原　著

脳出血患者における抗血栓薬の服用状況と背景因子に関する調査

白石　貴寿，沖田健太郎，面田　　恵
独立行政法人労働者健康福祉機構九州労災病院薬剤部

（平成 27 年 3 月 27 日受付）

要旨：抗血小板薬や抗凝固薬など，抗血栓薬の服用下で発症する脳出血に対し，服薬管理と発症予防の支援策を模索することを目的に調査・検討を行った．

脳出血患者は 76 例（男性：37 例，女性：39 例）で，高血圧症を有していた症例は 66 例（86.8%）であった．抗血栓薬服用群は 25 例，抗血栓薬非服用群は 51 例であり，脳出血患者の 32.9% に抗血栓薬の服用がみられた．抗血栓薬服用の有無により脳出血部位や手術療法に大きな違いは認められなかった．抗血小板薬単独ではアスピリンの服用が 14 例と最も多く，抗凝固薬単独ではワルファリンの服用が 3 例にみられた．新規経口抗凝固薬の服用は認められなかった．抗血栓薬の使用においては，その特徴を十分に理解し，個々の患者背景を注視したモニタリングが必要と考えられる．

高血圧症の基礎疾患を有する 66 例のうち 34 例は降圧薬を服用していた．降圧薬の服用を自己判断で中止していた症例が 5 例，服薬アドヒアランス不良例が 3 例認められた．また，健康診断等で高血圧症の指摘を受けているが，放置していた症例が 7 例認められた．自覚症状が乏しく，アドヒアランス不良の高血圧症を長期にわたり適切に管理していくためには，降圧療法の意義について理解を深める患者教育が重要と思われる．今後も脳卒中教室において適切な情報提供を継続していくとともに，患者教育の更なる質の向上に努めていく必要があると考えている．

（日職災医誌，63：316―319，2015）

―キーワード―
脳出血，抗血栓薬，高血圧症

緒　言

脳卒中を含む脳血管障害は日本人の死亡原因の第 4 位である．また，寝たきりや要介護となる原因疾患では第 1 位を占めており[1]，脳卒中の後遺症は依然として大きな社会的および医療・介護上の問題の一つとなっている．脳卒中の中でも脳出血は脳梗塞と比較してより若年で発症しやすく，発症した場合には重篤な機能障害をきたしやすいことから発症予防が重要とされている[2]．

近年，アテローム血栓症と非弁膜症性心房細動の増加に伴い[3]，脳梗塞の発症率が増加傾向を示し，脳梗塞が脳卒中全体の約 75% を占める状況となった．そのため，脳梗塞の二次予防に対して抗血小板薬や抗凝固薬など，抗血栓薬を服用する患者が増加している．しかし，抗血栓薬の使用においては出血性合併症を引き起こす危険性があり，特に脳出血の発現は患者の生命および機能予後に甚大な影響を及ぼすため，これらの回避が重要な課題となっている[4]．

今回，九州労災病院（以下，当院）において抗血栓薬の服用下で発症する脳出血に対し，服薬管理と発症予防の支援策を模索することを目的に調査・検討を行った．

対象と方法

2012 年 4 月～2014 年 3 月の期間中に，当院において入院加療を行ったすべての脳出血患者を対象とした．ただし，出血性梗塞，動脈瘤破裂，脳動脈奇形，もやもや病，外傷などによる出血は対象から除外した．

診療録および当院オーダリングシステム内の患者情報をもとに，①基礎疾患，②年齢，③来院時血圧（収縮期および拡張期），④出血部位，⑤抗血栓薬服用の有無，⑥抗血栓薬の種類等について調査を行った．複数の基礎疾患を有する場合は，それぞれを 1 つとしてカウントした．なお，本研究は当院における倫理委員会の承認を得て後方視的に検討した．患者からの同意は，入院時の個人情報の取り扱いに関する包括同意により，特段の拒否がなければ得られたものとした．カテゴリーデータについて

表 1　基礎疾患

基礎疾患名	症例数
高血圧	66
脂質異常症	18
糖尿病	16
逆流性食道炎・胃潰瘍	16
狭心症	13
脳梗塞	12
認知症	7
症候性てんかん	7
悪性腫瘍	6
高尿酸血症	5
慢性腎不全	3
その他	18

表 2　患者背景

	抗血栓薬服用群	抗血栓薬非服用群	P 値
症例数（男/女）	25（8/17）	51（29/22）	0.0416[a)]
年齢（歳）	75.8 ± 15.3	71.3 ± 13.6	0.1953[b)]
来院時収縮期血圧（mmHg）	171.3 ± 27.1	182.5 ± 39.3	0.2169[c)]
来院時拡張期血圧（mmHg）	93.1 ± 15.5	102.4 ± 27.3	0.1532[c)]
＜脳出血部位＞			0.9852[a)]
皮質下	10	18	
被殻	6	12	
視床	4	9	
橋	3	7	
小脳	2	4	
脳幹部	0	1	
＜手術療法＞			0.7866[a)]
頭蓋内血腫除去術	4	7	
脳内血腫除去術	1	4	
穿頭脳室ドレナージ	2	2	
水頭症手術	1	1	

a) χ^2 検定，b) Unpaired t 検定，c) Welch's t 検定　Mean ± S.D.

