

ダビガトラン内服中に発症した重症出血合併症に対する

プロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療

症例登録ワークシート

【基本項目】

施設名： _____ 患者登録番号： _____
 入院時年齢： _____ 歳 性別：○男・○女 入院前 mRS： _____
 身長： _____ cm(整数) 体重： _____ kg(小数点1桁)
 発症日： 201()年()月()日 午前・午後()時()分
 入院日： 201()年()月()日 午前・午後()時()分

注)・「○」はいずれかを選択、「□」は複数選択可能です。

・質問項目への回答が「不明」の場合は「なし」を選択して下さい。

【血栓塞栓症リスクスコア】

CHADS ₂ 、CHA ₂ DS ₂ -VASc に関連した項目		
うっ血性心不全	○なし ○あり	心不全症状、または LVEF ≤40%
高血圧	○なし ○あり	
糖尿病	○なし ○あり	
脳卒中/TIA の既往 (※今回のイベントは除く) (※CHA ₂ DS ₂ -VASc は他臓器への 塞栓症の既往も含む)	○なし □脳梗塞 □TIA □脳出血 □くも膜下出血 □その他の出血性脳卒中 □他臓器への塞栓症	
血管疾患	○なし □急性冠症候群の既往 □4 週間以内 □4 週間以前、 または発症時期不明 □末梢動脈疾患 ¹ □大動脈プラーク ²	¹ 症候性のもの、または ABI<0.9 の無 症候性のもの。 ² ≥4mm のプラークを指す (下行大動 脈病変も含む)。

【出血リスクスコア】

HAS-BLED に関連した項目		
腎機能異常	○なし ○あり	透析 または移植腎 または Cr 2.32mg/dl 以上
肝機能異常	○なし ○あり	慢性肝疾患 またはビリルビンが正常上限の 2 倍以上 または AST/ALT/ALP が正常上限の 3 倍以上
出血	○なし ○あり ○90 日以内 ○91 日以前、または 発症時期不明	過去の出血の既往、出血傾向の有無 出血性脳卒中も含む。
不安定な INR	○なし ○あり	不安定または高すぎる PT-INR あるいは TTR (INR 指摘範囲内時間) 60%未満 TTR の詳細が不明な場合は「なし」を選ぶ * TTR = 治療域内の INR であった回数 / INR 測定回数 (外来通院歴のある患者では 1 年間の INR 算出。中断例では、内服再 開後 7 日目の INR はカウントせずそれ以降の INR のみ対象)
アルコール	○なし ○あり	アルコール：8unit/week 以上 (ビール 350ml ≒ 1.8unit、日本酒 1 合 ≒ 2.5unit、 焼酎コップ 1 杯 ≒ 5unit)

【ダビガトランに関する情報】

対象疾患	<input type="radio"/> 非弁膜症性心房細動 <input type="radio"/> その他 ()
服用量	<input type="radio"/> 300mg/日 <input type="radio"/> 220mg/日 <input type="radio"/> その他の量 (mg/日)
服用開始時期	<input type="radio"/> 201()年()月()日* *正確な日時が分からなかったとしても、季節または「頃」を記載してください <input type="radio"/> 服用期間不明
最終服薬時刻	<input type="radio"/> 201()年()月()日 午前・午後()時 <input type="radio"/> 201()年()月()日 時間帯不明 <input type="radio"/> 不明

【ダビガトラン以外の発症前使用薬剤】

経口抗血小板薬	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> アスピリン <input type="checkbox"/> チクロピジン <input type="checkbox"/> クロピドグレル <input type="checkbox"/> シロスタゾール <input type="checkbox"/> その他*
経口抗凝固薬	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> ワルファリン <input type="radio"/> エドキサバン <input type="radio"/> アピキサバン リバーキサパン (○15mg/日 ○10mg/日)
降圧薬	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
NSAIDs	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
P糖蛋白阻害/誘導剤	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ベラパミル <input type="checkbox"/> アミオダロン <input type="checkbox"/> タクロリムス <input type="checkbox"/> キニジン <input type="checkbox"/> シクロスポリン <input type="checkbox"/> ネルフィナビル <input type="checkbox"/> サキナビル <input type="checkbox"/> クラリスロマイシン <input type="checkbox"/> リファンピシン <input type="checkbox"/> カルバマゼピン <input type="checkbox"/> セイヨウオトギリソウ
発症直近の注射抗血栓薬	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> (未分化) ヘパリン <input type="radio"/> 低分子ヘパリン <input type="radio"/> オザグレレ <input type="radio"/> アルガトロバン <input type="radio"/> その他

*サルボグレレート塩酸塩 (アンブラーグ) ジピリダモール (ベルサンチン)
 トラピジル (ロコルナール) リマプロスト (オパレモン プロレナール)
 ベラプロスト (ドルナー プロサイリン) イコサベント酸エチル (エパデール)

【出血イベント】

イベント内容 (ISTH 分類)	頭蓋内(□脳出血 □くも膜下出血 □その他の出血性脳卒中)* 重症の消化管出血(□内視鏡的治療または外科手術を要した □2g/dl 以上の Hb 低下 □4.5U 以上の輸血) その他の大出血(□髄腔内 □眼内 □後腹膜 □関節内 □心膜周囲 □筋区画症候群を伴う筋肉内出血 □2g/dl 以上の Hb 低下 □4.5U 以上の輸血 □その他) □上記を満たさないが、抗血栓療法での中断を余儀なくされた出血
○最終未発症確認時刻 ○発症時刻	201()年()月()日 午前・午後()時()分
来院日時	201()年()月()日 午前・午後()時()分
来院時 PT-INR	(小数点以下 2 桁まで数字記入) <input type="radio"/> 不明
来院時 APTT (秒)	(整数で記入) <input type="radio"/> 不明
輸血量	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 濃厚赤血球()単位 <input type="radio"/> その他()

*脳出血、くも膜下出血の原因は問わない。

【出血イベントが脳出血の場合】	
血腫部位*	○被殻 ○視床 ○混合型（視床&被殻） ○皮質下 ○小脳 ○脳幹 ○その他（ ）
来院時 CT 検査時刻	201()年()月()日()時()分 血腫量 長径()cm × 短径()cm × 高さ()cm /2 = ()ml
フォローアップ CT 1回目検査時刻*	201()年()月()日()時()分 血腫量 長径()cm × 短径()cm × 高さ()cm /2 = ()ml
フォローアップ CT 2回目検査時刻†	201()年()月()日()時()分 血腫量 長径()cm × 短径()cm × 高さ()cm /2 = ()ml
急性期の降圧療法	○なし ○ニカルジピン静注 ○シルチアゼム静注 ○その他()
急性期の降圧目標	収縮期血圧() mmHg 以下

*血腫の50%以上が存在する部位

*初回から4~6時間後が望ましい

†初回から24~36時間後が望ましい

【出血イベントがくも膜下出血の場合】	
Hunt&Kosnik 分類	Grade ○I ○Ia ○II ○III ○IV ○V ○不明
原因	○破裂脳動脈瘤 ○脳動静脈奇形 ○外傷性 ○不明、その他→()

