

わが国における Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II 試験の開始： デザインと国内研究体制の構築

佐藤祥一郎¹⁾ 山本 晴子²⁾ Adnan I. Qureshi³⁾

Yuko Y. Palesch⁴⁾ 豊田 一則^{1)*}

ATACH-II 国内研究グループ

要旨：ATACH-II は、米国 NIH の助成による脳出血急性期の適切な降圧目標確立のための第 III 相国際共同試験で、国内からも約 400 例の登録（全体で 1,280 例）を目指す。対象は収縮期血圧が 180mmHg を超えるテント上脳出血患者である。積極降圧療法群（収縮期血圧 110～140mmHg）または標準降圧療法群（140～180mmHg）のいずれかに無作為に割り付け、ニカルジピン静注を発症から 4.5 時間以内に開始し、24 時間継続する。主要評価項目は 90 日後の modified Rankin scale スコア 4～6 の割合である。研究者主導国際共同試験を今後国内で継続的に遂行するための試金石と考えている。

（臨床神経 2012;52:642-650）

Key words：脳出血，臨床試験，高血圧，降圧療法，ニカルジピン

はじめに

わが国において、脳出血は脳卒中の 17%～30% を占め、その発症率は欧米諸国の数倍である¹⁾²⁾。脳出血による死亡および機能障害の発生率は高く、脳出血にともなう経済的負担も大きい。

急性期脳出血患者の 46～75% に血圧上昇をみとめる³⁾。脳出血にともなう急性高血圧に対して、国内外の指針では降圧療法を推奨しているが、具体的な降圧目標値は明らかでない^{4)～6)}。

脳出血発症後 24 時間以内に受診した患者の 1 割から 3 割に血腫拡大がおこる^{7)～10)}。血腫拡大は転帰を悪化させる重要な原因であり、血圧上昇は血腫拡大に関連する⁷⁾⁸⁾¹¹⁾。したがって、血圧を低下させることにより血腫拡大を抑制し、その後の死亡および機能障害を減少させることができる可能性がある。実験的研究および小規模な非対照臨床試験から、脳出血急性期の血圧上昇に対する降圧療法は、忍容性があり実行可能であることが示されている^{12)～14)}。

脳出血急性期における降圧の具体的目標値を明らかにする

ため、わが国も参加する国際共同試験 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II (ClinicalTrials.gov number, NCT 01176565 ; UMIN 000006526) が開始され、その試験デザインも報告されている¹⁵⁾。この試験は米国 National Institutes of Health (NIH) の助成により、ミネソタ大学の Adnan Qureshi が主任研究者を務める。わが国においては、これまで医師主導型大規模国際共同試験への参加は少なく、それを可能にする体制も未だ整っていない。今後、わが国からの国際共同試験への参加を促進するため、本稿では、わが国における試験デザインを紹介するとともに、国内での試験開始にいたる経緯と研究体制について述べる。

目 的

本研究の主目的は、発症後 4.5 時間以内で治療が開始された脳出血患者における 90 日後の死亡および重度機能障害の割合を積極降圧療法群 [収縮期血圧 (systolic blood pressure : SBP) 140mmHg 以下] と標準降圧療法群 (SBP 180 mmHg 以下) で比較検討することである。作業仮説は、「脳出

*Corresponding author: 国立循環器病研究センター脳血管内科 [〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1]

¹⁾国立循環器病研究センター脳血管内科

²⁾同 先進医療・治験推進部

³⁾ミネソタ大学神経内科

⁴⁾サウスカロライナ医科大学生物統計部門

(受付日：2012 年 3 月 3 日)

Table 1 List of Japanese institutions participating in the ATACH-II trial.

