

Table 1. 神経症候早期増悪に関与する因子

	Adjusted OR	95%CI	p value
年齢(10歳上昇毎)	1.05	0.78-1.43	0.760
女性	0.75	0.37-1.45	0.392
治療前NIHSS score(1点上昇毎)	0.91	0.87-0.96	0.001
心房細動	1.67	0.89-3.13	0.110
血糖(1mg/dl 上昇毎)	1.01	1.00-1.01	<0.001
脂質異常症	2.21	1.13-4.21	0.018
拡張期血圧(10mmHg 上昇毎)	1.14	0.99-1.03	0.192
内頸動脈閉塞	5.68	2.72-12.00	<0.001

Table 2. 神経症候早期増悪と転帰との関与

	OR	95%CI	p value
頭蓋内出血	3.98	2.16 - 7.32	<0.001
症候性頭蓋内出血(NINDS/Cochrane protocol)	6.37	1.72 - 26.32	0.024
症候性頭蓋内出血(SITS-MOST protocol)	5.88	1.19 - 32.66	0.030
3ヶ月後 mRS 3-6	22.70	7.75 - 86.21	<0.001
3ヶ月後の死亡	13.35	4.74 - 39.66	<0.001

## rt-PA 静注療法の転帰への性差の影響

研究協力者 祢津智久 国立循環器病研究センター 脳血管内科

### 研究要旨

05年から08年にrt-PA静注療法を受けた脳梗塞患者600例中、発症前modified Rankin scale (mRS) ≤2であった554例(71±11歳, 女性196例)を対象とし、性別と患者背景(危険因子、入院時NIHSS、ASPECTS、発症治療時間、内頸動脈閉塞の有無)、転帰(36時間以内の症候性頭蓋内出血、3ヶ月後死亡、転帰良好[3ヶ月後mRS 0-2])の関連を検討した。女性は男性と比べ高齢(71±11歳 vs. 69±12歳, p<0.001)で、心房細動合併(50.8% vs. 37.5%, p=0.004)が多く、入院時NIHSS(中央値13 vs. 12, p=0.009)が高値であった。症候性頭蓋内出血(3.1% vs. 2.8%, p=0.999)や死亡(8.7% vs. 5.0%, p=0.102)に差はなかったが、転帰良好が少なかった(41.3% vs. 56.2%, p=0.001)。多変量解析後も女性は転帰良好と負に関連した(オッズ比0.63, 95%CI 0.40-0.99, p=0.044)。

### A 研究目的

脳梗塞患者全体で女性は男性と比べて転帰不良と報告されている(Reeves MJ et al. *Lancet Neurol.* 2008;7:915-926)。一方、発症6時間以内の脳梗塞患者ではプラセボ群と比較し、女性は男性よりもrt-PA静注療法の恩恵を受けるとも報告されているが(Kent DM et al. *Stroke.* 2005;36:62-65)、本邦におけるrt-PA静注療法の転帰に性差が影響するかは明らかでない。

今回、SAMURAI rt-PA患者登録研究データを用いてrt-PA静注療法における性別の影響を調べた。

### B 研究方法

本研究班に属する10施設で2005年10月から2008年8月までにrt-PA静注療法を施

行した600例(男性377例、年齢72年齢A歳)中、発症前modified Rankin scale (mRS) ≤2であった554例(71±11歳, 女性196例)を対象とした。性別と患者背景(危険因子、入院時NIHSS、ASPECTS、発症治療時間、内頸動脈閉塞の有無)の関連を検討し、36時間以内の症候性頭蓋内出血、3ヶ月後死亡、転帰良好(3ヶ月後mRS 0-2)を主要評価項目とした。

### C 研究結果

対象554例中、16例(2.9%)が症候性頭蓋内出血を合併し、282例(50.9%)は転帰良好、35例(6.3%)は死亡した。女性は男性と比べ高齢(71±11歳 vs. 69±12歳, p<0.001)で、心房細動合併(50.8% vs. 37.5%, p=0.004)が多く、入院時NIHSS(中

央値 13 vs. 12,  $p=0.009$ ) が高値であった (表 1)。症候性頭蓋内出血 (3.1% vs. 2.8%,  $p=0.999$ ) や死亡 (8.7% vs. 5.0%,  $p=0.102$ ) に差はなかったが、転帰良好が少なかった (41.3% vs. 56.2%,  $p=0.001$ ) (図 1)。多変量解析後も女性は転帰良好と負に関連した (オッズ比 0.63, 95%CI 0.40-0.99,  $p=0.044$ ) (表 2)。

#### D 考察

本邦の脳卒中データバンクから、女性は男性よりも高齢で、心原性脳塞栓症の頻度が高く、入院時 NIHSS が高値であると報告されているが (Koichiro Maeda et al. ISC2010)、rt-PA 治療を受けた SAMURAI rt-PA 患者登録研究データの患者背景も同様に女性は高齢であり、心房細動合併が多く、入院時 NIHSS が高値であった。

発症 6 時間以内の脳梗塞患者を対象とした NINDS、ATLANTIS (A, B)、ECASST のメタ解析ではプラセボ群と比較し、女性は男性よりも rt-PA 静注療法の恩恵を受けると報告されている (Kent DM, et al. *Stroke*. 2005;36:62-65)。一方、発症 3 時間以内の rt-PA 静注療法を受けた脳梗塞患者で、転帰と性別の関連を検討した報告では、女性は男性よりも転帰が悪いという報告 (Kent DM, et al. *Neurology*. 2008;71:1080-1083, Elkind MS, et al. *Neurology*. 2007; 68: 842-848) と、転帰と性差の関連は認めなかったという報告 (Forster A, et al. *Stroke*. 2009;40:2428-2432, Meseguer E, et al. *Stroke*. 2009;40:2104-2110) があり、一定の見解がえられていない。また、これらの報告はいずれも 0.9mg/kg アルテプラゼによる rt-PA 療法のデータであり、本邦における 0.6mg/kg アルテプラゼの rt-PA 療法患者の転帰と性別の関連は明

らかでなかった。今回の検討から、年齢、入院時 NIHSS など多変量解析しても女性は転帰良好と負に関連した。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

