<シンポジウムⅢ>

抗血栓療法中に発症した脳出血の臨床的特徴：多施設共同

後ろ向き研究（循環器病研究委託費 15 公-1）

豊田 一則¹⁾ 矢坂 正弘²⁾ 長田 乾³⁾ 長尾 毅彦⁴⁾
 坂本 知浩⁵⁾ 後藤 淳⁶⁾ 山本 正博⁷⁾ 内山真一郎⁸⁾
 是恒 之宏⁹⁾ 岩出 和徳¹⁰⁾ 高橋 淳¹¹⁾ 峰松 一夫¹⁾

¹⁾国立循環器病センター内科脳血管部門, ²⁾国立病院機構九州医療センター脳血管内科,

³⁾秋田県立脳血管研究センター神経内科, ⁴⁾東京都立荏原病院神経内科,

⁵⁾熊本大学大学院循環器病態学, ⁶⁾国立病院機構埼玉病院神経内科,

⁷⁾横浜市立脳血管医療センター神経内科, ⁸⁾東京女子医科大学神経内科,

⁹⁾国立病院機構大阪医療センター臨床研究部, ¹⁰⁾国立病院機構横浜医療センター循環器科,

¹¹⁾国立循環器病センター脳神経外科

Key words: 出血性脳卒中, 抗血小板療法, アスピリン, 抗凝固療法, ワルファリン
 (脳卒中 28:539—543, 2006)

緒 言

脳卒中や不整脈, 心臓疾患などの各種循環器疾患への急性期治療および一次・二次予防としての抗凝固療法や抗血小板療法の有効性が, 近年の大規模臨床研究で次々と証明されるにつれ, これらの抗血栓薬を服用する患者が増加している。抗血栓療法の重要な問題点は出血性合併症の増加あり, 特に頭蓋内出血の発症は患者の生命予後・機能予後を悪化させる。これらを予知・予防し, 適切な治療を行うには, 全国多施設共同での詳細な調査と介入試験とが必要と考えられる。

われわれは循環器病研究委託費 15 公-1 班（主任研究者：峰松一夫）において, ①「抗血栓療法中に発生する出血性合併症, 特に頭蓋内出血の実体と対策に関する研究」, ②「心臓弁手術後に発症する高次脳機能異常の発生メカニズムと理想的な抗凝固療法の確立に関する研究」, および③「ヘパリン起因性血小板減少症の実体と対策に関する研究」の各項目に対して 3 つの分担班構成で多施設共同研究を行い, 各々の発生頻度, 病態, 関連因子を解明し, 有効かつ安全な抗血栓療法の確立に寄与することをめざした。第①班では, 抗血栓療法中の脳出血を含む出血性合併症の頻度, 危険因子および出血性合併症急性期の至適な治療方針を解明

するため, 多施設共同の後ろ向きおよび前向き調査を企画した。ここでは後ろ向き調査, およびそれより派生した分担研究の成績を報告する。

方 法

研究班に所属する 11 施設において, 2002 年と 2003 年に発症 7 日以内に入院した脳出血全例と, 1999 年から 2001 年までに抗血栓薬療法中に発症し 7 日以内に入院した脳出血症例（施設によっては 1999 年から 2003 年までの脳出血全例）を対象とした。本研究の開始に先立ち, 文部科学省ならびに厚生労働省「疫学研究の倫理指針（平成 14 年 6 月 17 日版）」に従い, 各参加施設の倫理委員会で本研究計画に関する審査を受け, 承認を得た。本人または代諾者より研究協力に関する文書同意を得た患者について, その背景因子や脳出血の性状などを, 統一の調査用紙を用いて後ろ向きに登録し, 解析した。

結 果

947 例（男性 60.2%, 年齢 67 ± 13 歳）を最終解析の対象とした。対象患者の背景因子と併存・既往疾患を表 1 に示す。抗血栓治療中の脳出血発症例は脳出血全体の 31.6%（2002 年と 2003 年に限れば 25%）を占め