Institution	Department	Location	Responsible Investigator
Clinical sites			
National Cerebral and Cardiovascular Center (NCVC)	Cerebrovascular Medicine	Suita, Osaka	Kazunori Toyoda (Clinical PI)
Nakamura Memorial Hospital	Neurology		Kazuyuki Nagatsuka
Kohnan Hospital	Neurosurgery and Stroke Center	Sapporo, Hokkaido	Jyoji Nakagawara
Kyorin University Hospital	Stroke Neurology	Sendai, Miyagi	Eisuke Furui
St. Marianna University Hospital	Neurosurgery and Stroke Center	Mitaka, Tokyo	Yoshiaki Shiokawa
National Hospital Organization (NHO) Nagoya Medical Center	Neurology	Kawasaki, Kanagawa	Yasuhiro Hasegawa
Kobe City Medical Center General Hospital	Neurology	Nagoya, Aichi	Satoshi Okuda
Kawasaki Medical School Hospital	Stroke Center	Kobe, Hyogo	Nobuyuki Sakai
NHO Kyushu Medical Center	Stroke Medicine	Kurashiki, Okayama	Kazumi Kimura
Gifu University Hospital	Cerebrovascular Medicine	Fukuoka, Fukuoka	Yasushi Okada
Tokyo Saiseikai Central Hospital	Neurosurgery	Gifu, Gifu	Shin-ichi Yoshimura
Toranomon Hospital	Neurology	Minato-ku, Tokyo	Haruhiko Hoshino
NHO Kagoshima Medical Center	Neurology	Minato-ku, Tokyo	Yoshikazu Uesaka
Keio University Hospital	Neurology	Kagoshima, Kagoshima	Takahiro Nakashima
St. Marianna University Toyoko Hospital	Neurology	Shinjuku-ku, Tokyo	Yoshiaki Itoh
Saiseikai Kumamoto Hospital	Stroke Neurology	Kawasaki, Kanagawa	Toshihiro Ueda
Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital	Neurosurgery	Kumamoto, Kumamoto	Tohru Nishi
Data Coordination Unit (DCU)	Stroke Neurology	Yokohama, Kanagawa	Jun Gotoh
NCVC	Advanced Medical Technology Development, Research and Development Initiative Center	Suita, Osaka	Haruko Yamamoto (DCU PI)
Management of Contract			
Japan Cardiovascular Research Foundation		Suita, Osaka	Takenori Yamaguchi
Supervisory Adviser			
NCVC		Suita, Osaka	Kazuo Minematsu

ATACH-II, Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage-II

血発症後 4.5 時間以内にニカルジピン静注を開始してその後 24 時間にわたって静注を継続する積極降圧療法をおこなえば、標準降圧療法と比較して、90 日後に死亡および機能障害にいたる割合が絶対値で 10% 以上、あるいは相対値で 17% 以上低下する」である。

副次目的は、① EuroQOL¹⁶⁾ で評価される 90 日後の被験者の生活の質、② 24 時間以内の血腫拡大 (CT での 33% 以上の体積増加)、③ 72 時間以内に治療との因果関係を否定できない重篤な有害事象が発現した被験者の割合を、上述の 2 群で比較検討することである。

対象と方法

本試験は、第 III 相、多施設共同、無作為化、同時対照比較、並行群間試験である。登録基準を満たし、除外基準に該当せず、本人または代諾者から文書で試験参加への同意がえられた脳出血患者を最大 1,280 例無作為化する。わが国からは、Table 1 に示した 17 施設が参加し、400 例の登録を目指す。米国、日本以外にも、台湾、中国、韓国、ドイツが参加予定である。試験に関するすべてのデータは、サウスカロライナ医科大学の生物統計部門が開発した web ベースの臨床試験データ管理システムである WebDCUTM (<https://dcu.musc.edu/attach2/>) をもちいて管理する。試験参加にあたっては、各施

設での倫理審査・承認が必須である。日本国内をふくめたすべての研究資金を NIH が提供しており、製薬企業など他機関からの資金提供は受けない。

選択基準と除外基準を Table 2 に、試験のフローチャートを Fig. 1 に示す¹⁵⁾。主な選択基準は、① 年齢 18 歳以上、② 発症から 4.5 時間以内に無作為化を終了し、ニカルジピン投与を開始できる、③ Glasgow coma scale (GCS) の合計点が 5 点以上、④ CT における血腫量 [(長径×短径×スライス厚)/2] が 60cc 未満、⑤ 治療前の SBP が 180mmHg を超えることである。主な除外基準は、① 脳腫瘍、脳動静脈奇形または動脈瘤による脳出血、② 外傷による脳出血、③ テント下の脳出血、④ 脳実質内出血をともなう脳室内出血で、血液が一側側脳室に充満しているか、または両側側脳室の半分以上を満たしている、⑤ 緊急の脳外科手術の対象となる患者である。なお、本研究デザインは、文献 15 で紹介された ATACH-II 研究デザイン (Version 2.3) とは、選択・除外基準などにことなる点をふくんでいる。これは、試験開始後に研究計画書の改訂がおこなわれたためである。本報告は、2012 年 3 月 23 日に公開された最新の研究計画書 (Version 5.0) に基づいている。この研究計画書は、研究者が ID とパスワードを取得し、WebDCUTM へログインすることで確認できる。

試験スケジュールと評価項目を Table 3 に示す¹⁵⁾。治療の割付けは、WebDCUTM 上の ATACH-II 試験ウェブサイト

Table 2 The inclusion and exclusion criteria of the ATACH-II trial*.

