

**Table 1** Baseline characteristics

Variables	Total <i>n</i> = 486	LEM group DWI-ASPECTS < 7 MAO (+) <i>n</i> = 108	RMM group DWI-ASPECTS < 7 MAO (-) <i>n</i> = 24	CMM group DWI-ASPECTS ≥ 7 MAO (+) <i>n</i> = 161	SEM group DWI-ASPECTS ≥ 7 MAO (-) <i>n</i> = 193	<i>P</i>
Female sex, <i>n</i> (%)	167 (34)	41 (38)	10 (42)	56 (35)	60 (31)	0.546
Age, years, median (IQR)	74 (65–81)	72 (68–83)	75 (63–89)	75 (68–82)	73 (64–80)	0.181
Vascular risk factors, <i>n</i> (%)						
Hypertension	312 (64)	75 (69)	16 (67)	103 (64)	118 (61)	0.610
Diabetes mellitus	84 (17)	14 (13)	6 (25)	18 (11)	46 (24)	0.006
Hyperlipidemia	117 (24)	20 (19)	6 (25)	44 (27)	47 (24)	0.449
Onset to needle time, min, median (IQR)	139 (116–164)	126 (92–164)	131 (86–153)	135 (118–162)	135 (109–154)	0.253
Occluded artery, <i>n</i> (%)						
ICA	90 (19)	44 (41)	0 (0)	46 (29)	0 (0)	<0.001
M1	179 (37)	64 (59)	0 (0)	115 (71)	0 (0)	
M2	105 (22)	0 (0)	19 (79)	0 (0)	86 (45)	
None	112 (23)	0 (0)	5 (21)	0 (0)	107 (55)	
DWI-ASPECTS, median (IQR)	8 (6–9)	5 (3–6)	6 (5–6)	8 (8–10)	9 (8–10)	<0.001
Presence of basal ganglia lesion, <i>n</i> (%)	169 (35)	61 (57)	6 (25)	49 (30)	53 (28)	<0.001
NIHSS score on admission, median (IQR)	13 (7–19)	18 (12–23)	18 (9–20)	13 (7–17)	8 (6–11)	<0.001
Systolic BP before IV rt-PA, median (IQR)	152 (137–164)	151 (136–161)	158 (134–167)	151 (138–163)	155 (138–164)	0.408
Systolic BP at the end of IV rt-PA, median (IQR)	148 (134–161)	144 (130–156)	149 (136–171)	148 (134–162)	150 (134–164)	0.160
Biochemistry sign at admission, median (IQR)						
Blood glucose, mg/dL	124 (105–151)	125 (106–146)	121 (109–150)	122 (102–150)	128 (106–152)	0.546
Total cholesterol, mg/dL	186 (162–214)	181 (159–204)	179 (157–205)	182 (161–212)	191 (164–223)	0.064
Creatinine, mg/dL	0.80 (0.66–0.97)	0.79 (0.61–0.98)	0.85 (0.60–1.10)	0.84 (0.70–1.00)	0.77 (0.63–0.90)	0.205
Etiology, <i>n</i> (%)						
LAA	67 (14)	8 (7)	1 (4)	29 (18)	29 (15)	<0.001
CE	310 (64)	82 (76)	22 (92)	111 (69)	95 (49)	
SVO	21 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	18 (9)	
Others	88 (18)	18 (17)	1 (4)	18 (11)	51 (26)	

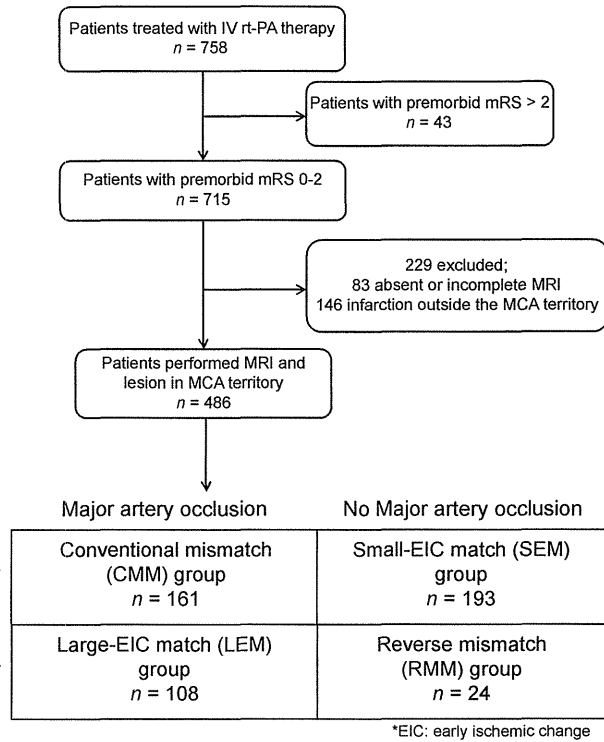
LAA, large artery atherosclerosis; CE, cardioembolism; SVO, small vessel occlusion; ICA, internal carotid artery; M1, middle cerebral artery horizontal segment; M2, middle cerebral artery insular segment; DWI-ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT score on diffusion-weighted imaging; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; BP, blood pressure; IV rt-PA, intravenous recombinant tissue plasminogen activator.

ent from the RMM group. There was no difference amongst the four groups in deaths.

## Discussion

This is the first study to elucidate the significance of reverse MRA-DWI mismatch, relatively large EIC without MAO, prior to IV rt-PA. The first major finding was that reverse MRA-DWI mismatch was

observed in 5% of patients treated with IV rt-PA therapy for ischaemic stroke in the MCA territory. Second, cardioembolism was independently correlated with reverse MRA-DWI mismatch. Third, sICH after IV rt-PA occurred more frequently in patients with reverse MRA-DWI mismatch than in those with small DWI lesions (CMM and SEM groups). Fourth, reverse MRA-DWI mismatch was independently associated with favorable functional outcome at 90 days



**Figure 1** Patient flow chart. All the included patients were divided into four groups based on the Alberta Stroke Program Early CT score on DWI (DWI-ASPECTS) and major artery occlusion (MAO, occlusion at the internal carotid artery or occlusion at the horizontal segment of the middle cerebral artery).

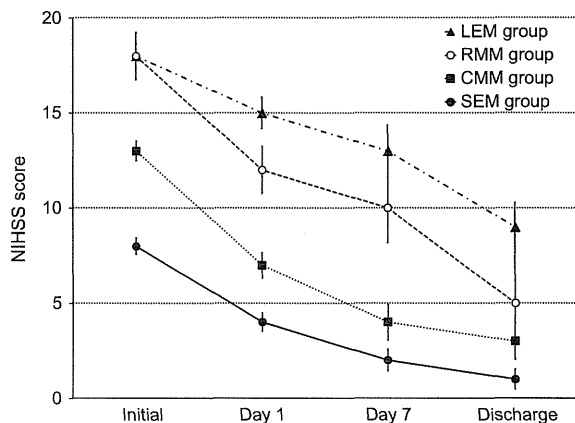
**Table 2** Result of multivariable logistic regression analysis for factors associated with reverse MRA-DWI mismatch

Variable	OR	95% CI	P
Cardioembolism	5.49	1.25–24.1	0.024

The variables identified by the backward selection procedure are listed. MRA, magnetic resonance angiography; DWI, diffusion-weighted imaging.