Hunt&Kosnik 分類

grade 0 未破裂動脈瘤

grade 1 無症状または軽度の頭痛および軽度の頂部硬直を示す。

grade 1a 急性の髄膜刺激症状または、脳症状を見ないが、固定した神経学的失調のある慢性例。

grade 2 意識清明で、中等度ないし激しい頭痛、頂部硬直を有するが、脳神経麻痺以外の神経学的失調無し。

grade 3 傾眠、錯乱状態または軽度の局所神経症状を示すもの。

grade 4 混迷、中等ないし高度の片麻痺、除脳硬直の始まり、自律神経障害を伴うこともある

NIHSS（脳卒中の場合のみ記入、入院時は必須、第7病日は任意記載事項です）		入院時	第7病日
1a. 意識水準	○0: 完全覚醒 ○1: 簡単な刺激で覚醒 ○2: 繰り返し刺激、強い刺激で覚醒 ○3: 完全に無反応		
1b. 意識障害—質問 (今月の月名および年齢)	○0: 両方正解 ○1: 片方正解 ○2: 両方正解		
1c. 意識障害—従命 (開閉眼、手を握る・開く)	○0: 両方可 ○1: 片方可 ○2: 両方不可		
2. 最良の注視	○0: 正常 ○1: 部分注視麻痺 ○2: 完全注視麻痺		
3. 視野	○0: 視野欠損なし ○1: 部分的半盲 ○2: 完全半盲 ○3: 両側性半盲		
4. 顔面麻痺	○0: 正常 ○1: 軽度の麻痺 ○2: 部分的麻痺 ○3: 完全麻痺		
5. 上肢の運動 (右) 仰臥位の時は45° N: 切断、関節癒合	○0: 90°を10秒保持可能（下垂なし） ○1: 90°を保持できるが、10秒以内に下垂 ○2: 90°の掌上または保持ができない ○3: 重力に抗して動かない ○4: 全く動きがみられない ○N: 合計点には含めない		
5'. 上肢の運動 (左) 仰臥位の時は45° N: 切断、関節癒合	○0: 90°を10秒保持可能（下垂なし） ○1: 90°を保持できるが、10秒以内に下垂 ○2: 90°の掌上または保持が出来ない ○3: 重力に抗して動かない ○4: 全く動きがみられない ○N: 合計点には含めない		
6. 下肢の運動 (右) 仰臥位の時は45° N: 切断、関節癒合	○0: 30°を5秒保持可能（下垂なし） ○1: 30°を保持できるが、5秒以内に下垂 ○2: 重力に抗して動きがみられる ○3: 重力に抗して動かない ○4: 全く動きがみられない ○N: 合計点には含めない		
6'. 下肢の運動 (左) 仰臥位の時は45° N: 切断、関節癒合	○0: 30°を5秒保持可能（下垂なし） ○1: 30°を保持できるが、5秒以内に下垂 ○2: 重力に抗して動きがみられる ○3: 重力に抗して動かない ○4: 全く動きがみられない ○N: 合計点には含めない		
7. 運動失調、 N: 切断、関節癒合	○0: なし ○1: 1肢 ○2: 2肢 ○N: 合計点には含めない		
8. 感覚	○0: 障害なし ○1: 軽度から中等度 ○2: 重度から完全		
9. 最良の言語	○0: 失語なし ○1: 軽度から中等度 ○2: 重度の失語 ○3: 無言、全失語		
10. 構音障害 N: 挿管または身体的障壁	○0: 正常 ○1: 軽度から中等度 ○2: 重度 ○N: 合計点には含めない		
11. 消去現象と注意障害	○0: 異常なし ○1: 視覚、触覚、聴覚、視空間、または自己身体に対する不注意、あるいは1つの感覚様式で2点同時刺激に対する消去現象 ○2: 重度の半側不注意あるいは2つ以上の感覚様式に対する半側不注意		
合計点			

【生理学的所見、血液検査、尿検査】

採血時間	入院時	()月()日 午前・午後()時()分 ¹	()月()日 午前・午後()時()分 ²
(生理学的所見)			
血圧 (mmHg)	/ (整数)	/	/
脈拍 (拍/分)	(整数)		
(血算・生化学)			
WBC (/μl)	(整数)		
Hb (g/dl)	(小数点以下 1 桁)		
Ht (%)	(整数)		
PLT (万/μl)	(小数点以下 1 桁)		
GOT (mg/dl)	(整数)		
GPT (mg/dl)	(整数)		
T-Bil (mg/dL)	(小数点以下 1 桁)		
ALP (U/L)	(整数)		
GGT (U/L)	(整数)		
Cr (mg/dl)	(小数点以下 1 桁)		
CRP (mg/dl)	(小数点以下 2 桁)		
血糖 (mg/dl)	(整数)		
HbA1c (%) (NGSP)	(小数点以下 1 桁)		
(凝固系)			
PT-INR	(小数点以下 2 桁)		
APTT (秒)	(整数)		
D-dimer (UG/ML)	(小数点以下 1 桁)		
(尿)			
蛋白	○- ○+ ○2+ ○3+ ○未測定		

¹可能な限り PCC 投与約 1 時間後の血液検査結果を記入してください

²入院翌日の血液検査結果を記入してください

【プロトロンビン複合体 (PCC) の投与】

投与時刻	201()年()月()日 午前・午後()時()分
PCCの種類	OPPSB-HT ○ベリブレックス ○その他()
PCCの投与量	○500 単位 ○1000 単位 ○1500 単位 ○2000 単位 ○その他→() 単位
新鮮凍結血漿の併用	○なし ○あり→() 単位
投与後の有害事象	○血栓塞栓症 ○アナフィラキシー様症状 ○DIC ○発熱 ○顔面紅潮 ○蕁麻疹 ○悪寒 ○腰痛 ○その他→()
有害事象の発生時期	201()年()月()日 午前・午後()時()分
投与後の血栓症	○なし ○深部静脈血栓 ○心内血栓 ○肺塞栓 ○その他→()
血栓症の発生時期	201()年()月()日 午前・午後()時()分
投与に後続する手術・観血治療	○なし ○あり
手術・観血治療有の場合の治療の詳細 (自由記載)	
投与後の再出血	○なし ○あり
再出血ありの場合の詳細 (自由記載)	

【転帰】

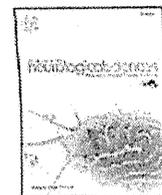
急性期死亡(おおよそ 1 か月以内)	○なし ○あり
死亡の場合：死亡日	201()年()月()日
死亡の場合：死因	
退院先	○自宅 ○他施設へ転院 ○その他()
脳出血の場合：退院時 mRS	○0 ○1 ○2 ○3 ○4 ○5 ○6
抗血栓療法再開について	○なし ○あり
	【「あり」の場合】
	○抗血小板薬 ○ワルファリン ○ダビガトラン ○リバーロキサパン ○その他()
	再開日 201()年()月()日



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Nationwide survey of neuro-specialists' opinions on anticoagulant therapy after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation

Koichiro Maeda ^{a,1}, Masatoshi Koga ^{b,1}, Yasushi Okada ^{c,1}, Kazumi Kimura ^{d,1}, Hiroshi Yamagami ^{e,1}, Satoshi Okuda ^{f,1}, Yasuhiro Hasegawa ^{g,1}, Yoshiaki Shiokawa ^{h,1}, Eisuke Furui ^{i,1}, Jyoji Nakagawara ^{j,1}, Kazuomi Kario ^{k,1}, Tomohisa Nezu ^{a,1}, Kazuo Minematsu ^{a,1}, Kazunori Toyoda ^{a,*}

^a Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

^b Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

^c Department of Cerebrovascular Medicine, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

^d Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan

^e Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

^f Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

^g Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

^h Department of Neurosurgery, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan

ⁱ Department of Stroke Neurology, Kohan Hospital, Sendai, Japan

^j Department of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan

^k Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, School of Medicine, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 June 2011

Received in revised form 4 August 2011

Accepted 8 August 2011

Available online 27 August 2011

Keywords:

Intracerebral hemorrhage

Anticoagulant therapy

Warfarin

Atrial fibrillation

Acute stroke

ABSTRACT

Purpose: A nationwide survey was conducted regarding anticoagulant therapy in patients with acute intracerebral hemorrhage (ICH) on warfarin with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF).

