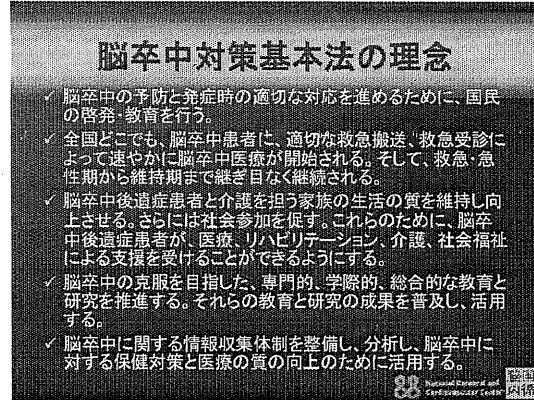
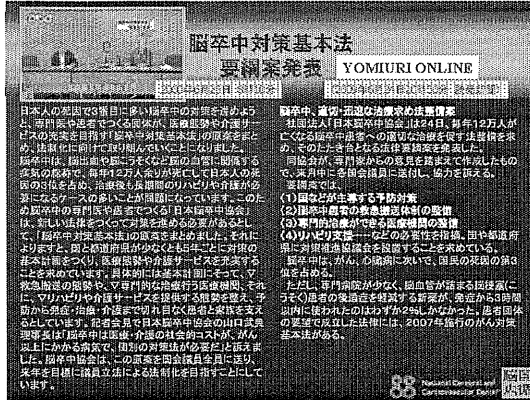


4. 脳卒中征圧に向けたわが国の取り組み



【左図、右図】 癌対策のための国、地方公共団体等の責務を明確にし、基本的施策や対策の推進に関する計画などを定めた「がん対策基本法」が、2006年に議員立法として国会に提出され、成立した。この法律に基づいて「がん対策推進基本計画」が策定され、国や各都道府県でがん対策推進協議会が設けられた。癌による死亡者を10年で20%減らすことと、癌患者と家族の苦痛の軽減並びに療養生活の質の維持向上を全体目標に、医療機関の整備や癌患者の登録、癌研究が推進されている。患者数の多さや医療経済への負担の大きさを考えれば、脳卒中対策には癌対策と同等以上に法的な裏づけを要する。

脳卒中対策の法制化が必要な理由を列挙する。(1) 脳卒中の初発症状や緊急受診の必要性、発症予防のための生活習慣改善の市民啓発に、国や地方自治体の公的な長期間の啓発活動が必要。(2) 脳卒中救急救護の担い手である救急隊員が所属する総務省消防庁と厚生労働省との円滑な連携が必要。(3) 遠隔医療推進に、法的整備が必要。(4) 脳卒中医療を支える十分な医療者を確保するため、診療報酬の見直しや人材育成が必要。(5) 救急輪番制や回復期・維持期の医療連携など、地域全体での受け皿作りが必要。(6) 後遺症患者の医療、リハビリテーション、介護、社会福祉による支援が必要。(7) 脳卒中治療の向上に、全国規模の悉皆性の高い患者登録が不可欠。個人情報保護にも対応し得る脳卒中患者登録制度の法制化が必要。(8) 脳卒中の専門的、学際的、総合的な教育と研究を推進し、海外と比肩し得る大規模臨床研究の基盤を整備するために、国レベルの支援が必要。

これらの問題点を解決するため、日本脳卒中協会は患者会、関連学術団体、関連職種団体と協議を進め、2009年6月24日に法整備のたたき台となる脳卒中対策基本法の要綱案を発表した。この案を国会議員全員に送り、2012年を目標に議員立法による法制化を目指す。この基本法が成立し、わが国の脳卒中征圧のためのいっそうの推進力となることを、期待する。

参考文献：

- ✓ 中山博文：脳卒中対策立法化の必要性。総合臨牀 2009;58:208-211
- ✓ 豊田一則：脳卒中対策基本法制定を見据えて。medicina 2009;46:1736-1738

課題名：「第 Xa 因子阻害薬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」

申請者 国立循環器病研究センター脳血管内科 部長 豊田 一則

1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への参加は自由意思で決められる。本研究への参加を強制するものではなく、不利益になることはない。また一旦参加した場合でも、不利益を受けることなく、いつでも参加を撤回することができ、登録データなどの情報は廃棄され、それ以後は研究目的に用いられることはない。ただし、参加を取り消したときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、登録データなどを廃棄することが出来ない場合がある。

2) 研究の背景

心房細動 (atrial fibrillation: AF) などの不整脈・心疾患由来の塞栓症や、静脈血栓塞栓症を防ぐために、抗凝固療法が不可欠であるが、同療法は選択可能薬剤が少なく、内服薬としてはワルファリンが、長年にわたってほぼ唯一の治療薬であった。近年新たな内服抗凝固薬 (第 Xa 因子阻害薬) として、エドキサバン (商品名: リクシアナ、別添 1: 添付文書) が下肢整形外科手術患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制に有効かつ安全であることが、国内外での臨床試験 (Raskob G, et al: Thromb Haemost 2010; Fuji T, et al: J Thromb Haemost 2010 など) によって証明され、2011 年に国内での製造販売が承認された。同じくリバーロキサバン (商品名: イグザレルト、別添 2: 添付文書) が非弁膜症性心房細動 (nonvalvular AF: NVAf) 患者における脳梗塞・全身塞栓症の発症抑制に有効かつ安全であることが、ワルファリンと比較した国際臨床試験 ROCKET AF 試験 (Patel MR, et al: N Engl J Med 2011) によって証明され、2012 年に国内での製造販売が承認された。さらに、アピキサバンが NVAf 患者に有用であることも、ワルファリンと比較した国際臨床試験 ARISTOTLE 試験 (Granger CB, et al: N Engl J Med 2011) によって証明され、早期に国内で承認される可能性がある。

