

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04308

研究課題名(和文) 脳出血患者への低用量トリプル配合降圧薬の安全性と有効性を検討する国際無作為化試験

研究課題名(英文) Triple therapy prevention of Recurrent Intracerebral Disease Events Trial

研究代表者

豊田 一則 (Toyoda, Kazunori)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・副院長

研究者番号：50275450

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳出血後の厳格降圧治療効果を、豪欧亜諸国が参加する医師主導TRIDENT試験(ClinicalTrials.gov登録)により解明する。国内多施設の研究基盤整備と研究代表者施設の中央調整機能、モニタリング、中央薬局等基盤強化を行うも、参加諸国で登録が順調に進まず、またわが国は偽薬と無作為化する計画に最終的に倫理委員会の承認を得られなかった。TRIDENT開始に備えた予備的研究として、当施設が世界最多症例を登録した医師主導無作為化試験ATACH-2における脳出血患者の到達血圧値と転帰の関連、性差、民族差、遅発性神経徴候増悪を英文誌に発表し、急性期脈拍、腎機能、血圧推移に関する研究を投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上記の予備的研究で以下の知見を得た。急性期の到達降圧値が低いほど早期血腫拡大が減る半面、心・腎系有害事象が増え、転帰改善効果を相殺した。女性は男性に比べて脳出血後の死亡ないし高度障害の割合が有意に高かった。積極的降圧に伴う転帰改善効果に性差を認めなかった。アジア人は非アジア人に比べて脳出血後の死亡ないし高度障害の割合が有意に低かった。アジア人においてのみ、積極的降圧に伴う早期血腫拡大の抑止効果を認めた。発症24時間後以降の神経症候増悪に、血種サイズ、早期血腫拡大、脳室内出血が独立して寄与した。これらの知見は、日本人脳出血患者への急性期降圧時の注意点として重要である。

研究成果の概要(英文)：The aim of the study was to clarify the therapeutic effect of intensive blood pressure lowering for chronic intracerebral hemorrhage patients by joining the investigator-initiated TRIDENT trial (ClinicalTrials.gov: NCT02699645) with the countries from Oceania, Europe, and Asia. However, the trial did not go well due to problems in each country; in Japan, assignment to the placebo group was not approved in ethical committees. Instead, we performed several subanalyses using the dataset of ATACH-2, an investigator-initiated randomized controlled trial for hyperacute intracerebral hemorrhage patients for which our institute registered the largest number of patients. Substudies on the association of clinical outcomes with the achieved blood pressure level within 24 hours (Ann Neurol 2019), sex difference (Stroke 2020), Asian race (Neurology 2020), and delayed neurological deterioration (Cerebrovasc Dis 2020) were accepted in publication.

研究分野：神経学、脳血管障害医学

キーワード：脳出血 高血圧 降圧療法 研究者主導型臨床試験 性差 民族差 アジア

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

静注血栓溶解や機械的血栓回収の超急性期脳梗塞への有効性が示され、脳梗塞の医療体制が整備されたのに比べて、脳出血に関しては STICH、STICH 2 で外科治療の有効性を証明できず、凝固第 a 因子製剤を用いた緊急止血治療の有効性を試した FAST 試験も成功せず (NEJM 2008)、有効な治療を欠く。

脳出血患者への有望な治療法に、降圧治療が挙げられる。豪州 George Institute for Global Health のグループは、国際共同試験 INTERACT2 で、発症 6 時間以内の脳出血患者への収縮期 140 mmHg 未満を目標とした降圧療法が、機能的転帰を改善する傾向を示した (Anderson CS, et al: NEJM 2013)。共同研究者の佐藤はそのサブ解析で、降圧療法の効果が、治療前血圧、脳小血管病や慢性腎臓病の有無などの患者背景によって差がないことを解明した (Sato S, et al: Neurology 2014、他多数)。また研究代表者らが直接参加し最多の症例登録を行った国際共同試験 ATACH-2 では、発症 4.5 時間以内の脳出血患者に静注降圧薬を用いたより厳格な降圧を行うも、有効性を示せなかった (Qureshi A, et al: NEJM 2016)。研究代表者らは、日本人脳出血患者を対象とした多施設共同観察研究 SAMURAI-ICH で、収縮期血圧 130 mmHg 付近への急性期降圧が転帰良好と関連することなど多くの新知見を得た (Sakamoto Y, et al: Stroke 2013)。