Methods: A questionnaire on standard therapeutic strategy for warfarin-related ICH in patients with NVAF was mailed to 416 institutes.

Results: A total of 329 physicians (79%) responded with a completed questionnaire. On admission, all respondents stopped warfarin medication and 94% normalized the international normalized ratio (INR) mainly by Vitamin K (63%), followed by fresh frozen plasma (20%), and prothrombin complex concentrate (10%). Afterwards, 91% of the respondents restarted anticoagulation and 3% used antiplatelet for prevention of thromboembolism, but the remaining 6% disagreed with restarting antithrombotic therapy. As contraindications for resuming anticoagulation, recurrent ICH (59%) and poor functional condition (59%) were often chosen. Of those who restarted anticoagulation, the timing was within 4 days in 7%, 5 to 7 days in 21%, 8 to 14 days in 25%, 15 to 28 days in 28% and 29 days or later in 18%. The major key finding on follow-up CT to restart anticoagulation was the absorption tendency of hematomas (47%). When restarting anticoagulation, 76% of the respondents used warfarin alone and 20% used either unfractionated heparin plus warfarin or heparin alone.

Conclusion: A large majority of respondents responsible for ICH management stopped oral warfarin medication and normalized INR on admission, and restarted anticoagulation after acute ICH in patients with NVAF. However, the strategies to normalize INR and to restart anticoagulant therapy varied greatly and depended on each individual physician's decision.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Anticoagulant therapy using warfarin is recommended for prevention of ischemic stroke associated with atrial fibrillation (AF).

* Corresponding author at: Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan. Tel.: +81 6 6833 5012; fax: +81 6 6835 5257.

E-mail address: toyoda@hsp.nccvc.go.jp (K. Toyoda).

¹ For the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators.

However, this therapy is also associated with increased risk of intracerebral hemorrhage (ICH) and may worsen patients' outcomes [1–3]. Among patients with ICH, the proportion of patients receiving anticoagulant therapy before ICH onset has recently been increasing [4,5]. According to a multicenter observational study between 1999 and 2003 in Japan, 8.7% of registered patients with acute ICH were prior users of warfarin [5].

Warfarin use is known to be a predictor of hematoma enlargement, especially when the international normalized ratio (INR) value is high [6,7]. Previous studies have shown that early hematoma enlargement is a major cause of clinical deterioration and mortality

[8–10]. Thus, continuation of warfarin at ICH onset may lead to an increased incidence of hematoma enlargement and higher mortality. Conversely, withholding warfarin may cause development of thromboembolic complications, especially in patients with AF or mechanical prosthetic valves. There is a considerable dilemma concerning when to restart anticoagulant therapy following ICH. Furthermore, deep vein thromboses and pulmonary embolisms are relatively common preventable causes of morbidity and mortality in patients with acute ICH [11–13]. In such cases, it is advisable to consider early initiation of anticoagulant therapy.

To date, there is no established guideline for appropriate antithrombotic therapy after acute ICH in patients with AF who are on warfarin. The aim of this study was to reveal the current physicians' opinions regarding anticoagulant therapy after acute ICH in patients with nonvalvular AF (NVAF) using a nationwide survey in Japan.

2. Patients and methods

A nationwide web survey of antihypertensive treatment for acute ICH was previously conducted in 1424 certified training institutes recommended by the Japan Stroke Society, the Japan Neurosurgical Society or the Societas Neurologica Japonica in 2008 [14]. Of 600 respondents to this survey, 416 respondents (345 neurosurgeons, 56 neurologists, and 15 others) agreed to answer additional surveys for ICH management. The present questionnaire was mailed to these 416 respondents in October 2009. The deadline for response was set at the end of December 2009.

The questionnaire consisted of 4 questions on the institutional conditions for acute ICH management and 7 questions on the therapeutic strategy for acute warfarin-related ICH (Table 1). All answers were multiple choice, and multiple selection was allowed only on question 8 (Q8). Replies to the following 7 questions were requested from respondents who treat one or more warfarin-related ICH patients per year.

3. Results

Of a total of 416 surveys sent out, 329 respondents (79%). Of the 329 respondents, 266 were neurosurgeons (80.9%) (Q1; Table 2). Overall, the respondents had spent a median of 23 years in clinical medicine (Q2). The median number of ICH patients annually treated ranged between 41 and 60 (Q3). In more than half of the institutes (54.2%), 1 to 5 patients were treated with warfarin due to NVAF before ICH (Q4). A total of 10 respondents did not usually treat patients with acute ICH on warfarin, and 4 left this question blank (Q4). The remaining 315 responses were used in the analysis for Q5 to Q7.

Table 1
The questionnaire.

Institutional conditions for acute intracerebral hemorrhage (ICH) management
Q1. What is your specialty?
Q2. How long is your career in clinical medicine?
Q3. How many acute ICH patients (hospitalized within 7 days of onset) are treated in your hospital per year?
Q4. How many acute warfarin-related ICH patients with nonvalvular atrial fibrillation (hospitalized within 7 days of onset) are treated in your hospital per year?
Therapeutic strategy for acute warfarin-related ICH
Q5. Do you agree to stop anticoagulant therapy on admission?
Q6. Do you agree to normalize INR on admission? How do you primarily normalize it?
Q7. Do you agree to restart anticoagulation?
Q8. Which condition do you think is a contraindication to restart anticoagulation?
Q9. When do you restart anticoagulation?
Q10. Which CT finding is available to determine the timing of restarting anticoagulation?
Q11. Which drug do you choose to restart anticoagulation?

ICH: Intracerebral hemorrhage, INR: international normalized ratio, CT: computed tomography.

All 315 respondents agreed to stop oral warfarin on admission (Q5). Of these, 295 (93.7%) agreed to normalize INR on admission mainly by Vitamin K (199 respondents, 63.2%), followed by FFP (64 respondents, 20.3%) and PCC (31 respondents, 9.8%) (Q6).

To prevent thromboembolism, 286 respondents (90.8%) resumed anticoagulant therapy, 10 (3.2%) started antiplatelet therapy instead of anticoagulation, and 19 (6.0%) disagreed with any antithrombotic therapies (Q7). In Q8 to Q11, responses from the 286 respondents who agreed with resumption of anticoagulation were used. Recurrent ICH and poor functional status corresponding to the modified Rankin Scale score of 4 or 5 were two major contraindications against restarting anticoagulation (170 respondents, 59.4% for each), followed by dementia or frequent falls (139, 48.6%), suspected cerebral amyloid angiopathy (107, 37.4%), multiple brain microbleeds on T2*-weighted magnetic resonance imaging (MRI) (85, 29.7%), advanced age (≥ 80 years, 71, 24.8%), and so on (Q8).

The timing to restart anticoagulation was within 4 days after stroke onset in 21 respondents (7.3%), 5 to 7 days in 60 (21.0%), 8 to 14 days in 71 (24.8%), 15 to 28 days in 80 (28.0%) and 29 days or later in 50 (17.5%) (Q9). As an appropriate finding to restart anticoagulation on follow-up computed tomography (CT), the largest number of respondents used the finding of absorption tendency of hematoma (135 respondents, 47.2%) (Q10). To restart anticoagulation, warfarin alone was used by 216 respondents (76%), unfractionated heparin alone or combined with warfarin by 57 (19.9%), and anticoagulation following antiplatelets by 7 (2.4%) (Q11).

