

結果:概要

- 211名
 - 女性 81名
 - 年齢中央値 65歳
 - NIHSS中央値 13
- に関して検討

表. 結果

ORs and 95% CIs of every 10 mmHg increment in mean aSBP for outcomes.

	Crude	Model 1 ^a	Model 2 ^b
Neurological deterioration	3.93 (1.96-7.90)	4.45 (2.03-9.74)	4.43 (1.98-9.90)
Hematoma expansion	1.80 (1.12-2.91)	1.86 (1.09-3.16)	1.80 (1.08-2.98)
Unfavorable outcome	1.57 (1.07-2.28)	2.03 (1.24-3.33)	2.00 (1.23-3.26)

^a adjusted for sex, age, prior antithrombotic medication, initial SBP, initial NIHSS score, onset to initial CT examination time, initial hematoma volume, and serum glucose level on baseline.

^b adjusted for variables in Table 1.

図1. 結果:転帰

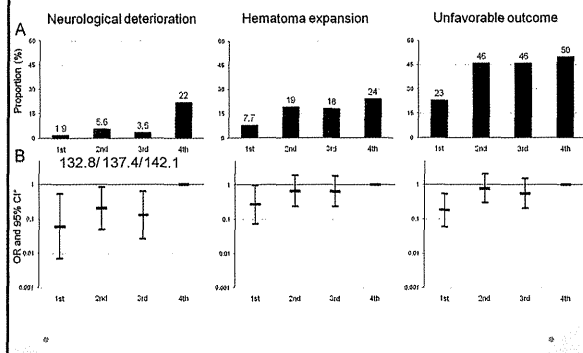
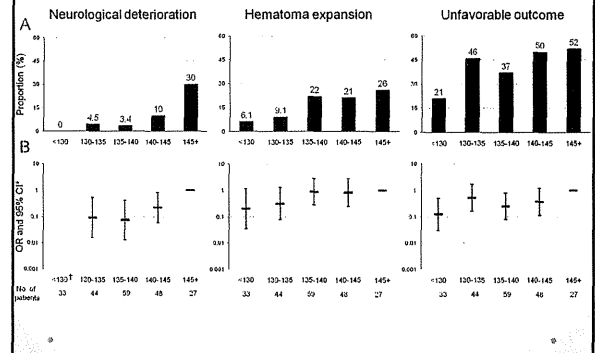


図2. 結果:転帰



考察

- 治療開始後の血圧高値は血腫増大と関連
- 血腫増大は早期神経症候増悪、転帰不良と関連

結語

- 急性期ICH患者において、降圧開始後の血圧は転帰と独立して関連する

研究2

超急性期脳出血における降圧療法開始からの経過時間毎の血圧と転帰の関係 -SAMURAI- ICH研究-

分担研究者 古賀政利¹⁾ 研究協力者 小林潤平²⁾
¹⁾国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医長
²⁾同 脳血管内科 医師

背景と目的

- 超急性期脳出血に対して、目標収縮期血圧 ≤ 140 mmHg、持続時間 24時間の降圧療法が、転帰を改善させる可能性がある。

Anderson CS, et al. *NEJM* 2013;368:2355
 Ihabashi R, et al. *J Hypertens* 2009;26:2016
 Sakamoto Y, et al. *Stroke* 2009;40:2368

- 血腫拡大は、脳出血発症後の数時間に多く、また転帰不良と関連する。

Kazuo S, et al. *Stroke* 1996;27:1783
 Ohwaki K, et al. *Stroke* 2004;35:1264
 Toyoda K, et al. *Stroke* 2009;40:2368

- 仮説:「降圧療法の期間は24時間より短くてもよい」に基づき、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)と転帰の関係を明らかにする。

方法

- 対象: SAMURAI-ICH研究登録症例
 - 20歳以上の天幕上脳出血
 - 入院時SBP ≥ 180 mmHg
 - 発症3時間以内に降圧療法を開始可能
 - 血腫量60mL以下、広範な脳室穿破を伴わない
- 血圧管理
 - 目標SBP120-160mmHg、プロトコルに沿ったニカルジピン静注療法を施行
 - 降圧開始後24時間は1時間おきに血圧を測定
- 評価項目
 - 血腫拡大: 血腫量 $\geq 33\%$ (24時間後/入院時)
 - 早期神経学的悪化: 外科治療(≤ 72 時間)、 Δ GCS ≥ 2 、 Δ NIHSS ≥ 4 (72時間-入院時)
 - 転帰不良: mRS@3m: 4-6
- 解析手法
 - 治療開始後1-8時間、9-16時間、17-24時間の平均SBP (1st mSBP, 2nd mSBP, 3rd mSBP)の各々と転帰の関連を検討するため、既知の転帰関連因子で調整した多変量解析を行う

患者特性

	N = 211
女性, n(%)	81 (38%)
年齢, average \pm SD	66 \pm 12
高血圧, n(%)	176 (83%)
抗血栓療法, n(%)	24 (11%)
入院時NIHSS, median(IQR)	13 (8-17)
発症~治療 (min), median(IQR)	95 (73-125)
血腫部位	
被殻, n(%)	112 (53%)
視床, n(%)	75 (36%)
皮質下, n(%)	12 (6%)
血腫量(mL), median(IQR)	10.2 (5.6-19.2)
血腫拡大, n(%)	36 (17%)
早期神経学的悪化, n(%)	17 (8%)
転帰不良, n(%)	87 (41%)

	1st mSBP	2nd mSBP	3rd mSBP
1st mSBP	132 (126-136)	131 (125-140)	137 (130-144)

Koga M, et al. *J Hypertens* 2012;32:759

SBP推移と転帰

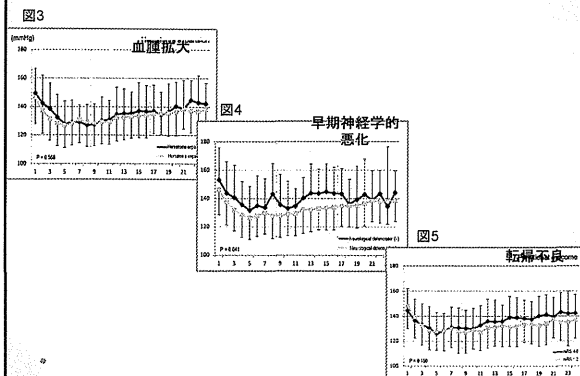


図6. 1時間毎SBPと転帰

血腫拡大	P value	早期神経学的悪化	P value	転帰不良	P value
1h	0.659	2h	0.595	1h	0.568
2h	0.352	3h	0.197	2h	0.465
3h	0.054	4h	0.051	3h	0.499
4h	0.274	5h	0.047	4h	0.522
5h	0.007	6h	0.019	5h	0.505
6h	0.702	7h	0.063	6h	0.419
7h	0.584	8h	0.038	7h	0.565
8h	0.810	9h	0.001	8h	0.309
9h	0.416	10h	0.102	9h	0.330
10h	0.908	11h	0.709	10h	0.612
11h	0.802	12h	0.351	11h	0.132
12h	0.773	13h	0.145	12h	0.186
13h	0.422	14h	0.018	13h	0.235
14h	0.127	15h	0.022	14h	0.207
15h	0.351	16h	0.018	15h	0.264
16h	0.573	17h	0.054	16h	0.157
17h	0.633	18h	0.047	17h	0.372
18h	0.657	19h	0.059	18h	0.152
19h	0.648	20h	0.054	19h	0.202
20h	0.325	21h	0.133	20h	0.153
21h	0.832	22h	0.103	21h	0.279
22h	0.814	23h	0.708	22h	0.117
23h	0.075	24h	0.121	23h	0.265
24h				24h	

