

01-295 大阪府豊能医療圏における目撃のある初期心電図VF症例の予後検討—ドクターカーシステムの有用性について—

<sup>1</sup>大阪府済生会千里病院千里救命救急センター，<sup>2</sup>大阪府済生会千里病院総合診療部

澤野宏隆<sup>1</sup>，明石浩嗣<sup>1</sup>，向仲真蔵<sup>2</sup>，小林誠人<sup>1</sup>，松原千登勢<sup>1</sup>，一柳裕司<sup>1</sup>，大津谷耕一<sup>1</sup>，鮫島志郎<sup>1</sup>，林 靖之<sup>1</sup>，寺田浩明<sup>2</sup>，甲斐達朗<sup>1</sup>

【背景】我々はCPA症例に対するドクターカーシステムの有用性について従来から報告してきた。しかし，患者の搬送先が当センター以外にもあるため，ドクターカーの有用性を正確に評価するためには医療圏全体としての症例検討が必要であると考えた。今回，当センターが所属する大阪府豊能医療圏(4市2町，人口約100万人)における初期心電図VF症例の予後について検討した。【方法】2006年1年間に大阪府豊能医療圏で発生した目撃のあるCPAのうち，初期心電図がVFの全症例をリストアップし，集計および予後検証を行った。【結果】初期心電図がVFであった症例は43例であり，平均年齢は65.2±14.1歳で，男性が31例(72.1%)であった。CPRのみで心拍が再開をした1例を除いて救急救命士による除細動が速やかに施行されており，救急覚知から除細動までの時間は8.3±2.1分，救急隊現着からでは2.6±1.6分であった。38例(88.4%)に対してドクターカーが出動して診療に当たっており，病院前心拍再開は35例(81.4%)であった。搬送先病院は当センターが30例(69.8%)と最も多く，それ以外は他の三次および二次病院に搬送されていた。当センター搬送症例の生存退院例は18例(60.0%)で脳機能良好例(GR+MD)は11例(36.7%)であり，医療圏全体での生存退院例は22例(51.2%)で脳機能良好例は13例(30.2%)であった。なお，VFの原因が解明されたもののうち，24例が急性心筋梗塞を主とする虚血性心疾患であった。【結論】豊能医療圏における目撃のある初期心電図VF症例の生存率ならびに社会復帰率は日本国内，欧米諸外国の報告と比しても極めて高いことが判明した。大多数の症例にドクターカーが現場に出動して医療活動が開始されており，救急救命士の業務拡大に加えて，ドクターカーシステムが患者の予後改善に寄与しているものと考えられた。

## 1. 市民の救命処置

## 新時代の AED

AED of the next generation

角地 祐幸\*

Hiroyuki Kakuchi

◆key words : 通報システム, CPR 援助, 除細動, 検証システム

## AED の歴史

1956年に体外式除細動の成功例が報告され、心室細動に対する治療としての電氣的除細動が認識されるようになり、1968年にバッテリー駆動型の除細動器が、1985年に AED が開発され、院外心停止に対して一般市民による除細動治療への道が開かれた。心室細動に対する治療効果は時間依存的である<sup>1)</sup>ことから、AEDにより劇的な救命率の向上が期待された。元来 AED は、内蔵されたコンピュータにより各社のアルゴリズムに従って心電図から除細動が必要かどうかを判断し、一般市民が安全に除細動を行えるように設計されたものである。しかし近年、電子機器は小型化と高速化、大容量化により格段の進歩を遂げており、AEDにも小型軽量化に加え、さまざまな機能を付加可能である。

しかし、Cobbらにより<sup>2)</sup>、シアトル市に AED の装備をすすめても救命率の向上は認められず、むしろ低下した可能性があることを報告したことで、AHA ガイドライン2005では早期除細動だけでなく、これまでよりも強く CPR の重要性が勧告された<sup>3)</sup>。これをふまえ、今後 AED には除細動装置としての働きだけでなく、“Chain of Survival”に示される、①早い通報、②早い CPR、③早期除細動、④早い二次救命処置を実現する機能に加え、⑤事後検証を円滑に行うことにより新たなエビデンスに役立つ装置として開発されることが望まれる。そこで今回は、これらの各項目において次世代 AED について期待される機能について述べる。

## 通報システムとしての AED

心臓突然死 (sudden cardiac arrest : SCA) から救命するために必要な Chain of Survival の最初の輪は救急システムへの通報と AED (もしくは手動式除細動器) を要請することである。現在でも AED を取り出すケースに警報システムや通報システムを組み合わせているメーカーや施設は少なくない。しかし、このシステムは施設内の通報に限ったシステムであることがほとんどである。

一方、近年日本をはじめとして、情報通信技術は高速化し、通信機器は小型化されている。これらの通信機器を AED と組み合わせ、設置施設の救急システムに加え、消防指令台と結ぶことで、いち早く 119 番通報を行うことが考えられる。さらに AED に global positioning system (GPS) を組み合わせれば、通報後どこで使用しているかが判明し、救急隊員がより早く到着することが可能となる。現在日本では携帯電話による位置情報サービスがすでに商用運用されており、実現の可能性は高い。これによりもっとも近い救急隊を派遣することが可能となり、電話による通報と相補的に使用することで、より確実な救急要請システムが期待される。

また現在、AED の配備については看板やボックスなどでの表示にとどまっているが、もっとも近い AED を携帯電話で GPS システムを使って確認できればより早期の除細動が期待される。

このように移動体通信と AED を結びつけることには、地域の緊急通報システムに大きく寄与することが期待される。

\* 東海大学医学部付属八王子病院循環器内科講師

## 適切な CPR を援助するための AED

蘇生の質を検討した報告によると、院内<sup>1)</sup>でも院外<sup>2)</sup>でも蘇生の質をより改善できる可能性がある。具体的には胸骨圧迫をより深く、適切なスピードで行い (push hard and push fast)、完全に胸郭を元の位置に戻し、胸骨圧迫の中断時間を最小限にして、過換気を予防することが強く求められている<sup>3)</sup>。AED にこれらを援助する装置を組み合わせることにより適切な蘇生法を実現できる可能性がある。

### 1. プロンプターとしての AED

心肺蘇生法はプロトコルとして行われており、事前の訓練が必要である。救命講習は日本でもさまざまな機会や施設で行われているが、誰もが確実に救命処置ができるほど普及はしていないのが現状である。さらに緊急時に一般救助者に質の高い CPR を要求することは難しい。

プロンプターとは放送や講演のときに電子的に原稿や歌詞などを表示して演者を補助するシステムであるが、胸骨圧迫の際に音声ガイドにより、心肺蘇生法の質を向上させることが報告されている<sup>4)</sup>。近年、AED にこのプロンプター機能を搭載した装置が発売されている。現在は音声のみで、今後どのような音声により有効であるか検討する必要があるが、今後液晶画面などを用いて、画像による補助を行うことも可能と思われる。

### 2. 胸骨圧迫装置との融合

以前より蘇生中の救助者の疲労は大きな問題である。とくに胸骨圧迫が強調された現在のガイドラインでは、質の高い胸骨圧迫を行うために2分ごとに交代することが推奨されている。この交代も AED により促すことは可能であるが、救助者が少ない場合にはこれにも限界がある。

これらを解決するために、機械的ピストンシステムや負荷分散バンドによる胸骨圧迫システムが開発され、現在のガイドラインでも Class II b の推奨レベルとされている。

この装置に AED を組み合わせることができれば、圧迫と解析が1台の装置で行われることで、胸骨圧迫の中断時間はもっとも短縮される可能性が期待される。とくに装置により圧迫中も解析や除細動が可能となれば中断時間がなくなる可能性もある。しかし、これらの装置と組み合わせるためには、

