

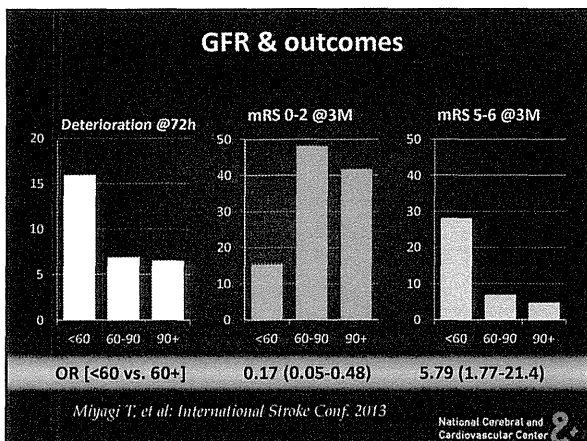
Reduced GFR affects outcomes 3 months after intracerebral hemorrhage: the SAMURAI-ICH study

Miyagi T, et al. ISC2013, Hawaii, USA, Feb 2013

ICH in CKD patients

- CKD is associated with larger, lobar hematomas and mortality. Molshatzki N, et al. Cerebrovasc Dis 2011
- Pts w/proteinuria or low eGFR on admission were less likely to discharge directly to home (not independently linked).

Ovbiagele B, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2011 National Cerebral and Cardiovascular Center



他のサブ解析発表予定

- ニカルジピン投与量の規定因子、投与量と転帰
- Koga M, et al. ISC2014 San Diego, USA, Feb 2014
- 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?
- 岡田卓也. 第39回日本脳卒中学会総会, 大阪, 2014年3月
- 急性期脳出血に対する降圧達成時間と転帰
- 藤堂謙一他. 第59回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014年5月
- 血糖、HbA1cと転帰
- Koga M, et al. ESC2014 Nice, France, May 2014

National Cerebral and Cardiovascular Center

ATACH-II試験へ参加

- 2008
 - ✓ Palesch教授NCVC訪問
 - ✓ Qureshi教授とPalesch教授と第一回会議@東京
- 2009
 - ✓ 急性期ICH降圧に関する全国調査
 - ✓ SAMURAI
- 2010
 - ✓ Workshop to Explore US-Japan Collaboration in an Acute Stroke Clinical Trial@サンフランシスコ
- 2011
 - ✓ ニカルジピン静注薬ラベル改定
 - ✓ キックオフ会議@大阪
- 2012
 - ✓ ミネソタ大学と契約
 - ✓ 日本からの登録開始

National Cerebral and Cardiovascular Center

Figure 1 ATACH-II Study Flow Chart

- 米國NIH (NINDS)助成
- 第三相国際多施設共同無作為化割付試験
- 急性期脳出血降圧療法の有効性を検討
- 1280例/4年目標
- 米國、日本、韓国、台湾、中国、(ドイツ)...

National Cerebral and Cardiovascular Center

キックオフ会議@大阪 2011年10月



2014年1月7日までに日本から116例
(全登録症例数1/4強)を登録

National Cerebral and
Cardiovascular Center

まとめ

- 急性期脳出血ではニカルジピン静注によるSBP120-160mmHgへの降圧は安全
- サブ解析で達成血圧と転帰の関連、血圧推移と転帰の関連、血圧変動と転帰の関連、眼球偏倚と転帰の関連、腎機能と転帰
- 降圧目標を確立するためのRCTである国際多施設共同試験ATCH IIへ参加

National Cerebral and
Cardiovascular Center

SAMURAI 脳卒中レジスタ
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 ICH₂ 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

2011 ☆ ニカルシエン能書改訂 ☆ ATACH-IIへの参加

2012 ☆ rt-PA適正治療 指針の改訂 ☆ アジア諸国でニカルシエン 能書改訂

2013 ☆ THAWS試験の企画： 高血圧治療GL2014 SAMURAI ICH₁ 前向き観察 1000例超

2005 ☆ rt-PA 国内承認

2006 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

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

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 循 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

Kanami Toyoda, MD; Masahito Koga, MD; Masaki Nagamatsu, MD; Yoshiko Nishikawa, MD; Junp Nakagawa, MD; Fumiko Fines, MD; Kazuma Kinoshita, MD; Hiroshi Yamaguchi, MD; Yoshiko Okada, MD; Yoshitaka Hasegawa, MD; Kazumasa Kozu, MD; Satoshi Okada, MD; Kazuhiro Nishiyama, MD; Kazuo Minematsu, MD;

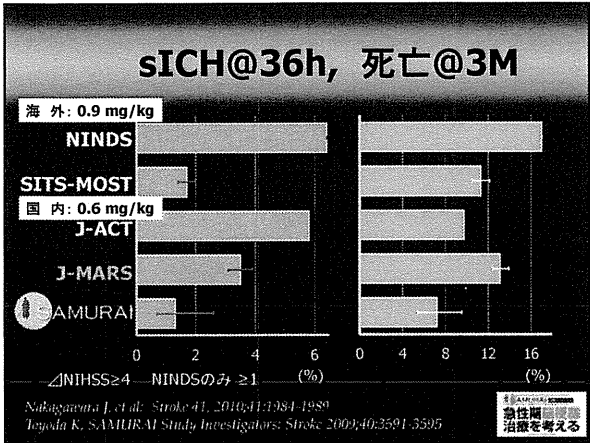
for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators

Stroke 2009;40:3591-3595

自立度 mRS @3M

	0-1	2-3	4-5	死亡
海外: 0.9 mg/kg				
NINDS	39	21	23	17
SITS-MOST	39	31	19	11
国内: 0.6 mg/kg				
J-ACT	37	20	33	10
J-MARS	39	23	27	12
SAMURAI	41	28	27	4

☆ ≤80歳、NIHSS≤24、脳梗塞既往とDMが併存しない
Nishiyama J, et al. Stroke 41, 2010;11:1984-1989
Toyoda K. SAMURAI Study Investigators. Stroke 2009;40:3591-3595



SITS-NEW, J-MARS, vs. SAMURAI

	SITS-NEW	J-MARS	SAMURAI
Area	韓国, 中国, インド, シンガポール	日本	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

