《短 報》

当院における心原性脳塞栓症患者の抗凝固療法に関する調査

徳 永 誠^{*1} 桂 賢 一^{*1} 渡 邊 進^{*1}
橋本洋一郎^{*2} 中西 亮二^{*1} 山 永 裕 明^{*1}

Anticoagulant Therapy in Patients with Brain Infarction in Our Hospital

Makoto TOKUNAGA,^{*1} Ken-ichi KATSURA,^{*1} Susumu WATANABE,^{*1}
Yoichiro HASHIMOTO,^{*2} Ryoji NAKANISHI,^{*1} Hiroaki YAMANAGA^{*1}

Abstract : We retrospectively studied the medical records of 26 patients with cardioembolic stroke who were consecutively transferred from acute phase hospitals (APH) to our hospital, as to whether their anticoagulant therapy was within the range of recommendations set by the Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2004 (Guidelines). Seventeen of the transferred patients had their international normalized ratio (INR) result shown in the medical record, 10 of these transferred patients had their INR dictated as within target. The INRs at the day of transfer were 1.1-3.2, average 2.0 ± 0.6 . Fifteen of the patients had an INR within the Guideline's range of recommendation. Three patients experienced an INR >4.0 during their stay in our hospital and this was probably due to the additive bucolome and low frequency of INR examination. At the time of discharge, the INR of 8 patients still did not reach the Guideline's range of recommendation. Because the date of transfer from an APH to a rehabilitation hospital for patients with stroke is getting shorter than ever, it is possible that patients are now being admitted to the rehabilitation hospital before their anticoagulant therapy has stabilized. It is suggested that doctors in both APHs and rehabilitation hospitals should share information about each patient's anticoagulant therapy and follow the Guidelines. (*Jpn J Rehabil Med* 2005; 42: 772-777)

要 旨：急性期病院から当院への転院時における心原性脳塞栓症患者の抗凝固療法が、脳卒中治療ガイドライン 2004（ガイドライン）の推奨する範囲内にある割合について後ろ向き調査を行った。対象は急性期病院から当院に転院してきた心原性脳塞栓症患者連続 26 例（男性 15 例，女性 11 例，平均年齢 70.3 ± 13.6 歳）である。脳梗塞発症から当院入院までの日数は平均 20.0 ± 14.0 日，転院時の診療情報提供書に急性期病院でのプロトロンビン時間の国際標準比（INR）検査結果が記載されていた割合は 65%（17 例/26 例），急性期病院が INR 目標値を指示してきた割合は 38%（10 例/26 例）にすぎず，この 10 例の指示 INR はガイドラインの推奨とは一致せず患者により異なっていた。当院入院時の INR は 1.1~3.2，平均 2.0 ± 0.6 であり，INR がガイドラインの推奨する範囲内にあったのは 58%（15 例/26 例）であった。当院入院中に INR >4.0 となった患者は 3 例（12%）で，ブコロム併用，INR 検査不足が原因と考えられた。当院退院においても 8 例（33%）ではガイドラインの推奨する目標 INR を外れていた。脳梗塞患者が急性期病院からリハビリテーション（リハ）病院へ転院する時期は今後全国的に早まり，抗凝固療法が安定する前にリハ病院が脳梗塞患者を受け入れる機会が増えることが予想される。そのため急性期病院とリハ病院の医師は，患者の抗凝固療法に関する情報を共有し，抗凝固療法の問題点を把握し，ガイドラインに沿った治療を行う必要がある。（*リハ医学* 2005; 42: 772-777）

2005 年 4 月 1 日受付，2005 年 10 月 3 日受理

^{*1} 熊本機能病院総合リハビリテーション部/〒 860-8518 熊本県熊本市山室 6-8-1

Department of Rehabilitation, Kumamoto Kinou Hospital

^{*2} 熊本市立熊本市民病院神経内科/〒 862-8505 熊本県熊本市湖東 1-1-60

Department of Neurology, Kumamoto City Hospital

Key words: 脳梗塞 (brain infarction), リハビリテーション (rehabilitation), 抗凝固薬 (anticoagulant), 国際標準比 (international normalized ratio: INR)