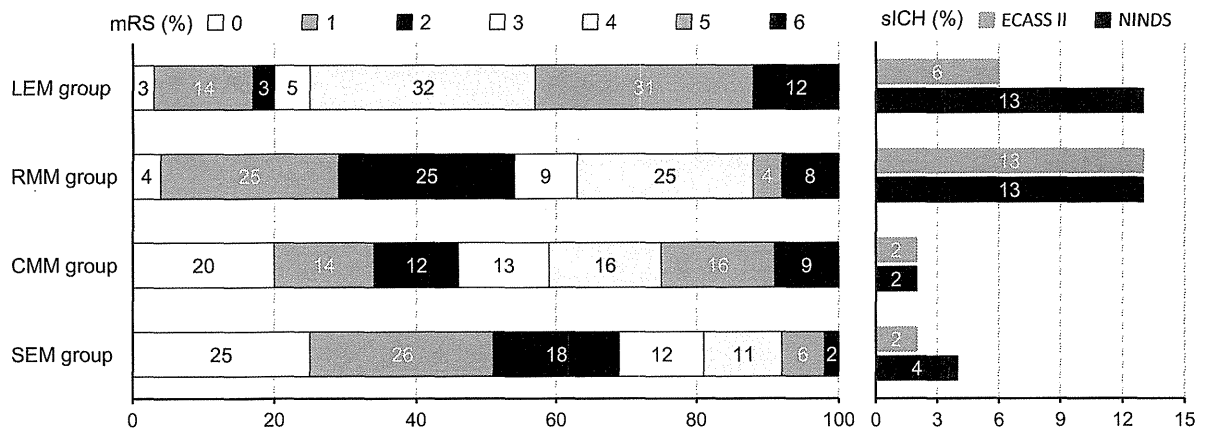
from onset compared with patients with MAO plus large EIC (LEM group).

The RMM group did not seem to include patients with small vessel disease because the EIC in the RMM group (DWI-ASPECTS < 7) was too large for small vessel disease. Although some patients having MCA branch occlusion were included in the RMM group, early migration of the thrombus from the proximal arteries was their probable mechanism, since their EIC was relatively larger than that derived from branch occlusion. Therefore, reverse MRA-DWI mismatch according to the present definition was mainly considered to represent early spontaneous recanalization of the ICA or the horizontal segment of the MCA and nevertheless brain tissue was damaged. Early recanalization or migration of thrombus causes rapid symptom recovery, such as the ‘spectacular shrinking deficit’, and this phenomenon was principally shown in patients having a cardioembolic



**Figure 2** Course of the NIHSS score in the four groups. The scores are shown as median ± standard error. The NIHSS scores were significantly different amongst the groups at every point ( $P < 0.001$ ). The initial NIHSS score in the RMM group (open circle) was not different from the LEM group (closed triangle), but tended to be lower at discharge ( $P = 0.224$ ).

source [20]. However, early recanalization does not always restore the ischaemic damage [21]. Spontaneous recanalization within 6 h from onset despite sustained symptoms was reported to be identified on transcranial Doppler examination in 5.7% of patients with MCA-territorial cardioembolic stroke [22]; the frequency was compatible with the present results (5%). Spontaneous recanalization was reported to



**Figure 3** Modified Rankin Scale score at 3 months after IV rt-PA and the rate of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) in the four groups. The rate of favorable functional outcome (mRS  $\leq 2$ ) in the RMM group was more common than in the LEM group ( $P = 0.002$ ), and not different from the CMM and the SEM groups. The proportion of sICH, especially based on ECASS II criteria, in the RMM group was double that in the LEM group.

occur in up to 65% within 24 h of cardioembolic stroke onset, even without thrombolysis [22]. Therefore, cardioembolism seems to be a strong factor associated with reverse MRA-DWI mismatch.

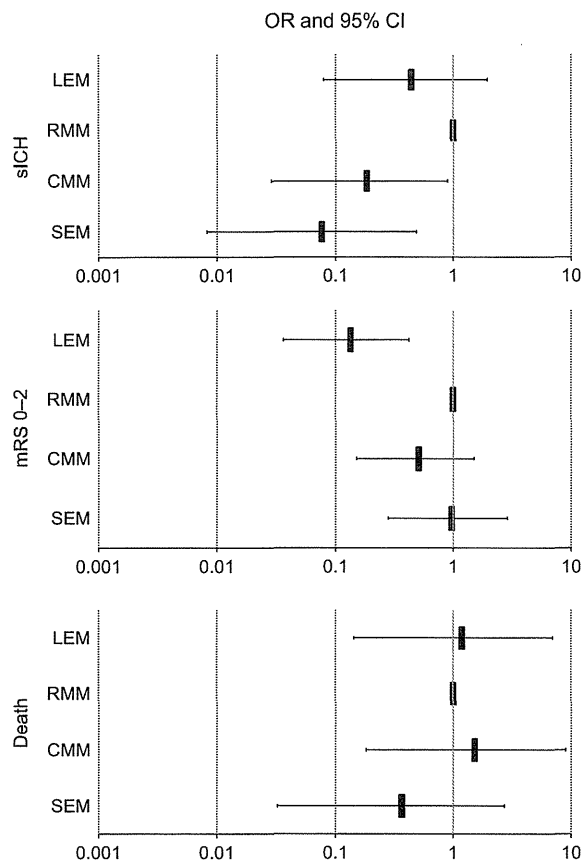
Hyperglycemia is reported to be associated with aggravated ischaemic brain damage [23] and therefore may be associated with the speed of DWI lesion expansion. However, it was reported previously that hyperglycemia was associated with infarct expansion when early recanalization was not observed but was no longer associated when early recanalization occurred [24]. Thus, a risk factor of hyperglycemia might not be an independent factor associated with reverse MRA-DWI mismatch.

There is no consensus about whether patients having reverse MRA-DWI mismatch should have IV rt-PA therapy because vascular imaging examinations are not mandatory prior to therapy. Therefore, MRA-DWI mismatch has been understudied. Since the RMM group generally has little penumbral tissue, it is hypothesized that the therapeutic benefit of rt-PA in this group is not high. However, the RMM group more commonly had a favorable functional outcome, as well as early symptom improvement, than the LEM group, even after adjusting for multiple confounders. This may simply be the natural course of patients with spontaneous recanalization [25]. Alternatively, recanalization of the MCA branch or distal MRA-undetected arteries might contribute to a favorable outcome. Another possible explanation is that IV rt-PA produced reperfusion of tissue at risk for infarction, because spontaneous recanalization did not always bring reperfusion of the downstream capillary blood flow [21,26,27]. A reason for no reperfusion despite recanalization is the presence of fragmented

thrombi that occlude smaller arterial branches or the microcirculation [28]. Because there is no obstruction of major artery in patients in the RMM group, rt-PA could easily reach the downstream microcirculation. Some extent of DWI-positive lesions is believed to contain reversible ischaemic tissue [29]. Therefore the microcirculatory reperfusion could cause neurological improvement.

The safety of IV rt-PA therapy for patients with reverse MRA-DWI mismatch is another essential problem. Since the risk of sICH was reported to be low after early recanalization [22,30], it was hypothesized that the risk in the RMM group would be somewhat lower than, or at least similar to, that in the LEM group. Thus, it seemed to be satisfactory that sICH based on the NINDS criteria was not more common in the RMM group than the LEM group (13% for both). However, the crude risk of sICH based on ECASS II criteria ( $\geq 4$  increase in the NIHSS score) in our RMM group (13%) was high compared with that in the LEM group (6%), although it was not significant after multivariate analysis. In the RMM group, easy delivery of rt-PA to DWI-positive lesions, where disruption of the blood-brain barrier is often assumed [31], through the recanalized artery might increase the risk and severity of sICH.

