富山医療圏における脳出血患者の原因と予後解析データ

久保 道也^{1*}, 桑山 直也², 岡本 宗司¹, 堀 恵美子¹, 柴田 孝¹
梅村 公子¹, 堀江 幸男¹, 田中耕太郎³, 黒田 敏²

要 旨

富山県では脳出血死亡率が最近 10 年間に男女とも漸増傾向にある。こうした背景を踏まえて、最近 6 年 3 カ月間に当院脳卒中センターに入院した急性期脳出血患者(連続 892 例)について、抗血栓療法の有無に分けてその関連因子と転帰を中心に検討した。抗血栓療法中の脳出血発症患者が全体の 22.2% を占めており、抗血栓療法患者の方が非抗血栓療法患者に比べて有意に血腫増大傾向が高く(18.7% vs 3.2%; $p<0.01$)、また抗血栓療法中患者の転帰の方が不良であった。抗血栓療法中患者の血腫増大を部位別に見ると、被殻出血が圧倒的に多く 53.7% に達した。さらに、無症候性脳梗塞や慢性虚血性変化に対する安易な抗血栓療法や心房細動患者への抗血小板剤投与例が散見された。抗血栓療法患者の脳出血予防のためには、厳重な血圧管理・安易な抗血小板剤投与の回避・心原性脳塞栓症予防のための適切な薬剤選択の 3 点に焦点をおいての、かかりつけ医との連携が必須と考えられた。

(脳循環代謝 27: 281~286, 2016)

キーワード: 脳出血, 抗血栓療法, 血腫増大, 医療連携, 転帰

はじめに

超高齢社会を迎えたわが国では、高齢化に伴う血栓症や塞栓症の増加に伴って、抗血栓療法中の患者数は 700 万人以上に及んでいると推定される¹⁾。その一方で、抗血栓療法は頭蓋内出血のリスクを増加させることが知られており、特に日本人を含めた東アジア人は疫学的に欧米人よりも頭蓋内出血の頻度が多い²⁾ため、その管理においては医療連携を駆使してのより厳格な予防策が求められている。

本稿では、富山医療圏における脳出血患者(非外傷性)の要因について分析するとともに、抗血栓療法中患者と非抗血栓療法中患者に分けて、その転帰を中心に検討を加えた。

対象および方法

対象は、2009 年 1 月から 2015 年 3 月までの 6 年 3 カ月間に当院へ搬入された脳出血患者(非外傷性)の連続 892 症例で、男性 510 例・女性 382 例、平均年齢 70.8 歳(21~100 歳)であった。ただし、脳動静脈奇形、脳動脈瘤、硬膜動静脈瘻からの出血例は除いた。

当院における急性期脳出血患者の管理は、止血剤(カルバゾクロム 100 mg, トラネキサム酸 1000 mg)を点滴静注するとともに、点滴静注降圧薬を用いて収縮期血圧を 140 mmHg 以下に管理し、原則として入院 3 時間後に再度頭部 CT 検査のフォローアップを施行して血腫の拡大の有無の確認を行っている。

なお、富山県は救急搬送数における公的医療機関への搬送割合が全国で最も高い都道府県である³⁾。当院が位置する富山医療圏(富山市、滑川市、上市町、立山町、舟橋村)は人口 50.3 万人(2016 年 1 月現在)を有し、その中で当院は 2007 年 4 月以降、24 時間 365 日体制で急性期脳卒中患者の受け入れに取り組み、同医療圏の 50% 以上の急性期脳卒中患者の治療を行ってき

¹ 富山県済生会富山病院脳卒中センター脳神経外科

² 富山大学医学部脳神経外科

³ 富山大学附属病院神経内科

*〒931-8533 富山県富山市楠木 33 番地の 1

TEL: 076-437-1111 (病院代表) FAX: 076-437-1122

E-mail: michiya908@gmail.com

doi: 10.16977/cbfm.27.2_281

図1. (1)脳出血患者における抗血栓療法中発症の割合(上): 22.2% (892 例中 198 例), (2)抗血栓薬の有無と出血部位(下): 抗血栓薬あり群では視床が最も多く(37.2%), 抗血栓薬なし群では被殻が最も多かった(35.6%).

た. こうした背景から, 対象患者に関しては患者選択の要素はなく, 所謂 community-based のデータと考えられる.

また, 抗凝固薬に関しては, ワルファリン(1962 年発売)に加えて, 本研究期間中に新たに NOAC(non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants) の発売が, 2011 年にダビガトラン, 2012 年にリバーロキサバン, 2013 年にアピキサバン, 2014 年 12 月にエドキサバンの順にそれぞれ行われた期間であり, 本研究結果からは 4 種類の NOAC の単純な比較検討は必ずしも適さないとされる.

