急性期脳梗塞患者におけるアルガトロバン投与中の症状悪化と投与方法の関連性についての検討

須永登美子,^{*,a,b} 東野真弓,^{a,b} 木村綾沙,^c 馬場康彦,^d
谷岡利裕,^c 渡邊 徹,^{a,b} 佐々木忠徳^a

**Examination of the Relationship between Worse Symptom and Differences Route
during Administration of Argatroban in Acute Ischemic Stroke Patients**

Tomiko Sunaga,^{*,a,b} Mayumi Higashino,^{a,b} Ayasa Kimura,^c Yasuhiko Baba,^d
Toshihiro Tanioka,^c Toru Watanabe,^{a,b} and Tadanori Sasaki^a

^aDepartment of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University; 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan; ^bDepartment of Pharmacy, Showa University Fujigaoka Hospital; 1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama 227-8501, Japan; ^cDepartment of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, Division of Physiology and Pathology, School of Pharmacy, Showa University; 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan; and ^dDepartment of Neurology, Showa University Fujigaoka Hospital; 1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama 227-8501, Japan.

(Received April 6, 2020; Accepted August 4, 2020)

The treatment of acute ischemic stroke usually involves argatroban administration by continuous infusion for 2 d and by intravenous infusion twice a day for 5 d after that. However, the appropriate dose of argatroban to be administered is not clear. Therefore, no studies have been reported a comparison of intravenous and continuous argatroban infusion after day 3 for acute ischemic stroke patients. We aimed to identify the connection between differences in argatroban administration and worsening of symptoms after day 3 in ischemic stroke patients. We retrospectively evaluated the data of 107 ischemic stroke patients who received treatment with argatroban. The study endpoint was defined as the worsening of symptoms from days 3 to 7. Logistic regression analysis was used to determine the risk factors that were significantly associated with worsening of symptoms. Patients were administered argatroban, with rates of 72.0%, and 28.0% for continuous, and intravenous infusion, respectively. A total of 10 (9.3%) patients experienced worsening of symptoms. In the single logistic regression analysis, carotid stenosis [non-adjusted odds ratio (OR) 5.775, 95% confidence interval (CI) 1.486–22.442, $p = 0.011$] was only significantly associated with worsening of symptoms. Worsening of symptoms was not related to either intravenous or continuous infusion group (16.7% vs. 6.5%, $p = 0.104$). Bleeding was also not associated with either group (6.7% vs. 3.9%, $p = 0.618$). We suggest that the differences in the mode of argatroban administration were not related to the worsening of symptoms in ischemic stroke patients. We also found that safety was equivalent regardless of the administration route.

Key words—argatroban; ischemic stroke; continuous infusion; worsening of symptom; bleeding; risk factor

緒 言

脳血管疾患の1年間の死亡数は10万8165人で、悪性新生物、心疾患（高血圧を除く）につぐ国内全死因の第3位を占めており、その約55%が脳梗塞/transient ischemic attack（TIA）で占めている。¹⁾特に、日本脳卒中データバンク報告書2019年によると脳梗塞/TAIの増加が顕著となっている。²⁾また、「国民生活基礎調査」の介護が必要となった主

な原因は、男性においては脳血管疾患が25.7%と最も多く、社会的、経済的に国民全体に大きな影響を及ぼす疾患である。³⁾現在、日本脳卒中学会と日本循環器学会の連携の下、健康長寿を達成するために「脳卒中と循環器病克服5か年計画」が2016年に公開され、国として取り組んでいる問題である。

急性期脳梗塞における薬物療法はその脳梗塞病態や発症時間によって、脳保護薬、抗血小板薬、抗凝固薬、抗脳浮腫薬等が使い分けられる。抗血栓療法としては、抗血小板薬のオザグレルナトリウム、アスピリン、抗凝固薬のアルガトロバン、ヘパリンが一般的に使用される。脳卒中ガイドライン2015によるとアテローム性脳梗塞では、急性期抗凝固療法