This study has some limitations that need to be addressed. First, the SAMURAI and NCVC rt-PA Registries were observational studies. Although the indication for IV rt-PA therapy was based on domestic guidelines, whether patients with a large DWI lesion received the therapy was judged by each physician. This might have caused selection bias. Second, volume measurement using ASPECTS is not completely quantitative, although this semi-quantitative



**Figure 4** Multivariable logistic regression analyses of outcomes in the four groups. The RMM group is set as the reference. Adjusted for variables in Table 1 (plus sICH per ECASS II criteria for assessment of 3-month outcome) except for occluded artery and DWI-ASPECTS, since these two variables are components of the four-group classification. The risk of sICH was lower in the SEM and the CMM group than in the RMM group. The proportion of favorable functional outcome was lower in the LEM group than in the RMM group.

scale is less time-consuming and available in all institutions at all times. The assessment of each image was not centralized and that precludes us from analyzing with quantitative infarct volume. Third, the numbers of patients with reverse MRA-DWI mismatch were small in this study, which might weaken statistical power.

In conclusion, the functional outcome at 3 months after IV rt-PA therapy was better in patients with reverse MRA-DWI mismatch than in the LEM group and roughly similar to the functional outcomes in the CMM and the SEM groups. A trial comparing patients with this mismatch managed with and without thrombolysis is warranted to elucidate whether the favorable outcome is really due to thrombolysis.

## Acknowledgements

This study was supported in part by a Grant-in-Aid (H20-Junkanki-Ippan-019 and H23-Junkanki-Ippan-010, chief investigator Kazunori Toyoda) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, and the Intramural Research Fund for Cardiovascular Diseases of the National Cerebral and Cardiovascular Center.

## Disclosure of conflicts of interest

The authors declare no financial or other conflicts of interest.

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Figure S1.** Representative case of presenting sICH after IV rt-PA therapy in the RMM group. (a) Initial DWI shows hyperintensities in the left MCA and anterior cerebral artery territory. DWI-ASPECTS was scored 6. (b) Initial MRA reveals MCA branch occlusion. (c) The patient's consciousness suddenly disturbed 17 h after IV rt-PA. NIHSS score increased from 19 to 40. CT was performed immediately, and a large hematoma was observed in the infarct area.

## References

- Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* 2010; **41**: 461–465.
- Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; **12**: 723–725.
- Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 261–269.
- Karonen JO, Vanninen RL, Liu Y, *et al.* Combined diffusion and perfusion MRI with correlation to single-photon emission CT in acute ischemic stroke. Ischemic penumbra predicts infarct growth. *Stroke* 1999; **30**: 1583–1590.
- Schlaug G, Benfield A, Baird AE, *et al.* The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 1999; **53**: 1528–1537.
- Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, *et al.* The MRA-DWI mismatch identifies patients with stroke who are likely to benefit from reperfusion. *Stroke* 2008; **39**: 2491–2496.
- von Kummer R, Albers GW, Mori E. The Desmotoplasin in Acute Ischemic Stroke (DIAS) clinical trial program. *Int J Stroke* 2012; **7**: 589–596.
- Nezu T, Koga M, Kimura K, *et al.* Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following

- rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology* 2010; **75**: 555–561.
9. Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, *et al.* Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008; **63**: 52–60.
  10. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, *et al.* Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009; **40**: 3591–3595.
  11. Nakashima T, Toyoda K, Koga M, *et al.* Arterial occlusion sites on magnetic resonance angiography influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2009; **4**: 425–431.
  12. Shinohara Y. For readers (stroke specialists and general practitioners) of the Japanese guidelines for the management of stroke. Preface. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; **20**: S1–S6.
  13. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; **19**: 604–607.
  14. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; **24**: 35–41.
  15. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, *et al.* Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 1528–1533.
  16. Nezu T, Koga M, Nakagawara J, *et al.* Early ischemic change on CT versus diffusion-weighted imaging for patients with stroke receiving intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator therapy: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. *Stroke* 2011; **42**: 2196–2200.
  17. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1581–1587.
  18. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, *et al.* Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European–Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; **352**: 1245–1251.
  19. Demaerschalk BM, Silver B, Wong E, Merino JG, Tamayo A, Hachinski V. ASPECT scoring to estimate >1/3 middle cerebral artery territory infarction. *Can J Neurol Sci* 2006; **33**: 200–204.
  20. Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T. ‘Spectacular shrinking deficit’: rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* 1992; **42**: 157–162.
  21. Soares BP, Chien JD, Wintermark M. MR and CT monitoring of recanalization, reperfusion, and penumbra salvage: everything that recanalizes does not necessarily reperfuse!. *Stroke* 2009; **40**: S24–S27.
  22. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, *et al.* Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 2001; **32**: 1079–1084.
  23. Baird TA, Parsons MW, Phan T, *et al.* Persistent post-stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; **34**: 2208–2214.
  24. Kimura K, Sakamoto Y, Iguchi Y, *et al.* Admission hyperglycemia and serial infarct volume after t-PA therapy in patients with and without early recanalization. *J Neurol Sci* 2011; **307**: 55–59.
  25. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; **38**: 967–973.
  26. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; **30**: 649–661.
  27. Alexandrov AV, Hall CE, Labiche LA, Wojner AW, Grotta JC. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; **35**: 449–452.
  28. Janjua N, Alkawi A, Suri MF, Qureshi AI. Impact of arterial reocclusion and distal fragmentation during thrombolysis among patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; **29**: 253–258.
  29. Sakamoto Y, Kimura K, Shibazaki K, *et al.* Early ischaemic diffusion lesion reduction in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator: infrequent, but significantly associated with recanalization. *Int J Stroke* 2013; **8**: 321–326.
  30. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, *et al.* Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study. *Neurology* 2008; **71**: 1304–1312.
  31. Yamada N, Imakita S, Sakuma T. Value of diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient in recent cerebral infarctions: a correlative study with contrast-enhanced T1-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; **20**: 193–198.

Intravenous thrombolysis using low-dose alteplase for nonagenarians with acute ischemic stroke: the SAMURAI rtPA Registry

Mikito Hayakawa<sup>1</sup>, Masatoshi Koga<sup>1</sup>, Shoichiro Sato<sup>1</sup>, Shoji Arihiro<sup>1</sup>, Yoshiaki Shiokawa<sup>2</sup>, Jyoji Nakagawara<sup>3</sup>, Eisuke Furui<sup>4</sup>, Kazumi Kimura<sup>5</sup>, Yasuhiro Hasegawa<sup>6</sup>, Hiroshi Yamagami<sup>7</sup>, Yasushi Okada<sup>8</sup>, Satoshi Okuda<sup>9</sup>, Kazuomi Kario<sup>10</sup>, Kazuo Minematsu<sup>1</sup>, Kazunori Toyoda<sup>1</sup>

1. Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan
2. Department of Neurosurgery, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan
3. Integrative Stroke Imaging Center, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan
4. Department of Stroke Neurology, Kohnan Hospital, Sendai, Japan
5. Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan
6. Department of Neurology, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan
7. Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan
8. Department of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyusyu Medical Center, Fukuoka, Japan
9. Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan
10. Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Japan