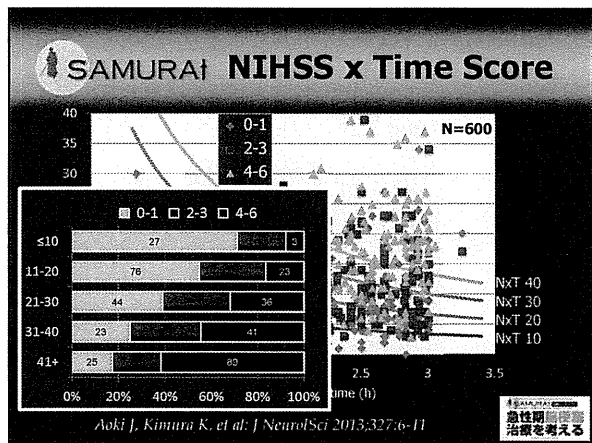
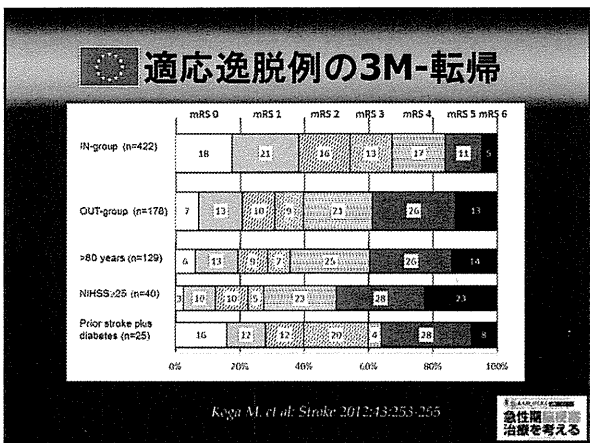
* 欧州基準合致例

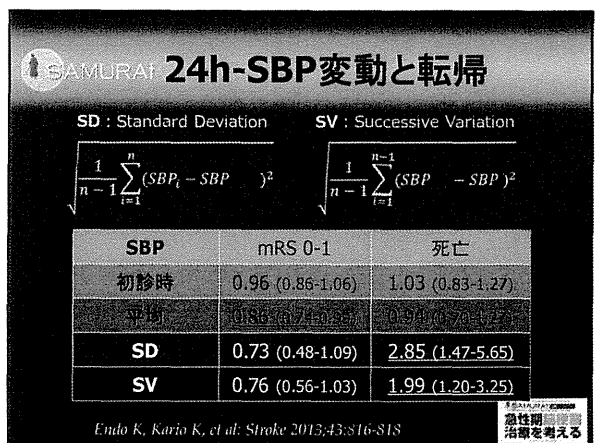
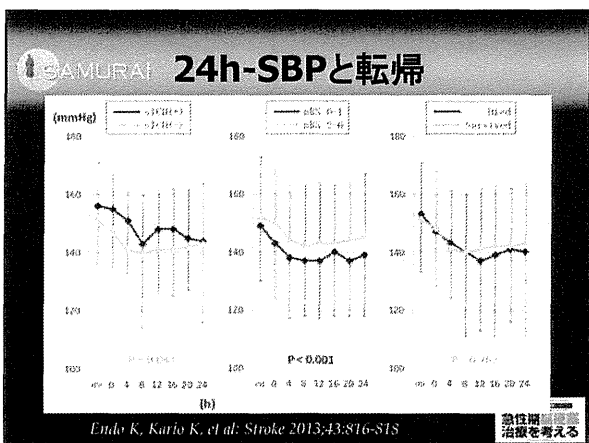
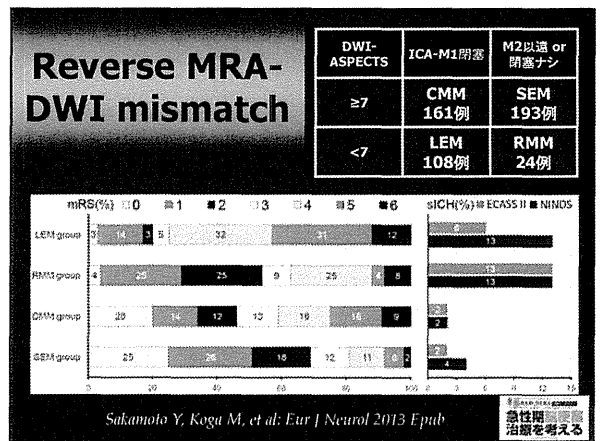
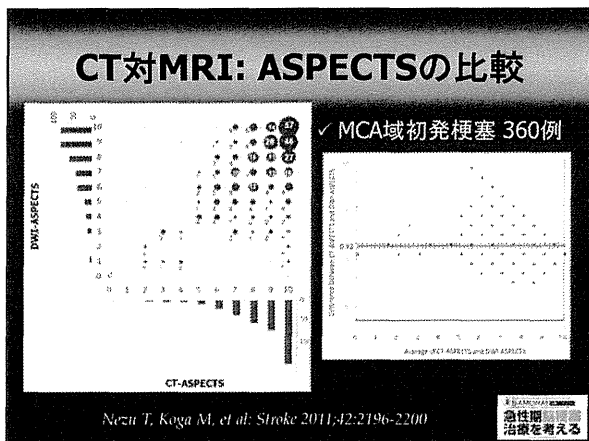
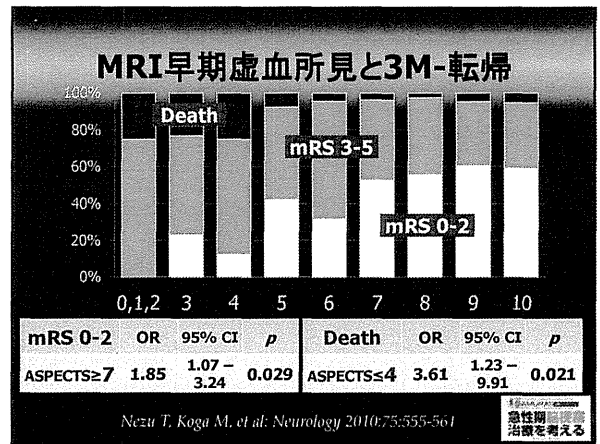
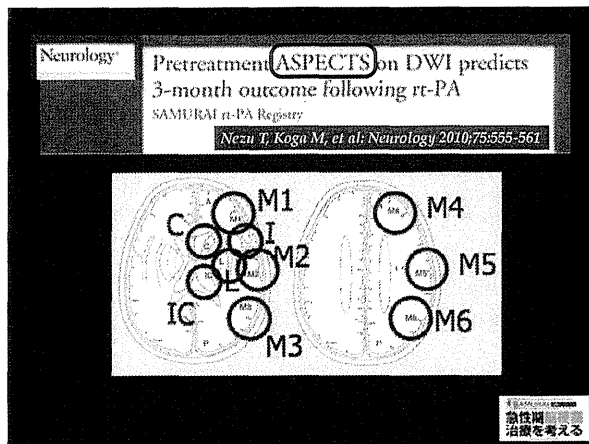
SAMURAI rt-PA