Inclusion criteria

1. Age 18 years or older.
2. Intravenous nicardipine can be initiated within 4.5 hours of symptom onset.
3. Patient can be randomized within 4.5 hours of symptom onset.
4. Clinical signs consistent with the diagnosis of stroke, including impairment of language, motor function, cognition, and/or gaze, vision, or neglect.
5. Total GCS score (aggregate of verbal, eye, & motor response scores) of 5 or greater at emergency department arrival.
6. INR value < 1.5
7. CT scan demonstrates intraparenchymal hematoma with manual hematoma volume measurement < 60 cc.
8. For subjects randomized prior to intravenous antihypertensive administration: SBP greater than 180 mmHg[†] prior to intravenous antihypertensive treatment (this includes pre-hospital treatment) AND WITHOUT spontaneous SBP reduction to below 180 mmHg at the time of randomization.

OR

For subjects randomized after intravenous antihypertensive administration: SBP greater than 180 mmHg prior to intravenous antihypertensive treatment (this includes pre-hospital treatment) AND WITHOUT SBP reduction to below 140 mmHg at the time of randomization.

9. Informed consent obtained by subject, legally authorized representative, or next of kin.

Exclusion criteria

1. ICH is due to previously known neoplasms, arteriovenous malformation, or aneurysms.
2. Intracerebral hematoma considered to be related to trauma.
3. ICH located in infratentorial regions such as pons or cerebellum.
4. Intraventricular hemorrhage associated with intraparenchymal hemorrhage and blood completely fills one lateral ventricle or more than half of both ventricles.
5. Patient to receive immediate surgical evacuation.
6. Current pregnancy, parturition within previous 30 days or active lactation.
7. Use of dabigatran within the last 48 hours.
8. A platelet count less than 50,000/mm³.
9. Known sensitivity to nicardipine.
10. Pre-morbid disability requiring assistance in ambulation or activities of daily living.
11. Subject's living will precludes aggressive intensive care unit management.
12. Subject is currently participating in another interventional clinical trial.

*Based on clinical study protocol of the ATACH-II Trial, Version 5.0 (March 23, 2012)

[†] Patients with SBP < 180 mmHg should be monitored for 4.5 hours from symptom onset as their SBP may rise to eligible levels before the eligibility window closes.

ATACH-II, Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage-II; ICH, intracerebral hemorrhage; NIHSS, National Institutes of Health stroke scale; INR, international normalized ratio; GCS, Glasgow coma scale; SBP, systolic blood pressure

(Fig. 2) から中央無作為化方式でおこなう。積極降圧療法群 (SBP 140mmHg 以下) と標準降圧療法群 (SBP 180mmHg 以下) とに 1 : 1 の割合で割付ける。携帯端末 (iOS[®], Android[™] や BlackBerry[®]) 向けの ATACH-II アプリケーションを無償で利用でき、これらをもちいて試験計画の確認や割付けをおこなうことも可能である (Fig. 2)。

無作為化後はすみやかに (発症から 4.5 時間以内に) ニカルジピン静脈内投与を開始し、24 時間にわたって継続する。ニカルジピン静脈内投与は 5mg/h の速度から開始する。SBP が目標の範囲内 (積極降圧療法群で 110~140mmHg, 標準降圧療法群で 140~180mmHg) に達するまで、15 分ごとに 2.5 mg/h ずつの増量 (ニカルジピン最大量 15mg/h) をくりかえす。目標の範囲内に達した後は、注入速度を 1~2.5mg/h ずつ調節して SBP を目標の範囲内に維持する。積極降圧療法群で SBP が 110mmHg 未満に低下したばあいには、ニカルジピンを中止し、15 分後にも 110mmHg 未満であるばあいには適宜輸液をおこない昇圧する。標準降圧療法群で 140mmHg 未満に SBP が低下したばあいは、持続静注しているニカルジピンを 15 分ごとに 2.5mg/h ずつ減量し、最後にはニカルジピンを中止する。ニカルジピンを中止したばあい、標準降圧療法群

で 180mmHg, 積極降圧療法群で 140mmHg を超えないかぎり、投与を再開しない。なお、ニカルジピンが無作為化前に投与開始されている症例も登録できる。そのばあいは、来院時の SBP が 180mmHg を超えており、無作為化の時点で SBP 140 mmHg 未満に下がっていないことが必要である。