4. Discussion

The present study revealed the current opinions of Japanese neurospecialists on stopping, reversing, and restarting anticoagulant therapy in NVAF patients who developed warfarin-related ICH. The first major finding was that all respondents answered that they discontinue warfarin and 94% of the respondents agreed with normalization of INR at the time of admission for ICH patients; vitamin K was the first choice agent for more than half of respondents and PCC and FFP were relatively uncommon choices. The second major finding was that 91% of the respondents agreed with resumption of anticoagulant therapy for ICH patients, though the timing for restarting anticoagulation varied greatly.

Emergent discontinuation of anticoagulant therapy and normalization of INR on admission were consistent with several recommendations and guidelines [15–17]. However, the first choice methods for normalization were different among guidelines. In the European Stroke Initiative (EUSI) recommendation of 2006, administration of PCC or FFP with additional use of vitamin K was primarily recommended [15]. The American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) guidelines of 2010 describe that patients should receive intravenous vitamin K as Class I, and add that vitamin K should remain an adjunct to a more rapidly acting initial therapy for life-threatening warfarin-associated hemorrhage. As such an initial therapy, PCC is regarded to have fewer complications compared to FFP (Class IIa) [16]. The Japanese Guidelines for Management of Stroke 2009, published after the deadline for the present survey, lists vitamin K, FFP, and PCC as methods for normalization, and recommends PCC more strongly than FFP [17]. PCC contains high levels of vitamin K-dependent coagulant proteins (factors II, VII, IX, and X) and requires smaller volumes of infusion than FFP. Thus, treatment with PCC reversed anticoagulation more rapidly than FFP [18,19]. However, PCC without vitamin K was reported to result in a re-increase of INR and clinical deterioration [20]. Thus, the combination of PCC and vitamin K seems to be the best treatment for the normalization of INR. However, in the present survey, only 10% of respondents chose PCC. Relatively uncommon use of PCC may be due to its off-label use for ICH patients in Japan. Use of FFP for ICH is also off-label medication in Japan. In addition, formulation of the

Table 2
Answers to the questionnaire.

Question	Multiple choice answers	Respondents	%
Q1. Specialty (n = 329)	Neurosurgery	266	80.9
	Neurology, vascular neurology	55	16.7
	Other	7	2.1
	No answer	1	0.3
Q2. Length of career (n = 329)		Median 23 (IQR 18–27) years	
Q3. Number of ICH patients (n = 329)	20	44	13.4
	21–40	85	25.8
	41–60	58	17.6
	61–80	43	13.1
	81–100	42	12.8
	101	57	17.3
Q4. Number of warfarin-related ICH patients (n = 329)	None	10	3.0
	1–5	176	53.5
	6–10	97	29.5
	11–20	33	10.0
	21	9	2.7
	No answer	4	1.2
Q5. Interruption of anticoagulation on admission (n = 315)	Agree	315	100.0
	Disagree	0	0
Q6. Normalization of INR and first choice method (n = 315)	Agree, by vitamin K	199	63.2
	Agree, by fresh frozen plasma	64	20.3
	Agree, by prothrombin complex concentrates	31	9.8
	Agree, by another method	1	0.3
	Disagree	19	6.0
	No answer	1	0.3
Q7. Restart anticoagulation (n = 315)	Agree	286	90.8
	Disagree with anticoagulation, agree with start antiplatelet therapy instead	10	3.2
	Disagree with any antithrombotic therapy	19	6.0
Q8. Contraindication for restarting anticoagulation (multiple selection allowed) (n = 286)	Recurrent ICH	170	59.4
	Poor functional status (mRS 4–5)	170	59.4
	Dementia or frequent falls	139	48.6
	Suspected cerebral amyloid angiopathy	107	37.4
	Multiple microbleeds on MRI	85	29.7
	Advanced age (> 80 years old)	71	24.8
	History of gastrointestinal bleeding	44	15.4
	Atrial fibrillation is not chronic but paroxysmal	28	9.8
	Other	21	7.3
	No contraindication	20	7.0
	Q9. Timing to restart anticoagulation (n = 286)	Day following ICH onset	1
2–4 days following ICH onset		20	7.0
5–7 days following ICH onset		60	21.0
8–14 days following ICH onset		71	24.8
15–28 days following ICH onset		80	28.0
29 days following ICH onset		50	17.5
Others		3	1.0
Q10. Supportive CT findings for restarting anticoagulation (n = 286)	No answer	1	0.3
	Discontinuation of hematoma growth	80	28.0
	Absorption tendency of hematoma	135	47.2
	Complete absorption of hematoma	49	17.1
	Other findings than hematoma	20	7.0
Q11. Drug chosen for restarting anticoagulation (n = 286)	No answer	2	0.7
	Oral warfarin alone	216	75.5
	Heparin (alone or concomitant use with oral warfarin)	57	19.9
	Antiplatelet drug, followed by warfarin	7	2.4
	Other	5	1.7
	No answer	1	0.3

The 14 respondents who answered "None" or "No answer" in Q4 were exempted from replies to Q5 to Q11. The 29 respondents who did not agree with restart of anticoagulation in Q7 were exempted from replies to Q8 to Q11.

IQR: Interquartile range, ICH: intracerebral hemorrhage, INR: international normalized ratio, MRI: magnetic resonance imaging, CT: computed tomography.

questions with just one choice was a possible cause of the lesser use of FFP or PCC.

In the EUSI recommendation, it is described that restarting anticoagulation therapy would not benefit patients with lobar ICH [15]. The AHA/ASA guidelines recommend avoidance of long-term anticoagulation as treatment for nonvalvular AF after spontaneous lobar ICH because of the relatively high risk of recurrence [16]. In contrast, the Japanese guidelines do not mention whether restarting anticoagulation should be abstained in some patients [17]. A majority of the present respondents agreed with resumption of anticoagulant therapy for patients with warfarin-related ICH in general: recurrent

ICH, poor functional status, and dementia or frequent falls were three major conditions for which restarting anticoagulation is not chosen. Microbleeds on MRI have been reported to be independently related to the incidence of warfarin-related ICH [21]. Since paroxysmal AF was reported to have a similar stroke risk and a similar benefit from anticoagulant therapy to those with sustained AF [22], this condition does not seem to be a good reason not to restart anticoagulation.

The timing to restart anticoagulation is described as 10 to 14 days after ICH onset in the EUSI Recommendation [15]. The AHA/ASA guidelines do not state the timing of restarting anticoagulation clearly [16]. The Japanese guidelines recommend use of heparin after

normalization of INR in patients with an elevated risk for embolism, but do not mention the timing of heparinization [17]. Among the present respondents, the timing to restart anticoagulation varied greatly and was relatively late compared to that proposed in the EUSI Recommendation. Early resumption of warfarin within 3 days after intracranial hemorrhage onset was reported not to cause any re-bleeding in 12 patients [23]. In contrast, some studies have stressed a low incidence of embolism following discontinuation of anticoagulant therapy during acute ICH [24,25]. Thus, this timing is an important and undetermined matter. One fifth of the present respondents chose heparin (alone or with concomitant use of oral warfarin) as an agent for resumption. Use of warfarin alone limits the carboxylation of protein C, and concomitant heparin use may prevent such a hypercoagulant condition.

