

ワルファリン療法中に発症した心原性脳塞栓症および 脳出血例の発症時 PT-INR の検討： 直接経口抗凝固薬時代におけるワルファリン療法の問題点と限界

奥村 謙^{1)2)3)*} 萩井 譲士³⁾ 目時 典文³⁾ 斎藤 新³⁾
白戸 弘志³⁾ 保嶋 実³⁾ 富田 泰史¹⁾

要旨：直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant; DOAC) 発売後の 2011 年以降に弘前脳卒中・リハビリテーションセンターに入院した心原性脳塞栓症 846 例 (平均 78 歳) ならびに脳出血 870 例 (平均 68 歳) の臨床的特徴を検討した。心原性脳塞栓症例の 71% は抗凝固薬が投与されておらず、24% はワルファリンが投与されていたが、その 86% は発症時 PT-INR が治療域以下であった。一方、脳出血例の 10% はワルファリン投与中の発症で、発症時平均 PT-INR は 2.27 で、その 86% は PT-INR が 2.8 未満であった。実臨床におけるワルファリン療法の問題点と限界が明らかとなった。

(臨床神経 2016;56:309-317)

Key words：心原性脳塞栓症, 脳出血, ワルファリン, PT-INR, 心房細動

はじめに

心房細動 (atrial fibrillation; AF) の最も重要な合併症は心原性脳塞栓症で、これを予防するために抗凝固薬が推奨され、わが国でも長くワルファリンが使用されてきた。2011 年以降、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant; DOAC) が相次いで発売され、AF 例に対する抗凝固療法は大きく変わりつつある。DOAC の有効性、安全性、利便性を考慮し、最新のガイドラインは「同等レベルの適応がある場合、DOAC がワルファリンよりも望ましい」と記載している¹⁾。しかしながら、弁膜症性 AF や重度腎機能障害例などワルファリンのみが適応となる場合があり、また患者の希望や薬価等の影響により、現在もワルファリンが広く使用されている。この場合、DOAC と同等の有効性を確保するため、臨床試験と同様にプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) の厳格なコントロールが求められるが、実際にはワルファリン投与中にもかかわらず心原性脳塞栓症、脳出血を発症する症例が少なくない。

本研究では、DOAC 時代を迎えた 2011 年 4 月以降の 4 年間に弘前脳卒中・リハビリテーションセンターに入院した脳

卒中患者を対象とし、ワルファリン服用中に発生した心原性脳塞栓症例ならびに脳出血例の臨床的特徴を検討した。とくに発症時 PT-INR によりワルファリンコントロールとイベント発生との関連を検討し、ワルファリン療法の問題点と限界について考察した。

対象と方法

2011 年 4 月から 2015 年 3 月までの 4 年間に弘前脳卒中・リハビリテーションセンターに入院した虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作 (transient ischemic attacks; TIA) 連続 3,118 例の中で、846 例 (虚血性脳卒中の 27.1%) が心原性脳塞栓症と診断され、今回の解析対象とした。TIA 例は今回の解析対象から除外した。脳出血は出血性脳卒中の中でも膜下出血を除外した原発性脳出血であり、出血性梗塞を含まない連続 870 例を解析対象とした。臨床的背景〔年齢、男女比、体重、危険因子 (AF, 高血圧, 糖尿病, 心不全, 冠動脈/血管疾患), 脳梗塞/一過性脳虚血発作 (TIA) 既往, 脳出血既往, 腎機能 (Cockcroft-Gault 式で求めたクレアチニンクリアランス), CHADS₂ スコア, CHA₂DS₂-VASc スコア, HAS-BLED スコア〕とともに発症時の抗血栓療法について後ろ向きに検討

*Corresponding author: 弘前大学大学院医学研究科循環器腎臓内科学講座 [〒 036-8562 弘前市在府町 5]

¹⁾ 弘前大学大学院医学研究科循環器腎臓内科学講座

²⁾ 弘前大学大学院医学研究科高血圧・脳卒中内科学講座

³⁾ 弘前脳卒中・リハビリテーションセンター

(Received December 24, 2015; Accepted February 25, 2016; Published online in J-STAGE on April 28, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000857