ROCKET AF 試験では、リバーロキサバンはワルファリンと同程度の割合で「大出血」(国際血栓止血学会基準による) 合併症を起こし、頭蓋内出血に関してはワルファリンよりも有意に低く発症率を軽減することが報告されている。エドキサバンやアピキサバンにおいても、抗凝固薬の必然の副作用として一定の割合で出血合併症を招くことが考えられる。当院では抗凝固薬服用患者の頭蓋内出血など、緊急止血治療を要する患者を診療する機会が多いため、一連の第 Xa 因子阻害薬についても、止血治療法を検討する必要がある。しかしながら現段階で、第 Xa 因子阻害薬への緊急止血治療法として効果が確認されたものはない。2011 年 12 月に北米血栓止血サミットと称する専門家の会議が開かれ、第 Xa 因子阻害薬リバーロキサバンに対して活性炭の内服、活性炭を用いた血液吸着療法、プロトロンビン複合体製剤 (凝固第 II、VII、IX、X 因子が含有された製剤) 投与の 3 つの治療が、緊急止血の手段として有用または有望との提言がなされた (Kaatz S, et al: Guidance on the emergent reversal of oral

thrombin and factor Xa inhibitors. Am J Hematol. 2012;87 Suppl 1:S141-S145)。このうち治療を速やかに開始し、かつ即座の効果を期待できる点で、プロトロンビン複合体製剤の投与が現実的な治療法と考えられる。

プロトロンビン複合体製剤は血液から作られた凝固因子製剤で、わが国では日本製薬から商品名 PPSB-HT（一般名：乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体、別添 3:添付文書）として発売され、成分として凝固第 II、VII、IX、X 因子を各 20 U/ml 含む。わが国では本来血友病 B の治療薬として用いられる。日本循環器学会学術委員会合同研究班による心房細動治療ガイドライン（2008 年改訂版）や日本脳卒中学会等の合同委員会による脳卒中治療ガイドライン 2009 では、ワルファリン療法中の出血性合併症に対して同製剤によるワルファリン効果の是正治療を推奨し、新鮮凍結血漿よりも是正効果が優れていることに言及している。当施設でもワルファリン内服患者の多数例にプロトロンビン複合体の使用経験を有し、その有効性を報告してきた（Yasaka M, et al: Thromb Res. 2002;108:25-30; Yasaka M, et al: Thromb Res. 2005;115:455-459; Kuwashiro T, et al: Cerebrovasc Dis. 2011;31:170-176）。しかしながら保険適応外の治療であるため、患者・家族への十分な説明と同意の下に、この止血治療を行っている。なお、日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会（峰松一夫委員長）を中心に、このような事例へのプロトロンビン複合体製剤の早期保険承認を厚生労働省に働きかけ、その結果として欧州で臨床使用されているプロトロンビン複合体製剤のペリプレックスが、今後国内での臨床試験を経て使用可能となる可能性がある。ただし同薬の国内承認までに、数年を要すると考えられる。

申請者らは、当施設倫理委員会の承認を受け、M23-54 研究「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」を始めている。申請者らは、第 Xa 因子阻害薬内服患者の重症出血性合併症に対しても、従来から抗凝固療法の中和薬として使用経験が多いプロトロンビン複合体を用いて、止血治療を行う予定である。とくに第 Xa 因子の元となる第 X 因子が含有されている点からも、治療効果が期待できる。しかしながら、(1) 第 Xa 因子阻害薬の有効性・安全性に関する社会的関心が高まり、当院における出血時の対応法が国内外の多くの施設から注目される可能性が高いこと、(2)プロトロンビン複合体による第 Xa 因子阻害薬是正効果は、有望とはいえ確立されていないことと、(3) 保険適応外の治療であること等を考慮し、プロトロンビン複合体治療例の臨床経過や治療成績を集積して、この治療の有効性、安全性を綿密に検討すべきと考える、また今後の国内での止血治療指針を検討する上での資料とすべきと考える。

3) 研究の目的

第 Xa 因子阻害薬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の有効性と安全性を解明するために、治療を受けた患者の観察研究を行う。

4) 研究責任者及び研究組織

研究責任者	脳血管内科	部長	豊田 一則	
研究者	心臓血管内科	部長	清水 渉	
	脳神経内科	部長	長束 一行	
	脳神経外科	部長	飯原 弘二	(脳血管部門長)
	先端医療・治験推進部	部長	山本 晴子	
	脳血管内科	医長	横田 千晶	
	脳血管リハビリテーション科	医長	上原 敏志	
	脳卒中集中治療科	医長	古賀 政利	
	脳卒中集中治療科	医師	有廣 昇司	
	脳神経内科	医長	山上 宏	
	集中治療科(NCU)	医長	片岡 大治	
	中央診療部門	部門長	鎌倉 史郎	
	副院長		峰松 一夫	

院外研究者 (後述する厚生労働科学研究H23-循環器等(生習)-一般-010の班員・班友で、本研究への参加を同意された研究者)

自治医科大学	循環器内科	教授	苅尾 七臣
中村記念病院	脳神経外科	診療本部長	中川原讓二
財団法人広南会 広南病院	脳血管内科	副院長	古井 英介
杏林大学	脳神経外科	教授	塩川 芳昭
聖マリアンナ医科大学	神経内科	教授	長谷川泰弘
NHO 名古屋医療センター	神経内科	統括診療部長	奥田 聡
神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科	医長	藤堂 謙一
川崎医科大学	脳卒中医学	教授	木村 和美
NHO 九州医療センター	脳血管内科	臨床研究センター長	岡田 靖
みやぎ県南中核病院	神経内科, 脳卒中センター	センター長	望月 廣
トヨタ記念病院	神経内科	科部長	伊藤泰広
京都第二赤十字病院	脳神経内科	医師	永金義成
脳神経センター大田記念病院	脳神経内科	部長	高松和弘
熊本赤十字病院	神経内科	部長	寺崎修司
NHO 鹿児島医療センター	神経内科	医長	中島隆宏
東海大学	神経内科	教授	滝澤俊也