結 果

1. 脳出血患者において抗血栓療法中患者が占める割合とその出血部位

抗血栓療法中患者が脳出血患者全体(892 例)に占める割合は 22.2%(198 例)であり, 脳卒中データバンク 2015 に示された全国データの値(18.5%)よりも約 4 ポイント高いものであった⁴⁾(図 1).

出血部位に関しては, 抗血栓療法中患者(198 例)においては視床が 37.2%(73 例)と最も多く, 次いで被殻が多く 20.7%(41 例)であった. 一方, 非抗血栓療法中

患者(694 例)においては被殻が 35.6%(247 例)と最も多く, 視床が 29.5%(205 例)でそれに次いだ. それ以外の部位に関しては, 皮質下(抗血栓療法中患者 18.4%, 非抗血栓療法中患者 17.3%), 脳幹(10.7%, 8.1%), 小脳(8.7%, 6.8%), 尾状核その他(4.1%, 3.2%)で, 両者間にほとんど差が見られなかった(図 1).

また, 抗血小板療法のみと抗凝固療法を含んだ患者に分けて血腫部位を検討してみると, いずれにおいても最も多いのが視床であったが, 前者においては 40.1%, 後者においては 30.5%と約 10 ポイントの差が認められた. 次いで多い被殻においては, 前者は 18.2%, 後者は 27.1%と逆に 9 ポイントの差が認められた. それ以外の部位に関しては, 両者間にほとんど差が認められなかった.

2. 抗血栓薬の種類と脳出血

抗血栓薬内服中に脳出血を発症した 198 例のうちで, 抗血小板薬のみを内服中の患者が 69.2%(137 例)であり, 単剤内服患者が 85.4%(117 例), 抗血小板薬 2 剤併用療法(DAPT: dual antiplatelet therapy)患者が 14.6%(20 例)であった.

抗血小板薬単剤内服中に発症した脳出血患者 117 例

◇ 抗血小板剤(のみ)内服中発症の脳出血患者 [当院]

<抗血小板剤(単剤)服用薬剤の内訳: n=117>

アスピリン	78.6%
クロピドグレル	6.8%
シロスタゾール	6.0%
その他	9.4%

◇ 抗凝固薬(のみ)内服中発症の脳出血患者 [当院]

<抗凝固薬(単剤)服用薬剤の内訳: n=37>

ワルファリン	33
リバーロキサバン	3
アピキサバン	1

Warfarin 3.5mg (増大例)

[PT-INR 3.4]

リバーロキサバン (増大例)

図2. (1)部位別に見た抗血栓療法中発症の血腫増大(左上):被殻出血において53.7%と半数を超える症例で血腫増大が認められた。(2)抗血栓薬内服中患者の転帰(左下):転帰不良例(mRS: 4-6)は、抗血栓療法あり群は70.8%,抗血栓療法なし群は54.3%であった。(3)抗血栓薬開始となった原疾患(右):心房細動に対する塞栓予防の中には、抗凝固療法でなく抗血小板療法が9例に施行されていた。また、無症候性脳梗塞(慢性虚血性変化含む)に対する抗血小板薬投与例が40例(20.2%)に見られた。

における服薬中抗血小板薬の種類は、アスピリン78.6%(92例)、クロピドグレル6.8%(8例)、シロスタゾール6.0%(7例)、その他9.4%(11例)であった(図2)。

次に抗凝固薬のみ内服中に発症した脳出血患者は37例であり、服薬中抗凝固薬の種類は、ワルファリン89.2%(33例)、NOAC 10.8%(4例)であった。一方、服薬中のNOACの種類は、ダビガトラン0例、リバーロキサバン3例、アピキサバン1例、エドキサバン0例であった(図2)。

脳出血の増大に関しては、ワルファリン投与例では著しい血腫増大が認められたが、リバーロキサバン投与例では血腫増大はあっても軽度であった。

3. 血腫の増大

入院3時間後(またはそれ以内)における血腫増大は、厳格な血圧管理下においても、6.6%(59例)に認められた(図3)。抗血栓療法中患者と非抗血栓療法中患者に分けると、前者における血腫増大は18.7%(198例中37例)であったのに対して、後者では3.2%(694例中22例)に比べて有意に多かった($p<0.01$) (図3)。

また、抗血栓療法中患者を服用薬剤種類別に比較す

ると、抗血小板薬のみでは12.4%(137例中17例)に血腫増大が見られたのに対し、抗凝固薬のみでは32.4%(37例中12例)に血腫増大が見られた。さらに、抗血小板薬と抗凝固薬の併用では36.4%(22例中8例)に認められた(図3)。