年齢、性別、抗血栓薬、入院時SBP、入院時脈拍、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

1st, 2nd, 3rd mSBPと転帰

	1 st mSBP	2 nd mSBP	3 rd mSBP
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, 入院時脈拍入院時NIHSS, 発症~治療開始時間, 初回血腫量, 入院時血糖を強制投入した名義ロジスティック回帰分析

考察

- 「降圧療法の期間は24時間より短くてもよい」という仮説とは逆説的な結果であり, 降圧療法後半におけるmSBP高値が転帰不良と関連した.
- 各mSBPと血腫拡大に有意な関連はなかった.
- INTERACT 2 trial においても, “血腫拡大”と“機能予後”との間に有意な関連はなかった. Anderson CS, et al. NEJM 2013;368:2355
- 血圧高値と転帰不良を結びつける機序(血腫拡大以外の血腫周囲の浮腫・虚血など)の存在が示唆された.

結論

- 超急性期脳出血でSBP120-160 mmHgを目標に降圧を行うと, 治療開始から16時間までのmSBP高値が早期神経学的悪化と, 9-24時間までのmSBP高値が転帰不良と関連した.
- 転帰改善には, 脳出血超急性期の少なくとも24時間の継続的な降圧療法が必要かもしれない.

非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への
抗凝固療法選択と治療成績

多施設共同前向き観察研究の中間報告

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

研究要旨

ワルファリンにかわる3種類の新規経口抗凝固薬が揃い、非弁膜症性心房細動（NVAF）を有する脳卒中診療は急性期、慢性期ともに著しく変貌した。本年度はリバーロキサバンの処方制限が解除され、本研究の登録症例における処方状況にも大きな影響を与えた。

2011年より開始した「NVAFを有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への抗凝固療法選択と治療成績」に関する多施設共同研究は、2014年2月時点で目標としていた1000例が登録され、近年の診療実態が明らかとなってきた。登録症例は2年間の追跡調査を行う予定としており、その現状ならびに結果も報告する。

A. 研究目的

NVAF患者の脳梗塞発症予防として、2011年に直接トロンビン阻害薬ダビガトランが、2012年1月にはXa阻害薬リバーロキサバン、同年12月にはXa阻害薬アピキサバンが承認され、新規抗凝固薬（NOAC）の選択肢は一気に拡大した。

NVAFを有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）患者において、新規薬を含めた抗凝固療法の選択内容によって脳梗塞再発や副作用としての出血イベントといった急性期転帰、長期転帰にどのような差異が生じるかを解明する。

B. 研究方法

国内専門施設で構成された本研究（SAMURAI-NVAF）グループに発症7日以内に入院したNVAFを有する急性期脳梗塞・TIA症例についてWebシステムを用いて前向きに抗凝固療法の選択内容を中心に、以下の調査項目を登録する。3か月後、1年後、2年後まで追跡を行い、イベント（脳梗塞などの虚血イベント、頭蓋内出血などの出血イベント）発症時についても登録する。

・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、

（リスクスコア）CHADS₂、CHA₂DS₂-VASc、HAS-BLED

・診断、重症度：

病型、頭部CT/MRI（分布、サイズ、出血性変化、etc）、NIHSS（入院時、7日後）

・急性期治療内容：

抗凝固療法の選択内容、開始時期、投与量

・退院時転帰：

mRS、血圧、抗凝固療法の選択内容、投与量

・虚血・出血イベントの有無：

入院中、追跡期間（3ヶ月後、1年後、2年後）

虚血イベント

頭蓋内（○脳梗塞○TIA○CEA

○脳血管内治療〔CASを含む〕）

頭蓋外（○急性冠症候群またはPCI

○他臓器への塞栓症○大動脈瘤破裂、

大動脈解離、または大動脈への手術、

血管内治療○末梢動脈硬化性疾患への手術・血管内治療○症候性深部静脈血栓症/肺

塞栓症○その他の虚血イベント）

出血イベント（ISTH分類に準ずる）

頭蓋内（○脳出血○くも膜下出血

○その他の出血性脳卒中）、

頭蓋外（○髄腔内○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

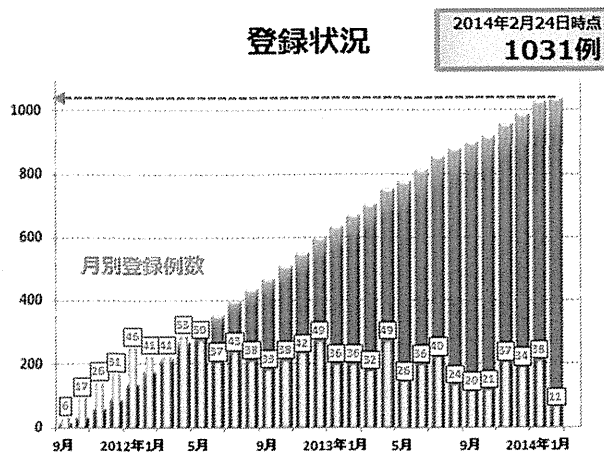
○4.5U以上の輸血○その他）

上記を満たさないが、抗血栓療法の中断を余儀なくされた出血

（倫理面への配慮） 研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を取得した上で研究に登録する。暗号化しセキュリティーが確保されたデータベースをWEB上に構築し、さらに匿名化したデータを登録することで個人情報厳守する。

C. 研究結果

研究班全体の症例登録は2014年2月末時点で1031例となった。



登録症例

施設	例数	施設	例数
神戸市立医療センター	181	自治医科大学	29
中央市民病院			
川崎医科大学	91	広南病院	21
熊本赤十字病院	71	聖マリアンナ医科大学	18
杏林大学	59	トヨタ記念病院	15
中村記念病院	55	NHO鹿児島医療センター	14
NHO九州医療センター	42	脳神経センター 大田記念病院	7
京都第二赤十字病院	36	北里大学	6
NHO名古屋医療センター	35	国立循環器病研究センター 脳血管内科	183
東海大学	30	国立循環器病研究センター 脳神経内科	109
みやぎ県南中核病院	29	(2014年2月24日時点)	1031例

・基本情報：

年齢 77.6±10.0 歳 女性 468 例 (45%)
 血圧 155/88mmHg 脈拍 86bpm
 入院前 mRS 中央値 0 [0-1]

・NVAf の特徴：

初発 39% / 既往 61%
 持続性 36% / 発作性 64%

以下、退院時転帰までの入力が完了した 872 例についての結果を示す。

・背景因子：

高血圧 69%，糖尿病 21%，脂質異常 31%，喫煙（現在喫煙 16%，禁煙 22%），飲酒 19%，肝機能異常 2%，腎機能異常 5%，

抗血栓薬服用歴：抗凝固薬 33%（うちワルファリン 92%），抗血小板薬 24%（うちアスピリン 83%）脳卒中・TIA の既往 25%

（リスクスコア）

CHADS₂ 中央値 2 [1-3]
 CHA₂DS₂-VASc 中央値 4 [3-5]
 HAS-BLED 中央値 2 [2-3]