一方で脳卒中慢性期に、脳卒中治療ガイドライン 2015 をはじめとする国内外指針で、少なくとも 140/90 mmHg 未満を目指した降圧が強く推奨されるが、脳卒中治療ガイドライン 2015 ではさらにラクナ梗塞、抗血栓療法服用中患者、脳出血には可能であれば 130/80 mmHg 未満への厳格降圧を勧めている。この推奨の理論的背景に、研究代表者が運営した多施設共同観察研究 BAT で、抗血栓薬服用者への 130/80 mmHg を超える血圧管理が頭蓋内出血を増加させた知見等が引用される (Toyoda K, et al: Stroke 2010)。

分担研究者の有馬は、脳卒中再発防止への降圧の有用性を確立した PROGRESS のサブ解析を行い、脳出血再発が最も少ない至適レベルは 115/75 mm Hg 未満であることを解明した。またラクナ梗塞患者における慢性期至適血圧レベルを検討した SPS3 で、収縮期血圧 130 mm Hg 未満を目標とする降圧治療群では 130 - 149 mmHg 目標群と比べて、脳出血発症が 63% 減少した。この知見は、脳出血患者において、脳卒中治療ガイドライン 2015 での推奨降圧レベルないしより厳しい降圧レベルを維持する必要性を示唆するが、これを直接支持するエビデンスはいまだ存在しない。また、このような厳格な降圧目標を達成するための方法もいまだ明らかでない。

多くの高血圧患者では、降圧目標達成のために 2, 3 剤の降圧薬併用を要するが、増量・追加のプロセスは、アドヒアランスの妨げになることが示されている。研究者らは降圧薬の単剤治療と低用量併用治療を比較した臨床試験のメタ解析を行い、併用群で降圧効果が有意に優るにもかかわらず、有害事象の発生頻度には差がないことを明らかにした。

### 2. 研究の目的

脳出血後の患者を対象に、低用量トリプル配合剤を用いた降圧療法の治療効果(全脳卒中発症抑制など)を、TRIDENT 試験 (Triple Therapy Prevention of Recurrent Intracerebral Disease Events Trial)にて解明する。

[途中から追加した目的] 本試験の進行は国内外とも遅れ、2020 年 3 月までに予定通り進捗しないことが懸念される。前述した ATACH-2 の事後解析を並行して行い、脳出血後の降圧目標の下限や適切な降圧方法の解明に適用研究成果を挙げることを目指す。

### 3. 研究の方法

【TRIDENT 試験】国際多施設共同、無作為化、同時対照比較、並行群間、第 III 相試験。

ClinicalTrials.gov (NCT02699645)に登録。

非外傷性脳出血患者を対象とする。

脳出血患者への標準治療に対して、降圧薬低用量トリプル配合剤 (テルミサルタン 20 mg、アムロジピン 2.5 mg、インダパミド 1.25 mg) を 1~4 年間追加投与することによる脳卒中再発予防効果を、解明する。

日本の参加施設は、自国内の試験運営予算を公的研究資金から調達し、研究者主導で試験を運営する。参加施設の基盤に、申請者らが構築し整備している研究者主導臨床研究ネットワーク Network for Clinical Stroke Trials (NeCST)を用いる。

### 4. 研究成果

豪州を中心に欧亜諸国が参加し、国内多施設が円滑に試験運営するための研究基盤整備と調整施設としての研究代表者施設の基盤強化 (モニタリング、中央薬局、他)を行った。しかし豪州で登録が進まず、中国は薬剤輸入の問題から独自の研究計画を選び、他諸国も登録に問題を生じた。わが国は脳出血慢性期の厳格降圧が一般化しており、偽薬と無作為化して降圧治療を進める計画に、最終的に倫理委員会の承認を得られなかった。