^a昭和大学薬学部病院薬剤学講座、^b昭和大学藤が丘病院薬剤部、^c昭和大学薬学部基礎医療薬学講座生理・病態学部門、^d昭和大学藤が丘病院脳神経内科

*e-mail: tomiko-s@cmed.showa-u.ac.jp

として 48 時間以内であれば、アルガトロバンを使用することが推奨されている。⁴⁾ アルガトロバンは国内で開発されたアンチトロンビンⅢ非依存的に抗凝固作用を有する選択的な合成抗トロンビン阻害薬である。⁵⁾ 本剤は発症 48 時間以内の脳血栓症（特に皮質梗塞）に有用であり、出血性合併症が少ないと報告されている。^{6,7)} 特に、プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験では、発症 48 時間以内の急性期脳血栓症（ラクナ梗塞を除く）において神経症状の改善（アルガトロバン群で 54.2%，プラセボ群で 23.7%），出血合併症が少ないことが報告されている。⁶⁾

急性期脳梗塞治療におけるアルガトロバンは通常添付文書に基づいた使用法であれば、使用開始 2 日間は 60 mg を 24 時間かけて持続点滴静注し、3 日目以降は 1 日 2 回 1 回 10 mg を点滴静注されるものである。しかし、実臨床におけるアルガトロバンの用法用量は様々であり、5 日目に持続点滴から切り替えた後に神経症状が悪化するという報告⁸⁾がある一方で、7 日間持続点滴静注にて症状が著明に改善した報告もされている。⁹⁾ また、持続点滴についてはアテローム性血栓性脳梗塞の発症後のトロンビン産生が有意に抑制されたという見解もある。¹⁰⁾ このように、アルガトロバンにおける用法用量については様々な報告がされている。しかしながら、これまで従来通り 3 日目以降点滴静注をした場合と持続点滴を継続した場合を比較検討した報告はない。

そこで、本研究では、急性期脳梗塞で入院し、アルガトロバンを投与した患者を対象に、添付文書に従って 3 日目以降点滴静注した場合と持続点滴を継続した場合のその後の症状悪化の有無や出血事象を調査し、アルガトロバンの投与方法と症状悪化の関連性について検討することを目的とした。

方 法

1. 対象患者 2015 年 1 月から 2018 年 12 月に昭和大学藤が丘病院に入院し、アルガトロバンを投与したアテローム性脳梗塞患者 107 名を対象とした。除外基準は、該当検査値の不実施でデータが不十分であった患者とした。

2. 治療 アルガトロバンによる治療は、以下のように定義した。添付文書に沿った投与群（normal group）は、はじめの 2 日間は 1 日 60 mg を 24

時間かけて持続点滴静注し、その後 5 日間は 1 回 10 mg を 1 日朝夕 2 回、1 回 3 時間かけて点滴静注した。持続点滴静注投与群（continuous infusion group）は、はじめの 2 日間は 1 日 60 mg を 24 時間かけて持続点滴静注し、その後も 1 日 60 mg 以内の用量を 24 時間かけて持続点滴を継続して投与した。

3. 調査項目 調査項目は、アルガトロバン投与方法、年齢、性別、body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、既往歴の有無（糖尿病、高血圧、脂質異常症、心房細動、脳梗塞、腎機能低下、頸動脈狭窄）、branch atheromatous disease (BAD) 疑い、投与 7 日目までの症状悪化の有無、薬歴 [抗凝固薬、利尿薬、Ca 拮抗薬、angiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬/angiotensin II receptor blocker (ARB)、スタチン、抗血小板薬]、入院時の臨床検査値 [white blood cell (WBC)、hemoglobin (Hb)、platelet (PLT)、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、creatinine (Cre)、estimated glomerular filtration rate (eGFR)]、入院時の Glasgow Coma Scale (GCS) とした。また、tissue plasminogen activator (t-PA) の投与の有無、血栓回収療法の有無、入院中に使用した薬剤（エダラボン、グリセオール、低分子デキストラン）、入院開始 3 日目までの抗血小板薬の使用法（アスピリン単独、クロピドグレル単独、シロスタゾール単独、アスピリン＋クロピドグレル、アスピリン＋シロスタゾール、クロピドグレル＋シロスタゾール）を調査した。