簡便に装着可能で、確実な胸骨圧迫を行え、バンドやピストンがパッドに影響しないようにするなどの問題を克服する必要がある。

### 3. 心肺蘇生のフィードバックシステムとしての AED

心肺蘇生はプロトコルに従って行うもので、蘇生現場で蘇生の質を評価し、質の高い CPR を持続させるには複数の救助者によりお互いを評価することが限界であった。

近年、蘇生の質をフィードバックできるシステムが開発され、実用化されている (Q-CPR<sup>TM</sup> system, Laerdal Medical)。このシステムはモニタ付き除細動器と付属する小型の計測器を胸骨圧迫の際に手と胸骨の間に挟んで使用することで、胸骨圧迫の深さと速さ、呼吸の速さと換気量に加え、さらに胸骨圧迫の中断時間についてリアルタイムにフィードバックをしてくれるシステムである。これにより心肺蘇生を事前のプロトコルから現場でのフィードバックによる評価が可能になることで蘇生の質を改善できる可能性がある。

このシステムは現在臨床試験が行われており、さらにこのシステムを AED に組み込んだものも開発され (AED Pro<sup>®</sup>, Zoll Medical)、同様に臨床試験が行われており、結果が期待されている。

## 効果的に除細動を行うための AED

### 1. 圧迫中も解析のできる AED

AHA ガイドライン2000では初回の除細動が無効の場合には、徐々に出力を上げながら3回まで行うことが推奨されていた。とくに AED を用いて連続した除細動を行う場合、自動解析とショックの後の再解析が行われることからより多くの時間が必要となり、胸骨圧迫の再開に最大37秒の遅れが生じていることが報告された<sup>5)</sup>。一方で、二相性波形によるショックの採用により初回ショックの有効率が90%を超えるとの報告を考慮すると、この遅れは大きい。そのため AHA ガイドライン2005ではショックは1回のみとされ、さらにショックの後は速やかに胸骨圧迫を行うことが推奨された。

しかし、現在の AED は心電図解析中は圧迫や搬送による振動によって起きるノイズを避けるため胸骨圧迫を中断せざるを得ない。このノイズを技術的に解消することで圧迫中も解析可能となれば、さらに中断時間は短くなる。とくに胸骨圧迫によるノイ

ズは一定であり、克服できる可能性は高い。現在でもさまざまな施設で研究が行われており、実現の可能性は高い。

## 2. 全自動 AED

現時点で full automated AED とは、電源が投入された後は、パッドを装着すると心電図解析からショックまで自動的に行うものである。

今後さまざまな機能が AED に付加されると思われるが、これまで述べたように通報、操作法の説明、解析、CPR のフィードバックなどのさまざまな機能が自動化され、救助者による操作をできるだけ省いてエラーをなくするためには全自動 AED は有用であると思われる。

### 早期に二次救命処置を実現するための AED

これまで AED は一次救命処置 (basic life support) として使われてきたが、さらに二次救命処置への移行をスムーズに行うためのさまざまな機能を持たせることが考慮される。

情報通信機能を用いて消防指令台だけでなく、専門病院や救命救急センターを含めたネットワークを作成し、移動体通信による医療情報伝送システム (モバイルテレメディシンシステム) を形成し、心電図だけでなく音声や現場の画像を伝送することは現在の技術でも可能である<sup>7)</sup>。これにより、搬送者側は適切な病院の選択・搬送と診断や医療行為の指示を受けることで、オンラインによる特定行為をはじめとする処置の質の向上が期待される。一方、受け入れ先は搬入準備を行い、院内での治療時間の遅れを最小限にすることができる。

とくに心拍再開に成功した後は、原因治療と合併症の予防が最優先されることから、心電図やバイタルサインに加え、発生状況や現場の情報はきわめて重要である。現在のように音声だけによるコミュニケーションではその伝達には限界があることから、多くの情報を病院に伝送する意義は大きい。

これを広く実現するためには、データ出力、通信プロトコルなどの統一や、セキュリティの確保、地域救急システムとの統合など克服すべき点は多いが、救命処置に不可欠な AED を中心として全体のシステムを構築することで、総合的な救命システムができる可能性がある。

### 検証システムの AED の位置づけ

より効果的に蘇生を行うことはきわめて重要であるが、行われた事実に対して検証を行い、その結果から方法を計画し、実証していくことがよりよいシステム構築には必須である。現在、蘇生の検証を行うためにウツイン様式による方法が推奨されている<sup>8)</sup>。これらを記録するためには正確な時間と行った行為を記録することが必要である。現在の AED は記録の方法がメーカーごとに異なり、またその情報の収集も個別に行われている。

日本は移動体通信が世界の中でもっとも普及している地域であることから、一部のデータ収集を個人情報保護に留意した AED システムと統合し、さらにこの記録を地域の救急システムと連携し、日本全体で集めていくことが可能となる。これらを解析することで、現在の問題点を明らかにし、新たなエビデンスを生み出すことが期待される。

### おわりに

AED が開発されてから25年以上が経ち、世界の多くの場所に AED が配備されるようになった。AED は SCA において必須の装置であるが、より多くの人を救命するためには Chain of Survival をより強固なものにしていく必要がある。さらに、臨床データの集積を行い、解析を行いながら実験を重ね、蘇生に関する科学的な研究、実施、検証を今後とも継続していく必要がある。

今後 AED はさらに多くの機能を付加され、簡便で安全な高機能装置となり得るが、1つの機器として開発するのではなく、地域や国のレベルにおいて救命救急システムの中核装置として開発・使用していくことでさらに救命率の向上を期待することができる。そのためには、現場の医療者だけでなく、産官学の連携を行いながら救命救急システムの1つとして、開発・使用していく必要があると考える。

#### 【文 献】

- 1) Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, et al : Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. JAMA 293 : 305-310, 2005.
- 2) Wik L, Kramer-Johanson J, Myklebust H, et al : Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 293 : 299-304,

- 2005.
- 3) 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 112 (24 Supple) : IV 1-203, 2005.
  - 4) Milander MM, Hiscok PS, Sanders AB, et al : Chest compression and ventilation rates during cardiopulmonary resuscitation : The effects of audible tone guidance. *Acad Emerg Med* 2 : 708-713, 1995.
  - 5) Berg RA, Sanders AB, Milander M, et al : Efficacy of audio-prompted rate guidance in improving resuscitation performance of cardiopulmonary resuscitation on children. *Acad Emerg Med* 1 : 35-40, 1994.
  - 6) Yu T, Weil MH, Tang W, et al : Adverse out-comes of interrupted precordial compression during automated defibrillation. *Circulation* 106 : 368-372, 2002.
  - 7) 野々木宏, 佐瀬一洋, 角地祐幸 : 循環器救急医療におけるモバイルテレメディシンの普及とその効果に関する研究 J-PULSE. 厚生労働科学研究総合研究報告書, 2006, pp 62-64.
  - 8) Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation : the in-hospital "Utstein style". A statement for health care professionals from the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Australian Resuscitation Council, and the Resuscitation Councils of Southern Africa. *Acad Emerg Med* 4 : 603-627, 1997.