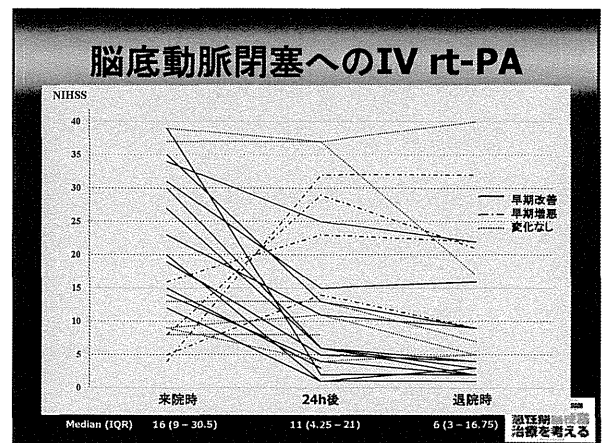
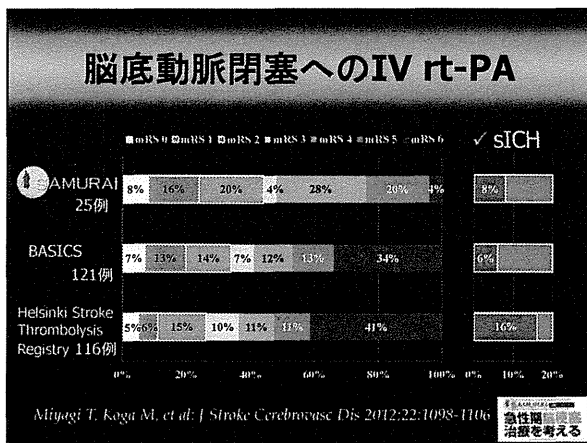
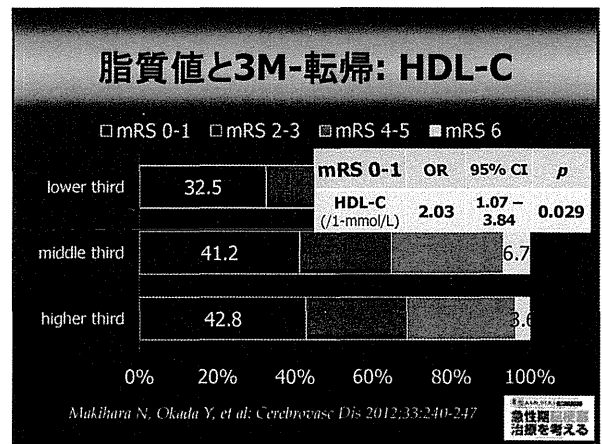
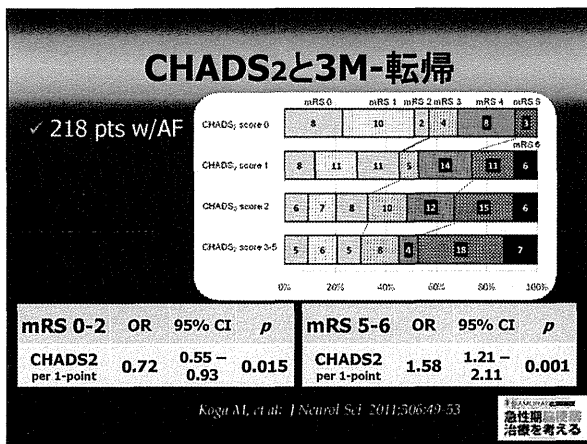
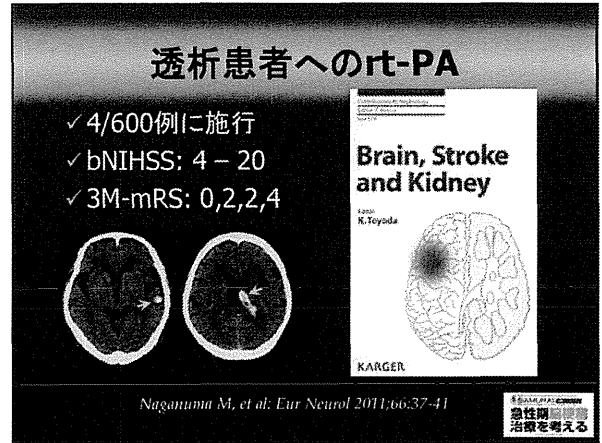
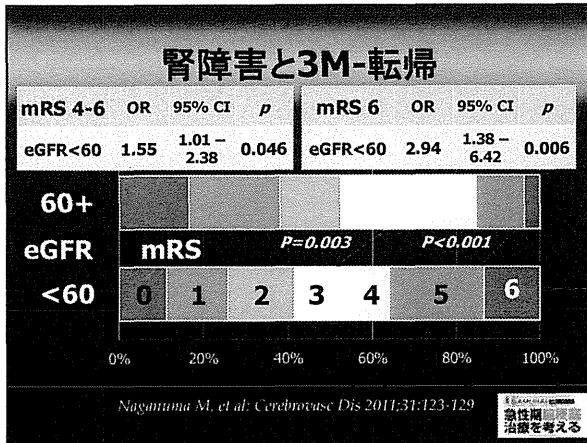
Year	Author	Journal	Key Findings
2010	Toyoda	Stroke	★
	Nezu	Neurology	★
	Naganuma	Cerebrovasc Dis	
2011	Naganuma	Eur Neurol	急性期DWI早期虚血変化
	Nezu	Stroke	★
	Koga	J Neurol Sci	AF患者 CHADS ₂
2012	Makihara	Cerebrovasc Dis	九州医療Ctr
	Koga	Stroke	★ 欧州基準適応外
	Mori	Cerebrovasc Dis	★ 早期症候増悪
2013	Aoki	J Neurol Sci	★ 急性期time score
	Endo	Stroke	★ 血圧変動
	Miyagi	JSCD	★ 脳底動脈閉塞
	Sakamoto	Eur J Neurol	★ Reverse MRA-DWI mismatch

急性期脳梗塞治療を考える

- ### 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
 - ✓ CHADS₂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
- 急性期脳梗塞治療を考える