4. エンドポイント アルガトロバン投与 3 日目から投与 7 日目における症状悪化の有無とした。本研究においてアルガトロバンの投与方法は初日、2 日目は全例同じである。また、添付文書通りに投与した場合、最終投与日は 7 日目に該当する。アルガトロバンの半期は約 40 分と短いため、最終投与日までにおける症状の悪化の有無を調査した。

症状悪化の判定は、医師が画像診断を行い診療録に症状悪化を記載した“梗塞巣の拡大”や“患者の麻痺症状又は脳卒中重症度評価スケールである National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) の悪化”の有無とし、調査を行った。また、出血の判定は、医師が診療録に出血発現を記載した内容の有

Table 1. Patient Characteristics ($n = 107$)

Variables	total ($n = 107$) mean $\pm$ S.D.	normal group ($n = 30$) median (interquartile range) or mean $\pm$ S.D.	ci group ($n = 77$) median (interquartile range) or mean $\pm$ S.D.	p -value
Age, years	73.5 $\pm$ 12.0	74.5 (68.0–81.0)	75.0 (68.0–82.0)	0.781
Sex, n (%)				0.559
Male	74 (69.2)	22 (73.3)	52 (67.5)	
Female	33 (30.8)	8 (26.7)	25 (32.5)	
BMI (kg/m ²)	22.7 $\pm$ 3.2	22.9 (20.3–24.5)	22.2 (20.7–23.9)	0.670
SBP (mmHg) at admission	163.1 $\pm$ 27.6	156.0 $\pm$ 25.6	165.8 $\pm$ 28.0	0.099
DBP (mmHg) at admission	85.6 $\pm$ 15.6	80.0 (74.0–97.0)	84.0 (75.0–99.0)	0.328
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.9 $\pm$ 2.3	6.9 (5.8–8.5)	6.2 (5.1–7.7)	0.091
Hb (g/dL)	13.6 $\pm$ 2.1	13.6 (11.9–14.9)	13.9 (13.0–14.8)	0.517
PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	21.1 $\pm$ 5.6	22.3 (19.0–24.9)	20.1 (16.8–23.7)	0.204
Cre (mg/mL)	1.0 $\pm$ 0.8	0.90 (0.68–1.11)	0.78 (0.63–0.95)	0.063
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	67.8 $\pm$ 25.4	62.4 $\pm$ 21.6	69.8 $\pm$ 26.5	0.179
AST (IU/L)	25.3 $\pm$ 15.9	22.0 (16.0–28.0)	23.0 (17.0–28.0)	0.537
ALT (IU/L)	20.1 $\pm$ 14.1	18.0 (11.0–22.0)	17.0 (13.0–22.0)	0.546
GCS at admission				0.266
15 points	92 (86.0)	24 (80.0)	68 (88.3)	
< 15 points	15 (14.0)	6 (20.0)	9 (11.7)	
Medical history, n (%)				
Diabetes mellitus	42 (39.3)	9 (30.0)	33 (42.9)	0.221
Hypertension	77 (72.0)	20 (66.7)	57 (74.0)	0.447
Hyperlipidemia	45 (42.1)	12 (40.0)	33 (42.9)	0.489
Atrial fibrillation	12 (11.2)	5 (16.7)	7 (9.1)	0.265
Stroke	27 (25.2)	9 (30.0)	18 (23.4)	0.479
Poor renal function	17 (15.9)	8 (26.7)	16 (20.8)	0.057
Carotid stenosis	26 (24.3)	10 (33.3)	16 (20.8)	0.174
Branch atheromatous disease suspect	34 (31.8)	8 (26.7)	26 (33.8)	0.479
Drugs history, n (%)				
Anticoagulant	6 (5.6)	3 (10.0)	3 (3.9)	0.348
Diuretic	14 (13.1)	4 (13.3)	10 (13.0)	< 1.000
Calcium antagonist	45 (42.1)	15 (50.0)	30 (39.0)	0.236
ACE inhibitor/ARB	43 (40.2)	13 (43.3)	30 (39.0)	0.583
Statin	29 (27.1)	8 (26.7)	21 (27.3)	0.949
Antiplatelet drug	36 (33.6)	11 (36.7)	25 (32.5)	0.608

ci: continuous infusion, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, PLT: platelet, Cre: creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GCS: Glasgow Coma Scale, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARB: angiotensin II receptor blocker.