した。本研究は、弘前大学大学院医学研究科 (2014-363) ならびに弘前脳卒中・リハビリテーションセンター (14A008, 15B003) の倫理委員会承認されており、また UMIN 臨床試験登録システムに「弘前脳卒中データベース研究」として登録されている (UMIN000016880)。

脳梗塞、脳出血の診断は急性期 CT 画像および磁気共鳴画像 (MRI) (拡散強調画像および T₂ 強調画像) に行い、脳梗塞は TOAST 分類に基づいて病型を診断した。心原性脳塞栓症は、臨床的特徴 (突然の発症、AF の病歴および心電図所見) と MRI 所見 (1.5 cm 以上の病変、皮質を含む病変、多血管領域に及ぶ病変、再灌流に伴う出血性梗塞など)、磁気共鳴血管造影 (MRA) 所見 (主要脳動脈の閉塞、再灌流後の閉塞部血管病変の欠如など) に基づき、複数の日本脳卒中学会認定脳卒中専門医 (奥村、萩井、目時) の合意により診断した。AF は入院時 12 誘導心電図検査、Stroke Care Unit でのモニター心電図、複数回の 24 時間心電図検査にて診断した。

発症時抗血栓療法

発症時の抗血栓療法の有無、抗血栓療法がなされていればその内容 (抗血小板薬、ワルファリン、DOAC) と頻度を検討した。ワルファリンが投与されていた症例では、非投与例と臨床的背景を比較するとともに、発症 24 時間以内に PT-INR が測定された症例を対象とし、その分布を検討した。

PT-INR 測定

2011 年 4 月～2012 年 8 月ではトロンボレル S、2012 年 9 月～2015 年 3 月ではリコンビナースチンを用いて測定した。

データ解析

数値は平均 ± 標準偏差または中央値 (25～75 パーセントイル) で示した。3 群間の比較は、一元配置分散分析および Kruskal-Wallis 検定、比率の比較には χ^2 乗検定、または Fisher の正確検定を用いた。

結 果

心原性脳塞栓症例と脳出血例の臨床的特徴

心原性脳塞栓症連続 846 例と脳出血連続 870 例の患者背景を Table 1 に示す。平均年齢はそれぞれ 78.0 ± 9.4 歳、67.8 ± 12.7 歳で、男性がそれぞれ 52.6%、58.3% であった。AF をそれぞれ 81.3% (688 例)、12.2% (106 例) に認めた。心原性脳塞栓症例の AF は、非弁膜症性 AF (NVAF) 682 例、人工弁置換術後 6 例であり、発作性 AF が 237 例 (34.4%)、持続性/永続性 AF が 451 例 (65.6%) であった。AF を伴わない心原性脳塞栓症例の基礎疾患は、心筋梗塞後の左室内血栓 (29 例)、人工弁置換術後 (3 例)、奇異性塞栓 (11 例)、心筋症 (12 例)、房室ブロック/洞機能不全/ペースメーカー植込み (8 例)、心不全 (16 例)、感染性心内膜炎 (1 例)、その他

Table 1 Clinical characteristics of the patients with cardioembolic stroke and intracerebral hemorrhage.

	Cardioembolic stroke (n = 846)	Intracerebral hemorrhage (n = 870)
Age (years)	78.0 ± 9.4	67.8 ± 12.7
Male/Female (male %)	445/401 (52.6%)	507/363 (58.3%)
Body weight (kg)	54.2 ± 11.6	57.3 ± 13.6
Atrial fibrillation	688 (81.3%)	106 (12.2%)
Hypertension	649 (76.7%)	832 (95.6%)
Diabetes Mellitus	257 (30.4%)	209 (24.0%)
Congestive heart failure	267 (31.6%)	31 (3.6%)
Coronary/vascular diseases	187 (22.1%)	88 (10.1%)
Prior stroke/TIA	444 (52.5%)	376 (43.2%)
Prior intracerebral hemorrhage	31 (3.7%)	150 (17.2%)
Creatinine clearance (ml/min)	54.3 ± 23.9	76.0 ± 31.9
CHADS ₂ score	3 (2–4)	2 (1–4)
NVAF patients only	3 (2–4), n = 682	3 (2–4), n = 104
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	5 (3–6)	3 (2–5)
NVAF patients only	5 (4–6), n = 682	4 (3–6), n = 104
HAS-BLED score	3 (2–4)	2 (2–3)

Data are shown as mean ± standard deviation, n (%), or median (25–75 percentile). TIA = transient ischemic attack; NVAF = nonvalvular atrial fibrillation.