は χ^2 検定により，連続量データについては Unpaired　t 検定もしくは Welch's　t 検定により統計学的処理を行い，$p<0.05$ を統計学的に有意とした．

結　果

表 1 に脳出血患者 76 例の基礎疾患を示す．脳出血の最大の危険因子である高血圧症を有していた症例は 66 例で，全症例の 86.8% にみられた．次いで脂質異常症が 18 例，糖尿病および逆流性食道炎・胃潰瘍がそれぞれ 16 例，狭心症が 13 例，脳梗塞が 12 例の順であった．高血圧症の基礎疾患の有無については，既往歴，入院および退院時における降圧薬の服用状況から，また，高血圧症以外の基礎疾患については，レセプト病名，入院および退院時の治療状況から総合的に判断した．

表 2 に患者背景を示す．抗血栓薬服用群と非服用群について比較・検討を行った．抗血栓薬服用群は 25 例（男性：8 例，女性：17 例），抗血栓薬非服用群は 51 例（男性：29 例，女性：22 例）であり，脳出血患者の 32.9% に抗血栓薬の服用がみられた．抗血栓薬服用群の年齢は 75.8 ± 15.3 歳であり，抗血栓薬非服用群の 71.3 ± 13.6 歳と比較して高い傾向がみられた．また，来院時平均血圧（収縮期/拡張期）は抗血栓薬服用群が 171.3 ± 27.1/93.1 ± 15.5 mmHg であり，非服用群の 182.5 ± 39.3/102.4 ± 27.3 mmHg と比較して低い傾向がみられたが，2 群間に有意差は認められなかった．また，抗血栓薬服用の有無により脳出血部位や手術療法に大きな違いは認められなかった．

表 3　抗血栓薬服用患者の内訳

抗血栓薬の種類	症例数（男/女）（n = 25）	来院時の PT-INR
≪抗血小板薬単独≫		
アスピリン	14（4/10）	
シロスタゾール	2（1/1）	
クロピドグレル	1（1/0）	
≪抗凝固薬単独≫		
ワルファリン	3（0/3）	1.04/2.21/2.60
≪抗血小板薬もしくは抗凝固薬の併用≫		
アスピリン+クロピドグレル	2（0/2）	
アスピリン+シロスタゾール	1（1/0）	
アスピリン+ワルファリン	2（1/1）	2.88/3.43

表 4　高血圧症を基礎疾患とする症例における脳出血発症時点での降圧薬の服用状況

	降圧薬服用群	降圧薬非服用群
症例数（男/女）	34（14/20）	32（16/16）
服薬アドヒアランス不良	3	—
降圧薬を自己判断で中止	—	5
健康診断等で高血圧の指摘あり	—	7

表 3 に抗血栓薬服用患者の内訳を示す．抗血小板薬単独ではアスピリンの服用が 14 例と最も多く，シロスタゾールが 2 例，クロピドグレルが 1 例であった．抗凝固薬単独ではワルファリンの服用が 3 例にみられた．抗血小板薬もしくは抗凝固薬の併用は，アスピリンとクロピドグレルの組合せが 2 例，アスピリンとシロスタゾールが 1 例，アスピリンとワルファリンが 2 例にみられた．抗血栓薬を併用していた症例は全症例の 20.0% にみられた．ワルファリン服用症例において，来院時の PT-INR が 3.43 と高値であった症例が 1 例みられたが，4 例は 3.0 未満であった．新規経口抗凝固薬の服用は認められなかった．

表 4 に高血圧症を基礎疾患とする症例における脳出血発症時点での降圧薬の服用状況を示す．高血圧症の基礎疾患を有する 66 例のうち 34 例に降圧薬の服用がみられた（以下，降圧薬服用群）．降圧薬服用群では脳出血発症時に降圧薬を指示通りに服用できていなかった（服薬アドヒアランス不良）症例が 3 例，降圧薬非服用群では降圧薬の服用を自己判断で中止していた（通院を止めていた）症例が 5 例みられた．また，以前に健康診断等で高

血圧症の指摘を受けているが，放置していた症例が７例に認められた．

考　察

血栓塞栓症が増加している現在，抗血栓療法は脳梗塞を含む循環器系疾患における一次および二次予防として必要不可欠な治療法となっている．抗血栓療法の重大な問題点として出血性合併症があるが，今回の調査では脳出血を発症した患者の 32.9% が抗血栓薬を服用していた．同様に豊田ら[5]によっても抗血栓療法中に脳出血を発症する症例が脳出血全体の約３割を占めることが報告されている．抗血栓療法の中でも抗凝固薬に伴う脳出血は重症化しやすいとされている．今回，脳出血の発症頻度について検討することはできなかったが，抗血小板薬と抗凝固薬の併用もしくは抗血小板薬の多剤併用により脳出血の発症頻度が増加すること[6)7)]，また，抗血小板薬の種類により脳出血の発症頻度が異なることが報告されている[8]．抗血栓薬の使用においては，その特徴を十分に理解し，個々の患者背景を注視したモニタリングが必要と考えられる．