無とし、同様に調査を行った。

本症例の多くは Stroke Care Unit で管理されているため、症状悪化や出血における画像評価、観察項目や観察タイミングのばらつきは少ないという前提で調査している。

5. 統計解析 アルガトロバンを投与した急性期脳梗塞患者において、投与3日目から投与7日目までの症状悪化の有無を調査し、2群 (normal group vs. continuous infusion group) に層別化し、

比較検討した。2群間の比較は χ^2 検定又は t 検定を用いた。期待度数が5%未満の場合は、Fisherの直接確立検定を行った。また、正規性は Shapiro-wilk 検定で確認し、非正規分布を示したデータに関しては Mann-Whitney U 検定を用いた。また、単ロジスティック回帰分析 (強制投入法) にて症状悪化に対する寄与度 (非調整 odds ratio; 非調整 OR) 及びその95%信頼区間 (confidence interval; CI) を算出した。本研究は、両側検定 < 0.05 を統計学的

有意とみなした。解析ソフトは IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM) を使用した。

6. 倫理的事項 本研究は、昭和大学藤が丘病院臨床試験審査委員会の承認を得ている（承認番号：F2017C46）。

結 果

1. 患者背景 対象となった 107 人の患者背景を Table 1 に示す。107 例のうち、normal group が 30 例、continuous infusion group が 77 例であった。入院時 GCS が最軽症 15 点の患者は 92 例 (86.0%) であった。平均年齢は 73.5 ± 12.0 歳、男女比は男性 74 例 (69.2%)、女性 33 例 (30.8%) と男性の割合が多かった。Normal group と continuous infusion group を比較した結果、患者背景の入院時情報、既往歴、薬歴、臨床検査値において、いずれの項目においても両群間で有意差は認められなかった。

症状の悪化がなかった患者において normal group と continuous infusion group を比較した結果、唯一、CKD ありの患者は添付文書通りに使用している割合が高かった (28% vs. 11.1%; $p=0.044$)。一方、症状の悪化が認められ患者においては、normal group と continuous infusion group の間に明らかな違いは認められなかった。

2. 入院後の使用薬剤状況 入院後の使用薬剤状況を Table 2 に示す。入院後使用した薬剤においては、t-PA 2.8%、エダラボン 70.1%、低分子デキスラン 34.6% であった。また、抗血小板薬の使用はアスピリン＋クロピドグレルの抗血小板薬 2 剤併用療法 (dual antiplatelet therapy; DAPT) が 52.3% と最も多かった。抗血小板薬の単剤使用患者は、心房細動の既往があり抗凝固薬を内服している患者がほとんどであった。

3. 症状悪化に対する単変量解析と非調整 OR 症状悪化については、ありの患者が 10 例、なしの患者が 97 例であった。アテローム性脳梗塞患者の入院後症状悪化に関連する因子を Table 3 に示す。頸動脈狭窄の既往がある患者において、症状悪化の割合が有意に高率であった (60.0% vs. 20.6%, $p=0.013$)。また、入院前に ACE 阻害薬又は ARB を使用していた患者は、症状悪化の割合が有意に高率であった (70.0% vs. 37.1%, $p=0.046$)。一方で、

Table 2. Medication after Admission ($n=107$)

	total $n=107$	normal group $n=30$	ci group $n=77$
Thrombus collection therapy, n (%)	0	0	0
Tissue plasminogen activator, n (%)	3 (2.8)	0	3 (3.9)
Drugs at admission, n (%)			
Edaravone	75 (70.1)	21 (70.0)	54 (70.1)
Glyceol	5 (4.7)	0	5 (6.5)
Low molecular dextran	37 (34.6)	12 (40.0)	25 (32.5)
Antiplatelet drugs from admission to day 3, n (%)			
Aspirin	18 (16.8)	5 (16.7)	13 (16.9)
Clopidogrel	2 (1.9)	0	2 (2.6)
Cilostazol	4 (3.7)	1 (3.3)	3 (3.9)
Aspirin + Clopidogrel	56 (52.3)	15 (50.0)	41 (53.2)
Aspirin + Cilostazol	12 (11.2)	3 (10.0)	9 (11.7)
Clopidogrel + Cilostazol	10 (9.3)	5 (16.7)	5 (6.5)

ci: continuous infusion.