血圧をふくめた 24 時間以降の管理は主治医の判断に委ねる。Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure の第 7 次報告¹⁷⁾ の推奨と一致させる形で、中間範囲 (約 160/110 mmHg) に維持する。経口降圧剤は 24 時間以降であれば開始してもよい。

30 日後 (±7 日) には電話で、90 日後 (±14 日) に診察による追跡調査をおこなう。90 日後の追跡調査の主な内容は、血圧の測定、modified Rankin scale (mRS) による機能障害の評価、Euro QOL による QOL の評価である。追跡検査はすべて、NIH stroke scale (NIHSS) および mRS スコアの評価に関する認定を受け、被験者に割り当てられた治療について知らされていない評価者がおこなう。

重篤な有害事象、死亡および臨床的に重大な臨床検査値異常をふくめ、登録から第 7 病日または退院 (いずれか早い時

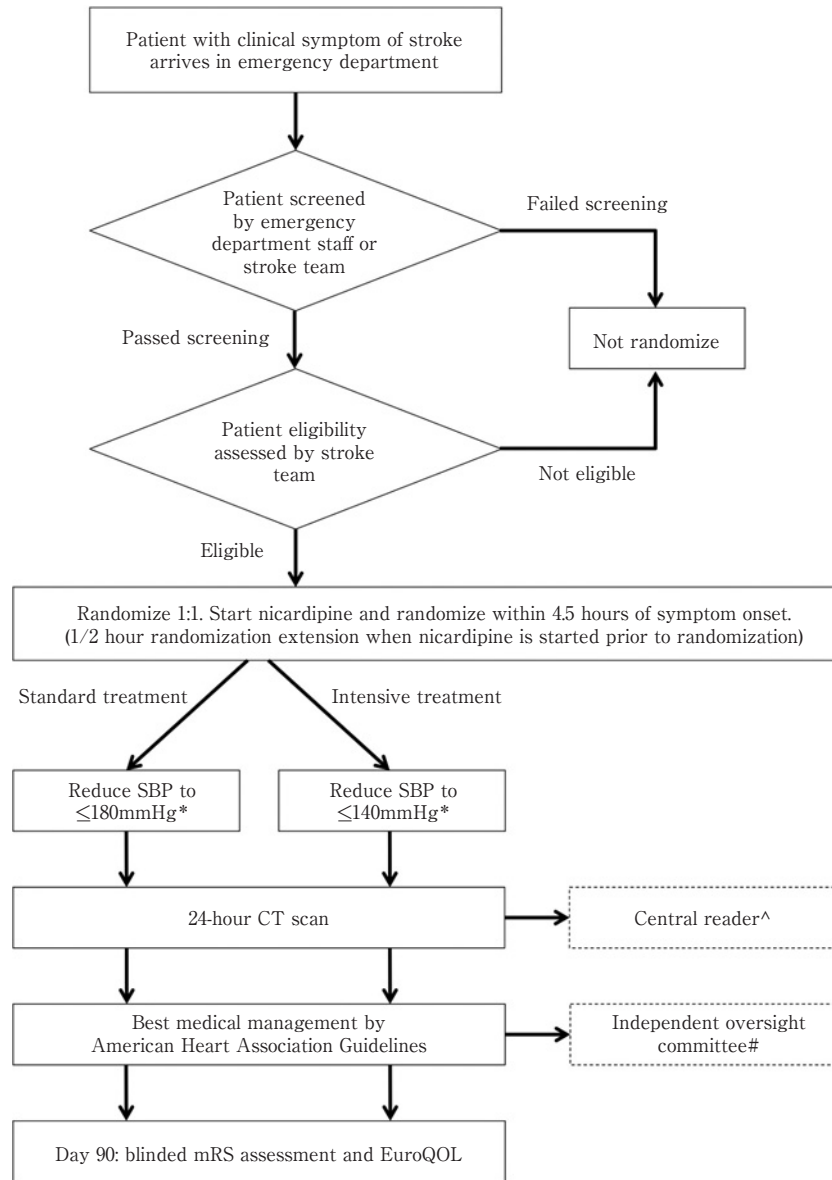


Fig. 1 The ATACH-II trial flow chart.