1. Tomohisa Nezu, Masatoshi Koga, Yoshiaki Shiokawa, Jyoji Nakagawara, Eisuke Furui, Kazumi Kimura, Hiroshi Yamagami, Yasushi Okada, Yasuhiro Hasegawa, Kazuomi Kario, Satoshi Okuda, Koichiro Maeda, Kaoru Endo, Tetsuya Miyagi, Kazuo Minematsu, Kazunori Toyoda. Female sex is associated with unfavorable outcomes following low-dose intravenous rt-PA therapy: the SAMURAI rt-PA Registry. International Stroke Conference Feb 2011 Los Angeles, USA

#### I 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 患者背景

	Male (n=346)	Female (n=181)	P
Age (years)	69.0±11.6	71.5±10.8	<0.001
Hypertension	219 (63.7)	103 (57.5)	0.185
Diabetes mellitus	70 (20.2)	26 (14.4)	0.122
Hyperlipidemia	72 (21.0)	40 (22.5)	0.736
Atrial Fibrillation	127 (37.0)	88 (50.6)	0.004
Stroke subtype			0.078
Cardioembolism	200 (57.8)	126 (69.6)	
Atherothrombotic stroke	63 (18.2)	19 (10.5)	
Lacunar stroke	18 (5.2)	9 (5.0)	
Other (determined)	32 (9.3)	12 (6.6)	
Other (undetermined)	33 (9.5)	15 (8.3)	
Arterial occlusion site (n=452)			0.130
Internal carotid artery	46 (15.4)	30 (19.5)	
Middle cerebral artery trunk (M1)	92 (30.9)	42 (21.3)	
Middle cerebral artery branch (M2)	56 (18.8)	39 (25.3)	
Others	28 (9.4)	17 (11.0)	
Not occluded	76 (25.5)	26 (16.9)	
Onset-to-treatment time (min)	141.8±26.8	149.3±23.6	0.092
Baseline NIHSS	12 (7-18)	13 (8-19)	0.031
ASPECTS on CT (n=519)	10 (8-10)	9 (8-10)	0.510

by *t*-test,  $\chi^2$  test, or Mann-Whitney U test

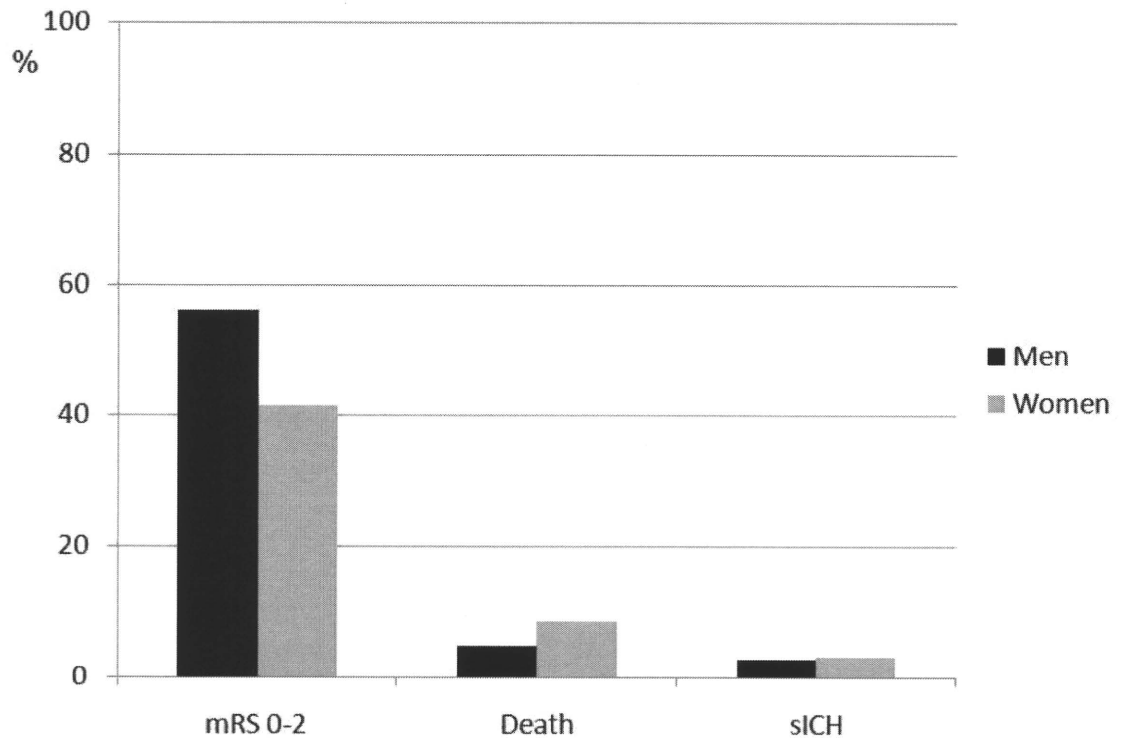
Data are means±SD for age and onset-to- treatment time, median (interquartile range) for baseline National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) score and ASPECTS on CT, and number of patients (%) for others.

表 2. 3 ヶ月後 modified Rankin Scale (mRS) 0-2 に関連する因子

mRS 0-2	Odds Ratio	95%CI	p
Age, per 1 year increase	0.97	0.95-0.99	0.001
Female	0.63	0.40-0.99	0.044
Baseline NIHSS, per 1 point increase	0.92	0.89-0.96	<0.001
ASPECTS on CT, per 1 score increase	1.28	1.11-1.48	0.001
ICA occlusion	0.18	0.09-0.36	<0.001

Adjusted by characteristics selected by a backward selection procedure

図 1



## 脳梗塞患者における rt-PA 静注療法前の早期虚血変化と転帰

研究協力者 柘津智久 国立循環器病センター 内科脳血管部門

### 研究要旨

脳梗塞患者における rt-PA 静注療法前の MRI 拡散強調画像(DWI)での早期虚血変化と転帰の関連を検討した。対象は連続 477 例(男性 316 例、71±11 歳)。早期虚血変化は ASPECTS で評価し、3 ヶ月後の転帰良好(mRS 0-2)、死亡を検討した。ROC 曲線で求めた転帰良好を予測する DWI-ASPECTS の閾値は 7 点(感度 88%, 特異度 33%, AUC 0.623)であった。DWI-ASPECTS 7 以上は転帰良好と関連し(OR 1.85, 95%CI 1.07-3.24)、DWI-ASPECTS 4 以下が 3 ヶ月後の死亡に関連した(OR 3.61, 95%CI 1.23-9.91)。また、脳梗塞の既往がなく、中大脳動脈領域の脳梗塞の患者 360 例(男性 241 例、71±11 歳)で CT における ASPECTS(CT-ASPECTS)と DWI-ASPECTS を比較検討した。CT-ASPECTS(中央値 9, IQR 8-10)は DWI-ASPECTS(8, 6-9)より高値で(P<0.001)、両者の差の平均は 0.92 であった。また、両者は正に相関した(r=0.51, P<0.001)。