はじめに

脳梗塞は、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の脳梗塞の4つの臨床病型に分けられる。このうち心原性脳塞栓症は心臓内で形成されたり心臓を経由した栓子が、脳血管を閉塞することで発症し、大きな脳梗塞になりやすく、他の脳梗塞よりも予後不良であることが多い。心原性脳塞栓症の再発を予防するには抗凝固薬ワルファリンが第1選択であるが、ワルファリンには、効果が不十分であると脳梗塞再発、効きすぎると出血の副作用というリスクがある。心原性脳塞栓症患者が急性期病院からリハビリテーション（以下、リハ）病院に転院する際には、ワルファリンが既に処方されていることが多いが、当院がある熊本市内の脳梗塞急性期病院の入院日数は平均17日と報告されており¹⁾、全国平均35日²⁾の半分以下であることから、転院時にはまだ抗凝固作用が安定していない可能性がある。そのため、急性期病院から転院直後の患者の抗凝固作用の推移には特に注意を払っている。しかしこのことは当地域だけの問題ではなく、脳梗塞患者のリハ病院への転院時期が近年全国的に早まってきていることから、今後多くのリハ病院においても直面するであろう問題と思われる。今回、急性期病院から早期に脳梗塞患者が転院してくる当院における抗凝固療法の現状と問題点を調査し報告する。

対象と方法

2004年3月1日から12月31日までの10カ月間に、当院に入院した脳梗塞患者171例のうち、急性期病院で心原性脳塞栓症と診断されワルファリンが処方されている患者、連続26例（男性15例、女性11例、平均年齢70.3±13.6歳）を対象とした。当院に直接入院の患者、ワルファリンが処方されていても急性期病院からの診療情報提供書に脳梗塞臨床病型の記載がなかったり心原性脳塞栓症以外の臨床病型であった患者、心原性脳塞栓症転院患者であってもワルファリンが処方されていない患者は、この検討には含まれていない。方法は表1に示す調査項目について、入院カルテより後ろ向き調査を行った。「脳卒中治療ガイドラ

イン2004」³⁾（以下、ガイドライン）では、弁膜症を伴わない心房細動（NVAF）のある脳梗塞や一過性脳虚血発作（TIA）患者、リウマチ性心臓病や拡張型心筋症などの器質的心疾患を有する患者の再発予防には、ワルファリン治療をプロトロンビン時間から換算した国際標準比（international normalized ratio: INR）2.0～3.0の強さで行うことを推奨しており、特に人工弁を持つ患者ではINR 2.0～3.0以下にならぬようコントロールする必要がある。しかし70歳以上の高齢者ではINR 2.6を超えると出血性合併症が急増するため、70歳以上のNVAFのある脳梗塞やTIA患者では、INR 1.6～2.6が推奨されている³⁾。したがって、今回の調査では年齢が70歳未満の患者と年齢によらず厳密なワルファリンコントロールを要する人工弁置換術後の患者を高用量群（目標INR 2.0～3.0）、年齢が70歳以上の患者（人工弁置換術後の患者を除く）を低用量群（目標INR 1.6～2.6）に分けて検討を行った。統計は、独立した2群の差の検

表1 調査項目

- ① 患者の年齢、当院転院日（脳梗塞発症を第1病日とする）、当院入院期間
- ② 心房細動（af）、狭心症（AP）、糖尿病（DM）、高血圧（HT）、高脂血症（HLP）、卵円孔開存（PFO）、拡張型心筋症（DCM）、ペースメーカー植え込み術後（ペースメーカー）、慢性心不全（CHF）、僧帽弁狭窄症（MS）、僧帽弁閉鎖不全症（MR）、肺高血圧症（PH）などの基礎疾患の有無
- ③ 診療情報提供書におけるINR検査結果記載の有無、INR記載回数、最後のINR検査結果
- ④ 急性期病院からの診療情報提供書にINR目標値記載の有無、目標INR
- ⑤ 当院入院時におけるINR、高用量群でINR 2.0～3.0であった割合、低用量群でINR 1.6～2.6であった割合
- ⑥ 当院入院中のINR検査の最低値と最高値、当院入院中INR>4.0となった患者の臨床経過
- ⑦ 当院入院中の脳梗塞再発と出血合併症の有無
- ⑧ 当院入院中にワルファリンを中止した患者数とその理由
- ⑨ 当院退院時におけるINR、入院時INRと退院時INRの比較
- ⑩ 高用量群と低用量群におけるINR
- ⑪ 当院退院時にガイドライン（文献3）が推奨するINRに達していなかった患者の割合

