

- 主要アウトカム評価項目**
1. 入院中または発症30日以内の虚血/出血イベントの発症
  2. 発症3ヶ月後, 1年後, 2年後の生存やmRS, 虚血/出血イベントの発症
- 副次アウトカム評価項目**
1. 虚血イベントの詳細
 

頭蓋内	○脳梗塞 (○心原性: ○非心原性: ○詳細不明) ○TIA
	○CEA ○脳血管内治療 (CASを含む)
頭蓋外	○急性冠症候群 (ACS) またはPCI ○他臓器への塞栓症
	○大動脈瘤破裂 大動脈解離または大動脈手術/血管内治療
	○末梢動脈硬化性疾患 (PAD) への手術/血管内治療
	○症候性深部静脈血栓症 (DVT) /肺塞栓症 (PE)
  2. 出血イベントの詳細 (ISTH大出血基準参照)
 

頭蓋内	□脳出血 □くも膜下出血 □その他の出血
重症の消化管出血	□内視鏡的治療または外科手術を要した
	□2g/dl以上のHb低下 □4.5U以上の輸血
その他の大出血	□胸腔内 □眼内 □後腹膜 □関節内 □心膜周囲
	□筋区画症候群を伴う筋肉内出血 □2g/dl以上のHb低下
	□抗血栓療法の中断を余儀なくされた出血
  3. 抗凝固療法中止

**SAMURAI 公開シンポジウム**  
急性期脳梗塞治療を考える

**SAMURAI-NVAF研究 結果報告 登録時データの解析**

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

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 RICH 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 ☆ エカルシエン能書改訂 ☆ ATACH-IIへの参加 ☆ アジア圏国でエカルシエン 能書改訂 SAMURAI 脳梗塞

2012 ☆ rt-PA適正治療 指針の改訂 前向き観察 1000例超

2013 ☆ THAWS試験の企画： 高血圧治療GL2014

急性期脳梗塞治療を考える

**SAMURAI NUPE**

✓ ClinicalTrials.gov NCT 01581502  
✓ UMIN000006930

2009 ☆ "RE-LY" in NEJM ☆ 脳出血後抗凝固再開 全国webアンケート

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 ☆ リバーロキサパン開始

2012

2013 ☆ アヒキサパン開始 前向き観察 1000例超

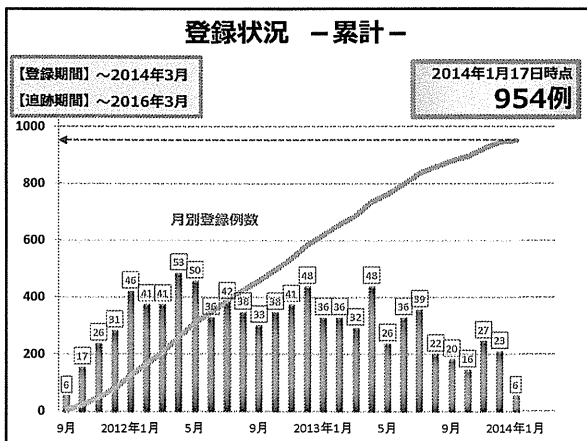
急性期脳梗塞治療を考える

**SAMURAI NUPE 全国18施設**

中村記念病院 自治医科大学 東海大学 京都第二赤十字病院 備前 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

近南病院 みやぎ県南中核病院 杏林大学 聖マリアンナ医科大学 北里大学 トヨタ記念病院 NHO名古屋医療センター 甲府医大 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



**登録症例**

施設	例	例	
神戸市立医療センター 中央市民病院	156	自治医科大学	22
川崎医科大学	90	聖マリアンナ医科大学	18
杏林大学	59	トヨタ記念病院	14
中村記念病院	55	近南病院	11
熊本赤十字病院	55	NHO鹿児島医療センター	10
NHO九州医療センター	42	脳神経センター 大田記念病院	4
京都第二赤十字病院	36	北里大学	
NHO名古屋医療センター	35	国立循環器病研究センター 脳神経内科	106
東海大学	30	国立循環器病研究センター 脳血管内科	182
みやぎ県南中核病院	29	(2014年1月17日時点) <b>954例</b>	

### 954例の登録時データ解析

年齢	77.7±10.0歳	
女性	434例(45%)	
身長(cm) *未測定4例除く	158.4±9.7	
体重(kg)	56.1±12.3	
収縮期BP(mmHg)	155.2±27.2	
拡張期BP(mmHg)	87.9±18.7	
脈拍(bpm)	85.5±23.5	
入院前mRS	0.8±1.3	0[0-1]
心房細動	初同定/既知	377例(40%)/577例(60%)
	発作性/持続性	326例(36%)/608例(64%)

急性脳卒中治療を考える

### 退院時転帰までの入力症例

施設	例数	施設	例数
国立循環器病研究センター 脳血管内科	171	国立循環器病研究センター 脳神経内科	98
中村記念病院	36	みやぎ県南中核病院	29
広南病院	1	トヨタ記念病院	8
自治医科大学	8	京都第二赤十字病院	26
杏林大学	54	脳神経センター 大田記念病院	3
聖マリアンナ医科大学	17	熊本赤十字病院	39
NHO名古屋医療センター	11	NHO鹿児島医療センター	0
神戸市立医療センター 中央市民病院	156	東海大学	18
川崎医科大学	55	北里大学	
NHO九州医療センター	42	(2013年12月6日時点)	<b>772例</b>

### 【診断】 退院時転帰入力完了 772例

病型	○心原性 88%	○ラクナ 3%	○アテローム血栓性 3%	○TIA 4%
病巣の診断	○CTのみ 3%	○MRI 97%		
病巣の有無	○なし 4%	○IC系 78%	○VB系 15%	○両方 4%
病巣の個数 *n=742	○単発 62%	○多発 38%		
病巣の大きさ *n=742	○小(≦1.5cm) 27%	○中 46%	○大(血管支配領域≧33%) 27%	
責任血管の閉塞 (複数選択)	■あり 61%	□頭蓋外ICA 45	□頭蓋内ICA 41	
		□M1 162	□M2 143	
		□ACA 18	□PCA 32	
		□BA 21	□VA 19	□その他 10
なし	301			
未評価	4			

### 【診断】 退院時転帰入力完了 772例

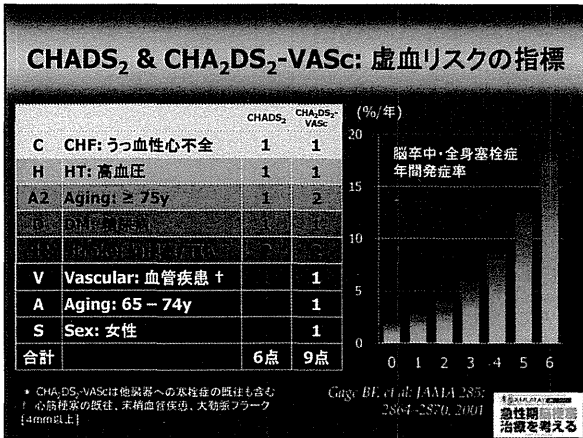
頭蓋内出血の有無 (入院時)	●あり 5.2% (OHI1 12 OHI2 11 OPH1 13 OPH2 4) 未評価 0
頭蓋内出血の有無 (入院7±2日目)	●あり 26% (OHI1 71 OHI2 64 OPH1 45 OPH2 17) 未評価 30
MBs (T2*WI) 未施行70例 除く	○なし 72% ○1個 10% ○2~4個 12% ○5個以上 5.3%

### 【NIHSS】

病型	入院時	入院7日
合計点	8 [2-18]	3 [1-14]

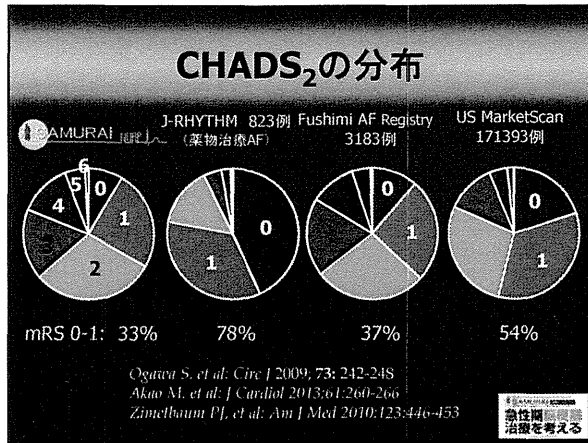
### 【生理学的検査】 退院時転帰入力完了 772例

経胸壁心エコー	●あり	87%
左房径 (mm)	42.4± 8.3	(未測定 9)
EF (%)	58.0±11.3	(未測定22)
心腔内血栓	●あり 1%	(10/668)
経食道心エコー	●あり	26%
心腔内血栓	●あり 14%	(29/202)
大動脈プラーク	●あり (29 : CHA2DS2-Vascと運動)	
頸動脈エコー	●あり	93%
Max-IMT (mm)	2.0±1.0	(未測定67)
12誘導心電図 (モニター心電図)	○郵送済み 28%	○未郵送 72%
検査時BP (mmHg)	133±21/75±14 (不明420)	