*Using nicardipine

^Both baseline and 24-hour CT scans must be submitted to the central reader at University of Minnesota

#Intensity of care (including adverse events) during hospitalization and all serious adverse events reviewed by the Independent oversight committee

ATACH-II, antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage-II

点)までに発現したすべての有害事象は、WebDCU™上の報告書に記録する。第7病日または退院の後に情報を収集し追跡するのは重篤な有害事象のみとする。試験中に被験者が死亡したばあいには、できるかぎり死亡の原因を明らかにする。解析の対象とする安全性の評価項目は、すべての死亡、無作為化後72時間の因果関係を否定できない重篤な有害事象の発現率とする。無作為化後24時間以内に診断された神経学的悪化は、重篤な有害事象となる。神経学的悪化は、ベースラインと比較してGCSスコアの2点以上の低下、またはNIHSSス

コアの4点以上の上昇が、少なくとも8時間以上持続することと定義する。

対照群で転帰不良にいたる割合を60%、第一種過誤率を0.05、第二種過誤率を0.10と仮定し、明らかな有効性と同時に無益性に関する中間解析を2回実施するばあい、10%の効果量(転帰不良にいたる被験者の割合の絶対的な治療群間差)を与えるために必要な総症例数は、1,042例である。主要解析にはIntention-To-Treatの原則を適用するため、2治療群での約10%の減少/脱落率および欠測データの発生に対する対策と

Table 3 Summary of required evaluation according time points of ascertainment*.

	Baseline	24h	48h	72h	Day 7 or discharge (whichever first)	Day 30 (phone)	Day 90
Screening/eligibility	X						
Consent and randomization	X						
Demographics/baseline information	X						
Medical history	X						
Electrocardiography	X						
Prior medications	X						
Blood pressure	X	X	X	X	X		X
GCS score	X	X					
NIHSS score	X	X					
Laboratory tests	X	X	X	X			
CT	X	X					
Nicardipine administration	X	X					
Hospital discharge summary					X		
Concomitant medications		X	X		X		
Concomitant procedures		X	X		X		
Assess for recurrent stroke					X	X	X
Adverse events		X	X	X	X		
Serious adverse events		X	X	X	X	X	X
mRS						X	X
Blindedness questionnaires						X	X
EuroQOL							X
End of study							X

*Based on clinical study protocol of the ATACH-II Trial, Version 5.0 (March 23, 2012)

GCS, Glasgow coma scale; NIHSS, National Institutes of Health stroke scale; mRS, modified Rankin scale

して、係数 $1.23 [1/(1-R)^2]$ から算出される係数で、R は脱落率] を乗じることで症例数を増やす。したがって、本試験の最大症例数は 1,280 例とする。本試験の主要解析は、Intention-To-Treat の原則にしたがい、適格な脳出血患者を対象として、脳卒中の重症度 (GCS=5~8, 9~12 および 13~15 に三分)、年齢、ベースラインの GCS スコア、血腫量 (30cc 以下と 30cc 超に二分)、脳室内出血 (有無) の影響を調整しながら、標準的降圧療法に対する積極的降圧療法の優越性の仮説を検証することである。有効性の主要評価項目の解析は、オッズ比を求めるロジット関数でなく、相対リスクを求める対数関数を使用する一般化線形モデルである。このモデルを両側有意水準 0.05 で検定する。さらに、相対リスクとその 95% 信頼区間を算出する。

日本人登録患者のみをもちいたサブ解析については、現在米国側と検討、交渉中である。患者の背景要因や主要評価項目、ニカルジピン治療への血圧反応性、有害事象などを日本人患者群と米国人患者群とで比較することを、企画している。

考 察

高血圧は脳出血のもっとも重要な原因であり、発症時の血圧高値は血腫拡大、症候増悪、転帰不良、死亡の重要な決定因子である^{18)~21)}。したがって、米国心臓協会・米国脳卒中協会のガイドラインでは、SBP 180mmHg もしくは平均血圧 130 mmHg を超えるばあいに降圧を考慮することが推奨されて

いるが (Class IIb, Level of Evidence C)、どの程度まで降圧すべきかの具体的目標値は確立されておらず⁵⁾、国内の脳卒中治療ガイドライン 2009 でも同様の記載に留まっている⁴⁾。海外での Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT) パイロット試験では、SBP 140mmHg を目標とした積極的降圧療法が、血腫拡大を抑制することが報告され²²⁾、この試験結果に基づいて米国心臓協会・米国脳卒中協会のガイドラインも、「SBP 140 mmHg への急性期降圧はおそらく安全であろう」との記載を加えた (Class IIb, Level of Evidence B)⁵⁾。また本試験の前段階として米国でおこなわれた多施設共同非盲検パイロット試験である ATACH 試験では、ニカルジピン静注により SBP の目標値を 200~170, 170~140, 140~110mmHg の 3 群に設定し、積極的降圧の実行可能性と安全性が示された¹⁴⁾²³⁾。脳出血急性期では、24 時間後までに血腫が 1mL ずつ拡大する毎に、転帰不良の割合は絶対値で 3.2~7% ずつ増加すると報告されている²⁴⁾²⁵⁾。したがって、絶対値で 10% 以上のリスク減少をえるためには、3mL を超える血腫拡大の抑制が必要である。INTERACT では、積極降圧療法群と標準降圧療法群の間の血腫量の差は 1.7mL であり、両群の臨床転帰に差はなかった²²⁾。しかし、対象患者のうち、発症から 4 時間以内の症例に限定したばあいには、2 群の血腫量の差は 3.4mL となった。これが、ATACH-II における作業仮説を裏付ける主な理論的根拠である。

