA-DWI mismatch. Multivariable backward stepwise logistic regression models were also constructed to elucidate the association between reverse MRA-DWI mismatch and outcomes. In both models, variables in Table 1 (plus sICH per ECASS II criteria for assessment of 3-month outcome) were entered, and a backward selection procedure was performed using  $P > 0.1$  of the likelihood ratio test for exclusion.

All statistical analyses were performed using PASW for Windows version 17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Results were considered significant at  $P < 0.05$ .

### Results

From October 2005 through July 2008, 600 patients were included in the SAMURAI rt-PA Registry (including 129 patients from the NCVS). In addition, 158 patients were registered in the NCVS rt-PA Registry from August 2008 through December 2011. Of these, 272 patients were excluded due to pre-morbid mRS score  $\geq$  3 in 43; lack of or incomplete MRI

examination in 83; and EIC outside the MCA territory in 146 (Fig. 1). Finally, 486 patients [167 women, median age 74 (IQR 65–81) years and median initial NIHSS score 13 (IQR 7–19)] were included in the present study. Of these, 24 (5%) patients had reverse MRA-DWI mismatch and belonged to the RMM group, 108 (22%) belonged to the LEM group, 161 (33%) belonged to the CMM group and 193 (40%) belonged to the SEM group.

Table 1 shows the background and clinical characteristics of the included patients. Frequencies of diabetes mellitus ( $P = 0.006$ ), presence of basal ganglia lesion ( $P < 0.001$ ), stroke subtypes ( $P < 0.001$ ) and the score of initial NIHSS ( $P < 0.001$ ) differed amongst the four groups. Although DWI-ASPECTS of all the patients in the LEM and RMM groups was < 7, the DWI-ASPECTS score in the LEM group [5 (3–6)] was lower than that in the RMM group [6 (5–6),  $P < 0.001$ ].

The result of multivariable logistic regression analysis evaluating factors associated with reverse MRA-DWI mismatch is shown in Table 2. Cardioembolism was the only factor independently associated with reverse MRA-DWI mismatch [odds ratio (OR) 5.49, 95% confidence interval (CI) 1.25–24.1,  $P = 0.024$ ].

Figures 2 and 3 demonstrate the outcomes after IV rt-PA in the four groups. The NIHSS scores after rt-PA therapy were significantly different amongst the groups at every point ( $P < 0.001$ ). The proportion of sICH was 13% in the RMM group with both the NINDS and ECASS II criteria (Fig. S1,  $P < 0.001$  and  $P = 0.016$ , respectively, amongst the groups). At 90 days, 54% of patients in the RMM group had a favorable functional outcome ( $P < 0.001$  amongst the groups), and 8% had died ( $P = 0.001$ ).

The results of multivariable logistic regression analyses with the RMM group as the reference are shown in Fig. 4. The risk of sICH was lower in the SEM group (OR 0.08, 95% CI 0.01–0.48,  $P = 0.006$ ) and the CMM group (OR 0.18, 95% CI 0.04–0.88,  $P = 0.034$ ) than in the RMM group. The proportion of favorable functional outcome was lower in the LEM group (OR 0.13, 95% CI 0.04–0.42,  $P = 0.001$ ) than in the RMM group; it remained lower even after additional adjustment by DWI-ASPECTS (OR 0.19, 95% CI 0.06–0.56,  $P = 0.003$ ). In other words, the RMM group more commonly had sICH than the CMM (OR 5.44, 95% CI 1.13–26.1) and SEM groups (OR 13.1, 95% CI 2.07–83.3) and was more likely to have a favorable functional outcome than the LEM group (OR 7.45, 95% CI 2.39–23.2). The rates of favorable functional outcome in the SEM (OR 0.97, 95% CI 0.33–2.83,  $P = 0.955$ ) and CMM (OR 0.51, 95% CI 0.18–1.47,  $P = 0.212$ ) groups were not differ-