### A 研究目的

脳梗塞患者の rt-PA 療法では、CT による広範な早期虚血変化を認める場合は禁忌とされており、近年は定量的な評価法である ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score)が一般的に用いられるようになった (Barber PA, et al. Lancet 355:1670-1674, 2000)。超急性期脳梗塞症例の脳梗塞体積のコンピューターによる正確な定量は 3 時間以内しかない rt-PA 療法の場面では困難であるが、ASPECTS を用いると画像撮影時に定量的評価が可能である。一方、急性期脳梗塞の診断において MRI の拡散強調画像(DWI)は CT と異なり早期虚血変化を明瞭に描出することができ有用であるが、脳梗塞超急性期治療の rt-PA 療法における DWI の

有用性に関する検討は少ない。今回、ASPECTS を用いて DWI 上の早期虚血変化(DWI-ASPECTS)と臨床的転帰との関連を調べた。また、DWI-ASPECTS を CT 上の ASPECTS と比較検討した。

### B 研究方法

本研究班に属する 10 施設で 2005 年 10 月から 2008 年 8 月までに rt-PA 静注療法を施行した 600 例 (男性 377 例、年齢 72±12 歳)中、発症前 modified Rankin scale (mRS) 3 以上 35 例、rt-PA 投与前に MRI 未施行 84 例 (DWI-ASPECTS 評価不能 14 例を含む)、3 ヶ月後転帰 (mRS) が追跡不能 4 例除外し、477 例 (男性 316 例、71±11 歳) を対象とした。危険因子、治療直前 NIHSS、CT、DWI

の早期虚血変化、脳梗塞病型分類、閉塞血管、発症3ヶ月後のmRSを調べた。

ASPECTSを用いて、rt-PA静注療法前のDWI上の各領域(尾状核、レンズ核、内方後脚、島皮質、M1、M2、M3、M4、M5、M6)の早期虚血変化の有無を評価した(DWI-ASPECTS;早期虚血変化なし10点、全領域に早期虚血変化あり0点)。病型はTOAST分類に従い、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、分類不能の脳梗塞、その他の脳梗塞に分類し、閉塞血管を内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈(M1segment, M2segment)、後大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈、閉塞なし、評価不能に分類した。評価項目として3か月後のmRS 0-2と死亡を検討した。また、脳梗塞の既往がない、中大脳動脈領域の脳梗塞患者360例(男性241例、71±11歳)でCTにおけるASPECTS(CT-ASPECTS)とDWI-ASPECTSを比較検討した。

### C 研究結果

対象477例中、転帰良好(3ヶ月後mRS 0-2)は245例(51.4%)、死亡29例(6.1%)であった。転帰良好群は3ヶ月後要介護や死亡に相当するmRS 3-6と比較し、DWI-ASPECTSは高値であった( $P<0.001$ ) (表1)。DWI-ASPECTS 6点以下で転帰良好の割合は徐々に減少し、4点以下で死亡(mRS 6)が20%を超えていた(図1)。ROC曲線で求めた転帰良好を予測するDWI-ASPECTSの閾値は7点(感度88%, 特異度33%, AUC 0.623)であり、多変量解析でもDWI-ASPECTS 7以上は転帰良好と関連した(OR 1.85, 95%CI 1.07-3.24) (表2)。ROC曲線で求めた死亡を予測する閾値は5

点(感度38%, 特異度88%, AUC 0.613)で、多変量解析では有意でなかったが(OR 1.93, 95%CI 0.68-5.03)、図1から閾値を4点とし多変量解析を行うと、DWI-ASPECTS 4以下は独立して死亡と関連した(OR 3.61, 95%CI 1.69-11.64) (表2)。CT-ASPECTSとの比較を行った360例での検討ではCT-ASPECTS(中央値9、IQR 8-10)はDWI-ASPECTS(8、6-9)より高値で( $P<0.001$ )、差の平均値は0.92であった。また、両者は正に相関した( $r=0.51$ ,  $P<0.001$ ) (図2)。CT撮像時間とMRI撮像時間が確認できた323例(89.7%)での撮像時間の遅れは中央値19分(IQR 12-29)であった。ASPECTS領域の一致性に関して $\kappa$ 係数を用いた検討では、皮質領域(M1~M6)、島皮質(I)の一致性は中等度であったが内包後脚(IC)、尾状核(C)での一致性は低かった(表3)。CT-ASPECTSとDWI-ASPECTSの差に関連する因子を多変量で検討したところ、心原性脳塞栓症であること( $\beta$  0.35,  $p<0.001$ )、入院時NIHSSが高値であること( $\beta$  0.061,  $p<0.001$ )が関連したが、CTとDWIの撮像時間の遅れはASPECTSの差に関連しなかった。

### D 考察

rt-PA静注療法患者の独立して転帰良好(3ヶ月後mRS 0-2)に関連するDWI-ASPECTSの閾値は7点以上であった。

CT-ASPECTSとの比較では、基底核領域以外の早期虚血変化有無の一致性は比較的良好であり、両者は正に相関した。DWI-ASPECTSがCT-ASPECTSと比べて平均0.92低値であった理由として、CT-DWIの撮像時間の遅れは関連せず、DWIがCT



よりも早期虚血変化の感度に優れていることが考えられた。

## E 結論

rt-PA 静注療法前の DWI-ASPECTS は CT-ASPECTS よりも約 1 点低値であり両者は正に相関した。DWI-ASPECTS は rt-PA 静注療法患者の転帰予測に有用であった。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