・診断、重症度：

病型：脳梗塞 96% TIA4%
 病巣：IC系 77% VB系 15%
 両方 4% なし 4%

分布：単発 62% 多発 38%

サイズ：小（≤1.5cm）26% 中 47%
 大（血管支配領域≥33%）27%

出血性変化：入院時 5% 入院 7 日後 26%
 NIHSS：入院時 中央値 8 [2-18]
 入院 7 日後 中央値 3 [1-14]

・急性期治療内容：

rt-PA 19% エダラボン 70%
 血管内/外科治療など 8.8%
 ヘパリン 75%
 （使用法：量固定 74% APTT 調整 26%）

・退院時転帰：

mRS 中央値 3 [1-4]
 在院日数 中央値 21 [14-30]
 抗凝固薬 96%
 （内訳）ワルファリン 72%
 ダビガトラン 20%
 リバーロキサバン 16.5%
 アピキサバン 0.5%
 抗血小板薬 11%（うちアスピリン 61%）
 死亡 2.8%（24 例：脳梗塞 18 例）

・虚血・出血イベントの有無：

虚血イベント 3.4%（30 例）
 頭蓋内（脳梗塞 20 例，TIA3 例）
 出血イベント 0.8%（7 例）
 頭蓋内（脳出血 2 例）

背景因子や病型，その重症度は昨年度報告とほぼ同じ傾向で登録が集積されている一方，退院時の抗凝固薬については，リバーロキサバンが大幅に増えダビガトランにせまる状況となり，アピキサバンも 4 例登録された。

当センター脳血管内科（脳卒中集中治療科を含む）の登録症例数は，2014 年 2 月 24 日現在，ワルファリン 101 例，ダビガトラン 37 例，リバーロキサバン 35 例，アピキサバン 1 例となり，抗凝固薬にしめる NOAC は 42% を占めるに至った。

研究レジストリー全体の追跡状況については，2013 年 12 月時点で生存退院となった 752 例に対して，3 ヶ月後の追跡調査が終了しているのは 650 例，1 年後 301 例，2 年後 16 例で，平均観察期間は 194 日，中央値で 96 日となっている。死亡率はそれぞれの調査期間内で，2.6%，4.6%，11%，13% であり，虚血イベントは 1.5%～3.0%，出血イベントは 1-2% 程度を推移している。

【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
脱落不可・死亡	26例	42例	62例	24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)

3ヶ月後の追跡調査が終了した650例中、抗凝固薬を服用中の624例(76.8±9.8歳、女性41%)を対象として、退院時からの追跡期間中に生じた虚血イベント、出血イベントならびにその発症率を検討した。

退院時抗凝固療法：

- ワルファリン 407例 (W群)
- 新規経口抗凝固薬 217例 (NOAC群)
 - ・ダビガトラン 135例
 - ・リバーロキサバン 82例

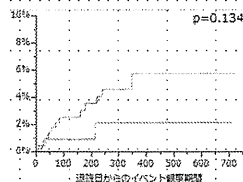
NOAC群はW群と比較して、CHADS₂ (中央値; 3 vs 4), HAS-BLED (3 vs 3), 退院時 mRS (1 vs 3) はいずれも低かった。

	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 ₂	3 [3-4]	4 [3-5]	<0.001
	CHA ₂ DS ₂ -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	
退院時からの観察期間 中央値 [IQR]	88日 [72-347]	137日 [68-343]	0.724	

観察期間 (中央値 96日 ; IQR 70-344日) における虚血イベントは17例 (W群14例, NOAC群3例) で、その発生率はW群6.31%/年, NOAC群2.81%/年であり (log-rank, p=0.134), 出血イベントは17例 (W群14例, NOAC群3例) で、W群6.20%/年, NOAC群2.75%/年であった

(log-rank, p=0.158). 脳イベントについては再発脳梗塞が10例 (W群8例, NOAC群2例), 出血性脳卒中が3例 (すべてW群) であった。

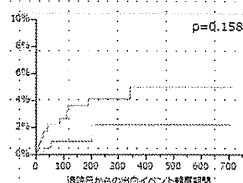
【虚血イベント】



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

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

【出血イベント】



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

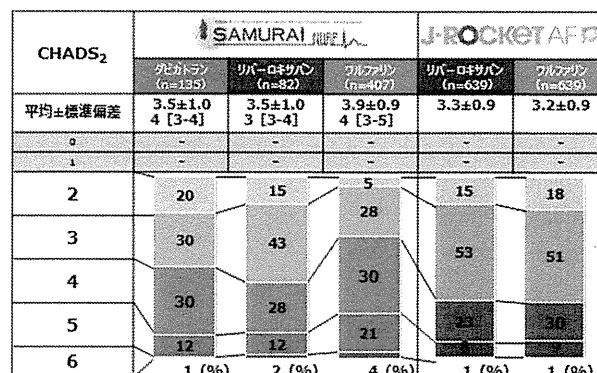
	NOAC	W
頭蓋内		
脳出血		2
その他の出血性脳卒中		1
腸管の消化管出血		
内視鏡的治療または外科手術		1
2g/dl以上のHb低下	1	1
その他の大出血		
後遺症		1
関節内		1
筋肉内		2
2g/dl以上のHb低下	1	4
その他	1	1
上記以外の抗血栓薬療法の中 断を余儀なくされた出血		1

D. 考察

本研究に登録された症例のCHADS₂は、NOACの有効性を示した国際大規模試験と比較して高値であり、虚血リスクの高い集団で構成されていることは、昨年度の本研究報告書で紹介した。

患者背景 (追跡症例)

3ヶ月転帰の調査終了
624例



登録例の平均 CHADS₂ スコアが最も高い J-ROCKET 試験と比較しても、本研究では CHADS₂ ≥4 の割合が、W群, NOAC (ダビガトラン, リバーロキサバン) 群、いずれも高くなっていた。

本レジストリーは、全例脳梗塞・TIA を発症した例が登録されており、自動的に CHADS₂ ≥2 となる。そこで、CHADS₂ ≤3, ≥4 の2群に分け、そのコンポーネントをみると、CHADS₂ ≤3 では、うっ血性心不全や糖尿病の割合が J-ROCKET 試験よりも極端に低く、高血圧の割合も低かった。一方、女性の割合は高く、CHADS₂ ≥4 の集団で

も同様の傾向であった。本レジストリーは高齢者を基盤とした集団であり、そのことを反映しているためと考えられるが、CHADS₂という虚血スコアから算出されるイベント発症率も既報とは異なってくる可能性がある。

患者背景 (CHADS₂ ≤ 3)

	SAMURAI 研究班			J-ROCKET AF 研究班	
	ダビガトラン (n=67)	リバロキサパン (n=47)	ワルファリン (n=136)	リバロキサパン (n=436)	ワルファリン (n=442)
年齢、平均 (歳)	68.4	72.7	73.5	69.6	70.0
女性 (%)	33	29	39	17	19
体重、平均 (kg)	62.3	61.0	57.5	64.6	64.7
うつ血性心不全 (%)	3	2	4	39	39
高血圧症 (%)	40	51	38	73	75
年齢75歳以上 (%)	14	21	38	28	29
糖尿病 (%)	1	0	4	33	30
脳梗塞/TIA、他臓器への血栓症既往 (%)	100	100	100	52	50

患者背景 (CHADS₂ ≥ 4)