TRIDENT 開始に備えて、当施設が管理するデータベースを用いて多くの解析や予備的研究を行い、その成果を学会発表や英語論文で公表した。たとえば ATACH-2 の事後解析として脳出血患者の到達血圧値と転帰の関連 (Toyoda K, et al: Ann Neurol 2019)、性差 (Fukuda-Doi M, et al: Stroke 2020)、民族差 (Toyoda K, et al: Neurology 2020, 採択見込み)、遅発性神経徴候増悪 (Okazaki S, et al: Cerebrovasc Dis 2020) を英文誌に発表した。その要旨は、

急性期の到達降圧値が低いほど早期血腫拡大が減る半面、心・腎系有害事象が増え、転帰改善効果を相殺した。

女性は男性よりも脳出血後の死亡・高度障害の割合が有意に高かった。積極的降圧に伴う転帰改善効果に性差を認めなかった。

アジア人は非アジア人に比べて脳出血後の死亡ないし高度障害の割合が有意に低かった。アジア人においてのみ、積極的降圧に伴う早期血腫拡大の抑止効果を認めた。

発症 24 時間後以降の神経症候増悪に、血種サイズ、早期血腫拡大、脳室内出血が独立して寄与した。

これらの知見は、日本人脳出血患者への急性期降圧時の注意点として重要であり、かつ TRIDENT が目指した慢性期降圧で同様の傾向を認めるかが、興味深いところである。