**Objective**—Although intravenous thrombolysis (IVT) using alteplase for octogenarians with acute ischemic stroke becomes relatively familiar, it is unclear whether IVT for nonagenarians is a futile intervention. The purpose of this study is to clarify the efficacy and safety of IVT using low-dose alteplase (0.6 mg/kg) for nonagenarians compared with octogenarians. **Methods**—Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rtPA registry retrospectively collected 600 consecutive acute stroke patients receiving IVT from 10 Japanese stroke centers between October 2005 and July 2008. We extracted all octogenarians (O group) and nonagenarians (N group) from the registry. We compared baseline characteristics, symptomatic intracranial hemorrhage (SICH), and 3-month outcomes between the groups. 3-month outcomes include: functional independence (FI) defined as a modified Rankin Scale (mRS) score 0-2, good outcome (GO) as a mRS score 0-2 or same as the premorbid mRS, poor outcome (PO) defined as a mRS score 5-6, and death. **Results**—Twenty-five nonagenarians (mean age, 93 years) and 124 octogenarians (mean age, 84 years) were included. N group was more female-predominant (76% versus 56%,  $p=0.06$ ) and premorbidly dependent (44% versus 14%,  $p<0.001$ ) than O group. There were no significant differences of median baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score (16 versus 14,  $p=0.95$ ) and Alberta Stroke Program Early CT Score (9 versus 9,  $p=0.36$ ) between the groups. The rate of FI tended to be lower in N group than O group (16% versus 36%,  $p=0.06$ ), otherwise, the differences of the rates of GO (28% versus 37%,  $p=0.39$ ), PO (40% versus 36%,  $p=0.73$ ), death (20% versus 11%,  $p=0.23$ ) and SICH (0% versus 2.4%,  $p=1.00$ ) were not significant between the groups. In comparison with O group, N group was not associated with 3-month clinical outcomes (FI; OR 0.61; 95% CI, 0.15-2.42, GO; 0.98; 0.31-3.07, PO; 0.63; 0.15-2.70, death; 3.18; 0.62-16.3) and SICH (0.68; 0.17-2.69) after multivariate adjustment. **Conclusions**—IVT using low-dose alteplase for N group resulted in less frequent achievement of FI mainly because of more premorbid dependency than O group, however, showed at least a similar safety and a potential efficacy.

## 90 歳以上の超高齢脳梗塞例に対するアルテプラーゼ静注療法の検討 -SAMURAI rtPA registry-

Intravenous thrombolysis using low-dose alteplase for nonagenarians with acute ischemic stroke

早川幹人 1、古賀政利 1、塩川芳昭 2、中川原譲二 3、古井英介 4、木村和美 5、山上宏 6、岡田靖 7、長谷川泰弘 8、苅尾七臣 9、奥田聡 10、豊田一則 1

- 1 国立循環器病研究センター 脳血管内科
- 2 杏林大学脳神経外科・脳卒中センター
- 3 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
- 4 広南病院 脳血管内科
- 5 川崎医科大学 脳卒中科
- 6 国立循環器病研究センター 脳神経内科
- 7 国立病院機構九州医療センター 脳血管センター脳血管内科
- 8 聖マリアンナ医科大学 神経内科
- 9 自治医科大学循環器内科
- 10 国立病院機構名古屋医療センター神経内科

**【背景】**近年、80歳超の高齢者脳梗塞に対するアルテプラーゼ静注療法(IV t-PA)の有効性が示されつつあるが、90歳以上の超高齢者における有効性/安全性は明確になっていない。

**【方法】**本邦 10 施設の IV t-PA 施行連続 600 例を登録した SAMURAI rtPA registry より、80 歳代(O 群)と 90 歳代(N 群)の症例を抽出し、3 カ月後転帰および 36 時間以内の頭蓋内出血(ICH)について後方視的に比較/検討した。転帰評価項目は mRS $\leq$ 2(FI)、mRS $\leq$ 2 または病前 mRS より悪化なし(GO)、mRS $\geq$ 5(PO)、死亡とした。症候性 ICH は何らかの神経症状悪化を伴う ICH とした。

**【結果】**N 群(25 例、平均 92.8 歳)では O 群(124 例、平均 83.5 歳)と比較して、女性が多く(76.0% vs. 55.6%,  $p=0.059$ )、病前 mRS $\geq$ 3 の割合が高く(44.0% vs. 14.3%,  $p<0.001$ )、入院時の収縮期血圧は低い傾向(平均 144.2 vs. 151.1 mmHg,  $p=0.101$ )にあった。入院時 NIHSS スコア[中央値 16(IQR 9.5-21.5) vs. 14(9-21),  $p=0.953$ ]、ASPECTS[中央値 9(IQR 7-10) vs. 9(8-10),  $p=0.359$ ]は有意差を認めなかった。FI は N 群で少ない傾向(16.0% vs. 35.5%,  $p=0.064$ )にあったが、GO(28.0% vs. 37.1%,  $p=0.386$ )、PO(40.0% vs. 36.3%,  $p=0.726$ )、死亡(20.0% vs. 11.3%,  $p=0.234$ )に差はなかった。ICH(12.0% vs. 20.2%,  $p=0.414$ )や症候性 ICH(0% vs. 2.4%,  $p=1.000$ )の発症率にも有意差は認めなかった。90 歳代は、多変量解析において 80 歳代と比較しての転帰(FI[OR, 0.61; 95% CI, 0.15-2.42]、GO[OR 0.98; 0.31-3.07]、PO[OR 0.63; 0.15-2.70])・死亡(OR 3.13; 0.62-16.31)・ICH(OR 0.68; 0.17-2.69)の有意な予測因子とはならなかった。



【結論】90 歳代の超高齢者に対する IV t-PA(発症 3 時間以内、0.6mg/kg)は、80 歳代と比較して、病前 mRS $\geq 3$  が多数なことが関連して 3 か月後 mRS $\leq 2$  は少ない傾向にあったものの、病前と同等の ADL を維持できた症例も含めると有効性に明らかな差は見出されず、安全性も良好であった。

新版

# 脳梗塞rt-PA

アルテプラゼ

# 静注療法 実践ガイド

新しい治療指針を読み解く

監修 峰松 一夫 国立循環器病研究センター副院長

編集 豊田 一則 国立循環器病研究センター脳神経内科部長



診断と治療社



## 集に携わって

2012年秋の適正治療指針第二版公表から時機を逸さずに、本書を刊行できたことに、安堵しています。指針改訂に続けてご執筆くださった方々、指針作成を陰で支え今回は執筆者となられた方々に、深謝申し上げます。また私自身も、指針改定時に森悦朗先輩から「予報的な事柄を書くな」と戒められた呪縛を逃れ、最終章で予報的なことばかりを書き並べた快感に浸っています。

私事を申せば、2005年版指針のレジスタントを気取っていました。2005年版に守られて診療を進める立場を自覚しながらも、そのアルマジロのような殻の硬さを呪いました。今より6～7歳分浅慮だった私は、「指針は目安に過ぎない」と壇上で論じて座長の山口武典先生に睨まれ、別の場では聴講席から「この指針には6つの問題点がある」と捲し立てて、途中でまた山口座長に発言を遮られました。そんな私が改訂作業の本丸に加えていただき、粉薬を量り取る匙加減で改訂に悩んだことに因果を感じました。改訂版が日本脳卒中学会のHPと学会機関誌に掲載され、その英訳版も刊行され、本書も無事に上梓されて、一年越しの作業に結着をつけました。しかし $\pi$ -PA静注療法は日々進化し、またすぐに本書も改訂されるでしょう。それまでの数年間を、読者の皆様が気安く読める手引書として活用していただければ、嬉しく思います。