表 1 対象患者の背景因子と併存・既往疾患

高血圧	81.5% (n = 934)
糖尿病	23.2% (n = 930)
高コレステロール血症	24.9% (n = 912)
低コレステロール血症	4.2% (n = 833)
喫煙	あり 25.3% なし 55.1% 既往 19.5% (n = 906)
飲酒	≥ 2 合/日 15.5% < 2 合/日 30.2% なし 48.9% 既往 5.4% (n = 903)
症候性脳出血	10.2% (n = 929)
症候性脳梗塞	22.7% (n = 927)
心臓病	21.0% (n = 919) 心房細動 76 例 (8.3%), 虚血性心臓病 37 例 (4.0%)
肝臓病	9.2% (n = 845) 活動性肝炎 62 例 (7.3%), 肝硬変 16 例 (1.9%)

() 内の数字は、当該データに欠損のなかった症例数 (母数) を示す。

図 1 脳出血患者における発症前抗血栓薬服用の頻度

(a) 全例

(b) 抗血小板薬服用患者の薬剤の内訳

(c) 抗血小板薬・ワルファリン併用患者の抗血小板薬の内訳

た。抗血栓薬の内訳は、抗血小板薬 20.7%, ワルファリン 8.1%, 両者の併用 2.5%, 血栓溶解薬 0.3% であった (図 1)。抗血小板薬の内容は、アスピリン 64.0%, チクロピジン 23.5%, シロスタゾールその他単剤 4.5%, 二剤併用 9.0% であった。ワルファリン服用中発症の脳出血患者では、入院直後の PT-INR 2.0~3.0 が 31%, 3.0 以上が 19% を占めた。抗血栓療法中発症脳出血患者の血腫部位は、視床 30%, 被殻 (混合型を含む) 30%,

皮質下 17%, 小脳 9%, 脳幹 7%, 多発その他 7% で、他の脳出血患者 (各々 30, 34, 16, 5, 8, 7%) に比べ小脳出血が有意に多かった ($p=0.046$, 図 2)。また抗血栓治療中発症脳出血患者は高齢で、男性、糖尿病、脳梗塞の既往、心疾患の既往が多かった (表 2)。入院約 24 時間後に CT 撮影の再検を行えた 830 例での検討では、抗血栓療法中発症脳出血患者が他の患者に比べて、40% 以上も血腫量が増大していた患者が多かつ

図2 発症前抗血栓療法の有無と脳出血部位

表2 発症前抗血栓療法の有無と背景因子の比較

	抗血栓療法あり	抗血栓療法なし	P-value
年齢 (歳)	71 ± 10	65 ± 13	< 0.0001
男性	70%	56%	0.0001
糖尿病	28%	22%	0.045
脳梗塞の既往	62%	8%	< 0.0001
心疾患の既往	50%	9%	< 0.0001

た (19.0% 対 11.4%, $p=0.0043$, 図3)。

この後ろ向き研究より派生したいくつかの分担研究が、各参加施設で行われた。ここでは、既に論文として発表された4つの研究の要旨を、簡単に説明する。

Yasaka ら¹⁾はワルファリン内服中に脳出血などの重篤な出血性合併症を起こした17例を対象に、ワルファリン効果を急速に中和するための乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤 (第II, VII, X因子を含む) の有用性を検討した。第IX因子複合体製剤の単独投与によって、血液中の各種凝固因子濃度は急速に上昇し、プロトロンビン時間 (prothrombin time: PT) の国際標準比 (international normalized ratio: INR) は急速に低下するが、その中和効果は半日以内に減弱した。一方、第IX因子複合体製剤にビタミンKを併用すると、中和効果は長時間保たれた。第IX因子複合体製剤の至適投与量については、PT-INR 5.0未満の場合には500単位、5.0以上の場合には1,000単位の投与が適切であることを明らかにした²⁾。これらの成績は、日本循環器学会「抗血小板、抗凝固療法に関するガイドライン」³⁾

図3 発症前抗血栓療法の有無と入院翌日のCTにおける血腫増大 (40%以上の血腫量増大)

において急性期脳出血の治療法として掲載されている。

Toyoda ら⁴⁾は発症24時間以内に入院した脳出血251例を対象に、抗血小板薬服用と入院時重症度および発症翌日までの予後を調べた。抗血小板薬は入院時の血腫量やNIH Stroke Scaleスコア高値には独立して寄与しなかったが、入院翌日までの血腫増大や血腫除去手術施行に独立して寄与していた。入院翌日までの血腫増大、血腫除去手術施行、ないし早期死亡を「早期増悪」と定義すると、抗血小板薬服用は早期増悪例を7.5倍 (95% CI 2.46~22.5) も増やすことが判明した。同じく発症3日以内の脳出血327例を対象として小脳出血と他部位の脳出血の背景因子を比べると、