同じ ATACH-2 データセットを用いて、急性期脈拍、腎機能、血圧推移パターンの治療成績への影響を解明し、投稿準備中である。研究代表者施設単施設での脳出血連続登録データベースを用いて、腎機能障害や透析が脳出血に及ぼす影響を調べ、学会発表を行った。さらに、国内多施設登録事業である日本脳卒中データバンクの患者情報を用いて、脳卒中と腎機能障害の関連を調査中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Toyoda Kazunori, Koga Masatoshi, Yamamoto Haruko, Foster Lydia, Palesch Yuko Y., Wang Yongjun, Sakai Nobuyuki, Hara Takayuki, Hsu Chung Y., Itabashi Ryo, Sato Shoichiro, Fukuda-Doi Mayumi, Steiner Thorsten, Yoon Byung-Woo, Hanley Daniel F., Qureshi Adnan I., the ATACH-2 Trial Investigators	4. 巻 85
2. 論文標題 Clinical Outcomes Depending on Acute Blood Pressure After Cerebral Hemorrhage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 105 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Toyoda Kazunori, Yamagami Hiroshi, Koga Masatoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Consensus Guides on Stroke Thrombolysis for Anticoagulated Patients from Japan: Application to Other Populations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Stroke	6. 最初と最後の頁 321 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5853/jos.2018.01788	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ogawa Akira, Toyoda Kazunori, Kitagawa Kazuo, Kitazono Takanari, Nagao Takehiko, Yamagami Hiroshi, Uchiyama Shinichiro, Tanahashi Norio, Matsumoto Masayasu, Minematsu Kazuo, Nagata Izumi, Nishikawa Masakatsu, Nanto Shinsuke, Abe Kenji, Ikeda Yasuo	4. 巻 18
2. 論文標題 Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke: a phase 3, randomised, non-inferiority trial (PRASTRO-1)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Lancet Neurology	6. 最初と最後の頁 238 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1474-4422(18)30449-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tokunaga K, Koga M, Itabashi R, ..., Toyoda Kazunori (last author)	4. 巻 8
2. 論文標題 Prior Anticoagulation and Short or Long Term Clinical Outcomes in Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e010593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.010593	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wada Shinichi, Toyoda Kazunori, Sato Shoichiro, Matsuki Takayuki, Okata Takuya, Kumamoto Masaya, Tagawa Naoki, Inoue Manabu, Okamoto Akira, Ihara Masafumi, Kitazono Takanari, Miyata Toshiyuki, Koga Masatoshi	4. 巻 82
2. 論文標題 Anti-Xa Activity and Event Risk in Patients With Direct Factor Xa Inhibitors Initiated Early After Stroke	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2872 ~ 2879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0506	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Yoshitaka, Koga Masatoshi, Sato Shoichiro, ..., Toyoda Kazunori (last author)	4. 巻 46
2. 論文標題 Early Achievement of Blood Pressure Lowering and Hematoma Growth in Acute Intracerebral Hemorrhage: Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 118 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000492728	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Al-Shahi Salman R, Frantziias J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM, Goldstein JN, Mayer SA, Steiner T, Wang X, Arima H, Hasegawa H, Oishi M, Godoy DA, Masotti L, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Jang DK, Davalos A, Castillo J, Yao X, Claassen J, Volbers B, Kazui S, Okada Y, Fujimoto S, Toyoda K, et al	4. 巻 17
2. 論文標題 Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Lancet Neurology	6. 最初と最後の頁 885 ~ 894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1474-4422(18)30253-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishihara Toshiya, Sato Shoichiro, Uehara Toshiyuki, ..., Toyoda Kazunori, Minematsu Kazuo	4. 巻 49
2. 論文標題 Significance of Nonfocal Symptoms in Patients With Transient Ischemic Attack	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1893 ~ 1898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.118.022009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bang Oh Young、Toyoda Kazunori、Arenillas Juan F.、Liu Liping、Kim Jong S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Intracranial Large Artery Disease of Non-Atherosclerotic Origin: Recent Progress and Clinical Implications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Stroke	6. 最初と最後の頁 208 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5853/jos.2018.00150	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshimura Sohei、Koga Masatoshi、Sato Shoichiro、...、Toyoda Kazunori (last author)	4. 巻 82
2. 論文標題 Two-Year Outcomes of Anticoagulation for Acute Ischemic Stroke With Nonvalvular Atrial Fibrillation SAMURAI-NVAF Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1935 ~ 1942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Qureshi Adnan I.、Palesch Yuko Y.、Foster Lydia D.、Barsan William G.、Goldstein Joshua N.、Hanley Daniel F.、Hsu Chung Y.、Moy Claudia S.、Qureshi Mushtaq H.、Silbergleit Robert、Suarez Jose I.、Toyoda Kazunori、Yamamoto Haruko、on behalf of ATACH 2 Trial Investigators*	4. 巻 49
2. 論文標題 Blood Pressure-Attained Analysis of ATACH 2 Trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1412 ~ 1418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.117.019845	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Wada Shinichi、Yoshimura Sohei、Inoue Manabu、Matsuki Takayuki、Arihiro Shoji、Koga Masatoshi、Kitazono Takanari、Makino Hisashi、Hosoda Kiminori、Ihara Masafumi、Toyoda Kazunori	4. 巻 7
2. 論文標題 Outcome Prediction in Acute Stroke Patients by Continuous Glucose Monitoring	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e008744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.008744	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Soichiro, Koga Masatoshi, Ohara Tomoyuki, Iguchi Yasuyuki, Minatoya Kenji, Tahara Yoshio, Fukuda Tetsuya, Miyazaki Yuichi, Kajimoto Katsufumi, Sakamoto Yuki, Makita Naoki, Tokuda Naoki, Nagatsuka Kazuyuki, Ando Yukio, Toyoda Kazunori	4. 巻 388
2. 論文標題 Cerebrovascular imaging of cerebral ischemia in acute type A aortic dissection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 23 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.02.044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toyoda Kazunori, Koga Masatoshi, Yamagami Hiroshi, Yokota Chiaki, Sato Shoichiro, Inoue Manabu, Tanaka Tomotaka, Endo Kaoru, Fujinami Jun, Ihara Masafumi, Nagatsuka Kazuyuki, Minematsu Kazuo	4. 巻 82
2. 論文標題 Seasonal Variations in Neurological Severity and Outcomes of Ischemic Stroke 5-Year Single-Center Observational Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1443 ~ 1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-1310	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wada Shinichi, Yoshimura Sohei, Inoue Manabu, Matsuki Takayuki, Arihiro Shoji, Koga Masatoshi, Kitazono Takanari, Makino Hisashi, Hosoda Kiminori, Ihara Masafumi, Toyoda Kazunori	4. 巻 7
2. 論文標題 Outcome Prediction in Acute Stroke Patients by Continuous Glucose Monitoring	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e008744 ~ e008744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.008744	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Yasuteru, Miyashita Fumio, Minematsu Kazuo, Toyoda Kazunori	4. 巻 27
2. 論文標題 Clinical Characteristics and Outcomes of Intracerebral Hemorrhage in Very Elderly	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 97 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Yasuteru, Miyashita Fumio, Koga Masatoshi, Minematsu Kazuo, Toyoda Kazunori	4. 巻 12
2. 論文標題 Unclear-onset intracerebral hemorrhage: Clinical characteristics, hematoma features, and outcomes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Stroke	6. 最初と最後の頁 961 ~ 968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1747493017702664	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Sohei, Sato Shoichiro, Todo Kenichi, Okada Yasushi, Furui Eisuke, Matsuki Takayuki, Yamagami Hiroshi, Koga Masatoshi, Takahashi Jun C., Nagatsuka Kazuyuki, Arihiro Shoji, Toyoda Kazunori	4. 巻 375
2. 論文標題 Prothrombin complex concentrate administration for bleeding associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: The SAMURAI-NVAF study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 150 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2017.01.041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasaka Masahiro, Brainsky Andres, Toyoda Kazunori	4. 巻 81
2. 論文標題 Prothrombin Complex Concentrate for Vitamin K Antagonist-Associated Intracranial Hemorrhage: Global Evidence and the Japanese Perspective	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1564 ~ 1573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0428	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsivgoulis G, Katsanos AH, Seiffge DJ, Paciaroni M, Wilson D, Koga M, Macha K, Cappellari M, Kallmzner B, Polymeris AA, Toyoda K, Caso V, Werring DJ, Engelter ST, De Marchis GM; RAF, RAF-DOAC, CROMIS-2, SAMURAI, NOACISP, Erlangen, Verona registry collaborators.	4. 巻 27
2. 論文標題 Fatal Intracranial Haemorrhage Occurring After Oral Anticoagulant Treatment Initiation for Secondary Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Neurol .	6. 最初と最後の頁 EPub ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する