	SAMURAI 研究班			J-ROCKET AF 研究班	
	ダビガトラン (n=68)	リバロキサパン (n=35)	ワルファリン (n=274)	リバロキサパン (n=203)	ワルファリン (n=196)
年齢、平均 (歳)	78.5	79.7	81.1	74.2	73.9
女性 (%)	35	46	48	16	28
体重、平均 (kg)	61.7	56.2	53.1	63.7	62.9
うつ血性心不全 (%)	21	23	40	45	43
高血圧症 (%)	93	94	90	93	90
年齢75歳以上 (%)	81	78	83	63	59
糖尿病 (%)	35	46	31	52	53
脳梗塞/TIA、他臓器への血栓症既往 (%)	100	100	100	90	93

さらに虚血イベントの累積発症率について、CHADS₂別に J-ROCKET の結果と比較すると、CHADS₂スコア3で発生した NOAC 群の1例を除き、CHADS₂ ≥ 4 でイベント発症していた。リスクスコアとして CHADS₂ の有用性が再確認される一方、その発生率は、J-ROCKET の報告より高い印象がある。

累積虚血イベント

CHADS ₂	SAMURAI 研究班				J-ROCKET AF 研究班	
	NOAC (n=217)		ワルファリン (n=407)		リバロキサパン (n=639)	ワルファリン (n=639)
	イベント数	累積発症率 (%)	イベント数	累積発症率 (%)	累積発症率 (%)	累積発症率 (%)
0	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-
2	0	0	0	0	1.26	2.75
3	1	3.35	0	0	0.66	1.18
4	1	2.54	7	8.09	2.73	4.91
5	1	6.31	7	15.8	1.56	5.84
6	0	0	0	0	N.A.	N.A.

本研究レジストリーに登録された脳梗塞・TIA 発症後の高リスク症例については、NOAC の有効性については更なる検証が必要となるであろう。

E. 結論

NOAC はワルファリンと比較して虚血リスクスコア (CHADS₂) の低い軽症例に選択されており観察期間中の虚血・出血イベントも少なかった。1000 例超が登録された本研究レジストリーを用いて、本邦における NVAF を有する脳梗塞・TIA 患者への抗凝固療法の実態を明らかにし、NOAC の臨床効果を検証すべく追跡調査を継続する。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

G. 研究発表

1. 学会発表

・有廣昇司, 藤堂謙一, 山上宏, 木村和美, 塩川芳昭, 上山憲司, 寺崎修司, 岡田靖, 永金義成, 望月廣, 瀧澤俊也, 佐藤祥一郎, 古賀政利, 豊田一則. SAMURAI 研究班 : NVAF を有する脳梗塞・TIA 患者への抗凝固薬の再発予防効果 : SAMURAI-NVAF 研究 中間解析 第55回日本神経学会学術集会, 2014年5月21-24日, 福岡 (予定)

2. 論文発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

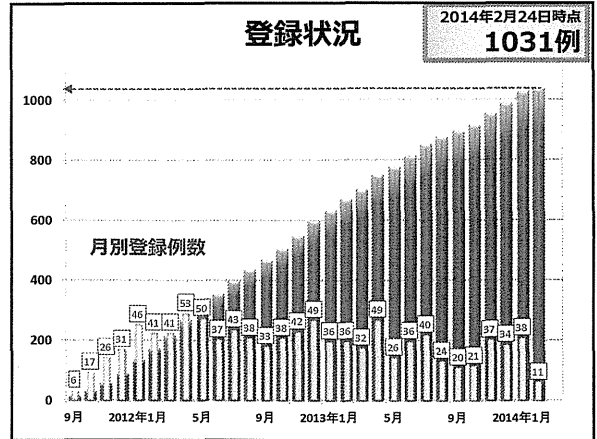
SAMURAI NURE

平成26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]

**非弁膜症性心房細動（NVAF）を有する急性期脳梗塞・
一過性脳虚血発作（TIA）患者への抗凝固療法選択と
治療成績に関する多施設共同観察研究**

- 2014.2.24 -

88 国立循環器病研究センター
National Cerebral and Cardiovascular Center



登録症例

施設	例数	施設	例数
神戸市立医療センター 中央市民病院	181	自治医科大学	29
川崎医科大学	91	広南病院	21
熊本赤十字病院	71	聖マリアノ医科大学	18
杏林大学	59	トヨタ記念病院	15
中村記念病院	55	NHO鹿児島医療センター	14
NHO九州医療センター	42	脳神経センター 大田記念病院	7
京都第二赤十字病院	36	北里大学	6
NHO名古屋医療センター	35	国立循環器病研究センター 脳血管内科	183
東海大学	30	国立循環器病研究センター 脳神経内科	109
みやぎ県南中核病院	29	(2014年2月24日時点)	1031例

【基本情報】 1031例

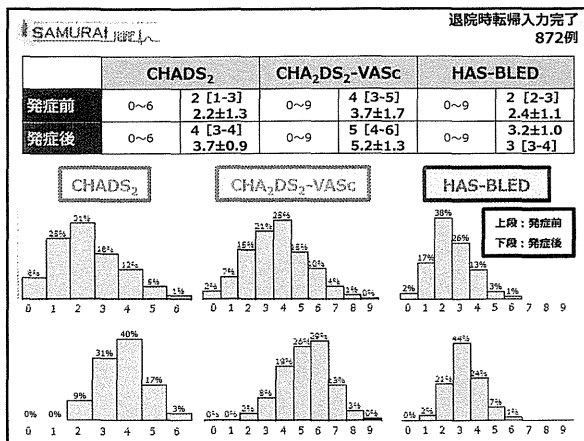
年齢	77.6±10.0歳
女性	45% (468例)
身長 (cm) *未測定4例除く	158.5±9.7
体重 (kg)	56.1±12.4
収縮期BP (mmHg)	154.9±27.1
拡張期BP (mmHg)	87.9±18.6
脈拍 (bpm)	85.7±23.8
入院前mRS	0.7±1.3 0 [0-1]
心房細動	初同定/既知 39% (403例) /61% (628例)
	発作性/持続性 36% (371例) /64% (660例)

【血栓塞栓症リスクスコア】 退院時転帰入力完了 872例

	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
うっ血性心不全	1 20%	1 →
高血圧	1 69%	1 →
年齢≥75歳	1 63%	2 →
糖尿病	1 21%	1 →
脳卒中/TIA の既往 (※今回のイベントは除く) (※CHA ₂ DS ₂ -VAScは他臓 器への塞栓症の既往も含む)	2	あり 25% □脳梗塞 21% □TIA 2.6% □脳出血 2.3% □SAH 0.3% □その他の出血性脳卒中 0.2% □他臓器への塞栓症 0.9%
血管疾患	-	あり 14% 急性冠症候群 72 4週間以内 2 4週間以前 70 末梢動脈疾患 29 大動脈プラーク 33
年齢 (65-74歳)	-	1 28%
性別 (女性)	-	1 45%

【出血リスクスコア】 退院時転帰入力完了 872例

HAS-BLED		
高血圧症	●あり	69%
腎機能異常	●あり	5%
肝機能異常	●あり	2%
脳卒中の既往	●あり	25%
出血	●あり	6%
	○90日以内 ○91日以前、または 発症時期不明	90日以内 1% 91日以前 5%
不安定なINR	●あり	9%
高齢 (>65歳)		88%
薬剤	●あり	18%
アルコール	●あり	19%