1. 柁津智久、古賀政利、木村和美、塩川芳昭、中川原譲二、古井英介、山上宏、岡田靖、長谷川泰弘、苅尾七臣、奥田聡、永沼雅基、峰松一夫、豊田一則  
DWI-ASPECTS における領域別早期虚血変化と rt-PA 静注療法後の脳梗塞患者の転帰  
第 3 回 t-PA 研究会  
2009 年 3 月 22 日、島根
2. 柁津智久、古賀政利、木村和美、塩川芳昭、中川原譲二、古井英介、山上宏、岡田靖、長谷川泰弘、苅尾七臣、奥田聡、永沼雅基、峰松一夫、豊田一則  
DWI-ASPECTS で評価した早期虚血変化と rt-PA 静注療法後の脳梗塞患者の転帰：わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究 (SAMURAI 研究)  
第 8 回日本頸部脳血管治療学会 JASTNEC  
2009 年 5 月 29 日 北九州
3. 柁津智久、古賀政利、木村和美、塩川芳昭、中川原譲二、古井英介、山上宏、岡田靖、長谷川泰弘、苅尾七臣、奥田聡、

永沼雅基、峰松一夫、豊田一則

rt-PA 静注療法例での早期虚血変化の評価：CT-ASPECTS と DWI-ASPECTS に差はあるのか？

第 12 回日本栓子検出と治療学会  
EMBOLUS2009 2009 年 10 月 10 日 大阪

4. Tomohisa Nezu, Masatoshi Koga, Kazumi Kimura, Yoshiaki Shiokawa, Jyoji Nakagawara, Eisuke Furui, Hiroshi Yamagami, Yasushi Okada, Yasuhiro Hasegawa, Kazuomi Kario, Satoshi Okuda, Masaki Naganuma, Kazuo Minematsu, Kazunori Toyoda  
Pre-treatment DWI-ASPECTS score has a relation with functional outcome at 3 months following intravenous rt-PA therapy  
International Stroke Conference 24 Feb 2010 San Antonio, USA
5. Tomohisa Nezu, Masatoshi Koga, Kazumi Kimura, Yoshiaki Shiokawa, Jyoji Nakagawara, Eisuke Furui, Hiroshi Yamagami, Yasushi Okada, Yasuhiro Hasegawa, Kazuomi Kario, Satoshi Okuda, Masaki Naganuma, Kazuo Minematsu, Kazunori Toyoda  
Pre-treatment DWI-ASPECTS is superior to CT-ASPECTS in detecting excellent to fairly good outcome after intravenous rt-PA therapy  
International Stroke Conference 24 Feb 2010 San Antonio, USA
6. 柁津智久、古賀政利、岡田靖、木村和美、山上宏、奥田聡、長谷川泰弘、塩川芳昭、古井英介、中川原譲二、苅尾七臣、永沼

雅基、峰松一夫、豊田一則

rt-PA 静注療法治療前の CT と DWI を用いた ASPECTS の比較 : SAMURAI 研究

第 51 回神経学会総会 2010 年 5 月 東京

#### 論文発表

1. 柘津智久、古賀政利、永沼雅基、塩川芳昭、中川原讓二、古井英介、木村和美、山上宏、岡田靖、長谷川泰弘、苅尾七臣、奥田聡、峰松一夫、豊田一則 : ASPECTS-DWI における領域別早期虚血変化と rt-PA 静注療法後の脳梗塞患者の転帰. 脳卒中, 31:366-373,2009.
2. Nezu T, Koga M, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Naganuma M, Minematsu K, Toyoda K. Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology*. 2010;75:555-561.
3. Nezu T, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, Furui E, Kimura K, Hasegawa Y, Okada Y, Okuda S, Kario K, Naganuma M, Minematsu K, Maeda K, Toyoda K. Early ischemic change on CT versus DWI for stroke patients receiving intravenous rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA Registry. *Stroke*. 2011 in press.

#### I 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1

	n=477	mRS 0-2 (n=245)	mRS 3-6 (n=232)
Age (years)	71±11	69.0±11.8 <sup>†</sup>	73.9±9.5
Male	316 (66.2)	180 (73.5) <sup>†</sup>	136 (58.6)
Hypertension	301 (63.5)	143 (58.6) *	158 (68.7)
Diabetes mellitus	89 (18.7)	46 (18.9)	43 (18.5)
Dyslipidemia	102 (21.5)	55 (22.5)	47 (20.4)
Congestive heart failure	30 (6.5)	8 (3.4) <sup>†</sup>	22 (9.8)
Stroke subtype <sup>†</sup>			
Cardioembolism	293 (61.4)	146 (59.6)	147 (63.4)
Atherothrombotic stroke	77 (16.2)	31 (12.8)	46 (19.8)
Lacunar stroke	22 (4.6)	15 (6.9)	7 (3.0)
Other	85 (17.8)	53 (21.7)	32 (13.8)
Arterial occlusion site (n=457) <sup>†</sup>			
Internal carotid artery	73 (16.0)	8 (3.2)	65 (28.0)
Middle cerebral artery trunk (M1)	135 (29.5)	67 (27.3)	68 (29.3)
Middle cerebral artery branch (M2)	93 (20.4)	55 (22.4)	38 (16.4)
Anterior cerebral artery	7 (1.5)	2 (0.8)	5 (2.2)
Posterior cerebral artery	16 (3.5)	9 (3.7)	7 (3.0)
Vertebrobasilar arteries	21 (4.6)	11 (4.5)	10 (4.3)
Not occluded	99 (21.7)	71 (29.0)	28 (12.1)
Onset-to-treatment time (min)	141±28	140.0±26.9	141.9±29.4
Pretreatment systolic blood pressure (mmHg)	151±20	151.6±18.2	150.1±21.4
Pretreatment diastolic blood pressure (mmHg)	82±15	82.9±13.5	81.7±16.5
Baseline NIHSS	13 (7-18.5)	9 (6-14) <sup>†</sup>	17 (11-20.75)
DWI-ASPECTS	8 (7-10)	9 (8-10) <sup>†</sup>	8 (6-9)

Data are means±SD for age, onset-to- treatment time, and blood pressure, median (interquartile range) for baseline National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) score and DWI-ASPECTS, and number of patients (%) for others.