1. 著者名 Koga Masatoshi, Yamamoto Haruko, Inoue Manabu, ..., Toyoda Kazunori, for the THAWS Trial Investigators	4. 巻 51
2. 論文標題 Thrombolysis With Alteplase at 0.6 mg/kg for Stroke With Unknown Time of Onset	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1530 ~ 1538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.119.028127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Kanta, Koga Masatoshi, Lee Keon-Joo, Kim Beom Joon, Park Eun Lyeong, Lee Juneyoung, Mizoguchi Tadataka, Yoshimura Sohei, Cha Jae-Kwan, Lee Byung-Chul, Nakahara Jin, Suzuki Norihiro, Bae Hee-Joon, Toyoda Kazunori, for the CRCS-K Investigators and the SAMURAI Study Investigators	4. 巻 51
2. 論文標題 Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke Patients With Prior Anticoagulation Have Higher Risk for Recurrent Stroke	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1150 ~ 1157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.119.027275	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Seiffge David J., De Marchis Gian Marco, Koga Masatoshi, ..., Toyoda Kazunori, ..., on behalf of the RAF, RAF DOAC, CROMIS 2, SAMURAI, NOACISP, Erlangen, and Verona registry collaborators	4. 巻 87
2. 論文標題 Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 EPub ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25700	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Okazaki Shuhei, Yamamoto Haruko, Foster Lydia?D., Fukuda-Doi Mayumi, Koga Masatoshi, Ihara Masafumi, Toyoda Kazunori, Palesch Yuko?Y., Qureshi Adnan?I.	4. 巻 49
2. 論文標題 Late Neurological Deterioration after Acute Intracerebral Hemorrhage: A post hoc Analysis of the ATACH-2 Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 26 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizoguchi Tadataka, Tanaka Kanta, Toyoda Kazunori、...、Koga Masatoshi、on behalf of the SAMURAI Study Investigators	4. 巻 51
2. 論文標題 Early Initiation of Direct Oral Anticoagulants After Onset of Stroke and Short- and Long-Term Outcomes of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 883 ~ 891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.119.028118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 TOYODA Kazunori, KOGA Masatoshi, IGUCHI Yasuyuki, ITABASHI Ryo, INOUE Manabu, OKADA Yasushi, OGASAWARA Kuniaki, TSUJINO Akira, HASEGAWA Yasuhiro, HATANO Taketo, YAMAGAMI Hiroshi, IWAMA Toru, SHIOKAWA Yoshiaki, TERAYAMA Yasuo, MINEMATSU Kazuo	4. 巻 59
2. 論文標題 Guidelines for Intravenous Thrombolysis (Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator), the Third Edition, March 2019: A Guideline from the Japan Stroke Society	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 449 ~ 491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.st.2019-0177	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 豊田一則
2. 発表標題 Global rates of thrombolysis and thrombectomy: current condition in Asia.
3. 学会等名 TTST 2018 (14th International Symposium on Thrombolysis, Thrombectomy, and Acute Stroke Therapy) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 豊田一則
2. 発表標題 日本脳卒中データバンクから俯瞰する脳卒中診療の変遷と行方
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊田一則
2. 発表標題 Recent topics for cardioembolic stroke care in Japan
3. 学会等名 第83回日本循環器学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toyoda K
2. 発表標題 Thrombolysis; Unsolved issues: Extension of therapeutic time window
3. 学会等名 8th Korea-Japan Joint Stroke Conference, 2017/10/20（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toyoda K
2. 発表標題 Practical problems in DOAC use after stroke
3. 学会等名 8th Korea-Japan Joint Stroke Conference, 2017/10/20（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toyoda K
2. 発表標題 Treatment and research system of acute ischemic stroke in Japan.
3. 学会等名 Asia Pacific Stroke Conference 2017, 2017/10/26, Nanjing, China（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toyoda K
2. 発表標題 Acute reperfusion therapy & stroke care in Asia.
3. 学会等名 Asia Pacific Stroke Conference 2017, 2017/10/26, Nanjing, China (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 豊田一則
2. 発表標題 日本脳卒中データバンク：わが国の脳卒中治療の現状と脳卒中レジストリの理想像
3. 学会等名 第35回日本神経治療学会総会, 2017/11/16, 大宮 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 豊田一則 (編集)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 441
3. 書名 脳梗塞診療読本 第3版	

