

＜シンポジウム (2)—7—3＞脳出血—最新の内科的アプローチ

新規経口抗凝固療法時代の脳出血止血治療

矢坂 正弘 岡田 靖

(臨床神経 2012;52:1113-1116)

Key words : ワルファリン, ダビガトラン, リバーロキサバン, 頭蓋内出血, 第IX因子複合体

はじめに

本邦では高齢化社会を迎え、高齢者に血栓症や塞栓症が多いことや抗血栓療法に関するガイドラインの普及を受け、抗凝固療法や抗血小板療法を受けている症例は各々100万人と600万人以上と推定されている。抗血栓療法が普及すると、抗血栓療法中の頭蓋内出血症例数が増加し、その対応が重要となる。本稿では新規経口抗凝固薬の相次ぐ開発状況を受けて、抗凝固療法中の頭蓋内出血の頻度、特徴、および治療について概説する。

抗凝固療法中の頭蓋内出血の頻度とリスク

抗血栓療法中の日本人4,000例あまりを対象とした観察研究であるBAT研究によるとワルファリン療法中の頭蓋内出血発症率は0.6%/年、ワルファリンと抗血小板薬併用療法中には1.0%/年に達している¹⁾。抗凝固療法症例が本邦で100万人とすると、毎年6,000人から10,000人で抗凝固療法中の頭蓋内出血が発症していると推定される。

抗トロンビン薬のキシメラガトランの効果とワルファリンと比較した研究であるSPORTIF試験の大出血予測因子²⁾やワルファリン療法中の脳内出血危険因子の総説³⁾をみると、高齢者、日本人をふくむアジア人、脳卒中の既往を有する症例、MRI T₂スター画像での微小出血信号を有する症例では大出血や脳内出血のリスクが高いことが明らかにされている。また、調整できるリスクとして高血圧、高血糖、喫煙、過度のアルコール摂取を挙げることができる。高血糖は脳内出血における血腫増大の危険因子でもある。血圧、血糖、過度の飲酒、喫煙は日常外来で常時管理できる項目として対応したい。脳卒中の既往者の血圧は140/90mmHg未満、非高齢者では130/85mmHg未満、糖尿病、腎機能障害、もしくは心筋梗塞の既往者では130/80mmHg未満を目標に降圧をおこなう。BAT研究第2報では頭蓋内出血発症者と非発症者のカットオフ値が130/81mmHgと報告されており、抗血栓療法中の症例の血圧管理目標を糖尿病、腎機能障害、もしくは心筋梗塞の既往者と同じく130/80mmHg未満とすることも一法と思われる⁴⁾。

ワルファリン療法中の頭蓋内出血の特徴と対策

ワルファリン療法中の頭蓋内出血や脳内出血の特徴は、血腫が大きく、急性期に増大しやすく、転帰が不良であることだ。通常の脳内出血では血腫増大が発症後6時間に集中してみられることにくらべてワルファリン療法中では発症後24時間まで観察される⁵⁾。加えてPT-INRが2.0以上で増大しやすい⁵⁾。したがって、発症24時間以内、かつPT-INR2.0以上では十分な降圧とPT-INRの緊急是正が重要となる。PT-INRの緊急是正には第IX因子複合体がきわめて有効であり、転帰を改善させることが期待される⁶⁾⁷⁾。500単位製剤に血液500ml中にふくまれる第II, VII, IX, Xの各因子をふくむ。われわれはPT-INRが5.0未満では500単位を1バイアル、5.0以上では2バイアル投与し、10分後にPT-INRを再検査し、必要に応じて追加投与する。ビタミンKを同時に投与すれば、是正効果は持続する。新鮮凍結血漿で是正するばあいは800ml程度を要し、多くの対象者が心疾患を有していることから早急な静脈内投与は困難で是正は遅れる。その他遺伝子組み換え第VII因子製剤も効果が期待される。