抗凝固薬のみ服用患者の血腫増大例について、抗凝固薬種類別に見ると、ワルファリン7例、NOAC 1例であった。ワルファリンに比べてNOAC服用患者の血腫は小さく、増大もきわめて軽度であった(図3)。

抗血栓療法中発症の血腫増大例について、出血部位別に見ると、被殻出血では血腫増大例が53.7%(41例中22例)と半数を超えており部位別で見ると圧倒的に多かった(図4)。それ以外の部位では、脳幹33.3%、小脳29.4%、皮質下27.8%、視床および尾状核はそれぞれ19.2%といった順であった。

4. 脳出血患者の転帰

脳出血患者の転帰(mRS: modified Rankin Scale)については、非抗血栓療法中患者(694例)では、転帰良好と考えられるmRS(0-2)は29.3%であるのに対して、抗血栓療法中患者(198例)では、mRS(0-2)は14.1%であった。

図3. (1)入院後の血腫拡大(左上)：6.6%(892例中59例)，(2)抗血栓薬の有無と血腫拡大(右上)：抗血栓薬あり群では18.7%，抗血栓薬なし群では3.2%と有意に前者が多かった，(3)抗血栓薬の種類と血腫の拡大：抗血小板薬のみ群は12.4%，抗凝固薬のみ群では32.4%，抗血小板薬+抗凝固薬群では36.4%に血腫拡大が認められた。

一方，転帰不良と考えられる mRS(4-6)は，非抗血栓療法中患者では54.3%であるのに対して，抗血栓療法中患者では70.8%に達した(図4)。

5. 抗血栓薬内服開始となった原疾患

抗血栓療法中の脳出血発症患者(198例)について，抗血栓薬開始となった原疾患について示す。

最も多かったのが，脳梗塞二次予防と心房細動(発作性心房細動)で，それぞれ28.8%(57例)ずつであった。ただし，心房細動(発作性心房細動)の57例中9例には抗凝固療法は行われておらず，単独でアスピリンが投与されていた。残る48例は，抗凝固療法または抗凝固療法+抗血小板療法の併用であった(図4)。

また，無症候性脳梗塞，慢性虚血性変化，その他の脳梗塞の危険因子を有するという理由で抗血栓療法が行われていたものが20.2%(40例)に見られた(図4)。

虚血性心疾患(特に冠動脈ステントや冠動脈バイパス術後が中心)は，19.2%(38例)，その他(末梢動脈閉塞性疾患，網膜中心動脈閉塞症，静脈血栓塞栓症等)

が4.0%(8名)であった(図4)。

考 察

富山医療圏における脳卒中の病型別頻度では今回の研究対象期間中では24.7%であり，2005年以降は富山県における脳出血の死亡率は男女ともに増加傾向にある⁵⁾。

本邦における，抗血栓療法中の脳出血発症患者の割合は，脳卒中データベース2009では15.2%であったものが⁶⁾，同2015では18.5%と報告され⁴⁾，徐々に増加傾向にあるものと思われる。また，心疾患を多く取り扱う多施設研究では，抗血栓療法中患者が26.6%にも達するとも報告されている⁷⁾。その背景としては，社会の高齢化に伴う心房細動等の血栓塞栓疾患の増加とそれに伴う抗血栓療法患者数の増加をあげることができる。高齢化がかなり進んだ富山医療圏においては，抗血栓療法中の脳出血発症患者の割合が22.2%と高かった。

図4. (1)抗血小板薬(単剤投与)の種類と脳出血(左上):アスピリンが78.6%であり最も多かった。(2)抗凝固薬(単剤投与)の種類と脳出血(右上):ワルファリンが89.2%であり最も多かった。(3)脳出血増大症例:ワルファリン投与例では著しい血腫増大が認められたが、リバーロキサパン投与例では血腫増大はあっても軽度であった。

脳出血における血腫の部位については、50歳以上では視床出血が多く、50歳未満には被殻出血が多いことが報告されている⁸⁾。このことから、視床出血の割合がより多い抗血栓薬内服患者においては、高齢者がより多数含まれていると推定された。

入院3時間後(またはそれ以内)における血腫増大は、有意に抗血栓薬内服患者に多く認められ、抗血小板薬のみ<抗凝固薬のみ<抗血小板薬+抗凝固薬(併用)の順に血腫増大頻度が多く、この点ではこれまでの報告と同様の傾向であった。抗凝固薬種類別に血腫増大頻度を見ると、ワルファリンは33例中7例、NOACは4例中1例と後者の数が少なく比較困難であった。あくまで傾向としてであるが、NOAC服用中発症のいずれも血腫が小さく、血腫増大もごく軽度であった。