\*p<0.05, <sup>†</sup>p<0.01 vs. mRS 3-6 by *t*-test,  $\chi^2$  test, or Mann-Whitney U test

表 2. Characteristics associated with a modified Rankin Scale score of 0-2 and death at 3 months

<b>mRS 0-2</b>	Odds Ratio	95%CI	p
Age, per 1 year increase	0.97	0.95-0.99	<0.001
Female	0.59	0.37-0.95	0.031
Hypertension	0.67	0.42-1.05	0.083
Baseline NIHSS, per 1 point increase	0.92	0.89-0.96	<0.001
DWI-ASPECTS $\geq 7$	1.85	1.07-3.24	0.029
ICA occlusion	0.13	0.06-0.28	<0.001

<b>Death</b>	Odds Ratio	95%CI	p
Congestive heart failure	7.61	2.46-22.35	<0.001
DWI-ASPECTS $\leq 4$	3.61	1.23-9.91	0.021
ICA occlusion	4.45	1.69-11.64	0.003

Adjusted by characteristics selected by a backward selection procedure

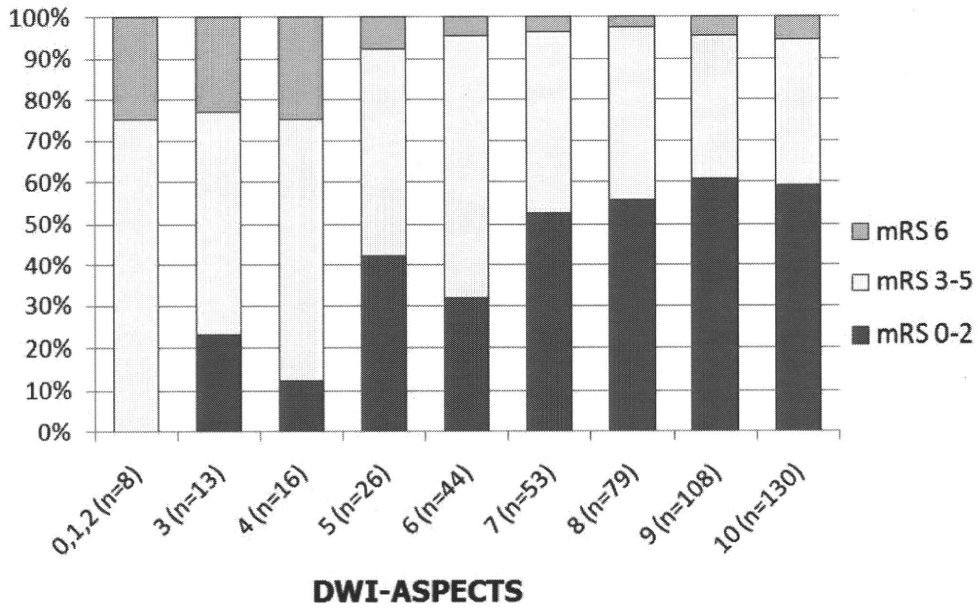
NIHSS, National Institutes of Health stroke scale

ICA, Internal carotid artery

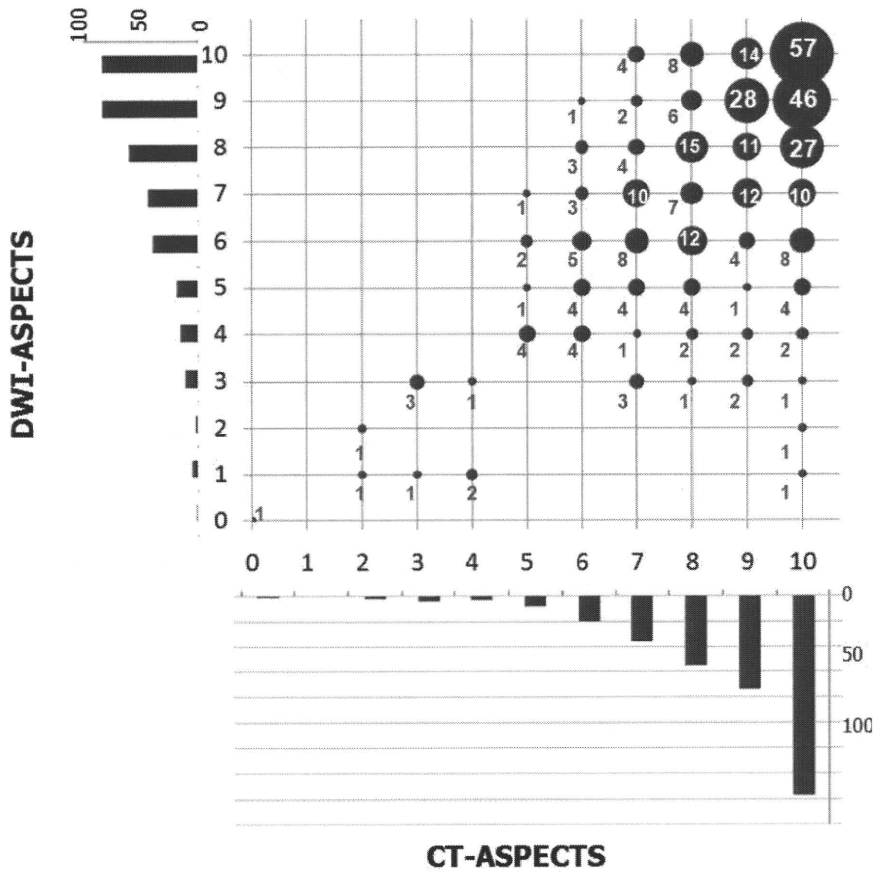
表 3. CT-ASPECTS と DWI-ASPECTS の領域別一貫性

	$\kappa$ 係数(SD)
尾状核(C)	0.17(0.07)
レンズ核(L)	0.32(0.06)
内包後脚(IC)	0.21(0.07)
島皮質(I)	0.44(0.04)
M1	0.54(0.06)
M2	0.46(0.06)
M3	0.45(0.06)
M4	0.45(0.07)
M5	0.36(0.05)
M6	0.41(0.06)