退院時転帰入力完了 872例

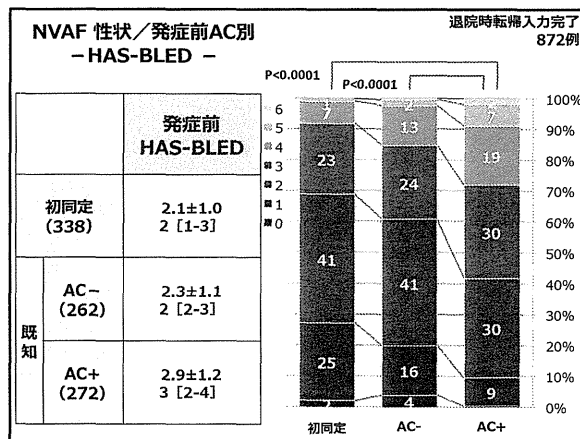
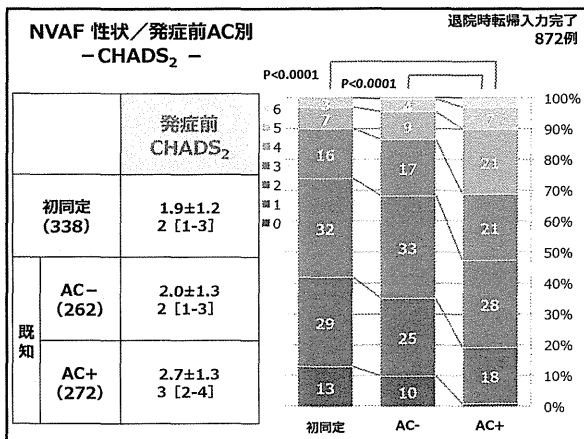
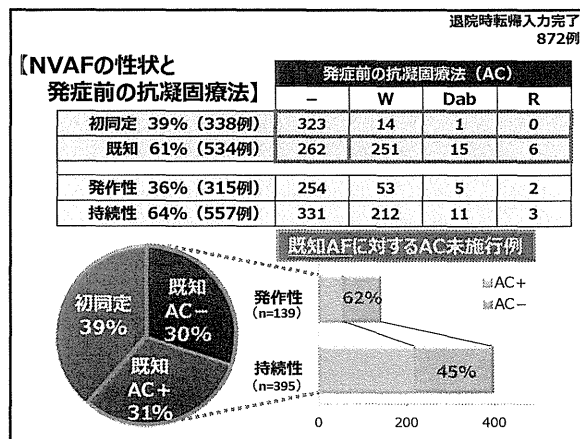
【既往・出血リスク】

脂質異常症	●あり	31%
喫煙	○現在 16% ○禁煙 22% ○なし 64%	
症候性DVT/PTE	●あり	0.8% (7)
甲状腺機能亢進症	●あり	1.7% (15)
介護が必要な認知症	●あり	10%
易転倒性	●あり	12%
治療していない悪性腫瘍	●あり	2.6% (23)
透析	●あり	2.4% (21)
30日以内の大手術/外傷	●あり	0.7% (6)
1年以内の消化管出血	●あり	1.6% (14)
30日以内の胃十二指腸潰瘍	●あり	0.2% (2)
(頭蓋内出血以外の) 大出血	●あり	0.7% (6)
その他の出血	●あり	2.3% (20)
頭蓋内血管病変	○脳動脈瘤 1.8% (16) ○脳血管奇形 0%	
遺伝的要因 (CYP2C9)	●あり	0%

退院時転帰入力完了 872例

【発症前薬剤】

経口抗血小板薬	■あり 24% (204)
	□アスピリン 170
	□チクロピジン 7
	□クロピドグレル 16
	□シロスタゾール 16
	□その他 21
経口抗凝固薬	○なし 67% (585)
	○ワルファリン 30% (265)
	○ダビガトラン 1.8% (16)
	300mg/日 3 220mg/日 13
	○リバーロキサパン 0.7% (6)
	15mg/日 2 10mg/日 4
降圧薬	●あり 59%
経口血糖降下薬	●あり 12%
インスリン	●あり 3.1% (27)
スタチン	●あり 18%
NSAIDs (常用)	●あり 3.0% (26)



【診断】		退院時転帰入力完了 872例	
病型	○心原性 88% ○ラクナ 3% ○その他 2%	○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% ○VB系 15%	○IC系 77% ○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) 26% ○中 47% ○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 52 □頭蓋内ICA 48 □M1 178 □M2 163 □ACA 19 □PCA 40 □BA 27 □VA 20 □その他 15		
なし 334 未評価 4			

【診断】		退院時転帰入力完了 872例	
頭蓋内出血の有無 (入院時)	●あり 5.4% (○HI1 15 ○HI2 14 ○PH1 14 ○PH2 4) 未評価 0		
頭蓋内出血の有無 (入院7±2日目)	●あり 26% (○HI1 77 ○HI2 71 ○PH1 47 ○PH2 20) 未評価 33		
MBs (T2*WI) 未施行74例 除く	○なし 73% ○1個 10% ○2~4個 12% ○5個以上 5.1%		
【NIHSS】			
病型	入院時	入院7日	
合計点	10.7±9.4 8 [2-18]	7.8±9.5 3 [1-14]	

【生理学的検査】		退院時転帰入力完了 872例	
経胸壁心エコー	●あり	87%	
左房径 (mm)	42.5± 7.9 (未測定10)		
EF (%)	58.1±11.3 (未測定24)		
心腔内血栓	●あり 1% (10/759)		
経食道心エコー	●あり	25%	
心腔内血栓	●あり 15% (33/214)		
大動脈プラーク	●あり (33 : CHA ₂ DS ₂ -Vascと連動)		
頸動脈エコー	●あり	91%	
Max-IMT (mm)	2.0±1.4 (未測定77)		
12誘導心電図 (モニター心電図)	○郵送済み 27% ○未郵送 73%		
検査時BP (mmHg)	134±21/75±14 (不明488)		

CHADS ₂	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 RUFF				
発症前 (入院時-/W/D/R/A)	872 (585/265/16/6/0)	33%	31%	36%
発症後 (退院時-/W/D/R/A)	848 (38/508/164/134/4)	0	9%	91%

【急性期治療】		退院時転帰入力完了 872例	
rt-PA	●あり (166)	19%	
血管内治療, 外科治療	●あり (77)	8.8%	
治療内容 (66) (複数手技あり)	MERCI 25 PENUMBLA 25 PTA 5 血管内 3 血栓溶解 5 CAS 1 UK動注 4 DIAS-J 1 血栓溶解 1 開頭・外減圧 7 CEA 1 その他 1		
エダラボン	●あり	70%	
ヘパリン	●あり	75%	
	○未分画 99.8% ○低分子 0.2% ○量を固定 74% ○APTTでモニター調整 26%		
アルガトロバン	●あり (31)	3.6%	
オザグレール	●あり (15)	1.7%	

【急性期治療】経口抗血栓薬		退院時転帰入力完了 872例	
ワルファリン	●あり (553)	63%	
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	12% (69)		
ダビガトラン	●あり (172)	20%	
300mg	27% (46)	220mg	72% (124)
急性期における中止	5% (8)	dyspepsia	4% (7)
リバーロキサパン	●あり (148)	17%	
15mg	66% (98)	10mg	34% (50)
急性期における中止	10% (15)		
アピキサパン	●あり (4)	0.5%	
10mg	75% (3)	5mg	25% (1)
急性期における中止	25% (1)		
抗血小板薬	●あり (123)	14%	
アスピリン	91	チクロピジン	1
シロスタゾール	15	クロピドグレル	30
急性期における中止	36% (44)	その他	5
			重複あり