(78 例)であった。クレアチニンクリアランス (CCr) はそれぞれ 54.3 ± 23.9 ml/min, 76.0 ± 31.9 ml/min であった。危険因子は Table 1 に示す通りであったが、心原性脳塞栓症の 444 例 (52.5%) に脳梗塞/TIA の既往を、31 例 (3.7%) に脳出血の既往を認めた。脳出血の 376 例 (43.2%) に脳梗塞/TIA の既往を、150 例 (17.2%) に脳出血の既往を認めた。

心原性脳塞栓症例の CHADS₂ スコアは 3 (2~4) 点, CHA₂DS₂-VASc は 5 (3~6) 点, HAS-BLED スコアは 3 (2~4) 点であった。脳出血例ではそれぞれ 2 (1~4) 点, 3 (2~5) 点, 2 (2~3) 点であった。NVAF 症例のみで検討すると、心原性脳塞栓症例 (846 例中 682 例) の CHADS₂ スコアは 3 (2~4)

点, CHA₂DS₂-VASc は 5 (4~6) 点であり、脳出血例 (870 例中 104 例) ではそれぞれ 3 (2~4) 点, 4 (3~6) 点であった。

心原性脳塞栓症例の発症時年齢と抗血栓療法

心原性脳塞栓症 846 例の年齢分布を Fig. 1 に示す。男性の平均年齢は 75.0 ± 9.7 歳で、女性は 81.3 ± 7.9 歳と女性有意に高値であった ($P < 0.0001$)。発症時の抗血栓療法の有無と内訳を Fig. 2A に示す。458 例 (54.1%) では服用はなく、146 例 (17.3%) では抗血小板薬が、205 例 (24.2%) ではワルファリンが (うち 42 例は抗血小板剤併用)、37 例 (4.4%) では DOAC が (うち 5 例は抗血小板剤併用) 処方されていた。

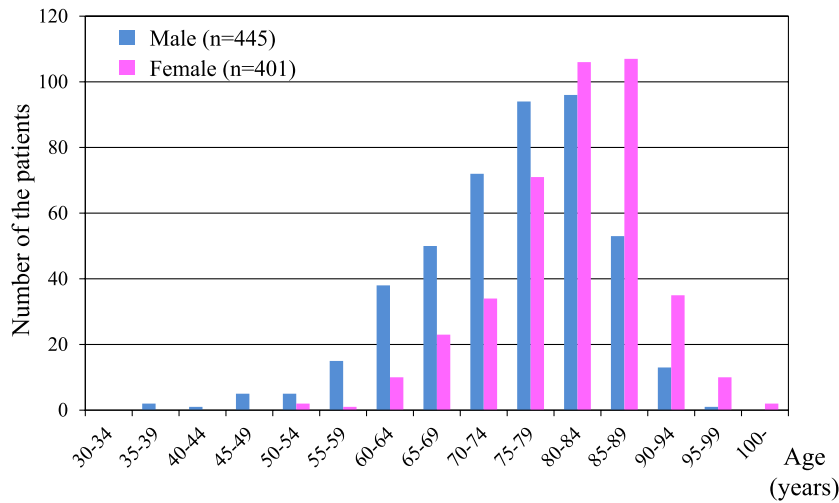


Fig. 1 Distribution of the age at onset in the patients with cardioembolic stroke.

Blue and pink bargraphs show male and female patients, respectively. Distribution pattern of the female patients clearly shows shift in older age (right side) than that of the male patients (mean age; 81.3 ± 7.9 versus 75.0 ± 9.7 years, $P < 0.0001$).