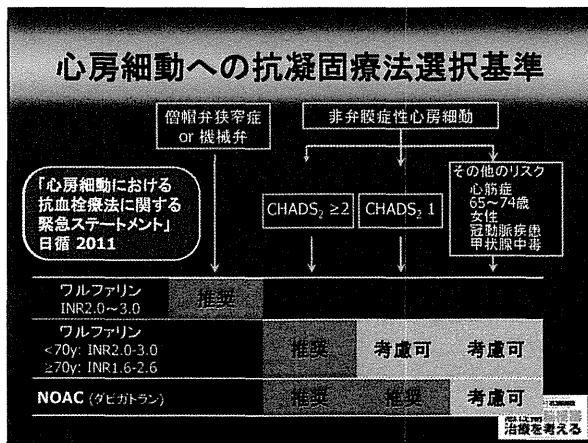








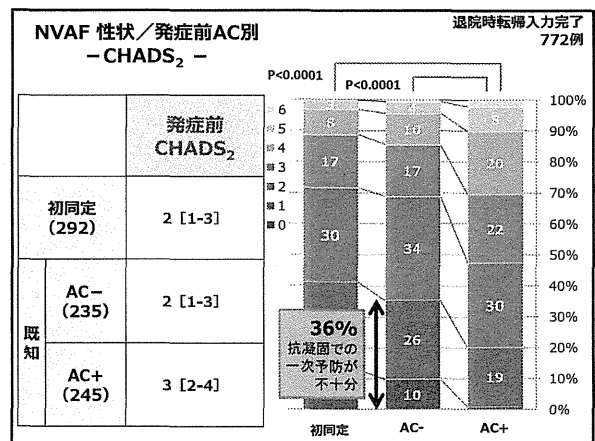
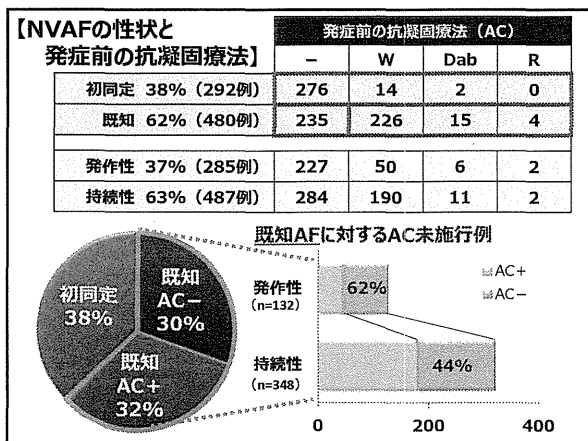
CHADS <sub>2</sub>	n	0-1	2	3-6
RE-LY (D220/D300/W)	18113 (6015/6076/6022)	32%	36%	32%
ROCKET AF (R20or15/W)	14264 (7131/7133)	0	13%	87%
ARISTOTLE (A10or5/W)	18201 (9120/9081)	34%	36%	30%
RELY Japanese (D220/300/W)	326 (107/111/108)	31%	34%	35%
J-ROCKET AF (R15or10/W)	1278 (639/639)	0	17%	83%
ARISTOTLE-J (A10/A5/W)	222 (74/74/74)	44%	29%	27%
SAMURAI (薬物治療AF)				
発症前 (入院時-/W/D/R)	772 (511/240/17/4)	32%	31%	37%
発症後 (退院時-/W/D/R)	752 (33/466/151/102)	0	9%	91%

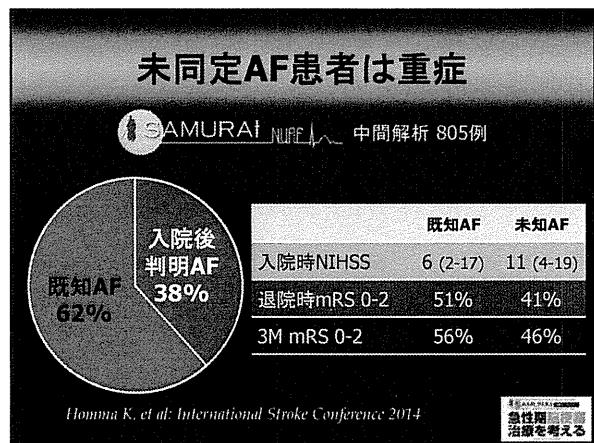
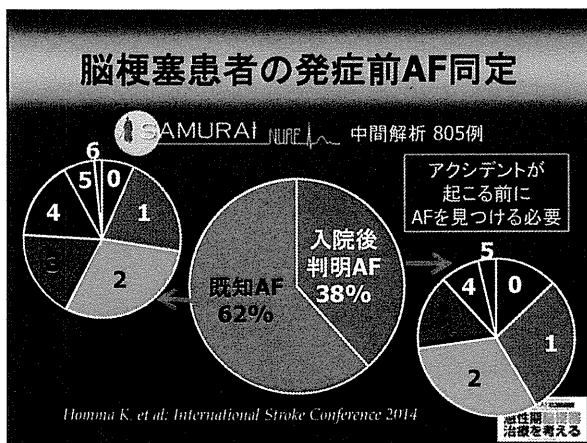
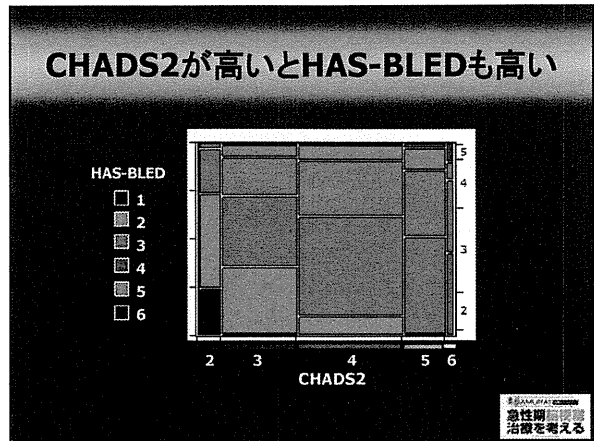
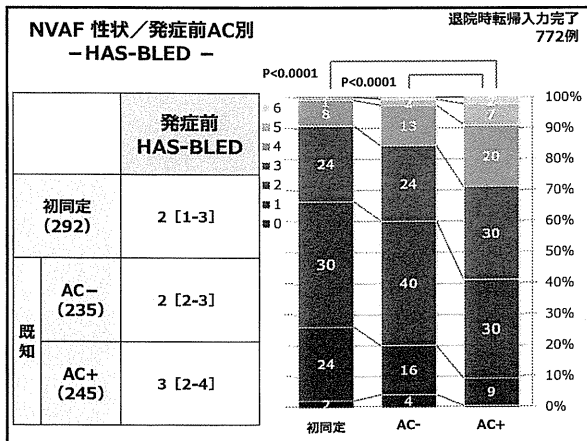


### 【発症前薬剤】

退院時転帰入力完了 772例

経口抗血小板薬	■あり 24% (185)	
	□アスピリン 154	
	□チクロピジン 6	
	□クロピドグレル 13	
	□シロスタゾール 14	
	□その他 20	
経口抗凝固薬	○なし 66%	
	○ワルファリン 31%	
	○ダビガトラン 2.2%	300mg/日 3 220mg/日 14
	○リバーロキサバン 0.5%	10mg/日 4
降圧剤	●あり 60%	
経口血糖降下薬	●あり 12%	
インスリン	●あり 3.2%	
スタチン	●あり 19%	
NSAIDs (常用)	●あり 3.0%	





**【急性期治療】** 退院時転帰入力完了 772例

rt-PA	●あり (149)	19%
血管内治療, 外科治療	●あり (70)	9%
治療内容 (59) (複数手技あり)	MERCI 25 PENUMBLA 21 PTA 5 血管内 3 血栓溶解 4 CAS 1 UK動注 4 DIAS-J 1 血栓溶解 1 開頭・外減圧 5 CEA 1 その他 1	
エダラボン	●あり (551)	71%
ヘパリン	●あり (594)	77%
	○未分画 99.8% ○低分子 0.2%	
	○薬を固定 74%	
	○APTTでモニター調整 26%	
アルガトロバン	●あり (31)	4%
オザグレル	●あり (11)	1%

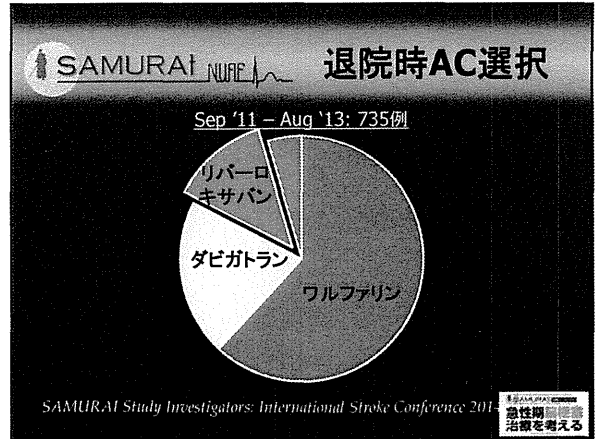
**【急性期治療】経口抗血栓薬** 退院時転帰入力完了 772例

ワルファリン	●あり (509)	66%
開始量	2.4±0.8mg (中央値2: 2-3)	
目標値INR	1.6-2.6: 80% 2.0-3.0: 20%	
急性期における中止	14%	
ダビガトラン	●あり (158)	20%
300mg	26%	220mg 73%
急性期における中止	5% (8)	150mg 1%
dyspepsia	4% (7)	
リバーロキサバン	●あり (110)	14%
15mg	65%	10mg 35%
急性期における中止	8% (9)	
抗血小板薬	●あり (109)	14%
アスピリン	79	チクロピジン 1 クロピドグレル 28
シロスタゾール	14	その他 4
急性期における中止	34% (37)	重複あり