指針も本書も、改訂委員・執筆者の先生方をはじめ、出典となる知見を見出された方、日々の診療を支えた方々のご尽力が、実を結んだものです。しかしながら、敢えて謝する相手を一人選べば、2005年版指針の初稿を書かれた高田達郎先生(現、聖マリアンナ医科大学東横病院)でしょう。章立てこそ大きく変えたものの、新旧の指針を読み比べれば、改訂版の文章の半分以上は2005年版を並べ替えたものに過ぎないことが、容易に分かることと思います。

2013年7月

国立循環器病研究センター脳血管内科部長 豊田 一則

# CONTENTS

1. rt-PA 静注療法とはどんな治療か .....	1
	森 悦朗
2. 「適正治療指針 第二版」の要点 .....	12
	棚橋紀夫
3. 治療開始可能時間と治療効果 .....	25
	星野晴彦
4. 画像診断から考える治療適応 .....	36
	平野照之
5. チェックリストから考える治療適応 .....	51
	青木淳哉, 木村和美
6. 患者受け入れから投与開始までの実際 .....	65
	井口保之
7. 治療の場としての SCU, 治療後の管理 .....	77
	春山英徳, 塩川芳昭
8. rt-PA 静注療法患者の看護 .....	87
	菱田千珠
9. 血管内治療との連携 .....	98
	坂井信幸, 今村博敏
10. 症例から考える治療適応と管理法 —この 15 例に学ぶ .....	113
	古賀政利
11. 今後の展望 .....	134
	豊田一則
索引 .....	146

# 本研究班主催 公開シンポジウム

6-a. パンフレット

6-b. 配布資料

6-c. 開催結果報告





STROKE ACUTE MANAGEMENT WITH URGENT RISK-FACTOR ASSESSMENT AND IMPROVEMENT

# SAMURAI

## 公開シンポジウム

厚生労働科学研究「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」

# 急性期脳梗塞治療を 考える

### SAMURAI研究総括

開会の挨拶 峰松 一夫 国立循環器病研究センター

#### 第1部「急性期脳梗塞への抗凝固療法を考える」 :SAMURAI-NVAF 研究総括」

座長 長谷川 泰弘 聖マリアンナ医科大学  
藤堂 謙一 神戸市立医療センター中央市民病院

##### ◆「心原性脳塞栓症と抗凝固療法：最新の話題」

木村 和美 川崎医科大学

##### ◆「SAMURAI-NVAF 研究結果報告」研究班メンバー

#### 第2部「急性期脳出血への降圧治療を考える」 :SAMURAI-ICH 研究総括」

座長 塩川 芳昭 杏林大学  
上山 憲司 中村記念病院

##### ◆「高血圧治療：最新の話題」

刈尾 七臣 自治医科大学

##### ◆「SAMURAI-ICH 研究結果報告」研究班メンバー

#### 第3部「急性期脳梗塞への血栓溶解療法を考える」 :SAMURAI rt-PA 登録研究総括」

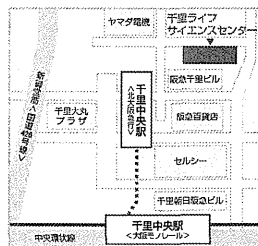
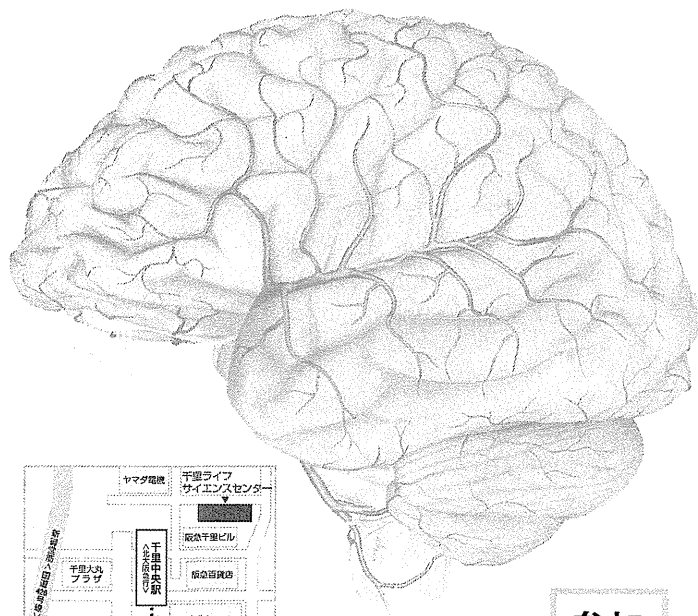
座長 奥田 聡 国立病院機構名古屋医療センター  
古井 英介 広南会広南病院

##### ◆「脳梗塞超急性期治療の連鎖：最新の話題」

岡田 靖 国立病院機構九州医療センター

##### ◆「SAMURAI rt-PA 登録研究結果報告」研究班メンバー

開会の挨拶 中川原 謙二 国立循環器病研究センター



参加  
無料

## 平成26年1月18日(土)

### 13時～16時30分 要事前申込み

千里ライフサイエンスセンター5階 サイエンスホール  
(大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号)

※お申込みはホームページ ([samurai.stroke-nvvc.jp](http://samurai.stroke-nvvc.jp)) から

出席者には日本脳卒中学会専門医クレジット3単位が認定されます  
また、大阪府医師会生涯研修システム3.5単位を申請中です

主催：厚生労働科学研究 SAMURAI 研究班 (研究代表者 豊田一則 国立循環器病研究センター)

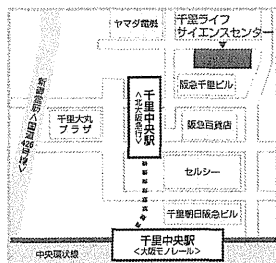
SAMURAIは「Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement」の略称です



厚生労働科学研究「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」

# 急性期脳梗塞 治療を考える

SAMURAI研究総括



※出席者には日本脳卒中学会専門医クレジット3単位が認定されます  
また、大阪府医師会生涯研修システム3.5単位を申請中です

平成26年1月18日(土)

13時～16時30分 要事前申込み・無料

千里ライフサイエンスセンター5階 サイエンスホール  
(大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号)

※お申込みはホームページ(samuraistroke-nvc.jp)、または裏面から

主催：厚生労働科学研究 SAMURAI 研究班 (研究代表者 豊田一則 国立循環器病研究センター)