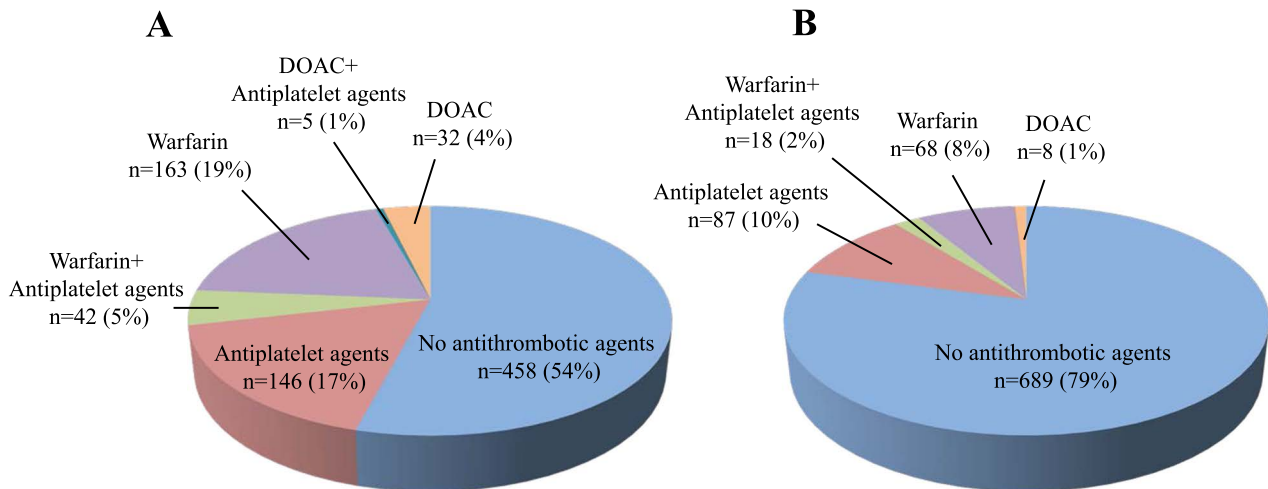


Fig. 2 Antithrombotic agents before onset in the patients with cardioembolic stroke (A) and intracerebral hemorrhage (B).

DOAC indicates direct oral anticoagulants. No anticoagulant was used before onset in 71% patients with cardioembolic stroke (A). Warfarin or DOAC was used in 11% patients with intracerebral hemorrhage (B).

Table 2 Antithrombotic agents before onset in the patients with cardioembolic stroke and intracerebral hemorrhage.

	Cardioembolic stroke (n = 846)	Intracerebral hemorrhage (n = 870)
Antiplatelet agents	193 (22.8%)	105 (12.1%)
Aspirin	106 (12.5%)	60 (6.9%)
Clopidogrel	35 (4.1%)	14 (1.6%)
Others	28 (3.3%)	20 (2.3%)
Dual antiplatelet therapy (including triple antiplatelets)	24 (2.8%)	11 (1.3%)
Combined therapy with anticoagulants	47 (5.6%)	18 (2.1%)
Warfarin	205 (24.2%)	86 (9.9%)
DOAC	37 (4.4%)	8 (0.9%)
Dabigatran	17 (2.0%)	0 (0%)
Rivaroxaban	18 (2.1%)	7 (0.8%)
Apixaban	2 (0.2%)	1 (0.1%)
Edoxaban	0 (0%)	0 (0%)

Data are shown as n (%). DOAC = direct oral anticoagulants.

Table 3 Clinical characteristics of the patients with cardioembolic stroke divided according to the anticoagulant treatment before onset.