The present study was designed to investigate standard therapeutic opinions at each institute for patients with warfarin-related ICH. However, real strategies in clinical practice for normalization and resumption of anticoagulant therapy may depend on individual conditions in each patient. To overcome this limitation, a multicenter prospective observational study on this theme is currently underway.

Conflict of interest

Koga receives research support from Japan Cardiovascular Research Foundation (The Bayer Scholarship for Cardiovascular Research). Okada receives an honorarium from Mitsubishi Tanabe Pharma and a consulting fee from Lundbeck. Minematsu receives research support from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, Research Grants for Cardiovascular Diseases, Grant-in-Aid, the Foundation for Biomedical Research and Innovation, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc., and Hitachi Medical Corporation. Toyoda receives research support from Grants-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Acknowledgments and sources of funding

This study was supported in part by a Grant-in-Aid (H20-Junkanki-Ippan-019, Chief Investigator: Kazunori Toyoda, MD) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, and a grant from the Japanese Cardiovascular Research Foundation (The Bayer Scholarship for Cardiovascular Research).

References

- [1] Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995;26:1471–7.
- [2] Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164:830–4.
- [3] Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, et al. Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008;39:1740–5.
- [4] Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997;28:2370–5.
- [5] Toyoda K, Yasaka M, Nagata K, Nagao T, Gotoh J, Sakamoto T, et al. Bleeding with Antithrombotic Therapy Study Group. Antithrombotic therapy influences location,

- enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:151–9.
- [6] Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi T. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2003;89:278–83.
- [7] Filibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004;63:1059–64.
- [8] Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1–5.
- [9] Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke* 1996;27:1783–7.
- [10] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998;29:1160–6.
- [11] Gregory PC, Kuhlencier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82:364–9.
- [12] Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep vein thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89–98.
- [13] Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, Toratani N, Yoshimura S, Kawano H, et al. Sex differences in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:313–9.
- [14] Koga M, Toyoda K, Naganuma M, Kario K, Nakagawara J, Furui E, et al. Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* 2009;32:759–64.
- [15] Steiner T, Raste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294–316.
- [16] Morgenstern LB, Hemphill III JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly Jr ES, et al. American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41:2108–29.
- [17] Shinohara Y, Ogawa A, Suzuki N, Katayama Y, Kimura A. The Joint Committee on Guidelines for the Management of Stroke. Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2009. Tokyo: Kyowa Kikaku, Ltd; 2009.
- [18] Makris M, Gaeaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477–80.
- [19] Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23:972–7.
- [20] Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2002;108:25–30.
- [21] Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009;72:171–6.
- [22] Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger BW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Am Coll Cardiol* 2000;35:153–7.
- [23] Kawamata T, Takeshita M, Kubo O, Izawa M, Kogawa M, Takakura K. Management of intracranial hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Surg Neurol* 1995;44:438–42.
- [24] Wijidicks EF, Schievink WI, Brown RD, Mullaney CJ. The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. *Neurosurgery* 1998;42:769–73.
- [25] Phan TG, Koh M, Wijidicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol* 2000;57:1710–3.

Reversal, resumption and discontinuation of anticoagulant therapy after warfarin-related intracerebral hemorrhage: a multicenter, prospective, observational study

Masato Osaki, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan;

Masatoshi Koga, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan;

Koichiro Maeda, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan;

Yasuhiro Hasegawa, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan;

Jyoji Nakagawara, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan;

Eisuke Furui, Kohnan Hospital, Sendai, Japan;

Kenichi Todo, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan;

Kazumi Kimura, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan;

Yoshiaki Shiokawa, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan;

Yasushi Okada, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan;

Satoshi Okuda, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan;

Kazuomi Kario, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Japan;

Kaoru Endo, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan;

Tetsuya Miyagi, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan;

Kazuo Minematsu, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan;

Kazunori Toyoda, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan;

for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators

Background: Because intracerebral hemorrhage (ICH) during oral anticoagulation (OAC) has a high risk of ongoing bleeding and death, urgent coagulopathy reversal should be considered. Meanwhile, reversal or withholding of OAC has a potential risk of thromboembolism. We examined the impact of reversal, resumption and discontinuation of OAC on ICH outcomes. **Methods:** A multicenter, prospective, observational study was conducted. Acute OAT-ICH patients who were admitted within 3 days after onset were enrolled and followed up during 3 months. **Results:** We registered 52 patients with OAC-ICH (18 women, 73±9 years old, median NIHSS 9, median INR 2.02). Coagulopathy was reversed in 44 patients (85%), using vitamin K in 24, plasma derivatives in 2, and both in 18 patients. OAC was resumed in 37 patients (71%) at the fifth day in median. Of these, one patient who received OAC again at the 5th day showed hematoma growth thereafter. During 3 months, bleeding complications occurred in 1 patient who discontinued OAC (GI bleeding) and 4 patients who resumed OAC (2 recurrent ICH, 1 GI bleeding, 1 severe epistaxis). Meanwhile, thromboembolic complications were observed in 3 patients discontinuing OAC (1

stroke, 1 pulmonary embolism, 1 myocardial infarction) and 6 patients resuming OAC (1 stroke, 3DVT, 1 intracardiac thrombus, 1 systemic embolism); of these, 5 events occurred before resumption and 1 occurred 2 days after resumption. At 3 months, 14 patients (27%) had mRS 0-1, to which lower initial NHSS was independently related (OR 1.24, 95%CI 1.08-1.53 per 1-point); 13 (25%) had mRS 5-6, to which discontinuation of OAC was independently related (OR 6.73, 95%CI 1.17-43.80). **Conclusion:** In acute OAC-ICH, coagulopathy was reversed in 85% of patients and OAC was resumed in 71%. Bleeding complications occurred in 5 patients (10%) and thromboembolic complications occurred in 9 (18%) during 3 months. Discontinuation of OAC was related to unfavorable outcome.

急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する観察研究：発症3ヶ月後までの転帰

Reversal, resumption and discontinuation of anticoagulant therapy after warfarin-related intracerebral hemorrhage: a multicenter, prospective, observational study

¹ 国立循環器病研究センター 脳血管内科、² 脳卒中集中治療科

³ 聖マリアンナ医科大学 神経内科

⁴ 中村記念病院 脳神経外科

⁵ 広南病院 脳血管内科

⁶ 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科・脳卒中センター

⁷ 川崎医科大学 脳卒中医学

⁸ 杏林大学 脳神経外科

⁹ 国立病院機構九州医療センター 脳血管内科

¹⁰ 国立病院機構名古屋医療センター 神経内科

¹¹ 自治医科大学 循環器内科

大崎正登¹、古賀政利²、前田亘一郎¹、長谷川泰弘³、中川原譲二⁴、古井英介⁵、藤堂謙一⁶、木村和美⁷、塩川芳昭⁸、岡田靖⁹、奥田聡¹⁰、苅尾七臣¹¹、峰松一夫¹、豊田一則¹

【目的】ワルファリン（WF）内服中発症の脳出血に対する抗凝固療法再開の実態と、その患者転帰に及ぼす影響を調べる。

【方法】脳卒中専門診療機関10施設で前向き観察研究を行った。2010年4月から2011年6月に、WF内服中発症の脳出血患者を登録し、INR補正の有無と方法、WF再開の有無と発症3ヶ月以内の合併症、3ヶ月後mRSとの関連を調べた。

