

学内グラント 報告書

平成26年度 学内グラント終了時報告書

関口記念特別賞受賞

特発性脳内出血の血腫増大に対する臨床的予測モデルの作成

研究代表者 竹田 理々子 (国際医療センター 脳神経外科)

緒言

脳内出血患者において急性期の血腫増大がmorbidityやmortalityの原因であることは良く知られている¹⁾。急性期の血腫増大は主に脳内出血発症後6時間以内に起こり²⁻⁵⁾、その予見や予防は脳内出血の超急性期治療における重要な課題である。これまでも血腫増大に関連する種々の予測因子、即ち、血腫量⁶⁾、CT angiography上の“spot sign”の存在⁷⁾、血腫densityがheterogeneity⁸⁾、血腫形状が不整⁵⁾、発症から初回CTまでが短時間^{5,6)}、大酒家⁵⁾、抗凝固薬内服^{9,10)}、血小板活性の低下¹¹⁾、interleukin-6の上昇¹²⁾などが報告されてきた。しかし文献ごとに有意となる予測因子が異なり一定しない¹³⁾。加えて、脳内出血急性期の積極的な降圧についても意見が分かれるところである。高血圧治療ガイドライン2014 (JSH2014)は、2010年版米国脳卒中協会のガイドラインに準じて、超急性期、急性期の脳内出血においては収縮期血圧180 mmHgまたは平均血圧130 mmHgを超える場合を降圧対象としているが、近年では脳出血急性期に収縮期血圧を140 mmHg未満に低下させた群で180 mmHg未満の群と比較して機能転帰が良好であることが報告された¹⁴⁾。しかし、急性期血腫増大の予測因子としての収縮期血圧のカットオフ値や血圧コントロールについては未だ議論中である¹³⁾。このような背景から本研究の目的は、脳内出血の超急性期における、臨床的な血腫増大予測因子を明らかにすることである。

症例, 方法

埼玉医科大学国際医療センターに発症6時間以内に搬送された、脳基底核部出血患者連続201例を対象としretrospectiveに検討した。発症後6時間以上経過している症例、来院時深昏睡(Glasgow Coma Scale (GCS)=3)、二次性脳内出血(破裂脳動脈瘤、血管奇形、もやもや病など)、来院直後に血腫除去術施行例、24時間以内のfollow up画像のない症例は除外した。初回CTと発症24時間以内に施行された2回目のCTを比較し、33%または12.5 ml以上の血腫量増大を血腫増大群とした。14個の臨床的・画像的評価項目(年齢、性、来院時Glasgow Coma Scale (GCS)、高血圧既往、糖尿病既往、脳梗塞既往、脳

出血既往、抗血小板剤内服有無、抗凝固剤内服有無、血腫のdensity (heterogeneityか否か)、血腫形状(irregularityか否か)、血腫量、脳室内出血の有無)に、2つ(来院時と来院1.5時間後)の収縮期血圧(systolic blood pressure: SBP)を加えた16項目について、血腫増大群と血腫非増大群で統計学的に比較・検討した。血腫量は5 mm厚スライスで撮影したCT上でABC/2 method¹⁶⁾を用いて計測した。また初回CT上の血腫がheterogeneity, irregularityかの判断は既知の報告に従って行った⁸⁾。

統計学的解析ではThe unpaired t-test, the Mann-Whitney's U test, the chi-square testを用いて16因子の比較を行った。P<0.05を統計学的有意差ありとした。またReceiver operating characteristic (ROC)分析を行い、もっとも高いYouden index¹⁵⁾の得られる値をカットオフ値と決定した。更にステップワイズ変数選択法を用いて多重ロジスティック回帰分析を行い、血腫増大を予測するlogistic regression modelを作成した。

全ての統計学的解析はSAS JMP 9.0.3 (SAS Institute Inc., NC, USA) とMedcalc for Windows 12.1.4 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)を用いて行われた。

