

＜シンポジウム (1)-2-5＞心房細動に伴う心原性脳塞栓症の予防

出血性合併症に対する対策

矢坂 正弘¹⁾ 岡田 靖¹⁾

要旨：大出血，脳内出血，頭蓋内出血のリスクとして，高齢者，日本人をふくむアジア人，脳卒中の既往，アスピリン併用，腎機能障害，低体重，ワルファリン療法が指摘されている。調整できる高血圧，高血糖，喫煙，過度のアルコール摂取を徹底的に管理することは重要である。抗血栓薬の併用を避けることや頭蓋内出血が少ない新規経口抗凝固薬を選択することも有効な方策である。大出血時には休薬，止血，および点滴によるバイタルの安定を図り，頭蓋内出血では十分な降圧をおこなう。ワルファリン療法中はビタミンKや第IX因子複合体投与を考慮する。新規経口抗凝固薬療法中は第IX因子複合体投与や内服後早期なら胃洗浄や活性炭投与を念頭に置く。ダビガトランは透析で取り除くことが期待される。

(臨床神経 2013;53:997-999)

Key words：ワルファリン，新規経口抗凝固薬，大出血，頭蓋内出血，第IX因子複合体

はじめに

脳血管障害における抗凝固療法では，脳梗塞予防と頭蓋内出血をふくむ大出血のリスクベネフィットをいつも考慮しなければならない。脳梗塞予防を重視し抗凝固薬を多く投与すると大出血がおり，大出血を防ぐために抗凝固薬を少なく投与すれば脳梗塞が増加する。一方を追い求めると他方を犠牲にせざるをえないという二律背反の関係が抗凝固療法には存在する。個々の症例ごとにリスクベネフィットを勘案した適切な抗凝固療法が求められる所以である。本稿では抗凝固療法中の大出血のリスク，頻度，予防方法および救急処置に言及する。

大出血の頻度とリスク管理

頻度

抗血栓療法中の邦人4,009例を対象に約19カ月間経過観察し，出血性合併症の頻度をしらべた，Bleeding with Anti-thrombotic Therapy (BAT) studyによると，大出血発現率は抗血小板薬単投与群で1.2%，抗血小板薬併用群で2.00%，抗凝固薬単投与群で2.06%，抗凝固薬+抗血小板薬併用群で3.56%と，抗血栓薬の併用で大出血の頻度が上昇した¹⁾。新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulants; NOAC) のダビガトラン，リバーロキサバン，アピキサバンのグローバル第3相試験によると，大出血の発現率はワルファリン群が3.09～3.57%/年，NOAC群は2.13～3.6%/年で，ダビガトラン110mg 1日2回群 (2.87%/年) とアピキサバン群 (2.13%/年) はワルファリン群より有意に低い値を示し，頭蓋内出血の発

現率はワルファリン群が0.7～0.8%/年に対して，NOACは0.23～0.5%/年と大幅に低い値を呈した^{2)~4)}。

リスク管理

ワルファリン療法中の脳内出血危険因子の総説⁵⁾ グローバルでおこなわれたダビガトランとワルファリンの効果を比較したRELY試験⁶⁾⁷⁾によれば，高齢者，日本人をふくむアジア人もしくは白人以外，脳卒中の既往を，MRI-T₂ スター画像での微小出血信号を有する症例，アスピリン併用，腎機能障害，低体重，およびダビガトランに対するワルファリン療法が大出血，脳内出血，もしくは頭蓋内出血のリスクであることが指摘されている (Table 1)。高血糖は血腫増大のリスクとして知られている。これらのリスクで調整できるリスクである高血圧，高血糖，喫煙，過度のアルコール摂取を徹底的に管理することは大出血予防の観点からきわめて重要である。脳卒中の既往者の血圧は140/90 mmHg未満，非高齢者では130/85 mmHg未満，糖尿病，腎機能障害，もしくは心筋梗塞の既往者では130/80 mmHg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

Table 1 RELY試験で示された脳内出血予測因子

	相対危険度	P値
年齢 (1歳上昇)	1.1	<0.001
白人	0.68	0.02
脳卒中の既往	1.8	0.001
ワルファリンへの割り付け	2.9	<0.001
アスピリン併用	1.6	0.01

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構九州医療センター脳血管センター臨床研究センター脳血管・神経内科

〔〒810-8563 福岡県福岡市中央区地行浜1丁目8-1〕

(受付日：2013年5月29日)

のカットオフ値が 130/81 mmHg 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 130/80 mmHg 未満とすることも一法と思われる⁸⁾。抗血栓薬の併用をできるだけ避けることも大出血を避ける観点から重要である。新規経口抗凝固薬はワルファリンと比較して頭蓋内出血発現率が大幅に抑制されることも明らかにされているので、頭蓋内出血を避ける点で新規経口抗凝固薬を選択することは理にかなっている。また、NOAC では用量調節ができないため、禁忌項目や減量考慮基準を遵守することが重要である。