【抗凝固療法の内訳  
- 発症前と退院時の比較】

退院時転帰入力完了  
772例

		退院時				
		ワルファリン (W)	ダビガトラン (D)	リバーロキサバン (R)	-	
発症前	-	511例	268例 (54%)	119例 (25%)	76例 (15%)	32例 (6%) (死亡16例)
	W	240例	185例 (77%)	29例 (12%)	21例 (9%)	1例 (死亡4例)
	D	17例	13例	2例	2例	
	R	4例		1例	3例	
			466例 (62%)	151例 (20%)	102例 (14%)	33例 (4%) (死亡20例)

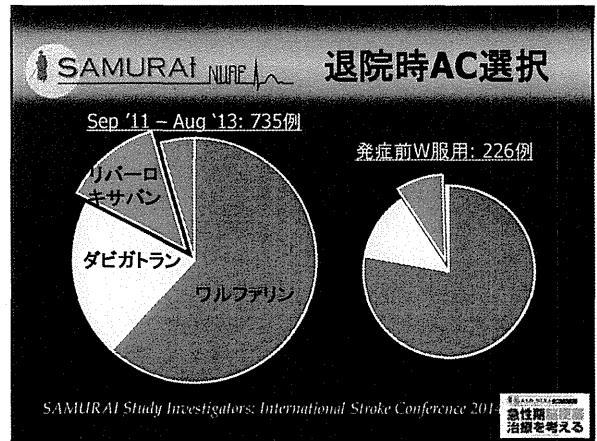


SAMURAI NUPE AC選択の背景

	ワルファリン	ダビガトラン	リバーロキサバン	P
CHADS <sub>2</sub>	4 (3-4)	4 (3-4)	3 (3-4)	<0.001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	6 (5-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	<0.001
入院時NIHSS	10 (3-19)	3 (1-8)	6 (2-16)	<0.001
退院時mRS	4 (1-5)	1 (0-2)	2 (1-3)	<0.001
年齢 (歳)	79±10	73±9	74±10	<0.001
CCr (ml/min)	52±26	71±23	65±24	<0.001

SAMURAI Study Investigators: International Stroke Conference 2014

急性期治療を考える

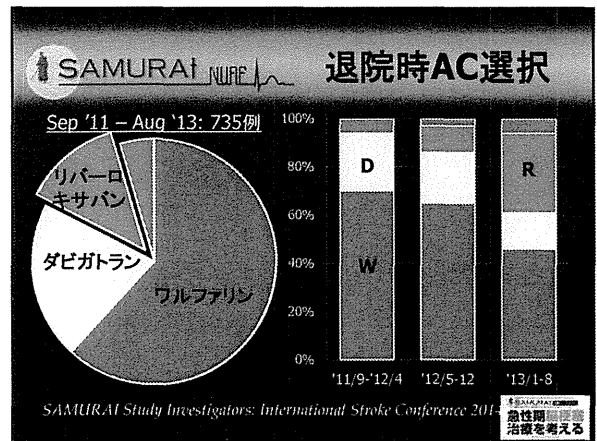


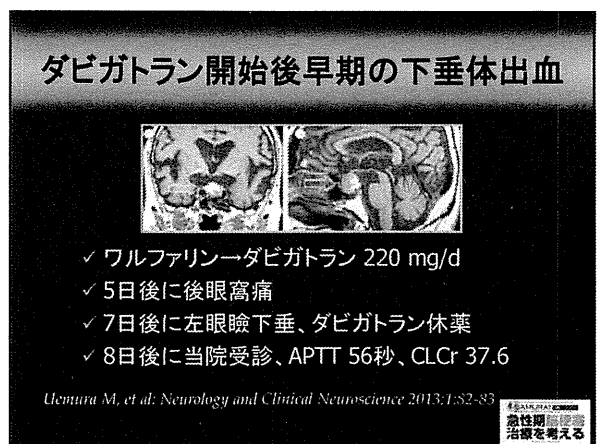
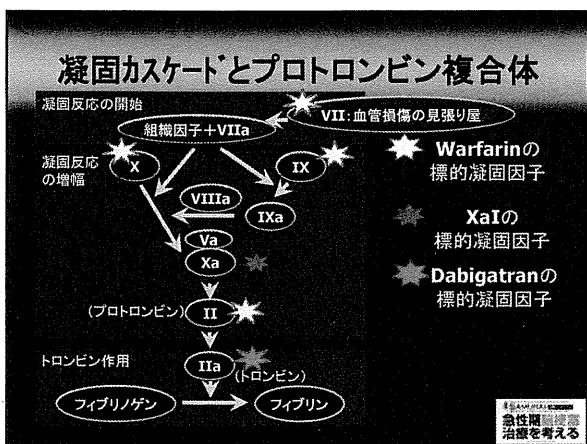
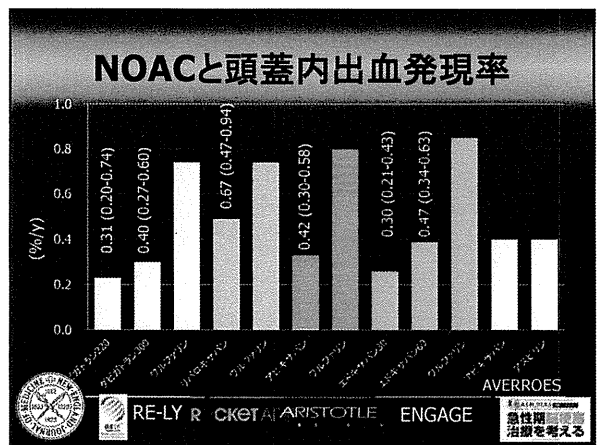
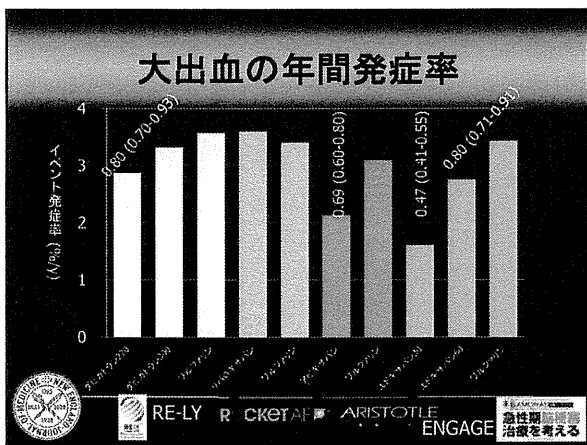
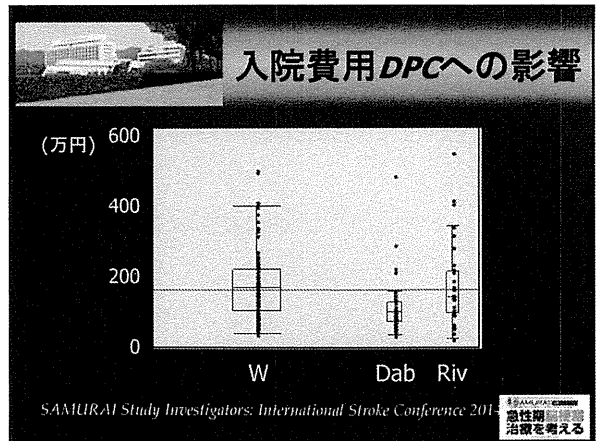
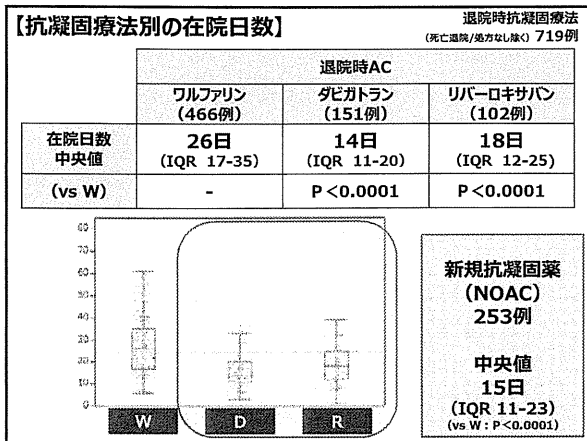
SAMURAI NUPE 発症前W服用者の背景

	W服用 (205例)	W非服用 (444例)	P
女性, n(%)	91 (44)	201 (45)	0.834
年齢, y	78±8	77±11	0.418
CHADS <sub>2</sub> (発症後)	4 (3-4)	4 (3-4)	0.003
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (発症後)	5 (5-6)	5 (4-6)	0.003
HAS-BLED	3 (3-4)	3 (2-4)	<0.001
灌流域1/3以上梗塞, n(%)	40 (21)	111 (26)	0.265
CLCr, ml/min	54±26	59±27	0.023
来院時NIHSS	6 (2-18)	8 (3-17)	0.055
退院時 mRS	3 (1-4)	3 (1-4)	0.877