尚、本研究は埼玉医科大学国際医療センターIRBにて承認を得ているものである。(承認番号:12-038)

結果

201例中、血腫増大群は15例であった(7.0%)。血腫増大群、非増大群の2群間で16個の因子で単変量解析を行った結果では、5つの因子(来院時GCS、血腫heterogeneity、血腫irregularity、血腫量(hematoma volume: HV)、1.5時間後収縮期血圧(1.5h-SBP))で有意差を認めた(Table 1)。HVと1.5h-SBPの値を二値化すべく、血腫増大に対するカットオフ値をそれぞれ算出したところ、HVで16 ml、1.5h-SBPで160 mmHgであった(HV: AUC (the area under the curve)=0.75、1.5h-SBP: AUC=0.79)。これらのカットオフ値としたときの感度、特異度は、hematoma volume カットオフ値16 mlのとき、感度66.7%、特異度82.8%、1.5h-SBPカットオフ値160 mmHgのとき感度80.0%、特異度63.9%であった。単変量解析で示した16個の因子のうち、信頼できる次の8個の因子

(年齢, 性, 高血圧, HV>16, 1.5h-SBP > 160, 脳室内穿 破, hematoma heterogeneity, hematoma irregularity) をロジスティック回帰モデルに用いる説明変数の候補とした. これらの粗オッズ比および強制投入時の調整オッズ比を求め, さらにステップワイズ変数選択法を行った. その結果, 血腫増大のoutcomeに対して最終的に①HV>16 ([OR]=5.052, 95%CI 1.325-21.356, p=0.0181), ②1.5h-SBP > 160 ([OR]=8.765, 95%CI 2.328-44.564, p=0.0009), ③ hematoma heterogeneity (HH) ([OR]=7.810, 95%CI 1.906-40.230, p=0.0039) の3因子がロジスティック回帰モデルに用いる説明変数として残った (Table2). これら3つの説明変数から成る logistic regression model を作成すると, 陽性を+1, 陰性を-1として全ての因子が陽性的の場合, 即ち3変数モデル (HV>16, HH, 1.5h-SBP>160) = (1,1,1) のとき, $\log(p/1-p) = -2.545 + 0.810 \times [HV>16] + 1.028 \times [HH] + 0.185 \times [1.5h-SBP>160]$ p=0.59 となった. この時の陽性反応的中度は 6/12=0.5であった. またHV>16, HHの2因子が陽性的の場合, 即ち同様に陽性を+1, 陰性を-1として2変数モデル (HV>16, HH) = (1,1) のとき, $\log(p/1-p) = -2.393 + 0.694 \times [HV>16] + 1.072 \times [HH]$, p=0.35 となった.

同様にこの時の陽性反応的中度は 9/26=0.35であった. この2つのロジスティック回帰モデルに対してROC分析を行うと, 3変数 (HV>16, HH, 1.5h-SBP>160) モデルのAUC=0.91, 2変数 (HV>16, HH) モデルのAUC=0.84であった (Fig. 1).

考 察

脳内出血は神経救急疾患であり, 救急外来を含めた臨床現場で迅速に, 判断・治療がなされる必要がある. 今回得られた血腫増大予測のためのロジスティック回帰モデルは, 血腫量 (HV), 血腫性状 (HH), 来院後 1.5 時間後の収縮期血圧 (1.5h-SBP) という, 神経救急の現場で簡便に得られ, かつ必ず評価される3つの変数からなっている. また救急外来の現場で連続変数を用いてロジスティック回帰モデルから確率を算出するのは煩雑であるが, HVと1.5h-SBPの二値化を行うことにより, 用いる指標が二値となりすべて陽性かどうかを短時間で容易に判断可能となっている.

今回のこの2つのロジスティック回帰モデルを臨床現場にあてはめると, まず来院時の頭部CT所見から2変数モ

Table 1. Clinical characteristics of patients with and without hematoma expansion.