日本脳卒中学会
脳卒中
2012;34:443-450

rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法
適正治療指針 第二版

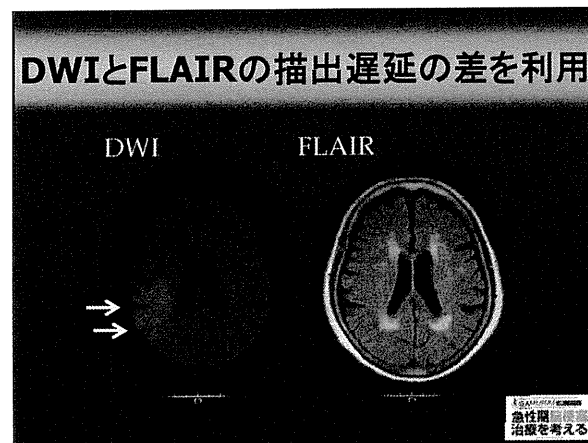
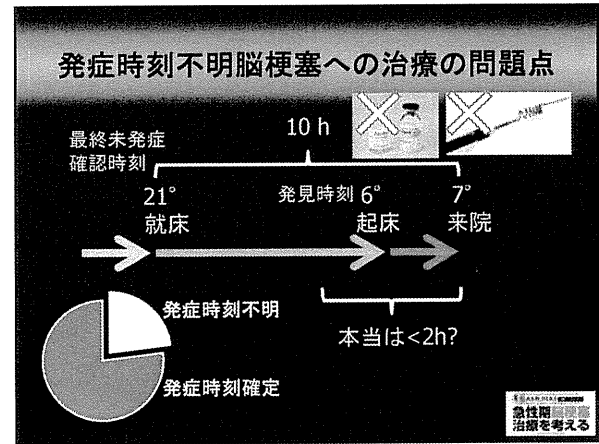
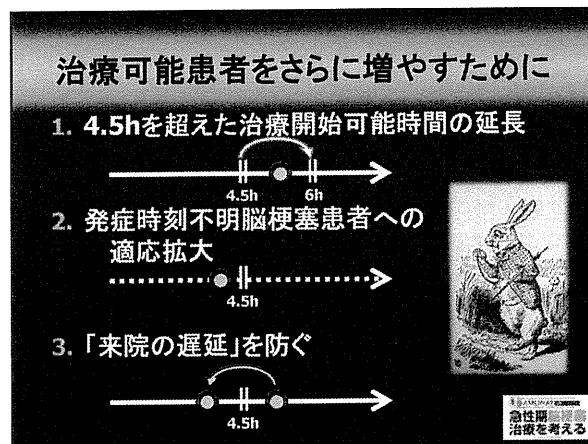
2012年10月

日本脳卒中学会(学術的部門)・社会保険医協会
rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針作成委員会

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 Mizumoto, MD, PhD, Chosei Kasayama, MD, PhD, Tetsuroh Kawada, MD, PhD, Kazumasa Kuroda, MD, PhD, Hisaoki Kuroki, MD, PhD, Kazuo Nakagawa, MD, PhD, Kenjiro Nakayama, MD, PhD, Yusaku Nishiyama, MD, PhD, Naoya Yoshida, MD, PhD, Masahito Yasuda, MD, PhD, Yasuo Katsuyama, MD, PhD, Susumu Akagawa, MD, PhD, Akira Igawa, MD, PhD, Makoto Ueda, MD, PhD, Sachio Inaga, MD, PhD, and Takemasa Yamaguchi, MD, PhD

| Stroke Cerebrovasc Dis 2013;22:571-600

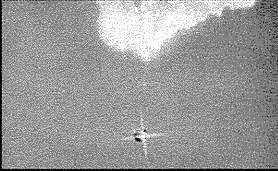


発症時刻不明脳梗塞への臨床試験

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-rTPA	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

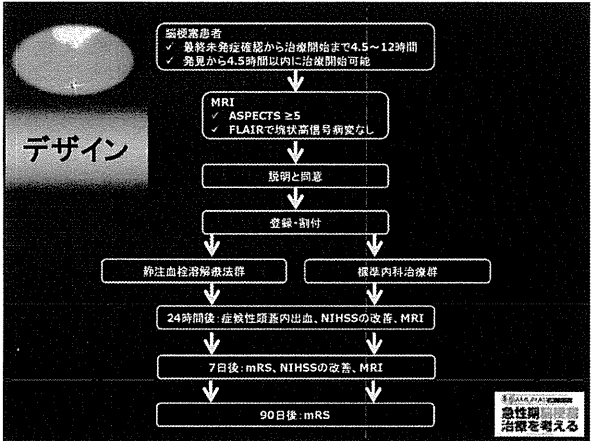
急性期脳梗塞治療を考える

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
-------	-----	-----	-----	----------------------	-------------------

急性期脳卒中治療を考える



開催結果報告書

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

分担研究者 有廣昇司

国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医師

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

国立循環器病研究センター副院長 峰松一夫先生の開会の挨拶に続き、主任研究者の豊田より SAMURAI 研究班のあゆみとして、国内外への情報発信、ガイドラインや機器承認への貢献、国際共同試験（ATACH II）の推進に関する概説があり、シンポジウムの幕があげた。



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：長谷川泰弘先生（聖マリアンナ医科大学），
藤堂謙一先生（神戸市立医療センター中央市民病院）

川崎医科大学の木村和美教授より基調講演「心原性脳塞栓症と抗凝固療法：最新の話題」を頂いた。NVAF 研究のプロトコル紹介に続き、登録時データ解析（豊田）。主要アウトカム（有廣）について中間報告を行った。会場からは新規抗凝固薬の使用法や出血性合併症時の第9因子製剤による止血治療についての質疑があり、臨床医諸家の関心の高さが伺えた。



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：上山憲司先生（中村記念病院）
永金義成先生（京都第二赤十字病院）

自治医科大学の苅尾七臣教授より基調講演「高血圧治療：最新の話題」を頂いた。

ICH 研究は、主解析に加え多くのサブ解析が論文化されており、事務局より古賀がその成果を報告した。2013年は国際大規模試験 INTERACT2の結果が発表され、本邦からの ATACH II への登録が本格化した年であり、急性期脳出血に対する血圧管理について活発な討議が行われた。



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：奥田聡先生（国立病院機構名古屋医療センター）
古井英介先生（財団法人広南会広南病院）

国立病院機構九州医療センターの岡田靖 臨床研究センター長より基調講演「脳梗塞超急性期治療の連鎖：最新の話題」を頂いた。この rt-PA registry からのエビデンスは rt-PA 適正治療指針第2版に多く引用され、発症時刻不明の脳梗塞への臨床試験（THrombolysis for Acute Wake-up and unclearonset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg ; THAWS）に向けた展望と共に6年間の研究総括が行われた。



最終的には、120名超の医療従事者（分担研究者・研究協力者37名、医師49名、コメディカル37名）に参加をして頂き、国立循環器病研究センターの中川原 譲二脳卒中統合イメージングセンター長のご挨拶で、盛会のうちに閉会した。