5) 研究の対象及び方法

【研究デザイン】 多施設共同前向き観察研究

【目標症例数】 30症例（多施設全体）、10症例（当院内）。

（設定根拠） 症例登録期間である2年弱の間に登録し得る現実的な数値を設定した。研究課題M21-60「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」で当院脳血管内科・脳神経内科から登録されたワルファリン内服患者のプロトロンビン複合体使用例が15か月間で9例であったことを元に、今回院内の他科にも対象を広げる反面、従来の当院でのNVAF患者へのプロトロンビン複合体使用例のほとんどが脳血管内科・脳神経内科の患者であること、今後1～2年間での第Xa因子阻害薬服用者が現在のワルファリン服用者数ほど多くないであろうことなどを考慮して、本研究に登録できる患者は当院内で高々10例程度と推算した。また今回の参加施設と近似した参加施設で過去に行った複数回の多施設共同観察研究で、他施設からの脳卒中患者登録例数が当院例数の2倍強に当たることをもとに、全体での登録症例数を高々30例程度と見積もった。

【対象】 第Xa因子阻害薬内服中に発症した重症出血合併症に対して、当院でプロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療を受けた、全患者。国際血栓止血学会標準化委員会の大出血基準（*）に該当する出血を、重症出血合併症診断の目安とする。ただしこの基準を満たさない出血の場合でも、診療を担当する医師が迅速な止血治療が必要と判断した場合は、対象とする。

* (1) 致命的出血、(2) 重要な部位または臓器における症候性出血（頭蓋内、髄腔内、眼内、後腹膜、関節内、心膜、筋コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血）、(3) ヘモグロビン値の2 g/dL以上の低下をもたらす出血、全血または赤血球4.5単位（国内単位）以上の輸血に至る出血。

除外基準：

1. 診療を担当する医師が、プロトロンビン複合体製剤の使用を不適切と判断した場合。
2. 『第Xa因子阻害薬服用患者さんへ「プロトロンビン複合体」を止血治療として用いることへの同意書』および血液製剤投与の当院同意書に、本人もしくは家族等の代諾者（原則として患者の配偶者、父母、成人の子・兄弟姉妹・孫、祖父母で、患者の最善の利益を図ってくれる者）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。なお、本研究の対象患者は、脳出血などのために失語などのコミュニケーション障害を有する場合がありますため、このような場合は代諾者からのインフォームドコンセントを得ることとする。
3. 『研究参加のお願い』への本人もしくは代諾者からの署名同意を得られない場合。

【方法】

1. 同意取得後速やかに、プロトロンビン複合体を単回静注投与する。その投与量については、より適切な指針が発表されるまではワルファリン患者への標準的投与方法に準じ、PPSB-HT「ニチヤク」原則として1000単位（担当医師の判断で500単位～1500単位、場合によりさらに高用量）を添付溶解液25mL（500単位毎）で溶解して投与する。
✓ PPSB-HT用量について、現時点で明確な判断基準となる知見に乏しい。European

Stroke Organizationで脳出血治療指針の作成を担当しているSteiner教授からの私信では、プロトロンビン複合体を体重あたり20単位(50kg体重では1000単位)投与し、必要に応じて合計で40単位まで用いる指針を考えている。ただし欧州では、ワルファリン患者の出血事故に対しても体重あたり20~40単位投与している。当院ではワルファリン患者に対して最大で1000単位の投与経験があるため、現時点での用量の目安を1000単位と定めた。

2. とくに投与後の24時間は、医師または看護師によって嚴重に症状変化を観察し、出血の増大や塞栓性イベント(肺塞栓症など)の徴候を見逃さないようにする。
3. 観察研究: 研究責任者から各研究者に、調査票を電子媒体で配布する。各研究者は、所属施設の対象症例のデータを登録後に中央事務局に郵送で返却する。登録時点で連結可能匿名化され、個人情報をも特定できないものとする。調査票は研究責任者によって管理される。

【調査項目】 (詳しくは、症例登録ワークシートを参照)

- ✓ 性別・年齢
- ✓ 第Xa因子阻害薬服用の原因疾患 (NVAF、整形外科手術、それ以外)
- ✓ 動脈硬化危険因子(高血圧症、糖尿病)、既往・併存疾患(過去の脳卒中・TIA、うっ血性心不全、など)、嗜好(飲酒)など
- ✓ 上記諸因子より算出可能な塞栓症および出血リスクスコア: CHADS2, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED
- ✓ 第Xa因子阻害薬の種類、服用量、服用開始時期、最終服薬時刻
- ✓ 他の抗血栓薬服用歴
- ✓ 出血イベントの内容 (ISTH分類に従って)
- ✓ 出血イベントが脳出血であった場合: 重症度 (NIH Stroke Scale)、血腫部位、血腫量
- ✓ 出血イベントがくも膜下出血であった場合: 重症度 (Hunt&Kosnik分類)、原因
- ✓ 入院時生理学的所見、血液検査、尿検査
- ✓ プロトロンビン複合体の投与時刻、投与量

【評価項目】 (詳しくは、症例登録ワークシートを参照)

- ✓ プロトロンビン複合体投与後の有害事象: 血栓塞栓症など
 - ✓ 出血イベントの転帰: 手術・観血治療、再出血、死亡、抗血栓療法の再開など
- ワルファリン服用患者へプロトロンビン複合体を投与した場合の事象(既存データに基づく)と、頻度や転帰の重症度を比較し、本止血治療の効果と安全性を検討する。