☒ 1



☒ 2



急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関するアンケート調査

研究協力者 前田 亘一郎 国立循環器病研究センター脳血管内科 医師

**研究要旨** 非弁膜症性心房細動のためワルファリン内服中の患者が脳出血を発症した場合の、抗凝固療法再開について全国調査した。当研究班で2008年に行った「急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査」で追加調査に同意した417施設を対象に、郵送で調査した。329施設(79%)が回答し、ワルファリン内服中に発症した脳出血患者を年に1例以上経験すると回答した319施設のうち、全施設が入院時にワルファリンを中断した。入院時に94%の施設がPT-INRの是正を行い、最も使用する頻度の高い薬剤はビタミンK(63%)、新鮮凍結血漿(20%)、凝固第IX因子複合体(10%)の順だった。91%の施設が抗凝固療法を再開し、使用する薬剤は77%がワルファリン単独、20%がヘパリンであった。再開時期は脳出血発症後4日以内が8%、1週間以内が21%、2週間以内が25%、1ヶ月以内が28%、1ヶ月以降が18%だった。CT所見を参考にする場合、28%はCT上の血腫拡大が止まってから、47%は血腫の吸収が始まってから、17%は血腫が消失してから再開していた。抗凝固療法を再開すべきでない条件として選択されたのは、重度の後遺症(mRS4-5)59%、再発性脳出血59%、認知症や頻回の転倒48%、アミロイドアンギオパチー疑い37%、MRI T2\*上のmicrobleeds多発29%、高齢25%、消化管出血既往15%、発作性心房細動10%の順だった。ワルファリン内服中の患者が脳出血を発症した場合は、ワルファリンは中断され、大部分でその是正処置が加えられ、その後再開されていた。しかし是正方法、再開基準・方法、あるいは再開しない条件は様々であった。指針確立を目標に、急性期脳出血患者への抗凝固療法再開の実態を調べる前向き観察研究を2010年4月に開始した。

**A. 研究目的**

わが国において脳卒中は死因の第3位であり、脳出血は脳卒中の約3割を占める。非弁膜症性心房細動の有病率が増加しているが、このような患者に脳出血を合併した場合の適切な抗血栓療法は確立していない。わが国における、抗凝固療法中に発症した頭蓋内出血患者に対する抗凝固療法再開の現状を明らかにする。

**B. 研究方法**

厚生労働科学研究費補助金による循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班において2008年に行った、「急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査」

(Koga, et al: Hypertens Res. 2009;32:759-764)

に対して回答があり、かつ追加調査に協力する意思を示した417施設を対象として、郵送でアンケート調査を行った。各施設の脳出血診療の責任医師に、2009年10月16日に返信用封筒を同封したアンケート用紙を発送し、同年11月15日を一次締め切りとした。回収できなかった施設に11月27日に再度郵送し、12月31日を二次締め切りとした。この中では非弁膜症性心房細動に対してワルファリン内服中に発症した脳出血患者の診療症例数を質問し、「一年間に1例も経験しない」と回答した10施設は以降の検討から除外した。さらに非弁膜症性心房細動に対してワルファリン内服を行っていた患者が脳出血を発症して入院した場

合に、入院時にワルファリン内服を一時中止するかを質問を行い、「はい」と回答した場合のみ、その後の抗凝固療法再開の有無について質問した。抗凝固療法を再開すると回答した施設に、さらにその方法についての質問を行った。

(倫理面への配慮)

アンケート調査で、患者個人を特定するような設問を設けていない。

### C. 研究結果

資料 4c に結果をまとめた。417 施設中 329 施設(78.9%)から有効回答を得た。診療科別では、脳神経外科が 266 施設(81.1%)と最多で、神経内科 36 施設(11.0%)、脳卒中科 19 施設(5.8%)、その他 7 施設(2.1%)の順であった。回答者の臨床経験年数は中央値で 23 年(IQR 18-27)であった。年間急性期脳出血診療症例数は、21-40 例が 85 施設(25.8%)と最多で、41-60 例が 58 施設(17.6%)、101 例以上が 57 施設(17.3%)、20 例以下が 44 施設(13.4%)、61-80 例が 43 施設(13.1%)、81-100 例が 42 施設(12.8%)の順であった(質問 1)。非弁膜症性心房細動に対してワルファリン内服中に発症した急性期脳出血の年間診療症例数は、1-5 例が 176 施設(54.2%)と最多で、6-10 例が 97 施設(29.8%)、11-20 例が 33 施設(10.2%)、20 例以上が 9 施設(2.8%)の順で、1 例も経験しない施設は 10 施設(3.1%)であった(質問 2)。質問 2 において 1 例も経験しないと回答した 10 施設を除いて、非弁膜症性心房細動に対してワルファリン内服中に発症した急性期脳出血患者の診療について以降の質問を行った。脳出血を発症して入院した際には、すべての施設(319 施設)でワルファリン内服を一時中止していた

(質問 4)。319 施設中 298 施設(93.7%)で入院時に PT-INR の是正を行い、その是正に最もよく使用する薬剤は、201 施設(63.2%)でビタミン K、65 施設(20.4%)で新鮮凍結血漿、31 施設(9.7%)で血液凝固第 IX 因子複合体であった(質問 3)。抗凝固療法の再開については、289 施設(90.9%)が抗凝固療法を再開すると回答、10 施設(3.1%)は抗凝固療法を再開しないが代わりに抗血小板療法を開始すると回答、19 施設(6.0%)は抗凝固療法も抗血小板療法も再開しないと回答した(質問 5)。抗凝固療法を再開すると回答した施設に、再開する時期を質問したところ、脳出血発症から 15-28 日後に再開すると回答した施設が 80 施設(27.8%)と最も多く、8-14 日後が 72 施設(25.0%)、5-7 日後が 61 施設(21.1%)、29 日後以降が 51 施設(17.7%)、2-4 日後が 20 施設(6.9%)、脳出血発症翌日が 1 施設(0.4%)だった(質問 6)。頭部 CT を撮像した場合に、どの所見をもって抗凝固療法の再開が可能と判断するかを質問したところ、血腫が吸収され始めたなら抗凝固療法を再開してよいと回答した施設が 136 施設(47.4%)と最も多く、血腫の拡大が止まったら抗凝固療法を再開してよいと回答した施設が 81 施設(28.2%)、血腫が消失したら抗凝固療法を再開してよいと回答した施設が 50 施設(17.4%)だった。20 施設(7%)は血腫の所見以外を最も重視すると回答した(質問 7)。抗凝固療法を再開する際に使用する薬剤について質問したところ、ワルファリン内服単独で再開するとした施設が 217 施設(76.7%)と多く、ヘパリンを使用(ヘパリン持続静注単独もしくはワルファリン内服にヘパリン持続静注を併用)する施設は 58 施設(20.5%)、抗凝固剤ではなく抗血小板剤の