	No anticoagulants (n = 604)	Warfarin (n = 205)	DOAC (n = 37)	P value
Age (years)	78.0 ± 9.8	78.2 ± 8.3	77.2 ± 8.6	0.85
Male/Female (male %)	310/294 (51.3%)	112/93 (54.6%)	23/14 (62.2%)	0.35
Body weight (kg)	54.0 ± 11.8	54.1 ± 11.0	57.8 ± 10.9	0.14
Atrial fibrillation	459 (76.0%)	192 (93.7%)	37 (100%)	< 0.0001
Hypertension	462 (76.5%)	155 (75.6%)	32 (86.5%)	0.34
Diabetes Mellitus	163 (27.0%)	77 (37.6%)	17 (45.9%)	0.002
Congestive heart failure	167 (27.6%)	88 (42.9%)	12 (32.4%)	0.0003
Coronary/vascular diseases	127 (21.0%)	54 (26.3%)	6 (16.2%)	0.19
Prior stroke/TIA	278 (46.0%)	144 (70.2%)	22 (59.5%)	< 0.0001
Prior intracerebral hemorrhage	23 (3.8%)	7 (3.4%)	1 (2.7%)	0.92
Creatinine clearance (ml/min)	55.3 ± 24.3	51.0 ± 22.9	57.4 ± 22.1	0.07
CHADS ₂ score	3 (2–4)	4 (3–5)	4 (3–4.5)	< 0.0001
NVAf patients only	3 (2–4), n = 458	4 (3–5), n = 187	Same as above	< 0.0001
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	5 (3–6)	5 (4–6.5)	5 (4–6)	< 0.0001
NVAf patients only	5 (3–6), n = 458	5 (4–7), n = 187	Same as above	< 0.0001
HAS-BLED score	3 (2–3.75)	4 (3–4)	3 (2–3)	< 0.0001

Data are shown as mean ± standard deviation, n (%), or median (25–75 percentile). TIA = transient ischemic attack; DOAC = direct oral anticoagulants; NVAf = nonvalvular atrial fibrillation.

抗血小板薬と DOAC の種類を Table 2 に示す。

抗凝固薬（ワルファリンまたは DOAC）が投与されていなかった 604 例とワルファリン投与の 205 例、DOAC 投与の 37 例の患者背景を比較して示す（Table 3）。

ワルファリン服用の 205 例中発症後 24 時間以内に PT-INR が測定された NVAf 129 例の PT-INR の分布を Fig. 3 に示す。平均値は 1.34 ± 0.33 で、111 例（86%）でガイドラインに示された PT-INR 治療域下限値（70 歳未満 2.0、70 歳以上 1.6）を

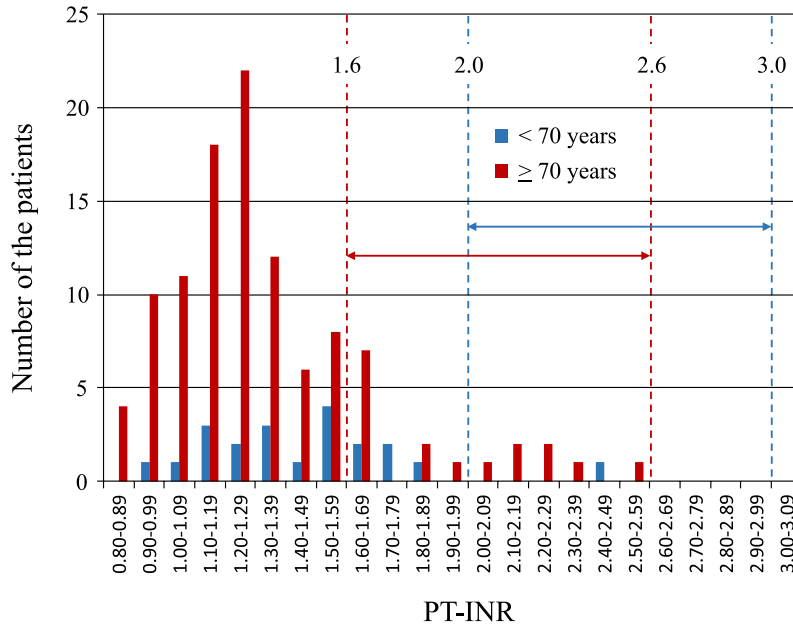


Fig. 3 Distribution of prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) on admission in nonvalvular atrial fibrillation patients with cardioembolic stroke treated with warfarin (n = 129). Of them, 111 patients (86%, 20/21 in patients aged < 70 years and 91/111 in those aged > 70 years) showed PT-INR value below the recommended therapeutic range in Japan. Arrows indicate the therapeutic ranges of PT-INR in Japan.