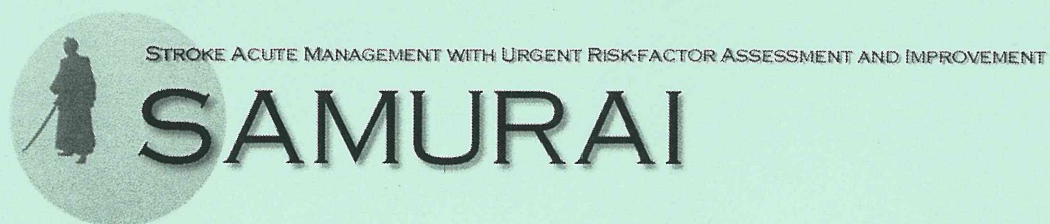


シンポジウム開催前の研究者による全体会議



その他の資料

- 7-a. 第1回班会議 (2013年7月12日、大阪) プログラム 議事録
- 7-b. 関連国際学会参加報告書: 22nd European Stroke Conference
- 7-c. 関連国際学会参加報告書: Asia Pacific Stroke Conference 2013
- 7-d. 関連国際学会参加報告書: Korean Japanese Stroke Conference 2013
- 7-e. 関連国際学会参加報告書: International Stroke Conference 2013



平成 25 年度厚生労働科学研究（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」

[H23 - 循環器等（生習） - 一般 - 010, 主任研究者 豊田 一則]

平成 25 年度 第 1 回班会議

日時 2013 年 7 月 12 日（金曜日） 14:00～16:30 迄に終了予定

場所：千里ライフサイエンスセンター 6 階 603～604 会議室

大阪府豊中市新千里東町 1-4-2 TEL：06-6873-2010

議事次第

進行役 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 古賀 政利

1. ご挨拶，昨年度の評価結果，今年度の目標（10 分）

主任研究者 国立循環器病研究センター 脳血管内科 豊田 一則

2. 『心房細動を伴う脳梗塞・TIA 患者の抗凝固薬選択と再発・出血合併症に関する前向き観察研究』

(SAMURAI-NVAF) 中間報告・進捗状況（50 分）

脳卒中集中治療科 有廣 昇司

休憩（5 分）

3. 『新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する PCC 製剤を用いた止血治療』

中間報告（20 分）

脳血管内科 佐藤祥一郎

4. 『急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究』

(SAMURAI-ICH) サブ解析の報告（15 分）

脳卒中集中治療科 古賀 政利

5. 『睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験（THAWS）』の概要（20 分）

脳血管内科 豊田 一則

6. 総合討論（20 分）

7. 事務連絡，今後の予定（10 分）

参加者(敬称略, 順不同) :

研究代表者 (国立循環器病研究センター脳血管内科)	豊田 一則
自治医科大学 循環器内科, 神経内科	苅尾 七臣, 亀田 知明, 永井 道明
中村記念病院 脳神経外科	上山 憲司, 渡部 寿一
広南病院 脳血管内科	古井 英介
杏林大学 脳神経外科	塩川 芳昭, 岡村 耕一
聖マリアンナ医科大学 神経内科	秋山 久尚, 熱海 千尋
(国)名古屋医療センター 神経内科	奥田 聡, 林 直毅
神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科	藤堂 謙一
川崎医科大学 脳卒中医学	芝崎 謙作
(国)九州医療センター 脳血管内科	岡田 靖, 前田亘一郎
みやぎ県南中核病院 神経内科	及川 崇紀
トヨタ記念病院 神経内科	伊藤 泰広
京都第二赤十字病院 脳神経内科	永金 義成
熊本赤十字病院 神経内科	寺崎 修司
東海大学医学部 神経内科	瀧澤 俊也
北里大学医学部 神経内科学	阿久津 二夫
国立循環器病研究センター 脳神経内科	山上 宏
事務局	古賀 政利, 有廣 昇司, 佐藤 祥一郎,
(国立循環器病研究センター脳血管内科)	宮城 哲哉, 本間 一成, 木下 直人,
	松木 孝之, 金井 治香

1. ご挨拶, 昨年度の評価結果, 今年度の目標 (10 分)

豊田

お忙しい中お集まりいただき大変ありがとうございました。この班研究も無事に 3 年目を迎えることができました。この 3 年間は NVAF の登録研究を中心に行っており、引き続きご協力のほどよろしくお願いいたします。

毎年年度末に評価を受けております。評価は専門的評価点、行政的評価点があり、この班は以前から専門的評価点が高く、行政的評価点が低く評価されることが多いです。行政的評価点を上げるためには市民への啓蒙活動が大切になります。行政的評価点をあげるために努力し 8 点まであがりましたが、その分専門的評価点が 6.4 点に低下してしまいました。コメントをみると、NVAF 登録研究が観察の段階であること、登録が予定より 10 例程度遅れていると報告したところ、予定より計画が遅れていると評価されてしまいました。心房細動の観察研究は実態調査の限界を超えず、第 4 相試験の様な研究であると評価されております。しかし、特定の薬剤だけを見ているわけではなく、NVAF のある脳梗塞患者さん全体でどのように薬が使われているかをみている点が重要な研究だと考えております。また、NVAF の研究がだんだん認知されるようになって、今後バイエルがイグザレルトに関してはこちらの研究が終了したら、引き継いで登録研究を行うことも検討されています。

評価のことで厚労省と相談したところ、次の年度末にはある程度中間解析を出しておくことが重要である、と言われております。そのためデータ解析をどのようにやっていくかということに関してはまたご相談させて頂ければと思います。

2. 『心房細動を伴う脳梗塞・TIA 患者の抗凝固薬選択と再発・出血合併症に関する前向き観察研究』 (SAMURAI-NVAF) 中間報告・進捗状況 (50 分)

有廣

スライド：登録状況, 基本情報, リスクスコア, 発症前治療, 急性期治療

苅尾：初回同定の心房細動が 38%いたのは驚きですが、脳梗塞発症までに心房細動がみつからなかったのは発作性心房細動がおおかったせいでしょうか？

有廣：発作性心房細動の人が 1/3 程度です。

古賀：そういう人をスクリーニングしていくことが重要ということでしょうか。

苅尾：そうですね。CHADS2 のコンポーネントも大事です。たとえば高血圧になにが追加されると心房細動をしっかりスクリーニングしなければいけないかわかれば、有用と考えます。心房細動がわかっているならばワーファリンの導入などをしっかりしていく様にできますが、初回同定をどうすればよいかということは今後の大きな課題と思います。