【転帰】退院時or@30日 退院時転帰入力完了
872例

mRS	2.7±1.9 中央値 3 [1-4]
在院日数	23.4±13.5 中央値 21 [14-30]
死亡 2.8% (24)	○脳梗塞 17 ○脳以外の心血管イベント 1 (不明) ○その他 6 脳梗塞による脳ヘルニア, 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, 肺炎, 不明
	在院日数 8.5±7.2 中央値5日 [2.25-16]
血圧	124±17/72±13mmHg (未測定17/死亡24例除く)

【転帰】退院時or@30日 退院時転帰入力完了
872例

虚血イベント 3.4% (30) (未記入 2)	頭蓋内 25 ○心原性 19 ○非心原性 1 ○TIA 3 ○CEA 1 頭蓋外 3 ○ACS/PCT 2 ○他臓器への塞栓症 1
出血イベント 0.8% (7)	複数イベントあり→入院日順の番号 頭蓋内 2 □脳出血 ④⑦ 重症の消化管出血 2 □内視鏡/外科 ① □輸血 (4.5U以上) ③ その他の大出血 5 □筋肉内出血 ②⑤ □Hb低下 (2g/dl) ②⑤⑦ □輸血 (4.5U以上) ②⑤

【転帰】退院時or@30日 退院時転帰入力完了
死亡24例をのぞく848例

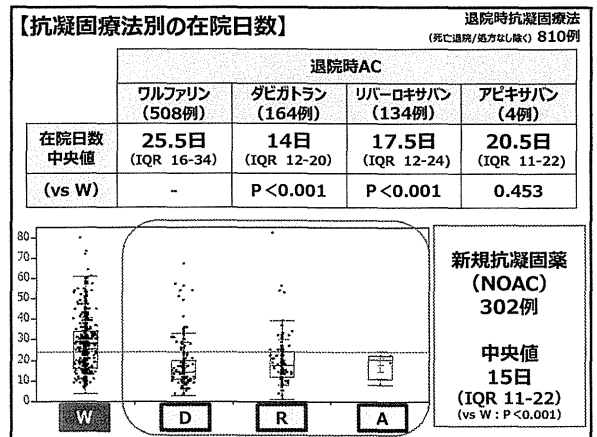
経口抗凝固薬	○なし 4% (38) ○ワルファリン 60% (508) ○ダビガトラン 19% (164) 300mg/日 26% (43) 220mg/日 73% (120) 150mg/日 0.6% (1) ○リバーロキサパン 16% (134) 15mg/日 62% (83) 10mg/日 38% (51) ○アピキサパン 0.5% (4) 10mg/日 75% (3) 5mg/日 25% (1)	平均	中央値
	在院日数	なし 17.8±15.4 ワルファリン 27.1±13.3 ダビガトラン 17.6±11.2 リバーロキサパン 19.3±11.1 アピキサパン 17.8±6.7	15 [5-23.25] 25.5 [16-34] 14 [11-20] 17.5 [12-24] 20.5 [10.75-22]

【転帰】退院時or@30日 退院時転帰入力完了
死亡24例をのぞく848例

経口抗血小板薬	■あり 11% (92) □アスピリン 56 □チクロピジン 1 □クロピドグレル 32 □タロスタゾール 7 □その他 5
降圧薬	■あり 60% (400) □Ca拮抗薬 256 □ARB 228 □ACE阻害薬 52 □利尿剤 45 □β遮断薬 170 □その他 27
経口血糖降下薬	●あり 12% (98)
インスリン	●あり 4% (31)
スタチン*	●あり 25% (213)

【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
872例

		退院時				
		ワルファリン (W)	ダビガトラン (D)	リバーロキサパン (R)	アピキサパン (A)	-
発症前	-	585例 (52%)	130例 (23%)	102例 (18%)	4例 (0.7%)	56例 (10%) 死亡20例
	W	265例	32例	26例		6例 死亡4例
	D	16例	13例	1例	2例	
	R	6例	1例	1例	4例	
		508例 (60%)	164例 (19%)	134例 (16%)	4例 (0.5%)	62例 (4%) 死亡24例



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病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」
分担研究報告書

新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究
多施設共同前向き観察研究の経過報告

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
研究協力者 佐藤祥一郎 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医師

研究要旨

新規抗凝固薬（ダビガトラン，リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバン）服用患者の重症出血合併症に対して，プロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療の効果が期待されるが，この治療の有効性，安全性は明らかでない．本研究班では，新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症に対し，プロトロンビン複合体製剤の投与を受けた患者の観察研究を2012年度より開始している．本研究の主任および分担研究者の所属施設，研究協力施設において，2014年3月までの登録を行う．

A. 研究目的

非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における虚血性脳卒中と全身塞栓症の発症抑制の適応でダビガトラン，リバーロキサバン，アピキサバンが臨床応用された．静脈血栓塞栓症の発症抑制で2011年に薬事承認されていたエドキサバンについても2013年12月に同様の効能について追加承認申請が行われた．

これらの新規抗凝固薬（NOAC）内服中に発症した重症出血合併症に対する迅速中和治療は，いまだ確立していない．ワルファリンにおける中和治療として汎用されるプロトロンビン複合体製剤（PCC製剤）を用いた止血治療の，NOAC関連出血への効果を解明するために，治療を受けた患者の観察研究を行う．

B. 研究方法

NOAC内服中に発症した重症出血合併症に対して，PCC製剤を用いて止血治療を受けた全患者を対象に研究参加18施設で観察研究を行う．対象は，下記患者である．

1. 重要な部位または臓器における症候性出血（頭蓋内，髄腔内，眼内，後腹膜，関節内，心膜，コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血），Hb 2 g/dL以上の低下をもたらす出血，全血または赤血球4.5U以上の輸血に至る出血．
2. APTT \geq 40秒（ダビガトランの場合）
3. 上記1, 2を満たさないが，診療を担当する医師が迅速な止血治療が必要と判断した場合．

除外基準は，担当医がPCC製剤の使用を不適切と判断した場合，本人もしくは家族等の代諾者から文書でのインフォームドコンセントが得られない場合である．より適切な指針が発表されるまでは，PPSB-HT「ニチャク」原則として1000単位（必要に応じ1500単位）を単回静注投与する．

研究責任者から各研究者に調査票を配布する．各研究者は，所属施設の対象症例のデータを登録後に中央事務局に郵送で返却する．調査項目は以下の通りである．

- 年齢・性別
- NOAC服用の原因疾患（NVAF，その他）
- 他の抗血栓薬服用歴
- 動脈硬化危険因子（高血圧症，糖尿病），既往・併存疾患（過去の脳卒中・TIA，うっ血性心不全，心筋梗塞，閉塞性動脈硬化症，出血イベント，腎機能障害，肝機能障害），嗜好（飲酒）など
- 上記諸因子より算出可能な塞栓症および出血リスクスコア：CHADS₂，CHA₂DS₂-VASc，HAS-BLED
- NOAC服用量，服用期間，最終服薬時刻
- 出血イベントの内容（ISTH分類に従って）
脳出血：重症度（NIHSS），血腫部位，血腫量
- 入院時生理学的所見（血圧など）
- 入院時およびPCC製剤投与後の血液検査所見（凝固系，血算，腎機能，肝機能など）
- PCC製剤の投与時刻，投与量
- PCC製剤投与後の有害事象：血栓塞栓症，アナフィラキシー様症状，播種性血管内凝固症候群，発熱，顔面紅潮，蕁麻疹，悪寒，腰痛など
- PCC製剤投与後の生理学的検査所見：心エコー，下肢静脈エコーなど
- 出血イベントの転帰（脳出血の場合は24時間後の血腫量など）