年齢や性別、既往歴、臨床検査値において有意差は認められなかった。

単ロジスティック回帰分析の結果、症状悪化に寄与する有意な因子として、唯一、頸動脈狭窄が抽出された (非調整 OR 5.775; 95%CI 1.486–22.442, $p=0.011$, Table 4)。

4. アルガトロバン投与方法の違いによる有効性と安全性 アルガトロバン投与方法において、normal group と continuous infusion group において両群間で症状悪化の有意差は認められなかった (16.7% vs. 6.5%; $p=0.104$, Table 5)。また、出血事象においても、normal group は 2 例 (6.7%)、continuous infusion group は 3 例 (3.9%) で、いずれも有意差は認められなかった ($p=0.618$)。

考 察

本研究において、急性期脳梗塞患者に対するアルガトロバンの使用方法は、normal group と continuous infusion group を比較した結果、患者背景・薬歴の各項目に関連性は認められなかった。また、脳梗塞の症状悪化や出血の有害事象においてもアルガトロバンの投与方法との関連性は認められなかった。そのため、いずれの投与方法で治療を行った場合も安全性は担保されていることが示唆された。

本研究においては、どちらの投与方法が有益であるかについては結果を示すことはできなかったが、

Table 3. Univariate Analysis of the Risk Factors for Worsening of Symptoms

Variables	worse group (<i>n</i> = 10)	no change group (<i>n</i> = 97)	<i>p</i> -value
	median (interquartile range) or mean $\pm$ S.D.	median (interquartile range) or mean $\pm$ S.D.	
Age, years	73.0 (65.0–78.0)	75.0 (69.0–81.0)	0.720
Sex, <i>n</i> (%)			0.710
Male	8 (80.0)	66 (68.0)	
Female	2 (20.0)	31 (32.0)	
BMI (kg/m ²)	21.5 (20.3–28.2)	23.2 (20.3–24.1)	0.528
SBP (mmHg) at admission	156.9 $\pm$ 30.2	163.7 $\pm$ 27.4	0.461
DBP (mmHg) at admission	70.0 (68.0–84.0)	80.0 (77.0–97.0)	0.301
WBC (/ μ L)	6.3 (5.4–7.4)	7.0 (5.9–8.5)	0.435
Hb (g/dL)	14.0 (13.4–14.7)	13.4 (11.9–14.9)	0.902
PLT ($\times 10^4$ / μ L)	21.7 (17.2–26.4)	22.3 (19.2–24.7)	0.634
Cre (mg/mL)	0.91 (0.85–1.02)	0.88 (0.68–1.11)	0.096
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	56.3 $\pm$ 19.3	69.0 $\pm$ 25.7	0.134
AST (IU/L)	26.0 (26.0–30.0)	21.0 (16.0–26.0)	0.164
ALT (IU/L)	22.0 (12.0–26.0)	18.0 (11.0–21.0)	0.940
Route, <i>n</i> (%)			0.104
Normal	5 (50.0)	25 (25.8)	
Continuous infusion	5 (50.0)	72 (74.2)	
GCS at admission, <i>n</i> (%)			< 1.000
15 points	9 (90.0)	83 (85.6)	
< 15 points	1 (10.0)	14 (14.4)	
Medical history, <i>n</i> (%)			
Diabetes mellitus	4 (40.0)	38 (39.2)	< 1.000
Hypertension	7 (70.0)	70 (72.2)	< 1.000
Hyperlipidemia	4 (40.0)	41 (42.3)	< 1.000
Atrial fibrillation	2 (20.0)	10 (10.3)	0.310
Stroke	0 (0.0)	27 (27.8)	0.620
Poor renal function	2 (20.0)	15 (15.5)	0.568
Carotid stenosis	6 (60.0)	20 (20.6)	0.013
Branch atheromatous disease suspect	4 (40.0)	30 (30.9)	0.723
Drugs history, <i>n</i> (%)			
Anticoagulant	1 (10.0)	5 (5.2)	0.457
Diuretic	3 (30.0)	11 (11.3)	0.126
Calcium antagonist	7 (70.0)	38 (39.2)	0.064
ACE inhibitor/ARB	7 (70.0)	36 (37.1)	0.046
Statin	4 (40.0)	25 (25.8)	0.335
Antiplatelet drug	3 (30.0)	33 (34.0)	< 1.000