古賀：初回同定をより詳しく内容を分析していくことが大事だということですね。

苅尾：他と違うのか、誰をフォーカスしてピックアップしていくべきなのかが大事だと思います。

古賀：ありがとうございます。

豊田：心房細動があることが発症前からわかっていて、抗凝固療法を行っていないかった人で CHADS2 2 点以上の人が 2/3 以上います。その結果からすると抗凝固薬がまだしっかり浸透していないのだなと感じます。

芝崎：退院時の転帰で頭蓋内の虚血、出血のイベントの方がいますが、それらはワーファリンを使っていた症例か、NOAC を使用していた症例かわかりますか？

有廣：すみません、データクリーニング作業が終わっておらずわかりません。

古賀：非常にみんなが興味のあるところですね。

有廣：データの欠損もありましたので、また各症例問い合わせをさせていただきたいと思います。

塩川：急性期で抗凝固薬を中止している理由はほとんど出血性梗塞になるのでしょうか？

有廣：具体的な中止基準は各施設で違うため、こちらではわかりません。

塩川：急性期にヘパリンを使用している人たちもいるわけですね。

有廣：以前はヘパリンを使用して抗凝固薬へ移行することが多かったと思われませんが、最近は軽症例では直接抗凝固薬を使用している施設が増えており、そこも今後の解析対象になると思われます。

塩川：急性期の抗凝固薬の中止時期は幅があるのでしょうか？

有廣：中止した理由はフリー欄で記載していただいているため後で確認できる様にはなっています（ワークシートでは急性期の中止日も記入して頂いており今後の検討課題へ）。

古賀：新規抗凝固薬の中止も結構ありますね。臨床的にも重要な点なので今後検討していく必要があると思います。

瀧澤：Microbleeds とワーファリン、NOAC の関係、出血性梗塞との関連はあるのでしょうか？

有廣：大事なテーマですが、今回は検討できておりません。

奥田：苅尾先生にご意見をお伺いしたいのですが、基本情報のスライドを見て頂くと、私共のレトロスペクティブに過去 3 年位の心原性脳塞栓症をまとめたものとも非常によく似ていますが、平均年齢が 77 歳代で女性が 5 割、体重が 56kg 程度です。NOAC の治験、RE-LY でも ROCKET でもそうですが、体重は平均 82kg くらいでこんなに女性は多くないですね。たとえばアピキサバンの減量基準 80 歳以上、60kg 以下、Cr1.5 以下がありますが、心臓血管研究所の山下先生達のデータだと減量基準にあてはまる人は、彼らのデータの 7% くらいしかいないとおっしゃっている。我々のデータをこうして解析すると体重が 60kg 以下の人や 80 歳以上の方がたくさんおられて、44% くらいの方が減量基準になります。ですから循環器の先生がみておられる心房細動の患者さんと、我々が二次予防をしなきゃいけない心原性脳塞栓症の人とはかなり違うような印象があります。

苅尾：そうですね。NOAC を使おうかという人は、やはり若い人で、循環器疾患としてそこにフォーカスをあてていますが、今回の対象は高齢で女性も多く、実際に脳梗塞を起こしてくる人の中のごく一部しか循環器内科医は対処できていないという事も言えます。高血圧をベースに、初回発症の方が多いかどうかについても、リアルワールドとメーカーが出しているデータとの違いという形で、今回はもう脳

梗塞を起こした人を全部コンセクティブに集めたデータで最終的なリアルワールドで発症した人のデータということになります。かなり乖離しているという貴重な見方ができるんじゃないかと思います。

スライド：抗凝固療法の内訳，退院時 NOAC 別スコア

岡田：数が少ないのであまり差がないのかもしれませんが，ダビガトランとリバーロキサバンで在院日数が 3 日位違います。リバーロキサバンは経管栄養の方ですりつぶしたものを与えられる（注：経口摂取できない状態の方が多い）とか，そういうことを反映しているのですか？

有廣：（その NOAC2 剤間での）在院日数での検討は今回行っておりませんので，また背景因子を検討してみたいと思います。

岡田：アルコールが単変量解析で NOAC とワーファリンの差が出ています。年齢が若いということもあるかもしれませんが，若い人の発症でアルコールの関与が高いという事はないでしょうか？先ほどの苅尾先生の指摘もありますが，初発の方でアルコールが多い，用量負荷が多いということはありませんか？次回の分析で検討出来れば，面白い結果が出るんじゃないかと思います。

苅尾：アルコールの高血圧への影響で言えば，3 剤以上降圧療法でコントロールできない方と 1-2 剤でコントロールできる方とはアルコールの摂取量に差が見られます。高血圧の重症度の点から考えても大事かもしれません。

奥田：病巣の大きさという点で NOAC とワーファリンに差がありますが，重症例では，（転院先の処方の関係で）最初からワーファリンを選択せざるをえないという意味でしょうか？

古賀：全体的にみるとその影響はあるかもしれません。

奥田：我々の関連施設へのアンケートでは NOAC は困るという施設も多く，これは社会的な問題ですね。

永金：経管栄養では，ワーファリンしか投与できないという影響もあるのではないのでしょうか。

古賀：確かに経管栄養をやっている方は，ほとんどワーファリンになってしまっているという事なのかもしれないですね。

豊田：私どもの施設は最近リバーロキサバンの粉碎投与の件数が増えています。現実にはアメリカの添付文書では粉碎投与は許容されています。また，何故かしらリハビリ施設でダビガトランよりリバーロキサバンなら大丈夫という所も結構あります。皆様の施設では粉碎についてはどうされていますか？

永金：粉碎は行っていません。本音のところは，金銭的な面で切実な問題のようですね。

スライド：退院～3 か月後，3 か月後～1 年後転帰

寺崎：抗凝固薬が退院以降にスイッチされている症例が結構ありますが，理由というのはそれぞれ回復期で変更されたということなのでしょう。

有廣：院内でも議論がありまして，リハビリ病院で偶然投薬変更になった場合というのが問題点としてありますが，打ち切りとはせずそのまま内容を書いていただくように連絡させて頂きました。観察研究の限界と考えられ，経済的な理由での変更についての調査もこの観察研究では難しいと考えています。

豊田：自宅退院か回復期かを設ければよかったです、反省点ですね。

有廣：また、途中で内服が変更してイベントが起きた場合に直前の内服が何であったかという事の正確な調査は、このワークシートでは難しいと思います。当院でもそうですが、イベント後に必ず戻ってこられるわけではないので、そのあたりは難しい印象です。