6) 問題発生時の対応

必ず研究責任者に連絡し、適切に対応する。必要に応じて倫理委員会に報告する。

7) 研究期間

2012年7月1日(倫理委員会承認後)~2014年3月31日

8) 研究計画等の開示

研究対象者の希望に応じて、本書面のコピーを開示する。

9) 予測される危険性

第 Xa 因子阻害薬服用患者の重症出血性合併症に対するプロトロンビン複合体による止血治療の有効性・安全性は確立しておらず、この治療によって添付文書に副作用として記載された「アナフィラキシー様症状、播種性血管内凝固症候群、発熱、顔面紅潮、蕁麻疹、悪寒、腰痛」や、過度の抗凝固作用是正に伴う血栓塞栓症を起こす危険がある。

登録データが流出する危険があるが、嚴重に管理され持ち出しはできず、また解析は匿名化して行うため、データ流出は殆ど起こり得ない。

10) 費用負担に関する事項

本研究は保険診療の枠内で行われる。ただし保険診療に該当しない経費は、厚生労働科学研究 H23-循環器等(生習)-一般-010「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」(主任研究者：豊田)などの研究費より支出する。研究対象者に対する謝金、交通費等の支払いは行われない。

11) 知的所有権に関する事項

知的所有権が発生した場合、その権利は研究遂行者と国立循環器病研究センターに属し、研究対象者には帰属しない。

12) 倫理的配慮

「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して、研究を進める。

12-1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

研究対象者の人権の擁護のため、研究の目的、実施方法、その利益と不利益について説明文書を用いて十分に説明を行い、対象者または家族等の代諾者の文書同意(署名または記名・押印)を取得した上で、研究を実施する。得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。

12-2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

利益： 第 Xa 因子阻害薬服用患者の重症出血性合併症に対して迅速に薬剤の効果を是正する治療法は確立していないが、プロトロンビン複合体による止血治療が十分な是正効果を示して、合併症による症状進行を食い止める可能性がある。

不利益： 「予測される危険性」に記載したように、プロトロンビン複合体の添付文書に記載された副作用や、過度の抗凝固作用是正に伴う血栓塞栓症を起こす危険がある。また観察研究に置いて個人情報の流出は不利益となるため、以下の方針で臨む。すなわち、各対象者個人を特定できるような検討は行わない。データを収集する時点で、研究用の登録番号による管理とする。登録データの研究目的使用に当たっては研究責任者によりデータ管理を徹底し、学会・論文などの研究成果発表以外の部外へデータが流出しないよう注意する。個人情報の流出により個人のプライバシーを侵害した可能性が生じた場合はすぐに倫理委員会に報告する。

12-3) 医学的貢献度

第Xa因子阻害薬は今後国内外で汎用されることが予想されるため、その出血合併症に対する迅速な対応策を明らかにして、得られた成果を積極的に情報発信することによって、より多くの出血合併症患者の転帰改善を促進して、国民の厚生に寄与することが期待される。

12-4) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

添付説明文書にて本研究の目的、実施方法、その利益、不利益について十分説明し、患者または家族等の代諾者の同意を得られた場合に実施する。また、一旦同意した場合でも、患者が不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができ、その場合は検査結果などの情報は廃棄され、診療記録などもそれ以後は研究目的に用いられることはない。ただし、申し出があったときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することが出来ない場合がある。登録データは研究者により厳重に保護され、臨床成績を医学雑誌などに発表する際には最大限にプライバシー保護に努め、研究対象者の名前や身元などを明らかにするようなことはない。

12-5) 利益相反

本研究で用いられる PPSB-HT「ニチヤク」の製造販売元と研究者の間に、利益相反はない。また第 Xa 因子阻害薬リクシアナ、イグザレルトの製造販売元と研究者の間に、利益相反はない。

13) 独立行政法人個人情報保護法に基づく追記事項

データの保存媒体は、アクセス制御によりシステム管理し、申請者の部長室内に設置されたネットワークに接続しない専用のPC端末を用いて、申請者が管理する。PC端末には盗難防止、ウイルス対策措置をとる。データを登録する時点で、連結可能匿名化を行う。申請者が連結表を管理する。研究終了後2年間は資料等を保存する。

別添資料一覧

1. リクシアナ添付文書
2. イグザレルト添付文書
3. PPSB-HT添付文書

第 Xa 因子阻害薬内服中に発症した重症出血合併症に対する

プロトンピ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	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	心不全症状、または LVEF≦40%
高血圧	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	
糖尿病	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 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)	<input type="radio"/> なし <input type="checkbox"/> 脳梗塞 <input type="checkbox"/> TIA <input type="checkbox"/> 脳出血 <input type="checkbox"/> くも膜下出血 <input type="checkbox"/> その他の出血性脳卒中 <input type="checkbox"/> 他臓器への塞栓症	
血管疾患	<input type="radio"/> なし <input type="checkbox"/> 急性冠症候群の既往 <input type="checkbox"/> 4 週間以内 <input type="checkbox"/> 4 週間以前、 または発症時期不明 <input type="checkbox"/> 末梢動脈疾患 ¹ <input type="checkbox"/> 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	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり	透析 または移植腎 または Cr 2.32mg/dl 以上
肝機能異常	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 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	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> 90 日以内 <input type="radio"/> 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	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 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	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 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)

【第 Xa 因子阻害薬に関する情報】

対象疾患	○非弁膜症性心房細動 ○下肢整形外科手術後 ○その他 ()
第 Xa 因子阻害薬の種類	○エドキサバン ○リバーロキサバン ○アピキサバン
服用量	○30mg/日 ○15mg/日 ○10mg/日 ○その他の量 (mg/日)
服用開始時期	○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 ○服用期間不明
最終服薬時刻	○201()年()月()日 午前・午後()時 ○201()年()月()日 時間帯不明 ○不明