## 👉 お知らせ 👈

### 第27回 急性呼吸不全に関する研究会 演題募集と開催のお知らせ

#### 【演題募集要項】

申し込み : 「演題タイトル, 所属, 演者名, 抄録本文を A4用紙 1 枚にまとめた抄録紙」, および「演者の住所・氏名・電話番号・メールアドレスを記した演者連絡票」の 2 枚を下記宛にご郵送ください。

当日は電子シャーカステン (OHC), OHP, PC プロジェクターのご準備をさせていただきます。予定です。

発表は質疑応答を含めて 20 分程度を予定致しております。

また, 後日発表内容の要旨をご提出頂き, 雑誌『呼吸』に掲載予定です。

\*なお, 多数のご応募をいただきました場合は, 次回の研究会でのご発表とさせていただきます。

締 切 : 平成 19 年 10 月 5 日 (金)

郵送先 : 〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部呼吸器内科 長谷川 直樹

TEL : 03-3353-1211 (内 62310) E-MAIL : hasegawn@sc.itc.keio.ac.jp

#### 【研 究 会】

日 時 : 平成 19 年 10 月 26 日 (金) 19 : 00 開始

会 場 : 主婦会館 プラザエフ

東京都千代田区六番町 15 番地 TEL : 03-3265-8111

当番世話人 : 巽 浩一郎 (千葉大学呼吸器内科准教授)

共 催 : 急性呼吸不全に関する研究会 / 小野薬品工業株式会社

## 2. この 10 例に学ぶ

国立循環器病センター内科脳血管部門 豊田一則

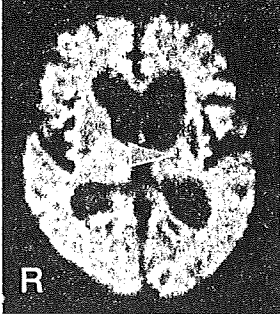
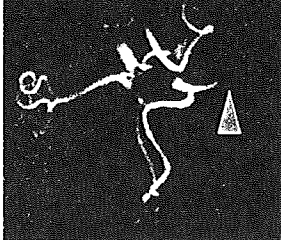

### はじめに

遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（recombinant tissue-type plasminogen activator : rt-PA）であるアルテプラゼ静注療法が認可されてすでに 21 カ月を経過し（2007 年 7 月現在），国内での治療件数も 7,000 件を超えた．この間，全国のさまざまな施設から，治療適応の判断に悩む症例が少なくないと相談を受けた．私たちの施設でも同じ悩みを抱えながら，経験を積み重ねて適応判断についての合意を形成してきた．ここでは，rt-PA 静注療法の適応を判断する上での目安となるであろう 10 例を紹介する．

#### 設問 1 : どのような症例に最もよく効くか？

血栓溶解療法の本質，すなわちプラスミノゲンをプラスミンに変換してフィブリンの分解活性を高め，血管内の病的血栓を溶解することから考えれば，この治療に最も適した病型はフィブリン血栓が主体の心内血栓が原因となる心原性脳塞栓症であろう．心原性脳塞栓症は比較的重い症状が突然発症することが多く，他の病型と比べて発症 3 時間以内に受診する機会が高い．最大の塞栓源疾患である心房細動は，救急車内の心電図で判定され患者来院前に判明することも多い．このような患者はワルファリン治療を受けている可能性があり，薬剤服用歴を確かめると同時に凝固学検査（PT-INR）を急ぐ必要がある．また心原性脳塞栓症患者は失語などの皮質症候を呈しやすく，本人からの病歴聴取はしばしば困難である．この病型に限らず，脳卒中を疑う患者の救急搬送時には，家族や第一発見者をなるべく同乗させるよう，救急隊員に啓発する必要がある．

症例 1 は失語や右不全片麻痺などで突然発症し，来院時の CT で早期虚血所見を認めず，MRI 拡散強調画像（diffusion weighted image : DWI）で左放線冠から半卵円中心にかけて淡い高信号病変を認め，MRA で左中大脳動脈水平部の中央付近で閉塞していた．中大脳動脈水平部の中央部から遠位部，ないし分枝の閉塞は，概して治療成績が良好であり，この

症例1	来院時DWI 左MCA域の早期虚血	来院時MRA 左MCA水平部閉塞	再検時MRA 左MCAの再開通
75歳 女性			
心原性脳塞栓症			
治療直前NIHSS: 12			
3カ月後mRS: 0			

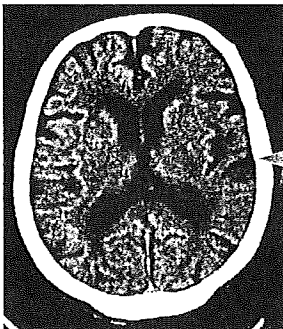
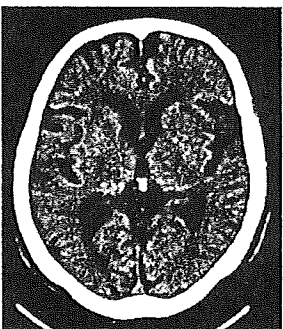

画像の向かって左を右側とする（以下同じ）  
DWI：拡散強調画像，MCA：中大脳動脈

症例も投与終了時点で NIHSS 3点，24時間後に0点に改善した。投与24時間後に頭蓋内出血病変がないことを確認して，ヘパリン持続静注を開始し，早期にワルファリン内服へ移行して，再発を予防した。

#### 設問2：慎重投与項目の多い患者に使えるか？

日本脳卒中学会による適正治療指針「チェックリスト」での禁忌症例には rt-PA 静注療法を行うべきでないが，慎重投与項目が重なる患者への使用には悩むことが多い。筆者らの施設でも治療施行患者の75%は何らかの慎重投与項目を有しており，治療適切症例として紹介した症例1も，年齢75歳以上，3カ月以上経過した脳梗塞の既往，抗血栓薬服用中という，3つの慎重投与項目を有している。脳梗塞は高齢者に多く，再発しやすいため，この3項目を有する患者を治療する機会が比較的高い。慎重投与項目が多いからと治療を諦めるのではなく，症候学的重症度や画像所見が治療にふさわしい程度であれば，ある程度積極的に治療を考えてよいと思う。また禁忌・慎重投与項目のうち血圧高値は，来院後の治療介入によって改善しうる数少ない項目であり，治療指針に従った血圧管理を厳守して治療に臨む。来院時の血圧高値患者は，投与中や投与後24時間以内にも血圧が変動することが多く，治療後のバイタルサインや神経所見の観察を特に慎重に行う。

症例2は失語や右不全片麻痺などで突然発症した，かなり高齢の女性である。発症前の自立度が高く，またCTでの早期虚血変化が軽く，ペースメーカー植え込み後のためMRAでの評価は不可能だが，少なくとも超音波で頸動脈閉塞を除外でき，発症後108分で治療開始可能であっ

症例2	来院時CT ASPECTS 9点	再検時CT 梗塞の出現なし	胸部単純撮影 ペースメーカー植え込み後
91歳 女性			
心原性脳塞栓症			
治療直前NIHSS: 16			
3カ月後mRS: 1			

ASPECTS : Alberta Stroke Program Early CT Score

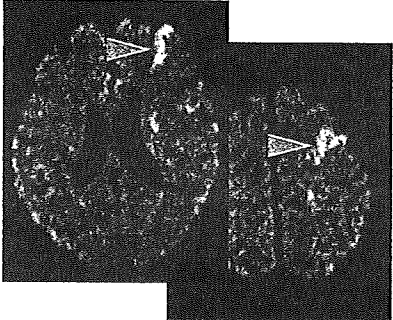
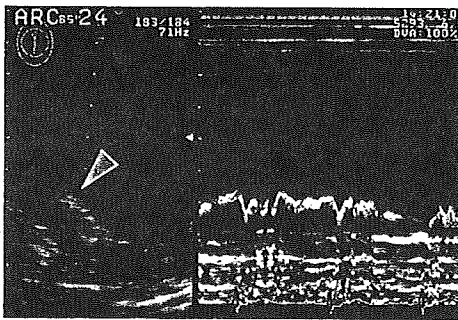
たなど良い条件が重なったので、治療に踏み切った。治療後早期に、有意な改善を認めた。一般的には超高齢者では治療後の頭蓋内出血の危険が増すと考えられ、治療適応を慎重に考えるべきである。筆者らの施設でも、従来の日常生活が自立していない超高齢者には治療を控えた例もある。年齢のみで単純に治療を断念するのではなく、他の条件もよく吟味して適応を考えるべきであろう。