定には Mann-Whitney's U test を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

心原性脳塞栓症患者 26 例の患者情報を表 2 に示す。脳梗塞発症を第 1 病日とした当院転院日は、6～71 病日、平均 20.0 ± 14.0 病日、中央値 17 病日であった。

心疾患は、心房細動が 19 例、卵円孔開存が 3 例、拡張型心筋症・ペースメーカー植え込み術後・人工弁置換術後・心内血栓がそれぞれ 1 例であった。

当院入院時に診療情報提供書に急性期病院での INR 検査結果が記載されていた回数は、0～9 回、平均 1.6 回、中央値 1 回であり、全く記載されていない患者の割合は 35% (9 例/26 例) であった。

急性期病院が INR 目標値を指示した割合は 38% (10 例/26 例) であった。この 10 例において指示された INR はガイドライン³⁾ の推奨とは一致せず、患者により異なっていた (図)。

当院入院時の INR は $1.1 \sim 3.2$ 、平均 2.0 ± 0.6 、中央値 2.0 であった。入院時に、高用量群でガイドライン³⁾ が推奨する INR $2.0 \sim 3.0$ であった割合は 40% (4 例/10 例)、低用量群でガイドライン³⁾ が推奨する INR $1.6 \sim 2.6$ であった割合は 69% (11 例/16 例) であった (表 3)。したがって転院時 INR がガイドライン³⁾ の推奨する範囲内にあった患者は 58% (15 例/26 例) に過ぎなかった。

当院入院中の INR 検査の最低値と最高値を表 2 に示す。26 例の患者のうち入院中 INR > 4.0 となった

表 2 心原性脳塞栓症患者 26 例の患者情報

	症例	年齢	転院日	入院日数	基礎疾患	前医最終 INR	入院 INR	入院中 INR	INR > 4.0	退院 INR	中止理由
高用量群	1	52	13	35	af	—	1.85	1.79～2.91	—	2.36	—
	2	53	10	86	af, AP, DM, HT	1.53	1.74	1.46～2.44	—	2.12	—
	3	57	23	47	af, HLP	3.85	2.29	1.33～2.29	—	2.02	—
	4	60	12	90	af, HT, HLP	—	2.71	1.77～1.75	—	2.75	—
	5	63	24	114	af, DM	1.07	1.15	1.05～6.42	6.42	2.23	—
	6	54	31	40	PFO	—	1.31	1.13～1.92	—	1.14	—
	7	55	17	17	PFO	1.55	1.35	2.04～3.29	—	1.48	—
	8	30	47	58	DCM, HLP	—	2.10	1.38～2.10	—	1.67	—
	9	68	17	69	ペースメーカー, DM, HLP	0.99	3.06	1.52～3.06	—	1.92	—
	10	78	17	44	人工弁置換術後, CHF, HT	1.81	2.01	1.66～2.04	—	1.69	—
低用量群	11	71	11	15	af, MS, HT	—	1.76	1.61～1.76	—	1.61	—
	12	76	71	78	af, 外減圧術後	2.25	2.32	1.46～2.32	—	1.91	—
	13	76	9	99	af, DM, HT	1.11	1.08	1.08～1.88	—	1.67	—
	14	76	28	100	af, HT	1.59	3.16	1.14～3.18	—	×	胃瘻造設
	15	77	21	30	af, CHF, AP, DM, HT	3.37	2.73	2.59～2.73	—	2.59	—
	16	77	12	88	af, DM	—	2.22	1.67～2.28	—	2.28	—
	17	78	14	119	af, MR, AP	1.85	2.69	1.33～5.83	5.83	1.33	—
	18	79	6	126	af, HT	1.96	2.05	1.37～2.22	—	1.37	—
	19	80	20	91	af, HLP	0.96	2.37	1.54～2.38	—	2.38	—
	20	81	11	23	af, AP, HT, CRF	1.9	2.05	2.05～2.18	—	2.18	—
	21	81	34	50	af	1.61	1.63	1.63～2.98	—	×	下血
	22	84	8	101	af, CHF, HT	1.15	1.16	1.16～2.40	—	2.4	—
	23	84	21	146	af, HT	1.56	1.75	1.25～3.17	—	1.89	—
	24	90	12	83	af, CHF, PH, HT	—	1.96	1.39～3.02	—	2.27	—
	25	76	8	37	PFO, HT	—	1.74	1.22～4.06	4.06	1.4	—
	26	71	22	138	心内血栓, DM, HT	—	2.59	1.87～2.87	—	1.95	—