【結果】53例（73±9歳、男性64%）が登録され、その入院時血腫量は中央値8.4ml（IQR：3.6-19.1）、INRは中央値2.02（IQR：1.73-2.46）であった。INR補正は45例（85%）に行われ、Vit K単独投与24例（45%）、Vit K+凝固第9因子複合体投与17例（32%）の順であった。38例（72%）で抗凝固療法が再開され（再開中央値4日後）、うち1例で再開後の血腫拡大があった。3ヶ月後まで追跡できた51例では、脳出血再発2例、消化管出血2例、鼻出血1例を認めた。非再開例では消化管出血1例であった。一方、血栓・塞栓性合併症は9例に生じ（脳梗塞2例、深部静脈血栓症3例、肺塞栓症1例、心内血栓1例、全身塞栓症1例、心筋梗塞1例）、全て非再開例もしくは再開例の休薬から再開2日目までの間に生じた。転帰良好（mRS0-1）14例（28%）、転帰不良（mRS5-6）13例（26%）であった。多変量解析では、入院時NIHSS低値（1点毎、OR 1.24、95%CI 1.08-1.53、P=0.015）が転帰良好に、抗凝固療法非再開（OR 6.73、95%CI 1.17-43.80、P=0.034）が転帰不良に独立して関連した。

【結論】WF内服中に発症した脳出血の8割以上でINR補正が行われ、その3割でWFは再開されなかった。発症3ヶ月間に出血性合併症は9.8%に、血栓・塞栓性合併症は17.6%に発生した。抗凝固療法非再開は、転帰不良に独立して関連した。

脳神経外科速報

第21巻10号 2011年10月10日発行

MC メディカ出版

脳出血後の至適血圧管理

古賀政利¹⁾, 豊田一則²⁾

Masatoshi KOGA, Kazunori TOYODA

1) 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

2) 同脳血管内科

わが国では、脳出血が全脳卒中の2~3割を占め、その発症頻度は欧米より数倍高い。脳出血の発症は働き盛りである40歳代から増加する。脳出血は死因となるばかりでなく、要介護性疾患としても重要である。脳出血の原因の多くが高血圧性であり、全体の7割以上を占める。発症時に観察される著明な血圧高値は、その後の血腫増大や再出血などの原因と考えられ、転帰不良と強くかかわっている。一方で、降圧により血腫周囲の循環障害が惹起され転帰が不良となる可能性も示されている。現在、この急性期脳出血に対して積極的な降圧を行うか否かに関する結論が出ておらず、適切な降圧療法の確立が期待されている。再発予防では、原則として140/90mmHg未満への血圧管理が推奨されている。筆者らは、わが国における急性期脳出血の血圧管理の現状を調査し、脳出血急性期にはニカルジピン静注による収縮期血圧160mmHg以下への降圧が一般的であることを明らかにした。その後、前向き観察研究によりこの血圧管理の安全性を確認した。

Key Words: 頭蓋内出血, 血圧, ニカルジピン, INTERACT2, ATACH II

I. 急性期および慢性期の脳出血における血圧管理指針

「脳卒中治療ガイドライン2009」¹⁾と、2010年9月に改訂された「米国心臓病学会・米国脳卒中学会合同脳出血治療ガイドライン2010」²⁾の推奨内容を表1に示す。基本的な内容は、これまでのガイドラインを踏襲しており、現在進行中である大規模介入試験であるINTensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT)³⁾やAntihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) IIの結果が出るまでは、収縮期血圧180mmHgを超える場合に降圧を行うことが推奨されている。パイロット試験であるINTERACT³⁾

やATACH^{4, 5)}の結果に基づいて、米国のガイドラインに新たな推奨事項として「収縮期血圧150~220mmHgの場合には、140mmHgへの急性期降圧は安全であろう」という項目が、よりグレードの高いエビデンスで追加された。

脳出血再発予防のための至適血圧を示すデータはないが、「米国心臓病学会・米国脳卒中学会合同脳出血治療ガイドライン2010」²⁾ではJoint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressureと同様に140/90mmHg未満を推奨している。特に、糖尿病や慢性腎臓病を合併する場合には130/80mmHg未満としている。「脳卒中治療ガイドライン2009」¹⁾は、特に拡張期血圧を75~90mmHg以下へのコントロールを推奨している。

表1 脳出血急性期の血圧管理指針 (文献1, 2より引用)

脳卒中治療ガイドライン 2009 (日本)
1. 脳出血急性期の血圧は、収縮期血圧が 180 mmHg 未満または平均血圧が 130 mmHg 未満を維持することを目標に管理する。
2. 外科的治療を施行する場合は、より積極的な降圧が推奨される。
3. 降圧薬の種類としては特に推奨できるものはないが、脳血管を拡張する可能性のある薬剤は脳圧亢進を引き起こすため慎重な投与が望まれる。
上記の3項目は、すべてグレード C1 (行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない) と評価されている。

米国心臓病学会・米国脳卒中学会合同脳出血ガイドライン 2010

- ①進行中の臨床試験の成績が明らかになるまでは、現状の不十分なエビデンスに基づいた血圧管理を行わざるを得ない。以下のような指針が考慮される。(クラス II b, エビデンスレベル C)
1. 収縮期血圧 > 200 mmHg または平均血圧 > 150 mmHg の場合には、5 分毎に血圧を測定しながら降圧薬持続静注による積極的な降圧を考える。
 2. 収縮期血圧 > 180 mmHg または平均血圧 > 130 mmHg で頭蓋内圧亢進が存在する、あるいは疑われる場合には、頭蓋内圧を測定しながら、脳灌流圧 > 60 ~ 80 mmHg を維持するように、降圧薬持続ないし間欠静注による降圧を考える。
 3. 収縮期血圧 > 180 mmHg または平均血圧 > 130 mmHg で頭蓋内圧亢進が存在しない、あるいは疑われない場合には、たとえば平均血圧 110 mmHg または 160/90 mmHg を目標とした緩やかな降圧を降圧薬持続ないし間欠静注によって行い、15 分毎に降圧を再検討する。
 クラス II b: 有効性に関して対立するエビデンスや見解の相違があり、有効性を指示するエビデンスや見解が不十分である。
 エビデンスレベル C: 専門家の見解による。
- ②収縮期血圧が 150 ~ 220 mmHg の場合には、140 mmHg までの急性期降圧は安全であろう。(クラス II a, エビデンスレベル B)
- クラス II a: 有効性に関して対立するエビデンスや見解の相違がいくつかあるが、おそらく有効である。
 エビデンスレベル B: 一つの無作比較試験もしくは複数の非無作為比較試験による。

II. わが国における急性期血圧管理の現状⁶⁾

筆者らは、2008 年から脳卒中急性期の適切な危険因子管理などを主題とする厚生労働科学研究費補助金による「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 (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement Study [SAMURAI 研究], 主任研究者: 豊田一則)」の研究課題の一つとして「超急性期脳出血への降圧

療法の確立」に取り組んでいる。まず、急性期脳出血の血圧管理の現状を明らかにするための全国 WEB アンケート調査を行った。調査した対象は、すべての日本神経学会の教育施設 (准教育施設, 教育関連施設含む)、日本脳神経外科学会の専門医訓練施設 (A・C 項) と日本脳卒中学会の研修教育病院 (1,424 病院, 2008 年 7 月実施) の脳卒中診療責任医師を対象として、WEB 回答によるアンケート調査を郵送で依頼した。