SAMURAIは「Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement」の略称です

開会の挨拶 峰松 一夫 国立循環器病研究センター

第1部「急性期脳梗塞への抗凝固療法を考える」  
：SAMURAI-NVAF 研究総括

座長 長谷川 泰弘 聖マリアンナ医科大学  
藤堂 謙一 神戸市立医療センター中央市民病院

◆「心原性脳塞栓症と抗凝固療法：最新の話題」

木村 和美 川崎医科大学

◆「SAMURAI-NVAF 研究結果報告」研究班メンバー

第2部「急性期脳出血への降圧治療を考える」  
：SAMURAI-ICH 研究総括

座長 塩川 芳昭 杏林大学  
上山 憲司 中村記念病院

◆「高血圧治療：最新の話題」

苅尾 七臣 自治医科大学

◆「SAMURAI-ICH 研究結果報告」研究班メンバー

第3部「急性期脳梗塞への血栓溶解療法を考える」  
：SAMURAI rt-PA 登録研究総括

座長 奥田 聡 国立病院機構名古屋医療センター  
古井 英介 広南会広南病院

◆「脳梗塞超急性期治療の連鎖：最新の話題」

岡田 靖 国立病院機構九州医療センター

◆「SAMURAI rt-PA 登録研究結果報告」研究班メンバー

開会の挨拶 中川原 譲二 国立循環器病研究センター

## <FAX連絡表>

公開シンポジウム「急性期脳梗塞治療を考える」事務局  
国立循環器病研究センター脳血管内科 金井 宛  
E-mail:kanai@ncvc.go.jp

※下記必要事項 1)～4)を、メールか上記のFAX番号宛に送信して下さい

<申込用紙> ※1枚で最大4名様までのお申し込みとさせていただきます

1) 参加人数 \_\_\_\_\_ 名      2) 施設名 \_\_\_\_\_

(フリガナ)

3) お名前 \_\_\_\_\_

4) 代表者ご連絡先 (お申込の確認や万が一の中止時などのご連絡先として、どれか1つをご記入ください)

電話番号: \_\_\_\_\_ FAX番号: \_\_\_\_\_

E-mailアドレス: \_\_\_\_\_

※定員になり次第締め切りとし、参加不可能な場合のみご連絡差上げます

※ご記入頂きました個人情報、公開シンポジウム以外の目的では使用いたしません

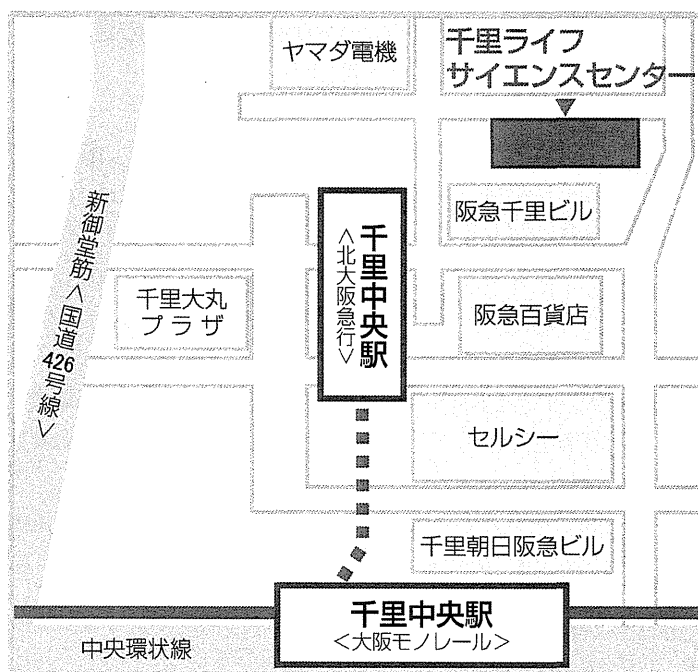
※お電話でのお問い合わせは平日10時から17時までとさせていただきます

### <会場>

千里ライフサイエンスセンター5階  
サイエンスホール  
大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号  
Tel:06-6873-2010

### <最寄り駅のご案内>

● 地下鉄 (北大阪急行電鉄)  
御堂筋線 千里中央行終点  
「千里中央」駅下車 (北出口すぐ)





## 公開シンポジウム：急性期脳梗塞治療を考える SAMURAI 研究総括

日時 2014年1月18日(土曜日) 13:00~16:30  
場所 千里ライフサイエンスセンター 5階サイエンスホール  
大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号 (千里中央駅前北出口すぐ)

### プログラム

- 開会の挨拶 13:00 峰松 一夫 国立循環器病研究センター
- SAMURAI 研究班のあゆみ 13:05 豊田 一則 国立循環器病研究センター  
(SAMURAI 班主任研究者)
- 第1部 13:15~14:30 「急性期脳梗塞への抗凝固療法を考える：SAMURAI-NVAF 研究総括」**
  - 座長 長谷川 泰弘 聖マリアンナ医科大学
  - 藤堂 謙一 神戸市立医療センター中央市民病院
- 基調講演：心原性脳塞栓症と抗凝固療法：最新の話題 (15分)  
木村 和美 川崎医科大学
- SAMURAI-NVAF研究結果報告 (60分) 研究班メンバー (有廣 昇司、豊田 一則)

休憩 14:30~14:40

- 第2部 14:40~15:30 「急性期脳出血への降圧治療を考える：SAMURAI-ICH 研究総括」**
  - 座長 塩川 芳昭 杏林大学 (変更の可能性あり)
  - 上山 憲司 中村記念病院
- 基調講演：高血圧治療：最新の話題 (20分)  
苅尾 七臣 自治医科大学
- SAMURAI-ICH 研究結果報告 (30分) 研究班メンバー (古賀 政利)

休憩 15:30~15:40

- 第3部 15:40~16:25 「急性期脳梗塞への血栓溶解療法を考える：SAMURAI rt-PA 登録研究総括」**
  - 座長 奥田 聡 国立病院機構名古屋医療センター
  - 古井 英介 財団法人広南会広南病院
- 基調講演：脳梗塞超急性期治療の連鎖：最新の話題 (15分)  
岡田 靖 国立病院機構九州医療センター
- SAMURAI rt-PA 登録研究結果報告 (30分) 研究班メンバー (豊田 一則)
- 閉会の挨拶 16:25 中川原 謙二 国立循環器病研究センター

出席者には、日本脳卒中学会専門医クレジット3単位が認定されます。  
また大阪府医師会生涯研修クレジット3.5単位が認定されます。。

主催：厚生労働科学研究 「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」班 (主任研究者 豊田 一則)  
SAMURAI は、Sroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement の略称です

**SAMURAI 急期シンポジウム**  
 急性期脳梗塞治療を考える

**SAMURAI研究班のあゆみ**

国立循環器病研究センター  
 脳血管内科  
 豊田 一則  
 2014/1/18 豊中

急性期脳梗塞治療を考える

**SAMURAI**  
 Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement

厚労科研H20-循環器等(生習)-一般-019  
 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

厚労科研H23-循環器等(生習)-一般-010  
 急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究

**SAMURAI rt-PA Registry**

**SAMURAI ICH<sub>2</sub>**

**SAMURAI NURE**

**全国18施設**

中村記念病院  
 自治医大  
 東海大学  
 京都第二赤十字病院  
 国 尚  
 神戸中央市民病院  
 NHO九州医療センター  
 熊本赤十字病院  
 NHO鹿児島医療センター

広南病院  
 みやぎ豊南中核病院  
 森林大学  
 聖マリアンナ医大  
 北里大学  
 トヨタ記念病院  
 NHO名古屋医療センター  
 川崎医大  
 脳神経センター大田記念病院