みを内服し、のちに抗凝固療法に変更すると回答した施設が 8 施設(2.8%)だった(質問 8)。非弁膜症性心房細動を合併した脳出血患者において、抗凝固療法(ワルファリン内服)を原則として再開しないと考えられる条件を選択肢から選ぶ形式(複数選択可)で質問したところ、選択した施設が最も多かったのは再発性の脳出血例と重度の後遺症がある例で、ともに 171 施設(59.2%)が選択した。認知症や頻回の転倒がある例は 140 施設(48.4%)、アミロイドアンギオパチーが疑われる例は 108 施設(37.3%)、頭部 MRI T2\*画像で microbleeds が多発している例は 85 施設(29.4%)、高齢者(80 歳以上)は 71 施設(24.6%)、消化管出血の既往がある例は 44 施設(15.2%)、心房細動が持続性でなく発作性である例は 29 施設(10.0%)であった。

#### D. 考察

脳梗塞の発症率は、脳梗塞既往のない心房細動合併患者で 5%/年(Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med. 1994;154:1449-1457)、脳梗塞既往のある心房細動合併患者で 12%/年(EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Lancet 1993;342:1255-1262)、人工弁置換術後の患者で 4%/年以上(Cannegieter SC, et al. Circulation 1994;89:635-641)と報告されている。ワルファリン内服中に発症した脳出血患者で、抗凝固療法を再開した場合の脳出血再発率に関する報告は限られている。

脳出血発症後の抗凝固療法再開について、AHA/ASA ガイドライン 2010(Stroke 2010;41:2108-2129)では、皮質下出血後の患者において、非弁膜性心房細動に対して長期間の抗凝固療法を行うことは、脳出血再

発の危険性が高くなるため避けるよう推奨している(Class II a, Level of Evidence B)。皮質下以外の部位の脳出血を発症した患者に対する抗凝固療法や、あらゆる部位の脳出血後の患者に対する抗血小板療法については、適応がある場合に考慮されるとしている(Class II a, Level of Evidence B)。また、European Stroke Initiative Recommendation (Cerebrovasc Dis 2006;22:294-316)では、ワルファリン内服中の脳出血患者では、適応を再検討したのちに、塞栓症や脳出血再発のリスクに応じて、脳出血発症から 10~14 日程度経過した後にワルファリンを再開してもよい(class IV evidence)としている。塞栓症リスクの高い患者では、より早い時期に抗凝固療法を開始することも記載されている。AHA/ASA ガイドライン 2010 では、麻痺がある患者では、脳出血発症から 1~4 日経過してから(止血が確認された後)、低分子量ヘパリンや未分化ヘパリンを低用量で皮下注射することが考慮される(Class II b, Level of Evidence B)としている。また European Stroke Initiative Recommendation でも、脳出血発症から 24 時間以降は、とくに血栓塞栓症のリスクが高い患者では、ヘパリンや低分子量ヘパリンを低用量で皮下注射することが考慮される(class IV evidence)としている。

本アンケート調査の一次締め切り後に出版された、わが国の「脳卒中治療ガイドライン 2009」では、このような症例に対して、脳出血発症後の抗凝固療法の中止とビタミン K や血液製剤を用いた INR1.35 以下への是正が勧められている(グレード B)。しかし、再開時期、再開基準と方法、再開すべきでない基準などは示されていない。



今回行った全国調査では、ワルファリン内服中に発症した脳出血患者に対する診療方針が明らかになった。その結果、全施設で入院時にワルファリンが中断され、大部分の施設で是正処置が加えられ、抗凝固療法が再開されていた。是正方法、再開基準と方法、あるいは再開しない条件は様々だった。これらは患者の年齢、合併症、出血部位や血腫量など、個々の症例によっても異なってくると思われる。また、アンケート調査ではこのような診療方針の違いが脳出血の転帰に及ぼす影響までは把握できないことから、その実態を明らかにするために多施設共同での前向き観察研究が必要である。

#### E. 結論

ワルファリン内服中に発症した脳出血患者において、欧米のガイドラインでは適応を十分に考慮して抗凝固療法を再開するように推奨している。また、皮質下出血では抗凝固療法を再開しないよう推奨している。今回の全国調査では、わが国のガイドラインで示されたように大部分の施設において、ワルファリン内服中発症した脳出血患者で抗凝固療法が再開されていた。しかし是正方法、再開基準と方法、あるいは再開しない条件は様々だった。抗凝固療法再開の適応や時期について、明確な基準を早急に確立することが望まれる。当班では指針確立のため、脳出血発症後の抗凝固療法再開の実態を調べるための観察研究を立案し、2010年4月に開始した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 前田 亘一郎、古賀 政利、荻尾 七臣、中川原 譲二、古井 英介、塩川 芳昭、長谷川 泰弘、奥田 聡、山上 宏、木村 和美、岡田 靖、永沼 雅基、峰松 一夫、豊田 一則 心房細動を有する脳出血患者における抗凝固療法の再開に関する全国調査 第 51 回日本神経学会総会(2010年5月20日、東京)
2. Maeda K, Koga M, Okada Y, Kimura K, Yamagami H, Okuda S, Hasegawa Y, Shiokawa Y, Furui E, Nakagawara J, Kario K, Nezu T, Endo K, Miyagi T, Minematsu K, Toyoda K, for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators : Nationwide survey of expert opinions about resuming anticoagulant therapy after intracerebral hemorrhage for patients with nonvalvular atrial fibrillation. International Stroke Conference 2011, Los Angeles, Feb 10, 2011

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業  
分担研究報告書

急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究

研究協力者 前田 亘一郎 国立循環器病研究センター脳血管内科 医師

**研究要旨** ワルファリン内服中に脳出血を発症した患者の抗血栓療法再開の実態と、再開が患者転帰に及ぼす影響を明らかにするため、多施設共同前向き観察研究を2010年4月に開始した。対象は、ワルファリン内服中に発症し、3日以内に入院した急性期脳出血患者（性別・年齢の制限なし、目標100症例）である。主な評価項目は、患者背景、脳出血入院時の性状、PT-INRの是正、抗血栓療法再開の有無と再開時期、再開時期の判断根拠、再開時の薬物選択、目標PT-INR、再開抗血栓療法による有害事象などである。転帰として、退院時および3ヶ月後・1年後の日常生活自立度（modified Rankin Scale）、3ヶ月（1年）以内の死亡、3ヶ月（1年）以内の脳卒中再発（出血、虚血）、脳以外の血栓症（動脈、静脈）や出血性合併症を調査する。2011年1月末時点で、31例（目標症例数の31%）が登録された。