下回っていた。年齢別では、70歳未満の21例中20例(95.2%)が2.0未満で、70歳以上の108例中91例(84.3%)が1.6未満であった。

脳出血例の発症時抗血栓療法

脳出血870例の発症時の抗血栓療法の有無と内訳を Fig. 2B に示す。689例(79.2%)では服用はなく、86例(9.9%)ではワルファリンが(18例は抗血小板薬併用)、8例(0.9%)ではDOACが処方されていた。87例(10%)では抗血小板薬が処方されていた。DOACの種類を Table 2 に示す。

抗凝固薬(ワルファリンまたはDOAC)が投与されていなかった776例とワルファリン投与の86例、DOAC投与の8例の患者背景を比較して示す(Table 4)。出血部位は被殻324例(37.2%)、視床260例(29.9%)、混合型27例(3.1%)、尾状核9例(1.0%)、小脳55例(6.3%)、脳幹54例(6.2%)、皮質下114例(13.1%)、その他27例(3.1%)であり、抗血栓薬服用の有無による差を認めなかった。ワルファリン単独例とワルファリン+抗血小板薬併用例においても脳出血部位に差を認めなかった。脳出血発症24時間以内に入院した425例の入院時収縮期血圧は176 ± 30 mmHg、拡張期血圧は101 ± 21 mmHgであった。

ワルファリン服用の86例中発症後24時間以内にPT-INRが測定された65例の原疾患はNVAf(46例)、人工弁置換術後(4例)、深部静脈血栓症(2例)、下肢静脈瘤(1例)、肺塞栓症(1例)、冠動脈バイパス術後(1例)、不明を含むその他(10例)であった。PT-INRの分布を Fig. 4 に示す。平均値

は2.27 ± 0.62で、56例(86.2%)はPT-INRが3.0未満であった。年齢別に見ると、70歳未満(10例)では9例(90%)が3.0以下で、70歳以上(55例)では42例(76.4%)が2.6以下であった。発症時PT-INR値が3.0以下の56例と3.0を超えている9例の患者背景を比較すると、平均年齢はそれぞれ76.4 ± 7.3歳、79.4 ± 6.1歳であった(P = 0.25)。CHADS₂スコアはそれぞれ3(2~4)、4(3~5)であり(P = 0.10)、CHA₂DS₂-VAScスコアは5(4~6)、7(4.5~7.5)であった(P = 0.053)。HAS-BLEDスコアは3(3~4)、4(3.5~4.5)であり有意に後者で高値であった(P = 0.01)。

考 察

2011年以降、非弁膜症性AFに対する新規の血栓塞栓症予防薬として4種類のDOACが相次いで発売され、抗凝固療法は新たな時代を迎えた。ワルファリンとの比較において、各DOACの有効性、安全性が国際共同臨床試験で検証され、そのメタ解析の結果では、脳卒中塞栓症をワルファリンより19%有意に(P < 0.0001)減少させ、出血性脳卒中を51%有意に(P < 0.0001)減少させることが示された²⁾。その結果、各国、地域のガイドラインの最新版では、いずれもDOACがワルファリンよりも望ましい薬剤として位置付けられている。

一方、DOAC時代を迎えた現在も腎機能低下を認める場合、PT-INRモニターが望ましいと考えられる場合、患者が希望する場合、さらに処方医の選択や薬価の影響等により、多くの症例にワルファリンが処方されている。弁膜症性AFに

Table 4 Clinical characteristics of the patients with intracerebral hemorrhage divided according to the anticoagulant treatment before onset.