【上記第 Xa 因子阻害薬以外の発症前使用薬剤】

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

*サルボグレラート塩酸塩 (アンブラーグ) シビリダモール (ベルサンチン)
 トラピズル (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 (エバデール)

【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 □心臓周囲 □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) ○不明
来院時 APTT (秒)	(整数で記入) ○不明
輸血量	○なし ○濃厚赤血球()単位 ○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項部硬直を示す。

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、項部硬直を有するが、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高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: 両方不正解		
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) 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 仰臥位の時は45° ○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つの感覚モードで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つ以上の感覚モード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	()月()日
		午前・午後()時()分 ¹	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	○PPSB-HT ○ベリブックス ○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 ○エドキサパン ○リバーロキサパン ○その他()
	再開日 201()年()月()日

今月の主題 新規経口抗凝固薬の光と影

新規経口抗凝固薬の課題

服用中に頭蓋内出血を起こしたらどうするか

佐藤祥一郎 豊田 一則

medicina

第49巻 第6号 別刷

2012年6月10日 発行

医学書院

服用中に頭蓋内出血を起こしたら どうするか

佐藤 祥一郎・豊田 一則

ポイント

- ★薬剤の中止と輸液などによる尿量の確保が基本である。
- ★急性期の血圧管理を厳格に行う。
- ★拮抗薬の開発が望まれるが、現時点ではプロトロンビン複合体製剤などの血液製剤での中和治療を考慮する。

頭蓋内出血は、出血の部位により、硬膜外出血、硬膜下出血、くも膜下出血、脳出血(脳内出血)に分類される。本稿では、新規経口抗凝固薬に関連する頭蓋内出血の頻度や特徴を述べた後、特に内科医が診療にかかわる機会が多いと考えられる脳出血を例に、新規経口抗凝固薬服用患者が発症した場合の対応について、筆者らの診療の実際を紹介しつつ解説する。

新規経口抗凝固薬と 頭蓋内出血

直接抗トロンビン薬ダビガトランの第Ⅲ相国際共同試験(Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy Trial: RE-LY)では、非弁膜症性心房細動患者における頭蓋内出血の発現率は、ワルファリン群で0.76%/年であったのに対し、ダビガトラン300 mg/日群で0.32%/年、220 mg/日群では0.23%/年であ

った¹⁾。また、活性化型第X因子(Xa)阻害薬リバーロキサバンの第Ⅲ相国際共同試験(Rivaroxaban Once daily oral Direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: ROCKET AF)における頭蓋内出血発現率は、ワルファリン群で0.7%/年であったのに対し、リバーロキサバン群で0.5%/年であった。いずれの試験でもワルファリン群と比較して新規経口抗凝固薬群で頭蓋内出血が有意に少ない。

血管損傷時には、組織因子と活性化型第Ⅶ因子が速やかに複合体を形成し、止血反応が起こる。脳は組織因子が豊富であり、新規経口抗凝固薬は、ワルファリンと異なり第Ⅶ因子の合成を抑制しない。これが、新規経口抗凝固薬で頭蓋内出血が少ない一因と考えられている。

ワルファリン療法中に脳出血を合併した場合、通常の脳出血に比べて入院時の血腫が大きく、血腫も増大しやすいため、その急性期死亡率は約50%と高率である²⁾。新規経口抗凝固薬投与中の脳出血の重症度や死亡率は不明であるが、通常の脳出血よりも重症化しやすいと推測される。

さとう しょういちろう・とよだ かずのり：国立循環器病研究センター脳血管内科 ☎565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

【表 1】 ダビガトラン投与患者の脳出血に対する治療

脳出血の治療	ダビガトランの効果を減弱する治療
基本的治療 ・脳卒中ユニットでの管理 (嚥下機能評価・誤嚥予防、血糖管理) ・降圧療法 ・抗脳浮腫療法 適応を検討すべき治療 ・外科治療	必須事項 ・ダビガトランの中止 ・輸液などによる尿量確保 考慮すべき事項 ・胃洗浄・活性炭投与 ・プロトロンビン複合体製剤(PCC) ・遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤

脳出血の治療

脳卒中ユニットまたはそれに準ずる病床への入院が望ましい³⁾。嚥下機能の評価と誤嚥予防、血腫増大の危険因子である高血糖の回避は管理の基本である。

高血圧は血腫増大の決定因子であり、「脳卒中治療ガイドライン 2009」では、収縮期血圧 180 mmHg 未満または平均血圧 130 mmHg 未満を維持することが推奨されている³⁾。しかし筆者らは、厳格な急性期降圧療法の有効性を示唆する最近のエビデンスに基づき、急性期の収縮期血圧 140 mmHg 未満を目標としてニカルジピン持続静注による血圧管理を行っている。

また、血腫周囲の脳浮腫に対する治療として、高張グリセロールの静脈内投与が行われる。筆者らは、濃グリセリン・果糖製剤を 600~1,000 m/日程度投与している。

出血部位が小脳、被殻、皮質下の場合には血腫除去術が、水頭症を合併する脳室内出血の場合にはドレナージ術が適応となる場合があるため³⁾。前述のガイドラインや施設ごとの方針を踏まえつつ症例ごとに検討する(表 1)。

新規経口抗凝固薬関連脳出血への一般的対応

薬剤の中止と輸液などによる尿量の確保が基

本である。ダビガトランは主に腎排泄の薬剤であるため、腎機能が正常であれば 12 時間程度で抗凝固作用は十分減じると考えられている。また、吸収に 2 時間程度かかることから、内服後 2 時間以内であれば、胃洗浄や活性炭による吸着を考慮する(表 1)³⁾。透析を行えば活性体の 6~8 割が除去されるが、頭蓋内出血の急性期に緊急透析を行うことは実際的ではない³⁾。