わが国の脳卒中診療施設を対象として、2008 年におこなわ

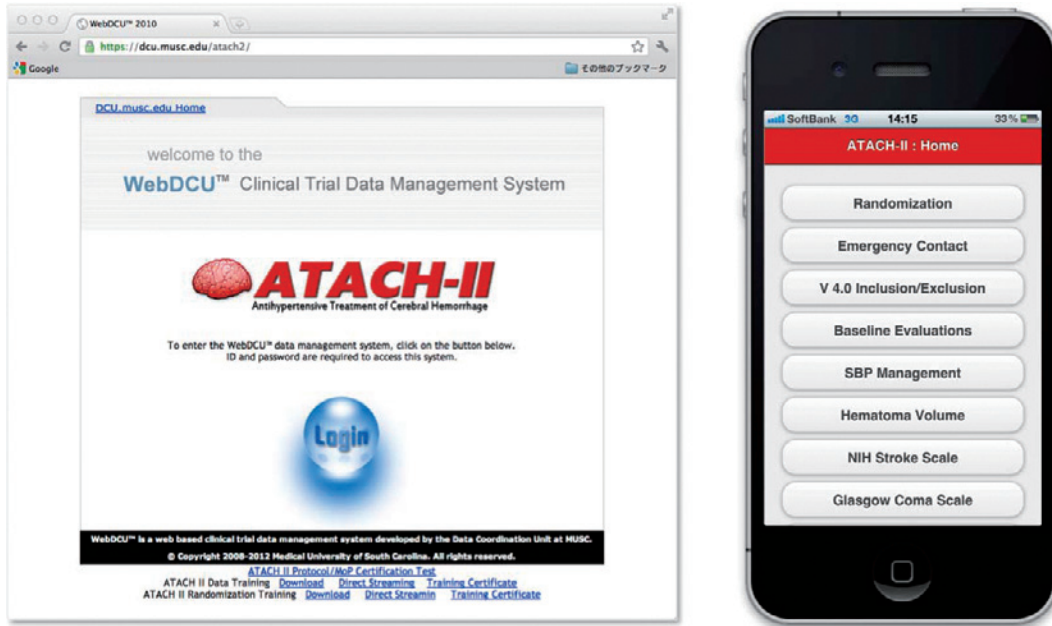


Fig. 2 Top page of webDCU™ for the ATACH-II trial (Left). Main menu screen of the ATACH-II mobile application (Right).

ATACH-II, antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage-II

れた全国アンケート調査では、82%の施設がSBP 140~160 mmHg ないしそれ以下を降圧目標値に定め、降圧薬としてニカルジピン静注が第一選択の57%、第二選択までふくめると84%を占めた²⁶⁾。アンケートで多数意見として示された急性期脳出血への降圧目標や降圧薬の妥当性を証明することを目的に、厚生労働科学研究費補助金による「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」(Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement [SAMURAI] 研究) 班で多施設共同前向き観察研究(「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 研究」)をおこなった。降圧目標をSBP 120~160mmHgに設定したニカルジピンの24時間持続静注によって、主要評価項目である「治療開始から72時間後の症状進行」や「24時間以内のニカルジピン投与中断を要する副作用」の出現が既報から推測した予測値よりかなり少ないことが明らかになった(Koga M, et al : submitted)。

アンケートで多数意見として示された降圧目標や降圧薬の日本人への妥当性は、既報でも確認できる²⁷⁾²⁸⁾。わが国のニカルジピンの添付文書では、「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」や「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」への使用は禁忌であった。日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本高血圧学会が厚生労働省へ本項目の見直しを要望し、2011年6月に本項目は慎重投与項目へ変更になった。なお、脳出血急性期の患者および脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与するばあいには、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドラインを参照し