新規経口抗凝固薬で頭蓋内出血が少ない理由

新規経口抗凝固薬では頭蓋内出血発症率がワルファリンと比較して半減かそれ以上減少することが明らかにされている。その一番の理由は、脳に多く存在する組織因子と第VII因子の複合体形成が関連する⁸⁾。組織が損傷されれば組織因子が血中にふくまれる第VII因子と結びつき凝固カスケードが開始される。新規経口抗凝固療法の場合は第VII因子が血液に十分にあり、この反応は起りやすいと推定される。しかし、ワルファリン療法中は第VII因子濃度が大きく低下するのでこの反応はおこりにくくなる。次にワルファリンと比較して凝固カスケードにおける凝固阻止ポイントが少ないことがあげられる。ワルファリンは凝固第II, VII, IX, X因子の4つの凝固因子へ作用するが、抗トロンビン薬や抗Xa薬はひとつの凝固因子活性にのみ阻害作用を発揮するため、ワルファリンよりも新たな経口抗凝固薬で出血が少ない可能性がある。さらに安全域の差異を考慮できる。ある薬剤が抗凝固

Table 1 抗凝固療法中の頭蓋内出血への緊急対応.

	ワルファリン	ダビガトラン	リバーロキサバン
休薬	◎	◎	◎
止血	◎	◎	◎
輸液でバイタル安定	◎	◎	◎
頭蓋内出血時の降圧	◎	◎	◎
胃洗浄や活性炭投与	×	○	○
透析	×	○	×
第 IX 因子複合体	◎	○	○
ビタミン K	◎	×	×
新鮮凍結血漿	○	×	×
遺伝子組み換え第 VII 因子製剤	△	△	△
抗体製剤		開発中	

◎は強く勧められる, ○は考慮可, △は効果は不明, ×は勧められない.

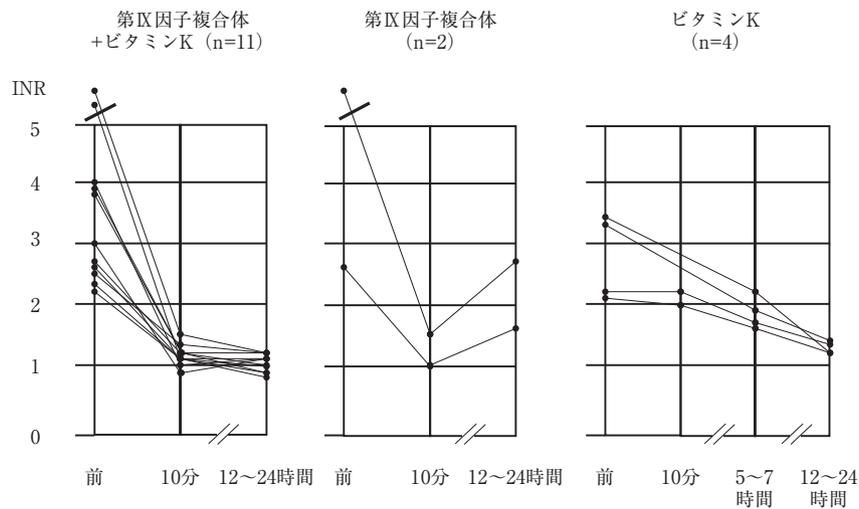


Fig. 1 治療毎の PT-INR の経時的変化.

第 IX 因子複合体とビタミン K 投与後 (左), 第 IX 因子複合体のみ投与後 (中) およびビタミン K のみ投与後 (右) の PT-INR の推移. 第 IX 因子複合体製剤を単独で投与すると半減期に応じて PT-INR は 12 から 24 時間後に再上昇するが, ビタミン K を同時に投与すると肝での合成が加わり PT-INR の再上昇はみられない. ビタミン K 単独投与では PT-INR 是正に時間を要す.

作用を示す薬物血中濃度 (A) と出血を示す薬剤の血中濃度 (B) の比 B/A が大きければ安全域は広く, 小さければ安全域は狭い. ワルファリンはこの比が小さく, 新規経口抗凝固薬は大きい⁹⁾. 最後に薬物血中濃度の推移も影響するだろう. ワルファリンはその効果に大きな日内変動はみられないが, ダビガトランやリバーロキサバンは半減期が 12 時間程度で血中濃度にピークとトラフがある. トラフ時には生理的止血への抑制作用は弱く, それが出血を減らすことと関連するかもしれない.