### 設問 3 : 心房細動の無い患者に使うべきか？

血栓溶解療法の本質がフィブリン血栓の溶解であると述べたが、では心原性脳塞栓症以外には有効性が劣るであろうか？ 国内外の治療指針はいずれも脳梗塞の病型（臨床カテゴリー）に関わらず治療可能であると記している。ここでは、心房細動などの典型的な心疾患を持たない塞栓性梗塞の事例を紹介する。

症例 3 は失語や右完全片麻痺などで突然発症し、MRA での中大脳動脈分枝閉塞所見などからも塞栓性機序を強く疑ったが、入院後の精査で不整脈や心疾患を認めなかった。経食道超音波で胸部大動脈弓部の可動性プラークを認め、ここからの塞栓症と診断した。この他に rt-PA 投与前に塞栓源疾患を同定できなかった事例として、入院後に同定された発作性心房細動や卵円孔開存からの奇異性脳塞栓症などがある。超急性期の限られた時間で塞栓源疾患を同定することはしばしば困難であり、どこからの塞栓か、フィブリン血栓か否かにはこだわらず、適応を考えてよいであろう。

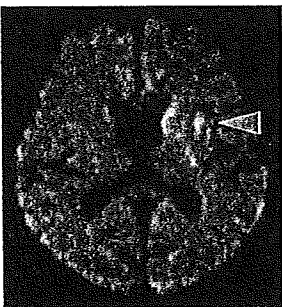
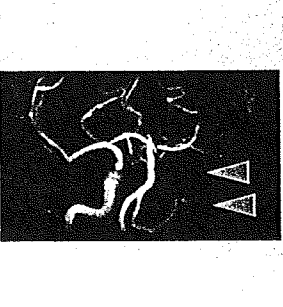



症例3	来院時DWI 左MCA域の早期虚血	経食道超音波 大動脈の可動性プラーク (右はMモード)
72歳 男性		
その他の脳梗塞 (大動脈原性脳塞栓症)		
治療直前NIHSS: 17		
3カ月後mRS: 1		

設問 4 : 頸動脈閉塞の患者に使うべきか？

「適正治療指針」では、rt-PA 静注療法における脳血管評価の役割は未確定としている。これは、国内外の治験が脳血管病変を評価せずに患者を登録し、治療の有効性を証明したからである。実際に CT で適応を判断している施設では、脳血管病変の性状は検討項目となりえない。しかし国内の多くの施設は MRI を備え、MRA を含めた撮影を緊急で行ってこの治療に臨む施設も少なくない。血管病変のうち特に問題となるのは、総頸動脈、内頸動脈、ないし中大脳動脈起始部の閉塞であろう。同部の閉塞は頸動脈超音波検査でもかなりの精度で診断可能である。また同部の閉塞は、局所動注療法でも再開通し難いことが知られている。前述した自験 56 例の検討でも、頸動脈～中大脳動脈起始部の閉塞が患者予後不良の重要な規定因子となった。閉塞の機序（塞栓性か、血栓性か）に関わらず rt-PA 静注療法が奏功し難いが、現状では有効な代替治療もない。自験例では内頸動脈閉塞で少数ながら治療著効例も存在する。

症例 4 は失語や右不全片麻痺などで突然発症し、来院時の MRA で左

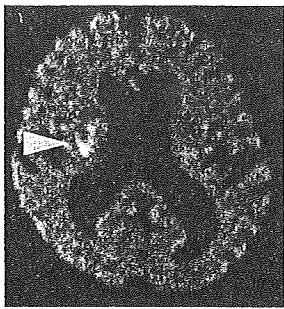
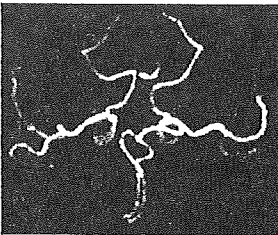
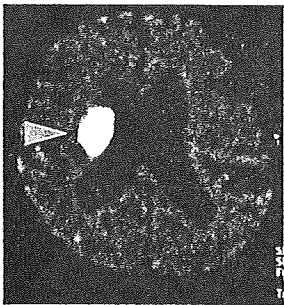
症例4	来院時DWI 左基底核の早期虚血	来院時MRA 左内頸動脈閉塞	再検時MRI 左MCA域の梗塞
72歳 男性			
その他の脳梗塞			
治療直前NIHSS: 23			
3カ月後mRS: 4			

内頸動脈の閉塞を認めた。超音波検査で左内頸動脈起始部は低輝度の血栓で塞がれていた。CT, DWI での虚血変化が軽く、発症後 2 時間以内の治療開始が可能であったため、rt-PA 静注療法を積極的に行ったが、治療後も内頸動脈は再開通せず、高度の麻痺を残した。

#### 設問 5 : 血管閉塞を認めない患者に使うべきか？

MRA で脳動脈の閉塞を認めない患者には、rt-PA 静注療法は有効であろうか？ 脳動脈の閉塞を認めない患者には、すでに再開通してしまった例、分枝閉塞であるが MRA で閉塞部位を評価し難い例、および細小動脈（穿通枝）閉塞の例が含まれる。筆者らの施設では、このような例にも原則として rt-PA 静注療法を行っている。しかし症例 1, 2 のような中大脳動脈水平部以遠の閉塞を確認した例に比べて、治療成績は概して劣る。

症例 5 は左不全片麻痺（pure motor hemiparesis）で発症し、当初はラクナ梗塞と考え、rt-PA 静注療法を行った。治療終了時点で NIHSS 7 点にまで改善したが、翌日には 9 点に増悪した。最終的な梗塞のサイズなども合わせて、branch atheromatous disease と診断された。血栓性閉塞と考えられる症例に治療を行った際に、いったん軽快した症状が数時間のうちに再増悪する経験が少なくない。早期の抗凝固療法や抗血小板療法によってこのようなリバウンド現象を避けられるかもしれないが、国内外の指針とも rt-PA 静注療法後 24 時間以内の抗血栓療法を禁じている。アテローム血栓性梗塞の患者を含めて、血栓性機序の脳梗塞に rt-PA 静注と超急性期からの抗血栓療法のどちらを選択すべきかは、重要な問題である。

症例5	来院時DWI 右基底核の早期虚血	来院時MRA 閉塞なし	再検時DWI 右基底核の梗塞
69歳 男性			
その他の脳梗塞 (BAD)			
治療直前NIHSS: 13			
3カ月後mRS: 4			

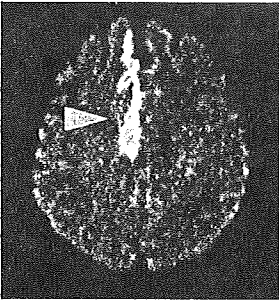
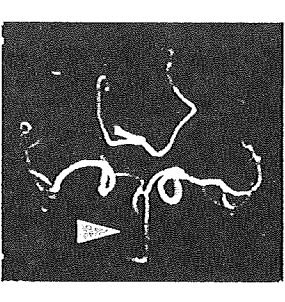

BAD : branch atheromatous disease

将来的には、非塞栓性機序による発症の可能性が高く出血性梗塞が起こり難いと予想される患者に対して、rt-PA 静注に継続する早期抗血栓療法が認可されることを期待する。

#### 設問 6 : 脳動脈解離患者に使えるか？

rt-PA 静注療法における脳血管評価の役割は未確定であるとすでに述べたが、脳動脈瘤・脳動脈奇形・もやもや病については、チェックリストに治療禁忌と明記されている。では、脳動脈解離をどう考えるべきか？ 解離に伴って瘤様変化を明らかに認める例は治療禁忌である。明らかな拡張性変化を呈さない解離については、国外の頸動脈解離に関する治療報告で、血栓溶解療法を肯定しているものも見られる。しかし、日本人に多い頭蓋内動脈解離については、rt-PA 静注療法の是非を判断する根拠となる研究に乏しい。