	No anticoagulants (n = 776)	Warfarin (n = 86)	DOAC (n = 8)	P value
Age (years)	66.8 ± 12.9	75.8 ± 7.2	76.4 ± 7.1	< 0.0001
Male/Female (male %)	460/316 (59.3%)	42/44 (48.8%)	5/3 (62.5%)	0.17
Body weight (kg)	57.6 ± 13.8	54.5 ± 11.8	58.8 ± 11.4	0.13
Atrial fibrillation	36 (4.6%)	62 (72.1%)	8 (100%)	< 0.0001
Hypertension	742 (95.6%)	82 (95.3%)	8 (100%)	0.85
Diabetes Mellitus	174 (22.4%)	34 (39.5%)	1 (12.5%)	0.002
Congestive heart failure	18 (2.3%)	12 (14.0%)	1 (12.5%)	< 0.0001
Coronary/vascular diseases	67 (8.6%)	20 (23.3%)	1 (12.5%)	0.0004
Prior stroke/TIA	327 (42.1%)	46 (53.5%)	3 (37.5%)	0.11
Prior intracerebral hemorrhage	136 (17.5%)	11 (12.8%)	3 (37.5%)	0.14
Creatinine clearance (ml/min)	77.8 ± 31.9	59.9 ± 28.4	71.2 ± 28.3	< 0.0001
CHADS ₂ score	2 (1–3)	3 (2–4)	2 (2–4)	< 0.0001
NVAF patients only	3 (2–4), n = 35	3 (2–4), n = 61	Same as above	0.48
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3 (2–5)	5 (3.75–6)	4.5 (3–5)	< 0.0001
NVAF patients only	4 (3–5), n = 35	5 (3.5–6), n = 61	Same as above	0.20
HAS-BLED score	2 (2–3)	3 (2–4)	3 (3–3)	< 0.0001

Data are shown as mean ± standard deviation, n (%), or median (25–75 percentile). TIA = transient ischemic attack; DOAC = direct oral anticoagulants; NVAF = nonvalvular atrial fibrillation.

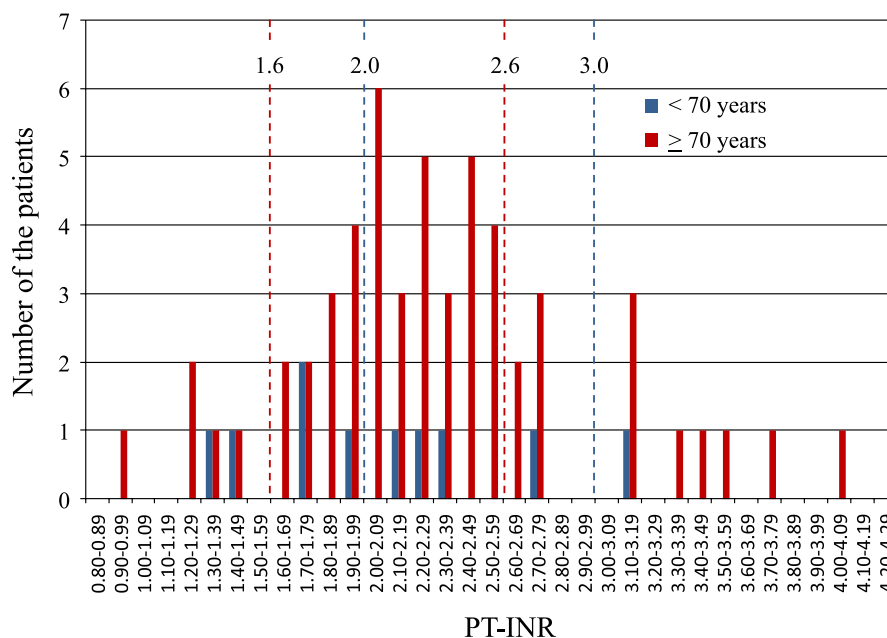


Fig. 4 Distribution of prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) on admission in the patients with intracerebral hemorrhage treated with warfarin (n = 65).

Of them, 56 patients (86%) showed PT-INR < 2.8.

対しては、DOAC は適応ではなく、ワルファリンのみが推奨される¹⁾。すなわち、現在も、また今後もワルファリン使用は継続されると考えられる。そこで本研究では、DOAC 時代において、ワルファリン療法中に発症した心原性脳塞栓症および脳出血の頻度、臨床的特徴を明らかにするとともに、PT-INR とイベント発生に関連について検討した。