転院日：脳梗塞発症を第 1 病日とした当院転院日，入院日数：当院入院期間，基礎疾患：略字は表 1 に記載，前医最終 INR：急性期病院からの診療情報提供書に記載された最終 INR 検査結果，入院 INR：当院入院時における INR，入院中 INR：当院入院中の INR 検査における最低値～最高値（当院入院中ワルファリンを中止した患者ではワルファリン内服期間中でのみの結果），INR > 4.0 ：当院入院中 INR > 4.0 となった患者の最高 INR，退院 INR：当院退院時における INR，×：当院入院中にワルファリンを中止した患者，中止理由：ワルファリンを中止した理由

図 急性期病院から指示された目標 INR と転院時 INR
 縦棒線：急性期病院から指示された目標 INR の区間，●：患者の転院時 INR，A～D：急性期病院から INR の指示があった高用量群患者 4 例（症例 8，7，2，10），E：急性期病院から INR の指示がなかった高用量群患者 6 例，F～K：急性期病院から INR の指示があった低用量群患者 6 例（症例 23，13，17，12，14，19），L：急性期病院から INR の指示がなかった低用量群患者 10 例。横実線はガイドライン³⁾が推奨する INR（高用量群で 2.0～3.0，低用量群で 1.6～2.6）

表 3 入院時と退院時における高用量群と低用量群の INR

	INR	入院時	退院時
高用量群 (n=10)	<2.0	5 (例)	5 (例)
	2.0～3.0	4	5
	>3.0	1	0
	最低～最高 平均±標準偏差 中央値	1.2～3.1 2.0±0.6 1.9	1.1～2.8 1.9±0.5 2.0
低用量群 (n=16) [*]	<1.6	2 (例)	3 (例)
	1.6～2.6	11	11
	>2.6	3	0
	最低～最高 平均±標準偏差 中央値	1.1～3.2 2.1±0.6 2.1	1.3～2.6 1.9±0.4 1.9

n：症例数，^{*}：低用量群の症例数は，入院時は 16 例であるが，退院時の症例数は，ワルファリン内服を中止した 2 例を除いた 14 例である。入院時と退院時の欄に記載した整数は INR の値が左欄の範囲にあった患者数 (例)

のは 3 例 (12%) であった。症例 5 はワルファリン 3 錠で転院してきたが，その際の INR は 1.15，その 1 カ月後もワルファリン 3 錠で INR 1.26 のためプロコム (300 mg) 1 錠が追加された。追加 7 日後の INR が 2.41 に上昇したためワルファリンは 2.5 錠に減量されたが，さらにその 7 日後には INR は 6.42 となった。症例 17 は，急性期病院でワルファリン 3 錠が開始され，開始 8 日後にワルファリン 4.5 錠で

INR 1.85 となり，ワルファリン開始 10 日後に当院に転院した。転院時の INR が 2.69 のためワルファリンが 4 錠に減量されたが，その 9 日後の INR は 5.83 となった。症例 25 は，急性期病院からワルファリン 3 錠が処方され転院してきたが，診療情報提供書には，ワルファリン開始日や INR の推移についての記載がなかった。転院時 INR は 1.74 でありワルファリン 3 錠が続行された。その 3 日後の INR が 2.77 であったためワルファリンは 2.5 錠に減量されたが，その 4 日後に INR は 4.06 となった。

入院中の脳梗塞再発はなかった。出血合併症は 1 例 (症例 21) で，転院時から便潜血陽性であり，当院入院中に下血がみられたため紹介元に転院し，大腸癌が発見された。