大出血時の対応 (Table 2)

必ずおこなうべき事柄

基本的な対応として、まず①休薬をおこなうこと、そして外科的な手技をふくめて②止血操作をおこなうことである。③点滴によるバイタルの安定は基本であるが、新規経口抗凝固薬では意味深い。点滴しバイタルを安定させることで、半日から一日程度で相当量の薬物を腎臓や肝臓で代謝できるからである。④脳内出血やくも膜下出血などの頭蓋内出血時には十分な降圧をおこなう。

ばあいによって考慮すべき事柄

新規経口抗凝固薬投与時

ダビガトランやリバーロキサバン、およびアピキサバンのばあい、食後の T_{max} が 4 時間程度なので、4 時間以内のばあいは胃洗浄や活性炭を投与し吸収を抑制する。ダビガトランは透析で除去されるが、リバーロキサバンやアピキサバンは蛋白結合率が高いため困難と予測される。NOAC 療法中は第 IX 因子複合体を投与することで抗凝固作用が是正される可能性が示されている⁹⁾。九州医療センター脳血管センターで

Table 2 抗凝固療法中の大出血時の止血

●必ずおこなうこと

1. 休薬
2. 止血処置
3. 適切な輸液によってバイタルを安定させ、尿量を確保する
4. 頭蓋内出血のばあいは、十分な降圧を図る

●必要に応じて考慮すること

〈新規経口抗凝固薬〉

1. 凝固因子を補充する立場から、第 IX 因子複合体や新鮮凍結血漿の投与
2. 凝固系全般を賦活化させる観点から遺伝し組み替え第 VII 因子製剤の投与
3. 内服後 4 時間以内であれば、胃洗浄や活性炭の投与
4. 透析 (ダビガトランのみ)

〈ワルファリン〉

1. ビタミン K の投与
2. 第 IX 因子複合体の投与
3. 新鮮凍結血漿の投与

は NOAC 療法中の頭蓋内出血が搬入されたばあい、まず十分に血圧を下げ (収縮期血圧を 140 mmHg 未満)、第 IX 因子複合体である PPSB-HT ニチヤクを 1,000 単位~1,500 単位投与し、治療を継続することとしている。各 NOAC に対して抗凝固作用を急速に是正する抗体製剤や低分子化合物が開発中である。

ワルファリン投与時

ワルファリン療法中の重篤な出血性合併症で PT-INR の早急な是正が必要なばあいは、第 IX 因子複合体の投与が有用である¹⁰⁾。通常 PT-INR が 5.0 未満では 500 単位を、5.0 を超えるばあいは 1,000 単位を投与し 10 分後に PT-INR を再検査し必要に応じて追加投与する。第 IX 因子複合体を単独投与すると 24 時間後に再上昇がみられるが、ビタミン K を同時に投与すると再上昇はおこらない。現在第 IX 因子複合体はワルファリン療法例は本邦では保険適応ではないが、適応取得へ向けての開発が勧められている。適応がみとめられるまでは患者と患者家族への十分な説明と同意のもとに投与を考慮すべきであろう。

終わりに

大出血のリスク管理の重要性と出血時の対処法を概説した。各抗凝固薬の作用を急速に是正する薬剤の開発が期待される。

※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 Anti-thrombotic 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) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151. and Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 363:1877.
- 3) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. The ROCKET AF investigators. rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- 4) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE committees and investigators. apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- 5) Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36:1588-1593.
- 6) Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY Trial. *Stroke* 2012;43:1511-1517.
- 7) Eikelboom JW, Wallentin I, 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.

Abstract

Prevention and treatment of major bleeding during anticoagulation

Masahiro Yasaka, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yasushi Okada, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Cerebrovascular Medicine and Neurology, Cerebrovascular Center, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center

To prevent major hemorrhage during anticoagulation, it is quite important to manage controllable risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, smoking habit, and too much alcohol intake. It is also important to avoid dual antithrombotic therapy as long as possible, which increases severe bleeding events. For patients with major bleeding during anticoagulation, we should stop oral medication, stop bleeding by mechanical compression or surgical interventions, and maintain circulation blood volume and blood pressure by appropriate intravenous drip infusion. When intracranial hemorrhage happens, adequate treatment to suppress blood pressure should be provided. Administration of prothrombin complex concentrate (PCC) and vitamin K is effective for urgent reversal of anticoagulation by warfarin. The PCC may be also useful for that by novel oral anticoagulants.

(*Clin Neurol* 2013;53:997-999)

Key words: warfarin, novel oral anticoagulants, major hemorrhage, intracranial hemorrhage, prothrombin complex concentrate