Variable	Patients with hematoma expansion (N=15)	Patients without hematoma expansion (N=186)	P value
Age (years), mean, SD	62.3+-10.0	65.2+-11.1	0.331
Gender, male, n (%)	5(33)	67(36)	0.835
GCS at admission, median (IQR)	11 (10-14)	14 (13-15)	0.005
Hypertension, n (%)	9 (60)	124 (66)	0.599
Diabetes mellitus, n (%)	1(6.7)	21 (11.3)	0.581
Kidney disease, n (%)	2 (13)	7 (3.8)	0.085
Stroke, n (%)	1 (6.7)	23(12)	0.513
Hemorrhagic, n (%)	3 (20)	9 (4.8)	0.069
Antiplatelet use, n (%)	3(20)	26(14)	0.798
Anticoagulant use, n (%)	1 (6.7)	7 (3.8)	0.894
Hematoma heterogeneity, n (%)	12 (80)	39(21)	<0.001
Hematoma irregularity, n (%)	13(87)	96 (52)	0.018
Hematoma volume (cm ³), median (IQR)	25.0 (11.0-38.0)	8.0(4.0-15.0)	0.002
Presence of IVH, n (%)	9 (60)	70 (38)	0.088
Initial SBP (mmHg), mean, SD	204±37	201±33	0.792
1.5h-SBP (mmHg), mean, SD	182±38	154±23	0.001

GCS, Glasgow Coma Scale; SBP, systolic blood pressure; IQR, interquartile range.

IVH:intraventricular hemorrhage

デル(HV>16, HH)を評価する。2変数とも陽性の場合には、この時点での血腫増大の確率は35%となり、血压管理に留意したintensive careがすすめられる。さらにこの症例の1.5時間後の収縮期血圧が160以上の場合、3変数モデル(HV>16, HH, 1.5h-SBP>160)で全ての変数が陽性となり、この時点の血腫増大確率は59%となるため、緊急follow up CT撮影を検討すべきとおもわれる。

しかし本研究は主要なlimitationを含んでいる。まず本研究はretrospective studyである。また症例数が少なく、特に血腫増大例が少ない中での結果となっている。また

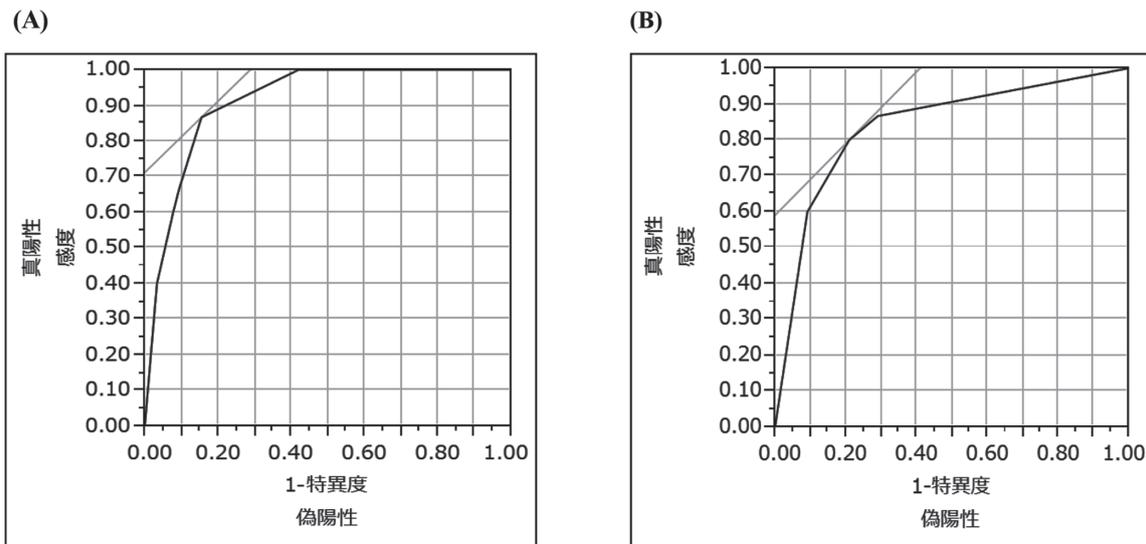
血腫量を含んだneuro-imaging variablesの測定errorの可能性が考えられる。更には発症時間からCT検査までの時間の検討が行われていない。