急性期脳梗塞治療を考える

2005  
 2006  
 2007 後ろ向き登録 600例

2008 SAMURAI rt-PA Registry 脳出血降圧 全国webアンケート

2009 解析 SAMURAI ICH<sub>2</sub> 脳出血後抗凝固再開 全国webアンケート

2010 ☆ JR-NET2との 合同患者登録 前向き観察 211例 前哨研究、ワルファリン脳出血 登録研究53例

2011 ☆ rt-PA適正治療 指針の改訂 ☆ ニカルゼン能書改訂 ☆ ATACH-IIへの参加 SAMURAI 脳出血 前向き観察 1000例超

2012 ☆ THAWS試験の企画 高血圧治療GL2014

2013

急性期脳梗塞治療を考える

2005 ☆ rt-PA 国内承認

2006

2007 後ろ向き登録 600例

2008 SAMURAI rt-PA Registry ☆ 海外でのTTW延長(4.5hへ)

2009 解析 ☆ 血拴回収デバイス国内承認

2010 ☆ JR-NET2との 合同患者登録

2011 ☆ rt-PA適正治療 指針の改訂 ☆ 国内でのTTW延長(4.5hへ)

2012 ☆ THAWS試験の企画

2013

急性期脳梗塞治療を考える

**SAMURAI NURE**

✓ ClinicalTrials.gov NCT 01581502  
 ✓ UMIN000006930

2005

2006

2007

2008 ☆ "RE-LY" in NEJM ☆ 脳出血後抗凝固再開 全国webアンケート

2009

2010 前哨研究、ワルファリン脳出血 登録研究53例

2011 ☆ ダビガトラン臨床使用開始 ☆ "ROCKET AF" in NEJM ☆ "ARISTOTLE" in NEJM ☆ "ENGAGE" in NEJM ☆ リバーロキサバン開始

2012

2013 ☆ アヒキサバン開始 前向き観察 1000例超

急性期脳梗塞治療を考える

## 国内への情報発信

AMURAI

市民公開講座  
今日が分かる！  
脳卒中の  
早期発見・早期治療

2月2日  
14:00-16:30 (開場13:30)  
大塚国際会議場10階  
[1006-1007]

急慢性期脳出血  
治療を考える

<<http://samurai.stroke-ncvc.jp/>>

## 海外への情報発信

- ✓ 英文原著 20編 (Neurology 1編、Stroke 5編、J Hypertens 1編など)
  - ✓ rt-PA患者登録研究: 14編
  - ✓ 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究: 5編
  - ✓ 急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する研究: 1編
- ✓ 国際学会でのシンポジウム招請発表
  - ✓ World Stroke Congress
  - ✓ European Stroke Conference
  - ✓ Thrombolysis and Acute Stroke Treatment (TAST)
  - ✓ Tiantan International Stroke Conference
  - ✓ Hong Kong Neurological Congress
  - ✓ Korean Stroke Conference

Brain, Stroke and Kidney

KARGER

## ガイドラインへの貢献

- ✓ 日本脳卒中学会 発症3~4.5時間の虚血性脳血管障害患者に対するrt-PA静注療法の適正な施行に関する緊急声明, 2012
- ✓ rt-PA静注療法適正治療指針 2012
- ✓ 日本蘇生協議会蘇生GL 2010
- ✓ 日本高血圧治療GL 2014

急慢性期脳出血  
治療を考える

## 薬剤添付文書改訂・機器承認への貢献

- ✓ 経皮経管的脳血栓回収機器 MERCI, PENUMBRA国内承認時の国内対照者資料提供
- ✓ ニカルジピン静注薬の禁忌項目国内添付文書改訂('11)  
アジア諸国添付文書改訂('12)

【禁忌】 以下の患者には投与してはならない。 ① 急性心不全、肺水腫、左心不全、心不全、心臓病、心臓手術後、心臓病の既往歴がある患者。 ② 急性冠脈症候群、心筋梗塞、心臓手術後、心臓病の既往歴がある患者。 ③ 急性腎不全、慢性腎不全、腎臓病、腎臓手術後、腎臓病の既往歴がある患者。 ④ 急性肝不全、慢性肝不全、肝臓病、肝臓手術後、肝臓病の既往歴がある患者。 ⑤ 急性呼吸不全、慢性呼吸不全、呼吸器病、呼吸器手術後、呼吸器病の既往歴がある患者。 ⑥ 急性腸穿孔、慢性腸穿孔、腸穿孔、腸穿孔手術後、腸穿孔の既往歴がある患者。 ⑦ 急性腸閉塞、慢性腸閉塞、腸閉塞、腸閉塞手術後、腸閉塞の既往歴がある患者。 ⑧ 急性腸出血、慢性腸出血、腸出血、腸出血手術後、腸出血の既往歴がある患者。 ⑨ 急性腸梗塞、慢性腸梗塞、腸梗塞、腸梗塞手術後、腸梗塞の既往歴がある患者。 ⑩ 急性腸捻転、慢性腸捻転、腸捻転、腸捻転手術後、腸捻転の既往歴がある患者。 ⑪ 急性腸疝気、慢性腸疝気、腸疝気、腸疝気手術後、腸疝気の既往歴がある患者。 ⑫ 急性腸憩室炎、慢性腸憩室炎、腸憩室炎、腸憩室炎手術後、腸憩室炎の既往歴がある患者。 ⑬ 急性腸憩室穿孔、慢性腸憩室穿孔、腸憩室穿孔、腸憩室穿孔手術後、腸憩室穿孔の既往歴がある患者。 ⑭ 急性腸憩室出血、慢性腸憩室出血、腸憩室出血、腸憩室出血手術後、腸憩室出血の既往歴がある患者。 ⑮ 急性腸憩室炎性腸炎、慢性腸憩室炎性腸炎、腸憩室炎性腸炎、腸憩室炎性腸炎手術後、腸憩室炎性腸炎の既往歴がある患者。 ⑯ 急性腸憩室炎性腸穿孔、慢性腸憩室炎性腸穿孔、腸憩室炎性腸穿孔、腸憩室炎性腸穿孔手術後、腸憩室炎性腸穿孔の既往歴がある患者。 ⑰ 急性腸憩室炎性腸出血、慢性腸憩室炎性腸出血、腸憩室炎性腸出血、腸憩室炎性腸出血手術後、腸憩室炎性腸出血の既往歴がある患者。 ⑱ 急性腸憩室炎性腸梗塞、慢性腸憩室炎性腸梗塞、腸憩室炎性腸梗塞、腸憩室炎性腸梗塞手術後、腸憩室炎性腸梗塞の既往歴がある患者。 ⑲ 急性腸憩室炎性腸捻転、慢性腸憩室炎性腸捻転、腸憩室炎性腸捻転、腸憩室炎性腸捻転手術後、腸憩室炎性腸捻転の既往歴がある患者。 ⑳ 急性腸憩室炎性腸疝気、慢性腸憩室炎性腸疝気、腸憩室炎性腸疝気、腸憩室炎性腸疝気手術後、腸憩室炎性腸疝気の既往歴がある患者。 ㉑ 急性腸憩室炎性腸出血性腸炎、慢性腸憩室炎性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸炎手術後、腸憩室炎性腸出血性腸炎の既往歴がある患者。 ㉒ 急性腸憩室炎性腸出血性腸穿孔、慢性腸憩室炎性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸穿孔手術後、腸憩室炎性腸出血性腸穿孔の既往歴がある患者。 ㉓ 急性腸憩室炎性腸出血性腸梗塞、慢性腸憩室炎性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸梗塞手術後、腸憩室炎性腸出血性腸梗塞の既往歴がある患者。 ㉔ 急性腸憩室炎性腸出血性腸捻転、慢性腸憩室炎性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸捻転手術後、腸憩室炎性腸出血性腸捻転の既往歴がある患者。 ㉕ 急性腸憩室炎性腸出血性腸疝気、慢性腸憩室炎性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸疝気手術後、腸憩室炎性腸出血性腸疝気の既往歴がある患者。 ㉖ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸炎、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸炎手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸炎の既往歴がある患者。 ㉗ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸穿孔、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸穿孔手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸穿孔の既往歴がある患者。 ㉘ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸梗塞、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸梗塞手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸梗塞の既往歴がある患者。 ㉙ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸捻転、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸捻転手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸捻転の既往歴がある患者。 ㉚ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸疝気、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸疝気手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸疝気の既往歴がある患者。 ㉛ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎の既往歴がある患者。 ㉜ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔の既往歴がある患者。 ㉝ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞の既往歴がある患者。 ㉞ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転の既往歴がある患者。 ㉟ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気の既往歴がある患者。 ㊱ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎の既往歴がある患者。 ㊲ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔の既往歴がある患者。 ㊳ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞の既往歴がある患者。 ㊴ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転の既往歴がある患者。 ㊵ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気の既往歴がある患者。 ㊶ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎の既往歴がある患者。 ㊷ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔の既往歴がある患者。 ㊸ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞の既往歴がある患者。 ㊹ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転の既往歴がある患者。 ㊺ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気の既往歴がある患者。 ㊻ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸炎の既往歴がある患者。 ㊼ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸穿孔の既往歴がある患者。 ㊽ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸梗塞の既往歴がある患者。 ㊾ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸捻転の既往歴がある患者。 ㊿ 急性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、慢性腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気手術後、腸憩室炎性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸出血性腸疝気の既往歴がある患者。
--