症例 6 は運動中に突然発症した下肢優位の左不全片麻痺で、発症時に従来からよく感じる程度の頭痛を伴っていた。MRA で右前大脳動脈の閉塞を認め、解離の可能性も十分に考えられたが、塞栓性閉塞などの可能性（特に運動中の発症であることから、奇異性脳塞栓症など）もまた否定できなかった。rt-PA 静注療法を行い、症状の改善を認めたが、後日の血管造影で右前大脳動脈に pearl and string sign を認め、解離による脳梗塞と最終診断を下した。脳動脈解離の超急性期への rt-PA 静注療法の利得として、解離によって傷害された脳動脈に形成される血栓を溶かし、遠位部への塞栓症を防ぐ可能性がある。一方で拡張性変化からくも膜下出血を起こした際に、出血を助長して致命的な転帰を招くかもしれない。

症例6	来院時DWI 右ACA域の早期虚血	来院時MRA 右ACA (A2-3付近) の閉塞	脳血管造影 (3D) 右ACA解離を示す所見
55歳 女性			
その他の脳梗塞 (脳動脈解離)			
治療直前NIHSS: 8			
3カ月後mRS: 1			

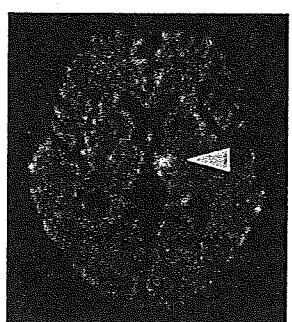
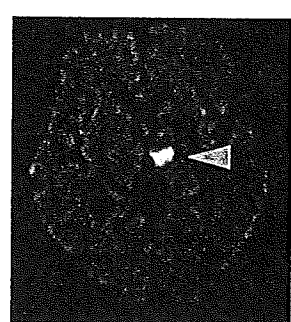
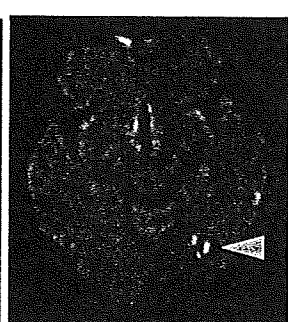
ACA : 前大脳動脈

現時点で脳動脈解離の正確な診断には脳血管造影を要することが多く、限られた時間内で MRA のみから解離の有無を診断し難い点も問題である。筆者らの施設では、「脳動脈の拡張性変化を伴う場合は治療禁忌／拡張性変化がなくても頭痛の存在などの付帯状況から解離が強く疑われる場合は原則として投与せず／解離も考えられるが他の機序による発症も同程度以上に疑わしい場合は MRA で拡張性変化を認めないことを確認して治療」という方針で、臨んでいる。

#### 設問 7：椎骨脳底動脈領域の梗塞に効くか？

ここまで紹介した 6 例は、いずれも頸動脈領域の梗塞である。当施設での 56 例の治療例のうち、椎骨脳底動脈系の梗塞は 3 例に過ぎない。ただしこの 3 例の治療効果は良好である。椎骨脳底動脈系梗塞が少ない理由に、①発症 3 時間以内に来院した同領域の梗塞に軽症例が多い、②脳底動脈閉塞を伴うものは昏睡など重症を呈し治療禁忌と判定した、③小脳梗塞では MRI で高信号病変が小脳半球の半分以上を占める例が多く出血性梗塞発症時の重篤化を懸念して治療を回避した、などが挙げられる。脳幹、小脳梗塞とも CT で早期虚血変化を判定することは困難であり、rt-PA 投与前に椎骨脳底動脈系梗塞を同定するには、DWI が必要である。

症例 7 は心房細動を有し、意識障害や右半身の高度麻痺などで来院時の NIHSS は 24 点と重症であった。Top-of-the-basilar 症候群を考えたが、MRA では脳底動脈は閉塞しておらず、左後大脳動脈起始部が閉塞していた。しかし DWI で確認できる早期虚血巣のみで説明できない症状を呈しており、より広い範囲の乏血部位の存在を考えて rt-PA 静注療法を行った。この症例は投与直前に NIHSS 13 点まで改善し、治療 2 時間後に 5

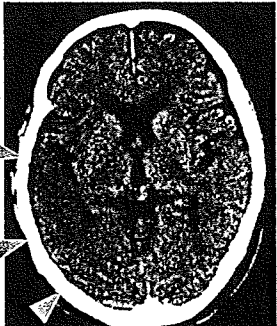
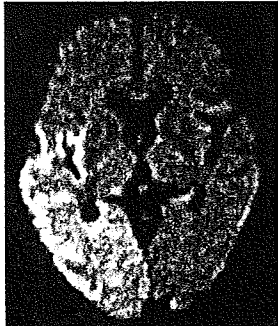

症例 7	来院時DWI 左視床の早期虚血	再検時DWI 左視床・後頭葉の梗塞	
79歳 男性			
心原性脳塞栓症			
治療直前NIHSS: 13			
3カ月後mRS: 0			

点、翌日に1点と改善した。この症例のように治療前に急速な改善を呈した例では、治療後の改善がrt-PAの効果に因るものか判定し難い。しかしながら、急速改善を呈しても軽症（強いて定量化すればNIHSS 4点以下だが、現実には症例ごとに判断する）に至らない例では、rt-PA静注療法を行うようにしている。

#### 設問8：早期CT所見を重視すべきか？

筆者らの施設では、rt-PA静注療法を検討する患者に、可能な範囲でCTとMRIを撮影して適応を判断している。概してCTよりもDWIの方が、早期虚血の判定を確実にできる。しかしながら、CTのみを判断基準としている施設では、同検査での早期虚血所見に留意する必要がある。ただし、早期所見の有無と治療効果の関連性は確定していない。筆者らはCTないしDWIで一側中大脳動脈領域の1/3を超える広範な早期変化を示す例では、適応を慎重に考え、rt-PAを投与しないことが多い。しかし、実際の判断は個々の医師に委ねられ、早期虚血変化の判定には個人差が大きいことを、ときに痛感する。早期虚血変化を定量的に評価するため、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)を用いた判定も心がけている。

症例8は心房細動による心原性脳塞栓症で、NIHSSも21点と高く、また来院時血圧も220/110mmHgと高く、ニカルジピンでの降圧を要した。CT、DWIとも早期虚血所見は広範であり、rt-PA静注療法が奏功するとは考え難い条件が多かった。治療翌日のCTで早期虚血領域はことごと

症例8	来院時CT ASPECTS 5	来院時DWI ASPECTS-DWI 4	再検時CT 脳浮腫・出血性梗塞
73歳 男性			
心原性脳塞栓症			
治療直前NIHSS: 21			
3カ月後mRS: 5			

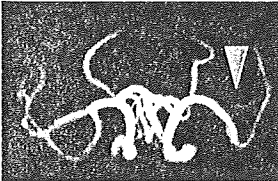
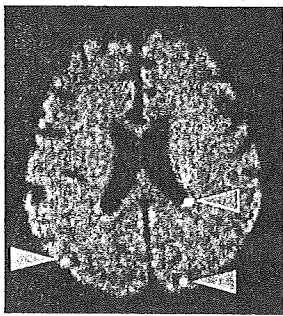
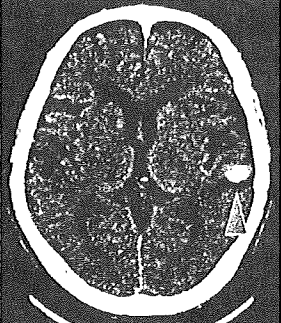
ASPECTS-DWI：循環器病研究委託費 17 公-3 研究班によって提唱されたDWI用の早期虚血所見のスコア、11点満点