SAMURAI Study Investigators: International Stroke Conference 2014


急性期治療を考える






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



**主要アウトカム**



国立循環器病研究センター  
National Circulatory Disease Research Center  
脳卒中集中治療科  
有廣 昇司

**1. 入院中または発症30日以内の虚血/出血イベントの発症**

- 急性期転帰
- TIA/軽症脳梗塞における急性期抗凝固療法

**2. 発症3ヶ月後、1年後、2年後の生存やmRS、  
虚血/出血イベントの発症**

- 追跡調査の現状
- 累積イベント：虚血/出血イベントの発生率、内容

**【急性期転帰】退院時or@30日 (772例)**

mRS	2.7±1.9	中央値3 [1-4]
血圧 (死亡20/未測定14)	124±17/72±13mmHg	
経口抗凝固薬*	<input type="radio"/> なし 4% <input type="radio"/> ワルファリン 62% <input type="radio"/> ダビガトラン 20% *死亡例除く752例 <input type="radio"/> リバーロキサパン 14% (1日量)・300mg 27% ・220mg 72% ・150mg 1% <input type="radio"/> リバーロキサパン 14% (1日量)・15mg 62% ・10mg 38%	
経口抗血小板薬*	<input checked="" type="checkbox"/> あり 11% (内訳) <input type="checkbox"/> アスピリン 61% <input type="checkbox"/> チクロピジン 1% <input type="checkbox"/> クロピドグレル 33% <input type="checkbox"/> シロスタゾール 7% <input type="checkbox"/> その他 6%	
降圧薬*	<input checked="" type="checkbox"/> あり 60% (内訳) <input type="checkbox"/> Ca拮抗薬 52% <input type="checkbox"/> ARB 46% <input type="checkbox"/> ACE阻害薬 11% <input type="checkbox"/> 利尿剤 9% <input type="checkbox"/> β遮断薬 33% <input type="checkbox"/> その他 5%	
経口血糖降下薬*	<input checked="" type="checkbox"/> あり 12%	
インスリン*	<input checked="" type="checkbox"/> あり 4%	
スタチン*	<input checked="" type="checkbox"/> あり 25%	

**【急性期転帰】退院時or@30日 (772例)**

死亡 2.6% (20例)	<input type="radio"/> 脳梗塞 15 <input type="radio"/> 脳以外の心血管イベント 1 <input type="radio"/> その他 4 出血性ショック(消化管出血), 急性心不全, 十二指腸潰瘍穿孔・腹膜炎, 不明
虚血イベント 3.0% (23例*)	頭蓋内 21 <input type="radio"/> 心原性 16 <input type="radio"/> 非心原性 1 <input type="radio"/> TIA 3 <input type="radio"/> CEA 1 頭蓋外 2 <input type="radio"/> ACS/PCI 1 <input type="radio"/> 他臓器への塞栓症 1
出血イベント 1.0% (7例)	頭蓋内 2 <input type="checkbox"/> 脳出血 ・登録25日後：UFH+WF ・登録14日後：UFH→WF 重症の消化管出血 2 <input type="checkbox"/> 内視鏡/外科 1 <input type="checkbox"/> 輸血(4.5U以上) 1 その他の大出血 3 <input type="checkbox"/> 筋肉内出血 2 <input type="checkbox"/> Hb低下(2g/dl) 3 <input type="checkbox"/> 輸血(4.5U以上) 2

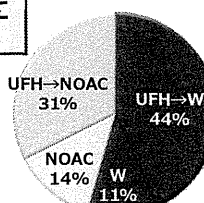
**未分画ヘパリン(UFH)使用頻度は全体の77%**

・欧米のガイドライン(AHA, ESO)では急性期のヘパリンは推奨されていない<sup>1) 2)</sup>  
 (心原性脳塞栓症の早期虚血イベント3.5%, 出血イベント2.5%)  
 ・TIA/軽症脳卒中中の7日以内の再発率9%, 出血のリスクは低い<sup>3)</sup>

1) Sandercock PA, et. al. Cochrane Database Syst Rev. 2008  
 2) Adams RJ, et. Al. Stroke 2008 3) Ois A, et. al. Stroke 2008

**TIA/軽症脳梗塞(NIHSS≤3)に  
対する急性期抗凝固療法(AC)**

対象：237例  
(74±10歳, 女性32%)



UFH: 未分画ヘパリン  
 AC: 抗凝固療法  
 OAC: 経口抗凝固薬  
 NOAC: 新規経口抗凝固薬  
 W: ワルファリン

(Kinoshita N, et al: International Stroke Conference 2014)

AC	開始 切替 OAC	UFH		W	NOAC
		W	NOAC		
割合		44%	31%	11%	14%
AC開始までの日数		0 [0-1]		1 [0-2]	3 [1-5]
OAC開始までの日数		2 [1-4]	3 [2-5]	1 [0-2]	3 [1-5]
UFH投与期間		8 [6-12]	4 [3-5]	-	-
虚血イベント		5	3	-	-
出血イベント		-	-	-	-
在院日数		17 [13-27]	12 [9-17]	14 [10-22]	14 [8-19]

虚血イベント 8例(3.4%)  
 ・全例脳梗塞  
 ・発症時AC: UFH 5例, UFH/W(併用) 1例, UFH→NOAC(切替後) 2例  
 出血イベント なし

(Kinoshita N, et al: International Stroke Conference 2014)

**【追跡調査の現状】** 平均観察期間：194±145日  
中央値：96日 (IQR; 70-344)

調査時点	退院	3ヶ月	1年後	2年後
調査例数	752例	650例	301例	16例
調査対象・死亡	20例	42例	62例	84例
mRS 中央値 [IQR]	3 [1-4]	2 [1-4]	2 [0-4]	2 [1-5]
血圧 (mmHg)	124/72	124/71	125/72	122/74
抗血栓薬の変更		12%	12%	13%
死亡	2.6% (20例)	4.6% (30例)	11% (35例)	13% (2例)
虚血イベント	3.0% (23例)	1.5% (10例)	2.8% (7例)	-
出血イベント	1.0% (7例)	1.7% (11例)	1.8% (7例)	6.3% (1例)

**【累積イベント】** 退院時に経口抗凝固薬服用 624例 (77±10歳, 女性41%)

	NOAC (217例)	W (407例)	P	
年齢 (歳)	74±9	79±10	<0.001	
女性	34%	45%	0.007	
発症後	CHADS <sub>2</sub>	3 [3-4]	4 [3-5]	<0.001
	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -Vasc	5 [4-6]	6 [5-6]	<0.001
	HAS-BLED	3 [2-4]	3 [3-4]	0.032
退院時mRS	1 [0-2]	3 [1-5]	<0.001	
退院時から5の観察期間 中央値 [IQR]	88日 [72-347]	137日 [68-343]	0.724	

**【虚血イベント】** p=0.134

	NOAC	W
脳塞内		
心原性		5
非心原性		1
詳細不明	2	2
TIA		1
CEA		
脳血管内治療		
脳塞外		
ACS/PCI		3
他臓器への塞栓症		1
AAA, 大動脈解離		
PAD	1	1
DVT/PTE		

NOAC (217例)	W (407例)
3例	14例
2.81%/年	6.31%/年

NOAC服用例

イベント内容	日数	年齢・性	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -Vasc	HAS-BLED
脳梗塞 (詳細不明)	D220	7 84・男	5	7	5
脳梗塞 (詳細不明)	R10	34 74・男	3	4	4
PAD	D220	213 80・男	4	6	5

**【退院時NOAC別 CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc】**

	D220mg	D300mg	R10mg	R15mg
	112例	43例	44例	72例
CHADS <sub>2</sub>	4 [3-4]	3 [2-3]	4 [3-5]	3 [3-4]
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	5 [4-6]	3 [3-5]	5 [5-7]	4 [3-5]

(Steel Dwass \* : p<0.05 \*\* : p<0.001 \*\*\* : p<0.0001)

年齢・腎機能による減量基準○○○NOAC低用量群の虚血リスクスコア高値

**【出血イベント】** p=0.158

	NOAC	W
脳塞内		
脳出血		2
その他の出血性脳卒中		1
重症の消化管出血		
内視鏡的治療または外科手術		1
2g/dl以上のHb低下	1	1
その他の大出血		
後腹膜		1
関節内		1
筋肉内		2
2g/dl以上のHb低下	1	4
その他	1	1
上記以外の抗血栓療法の中 断を余儀なくされた出血		1

NOAC (217例)	W (407例)
3例	14例
2.75%/年	6.20%/年

NOAC服用例

イベント内容	日数	年齢・性	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -Vasc	HAS-BLED
その他 Hb低下	D220	28 83・女	4	6	3
消化管出血	R10	55 88・女	5	7	3
その他 (血痰・咯血)	D300	203 64・女	3	4	2

**【退院時NOAC別 HAS-BLED】**

	HAS-BLED
D 220mg	3 [3-4]
D 300mg	3 [2-3]
R 10mg	3 [2-4]
R 15mg	3 [2-4]

(Steel Dwass \* : p<0.001)

(Summary & Message)