（倫理面への配慮） 研究の詳細を十分説明し，同意書に署名を取得した上で研究に登録する．調査票は研究責任者によって管理され，個人情報厳守する．

C. 研究結果

2014年2月末日の時点で6例が登録された．その内訳を表にまとめる．

症例	施設	出血イベント	年齢	性別	体重 kg	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc	HAS-BLED	NOAC 投与量	服用期間	PCC 単位	血腫拡大
1	九州医療センター	CSDH	80	女	50.4	4	6	3	Dab 220mg	>30日	1500	なし
2	広南病院	脳出血 視床, 40cc	76	女	62.0	2	3	2	Riv 15mg	不明	1500	あり
3	国立循環器病研究センター	脳出血 視床, 6.6cc	71	男	58.1	4	5	2	Riv 15mg	>30日	1000	なし
4	国立循環器病研究センター (脳外科)	脳出血 (視床, 1.3cc) 外傷性SAH・ASDH	87	女	67.4	3	5	2	Riv 15mg	>30日	1000	なし
5	国立循環器病研究センター (脳外科)	2g以上の低下 (消化管出血)	72	男	40.8	4	5	4	Riv 10mg	<30日	1000	
6	神戸市立医療センター中央市民病院	脳出血 視床, 3.8cc	65	男	81.1	1	2	3	Riv 10mg	>30日	1000	*

・平均年齢：75歳 (65-87歳)
 ・性別：男性3例/女性3例
 ・基礎疾患は、全例 NVAF で高血圧を有していた。今年度の登録は3例であり、いずれもリバーロキサバン服用例であった。

頭蓋内出血5例 (症例1-4, 6) 中、脳出血は4例 (うち1例は外傷性SAH, 急性硬膜下血腫の併発例) で、部位はいずれも視床であった。PCCは1000-1500単位が投与され、投与後の血栓塞栓症といった有害事象は確認されなかった。

頭蓋内出血5例中3例はPCC投与後に33%以上の血腫拡大は認めなかったが、症例2では、最終的に76ccとなり開頭減圧術をうけている。症例6は、発症5日目入院した視床出血で、入院時は軽症のためPCCは投与されなかった。翌日に神経症状の増悪があり、頭部MRで血腫拡大が確認され、この時点でPCCが投与されている。PCC投与前の頭部CTは未施行で、PCC投与後の血腫拡大の有無については評価困難であった。出血イベントまでのNOAC服用期間は、症例5の1例を除いて服用開始から30日以上が経過していた。

症例5 (消化管出血) を提示する。

患者は72歳の男性で、NVAFを原因とする心原性脳塞栓症の既往があり、ワルファリンを約3年間服用中であった (CHADS₂ 4, CHA₂DS₂-VASc 5, HAS-BLED 4)。構音障害、左麻痺で緊急搬送となり、右視床出血 (推定血腫12cc) が確認された。PT-INR2.36であり、PPSB-HT1000単位とVitKによる是正処置が行われた。しかし、血腫拡大、水頭症による意識障害の進行があり、脳神経外科にて脳室ドレナージが施行された。術後13日目よりイグザレルト10mg (Cr1.2, Cockcroft-Gault 計算式 Ccr53 mL/min) が開始となったが、服用開始11日後に粘血便があり、2g/dl以上のHb低下が確認され、消化管処置が可能な救命センターへ転送となった。

D. 考察

今年度はリバーロキサバンの処方制限解除、アピキサバンの臨床応用が本格化し、NOAC服用中の出血性合併症を経験する機会が増えることも想定されたが、登録は3例にとどまった。

いずれのNOACもワルファリンと同等以上に大出血を抑制することは大規模臨床試験で報告されており、その安全性、出血イベントの少なさを臨床現場でも体感する結果となった。

本研究班の参加施設は、地域の脳卒中専門施設であり、その施設の特徴を反映してか、登録6例中5例が頭蓋内出血という結果であった。一方、消化管や泌尿器など体腔内臓器に関連した大出血の場合、救急救命センターや該当診療科で初療を受けている可能性が高く、本研究は観察研究であることから出血イベントの全体像の把握は困難である。

脳内出血は4例に確認され、いずれも視床であった。登録全例が高血圧を有していたが、その管理状況については不明であった。

PCC製剤の投与量は確立しておらず、欧州では25単位/kgを目安とした中和治療が提言されている。本研究では、1000単位 (必要に応じて1500単位) の投与としているが、症例毎の体重換算量が12単位/kgから30単位/kgと2倍以上の相違があり、至適投与量については更に検討を要する。

高齢者、抗血小板薬併用例、低体重例、腎機能障害例は易出血性とされ、頭蓋内出血については、東アジア人種、脳血管障害既往例、転倒傾向例、微小脳出血多発例との関連が指摘されている。この研究班ではSAMURAI-NVAF研究を遂行し、1000例超のNVAFを有する虚血性脳卒中患者のデータベースを構築している。易出血性の高リスク症例についても評価項目に組み入れており、今後2年間の追跡期間中に観察された出血イベントを調査することで、本研究で掲げた止血治療の効果について検討を継続したい。

E. 結論

新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症へのプロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療については、更に有効性、安全性を検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

G. 研究発表

1. 学会発表
2. 論文発表

豊田一則：新規経口抗凝固薬服用中の出血合併症への対応策 循環器病研究の進歩(通巻 53号) Vol.XXXIV No.1 p.45～51

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Toyoda K</u>	Cerebrorenal interaction and stroke.	Toyoda K	Brain, Stroke and Kidney.	KARGER		2013	pp1-5
<u>豊田一則</u>	巻頭言	豊田一則	心原性脳塞栓症と経口抗凝固薬	フジメディカル出版	大阪	2013	pp4-5
		飯原弘二、豊田一則、長束一行、伊藤文代（監修）	脳神経病棟ドクターコールのタイミングと伝え方。	メディカ出版	大阪	2013	
<u>豊田一則</u>	今後の展望	峰松一夫、豊田一則	脳梗塞rt-PA静注療法—新しい治療指針を読み解く—。	診断と治療社	東京	2013	pp134-145
<u>豊田一則</u>	rt-PA静注療法	峰松一夫・横田千晶	脳卒中レジデントマニュアル改訂2版	中外医学社	東京	2013	pp30-34
<u>豊田一則</u>	妊娠中の薬物管理：抗血栓療法	The Mt. Fuji Workshop on CVD運営委員会	第31回 The Mt. Fuji Workshop on CVD講演集	にゅーろん社	東京	2013	pp10-14
<u>豊田一則</u>	4.5時間に延びたrt-PA静注療法、その次に目指すもの	坂井信幸、江面正幸、松丸祐司、宮地茂、吉村紳一	脳血管内治療の進歩 2014	診断と治療社	東京	2013	pp145-149
鈴木理恵子、 <u>豊田一則</u> 、伊藤敦史、根木玲子、桂木真司、池田智明、福田健治、飯原弘二、長束一行、峰松一夫	妊娠に伴う脳卒中の臨床像と転帰～単施設の検討～	The Mt. Fuji Workshop on CVD運営委員会	第31回 The Mt. Fuji Workshop on CVD講演集	にゅーろん社	東京	2013	pp55-58