PT-INR が 1.5 を超えるワルファリン治療や入院時高血糖が小脳出血発症と強い相関を示した⁵⁾。

考 察

今回の多施設共同後ろ向き研究では、抗血栓療法中の脳出血発症患者が脳出血患者全体の約 3 割を占め、同療法の契機である動脈硬化性疾患や危険因子の合併頻度が高く、血腫増大も高率に起こった。高齢化や生活習慣の変化とともに、血栓塞栓症の発症が増加している現在、抗凝固薬や抗血小板薬は、虚血性脳血管障害を含む循環器病の一次・二次予防としてもはや欠くことは出来ない。これらの薬による出血性合併症を減らすためには、疾患や個々の患者に応じた適切な内容の抗血栓薬を適切な用量で用いる、テーラーメイドの治療が必要かもしれない。また抗血栓薬服用患者に生じた脳出血に対して、より適切な治療法が開発・整備されなければならない。

循環器病研究委託費 15 公-1 班研究では、前向き他施設共同研究も企画し、各種抗血栓療法患者の出血性合併症や血栓塞栓症の発症率を調べた。既に症例登録と追跡調査を終え、最終解析を急いでいるところであ

る。これらの研究成果が、なお発症頻度の高いわが国の脳出血診療の進歩に少しでも貢献できることを、祈念する。

文 献

- 1) Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, et al: Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 108: 25—30, 2003
- 2) Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, et al: Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 115: 455—459, 2005
- 3) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003 年度合同研究班報告) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. *Circ J* 68 Suppl IV: 1153—1230, 2004
- 4) Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, et al: Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 65: 1000—1004, 2005
- 5) Toyoda K, Okada Y, Ibayashi S, et al: Antithrombotic therapy and predilection for cerebellar hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 23, 109—116, 2007

Abstract

Clinical features of intracerebral hemorrhage during antithrombotic therapy : retrospective multicenter observational study (Research Grant for Cardiovascular Diseases (15C-1) from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare)

Kazunori Toyoda, M.D.¹⁾, Masahiro Yasaka, M.D.²⁾, Ken Nagata, M.D.³⁾, Takehiko Nagao, M.D.⁴⁾,
Tomohiro Sakamoto, M.D.⁵⁾, Jun Gotoh, M.D.⁶⁾, Masahiro Yamamoto, M.D.⁷⁾,
Shinichiro Uchiyama, M.D.⁸⁾, Yukihiro Koretsune, M.D.⁹⁾,
Kazunori Iwade, M.D.¹⁰⁾, Jun Takahashi, M.D.¹¹⁾
and Kazuo Minematsu, M.D.¹⁾

¹⁾Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center

²⁾Department of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

³⁾Department of Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels

⁴⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital

⁵⁾Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

⁶⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Saitama Hospital

⁷⁾Department of Neurology, Yokohama City Brain and Stroke Center

⁸⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

⁹⁾Clinical Research Institute, National Hospital Organization Osaka Medical Center

¹⁰⁾Department of Cardiology, National Hospital Organization, Yokohama Medical Center

¹¹⁾Department of Neurosurgery, National Cardiovascular Center

To determine clinical features of Japanese patients who developed intracerebral hemorrhage (ICH) while receiving antithrombotic agents, we performed a retrospective study based on the medical records of 947 patients with nontraumatic ICH from 11 institutes between 1999 and 2003. On the treatment with antithrombotic therapy were 31.6% of the patients (20.7% of patients taking antiplatelets, 8.1% taking warfarin, and 2.5% taking both). The proportion of cerebellar hemorrhage to total ICH increased from 5% of the patients without antithrombotics to 9% of those on antithrombotic therapy ($p = 0.046$). Advanced age ($p < 0.0001$), male gender ($p = 0.0001$), diabetes mellitus ($p = 0.045$), history of ischemic stroke ($p < 0.0001$), heart diseases ($p < 0.0001$), and hematoma growth on computed tomography during the initial 24 hours ($p = 0.0043$) were more frequent in ICH patients taking antithrombotic agents than in the others.

(Jpn J Stroke 28 : 539—543, 2006)

Key words : hemorrhagic stroke, antiplatelet therapy, aspirin, anticoagulation, warfarin