く梗塞に陥り，一部に出血性梗塞を伴った．第3病日に意識障害が進行し，出血性梗塞の拡大はないものの脳浮腫が進行したため，開頭減圧手術を行った．

#### 設問9：維持透析患者に使えるか？

高度の腎障害は rt-PA 静注療法の慎重投与項目であるが，決して禁忌ではない．維持血液透析患者は，脳梗塞・脳出血とも発症率が高い．特に透析中の発症は発症時刻や発症形態が確実に把握でき，何よりも医療関係者の眼前での出来事であるから，rt-PA 静注療法の適応がある患者が治療を受けられない事態は避けるべきである．しかしながら，透析患者は概して血圧が高く，透析中にヘパリンを使用するなど，治療の適応決定がしばしば難しい．透析施設は施設内ないし近隣の rt-PA 静注療法施行が可能な施設と連携して，透析患者の急性期脳卒中診療を遅滞なく行えるよう，工夫すべきであろう．筆者らの施設では，近隣の透析施設と話し合い，透析患者の脳卒中発症時に速やかに患者を受け入れる連絡体制を確立した．

症例9はヘパリンを使用した血液透析中に失語で発症し，当施設へ緊急搬送された．NIHSS スコアは比較的低位だが，重症の失語であり治療適応があると考えた．APTT の正常化やニカルジピン静注による降圧を経て，rt-PA 静注療法を行った．治療終了後の血圧管理が難しく，再検時の CT で一部に出血性梗塞を認めたが，最終的に失語は消失し，透析施設への通院などを含めて発症前と変わらぬ日常生活レベルを保つことができた．


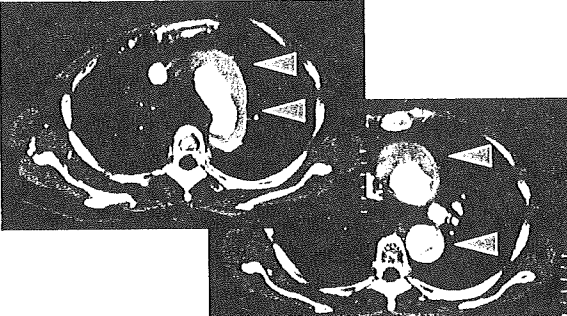
症例9	来院時MRA 左MCA分枝描出不良	再検時DWI 両側MCA域の梗塞	再検時CT 左MCA域の出血性梗塞
64歳 男性			
その他の脳梗塞			
治療直前NIHSS: 4			
3カ月後mRS: 0			

## 設問 10 : どのような患者には投与を避けるべきか？

筆者らの施設では、rt-PA 静注療法の選択が可能な超急性期に来院した急性期虚血性脳血管障害患者の3割にしか、この治療を行っていない。未施行例の過半は軽症例であるが、他に昏睡を含む超重症例、CT ないし DWI で広範な早期虚血を呈した例、ワルファリン内服のため PT-INR が延長した例など、さまざまな理由で治療を選ばなかった事例を経験している。

症例 10 は意識障害や左不全片麻痺などで突然発症して来院したが、胸部大動脈瘤への手術待機中であるとの情報を得たため、rt-PA 静注療法の施行困難例であろうと推察した。頭部 CT に続いて胸部造影 CT を速やかに行い、胸腹部大動脈解離を起こしていることを確認した。引き続き施行した頸動脈超音波で、両側総頸動脈および左内頸動脈に偽腔の存在を確認した。DWI で早期虚血変化を認めなかった。この症例には抗血栓療法を選ばず、エダラボン点滴を始めると同時に、大動脈解離に対する外科手術を即日行った。幸いにして手術施行前に神経症状は NIHSS 2 点まで改善した。

国内承認後の全例調査で、rt-PA 静注療法後の胸部大動脈解離の悪化や胸部大動脈瘤破裂による死亡例が 10 例に達したため、2007 年 7 月に、胸部大動脈解離・胸部大動脈瘤を疑う患者への適応を十分に検討するよう、添付文書に警告として書き加えられた。症例 10 のように新鮮な大動脈解離の存在が確定した例では、rt-PA 静注療法は禁忌と考えられる。しかしながら、事前に大動脈解離や大動脈瘤の情報を得ることができないことも少なくないので、ルーチン検査として rt-PA 静注療法開始後すみやかに頸部血管の超音波検査を行い、総頸動脈を近位部まで観察して解離腔の存在を除外することが、重要であろう。

症例10	来院時胸部単純撮影 上縦隔が軽度拡大	来院時CT 大動脈解離（偽腔の同定）
64歳 女性		
その他の脳梗塞		
来院時NIHSS: 12		
頸動脈エコー 両側頸動脈解離		

## IV 臨床応用編

### C. 微小栓子検出 2. 脳塞栓症の栓子検出

# 1) 心臓由来の血栓

国立循環器病センター内科脳血管部門  
豊田 一則

#### 要旨

- ・心原性脳塞栓症は脳梗塞患者の2割強を占め、脳梗塞の的確な診断に心疾患の評価が不可欠である。
- ・経胸壁心エコーは左心室、とくに心尖部の描出に優れる。
- ・経食道心エコーは左心房、とくに左心耳の描出に優れ、小さな左心耳血栓の同定に有用である。

#### 1) 脳塞栓症の原因心疾患

頸動脈ないし脳動脈以外の部位から生じる脳塞栓症の原因は、心臓自体に形成されるもの、おもに下肢静脈に由来する血栓が心臓や肺循環の右左短絡を経由して脳に達するもの（奇異性脳塞栓症）、大動脈由来のもの3つに大別される（図1）。このうち前2者に由来する脳梗塞は心原性脳塞栓症と定義され、脳梗塞患者全体の2割強を占める。したがって、脳梗塞の的確な診断に心疾患の評価が不可欠である。ここでは心臓自体に形成される原因疾患を説明し、他の原因疾患に関しては後の項に譲る。

心内血栓を形成する最大の原因疾患はリウマチ性心疾患を伴わない非弁膜性心房細動で、心原性脳塞栓症全体の過半数を占める。心房細動を伴うリウマチ性心疾患（とくに僧帽弁狭窄症）の頻度は近年激減しているが、この疾患に伴う塞栓症の発生リスクはきわめて高い。発症4週以内の心筋梗塞や、陳旧性であっても壁運動が低下し、とくに心室瘤を形成するような例では、壁在血栓が作られやすい。おもな塞栓源心疾患を図1に示す<sup>1)</sup>。

#### 2) 経胸壁心エコーを用いた塞栓源心疾患の診断

経胸壁心エコードプラ法は探触子を前胸壁にあてて肋間から超音波ビームを入射させるため、胸壁に近い左心室、とくに心尖部の観察が容易であるのに対して、左心房、とくに左心耳はしばしば肺組織に邪魔されて観察し難い。このうち左室内の壁在血栓は、心筋梗塞や拡張型心筋症、重症のうっ血性心不全などで左室内腔が拡大し、さらに左室壁の一部または全体の壁運動が低下した結果生じる。したがって脳梗塞患者の左心室を観察する場合には、血栓自体や左室内のモヤモヤエコーに加え、壁運動異常に留意する必要がある。

心筋梗塞に伴う左室内血栓は、おもに前壁中隔梗塞に合併してみられる。とくに心室壁の運動が消失して壁が心周期を通じて本来の位置より外方に張り出した心室瘤において、生じやすい。血栓好発部位は心尖部である。血栓は心筋の輝度に近い均一なエコー性状を呈し、丈が低く左室壁に広く接触することが多い。比較的新しい血栓は、ときに低輝度の領域を混在したり、動揺性であった