つつ、血圧などの患者の状態を十分にモニタリングしながら投与するように追記された。

前述したINTERACTやATACHは、急性期脳出血患者への積極的降圧の有効性と安全性を確認するため、多数例を登録するINTERACT 2とATACH-IIが開始された¹⁵⁾²⁹⁾。これらのうちATACH-IIを主宰するQureshi, Paleschより、日本側の主任研究者(豊田)に対し、わが国からの複数施設の参加を求められた。すでにSAMURAI 研究班などで急性期脳出血の至適降圧法を探索しており、国内脳出血患者への適切な治療法を確立するために必要と判断し、国内17施設がATACH-IIへ参加することとなった。参加にあたって、試験実施施設とデータ管理部門、財務契約業務の独立性を保つために、国立循環器病研究センター脳血管内科(豊田)、同先進医療・治験推進部(山本)、循環器病研究振興財団(山口)が各々を統括する三頭体制を敷いた。わが国では、研究支援組織基盤の整備が不十分のため、公的資金による研究者主導型国際臨床試験への国内多施設参加は困難をとまうことが多い³⁰⁾。大規模臨床試験結果をわが国の患者へ還元し、国内の医療全体を健全に発展させるためには、本試験をふくめ、今後研究者主導型国際臨床試験への積極的な国内施設の参加をうながす必要がある。著者らは、循環器病研究開発費事業「脳血管領域における国際共同臨床試験の企画・運営のための基盤整備」研究や厚生労働科学研究費補助金「革新的医療機器・医療技術創生にかかる国際的臨床研究支援のための基盤整備」研究に基づいて、本試験参加を可能にする研究体制の基盤整備に努めた。ATACH-II 試験は、わが国の国民病である脳出血の急性期治療法確立に向けての試験に加えて、研究者主導国

際共同試験を今後国内で継続的に遂行するための試金石と位置づけられる。2012年3月1日に、国内での1例目登録された。

ATACH-II 国内研究グループ：中村記念病院脳神経外科（中川原譲二）、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）、聖マリアンナ医科大学神経内科（長谷川泰弘）、国立病院機構名古屋医療センター神経内科（奥田聡）、神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科（坂井信幸）、川崎医科大学脳卒中医学（木村和美）、国立病院機構九州医療センター脳血管内科（岡田靖）、岐阜大学脳神経外科（吉村紳一）、東京都済生会中央病院神経内科（星野晴彦）、虎の門病院神経内科（上坂義和）、国立病院機構鹿児島医療センター神経内科（中島隆宏）、慶應義塾大学神経内科（伊藤義彰）、聖マリアンナ医科大学東横病院脳卒中科（植田敏浩）、済生会熊本病院脳神経外科（西徹）、済生会横浜市東部病院脳血管・神経内科（後藤淳）、国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科（古賀政利、有廣昇司）、同脳神経内科（長東一行）、同脳血管内科（豊田一則、佐藤祥一郎、峰松一夫）、同先進医療・治験推進部（山本晴子）、循環器病研究振興財団（山口武典）、以上敬称略、順不同。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 鈴木一夫, 坂本哲也. インターベンション時代の脳卒中 (改訂第2版) 超急性期から再発予防まで 脳血管障害各論 脳内出血 脳内出血 (高血圧性脳出血) 総論 脳内出血の臨床疫学的研究. 日本臨床 2006;64:315-319.
- 小林祥泰, 編著. 脳卒中データバンク 2009. 東京: 中山書店; 2009.
- Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007;25:32-38.
- 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏ら, 編. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 東京: 協和企画; 2009.
- Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41:2108-2129.
- Steiner T, Kaste M, Forsting M, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage-part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
- Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1-5.
- Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 1996;27:1783-1787.
- Toyoda K, Yasaka M, Nagata K, et al. Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:151-159.
- Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, et al. Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005;65:1000-1004.
- Maruishi M, Shima T, Okada Y, et al. Involvement of fluctuating high blood pressure in the enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001;41:300-304;discussion 304-305.
- Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001;57:18-24.
- Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, et al. Pharmacologic reduction of mean arterial pressure does not adversely affect regional cerebral blood flow and intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999;27:965-971.
- Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocrit Care* 2007;6:56-66.
- Qureshi AI, Palesch YY. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale. *Neurocrit Care* 2011;15:559-576.
- EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy* 1990;16:199-208.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
- Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344:1450-1460.
- Carlberg B, Asplund K, Hagg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke* 1993;24:1372-1375.
- Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004;43:18-24.
- Terayama Y, Tanahashi N, Fukuuchi Y, et al. Prognostic value of admission blood pressure in patients with intracerebral hemorrhage. Keio Cooperative Stroke Study. *Stroke* 1997;28:1185-1188.
- Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood

- pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008;7:391-399.
- 23) Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, et al. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol* 2010;67:570-576.
- 24) Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175-1181.
- 25) Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-785.
- 26) Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* 2009;32:759-764.
- 27) Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004;35:1364-1367.
- 28) Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, et al. The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. *J Hypertens* 2008;26:2016-2021.
- 29) Delcourt C, Huang Y, Wang J, et al. The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT 2). *Int J Stroke* 2010;5:110-116.
- 30) 山本晴子, 峰松一夫. 神経疾患における公的研究費による大規模多施設共同試験実施システム構築の必要性：米国の cooperative group の仕組みより. *臨床神経* 2011;51:612-616.

Abstract**Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II at Japan site:
Study design and advance construction of domestic research network**

Shoichiro Sato, M.D.¹⁾, Haruko Yamamoto, M.D.²⁾, Adnan I. Qureshi, M.D.³⁾,
Yuko Y. Palesch, Ph.D.⁴⁾, Kazunori Toyoda, M.D.¹⁾ and ATACH-II study group

¹⁾Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾Department of Advanced Medical Technology Development, Research and Development Initiative Center,
National Cerebral and Cardiovascular Center

³⁾Department of Neurology, University of Minnesota

⁴⁾Department of Biostatistics, Medical University of South Carolina

The Antihypertensive Treatment for Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II Trial (ClinicalTrials.gov no. NCT01176565; (UMIN 000006526) is an international, multicenter, randomized, concurrently-controlled, parallel arm, Phase III trial to determine the therapeutic benefit of early intensive systolic blood pressure (SBP) lowering compared with standard SBP lowering for acute hypertension in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH). The Trial is funded by the National Institutes of Health in the United States and led by Dr. Adnan Qureshi at the University of Minnesota. Seventeen Japanese institutions will participate in this Trial. This article describes the latest version of the study design and our endeavors to develop the Japanese research network for stroke clinical research. The ATACH-II Trial plans to randomize a maximum of 1,280 (approximately 400 from Japan) subjects who have supratentorial ICH (hematoma volume <60 cc) with Glasgow Coma Scale ≥ 5 and SBP of > 180 mmHg. Subjects undergo a follow-up assessment for functional and quality of life assessment at 90 days post-randomization. The primary research hypothesis of the trial is that intensive SBP reduction (to ≤ 140 mmHg) using intravenous nicardipine infusion for 24 hours post-randomization reduces the proportion of death and disability at 90 days by $\geq 10\%$ (absolute) compared to the standard SBP reduction (to 140-180 mmHg range) among subjects with ICH whose treatment is initiated within 4.5 hours of symptom onset. The ATACH-II Trial could be the seminal research project for stroke researchers in Japan to demonstrate themselves as effective contributing members of investigator-initiated international clinical trials.

ATACH-II Japanese Investigators: J Nakagawara, M.D. (Nakamura Memorial Hospital), E Furui, M.D. (Kohnan Hospital), Y Shiokawa, M.D. (Kyorin University School of Medicine), Y Hasegawa, M.D. (St. Marianna University School of Medicine), S Okuda, M.D. (National Hospital Organization Nagoya Medical Center), N Sakai, M.D. (Kobe City Medical Center General Hospital), K Kimura, M.D. (Kawasaki Medical School), Y Okada, M.D. (National Hospital Organization Kyushu Medical Center), S Yoshimura, M.D. (Gifu University School of Medicine), H Hoshino, M.D. (Tokyo Saiseikai Central Hospital), Y Uesaka, M.D. (Toranomon Hospital), T Nakashima, M.D. (National Hospital Organization Kagoshima Medical Center), Y Itoh, M.D. (Keio University School of Medicine), T Ueda, M.D. (St. Marianna University School of Medicine Toyoko Hospital), T Nishi, M.D. (Saiseikai Kumamoto Hospital), J Gotoh, M.D. (Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital), K Toyoda, M.D., H Yamamoto, M.D., K Minematsu, M.D., K Nagatsuka, M.D., M Koga, M.D., S Arihiro, M.D., S Sato, M.D. (National Cerebral and Cardiovascular Center), T Yamaguchi, M.D. (Japan Cardiovascular Research Foundation).

(Clin Neurol 2012;52:642-650)

Key words: intracerebral hemorrhage, clinical trial, hypertension, antihypertensive treatment, nicardipine