- ・SAMURAI-NVAFはハイリスク集団で構成されるレジストリー
- ・TIA/軽症脳梗塞へのNOAC単独治療の有用性の検討
- ・虚血リスクスコア高値例に対する低用量NOACの有効性の検証
- ・より信頼性の高い出血リスクスコアの創出

**SAMURAI 急性期脳梗塞治療を考える**

**SAMURAI rt-PA 登録研究：結果報告**

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

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 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 ☆ ニカルシエン能書改訂 ☆ ATACH-IIへの参加 ☆ アジア諸国でニカルシエン 能書改訂 SAMURAI JUPITER 前向き観察 1000例超

2012 ☆ rt-PA適正治療 指針の改訂

2013 ☆ THAWS試験の企画： 高血圧治療GL2014

2005  
2006  
2007 後ろ向き登録 600例

2008 SAMURAI rt-PA Registry ☆ rt-PA 国内承認

2009 解析 ☆ 海外でのTTW延長(4.5hへ)

2010 ☆ JR-NET2との 合同患者登録 ☆ 血栓回収デバイス国内承認

2011

2012 ☆ rt-PA適正治療 指針の改訂 ☆ 国内でのTTW延長(4.5hへ)

2013 ☆ THAWS試験の企画

**SAMURAI rt-PA Registry**

中村記念病院 自治医大 国 備 神戸中央市民病院 NHO九州医療センター

広南病院 杏林大学 聖マリアンナ医大 NHO名古屋医療センター 川崎医大

✓ 600 例  
✓ IV rt-PA (0.6 mg/kg)  
✓ '05/10月 - '08/7月

国内使用例 ≈13500 4.4%

**SAMURAI rt-PA Registry**

**Routine Use of Intravenous Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Japanese Patients: General Outcomes and Prognostic Factors From the SAMURAI Register**

Kurumi Toyoda, MD, Masahito Koga, MD, Masaki Nagamoto, MD, Yoshida Shirokawa, MD, Daisuke Nakagawa, MD, Eiji Imai, MD, Kazuo Kimura, MD, Hiroshi Yamaguchi, MD, Yasuhiko Okada, MD, Yasuhiko Hasegawa, MD, Kazumasa Kato, MD, Satoshi Okada, MD, Kazutoshi Nishiyama, MD, Kazuo Mizumoto, MD

for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators

Stroke 2009;40:3591-3595

**自立度 mRS @3M**

海外: 0.9 mg/kg

	0-1	2-3	4-5	死亡
NINDS	39	21	23	17
SITS-MOST	39	31	19	11
J-ACT	37	20	33	10
J-MARS	39	23	27	12
SAMURAI	41	28	27	4

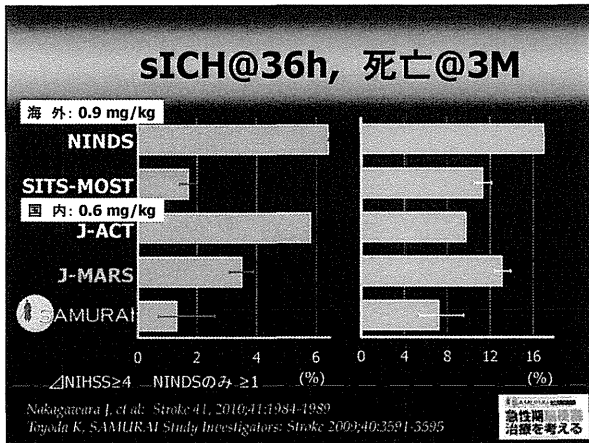
国内: 0.6 mg/kg

☆ ≤80歳、NIHSS≤24、脳梗塞既往とDMが併存しない

Nakagawara J, et al. Stroke 41, 2010;41:1984-1989

Toyoda K, SAMURAI Study Investigators; Stroke 2009;40:3591-3595





### SITS-NEW, J-MARS, vs. SAMURAI

Area	SITS-NEW 韓国, 中国, インド, シンガポール	J-MARS 日本	SAMURAI 日本
患者数	591	7492	600
年齢 (中央値)	64 y	72 y	73 y
NIHSS (中央値)	12	15	13
rt-PA用量	0.9 mg/kg	0.6 mg/kg	0.6 mg/kg
TTW	<3h	<3h	<3h
sICH	1.9%	3.5%	1.3%
3-M mRS 0-2 *	62.5%	52%	56.1%
3-M mortality *	10.2%	12%	4.0%

Rha JH, et al. Int J Stroke 2013  
Nakagawara J, et al. Stroke 2010  
Toyoda K, et al. Stroke 2009

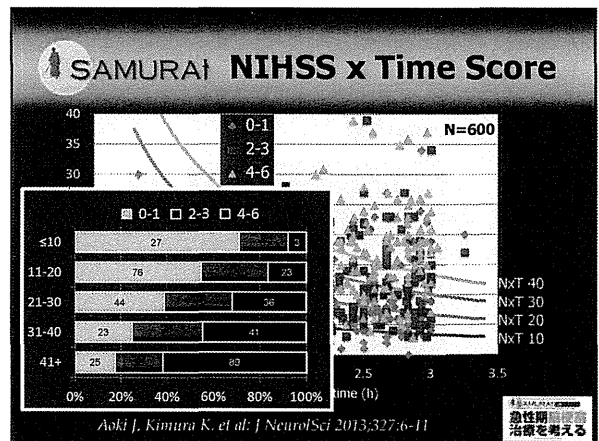
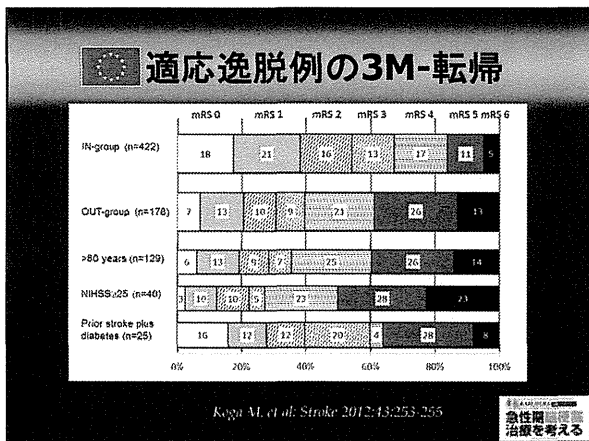
\* 欧州基準合致例

### SAMURAI rt-PA

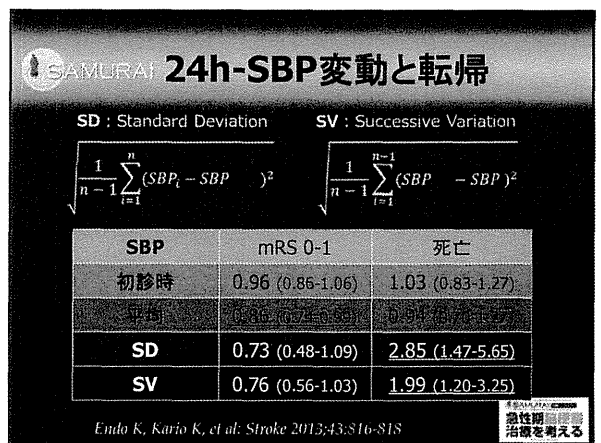
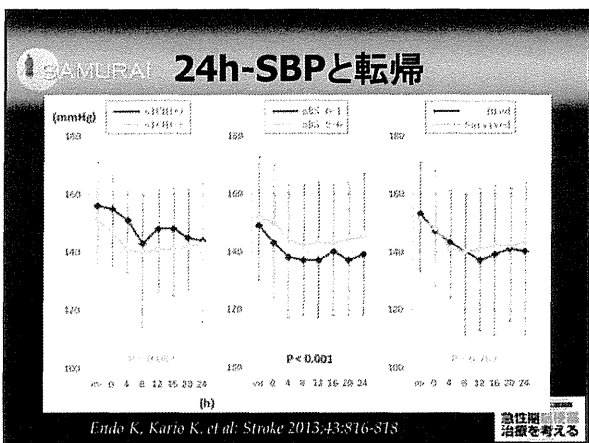
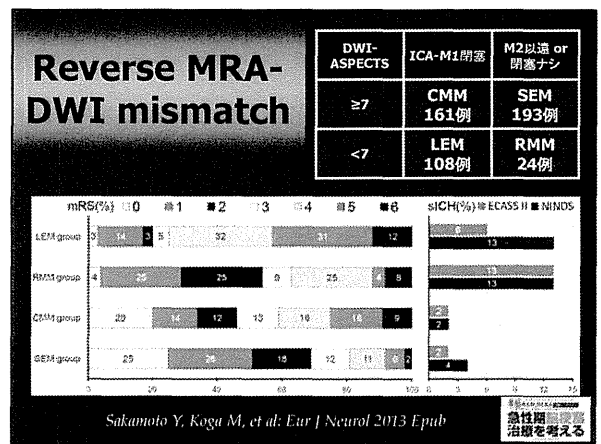
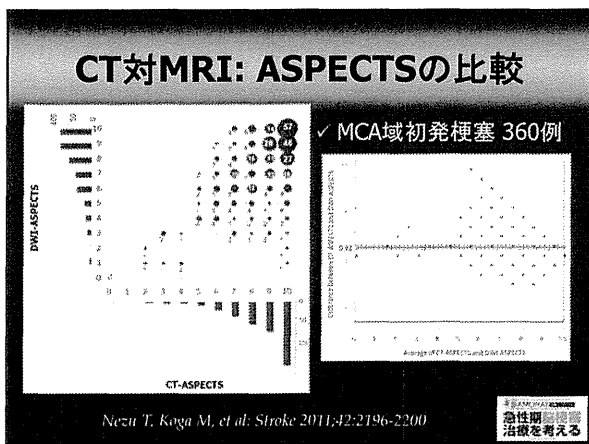
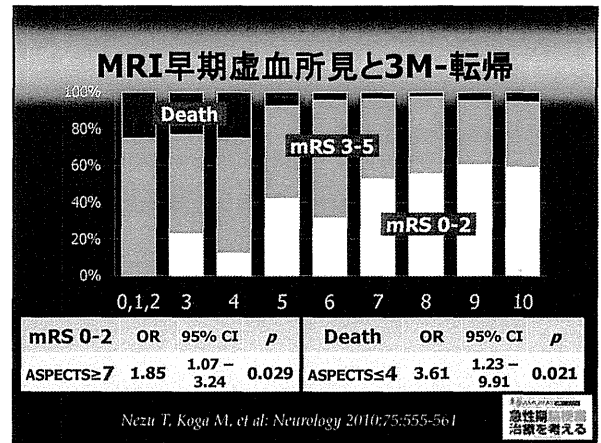
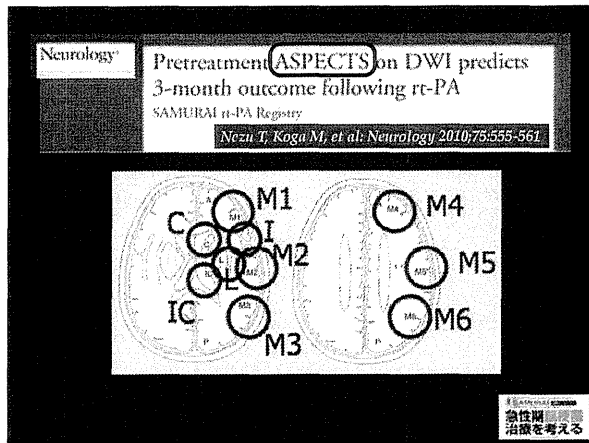
Year	Author	Journal	Key Findings
2010	Toyoda	Stroke	★
	Nezu	Neurology	★
2011	Naganuma	Cerebrovasc Dis	★
	Naganuma	Eur Neurol	★
	Nezu	Stroke	★
2012	Koga	J Neurol Sci	★
	Makihara	Cerebrovasc Dis	★
	Koga	Stroke	★
2013	Mori	Cerebrovasc Dis	★
	Aoki	J Neurol Sci	★
	Endo	Stroke	★
	Miyagi	JSCD	★
	Sakamoto	Eur J Neurol	★