1. 著者名 日本脳卒中学会脳卒中治療ガイドライン委員会： 豊田一則 (委員)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 協和企画	5. 総ページ数 341
3. 書名 脳卒中治療ガイドライン2015 [追補2017対応]	

1. 著者名 日本循環器学会他合同研究班： 豊田一則（班員）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本循環器学会	5. 総ページ数 86
3. 書名 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017年改訂版）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02699645 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02699645">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02699645</a> ClinicalTrials.gov: TRIDENT <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02699645">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02699645</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	猪原 匡史  (IHARA MASAFUMI)  (00372590)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長    (84404)	
研究分担者	有馬 久富  (ARIMA HISATOMI)  (20437784)	福岡大学・医学部・教授    (37111)	
研究分担者	古賀 政利  (KOGA MASATOSHI)  (30512230)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長    (84404)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	濱崎 俊光 (HAMASAKI TOSHIMITSU) (40379243)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究開発基盤センター・部長 (84404)	削除：2018年12月13日
研究分担者	山本 晴子 (YAMAMOTO HARUKO) (40501797)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404)	削除：2018年12月13日
研究分担者	石上 晃子 (ISHIGAMI AKIKO) (60828672)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師 (84404)	
研究分担者	佐藤 祥一郎 (SATO SHOICHIRO) (40646949)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長 (84404)	