古賀：検討課題とさせて頂こうと思います。

古賀：今年は本研究班の最後の年として 12 月までにある程度の報告書の内容を考えていくことになり、色々な解析を加えて報告する事になります。登録や 3 か月後のフォローアップを並行していくことになるので先生方にもかなり労力をおかけする事になります。解析に関してどうすすめるかに関しては如何ですか。

豊田：この 3 月までに登録した 630 例の 3 か月後の転帰解析までのデータを秋口には各施設にお送りいたします。各施設での『こんな事をしたい』という事があれば、次の脳卒中学会や神経学会には間に合う時期に配布できると思います。ただし、次の最終報告会でデータを提示しないといけないので、先生方にもご協力頂きますが、国循の中でもどんどん中間解析をすすめていこうと思います。今回は今までのように分担テーマを用意しておりませんが、何か行いたいテーマがあれば自由意見として事務局に御連絡下さい。当院でのテーマと重なる場合には申し訳ありませんがお断りさせていただくかもしれません。解析する場合には 1 月の成果報告の際に発表できる形にしたいと思うので、結果の提示や脳卒中学会の抄録を早めお願いすることになるかと思えます。

あまりきっちり決められなくて申し訳ないですが、とにかくこの 630 例のデータである程度次の学会とか成果報告会の時にものが言えるようにしたいと思っています。よろしければそうさせて頂きますので、どうぞご希望があればおっしゃって下さい。

古賀：確認ですが最終の報告書には 630 例での報告をするのか、最終までで集まった段階でのデータを更新するの？

豊田：4 月の頭くらいに皆さんから分担の報告書をいただいて、5 月 30 日までに製本するという形になると思いますから、中間解析までで何か着手して頂いた方は更新したデータベースを何回かお送りしますので、その最終的に書けるギリギリのデータで出していただくということにしようと思います。

古賀：観察研究なので大きく変わらないと思いますが、エリキユースが少し増えるかもしれませんね。

豊田：最終的には Xa 阻害薬がダビガトランを量で逆転する可能性は大いにあるでしょうね。

寺崎：最後のスライドですが、硬膜下血腫の扱いについてです。その他の出血性脳卒中のところにチェックするだけで区別できないのですが、そういう形で良いですか。外傷も出血イベントとするのですか。

有廣：前回の班会議でそうなったものと思います。後日調査が可能な症例数かと思えますので、問い合わせさせて頂くかもしれません。

古賀：大事なことなので、調査することになった際にはご協力お願いいたします。

3. 『新規抗凝固薬内服中に発症した重症出血合併症に対する PCC 製剤を用いた止血治療』

(中間報告) (15 分)

佐藤

スライド:

上山: (PPSB を用いた) 3 例とも HAS-BLED スコアは高かったのですか?

古賀: 確かに気になる場所ですね.

岡田: 症例 2 はリバーロキサバンを使って下血をして一旦止めたのですよね. 何故再開したのでしょうか.

佐藤: 再開はしていません. ワルファリン服薬中の脳出血で来院してリバーロキサバンにしたら消化管出血をした症例です.

岡田: そこですが, その後にリバーロキサバンに戻したのかどうかです. 今後のストラテジーとしてはどうでしょうか?

佐藤: 数日前とつい最近の症例です. 現在は脳外科の管理下において, 全身状態不良で mRS 5 に近い状態で, 再開するかどうかという状況です.

岡田: 対象が少なく目標 60 例というのも難しい. 数例のケースレポートとなるのでしょうか?

豊田: その事で思い出したが, 厚労省の発表の時に 30 例入れる予定で登録が 3 例だといった. NOAC の出血の重要性を繰り返し伝えた.

豊田: PPSB の投与量を 1000 単位としたのは九州医療センターの矢坂先生の論文を参考にしている. (九州医療センターの症例である) 3 例目で 1500 単位使用している特別な理由とかはありますか.

岡田: 当時の論文の詳しい内容は知らないが, 1000 単位でも足りないのかも知れないという実験的研究のデータが出ていたし, 穿頭血腫除去術をするということも手伝って 1500 単位入れた. 投与直後の APTT も下がっておらず, 翌日手術した. (スライドのデータは 16 時間後の APTT が示されているが) もっと直後のデータがあった.

前田: 15 分後にとっています.

岡田: 投与例は 2 例あったが 2 例とも APTT は動いていない. 投与後に組織的にはリバーズしているけども血中では反映されない, と院内で discussion になった.

豊田: Xa と違ってダビガトランへの PPSB がどれだけ効くかというのは分かっていないと思う.

岡田: そうですね. PT が反映するといわれていますが, Xa でも PT が動きますからね.

古賀: 研究班は続きますので登録を引き続きお願いします.

古井: 倫理委員会に通すのが遅れてしまって, その前に一例当院で該当例があったがどう取り扱えばよいですか.

豊田: 症例のデータを送ってくだされば解析にまわしたいと思います.

秋山: ダビガトランを服用中に気胸を発症し, 穿刺するにあたり PPSB を投与するかどうか迷ったが結

局リバーセせず穿刺した症例があった。こういった場合も登録対象になりますか？

豊田：どのみち少数例の研究になるので、よければ登録頂きたい。

豊田：今年になって NOAC 中和薬の paper が出ている。ダビガトランに関しては新しい抗体について、Xa ではデコイとなるものが Nature medicine に出た。マーケットに出てくると思う。当院の宮田先生が中和薬に詳しく、来年の血栓止血学会の会長もされ話題に上がると思います。宜しければご参加下さい。

4. 『急性期脳出血症例に対する降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同研究』 (SAMURAI-ICH) サブ解析研究の報告 (20 分)

スライド： 降圧療法開始時の収縮期血圧変動と転帰の関係

降圧療法開始からの経過時間毎の血圧と転帰の関係

古賀

古賀：コメント、質問はございますか？早く降圧すべきか、安定して降圧すべきか、より長く降圧すべきか、ということ議論していく必要があるかと思えます。

藤堂：Onset-to-treat や onset から目標に達するまでの時間でみたらどうなりますか。

古賀：早く降圧すれば、悪くなる症例が少ない傾向であった。Onset-to-treat が早いほうが（血腫）拡大は少ない傾向にあると報告されていたのに、何故逆の結果だったのかと置いていた。そういった点も発表していくほうがよいかもしれません。

古賀：秋山先生よりご連絡いただき、症状が悪くなった症例の解析をしたいとの希望がありました。結果が出ましたら本会議でご報告を宜しく願います。もちろん、他に検討すべき課題は多いと思えますので、他にも（解析の担当を）検討を頂けるのであれば助かります。

豊田：INTERACT 2 の Craig Anderson のところに、当班の佐藤の留学が決まりました。SAMURAI-ICH でのデータなど見てくれたと思う。ご協力ありがとうございました。