抗血栓療法中発症の脳出血について、部位別に血腫増大症例を検討した報告はほとんど見られない。今回の症例シリーズでは、抗血栓療法中の血腫増大例は被殻出血に圧倒的に多く見られた。被殻出血の血腫増大に関しては不明であるが、解剖学的特徴のみならず、

組織因子の局在等のその他の要因があるのかも知れない。

抗血栓療法中患者の転帰は非抗血栓療法中患者に比べて明らかに悪かった。したがって、抗血栓療法中患者の脳出血発症を低減するためには、以下の点でかかりつけ医に対して医療連携レベルでの啓発が必須と考えられる。(1)厳格な血圧管理:BAT研究等で示されたように、抗血栓療法中患者には130/80 mmHgを目標とする、(2)無症候性脳梗塞や慢性虚血性変化等を呈した患者への安易な抗血栓薬投与を行わない、(3)心房細動患者に対しては適切な抗凝固療法が最適かつ安全であり、安易な抗血小板療法はかえって出血性合併症を増加させる可能性がある。

まとめ

富山医療圏における脳出血患者のうち、抗血栓薬内服中の発症が22.2%を占め、血腫増大傾向が高く予後不良であった。抗血栓療法中の脳出血予防のために

は、厳重な血圧管理・安易な抗血小板剤投与の見直し・心原性脳塞栓症予防のための適切な薬剤選択の3点から、かかりつけ医との連携を通じた啓蒙が重要と考えられた。

本論文の発表に関して、開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) 矢坂正弘, 岡田 靖: 新規経口抗凝固療法時代の脳出血止血治療. 臨床神経 52: 1113-1116, 2012
- 2) Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W: Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 50: 309-315, 2007
- 3) 加納繁照: 私的病院における救急医療の現状と問題と今後のあり方. In: 新しい救急医療体制の構築: 救急医療体制改善のための提言, 小濱啓次編, へるす出版, 東京, 2009, pp 10-18
- 4) 鈴木理恵子, 豊田一則, 峰松一夫: 発症前抗血栓薬服用と脳出血重症度, 入院後進行, 転帰との関係. In: 脳卒中データバンク 2015, 小林祥泰編, 中山書店, 東京, 2015, pp 144-145
- 5) 1995年～2003年 脳卒中死亡率の推移: 厚生労働省人口動態統計
- 6) 岡田和悟, 小林祥泰: 発症前抗血栓薬服用と脳出血重症度, 入院後進行, 予後の関係. In: 脳卒中データバンク 2009, 小林祥泰編, 中山書店, 東京, 2009, pp 138-139
- 7) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Uchiyama S, Gotoh J, Nagao T, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K: Bleeding with Anti-thrombotic Therapy (BAT) Study Group: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. Stroke 39: 1740-1745, 2008
- 8) 脊山英徳, 塩川芳昭, 柴田健雄, 小林祥泰: 脳出血の原因別・部位別・年代別・性別頻度. In: 脳卒中データバンク 2009, 小林祥泰編, 中山書店, 東京, 2009, pp 130-131

Abstract

Analysis of intracerebral hemorrhage in users of oral antithrombotic drugs in Toyama area (Japan)

Michiya Kubo¹, Naoya Kuwayama², Soshi Okamoto¹, Emiko Hori¹, Takashi Shibata¹,
Kimiko Umemura¹, Yukio Horie¹, Kohtaro Tanaka³, and Satoshi Kuroda²

¹Department of Neurosurgery, Stroke Center, Saiseikai Toyama Hospital, Toyama, Japan

²Department of Neurosurgery, University of Toyama, Toyama, Japan

³Department of Neurology, University of Toyama, Toyama, Japan

Oral anticoagulants and antiplatelet drugs are increasingly used for prevention and treatment of thromboembolic events. We retrospectively analyzed consecutive 892 cases of intracerebral hemorrhage (ICH) treated from 01/2009 to 03/2015 at our Stroke Center, specially focused on with or without oral antithrombotic drugs (ATD). A total of 198 patients (22.2%) with oral ATD were identified among them. Compared with cases without ATD, enlargement of ICH under intensive blood pressure management (target systolic blood pressure <140 mmHg) was found in 18.7% with ATD vs 3.2% without ATD. Regarding clinical outcomes, poor outcomes (modified Rankin Scale score [mRS]: 4-6) were found in 70.8% vs 54.3%, respectively. Stricter control of blood pressure (130/80 mmHg) is required for patients of ICH with ATD. In order to prevent inappropriate medication of ATD and to manage with stricter control of blood pressure, supporting system by regional medical network is required.

Key words: intracerebral hemorrhage, antithrombotic drug, blood pressure, clinical outcome, regional medical network