新規経口抗凝固薬の拮抗法

2011 年 1 月の時点では、出血合併症時における新規経口抗凝固薬の拮抗法は確立していない。しかし、第Ⅱ因子により止血機能を改善させるという観点からの乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体(PPSB[®]-HT)、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体(ファイバ[®])などのプロトロンビン複合体製剤(prothrombin complex concentrate: PCC)や新鮮凍結血漿の投与、止血機能全般を改善させる観点からの遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤(ノボセプン[®])の投与は有効と考えられている^{1,3)}。ダビガトランに関しては、作用を 1 分以内に拮抗できるという中和抗体も開発中だが、まだ前臨床試験の段階である。ワルファリンにおける PT-INR のような効果の指標がない現状では、新規経口抗凝固薬を処方されている頭蓋内出血患者においては、APTT などの凝固検査結果にかかわらず PCC などの凝固因子製剤の投与を考慮し

ダビガトラン服用患者さんへ「プロトロンビン複合体」を止血治療として用いることへの同意書

ダビガトラン(プラザキサ® カプセル)は血液中のトロンビンという凝固因子を抑えて、血液を固まりにくくします。このため、心臓内に血栓(血の塊)を生じ易い心房細動を持つ患者さんの血栓症予防に应用され、その有効性が実証されています。しかしダビガトラン服用中にひとたび出血すると、止血が困難です。

今回、_____様は、ダビガトラン服用中に出血合併症を起こされました。早急に出血を抑えないと、症状の増悪や生命への危険が危惧されます。

ダビガトランは 2011 年から使われ始めた薬で、出血時の対応法がまだ十分に分かっていませんが、同薬をいったん中止し利尿処置や胃洗浄を行うこと、血液製剤(プロトロンビン複合体、新鮮凍結血漿、遺伝子組み換え凝固第Ⅶ因子)を用いて速やかにダビガトランの効果を減じることなどが、専門の医学会(日本循環器学会)からも提唱されています。

血液製剤には各種の凝固因子が含まれ、投与によって凝固系全般が駆活されます。このうちプロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体)については、ダビガトランと同じグループ(抗凝固薬)に属するワルファリンを服用中の患者さんが出血合併症を起こした際に、この製剤を用いて止血治療を行うことがガイドラインでも推奨され、当施設でも多数例への使用経験があります。またトロンビンを作る元になるプロトロンビンが含まれているため、ダビガトラン服用中の出血にも抑制効果が期待できます。

新鮮凍結血漿にもプロトロンビンが含まれ、またワルファリン患者さんへの止血治療にも推奨されています。しかし、新鮮凍結血漿で十分な凝固因子を補うには 1 リットル程度の点滴が必要なので、急速に投与できません。また遺伝子組み換え凝固第Ⅶ因子にはプロトロンビンが含まれていません。当院ではワルファリン患者さんへの止血治療に、この 3 剤の中で専らプロトロンビン複合体を用いており、ダビガトランに対する止血手段としても、プロトロンビン複合体がもっとも適切であろうと考えています。

プロトロンビン複合体の副作用として、アナフィラキシー様症状や大量投与による播種性血管内凝固症候群、発熱、顔面紅潮、蕁麻疹、悪寒、腰痛などが報告されており、またダビガトランの効果を抑制し過ぎて逆に血栓塞栓症を起こすかもしれません。このような症状がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行います。

わが国ではこの製剤は血友病 B の治療薬として開発され、ダビガトラン投与中の出血合併症への治療に用いることは健康保険適用ではなく、またダビガトランが発売されたばかりの薬で出血合併症へのプロトロンビン複合体の効果が確立した訳ではないので、患者さんやご家族に投与の理由、予想される効果と副作用について説明した上で、同意が得られた場合に使用します。

本製剤の費用を、患者さん本人や健康保険支払基金へ請求することはありません。

私は _____ 様に対して治療上必要なプロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体)に関して上記の説明を行いました。

国立循環器病研究センター (_____) 科
医師 _____

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

私は、現在の疾病の診療に関して、上記の説明を受け、十分に理解した上でプロトロンビン複合体(乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体)の投与を受けることに同意いたしました。

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

(患者氏名) _____ 印
代理(家族等氏名) _____ 印
(患者との続柄: _____)

国立循環器病研究センター Ver 2.0, 2011/8/23 作成

【図 1】ダビガトラン内服患者にプロトロンビン複合体製剤を用いるための同意書例

てよい(表 1)。

PCC 使用上の問題点として、①ヒト血液を原料としているため、他の生物学的製剤と同様に感染症やアレルギーの問題を完全には排除できない点、②抗凝固療法中の出血に対する使用が保険適用外である点、③投与後の血栓イベント

の発生が報告されている点が挙げられる。使用にあたっては、リスク・ベネフィットを十分に勘案し、十分な説明に基づく同意が必要である。筆者らは、ダビガトラン内服中の脳出血例に対して、図 1 に示した同意書を用いて説明し、同意のもとに PCC を投与している。

頭蓋内出血後の 新規抗凝固薬の再開

抗凝固療法中に頭蓋内出血を発症した後であっても、塞栓リスクが高いと考えられる患者では、抗凝固療法の再開を考慮すべきであるが、再開の時期に関しては明確な基準はない。ワルファリン療法に関連した頭蓋内出血患者において、頭蓋内出血再発と虚血性脳卒中の複合リスクを検討した報告では、ワルファリンを10～30週間後に再開した場合のリスクが最も低かった。また、日本の脳卒中専門医を対象とした調査では、ワルファリン療法中に脳出血を発症した場合であっても、91%がワルファリン療法を再開しており、その74%は脳出血発症後5～28日の間に再開すると回答していた⁴⁾。ダビガトランの添付文書では、6カ月以内の出血性脳卒中患者への投与は禁忌とされている。塞栓リスクが高いと考えられる患者で6カ月以内の抗凝固療法再開が望ましい場合には、一時的にワルファリンに切りかえて再開することも考慮してよいと考える。その際には、再出血を防止するため、血圧のコントロールに細心の注意を払う必要がある。