上原敏志、 <u>豊田一則</u>	心原性脳塞栓症	水澤英洋他	今日の神経疾患治療指針 2版	医学書院	東京		pp246-251
小林潤平、 <u>豊田一則</u>	TIA診療における心臓と全身血管の評価の意義	峰松一夫・上原敏志	TIA急性期医療の実際	診断と治療社	東京	2013	pp83-88
黒沼由香、 <u>豊田一則</u>	血栓溶解療法薬	福井次矢、他	Pocket Drugs	医学書院	東京	2014	pp-141
<u>長谷川泰弘</u>	脳静脈洞血栓症(解説/特集)		別冊神経症候群(第2版)I	日本臨床社	東京	2013	203-206
<u>長谷川泰弘</u>	血管障害 脳梗塞閉塞動脈別脳梗塞後大脳動脈主幹部と分枝部(解説/特集)		別冊神経症候群(第2版)I	日本臨床社	東京	2013	22-29
<u>藤堂謙一</u>	抗血栓薬にはどのような種類がありますか?	北徹, 幸原伸夫, 藤堂謙一, 古川裕, 金基泰	抗血栓薬クリニック100	診断と治療社	東京	2013	
<u>藤堂謙一</u> , 幸原伸夫	遺伝性出血性毛細血管拡張症		神経症候群(第2版)I 血管障害その他	日本臨床社	東京	2013	P368-372
<u>山上 宏</u>	IMS III, SYNTHESIS, MR-RESCUEから学ぶこと	坂井信幸、江面正幸、松丸祐司、宮地茂、吉村紳一	脳血管内治療の進歩2014	診断と治療社	東京	2014	156-164
<u>古賀政利</u>	服用患者に急性期再開通治療は可能か	<u>豊田一則</u>	心原性脳塞栓症と経口抗凝固薬	フジメディカル出版	大阪	2013	pp140-146

古賀政利	脳卒中の検査	峰松一夫・横田千晶	脳卒中レジデントマニュアル改訂2版	中外医学社		2013	pp214-218
古賀政利	症例から考える治療適応と管理法—この15例に学ぶ.	豊田一則	新版脳梗塞rt-PA静注療法	診断と治療社	東京	2013	pp113-133
古賀政利	「脳血管障害の急性期マネジメント」IV. 虚血性脳血管障害の急性期診療、2. 虚血性脳血管障害の初期診療と急性期診断、b. 留意すべき全身所見.	飯原弘二、三國信啓、清水宏明、深谷親	脳神経外科診療プラクティス	文光堂		2013	印刷中
福田真弓、古賀政利	I. 血管障害 6. その他 (28) 脳血管炎.		神経症候群 I—その他の神経疾患を含めて—【第2版】	日本臨床社		2013	印刷中

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Toyoda K</u>	Epidemiology and registry studies of stroke in Japan	Journal of Stroke	15	21-26	2013
<u>Toyoda K</u>	Antithrombotic therapy for pregnant women.	Neurologia Medico-chirurgica	53	526-530	2013
<u>Toyoda K</u> , Ninomiya T	Stroke and cerebrovascular diseases in chronic kidney disease.	Lancet Neurol	13	in press	2014
Kern R, Nagayama M, <u>Toyoda K</u> , Steiner T, Hennerici MG, Shinohara Y	Comparison of the European and Japanese Guidelines for the Management of Ischemic Stroke.	Cerebrovasc Dis	35	402-418	2013
<u>Toyoda K</u> , Steiner T, Epple C, Kern R, Nagayama M, Shinohara Y, Hennerici MG	Comparison of the European and Japanese Guidelines for the Management of Intracerebral Hemorrhage.	Cerebrovasc Dis	35	419-429	2013
Amano T, Yokota C, Sakamoto Y, Shigehatake Y, Inoue Y, Ishigami A, Hagihara T, Tomii Y, Miyashita F, <u>Toyoda K</u> , Minematsu K	Stroke Education Program of Act FAST for Junior High School Students and Their Parents	J Stroke Cerebrovasc Dis		[Epub ahead of print]	2013
Aoki J, <u>Kimura K</u> , <u>Koga M</u> , <u>Kario K</u> , <u>Nakagawara J</u> , <u>Furui E</u> , <u>Shiokawa Y</u> , <u>Hasegawa Y</u> , <u>Okuda S</u> , <u>Yamagami H</u> , <u>Okada Y</u> , Shibazaki K, Sakamoto Y, <u>Toyoda K</u>	NIHSS-time score easily predicts outcomes in rt-PA patients: the SAMURAI rt-PA Registry	J Neurol Sci	327	6-11	2013

Endo K, <u>Kario K</u> , <u>Koga M</u> , <u>Nakagawara J</u> , <u>Shiokawa Y</u> , <u>Yamagami H</u> , <u>Furui E</u> , <u>Kimura K</u> , <u>Hasegawa Y</u> , <u>Okada Y</u> , <u>Okuda S</u> , Namekawa M, Miyagi T, Osaki M, Minematsu K, <u>Toyoda K</u> .	Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: the SAMURAI rt-PA Registry	Stroke	44	816-818	2013
Endo K, <u>Koga M</u> , Sakai N, <u>Yamagami H</u> , <u>Furui E</u> , <u>Matsumoto Y</u> , <u>Shiokawa Y</u> , <u>Yoshimura S</u> , <u>Okada Y</u> , <u>Nakagawara J</u> , Hyogo T, <u>Hasegawa Y</u> , Nagashima H, Fujinaka T, Hyodo A, Terada T, <u>Toyoda K</u> ; for the Joint Research Group from JR-NET2 and SAMURAI Study Investigators	Stroke outcomes of Japanese patients with major cerebral artery occlusion in the post-alteplase, pre-MERCI era.	J Stroke Cerebrovasc Dis	22	805-810	2013
Fujimoto S, <u>Toyoda K</u> , Inoue T, Jinnouchi J, Kitazono T, <u>Okada Y</u>	Changes in superficial temporal artery blood flow and cerebral hemodynamics after extracranial-intracranial bypass surgery in moyamoya disease and atherothrombotic carotid occlusion.	J Neurol Sci.	325	10-14	2013
Iihara K, Nishimura K, Kada A, Nakagawara J, <u>Toyoda K</u> , Ogasawara K, Ono J, <u>Shiokawa Y</u> , Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Matsuda S, Ishikawa KB, Suzuki A, Mori H, Nakamura F; J-ASPECT Study Collaborators	The Impact of Comprehensive Stroke Care Capacity on the Hospital Volume of Stroke Interventions: A Nationwide Study in Japan: J-ASPECT Study.	J Stroke Cerebrovasc Dis.		[Epub ahead of print]	2013 Oct 5
Inoue Y, Miyashita F, <u>Toyoda K</u> , Minematsu K	Low serum calcium levels contribute to larger hematoma volume in acute intracerebral hemorrhage.	Stroke	44(7)	2004-6	2013
Kobayashi J, Uehara T, <u>Toyoda K</u> , Endo K, Ohara T, Fujinami J, Nagatsuka K, Minematsu K	Clinical significance of fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities in TIA.	Stroke	44(6)	1635-40	2013