当院入院中にワルファリンを中止したのは 2 例で，下血の 1 例と胃瘻造設目的で他院に転院した 1 例であった。当院退院時 INR は，ワルファリンを中止した 2 例を除いた 24 例で，1.1～2.8，平均 1.9±0.4，中央値 1.9 であり，INR は当院入院時と退院時の間で有意差を認めなかった。

INR は，入院時・退院時とも，高用量群と低用量群との間で有意差を認めなかった (表 3)。

当院退院時においても高用量群の 5 例 (10 例中) と低用量群の 3 例 (14 例中) では，ガイドライン³⁾の推奨する目標 INR に達していなかった (表 3)。

考 察

ワルファリンは肝臓でビタミン K 依存性凝固因子の産生を阻害することにより抗凝固作用を示す。抗血小板薬が動脈血栓の形成を抑制するのに対して、ワルファリンは血液のうっ滞や凝固系の関与が強い静脈血栓や心内血栓の形成を抑制する働きがあり、心原性脳塞栓症の再発予防に用いられている。しかしワルファリンには、同じ投与量でも患者により薬効が異なる、同じ患者でも食事や薬物の影響を受け薬効が変化しやすい、出血性合併症の副作用があり安全域が狭いという問題点がある。そこでワルファリンを処方する際には、定期的に採血検査を行い、INR をモニターしてワルファリンの投与量を調整する必要がある。

急性期病院では、心原性脳塞栓症患者の再発予防のために、脳梗塞発症後 24 時間経過した時点で X 線コンピュータ断層撮影像 (CT) をとり、出血 (出血性梗塞) がなければヘパリンを持続点滴している。経口的に内服可能になればできるだけ早くワルファリンを開始し、少なくとも 10~14 病日頃までにはワルファリンを治療域までもっていき、ワルファリンが治療域に入った後にヘパリンを中止している⁴⁾。2001 年に発表された脳梗塞急性期医療の実態に関する調査では、急性期病院の脳梗塞患者の平均入院日数は 35.0±33.5 日と報告されている²⁾ ことから、転院時に多くのリハ病院では、ワルファリンのコントロールがついていると考えられる。

しかし、1995 年 5 月からの 1 年間に熊本市内の 3 つの急性期病院に入院した虚血性脳血管障害患者 806 例の検討では、急性期病院の平均入院日数は 17.3±17.4 日 (中央値 14 日) であり、以前の (1995~1997 年) の結果の 31 日より大幅に短縮していたと報告されている¹⁾ ように、熊本市内のリハ病院では、急性期病院からの転院時期が早く、ワルファリンが十分コントロールされる前に転院してくる可能性がある。今回の検討では脳梗塞発症から転院までの日数の中央値は 17 病日であり、急性期病院から当院への転院時に、低用量群で INR 1.6~2.6 であった割合は 69%、高用量群で INR 2.0~3.0 であった割合は 40% にすぎなかった。また転院時の INR が、高用量群と低用量群との間で有意差がなかったことから、高用量群のワルファリンコントロールが弱いと思われた。基本的には「ワルファリンが治療域に入った後にヘパリンを中止

している⁴⁾」とされていることから、ヘパリン点滴が終了してリハ病院に転院する時点では全例 INR は 1.6 以上であるはずであるが、実際には転院時に、特に高用量群でワルファリンが十分効いていないこと、急性期病院の目標 INR がガイドライン³⁾ の推奨域より低い患者がいることには注意を要する。

また、リハ病院でワルファリンコントロールを安全に行うためには、急性期病院でワルファリンが、いつ、何錠で開始されたのか、その後のワルファリン錠数と INR 検査結果に関する詳細な情報が、急性期病院から申し送られる必要があるが、INR の結果が 1 回分だけでも記載されていた割合は 2002 年の検討では 64.2%⁵⁾、2004 年の今回の検討でも 65% と、現状は未だ満足できるレベルにはない。また目標 INR を指示している情報提供書の割合も 38% に留まった。これらの問題点については、今後急性期病院に改善を働きかける必要性を感じている。