その結果、600 施設 [550 施設 (92%) は急性期脳出血診療施設] から有効回答があった。診療

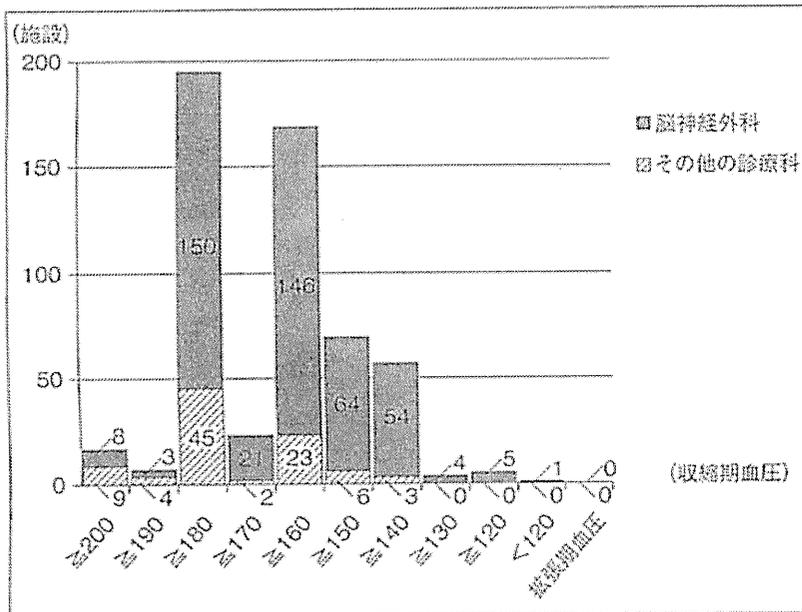


図1 降圧を開始する収縮期血圧値

科では脳神経外科（脳外科）が83.1%と最多で、神経内科11.5%，脳血管内科2.2%の順であった。

550施設中548施設（99.6%）は発症24時間以内の降圧を行っていた。降圧を開始するタイミングは、診断直後のCT/MRI室や救急外来が85.0%と最も多かった。図1に示すように、降圧を開始する血圧値は、収縮期血圧180mmHg以上（35.6%）と収縮期血圧160mmHg以上（30.8%）が多く、60.0%の施設はガイドラインで示された収縮期血圧180mmHg未満を降圧開始の基準としていた。つまり、ガイドラインで推奨されている収縮期血圧180mmHg以上で降圧を開始していたのは3人に1人で、3人に2人はより積極的に降圧を開始していた。脳外科は中央値で収縮期血圧160mmHg以上（IQR: 150～180）、その他の診療

科は180mmHg以上（160～180, $p<0.001$ ）と、脳外科はその他の診療科よりも降圧に積極的であった。

図2に示すコントロール目標値では、収縮期血圧160mmHgもしくはそれ以下を選択した施設が81.8%であった。4割は140mmHg以下を目標としていた。脳外科の目標収縮期血圧値は中央値150mmHg以下（IQR: 140～160）で、その他の診療科の160mmHg（150～170, $p<0.001$ ）より目標値が低かった。降圧に用いる第一選択薬（図3）は、ニカルジピン57.1%、ニトログリセリン6.9%、ジルチアゼム34.9%であった。第二選択まで合わせるとニカルジピンは83.6%で使用されていた。

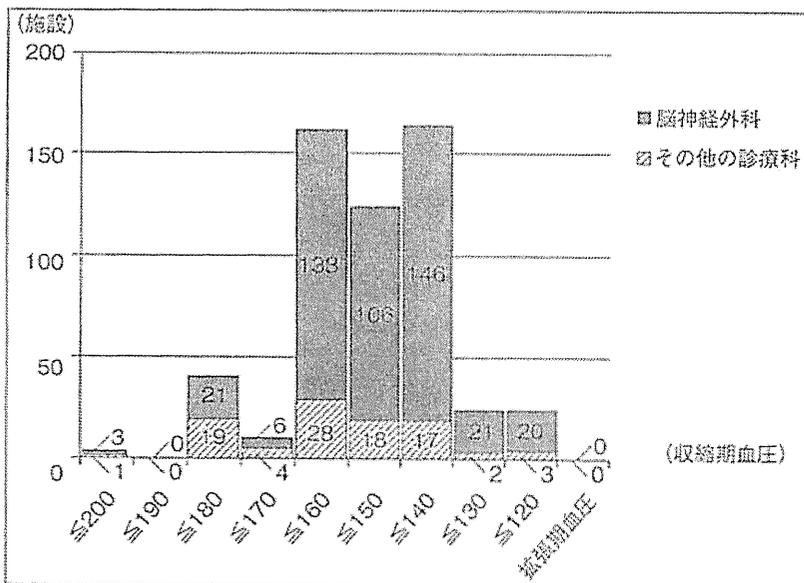


図2 降圧のコントロール目標とする収縮期血圧値

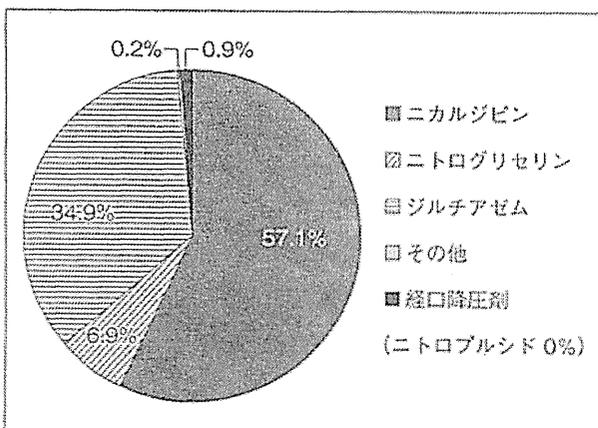


図3 急性期脳出血の降圧に用いる第一選択薬剤

Ⅲ. 急性期脳出血に対する降圧療法の安全性と有効性に関する多施設共同前向き観察研究

前述した全国アンケート調査で急性期脳出血でニカルジピン静注による収縮期血圧 160 mmHg 以

下への降圧が一般的であることが明らかとなった。国内治療実態の妥当性を確かめる目的で、SAMURAI 研究班は 2009 年 7 月から多施設共同で前向き研究を行っている。対象の登録基準は、年齢 20 歳以上で、発症 2.5 時間以内に頭部 CT を撮影し、発症 3 時間以内にニカルジピン静注による降圧の開始が可能で、Glasgow Coma Scale が 5 以上、天幕上の脳出血で、血腫量 60 mL 未満、登録時収縮期血圧 >180 mmHg であった。具体的な降圧方法は、ニカルジピン 5 mg/hr で降圧を開始し、頻回な血圧監視のもとニカルジピンを増減して収縮期血圧を 120 ~ 160 mmHg にコントロールする。2011 年 7 月までに目標症例数 200 例を超え、210 例で登録を終了した。今後は一部症例の 3 カ月後転帰の追跡を残すのみとなっている。

現在までにデータを収集できた 205 例を解析した⁷⁾。主要評価項目である降圧開始 72 時間後ま

表 2 多施設共同観察研究の評価項目

主要評価項目	%	既報告に基づく予測値 200 例の 90%信頼区間
神経症候増悪 @72h (NIHSS \geq 4)	4.4	27.0 ~ 38.4*
ニカルジピン静注中止が必要な SAE@24h	0.5	3.1 ~ 8.9 [#]
副次評価項目		
目標収縮期血圧に到達するまでの時間		中央値 30 分 (IQR 15 ~ 45)
目標収縮期血圧に入っている割合		78.5%
	%	既報告に基づく予測値 200 例の 90%信頼区間
血腫拡大 (>33%) @24h	17.1	18.6 ~ 29.0 [†]
Modified Rankin Scale 4 - 6 @3M	39.2	55.0 ~ 66.8 [†]
死亡 @3M	2.1	5.1 ~ 11.9 [†]