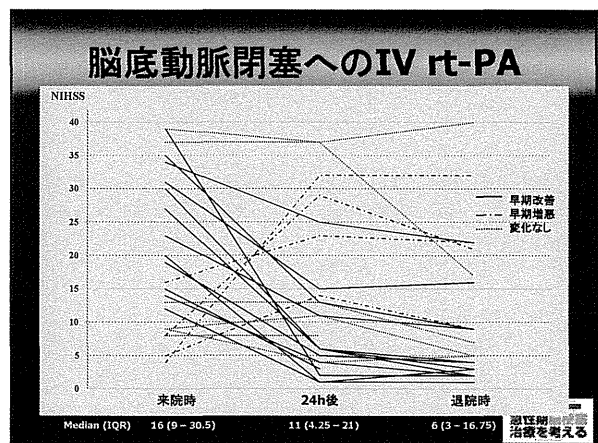
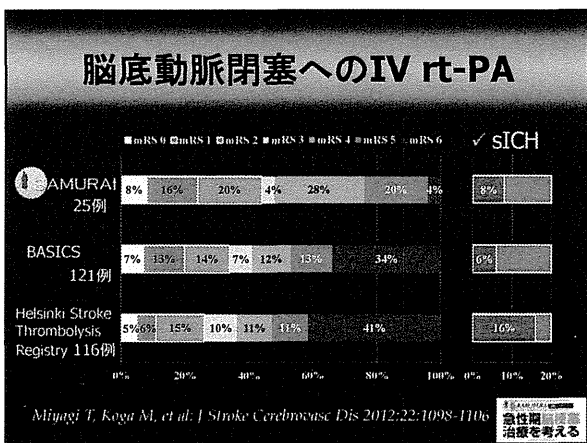
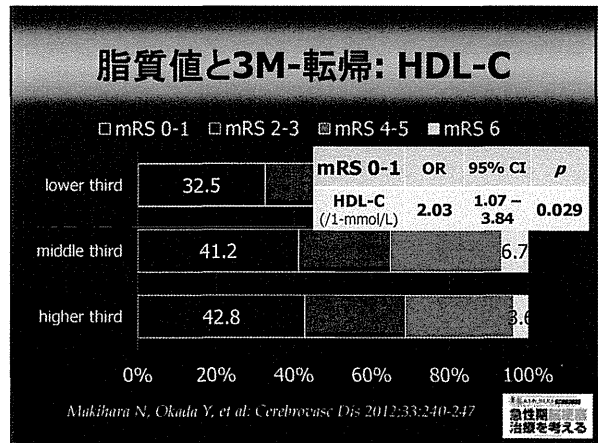
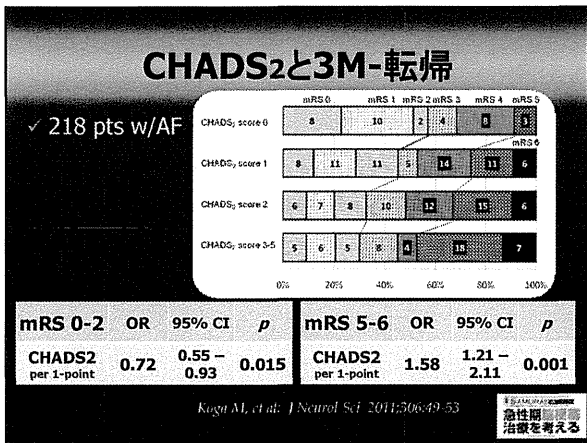
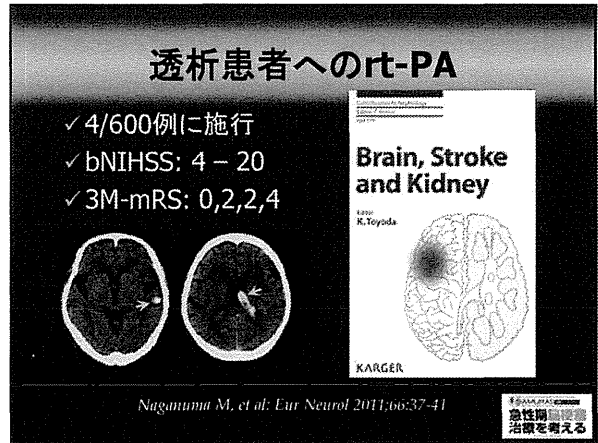
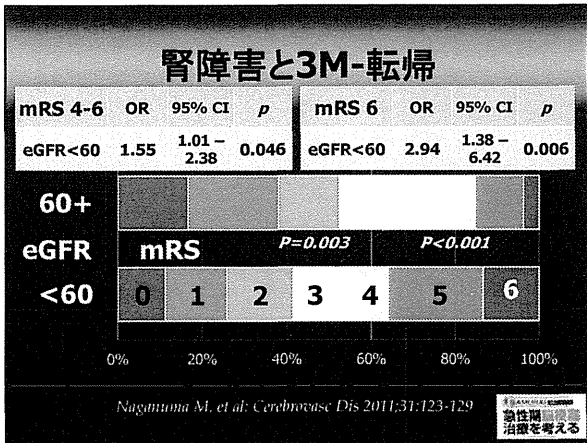
急性期脳卒中治療を考える

- ### サブ研究の主題
- ✓ 年齢など(欧州基準): Koga M, Stroke 2012
  - ✓ 重症度×時間: Aoki J, J Neurol Sci 2013
  - ✓ MRI早期虚血変化: Nezu T, Neurology 2010; Nezu T, Stroke 2011; Sakamoto Y, Eur J Neurol 2013
  - ✓ 急性期血圧変動: Endo K, Stroke 2013
  - ✓ 腎機能障害、透析: Naganuma M, Cerebrovasc Dis 2012; Naganuma M, Eur Neurol 2012
  - ✓ 脂質代謝・スタチン: Makihara N, Cerebrovasc Dis 2012
  - ✓ CHADS<sub>2</sub>スコア: Koga M, J Neurol Sci 2011
  - ✓ 脳底動脈閉塞: Miyagi T, J Stroke CVD 2013
  - ✓ 早期症候増悪: Mori M, Cerebrovasc Dis 2012
- 急性期脳卒中治療を考える











### rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法 適応治療指針 第二版

2012年10月

脳卒中  
2012;34:445-480

日本脳卒中学会脳卒中臨床部会・日本神経学会  
rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針作成部会

#### Guidelines for the Intravenous Application of Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator (Alteplase), the Second Edition, October 2012: A Guideline From the Japan Stroke Society

Kazuo Mizumori, MD, PhD, Chusei Kozomaru, MD, PhD, Naoto Ueki, MD, PhD, Kazuhiko Hiramatsu, MD, PhD, Kazumasa Kimura, MD, PhD, Rei Kawada, MD, PhD, Fumio Mori, MD, PhD, Kazuo Nishimura, MD, PhD, Nobuo Okada, MD, PhD, Masahiko Nishikawa, MD, PhD, Norio Tsuboi, MD, PhD, Masahito Yasuda, MD, PhD, Yasuo Katayama, MD, PhD, Soichiro Akagami, MD, PhD, Akira Ogawa, MD, PhD, Makoto Ishida, MD, PhD, Sadao Suga, MD, PhD, and Tokimasa Yamaguchi, MD, PhD

J Stroke Cerebrovasc Dis 2013;22:571-600

### 治療可能患者をさらに増やすために

- 4.5hを超えた治療開始可能時間の延長
- 発症時刻不明脳梗塞患者への適応拡大
- 「来院の遅延」を防ぐ

急性期治療を考える

### 発症時刻不明脳梗塞への治療の問題点

最終未発症確認時刻

10h

21° 就床

発見時刻 6°

7° 起床

来院

発症時刻不明

発症時刻確定

本当は<2h?