ci: continuous infusion, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, PLT: platelet, Cre: creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GCS: Glasgow Coma Scale, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARB: angiotensin II receptor blocker.

従来、持続点滴継続投与は添付文書とは異なる投与方法であり明確なエビデンスは存在しない。そのため、医師の裁量で選択されてきたことを踏まえると、本研究により持続点滴継続投与の安全性が示唆されたと考えられる。一方で、本研究中において、頸動脈狭窄の既往が急性期脳梗塞治療中の患者の症状悪化に関連していることが示唆され、頸動脈狭窄

ありの患者はない患者と比較して症状悪化のリスクが 5.8 倍高いことが示された。頸動脈狭窄の病態生理として、血行力学性に血流不全を生じるような狭窄病変はプラーク破綻や血栓形成を生じ易いため、塞栓源ともなり易いと言われている。¹⁰⁾ 本研究においても、頸動脈狭窄のある患者は症状悪化と関連性が認められたため、脳梗塞治療中に頸動脈狭窄部の

Table 4. Single Logistic Regression Analysis of the Risk Factors for Worsening of Symptoms

Variables	β	non-adjusted odds ratio	95% CI	p-value
Age, years	0.020	1.020	0.962–1.082	0.511
Sex (male vs. female), <i>n</i> (%)	−0.631	0.532	0.107–2.655	0.442
BMI (kg/m ²)	0.076	1.079	0.890–1.308	0.440
SBP (mmHg) at admission	−0.009	0.991	0.967–1.015	0.458
DBP (mmHg) at admission	−0.027	0.973	0.929–1.020	0.257
WBC (/μL)	0.063	1.065	0.813–1.396	0.646
Hb (g/dL)	0.005	1.005	0.733–1.378	0.976
PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	−0.020	0.980	0.870–1.104	0.741
Cre (mg/mL)	0.105	1.111	0.560–2.203	0.763
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	−0.020	0.980	0.954–1.006	0.980
AST (IU/L)	0.000	1.000	0.960–1.042	0.995
ALT (IU/L)	0.000	1.000	0.955–1.048	0.999
Route (nomal vs. ci), <i>n</i> (%)	−1.058	0.347	0.093–1.300	0.116
GCS at admission (15 point vs. <15 points), <i>n</i> (%)	−0.417	0.659	0.077–5.611	0.703
Medical history, <i>n</i> (%)				
Diabetes mellitus	0.034	1.035	0.274–3.911	0.959
Hypertension	−0.105	0.911	0.217–3.737	0.885
Hyperlipidemia	−0.094	0.911	0.241–3.435	0.890
Atrial fibrillation	0.777	2.175	0.405–11.694	0.365
Stroke	—	—	—	—
Poor renal function	0.312	1.357	0.264–7.076	0.710
Carotid stenosis	1.754	5.775	1.486–22.442	0.011
Branch atheromatous disease suspect	0.398	1.489	0.391–5.666	0.559
Drugs history, <i>n</i> (%)				
Anticoagulant	0.704	2.022	0.212–19.256	0.540
Diuretic	1.197	3.312	0.745–14.712	0.116
Calcium antagonist	1.270	3.561	0.867–14.631	0.078
ACE inhibitor/ARB	1.331	3.784	0.921–15.548	0.065
Statin	0.652	1.920	0.500–7.365	0.342
Antiplatelet drug	−0.185	0.831	0.202–3.426	0.798

Odds ratio = $\exp(\beta)$, CI: confidence interval, ci: continuous infusion, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, PLT: platelet, Cre: creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GCS: Glasgow Coma Scale, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARB: angiotensin II receptor blocker.