このような多くのlimitationがあるが、臨床的には救急外来の現場において必ず得られる因子を用いた、簡便なモデルが得られたと考える。しかし本研究はまだ上述のような多くのlimitationを含んでおり、今後は本結果を發展させてより正確、確実な予測モデルを検討していく必要がある。

Table 2. Crude odds ratio and adjusted odds ratio according to logistic regression analysis.

	Crude OR	95% CI	Adjusted OR (enter)	95% CI	Adjusted OR (selected variables)	95% CI	P value
Age(/year)	0.977	0.931-1.025	1.014	0.952-1.081			
Gender,male	0.885	0.266-2.603	0.873	0.198-3.396			
hypertension	0.750	0.259-2.325	1.068	0.271-4.532			
heterogeneity	14.984	4.484-68.074	8.576	1.643-61.931*	7.810	1.906 - 40.230	0.0039
irregularity	6.081	1.619-39.588	0.873	0.115-7.660			
HV>16cm ³	9.250	3.073-31.437	4.825	1.145-22.217*	5.052	1.315 - 21.356	0.0181
Presence of IVH	2.530	0.873-7.843	1.928	0.478-8.076			
1.5h-SBP>160 mmHg	7.250	2.207-32.67	9.569	2.306-53.921*	8.765	2.328 - 44.564	0.0009

HV:hematoma volume, IVH:intraventricular hemorrhage, SBP;systolic blood pressure



(A) (HV>16, HH, 1.5h-SBP>160) logistic regression model

(B) (HV>16, HH) logistic regression model

Fig. 1. ROC analyses estimated as the probability based on logistic regression model. (HV>16, HH, 1.5h-SBP>160) logistic regression model resulted in AUC=0.91(A). In case of (HV>16, HH) logistic regression model, AUC=0.84 was obtained (B).

結 論

脳内出血超急性期における血腫増大を予測するロジスティック回帰モデルを作成した。

文 献

- 1) Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Dringer MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175-81.
- 2) Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Minakawa T, Sasaki O. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1994;80:51-7.
- 3) Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke* 1996;27:1783-7.
- 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) 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.
- 6) Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke* 2007;38:1072-5.
- 7) Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, et al. CT angiography “spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007;38:1257-62.
- 8) Barras CD, Tress BM, Christensen S, MacGregor L, Collins M, Desmond PM, et al. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke* 2009;40:1325-31.
- 9) Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008;39:2993-6.
- 10) Sorimachi T, Fujii Y, Morita K, Tanaka R. Predictors of hematoma enlargement in patients with intracerebral hemorrhage treated with rapid administration of antifibrinolytic agents and strict blood pressure control. *J Neurosurg* 2007;106:250-4.
- 11) Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, Garg RK, Bassin SL, Bendok BR, et al. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome. *Stroke* 2004;35:1316-22.
- 12) Silva Y, Leira R, Tejada J, Lainez JM, Castillo J, Davalos A. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005;36:86-91.
- 13) Steiner T, Bosel J. Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010;41:402-9.
- 14) Anderson CS, Heely E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355-65.
- 15) Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3:32-5.
- 16) Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volume. *Stroke* 1996;27:1304-5.
- 17) Koga M, Toyoda K, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, et al. 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). *J Hypertens* 2012;30:2357-64.
- 18) Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage : the stroke acute management with urgent risk factor assessment and improvement-Intracerebral Hemorrhage study. *Stroke* 2013;44:1846-51.