抗凝固療法中の頭蓋内出血時への対応

いずれの薬剤でも抗凝固療法中の中等度以上の出血では休薬, 止血, 輸液でのバイタルを安定, 頭蓋内出血時の十分な降圧を考慮する (Table 1). 新規経口抗凝固薬のばあい, 十分な

輸液でバイタルが安定すると尿や肝臓から排泄され, 12 時間程度で抗凝固効果は低下する. ワルファリンのばあいは第 IX 因子複合体とビタミン K 静脈内投与が PT-INR 急速是正にいちじるしい効果を発揮する. 新規経口抗凝固薬の場合は T-max が 1~4 時間程度なので, 内服後 4 時間までは胃洗浄や活性炭投与により吸収を阻む. 第 IX 因子複合体の効果が期待されている¹⁰⁾. 遺伝子組み換え第 VII 因子製剤の効果は不明である. ダビガトランは透析で取り除かれ, 抗体製剤が開発されつつある.

終わりに

新規経口抗凝固薬を選択することは頭蓋内出血回避の大きな方法であるが, 新規経口抗凝固薬から十分な益をえるには, 徹底的なリスク管理と適正使用指針の遵守が重要である

ことを強調したい。また、今後の症例の蓄積とデータ解析や基礎研究を基盤とした、出血時の緊急是正方法の確立を期待したい。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, 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;39:1740-1745.
- 2) Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, et al. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: Assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med* 2006;166:853-859.
- 3) Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding Central Nervous System Bleeding During Antithrombotic Therapy: Recent Data and Ideas. *Stroke* 2005;36:1588-1593.
- 4) Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy

(BAT) Study. *Stroke* 2010;41:1440-1444.

- 5) Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, et al. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2003;89:278-283.
- 6) Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, et al. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2005;115:455-459.
- 7) Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, et al. Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:170-176.
- 8) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
- 9) 大村剛史, 池上幸三郎, 堀 克彦ら. 抗凝固薬ダビガトランエテキシラートのA-Vシャントモデルにおける抗血栓および出血に対する作用ならびに抗血栓作用に対するビタミンKの影響. *Pharma Medica* 2011;29:137-142.
- 10) Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S141-S145.

Abstract**Management of intracranial hemorrhage during anticoagulant therapy with warfarin or novel anticoagulants**

Masahiro Yasaka, M.D., Ph.D. and Yasushi Okada, M.D., Ph.D.

Cerebrovascular Medicine, Cerebrovascular Center, Research Institute, Kyushu Medical Center

Novel anticoagulants including dabigatran and rivaroxaban have lower incidence of intracranial hemorrhage compared to warfarin. Therefore, in patients with high risks for intracranial hemorrhage, such as past history of brain infarction, brain hemorrhage, microbleeds on MRI, or concomitant use of antiplatelet, novel anticoagulant may be appropriate. Irrespective of any anticoagulants, it is essential to manage controllable risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, smoking habit, and excessive alcohol drinking. Combination therapy of other antithrombotic agents had better be avoided as long as possible. In emergency of hemorrhage complications, discontinuation of anticoagulants, procedure to stop bleeding, and appropriate intravenous infusion is quite important and lowering blood pressure is also important when intracranial hemorrhage happens. There is no antidote to novel anticoagulants. However, oral activated charcoal may be effective if early after taking medicine. The dabigatran can be dialysed. Some experimental evidences support the role of prothrombin complex concentrate to stop bleeding. However, their usefulness in clinical setting has not been established. Collecting and analyzing data regarding immediate reversal of novel anticoagulants is required in near future.

(Clin Neurol 2012;52:1113-1116)

Key words: warfarin, dabigatran, rivaroxaban, intracranial hemorrhage, prothrombin complex concentrate