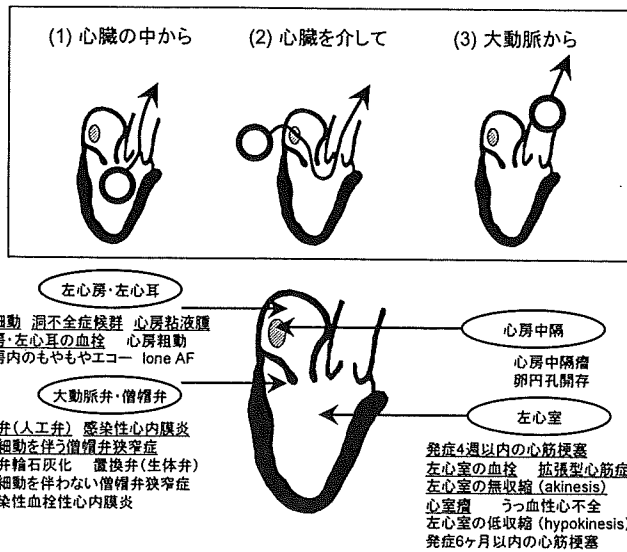


図1 脳への塞栓源の分類, および TOAST 研究の基準にもとづく塞栓源心疾患

下線の疾患は塞栓源としてのリスクが高い

りする。壁運動異常が高度でない部位に血栓様のエコー所見を認めた場合は、乳頭筋や肉柱、あるいは多重反射などのアーチファクトと見誤っていることが多い。拡張型心筋症では左室壁全体の運動が低下し、比較的小さな血栓が左心室内のいたる所に生じ得る。

### 3) 経食道心エコーを用いた塞栓源心疾患の診断

経食道心エコーは探触子を経口的に食道に挿入して操作するので、食道に近い左心房、とくに左心耳を容易に観察できる反面、食道から遠い左心室、とくに心尖部を観察し難いことがある。経胸壁法と組み合わせて評価することで、各々の検査法の短所を補完できる。

左心房・左心耳内の血栓は通常心筋の輝度に近い均一なエコー性状を呈し、形状は球状や棒状などさまざまである。非弁膜性心房細動では、血栓は左心耳に局限し易い。一方弁膜症を伴う心房細動では、左心耳全体を占拠する血栓や、左心房後壁や上壁に付着した血栓を、観察することも多い。この違いは、左心房や左心耳における血流鬱滞の

程度の差による点が多い。血栓と見誤り易い構造物に左心耳内の櫛状筋があり、両者の鑑別が困難な場合は抗凝固療法に伴う所見の変化の有無で診断する。血栓の易形成を示唆する所見として、モヤモヤエコー、左心房ないし左心耳の拡大、左心耳入口部血流速度の低下に留意する。

僧帽弁・大動脈弁の弁膜疾患は通常経胸壁法のみで十分に評価できるが、詳しい観察に経食道法が長じること多い。このうち僧帽弁狭窄は短軸断層図での交連部癒合と弁口狭小化、長軸断層図での前尖の拡張期ドーミング、Mモード法での後尖の拡張期前方運動とE-Fスロープ平低化などから診断する。大動脈弁膜症は、リウマチ性の場合には僧帽弁狭窄を合併することが多く、動脈硬化性の大動脈狭窄では石灰化した栓子が脳塞栓症を起こし得る。弁膜の閉鎖不全は、カラードプラ法による逆流信号によって容易に診断できる。

弁膜自体ないしその近傍に血栓となる血栓・疣腫を形成する異常として、置換弁・感染性心内膜炎・非感染性血栓性心内膜炎が挙げられる<sup>2)</sup>。心エコーで置換弁の機能や血栓付着を評価する場合、とくに機械弁で音響陰影のため経胸壁法で評価困難な例では、経食道法がより有用である。感染性心内膜炎の診断にはエコーによる心内膜侵襲所見(振動性疣腫・膿瘍・弁穿孔・置換弁の縫合部分部分的剥裂)の検出が重要で、疣腫検出率に勝る経食道法の使用が積極的に勧められている。疣腫は塊状または紐状で、弁尖または周囲の心内膜に付着し、Mモード法でshaggy echoと呼ばれる細動を呈する。比較的新しい疣腫はエコー輝度が低く、陳旧化した疣腫は高い。非感染性血栓性心内膜炎の疣腫は、感染性心内膜炎に比べて概して小さい。

### 文献

- 1) 豊田一則: 心臓の評価, 山口武典(監): 心原性脳塞栓症, 東京: 医学書院, 2003, pp124-137
- 2) 豊田一則: 心内膜炎による脳卒中. 脳と循環 10: 27-31, 2005

# Antithrombotic Therapy and Predilection for Cerebellar Hemorrhage

Kazunori Toyoda<sup>a</sup> Yasushi Okada<sup>a</sup> Setsuro Ibayashi<sup>d</sup> Tooru Inoue<sup>b</sup>  
Kotaro Yasumori<sup>c</sup> Daisuke Fukui<sup>a</sup> Takeshi Uwatoko<sup>a</sup> Noriko Makihara<sup>a</sup>  
Kazuo Minematsu<sup>e</sup>

Departments of <sup>a</sup>Cerebrovascular Disease, <sup>b</sup>Neurosurgery and <sup>c</sup>Neuroradiology, Cerebrovascular Center and Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, and <sup>d</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, and <sup>e</sup>Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Japan

## Key Words

Intracerebral hemorrhage · Stroke · Anticoagulants · Warfarin · Antiplatelet therapy · Diabetes mellitus

## Abstract

**Background:** With the recent increase in the use of antithrombotic therapy, intracerebral hemorrhage (ICH) has been found to be a common complication. We determined whether the use of oral antithrombotic therapy and the patients' preexisting comorbidities were predictive of cerebellar hemorrhage (CH; previously reported to be associated with anticoagulants) as compared to other ICH, and whether antithrombotic therapy affected the clinical severity of CH. **Methods:** A study of 327 consecutive patients hospitalized in our institute within 3 days after the onset of ICH, including 38 patients with a CH. **Results:** CH accounted for 12% of all ICH, 75% of which occurred in patients on warfarin therapy with an international normalized ratio (INR) for prothrombin time  $>2.5$  ( $p < 0.0001$ ), and 33% of which occurred in patients on ticlopidine therapy ( $p = 0.017$ ). Warfarin therapy with an INR  $>2.5$  and high blood glucose on admission were independently predictive of CH as compared to other ICH. In addition, previous ischemic stroke ( $p = 0.002$ ) and heart diseases ( $p = 0.018$ ) were more prevalent in patients with CH

than in those with other ICH. The number of major arteriosclerotic comorbidities and risk factors was also independently predictive of CH risk. **Conclusions:** We confirmed that warfarin therapy with an INR  $>2.5$  is associated with CH. Patients with CH frequently had arteriosclerotic comorbidities requiring antithrombotic therapy that can complicate their acute management.

Copyright © 2007 S. Karger AG, Basel

## Introduction

The use of oral antithrombotic agents, namely oral anticoagulant and antiplatelet drugs, is widespread for the prevention of various arteriosclerotic events, including stroke and certain cardiovascular diseases [1, 2]. Of the various antithrombotic agents, warfarin increases the risk and worsens the outcomes of intracerebral hemorrhage (ICH) [3, 4]. The contribution of antiplatelet therapy to the risk of ICH is still controversial [5, 6]. Recently, we have reported that in patients with ICH, prior oral antiplatelet therapy is independently predictive of clinical deterioration, including the hematoma growth, during the first 2 days [7]. Prior antiplatelet therapy is also predictive of 30-day and 3-month mortality after ICH [8,

## KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail karger@karger.ch  
www.karger.com

© 2007 S. Karger AG, Basel  
1015-9770/07/0233-0109\$23.50/0

Accessible online at:  
www.karger.com/ced

Kazunori Toyoda, MD  
Cerebrovascular Division, Department of Medicine  
National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita  
Osaka 565-8565 (Japan)  
Tel. +81 6 6833 5012, Fax +81 6 6872 7486, E-Mail toyoda@hsp.ncvc.go.jp

9]. Thus, ICH is an important complication of both oral anticoagulant and antiplatelet therapies.