一方、当院退院時の INR も、高用量群と低用量群との間で有意差がなく、8 例 (33%) ではガイドライン³⁾ の推奨する治療域に達していなかった。当院退院時においても高用量群のワルファリンコントロールが弱いまま、という結果になった理由は明らかではないが、筆者ら当院の医師は、今後ガイドライン³⁾ に従い厳密なワルファリンコントロールを行う必要があると思われた。

金藤らは脳梗塞発症時にワルファリンを服用していた脳塞栓症 55 例、脳血栓症 24 例について発症前の INR の推移を検討し、脳塞栓症の全例で発症前の INR が 6 カ月前から 2 週間前までは 2.0 前後で推移していたが、1 週間前に急激に 1.55 へ低下していたことから、ワルファリンコントロール不良が 1 週間ほど持続すると脳塞栓症を発症する可能性がある⁶⁾ と発表している⁶⁾。当院入院時に INR < 1.6 であった患者の割合が 19% (5 例/26 例)、退院時に INR < 1.6 であった割合が 21% (5 例/24 例) という結果 (表 2) は、当院入院中の脳梗塞再発を今回の 26 例では認めなかったものの、その危険性ははらんでいる。

ワルファリンの添付文書には、INR < 2 で脳梗塞・血栓の頻度大、INR > 2.8 で出血のリスクが増え、INR > 4 では出血の危険ありと記載されている。今回の検討では当院入院中 INR > 4 となった患者が 3 例 (12%) 存在した。プロコーム 300 mg は 4 錠以上のワルファリンが必要な場合に併用すると、ワルファリ

ン必要量を1/3～1/5に減量できると報告されている⁷⁾。したがって症例5はプロクロムを併用する際にワルファリンの減量と頻回のINR検査が必要であった。症例17では、ワルファリン開始から日が浅い患者では、転院後しばらくは頻回にINR検査を行いINRの変動に注意する必要がある。症例25では転院後数日ごとに検査を行っていたが、急性期病院からINRに関する情報がなかった点が問題と思われた。3例とも出血の副作用はなかったものの、反省点を今後の診療に生かす必要がある。

廃用症候群の予防、リハの効果、医療経済の面などから脳梗塞患者の転院時期は、近年早まってきている。そのためワルファリンコントロールが十分できていない脳梗塞患者をリハ病院が受け入れ、ワルファリンコントロールを行うことは、熊本市内のリハ病院に限らず、全国のリハ病院が今後直面する問題だと思われる。その際には、リハ科医師は急性期病院と情報を共有し、ガイドラインに沿った抗凝固療法を行う必要がある。脳梗塞発症早期に急性期病院からの転院を受け入れている当院における抗凝固療法の現状と問題点に関する今回の調査報告は、他地域のリハ科医師にと

っても参考になることが期待される。

文 献

- 1) 平野照之, 橋本洋一郎, 米原敏郎, 徳永 誠, 内野 誠: 地域完結型脳卒中診療態勢—熊本市神経内科関連3施設の虚血性脳血管障害診療状況—. 脳卒中 2002; **24**: 201-207
- 2) 山口武典: 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成12年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書. 国立循環器病センター, 大阪, 2001; pp 12-18
- 3) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信: 脳卒中治療ガイドライン 2004. 協和企画, 東京, 2004; pp 81-85
- 4) 橋本洋一郎, 寺崎修司: 心原性脳塞栓症. 脳梗塞の診断と治療 (橋本洋一郎 編). 診療新社, 大阪, 1999; pp 77-87
- 5) 徳永 誠, 渡邊 進, 桂 賢一, 橋本洋一郎, 中西亮二, 山永裕明: 急性期病院から回復期リハビリテーション病院に転院した脳梗塞患者の診療情報提供書の検討—熊本市近郊における実態報告—. リハ医学 2005; **42**: 50-57
- 6) 金藤公人, 衣川秀一, 柳本昌子, 澤田 徹, 成富博章, 寺谷禎真, 山口武典: ワルファリン療法中の脳梗塞発症の要因—主としてコントロール程度, 持続時期との関係—(抄). 脳卒中 1997; **19**: 504
- 7) 齋藤英彦: 抗血栓薬の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1995; pp 128