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale ; SAE : Serious Adverse Event

*Qureshi AL. Stroke 26: 1764-7, 1995; Mayer SA. Neurology 44: 1379-84, 1994

Wallin JD. Arch Intern Med 149: 2662-9, 1989; Halpern NA. Crit Care Med 20: 1637-43, 1992; IV Nicardipine Study Group. Chest 99: 393-8, 1991

† Toyoda K. Cerebrovasc Dis 27: 151-9, 2009

での National Institutes of Neurological Stroke Scale (NIHSS) スコア 4 点以上に相当する神経症候増悪は 4.4% (既報告に基づく予測値の 90% 信頼区間: 27.0 ~ 38.4%), 24 時間以内のニカルジピン静注中止が必要な重篤な有害事象は 0.5% (同 3.1 ~ 8.9%) であった (表 2)。副次評価項目では、降圧目標まで到達した時間の中央値は 30 分 (IQR: 15 ~ 45) で、降圧目標を達成後に目標内であった割合は 78.5% であった。また、24 時間後の頭部 CT で来院時よりも 33% を超えて血腫が増大したのは 17.1% (既報告に基づく予測値の 90% 信頼区間: 18.6 ~ 29.0%)、3 カ月後の転帰不良 (modified Rankin Scale 4 ~ 6) の割合は 39.2% (同 55.0 ~ 66.8%)、3 カ月後までの死亡は 2.1% (同 5.1 ~ 11.9%) であった (表 2)。主要評価項目はいずれも予測値を大きく下回り、急性期脳出血に対するニカルジピン静注による比較的積極的に積極的降圧療法は安全であった。また、副

次評価項目における血腫拡大や転帰不良、死亡の割合も予測値を下回っており、本降圧療法の有効性も示唆された。

IV. ニカルジピン添付文書改訂

全国アンケート調査結果でニカルジピンが国内の大半の施設で急性期脳出血患者に用いられていることが判明したが、同薬の添付文書の禁忌項目には「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者 [出血を促進させる可能性がある]」、 「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがある]」と急性期脳出血への使用が制限されていた。

この乖離を是正すべく、2008 年 10 月に日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本高血圧学会が三学会共同で厚生労働省医薬食品局へ禁忌事項記載見直しの要望書を提出し、2009 年 9 月に日本脳卒中学会から厚生労働省へ再度の見直し要望

が提出された。筆者らの多施設共同前向き観察研究の成果も参考データとして厚生労働省に提出し、2011年6月に急性期脳出血に対する禁忌事項は慎重投与項目に変更された。ただし、「ニカルジピンを脳出血急性期の患者及びに脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドラインを参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること」という警告が追加された。

V. おわりに

降圧薬の種類に関係ない積極的降圧療法が3カ月後の臨床転帰を改善させるか明らかにするため2,800例を対象としたINTERACT 2が現在進行中である。一方で、ニカルジピン静注による標準的降圧（収縮期血圧180 mmHg以下）と積極的降圧（収縮期血圧140 mmHg以下）の治療効果を比較検討するため1,280例を対象としたATACH IIが本年1月が開始された。筆者らは本年中にもATACH IIへの症例登録を開始する。INTERACT 2やATACH II、筆者らの臨床研究などにより、急性期脳出血患者における適切な血圧コントロール法が確立することを期待したい。

文 献

- 1) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2009。協和企画、東京、2009
- 2) Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al: Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 41: 2108-29, 2010
- 3) Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al: Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT) : a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 7: 391-9, 2008
- 4) Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 38: 637-48, 2010
- 5) Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, et al: Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol* 67: 570-6, 2010
- 6) Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al: Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* 32: 759-64, 2009
- 7) Koga M, Yamagami H, Okuda S, et al: Moderately aggressive blood pressure lowering using intravenous nicardipine for acute intracerebral hemorrhage: An interim report of a multicenter, prospective, observational study. *Cerebrovasc Dis* 2011 31 (suppl 2) : 21 (abstract)

Moderately aggressive blood pressure lowering using intravenous nicardipine for acute intracerebral hemorrhage: an interim report of a multicenter, prospective, observational study

Masatoshi Koga, MD¹⁾, Hiroshi Yamagami, MD²⁾, Satoshi Okuda, MD³⁾, Yasushi Okada, MD⁴⁾, Kazumi Kimura, MD⁵⁾, Yoshiaki Shiokawa, MD⁶⁾, Jyoji Nakagawara, MD⁷⁾, Eisuke Furui, MD⁸⁾, Yasuhiro Hasegawa, MD⁹⁾, Kazuomi Kario, MD¹⁰⁾, Kazuo Minematsu, MD¹¹⁾, Kazunori Toyoda, MD¹¹⁾ for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators

- 1) Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan
- 2) Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
- 3) Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan
- 4) Department of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan
- 5) Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan
- 6) Departments of Neurosurgery, and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan
- 7) Department of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan
- 8) Department of Stroke Neurology, Kohnan Hospital, Sendai, Japan
- 9) Department of Neurology, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan
- 10) Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Japan
- 11) Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

Key words: acute stroke, intracerebral hemorrhage, blood pressure, nicardipine, antihypertensive treatment

Background: Moderately aggressive blood pressure (BP) lowering with target systolic BP (SBP) ≤ 160 mmHg using IV nicardipine is the major strategy for patients with acute intracerebral hemorrhage (ICH) in Japan (Koga M, et al: Hypertens Res 2009). We aimed to assess whether this strategy is safe and feasible.

Methods: This is an interim report of a prospective, observational study from 10 centers. The inclusion criteria include: supratentorial ICH, initiation of IV nicardipine ≤ 3 hrs, admission SBP ≥ 180 mmHg, GCS ≥ 5 , and hematoma volume ≤ 60 ml. Some of these criteria followed those of the ATACH study. A final sample size is scheduled to be 200 patients. Patients were initially treated with 5mg/hr of IV nicardipine and the dose was increased up to a maximum of 15 mg/hr to maintain SBP between 120 and 160 mmHg with tight BP monitoring for initial 24 hrs. The primary endpoints were neurological deterioration (ND) corresponding to an increase ≥ 4 points from initial NIHSS within 72 hrs (estimated 90% CI based on previous reports: 27.4-38.0%) and serious adverse effects (SAE) within 24 hrs which need to stop IV nicardipine (3.1-8.9%). The secondary endpoints included hematoma enlargement (HE) $> 33\%$ on follow-up CT at 24 hrs (18.6-29.0%) and unfavorable outcome (mRS 4-6) at 3 months (55.0-66.8%), and death within 3 months (5.1-11.9%).

Results: 143 patients (86 men, 66+-12 years old) were enrolled until November 2011. The median initial SBP was 192 mmHg. The median initial hematoma volume was 10.5 ml and the median NIHSS score was 13. ND was found in 7 patients (5%). SAE was observed in one patient (1%). HE was identified in 22 patients (15%). Of 113 patients, 47 patients (42%) had unfavorable outcome and 5 patients (4%) died.

Conclusions: SBP lowering (range 120-160 mmHg) using IV nicardipine with tight BP monitoring appears to be safe and feasible for acute ICH. We are planning to participate in ATACH 2 trial for seeking better BP target based on this observational study.

(325 words, 1996 characters including blanks)