日本人の抗血栓薬服用患者を対象として出血性合併症リスクを検討したBAT研究では、血

圧が130/81 mmHgより高い場合、頭蓋内出血の発生率は0.7%/年以上になることが示されており⁵⁾、新規経口抗凝固薬内服患者でも130/80 mmHg以下の厳格な血圧管理が推奨される。

おわりに

新規経口抗凝固薬服用患者が頭蓋内出血を発症した場合の対応について、特にダビガトランと脳出血を中心に述べた。確実な効果のモニター法と拮抗法が欠如しているという新規経口抗凝固薬の弱点を克服し、出血合併症時の指針を確立することは、新規経口抗凝固薬に課せられた課題の1つである。

文献

- 1) Ogawa S, et al : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : Evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J* 75 : 1539-1547, 2011
- 2) Alberts MJ, et al : Using dabigatran in patients with stroke : A practical guide for clinicians. *Stroke* 43 : 271-279, 2012
- 3) 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, 共和企画, 2009
- 4) Maeda K, et al : Nationwide survey of neuro-specialists' opinions on anticoagulant therapy after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 312 : 82-85, 2012
- 5) Toyoda K, et al : Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy : The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 41 : 1440-1444, 2010

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

てんかん学ハンドブック 第3版

兼本浩祐

●A5 頁376 2012年
定価3,980円(本体3,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-01838-4]

てんかん臨床の第一人者の手による診療の手引き書を6年ぶりに改訂。専門医以外でもてんかんをスムーズに理解できる構成で、てんかんに長年携わってきた著者だからこそ書ける「事例」や「臨床メモ」が満載の「小さな百科事典」。近年本邦で使用可能となった抗てんかん薬による処方戦略など、最新知見も大幅増補。精神科医、神経内科医、小児科医、脳外科医のみならず、てんかんに遭遇するかもしれない医師は読んでおきたい1冊。

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 NIHSS 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.

Systolic blood pressure lowering to 160 mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage study)

Masatoshi Koga^a, Kazunori Toyoda^b, Hiroshi Yamagami^d, Satoshi Okuda^e, Yasushi Okada^f, Kazumi Kimura^g, Yoshiaki Shiokawa^h, Jyoji Nakagawaraⁱ, Eisuke Furui^j, Yasuhiro Hasegawa^k, Kazuomi Kario^l, Masato Osaki^b, Tetsuya Miyagi^b, Kaoru Endo^b, Kazuyuki Nagatsuka^c, Kazuo Minematsu^b, for the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators

Objective: Optimal blood pressure (BP) control in acute intracerebral hemorrhage (ICH) remains controversial. We determined the effects of SBP lowering to 160 mmHg or more using intravenous nicardipine for acute ICH patients.

Methods: This is a prospective, multicenter, observational study conducted in Japan, with the lack of control groups. Patients with supratentorial ICH within 3 h of onset, admission SBP 180 mmHg or more, Glasgow Coma Scale (GCS) 5 or more, and hematoma volume less than 60 ml were initially treated with intravenous nicardipine to maintain SBP between 120 and 160 mmHg with 24-h frequent BP monitoring. The primary endpoints were neurological deterioration within 72 h [GCS decrement ≥ 2 points or National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) increment ≥ 4 points; estimated 90% confidence interval (CI) on the basis of previous studies: 15.2–25.9%] and serious adverse effects (SAE) to stopping intravenous nicardipine within 24 h (1.8–8.9%). The secondary endpoints included hematoma expansion more than 33% at 24 h (17.1–28.3%), modified Rankin Scale (mRS) 4 or more (54.5–67.9%) and death at 3 months (6.0–13.5%).

Results: We enrolled 211 Japanese patients (81 women, 65.6 ± 12.0 years old). At baseline, BP was $201.8 \pm 15.7/107.9 \pm 15.0$ mmHg. Median hematoma volume was 10.2 ml (interquartile range 5.6–19.2), and NIHSS score was 13 (8–17). Neurological deterioration was identified in 17 patients (8.1%), SAE in two (0.9%), hematoma expansion in 36 (17.1%), mRS 4 or more in 87 (41.2%), and death in four (1.9%). All the results were equal to or below the estimated lower 90% CI.

Conclusion: SBP lowering to 160 mmHg or less using nicardipine appears to be well tolerated and feasible for acute ICH.

Keywords: acute, antihypertensive treatment, blood pressure, hypertension, intracerebral hemorrhage, nicardipine, stroke

Abbreviations: ABC/2, (length \times width \times height)/2; AHA, American Heart Association; ASA, American Stroke Association; ATACH, Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage; BAT, Bleeding with Antithrombotic Therapy; BP, blood pressure; CI, confidence interval; CT, computed tomography; EUSI, European stroke initiative; GCS, Glasgow Coma Scale; ICH, intracerebral hemorrhage; INR, international normalized ratio; INTERACT, Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial; IQR, interquartile range; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio; SAE, serious adverse effect; SAMURAI, Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement

Journal of Hypertension 2012, 30:2357–2364

^aDivision of Stroke Care Unit, ^bDepartment of Cerebrovascular Medicine, ^cDepartment of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, ^dDepartment of Neurology, Stroke Center, Kobe City General Hospital, Kobe, ^eDepartment of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, ^fDepartment of Cerebrovascular Disease, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, ^gDepartment of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, ^hDepartments of Neurosurgery and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, ⁱDepartment of Neurosurgery and Stroke Center, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, ^jDepartment of Stroke Neurology, Kohnan Hospital, Sendai, ^kDepartment of Neurology, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki and ^lDivision of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Japan