Overall, cerebellar hemorrhage (CH) accounts for approximately 10% of all ICH [10, 11], and hypertension is the leading risk factor for CH. Anticoagulant therapy has traditionally been considered as another important etiological factor [10], given the data reported in previously published articles [12, 13]. In several studies, there was a high percentage of CH (14–38%) among patients on oral anticoagulant therapy developing ICH [13–15], while in other studies the percentage was lower (1–6%) [16–18]. The precise contribution of antiplatelet therapy to the occurrence of CH has not yet been determined. Given the current prevalence of arteriosclerotic diseases and the consequent use of antithrombotics, it is necessary to focus our attention on the relationship between CH and the pre-existing use of anticoagulants and antiplatelets.

The first aim of this study was to determine the underlying risk factors and comorbidities, including the use of oral antithrombotic therapy, which were associated with an increased risk of CH as compared to other ICH. The second aim of this study was to determine the effect of antithrombotic therapy on the clinical severity of CH.

## Methods

We studied 327 consecutive Japanese patients, 197 men and 130 women aged 33–92 years, with nontraumatic ICH who were hospitalized within 3 days after stroke onset in our cerebrovascular center between January 1999 and February 2005. Patients were identified using the prospectively recorded database for all the inpatients in our institute. Patients with ICH due to aneurysmal rupture, vascular malformations and with hemorrhagic transformation after brain infarction, as well as those who hemorrhaged primarily into the ventricles, were excluded. Patients on thrombolysis or intravenous antithrombotics including heparin, those who were pregnant and pediatric patients were also excluded.

In all patients, ICH was verified on CT scan immediately following admission to our center. The location, number and volume of the hematomas, the presence of ventricular bleeding, and the time interval from ICH onset to CT scanning were documented. ICH volume was determined using the ABC/2 method by neuro-radiologists blinded to the patients' clinical histories [19].

Warfarin was included as the target oral anticoagulant and aspirin, ticlopidine and cilostazol (a selective phosphodiesterase inhibitor) were included as the target oral antiplatelets. During the study period, clopidogrel was not commercially available in Japan.

The following patient baseline characteristics were assessed: gender, age, previous symptomatic ICH, previous symptomatic ischemic stroke, hypertension [systolic blood pressure (BP)  $\geq 140$ /diastolic BP  $\geq 90$  mm Hg before ICH onset or history of antihypertensive medication], diabetes mellitus (fasting blood glucose

$\geq 126$  mg/dl or positive 75-gram oral glucose tolerance test before ICH onset or in the chronic phase after ICH, or a history of anti-diabetic medication), hypercholesterolemia (serum total cholesterol  $\geq 220$  mg/dl or a history of antihypercholesterolemic medication), current or previous smoking, alcohol consumption  $\geq 2$  drinks/day ( $\geq 150$  g ethanol/week) [20], heart diseases (including arrhythmia), liver diseases and neoplasm. The number of major arteriosclerotic comorbidities and risk factors (previous symptomatic ICH or ischemic stroke, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, current or previous smoking, and heart diseases) was also assessed. On admission, the systolic and diastolic BP, blood glucose, total cholesterol, platelets, fibrinogen, activated partial thromboplastin time and the international normalized ratio (INR) for prothrombin time were determined.

The neurological deficits on admission were evaluated using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. Activities of daily living before and 3 weeks after ICH onset were assessed using the modified Rankin Scale score.

Continuous values are expressed as means  $\pm$  SD. The clinical characteristics of patients with CH were compared to those with other ICH using the  $\chi^2$  test and Mann-Whitney U test, as appropriate. Two-way factorial analysis of variance (ANOVA) followed by Fisher's PLSD post hoc analysis was used to analyze the subgroups receiving warfarin, antiplatelets and no antithrombotics. To identify the independent predictors of predilection of ICH for the cerebellum, we did a multivariate logistic regression analysis using the clinical characteristics that showed a statistically significant ( $p < 0.05$ ) or a marginally significant ( $0.05 \leq p < 0.1$ ) relationship with CH as independent variables on univariate analyses, with adjustments for gender and age.

## Results

Of the 327 ICH patients, 38 (12%) developed CH, 180 (55%) developed ICH in the basal ganglia, 84 (26%) developed ICH in a hemispheric lobe, and 25 (7%) developed ICH in the brainstem.

With respect to baseline characteristics, patients with CH more frequently had previous symptomatic ischemic stroke ( $p = 0.002$ ) and heart disease ( $p = 0.018$ ) compared to patients having other ICH (table 1). The median number of major arteriosclerotic comorbidities and risk factors was 3 (range 0–6) for patients with CH and 2 (0–6) for those with other ICH ( $p = 0.0003$ ). On admission, patients with CH more frequently had a systolic BP  $> 200$  mm Hg ( $p = 0.035$ ) and had a higher blood glucose level ( $p = 0.0002$ ) than those with other ICH (table 1).

Twenty-four patients (7%) were taking warfarin, and 5 of them were also taking aspirin or ticlopidine (table 2). The admission INR values differed between the patients with CH and those with other ICH (CH  $2.50 \pm 0.82$  vs. other  $1.87 \pm 0.59$ ,  $p = 0.042$ , fig. 1). Sixty-six patients (20%) were taking oral antiplatelet agents daily before ICH onset. The indications for antithrombotic therapy in

**Table 1.** Clinical characteristics of patients with ICH

	Cerebellar hemorrhage (n = 38)	Other hemorrhage (n = 289)	p value
<i>Baseline characteristics</i>			
Male gender	23 (61)	174 (61)	0.970
Age, years	70 ± 10	67 ± 12	0.114
Hypertension	35 (92)	235 (81)	0.099
Diabetes mellitus	11 (29)	50 (17)	0.083
Hypercholesterolemia	12 (32)	53 (18)	0.054
Smoking habit	16 (42)	118 (41)	0.894
Alcohol consumption	7 (18)	67 (23)	0.503
<i>Comorbidities</i>			
Symptomatic ICH	7 (18)	31 (11)	0.164
Symptomatic ischemic stroke	15 (39)	53 (18)	0.002
Heart diseases	13 (34)	52 (18)	0.018
Atrial fibrillation	7 (18)	27 (9)	0.085
Ischemic heart disease	5 (13)	21 (7)	0.207
Liver diseases	1 (3)	19 (7)	0.340
Neoplasm	4 (11)	30 (10)	0.978
<i>Number of major comorbidities and risk factors</i>			
Median	3	2	0.0003
Range	0–6	0–6	
<i>Physiological status on admission</i>			
Systolic BP, mm Hg	182 ± 38	176 ± 32	0.259
Systolic BP >200 mm Hg	14 (37)	62 (21)	0.035
Diastolic BP, mm Hg	96 ± 23	95 ± 16	0.650
Blood glucose, mg/dl	188 ± 95	144 ± 64	0.0002
Platelets, × 1,000/μl	235 ± 78	210 ± 74	0.058
Fibrinogen, mg/dl	351 ± 116	326 ± 108	0.239
APTT, s	29.2 ± 6.4	31.2 ± 16.5	0.495

APTT = Activated partial thromboplastin time. Figures in parentheses indicate percentages.

**Table 2.** Use of antithrombotic agents before onset of ICH

	Cerebellar hemorrhage (n = 38)	Other hemorrhage (n = 289)	p value
Warfarin alone	7 (18)	12 (4)	0.0004
Warfarin plus aspirin (81–100 mg)	0	4 (1)	0.466
Warfarin plus ticlopidine (200 mg)	1 (3)	0	0.006
Aspirin alone	4 (11)	38 (13)	0.650
Ticlopidine alone	4 (11)	8 (3)	0.017
Cilostazol alone	1 (3)	2 (1)	0.238
Multiple antiplatelets	1 (3)	8 (3)	0.961

Figures in parentheses indicate percentages.