Table 5. Univariate Analysis of the Outcome for Effectiveness and Safety

	total <i>n</i> = 107	normal group <i>n</i> = 30	ci group <i>n</i> = 77	<i>p</i> -value
worse, <i>n</i> (%)	10 (9.3)	5 (16.7)	5 (6.5)	0.104
bleeding, <i>n</i> (%)	5 (4.7)	2 (6.7)	3 (3.9)	0.618

ci: continuous infusion.

ブランク破綻、又は新規血栓形成が起こった可能性も考えられる。そのため、頸動脈狭窄がある患者においては、脳梗塞治療のためのアルガトロバン投与中の脳梗塞の症状悪化を注意深く観察していく必要があると考えられる。

急性期脳梗塞患者の早期神経学的悪化又は再発を

防ぐために抗凝固療法や抗血小板療法が行われる。近年、穿通枝梗塞に症状が進行し易い BAD が多いと示唆されており、¹¹⁾ 領域によって異なるものの BAD 患者の 23.0–43.6%は、入院後神経症状の増悪を呈していることが報告されている。^{12–15)} 本研究では、症状悪化ありの患者で BAD (疑いを含む) は 4 例 (40.0%) であり同様の傾向が認められた。しかしながら、症状悪化症例が少なかったため、BAD と症状悪化の関連は認められなかった。

本研究では、症状悪化が認められた患者及び症状悪化が認められなかった患者においても、それぞれ点滴静注群と持続点滴群の比較検討を行ったが、ほとんど明らかな違いは認められなかった。唯一、症状の悪化が認められなかった CKD ありの患者は添

付文書通りに使用している割合が高いことを示したが、eGFRにおいては両群間で明らかな違いは認められなかった。そのため、患者の投与方法における個別化を推測するのは今後の課題と考えられる。

脳卒中治療ガイドライン 2015 によると、急性期抗血小板療法のアスピリンとクロピドグレル 3 週間の DAPT 療法はアスピリン単剤に比べて、3 ヶ月後の脳卒中再発を有意に抑制し、中等症若しくは重篤な出血事故を増加させないとされている。¹⁶⁾ また、脳梗塞慢性期の DAPT 療法の有用性と安全性は、シロスタゾールにおいてもアスピリン又はクロピドグレル単剤治療と比較して脳梗塞予防効果が向上し、かつ安全性についても同等であることが示されている。¹⁷⁾ 脳梗塞患者の入院 3 日目までの抗血小板薬の使用法は、DAPT 療法が 78 例 (72.9%) と最も多く、脳卒中ガイドライン 2015⁴⁾ に準じた治療が行われていることが示された。また、抗血小板薬単剤であった患者の多くは、心房細動の既往のため抗凝固薬を内服しており、出血リスクを考慮した結果と考えられた。今回、本研究において、出血が認められた患者 5 例は、全例 7 日目以降かつ 3 週間以内に出血が認められたため、出血例はいずれもアルガトロバンの影響ではなく、DAPT 療法による出血の可能性が高いと考えられた。また、脳梗塞患者における降圧療法も重要である。降圧薬の選択としては、Ca 拮抗薬、利尿薬、ACE 阻害薬、ARB などが強く推奨されている。⁴⁾ 本研究において、いずれの降圧薬においても入院前に使用していた患者は、症状悪化の割合が高い傾向が認められた。このことから、脳梗塞発症前に多剤併用による降圧コントロールが必要であった患者は、脳梗塞治療中、症状悪化に進展する可能性があるかもしれない。

本研究の限界としては、第一に、後ろ向きコホート研究であるため診療録から得られる情報が不十分であったと考えられる。特に、脳卒中重症度評価スケールである NIHSS を用いた症状悪化の評価が困難であったため、GCS で評価を行った。第二に、持続点滴のアルガトロバンの用量において 3 日目以降、異なった症例が含まれているため、正確な臨床効果と有害事象を行うためには不十分であったと考えられる。しかしながら、本研究は点滴静注と持続点滴との比較検討であり投与方法における比較は可