急性期治療を考える

### DWIとFLAIRの描出遅延の差を利用

DWI FLAIR

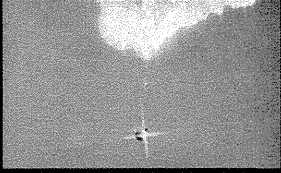
急性期治療を考える

### 発症時刻不明脳梗塞への臨床試験

Study	Phase	N	Time window (hours)	Design	Treatment
AWOKE	II	20	2.5-3	Single Arm	IV
SAIL-ON	II	20	4.5	Single Arm	IV
Wake-Up Stroke	II	40	3	Single Arm	IV
WASSABI	II	90	24	Randomized 3-arms	IV, Medical, IAT
WUS-TPA	II	120	3	Randomized 2-arms	IV, Medical
WAKE-UP	III	800	4.5	Randomized 2-arms	IV vs. placebo
THAWS	III	300	4.5	Randomized 2-arms	IV vs. Medical

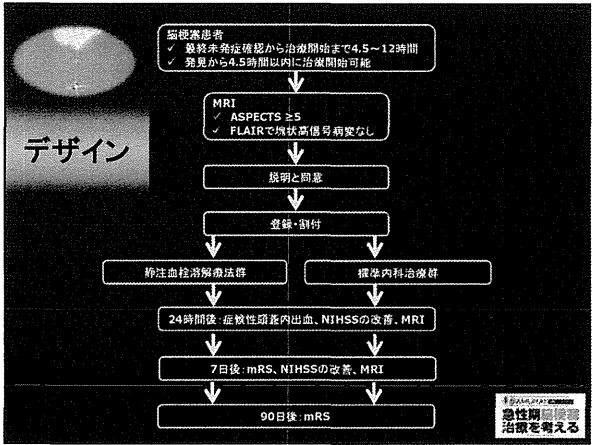
急性期治療を考える

### Thrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg



THAWS	III	300	4.5	Randomized 2-arms	IV vs. Medical
-------	-----	-----	-----	----------------------	-------------------

急性期 治療を考える



SAMURAI公開シンポジウム 急性期脳梗塞治療を考える  
平成26年1月18日 千里ライフサイエンスセンター サイエンスホール  
平成23~25年度 厚労科研「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究(SAMURAI研究)」班

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

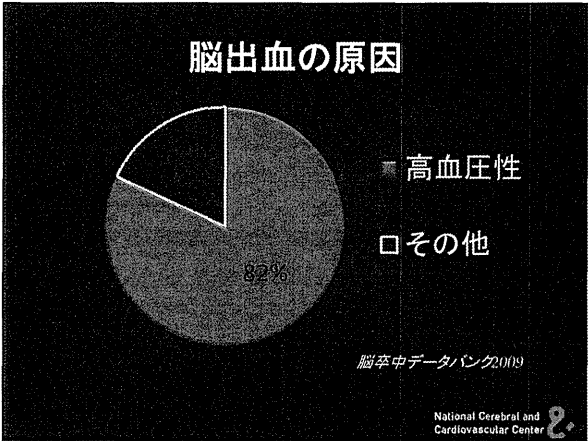
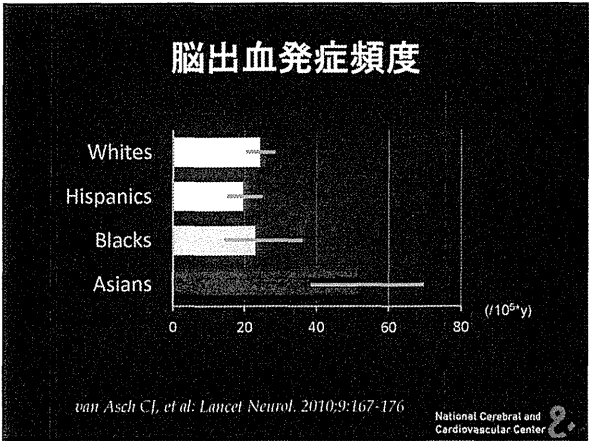
国立循環器病研究センター  
脳卒中集中治療科  
古賀 政利

National Cerebral and Cardiovascular Center

## 背景

- ✓わが国では脳出血(ICH)の発症率が高い  
.....52-130/100,000/yr  
Kubo M Stroke 2003 (Hisayama study)  
Inagawa T Neurosurgery 2003
- ✓わが国ではICHは全脳卒中の17-30%を占める  
Hosomi N Cerebrovasc Dis 2008  
Suzuki K Stroke 1987
- ✓転帰では死亡率が高く、日常生活自立が少ない  
van Asch CJ Lancet Neurol 2010
- ✓血圧管理を含めた急性期治療法は確立していない  
Qureshi AI NEJM 2001  
Anderson CS Lancet Neurol 2008

National Cerebral and Cardiovascular Center



## 脳出血の急性期治療

治療の種類	有効性
外科治療 (STICH, STICH II)	6か月後転帰は改善せず
止血剤 (遺伝子組換え活性化型第VII因子)	血腫拡大抑制 90日後転帰は改善せず
降圧療法	有効かもしれない

確立した急性期治療法はない!

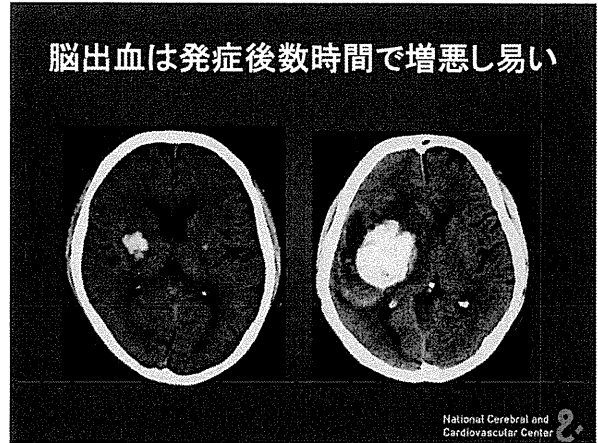
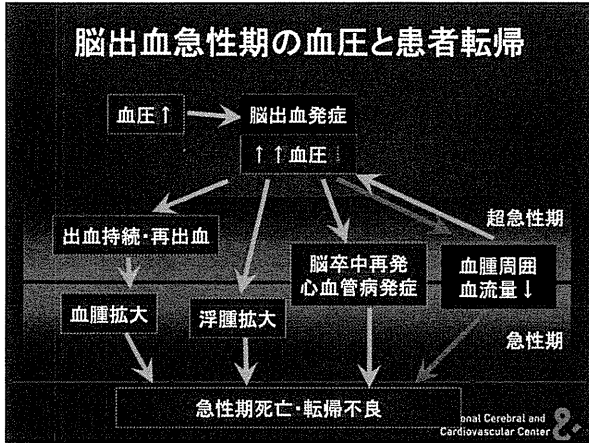
National Cerebral and Cardiovascular Center

## 脳出血急性期の血圧管理 ガイドライン

American Heart Association (AHA) 2010 勧告 (Class IIb)  
収縮期血圧(SBP)が180mmHgを超える場合もしくは平均血圧(MBP)が130mmHgを超える場合にはSBP180mmHg未満に降圧をすべきである(例えば、MAP 110mmHgもしくは160/90mmHg)