古賀：SAMURAI-ICH ですが私の解析結果も発表していきます。今後とも宜しく願います。

5. 「睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験 (THAWS)」の概要 (20 分)

豊田

この研究を SAMURAI 厚労科研の班でするわけではないのですが、先月この研究のお誘いのメールを先生方のご施設に送らせていただいて、いくつかのご施設から前向きに検討していただけたことと、

この班が最初に関わった t-PA の登録研究とも重なるお話ですから、この場をお借りして私からご説明させていただきます。

資料は試験実施計画書の最新版を印刷しておりますのでご覧ください。タイトルにありますように、睡眠中発症または発症時刻不明の脳梗塞患者に対して IV t-PA と標準治療のどちらがいいかをみる臨床試験です。略称は THAWS としておりますが、これは「雪解け」という意味でして、溶かす治療なので、そのようにさせていただきました。要約を 2 ページ(資料 P.2-3)で書いておりますので、今日はここだけをお話しさせていただきます。試験デザインにありますように、wake up stroke といいますか、unknown onset time stroke の患者を集めます。

12 時間という制限は設けなくてもいいかと思いましたが、何らかの基準はあった方がよいと考えまして未発症確認時刻から 12 時間以内に治療を始められる方、それから発見から 4 時間半以内に治療を始めることができる方というのを対象にしています。先月試験デザインをお送りしたときには発見から 3 時間半以内としていましたが、川崎医大の木村先生からも 4 時間半以内の方がわかりやすいと、アドバイスをいただいております。必ず MRI を撮影して ASPECTS が 5 を超えているすなわち 6 以上である、FLAIR でうっすらと出ていてもいいですが、少なくとも massive な高信号病変がない方を対象とします。

これは企業試験ではなく私たち医師主導の試験ですので、どうしてもお金やお薬に製薬がありますからオープンな試験にしております。300 例を考えておまして、そのうち 150 例は t-PA 実薬です。その実薬に関しては田辺三菱製薬と協和発酵キリンから無償提供していただける約束がだいたいついております。標準治療は t-PA を使わない治療ということになります。

24 時間後、7 日後、最終的には 90 日後に画像所見や臨床所見を判断することになります。主要評価項目は 90 日後の mRS 0-1 としています。副次評価項目としては 24 時間後や 7 日後の NIHSS の変化、90 日後の mRS 0-2、90 日後の mRS のシフト解析の評価というものをに入れておりますし、安全性の評価項目として、頭蓋内出血、大出血、全死亡というのを考えております。介入群と対照群に分けて、試験薬はアルテプラゼですね。選択基準または除外基準を書いておりますが、成人 20 歳以上の男女、発症時刻が不明であること、最終未発症確認時刻から治療開始可能時間まで 4 時間半から 12 時間以内であること、発見から 4.5 時間以内に治療を開始できること、拡散強調画像での ASPECTS が 5 を超えている、FLAIR で塊状の高信号病変がない、治療前の NIHSS が 5 から 25 としました。

除外基準は発症前 mRS が 1 を超えていること、いわゆる t-PA の適応外症例であること、MR がとれないこと、VB 系に広範な早期虚血性変化があること。それから血管内治療をすることや頭頸部血管の手術をすることが登録の時点でだいたい分かっている方、すなわちこのタイミングで患者さんが来られても、そのご施設で試験に入れずに血管内治療をするべきだとお考えであれば最初から試験の説明はせずに血管内治療をやっていただいてもいいと思います。あとは妊婦さんや、本試験に不適當な方です。

目標参加者数は最初 260 例としておりましたが、300 例に変更させていただいております。この 300 例とした根拠を 17 ページの統計解析の項目に書いておりますので簡単にご説明します。統計解析については大阪大学の浜崎先生という統計専門の先生に対応させていただいております。最初お配りした資料には非劣性をみる試験というふうにしておりましたが、それですと臨床試験として意味がないので、優越性をみる試験にデザインを変えております。国内で t-PA を発症時刻不明の方に使ったときに、ある程度いい成績であることを証明することで将来的に海外で進んでいる試験と統合解析を行って、しっかりした優越性を検討することを考慮します。ただこの試験だけである程度の優越性を出すためには、大まかに考えて介入群は対照群と比べて 3 ヶ月後の転帰良好が 10% 増加することを考えています。その 10% 優れているということを示すためには、「本試験における効果比が先行する試験の効果比よりも少なくとも 0.5 以上であることを、検出力 0.9、有意水準 0.025 のもとで示すのに必要な症例数が各群 139 例ずつとなる」ということで脱落も考慮して 150 例ずつを目標にするようにご指導を受けております。症例数はまた変化するかもしれませんが、薬剤の制限もありますので 400-500 例の試験となることはないと思います。

研究組織についてご説明します。私が主任研究者となりまして、副主任研究者に川崎医大の木村先生になっていただいております。それから国順の山本部長も入っておりますが、データモニタリングの独立性の観点から最終的には外れるかもしれません。うちに事務局を置いております。プロトコルは wake up stroke に関する先行研究をたくさんされております川崎医大の青木先生、木村先生をはじめ、うちのメンバーでこれまで作成いたしております。データモニタリングを山本が、独立安全性評価委員会は委員長しか決めておりませんが九大の北園教授が、画像判定委員会には委員長に岩手医大の佐々木教授、委員に北海道大学准教授の工藤先生、大分大学准教授の平野先生に入っております。

画像判定委員会は何をするかと言いますと、治療には各御施設のそれぞれの判断で行っていただきますが、最終的には画像を中央の方にいただきまして評価をおこなっていかうと思います。もう一つは、可能な御施設では佐々木先生、工藤先生が開発された PWI mismatch analyzer での解析をさせていただきたいと考えています。運営委員会はほとんど重複していますがこの通りです。

研究参加御施設には手をあげてくださっているところが現時点で 16 施設あります。この冬から始めて 2 年間で終わらせたいと考えたいので、1 年に 5 例、2 年に 10 例できるところを 30 施設集めて 300 例を登録できればと考えております。だいたい年間 20 例以上 t-PA を打っているところでは可能ではないかと考えています。

研究資金につきましては峰松副院長が受賞された美原賞の賞金の一部と ATACH- II など国順の研究費等を集めて行こうと思っています

それから t-PA の適応外使用をする試験なので、他の保険診療とあわせると混合診療になってしまいますので、先進医療の申請をして通しておかなければなりません。うちの倫理委医会を通して、1 番早くて 10 月くらいになるかもしれません、年明けくらいから始めて 2 年間で行っていきたいと思います。