Correspondence to Kazunori Toyoda, MD, Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5–7–1 Fujishiro-dai, Suita 565–8565, Japan. Tel: +81 6 6833 5012; fax: +81 6 6835 5267; e-mail: toyoda@hsp.nvcc.go.jp

Received 9 May 2012 Revised 20 July 2012 Accepted 10 August 2012

J Hypertens 30:2357–2364 © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

DOI:10.1097/HJH.0b013e328359311b

INTRODUCTION

Chronic hypertension is a leading risk factor for intracerebral hemorrhage (ICH) [1–3], and high blood pressure (BP) is commonly observed in acute ICH on admission [4]. Acute high BP might enhance active intracerebral bleeding and hematoma growth, which could be determinants of poor clinical outcome [1,2,5–7]. In contrast, some investigators insist that high BP might work to maintain normal cerebral blood flow and prevent perihematomal ischemic damage [8,9].

Pilot phases of the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral hemorrhage Trial (INTERACT) [10] and the Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) [11,12] studies supported the safety and feasibility of acute intensive BP lowering for ICH. Accordingly, the American Stroke Association (ASA) and American Heart Association (AHA) revised the guidelines for acute ICH to recommend that lowering of SBP to 140 mmHg is probably well tolerated in patients presenting with a SBP of 150–220 mmHg [13]. The INTERACT 2 [14] and ATACH II studies [15] are ongoing to confirm whether guideline-based SBP lowering less than 180 mmHg or intensive SBP lowering less than 140 mmHg is appropriate for acute ICH management.

In the Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2009, the recommendation for SBP for acute ICH was less than 180 mmHg [16]. The Japanese official label prohibited nicardipine use during hyperacute ICH [17]. In contrast, our nationwide survey on antihypertensive treatment strategies for ICH revealed inconsistencies with the recommendations [17]. The target SBP was 160 mmHg or less from 82% of Japanese respondents and 57% of respondents named intravenous nicardipine as the first choice antihypertensive drug. However, there is little data to support the validity of these choices. In this study, we aimed to elucidate the safety and feasibility of SBP lowering to 160 mmHg or less in acute ICH using nicardipine. We compare our data with previous studies.

PATIENTS AND METHODS

The Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-ICH Study is a prospective, multicenter, observational study designed to determine the safety and feasibility of early SBP reduction within 3 h from symptom onset 160 mmHg or less with intravenous nicardipine for acute hypertension in patients with spontaneous ICH (see supplemental Appendix, <http://links.lww.com/HJH/A200>). As this was an observational study, we did not set control groups. Most protocols for patient selection and nicardipine injection were similar with those of ATACH or ATACH II [11,12,15]. Use of the same basic design allows us to assess the noninferiority comparisons with those from previous studies. All study procedures were reviewed and approved by the local Ethics Committee.

Patient enrollment

We planned to enroll 200 patients who met following criteria: age 20 years or more, clinical signs consistent with

the diagnosis of stroke; total Glasgow Coma Scale (GCS) score 5 or more, initial SBP more than 180 mmHg on two repeat measurements at least 5 min apart; computed tomography (CT) scan less than 2.5 h of onset, demonstrating a supratentorial intraparenchymal hematoma with manual volume measurement less than 60 ml, capable of initiating intravenous nicardipine less than 3 h after symptom onset, and informed consent being obtained from the patient, legally authorized representative or next of kin. We excluded patients who met the following criteria: uncertain time of symptom onset; previously known cerebral neoplasms, arteriovenous malformation, or aneurysms; intracerebral hematoma considered to be related to trauma; ICH located in infratentorial regions such as the pons or cerebellum; isolated intraventricular hemorrhage; extensive intraventricular hemorrhage associated with intraparenchymal hemorrhage; candidates for immediate surgical intervention for ICH; current pregnancy, parturition within previous 30 days or active lactation; any history of bleeding diathesis or coagulopathy; use of warfarin with prothrombin time international normalized ratio (INR) 1.7 or more; a platelet count less than 50 000/ μ l; or inappropriate candidate judged by attending neurologist (or neurosurgeon).

Blood pressure management and monitoring

BP and pulse rate were taken using manual or automated cuff measurement under established guidelines. The arm must be horizontal and at the level of the heart as denoted by the midsternal level in a recumbent position. Levels of BP and pulse rate were measured every 15 min during 2 h after the initiation of titrating nicardipine (or during dose adjustments, which ever lasts longer), and every 60 min during the remainder of the first 24 h, as well as at 48 and 72 h, respectively.

Bolus infusion of 1 mg nicardipine was allowed prior to the titrating infusion. Titrating of intravenous nicardipine was started within 3 h of symptom onset and continued for 24 h to achieve and maintain the target SBP level below 160 mmHg and above 120 mmHg. Intravenous nicardipine was initiated at a rate of 5 mg/h. If SBP was not reduced to 160 mmHg or less after 15 min, the infusion dose was increased by another 2.5 mg/h. The 2.5 mg/h increments continued every 15 min until the maximum dose of 15 mg/h was reached. If SBP was more than 160 mmHg despite infusion of the maximum nicardipine dose for 30 min, other antihypertensive drugs including intravenous nitroglycerin and diltiazem were used additionally or alone. Once the target SBP was reached, the infusion rate was adjusted by 1–2.5 mg/h to maintain SBP in the target range. If SBP fell below 120 mmHg, nicardipine was reduced until the rate of infusion was 0 mg/h, and was not restarted unless SBP rose above 160 mmHg. BP management after the first 24 h was at the primary neurologist's discretion. Basically oral antihypertensive agents were introduced after the first 24 h.

Hematoma evaluation

Noncontrast head CT was mandatorily performed on admission and at 24 (\pm 6) h after the initiation of nicardipine infusion. Additionally, brain imaging studies were repeated