脳出血の二次予防においては降圧療法が推奨されている．PROGRESS 研究では脳卒中既往症例に対する降圧療法により脳出血の発症率が半減したことが示されている[9]．今回の調査において降圧薬の服用を自己判断で中止していた症例が５例，服薬アドヒアランス不良例が３例に認められた．また，高血圧症を認識していながら放置していた症例や自覚のない症例が散見されていることから，自覚症状が乏しく，アドヒアランス不良の高血圧症を長期にわたり適切に管理していくためには，降圧療法の意義について理解を深める患者教育が重要と思われる．当院では脳卒中の知識啓発，治療に関する情報提供，家族支援を目的として，入院中の患者や家族，一般の方を対象とし，医師，看護師，栄養士，医療ソーシャルワーカー，薬剤師が協働で毎月１回脳卒中教室を行っている．今後も脳卒中教室において適切な情報提供を継続していくとともに，患者教育の更なる質の向上に努めていく必要があると考えている．また，地域住民の健康管理や疾病予防，生活習慣病の適切な薬物療法の支援，健康診断の推進や利用率の向上等，医療機関と自治体が協力し，支援体制の強化を図っていくことも必要と考えられる．

謝辞：本研究は独立行政法人労働者健康福祉機構「病院機能向上のための研究活動支援」によるものである．

利益相反：利益相反基準に該当無し

文　献

1）野中　将，井上　亨：出血性脳卒中の急性期治療．臨牀と研究　90：757―762, 2013.
2）大星博明，井林雪郎：慢性期脳出血の管理と降圧治療．Mebio　26：76―84, 2009.
3）Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al: Acute stroke with atrial fibrillation: The Copenhagen Stroke Study. Stroke 27: 1765―1769, 1996.
4）中川原譲二：抗凝固薬による頭蓋内出血（脳出血）の現状．医学のあゆみ　228：1057―1061, 2009.
5）豊田一則，矢坂正弘，長田　乾，他：抗血栓療法中に発症した脳出血の臨床的特徴：多施設共同後ろ向き研究（循環器病研究委託費 15 公-1）．脳卒中　28：539―543, 2006.
6）Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA, et al: Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. Stroke 36: 1588―1593, 2005.
7）Steiner T, Rosand J, Diringer M, et al: Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. Stroke 37: 256―262, 2006.
8）Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama Y, et al: Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. Lancet Neurol 9: 959―968, 2010.
9）PROGRESS Collaborative Group：Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack．Lancet　358：1033―1041, 2001.

別刷請求先　〒800-0296　福岡県北九州市小倉南区曽根北町1―1
独立行政法人労働者健康福祉機構九州労災病院
薬剤部
白石　貴寿

Reprint request:
Takatoshi Shiraishi
Department of Pharmacy, Kyushu Rosai Hospital, 1-1, Sonekitamachi, Kokuraminami-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka, 800-0296, Japan

Investigation on the Usage of Antithrombotic Agents and the Background Factor on Patients with Intracerebral Hemorrhage

Takatoshi Shiraishi, Kentaro Okita and Kei Omoda
Department of Pharmacy, Kyushu Rosai Hospital

The aim of this study was to examine the management of medication and the prevention of intracerebral hemorrhage by taking oral antithrombotic agents. We retrospectively analyzed usage of oral antithrombotic agents in 76 patients with intracerebral hemorrhage. 25 patients (32.9%) took oral antithrombotic agents. There was no statistical significance between the region of intracerebral hemorrhage and the operative treatment by brain surgeons. 14 patients, the largest in frequency, received aspirin in antiplatelet therapy. 3 patients received warfarin in anticoagulant therapy. There were no patients taking novel oral anticoagulants. We believe that the grasp of drug characteristics and the strict monitoring of individual patients in antithrombotic therapy is important.

34 patients out of 66 patients with hypertension took antihypertensive agents. 5 patients stopped taking antihypertensive agents by self-judgment, and 3 patients had poor medication adherence. Additionally, 7 patients had been diagnosed with hypertension in the medical examination before, but they had not received treatment. We thought that it was necessary to deepen the understanding about the significance of antihypertensive therapy in patients with hypertension. We will continue to provide the appropriate drug information for patients, and try to improve the quality of patient education.

(JJOMT, 63: 316—319, 2015)

—Key words—
cerebral hemorrhage, antithrombotic drug, hypertension

©Japanese society of occupational medicine and traumatology http://www.jsomt.jp