能であったと考えられる。第三に、症状悪化ありは 10 例と少なく単ロジスティック回帰分析での検討になった点である。第四に、単施設でサンプルサイズが少なく、長期的な予後に関しては検討していない。しかしながら、本研究は、急性期脳梗塞のアルガトロバンについて検討しており、短期評価については十分な調査期間であったと考えられる。また、点滴静注群と持続点滴群の患者背景に大きな違いが認められなかったため、投与方法による患者の選択バイアスは少ないと考えられる。

今回、本研究によって、アルガトロバンの使用方法の違いは、出血事象及び 3 日目以降の症状悪化に影響していない可能性が示唆された。また、唯一、アテローム性脳梗塞患者におけるアルガトロバン使用 3 日目以降の症状悪化に、頸動脈狭窄の既往の関連が示唆された。今後、サンプルサイズを増やし、多施設を含めた検討をしていく必要があると考えられる。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Vital Statistics 2018.”: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/index.html>, cited 3 March, 2020.
- 2) Japan Stroke Data Bank. “Grasping the actual situation of stroke medical care in Japan stroke registry 2019.”: <http://strokedatabank.ncvc.go.jp/2019/12/02/post-589-2-2/>, cited 3 March, 2020.
- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Graphical Review of Japanese Household from Comprehensive Survey of Living Conditions, 2016.”: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/20-21.html>, cited 3 March, 2020.
- 4) The Japan Stroke Society, “Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2015,” KYOWA KIKAKU Ltd., Tokyo, 2017.
- 5) Kataoka H., *Jpn. J. Neurosurg.* (Tokyo), **25**, 804-812 (2016).
- 6) Tazaki Y., Kobayashi S., Togi H., Ohtomo E., Goto F., Araki G., Kodama R., Kanda T., Ito E., Sawada T., Fujishima M., Sakuma A., Tsutani K., Kan S., *J. Clin. Exp. Med.*, **161**,

- 887–907 (1992).
- 7) Kobayashi S., Tazaki Y., *Semin. Thromb. Hemost.*, **23**, 531–534 (1997).
- 8) Higuchi E., Uchiyama Y., Iizima M., Kitagawa K., *Jpn. J. Stroke*, **37**, 446–451 (2015).
- 9) Kikui S., Sawa N., Nishiwaki T., *Jpn. J. Stroke*, **32**, 482–485 (2010).
- 10) Yamazaki M., Uchiyama S., *Brain Nerve*, **62**, 1269–1275 (2010).
- 11) Steinke W., Ley S. C., *Stroke*, **33**, 1510–1516 (2002).
- 12) Nagakane Y., Naritomi H., Oe H., Nagatsuka K., Yamawaki T., *Eur. Neurol.*, **60**, 137–141 (2008).
- 13) Arai N., Sasahara A., Yoneyama T., Sekine C., Kikuchi A., Takahashi Y., Yokosako S., Yoshimura C., Ohbuchi H., Hirota K., Hagiwara S., Tani S., Kasuya H., *Jpn. J. Stroke*, **40**, 243–248 (2018).
- 14) Hoshino H., Takagi M., Yamamoto Y., Ishibashi Y., Terayama Y., Takeda H., Tanahashi N., Adachi T., Taguchi Y., Takashima S., Tanaka K., Yasui K., Suzuki N., *Jpn. J. Stroke*, **33**, 37–44 (2011).
- 15) Umemura T., Katsui K., Niimi Y., Umemura K., Terao S., Hirayama M., *Jpn. J. Stroke*, **30**, 462–470 (2008).
- 16) Wang Y., Wang Y., Zhao X., Liu L., Wang D., Wang C., Wang C., Meng X., Cui L., Jia J., Dong Q., Xu A., Zeng J., Li Y., Wang Z., Xia H., Johnston C., CHANCE Investigators, *N. Engl. J. Med.*, **369**, 11–19 (2013).
- 17) Toyoda K., Uchiyama S., Yamaguchi T., Easton J. D., Kimura K., Hoshino H., Sakai N., Okada Y., Tanaka K., Origasa H., Naritomi H., Houkin K., Yamaguchi K., Isobe M., Minematsu K., CSPS.com Trial Investigators, *Lancet Neurol.*, **18**, 539–548 (2019).