急慢性期脳出血  
治療を考える

## 国際共同試験の推進

- ✓ 日米脳卒中研究者会合への参加


ATACH-II  
Antihypertensive Treatment of Cerebral Hemorrhage

- ✓ 国際共同医師主導臨床試験への国内多施設参加
- ✓ 脳出血急性期降圧治療法の探求
- ✓ NIH助成、ClinicalTrials.gov NCT 01176565
- ✓ UMIN 000006526


急慢性期脳出血  
治療を考える

厚生労働科学研究「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」  
公開シンポジウム：急性期脳梗塞治療を考える  
SAMURAI研究総括

第1部「急性期脳梗塞への抗凝固療法を考える」  
：SAMURAI-NVAF研究総括



プロトコル紹介



国立循環器病研究センター  
National Center for Neurology and Psychiatry

脳卒中集中治療科  
有廣 昇司

**【背景】**


・NVAF患者への脳梗塞再発予防に新規抗凝固薬が登場  
(2011年3月ダビガトラン, 2012年4月リバ-ロキサバン, 2013年2月アピキサバン)  
→出血イベント時の対応や脳梗塞再発時の血栓溶解療法の適否など、  
解決すべき問題は多い。

厚生労働科学研究H23-循環器等(生習)一般-010  
「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」  
(主任研究者：豊田一則)の参加施設と共同で  
前向き観察研究(SAMURAI-NVAF研究)を計画

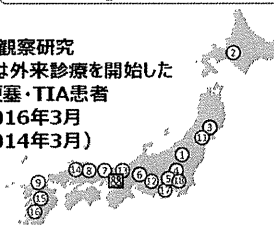
**【目的】**

NVAFを有する急性期脳梗塞・TIA患者において、抗凝固療法の  
選択内容によって脳梗塞の再発や出血イベントといった転帰にどのよ  
うな差異が生じるかを解明する。

UMIN-CTR 000006930  
Clinical Trials.gov NCT01581502



**【研究デザイン】**多施設共同前向き観察研究  
**【対象】**発症7日以内に入院または外来診療を開始した  
NVAFを有する急性期脳梗塞・TIA患者  
**【研究期間】**2011年9月～2016年3月  
**【登録期間】**2011年9月～2014年3月



No	施設名	代表者
1	自治医科大学	菊岡 七臣
2	中村記念病院	亀田 知明
3	広南病院	上山 憲司
4	杏林大学	古井 英介
5	聖マリアンナ医科大学	堀川 芳昭
6	NHO名古屋医療センター	奥田 聡
7	神戸市立医療センター中央市民病院	藤堂 謙一
8	川崎医科大学	木村 和典
9	NHO九州医療センター	岡田 靖
10	国立循環器病研究センター 中央事務局	豊田 一則 山上 宏 古廣 有廣
11	みやぎ東南中核病院	望月 廣
12	トヨタ記念病院	伊藤 泰広
13	京都第二赤十字病院	赤木 義成
14	脳神経センター大田記念病院	高松 和弘
15	熊本赤十字病院	寺崎 修司
16	NHO鹿児島医療センター	中島 隆宏
17	東海大学医学部	瀧澤 俊也
18	北里大学医学部	西山 和利

SAMURAI NVAPE

**選択基準**

- NVAFを有する急性期脳梗塞・TIA患者
- 発症7日以内に入院または外来での診療開始
- ※ 性別・年齢の制限なし
- ※ 急性期に脳外科手術を受けた症例も登録可能

日本循環器学会の「不整脈薬物治療に関するガイドライン2009」に準じる

**除外基準**

- リウマチ性僧帽弁疾患・人工弁置換術・僧帽弁修復術の既往がある症例
- 活動性感染性心内膜炎を有する症例
- インフォームドコンセントが得られない症例
- 主治医もしくは担当医が不適当と判断した症例

**【方法】**

暗号化したWebデータベース上で、対象症例を匿名化して以下の  
調査項目を登録し、退院時、3か月後、1年後、2年後の生存や  
mRS、観察期間内の虚血・出血イベントの有無を追跡する

**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、既往・併存疾患

**(リスクスコア)** CHADS<sub>2</sub>、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc、HAS-BLED

**診断、重症度**：病型、頭部CT/MRI(分布、サイズ、血管病変、出血所見)  
NIHSS(入院時、7日後)、血液検査、生理検査

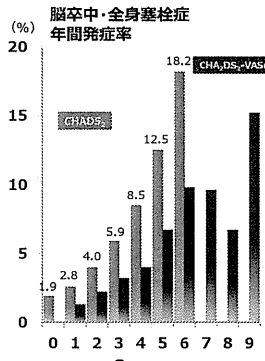
**急性期治療**：抗凝固療法の選択内容、開始時期、投与量

**転帰**：mRS、血圧、抗凝固療法の内容、投与量  
(虚血・出血イベント) 入院期間、追跡期間；3ヶ月後、1年後、2年後

**【虚血リスクスコア】 CHADS<sub>2</sub> CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
C	CHF: 50%心不全	1
H	HT: 高血圧	1
A2	Aging: ≥ 75y	2
D	DM: 糖尿病	1
S2	Stroke: 脳梗塞/TIA*	2
V	Vascular: 血管疾患†	1
A	Aging: 65-74y	1
S	Sex: 女性	1
合計	6点	9点

脳卒中・全身塞栓症  
年間発症率 (%)



\* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScには他臓器への塞栓症の既往も含む  
† 心筋梗塞の既往、末梢血管疾患、大動脈アテローム ≥ 4mm  
(Gage BF, et al. JAMA, 2001, Lip GY, et al. Chest, 2010)