脳卒中ガイドライン2009 (Grade C1)  
上記と同じ

National Cerebral and Cardiovascular Center



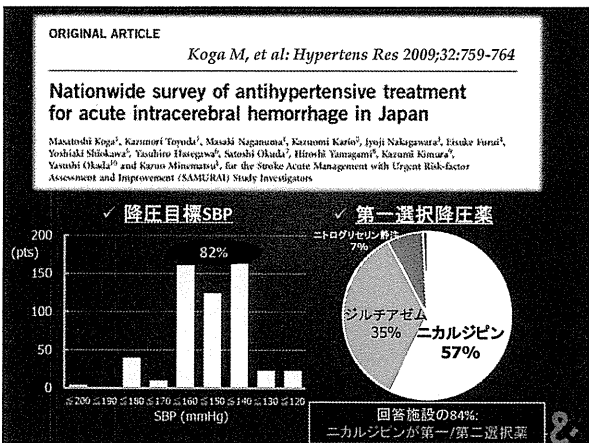
### 脳出血超急性期降圧: わが国の問題点

National Cerebral and Cardiovascular Center

### わが国における急性期ICHの血圧管理に関する全国WEBアンケート調査

✓ 日本脳卒中学会、日本神経学会、日本脳神経外科学会が教育施設として認定する1424 病院  
→ 回答率42%

National Cerebral and Cardiovascular Center



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

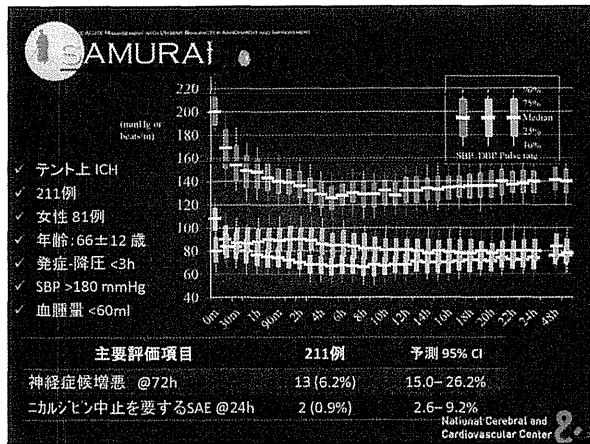
### Systolic blood pressure lowering to 160 mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage study)

Masatoshi Koga<sup>1</sup>, Kazunori Toyoda<sup>2</sup>, Hiroshi Yamagami<sup>3</sup>, Satoshi Okada<sup>4</sup>, Yosushi Okada<sup>5</sup>, Kazumi Kimura<sup>6</sup>, Yoshiaki Shibakawa<sup>7</sup>, Iyoi Nakagawara<sup>8</sup>, Etsuko Furuta<sup>9</sup>, Yasuhito Hasegawa<sup>10</sup>, Kazunori Kario<sup>11</sup>, Masato Ozaki<sup>12</sup>, Tetsuya Hirayoshi<sup>13</sup>, Kazuo Endo<sup>14</sup>, Kazuyuki Higashide<sup>15</sup>, Kazuo Minematsu<sup>16</sup>, for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators

### わが国で一般的な急性期脳出血に対するニカルジピン静注によるSBP ≤160 mmHgの安全性を評価

National Cerebral and Cardiovascular Center





### 副次評価項目

評価項目	中央値 30分 (IQR 15-45)
降圧目標域に達するまでの時間	中央値 30分 (IQR 15-45)
目標域の達成頻度(到達後)	77.6% (75.3 - 79.9)

評価項目	例数 [% (95% CI)]	200例での予測値: 90%CI
血腫拡大 (>33%) @24h	36/211 [17.1% (12.6-22.7)]	17.1 - 28.3%
転帰不良 (mRS 4-6) @3M	87/211 [41.2% (34.8-48.0)]	54.5 - 67.9%
死亡 @3M	4/211 [1.9% (0.7-4.8)]	6.0 - 13.5%

National Cerebral and Cardiovascular Center

**AMURAI**

- 急性期脳出血ではニカルジピン静注による SBP160mmHg以下への血圧コントロールは安全

National Cerebral and Cardiovascular Center

### ニカルジピン静注薬 添付文書改訂

astellas

使用上の注意改訂のお知らせ

改訂後 (各種添付文書)	改訂前 (添付文書)
<p><b>ニカルジピン塩酸塩注射液</b></p> <p>ニカルジピン注射液2mg ペルジピン注射液10mg ペルジピン注射液25mg</p>	<p>改訂前 (添付文書)</p>

2011年6月 日本  
✓ 2012年 韓国、中国、台湾、フィリピン

National Cerebral and Cardiovascular Center

### Systolic Blood Pressure After Intravenous Antihypertensive Treatment and Clinical Outcomes in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage

The Stroke Acute Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study

Yuki Sakamoto, MD; Masatoshi Koga, MD; Hiroyuki Yamagami, MD; Satoshi Okada, MD; Yasuyoshi Okada, MD; Kazuomi Kimura, MD; Yoshitaki Shiohara, MD; Yuji Nakagawara, MD; Etsuko Funai, MD; Yasuhiro Hasegawa, MD; Kazuomi Kario, MD; Shoji Arimoto, MD; Shirochiro Sato, MD; Junpei Kobayashi, MD; Eijiyou Toroku, MD; Kazuyuki Sugatoku, MD; Kazuo Minematsu, MD; Kazumasa Toyoda, MD; for the SAMURAI Study Investigators.

**急性期脳出血における降圧後達成血圧と転帰との関連について明らかにする**

Sakamoto Y, et al; Stroke 2013;44:1846-1851

National Cerebral and Cardiovascular Center



### Continuous Antihypertensive Therapy Throughout the Initial 24 Hours of Intracerebral Hemorrhage

#### The Stroke Acute Management With Urgent Risk Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage (SAMURAI-ICH) Study

Junpei Kobayashi, MD; Masatoshi Koga, MD; Eijiro Tanaka, MD; Yasushi Okada, MD; Kazumi Kimura, MD; Hiroshi Yamagami, MD; Satoshi Okada, MD; Yasuhito Hasegawa, MD; Yoshiaki Shiohara, MD; Eisuke Furui, MD; Jyoji Nakagawara, MD; Kazuomi Kario, MD; Takuya Okata, MD; Shoji Arifuro, MD; Shoichiro Sato, MD; Kazuyuki Nagatsuka, MD; Kazuo Minematsu, MD; Kazumori Toyoda, MD; for the SAMURAI Study Investigators

## 降圧療法開始から24時間までの経過時間毎の収縮期血圧(SBP)と転帰の関係

Kobayashi J, et al: Stroke 2014, in press

National Cerebral and Cardiovascular Center

## 降圧開始から24時間のSBP推移と転帰

血腫拡大      早期神経学的悪化      転帰不良

### 1st (0-8h), 2nd (8-16h), 3rd (16-24h) SBPと転帰

	1st 平均SBP	2nd 平均SBP	3rd 平均SBP
血腫拡大	1.20 (0.79-1.83)	1.17 (0.81-1.71)	1.29 (0.89-1.89)
早期神経学的悪化	2.41 (1.34-4.69)	2.08 (1.20-3.80)	1.38 (0.82-2.34)
転帰不良	1.19 (0.83-1.71)	1.41 (1.02-2.00)	1.45 (1.05-2.05)

年齢, 性別, 抗血栓薬, 入院時SBP, 入院時NIHSS, 入院時NIHSS, 発症~治療開始時間, 初回血腫量, 入院時血腫を強制投入した名義ロジスティック回帰分析

Kobayashi J, et al: Stroke 2014, in press

National Cerebral and Cardiovascular Center

## 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

田中瑛次郎 他  
第25回日本脳循環代謝学会総会  
2013/11/1-2 札幌

National Cerebral and Cardiovascular Center

## Standard deviation (SD)、Successive variation (SV)と転帰

多変量解析	早期神経症候悪化		血腫拡大		転帰不良	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
収縮期血圧 SD (4分位)	2.75	1.45-6.12	1.31	0.90-1.91	1.10	0.80-1.50
収縮期血圧 SV (4分位)	2.37	1.32-4.83	1.19	0.83-1.73	1.42	1.04-1.97

年齢, 性別, 抗血栓薬, 入院時SBP, 入院時NIHSS, 入院時NIHSS, 発症~治療開始時間, 初回血腫量, 入院時血腫を強制投入した名義ロジスティック回帰分析

National Cerebral and Cardiovascular Center

## Conjugate Eye Deviation in Acute Intracerebral Hemorrhage

### Stroke Acute Management With Urgent Risk Factor Assessment and Improvement-ICH (SAMURAI-ICH) Study

Shoichiro Sato, MD; Masatoshi Koga, MD; Hiroshi Yamagami, MD; Satoshi Okada, MD; Yasushi Okada, MD; Kazumi Kimura, MD; Yoshiaki Shiohara, MD; Jyoji Nakagawara, MD; Eisuke Furui, MD; Yasuhito Hasegawa, MD; Kazuomi Kario, MD; Shoji Arifuro, MD; Kazuyuki Nagatsuka, MD; Kazuo Minematsu, MD; Kazumori Toyoda, MD

CED全て      CED高度      CED持続

Sato S, et al: Stroke. 2012;43:2898-2903.

National Cerebral and Cardiovascular Center

## 眼球共同偏倚に関連する因子

多変量ロジスティック回帰分析	CED全て		CED高度		CED持続	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
右側病変	2.36	1.18-4.93	3.01	1.02-10.17	2.17	1.02-4.84
血腫量 (1ml毎)	1.07	1.04-1.10	1.07	1.04-1.10	1.05	1.03-1.08
来院時GCSスコア (1点毎)	0.66	0.53-0.80	0.67	0.54-0.82	0.82	0.69-0.96

性別, 年齢, 発症-来院時間で補正した。

Sato S, et al: Stroke. 2012;43:2898-2903.

National Cerebral and Cardiovascular Center