#### A. 研究目的

ワルファリン内服患者に脳出血が起こった場合の問題点に、抗凝固療法をいつ、どのように再開するかという点が挙げられる。この主題に関しては一定の見解が得られておらず、明確な診療指針も存在しない。本研究班が2009年に行った全国アンケート調査によれば、脳出血を起こしたワルファリン内服患者に対して90%の施設が抗凝固療法を再開していたが、その時期は発症7日以内29%、8-14日後26%、15-28日後27%、29日目以降18%と様々で、再開手段もワルファリン単独かヘパリンを先行ないし併用して使用するかで意見が割れた。アンケート調査では、このような診療方針の違いが脳出血の転帰に及ぼす影響までは把握できず、前向き観察研究の必要性が示唆された。

今回の研究の目的は、ワルファリン内服中に脳出血を発症した患者の抗血栓療法再開の実態と、再開が患者転帰に及ぼす影響

を、多施設共同前向き観察研究によって明らかにすることである。研究計画書を資料（多施設共同前向き観察研究計画書）に示す。

#### B. 研究の対象と方法

##### i. 対象

分担研究者が所属する10施設で、2010年4月（倫理委員会承認後）以降に入院した脳出血症例のうち、ワルファリン内服中に発症し、3日以内に入院した急性期脳出血患者（性別・年齢の制限なし、目標100症例）。急性期に脳外科手術を受けた症例を含む。発症後7日以内の登録を原則とする。脳腫瘍、脳動静脈奇形、破裂脳動脈瘤、外傷による脳出血、昏睡例ないし急性期死亡の危険が高いと判断される場合、本人もしくは家族等の代諾者から文書でのインフォームドコンセントが得られない場合、主治医もしくは担当医が不適当と判断した場合を除外する。

ii. 方法

本研究班の中央事務局が各研究班員の意見を集約して作成したデータベースのワークシート（資料：観察研究の調査票）を電子媒体で各班員に配布する。各班員は、所属施設の対象症例のデータを登録後に、中央事務局に返却する。主な評価項目は、患者背景、入院時 CT/MRI 上の脳出血所見、PT-INR の是正、抗血栓療法再開の有無と再開時期、再開時期の判断根拠、再開時の薬物選択、目標 PT-INR、再開抗血栓療法による有害事象などである。転帰として、退院時および3ヶ月後・1年後の自立度(modified Rankin Scale)、3ヶ月(1年)以内の死亡、3ヶ月(1年)以内の脳卒中再発(出血、虚血)、脳以外の血栓症(動脈、静脈)や出血性合併症を調査する。

(倫理面への配慮)

添付説明文書を用いて本研究の目的、実施方法、その利益と不利益について十分説明し、患者または家族などの代諾者の同意を得られた場合に研究対象とした。

C. 研究結果

2011年1月末時点で、31例(目標症例数の31%)が登録された。うち29例について、2011年3月末時点で、患者背景などの入院時評価項目が中央事務局に報告された。

《登録患者の背景要因・臨床像》

男性	20例(69%)
年齢	73±8歳
既往症	
(塞栓・血栓性疾患)	
脳梗塞	11例(39%)
TIA	0例(0%)

脳以外の塞栓症	2例(7%)
深部静脈血栓症	1例(3%)
(出血性疾患)	
頭蓋内出血	2例(7%)
頭蓋外	0例(0%)
(心疾患)	
冠動脈疾患	2例(7%)
発作性心房細動	1例(3%)
慢性心房細動	14例(48%)
心筋症	4例(14%)
人工弁置換術後 (機械弁)	1例(3%)
出血部位	
皮質下	3(10%)
被殻	6(21%)
視床	9(31%)
脳幹	6(21%)
小脳	3(10%)
混合(複数部位)	1(3%)
その他	1(3%)
血腫量	6.7 ml (IQR : 1.7-15.7)
来院時 NIHSS	9 (IQR : 3-18)
来院時 PT-INR	2.04 (IQR : 1.835-2.86)

《PT-INR 是正方法》

入院時 PT-INR 是正あり	26例(90%)
PT-INR 是正の方法	
ビタミン K 単独	14例(54%)
PCC 単独	3例(11%)
ビタミン K と PCC 併用	9例(35%)

FFP および第Ⅶ凝固因子製剤を使用した症例は無し。

《PT-INRの推移》

・入院時にPT-INR 是正あり (26例)	
来院時NIHSS	2.24 (IQR: 1.8475-2.96)
是正後初回PT-INR	1.55 (IQR: 1.28-2.145)
24時間後PT-INR	1.19 (IQR: 1.08-1.34)
・入院時にPT-INR 是正なし (3例)	
来院時NIHSS	1.92 (1.08-2.04)
24時間後PT-INR	データ未回収

2011年3月末時点で、28症例について、入院後の抗凝固療法再開の有無、入院中の合併症などが中央事務局に報告された。

《抗凝固療法再開 (解析対象: 28例)》

抗凝固療法を再開した例	20例 (71%)
抗凝固療法再開までの日数	3日 (IQR: 2-6)
再開時の薬剤	
ヘパリン単独	9例 (45%)
ワルファリン単独	7例 (35%)
ヘパリン+ワルファリン併用	4例 (20%)

《入院後の合併症 (解析対象: 28例)》

・抗凝固療法を再開した例 (20例)	
(塞栓・血栓性疾患)	
脳梗塞	1例 (5%)
TIA	0例 (0%)
脳以外の塞栓症	0例 (0%)
深部静脈血栓症	0例 (0%)
(出血性疾患)	
頭蓋内出血	1例 (5%)
消化管出血	1例 (5%)
尿路出血	0例 (0%)
治療が必要な鼻出血	1例 (5%)

・抗凝固療法を再開しなかった例 (8例)

(塞栓・血栓性疾患)	
脳梗塞	1例 (13%)
TIA	0例 (0%)
脳以外の塞栓症	0例 (0%)
深部静脈血栓症	0例 (0%)
(出血性疾患)	
頭蓋内出血	0例 (0%)
消化管出血	1例 (13%)
尿路出血	0例 (0%)
治療が必要な鼻出血	0例 (0%)

3ヶ月後、および1年後の予後調査については、データの回収後に解析を行う必要がある。また、目標症例数(100例)に到達するため、症例登録期間を2012年3月末まで延長することを予定している。

**D. 健康危険情報**

なし

**E. 研究発表予定**

なし

**F. 知的財産権の出願・登録状況**

なし