心原性脳塞栓症と PT-INR 分布

心原性脳塞栓症発症例の最大の特徴は高齢～超高齢であることで、平均年齢は 78 歳であった。年齢分布を見ると、60 歳以上がほとんどで、年齢が高くなるほど患者数が増加し、75 歳以上が全体の 68% を占めた。男女別に見ると、女性の年齢分布は明らかに右方（高齢）にシフトし、75 歳未満では発症数が少なく、多くは 80～90 歳を占めていた。以上の結果は全国のサーベイである脳卒中データバンク 2015 の記載とも一致し、心原性脳塞栓症は高齢者、超高齢者の疾病で、中でも 85 歳以上の超高齢者では女性が多くを占めることが明らかとなった³⁾⁴⁾。AF の有病率は年齢とともに増加するが、さらに血栓塞栓症のリスクは高齢になるほど増加することで説明される。今後さらに高齢化が進行するわが国では、AF 患者数の増加が予測されており、適切な予防策を講じなければ心原性脳梗塞の患者数はさらに増加すると考えられる。最近我々は、女性の心原性脳塞栓症例の機能予後は男性より不良であることを報告した⁵⁾。女性の平均寿命が男性より 7 歳長く、実際に超高齢者では女性の患者数が多いことを考慮すると、超高齢女性に対する適切な対応が必要と考えられる。

発症前の抗血栓療法を見ると、17% で抗血小板薬が、29% で抗凝固薬（ワルファリン 24%、DOAC 5%）が投与されていた（6% は抗血小板薬と抗凝固薬の併用投与）。いずれの抗凝固薬も投与されていなかった 604 例中 459 例（76%）は AF を有しており、AF 自体が診断されていないか、または診断されていても抗凝固療法が実施されていなかったと考えられる。以上の結果は以前の諸家の報告とほぼ一致しており⁶⁾、DOAC 時代の現在でも抗血小板薬が使用され、またワルファリン療法がなされているにもかかわらず心原性脳塞栓症を発症する症例が多いことが確認された。

PT-INR 分布：本研究では、発症 24 時間以内に測定された PT-INR 値を発症時 PT-INR 値として解析した。ワルファリンの半減期は 48～72 時間と長く、発症時の値を反映するとの想定に基づいている。その結果、ワルファリン投与 NVAF 例の平均 PT-INR 値は 1.34 ± 0.33 と低値で、特に 70 歳以上の 108 例中 91 例（84.3%）において、推奨される下限値の 1.6 より小であった。一方、2.0 以上の症例は 129 例中 8 例（6.2%）のみと少数であった。田口らは、非弁膜症性心房細動に起因する心原性脳塞栓症 88 例の発症前抗血栓療法として、ワルファリンが 28 例（31.8%）に投与され、平均 PT-INR は 1.17 で、26 例は治療域未満であったと報告している⁷⁾。木村らのワルファリン服用中に発症した心原性脳塞栓症 275 例の検討では、PT-INR 1.6 未満が 150 例（54.4%）、1.6～2.6 が 95 例（37%）、2.6 以上が 12 例（4.7%）で、過半数は治療域に達し

ていなかった⁸⁾。すなわち、ワルファリンが投与されていても効果発現の治療域に達していないために心原性脳塞栓症を発症したと考えられ、一方、2.0 以上の例が少ないことは、治療域に達していれば発症のリスクが抑えられると考えられる。心原性脳塞栓症予防薬としてワルファリンが選択された場合、PT-INR コントロールが重要であることが改めて確認され、PT-INR コントロールが不良な例やその可能性のある例では DOAC への切り替えが必要と考えられた。なお本研究では言及していないが、治療域内にコントロールされながら脳梗塞を発症した例では、治療域未満や未治療の例に比較して、機能予後、生命予後が良好であったことが自施設および他施設より報告されている^{9)～11)}。

本検討の限界として、発症時の PT-INR を類推することは可能であってもワルファリン療法の質を示すと考えられる治療域内時間割合（time in therapeutic range; TTR）を算出できなかったことがある。ワルファリンによる血栓塞栓症を予防するには TTR を 60～65% 以上に保つ必要があるが^{12)～13)}、本研究は後ろ向き解析であり、また前医でのデータが得られていないため、TTR を求めることができなかった。しかしながら PT-INR が低値の時点で心原性脳塞栓症が発症しており、治療域内でのコントロールが重要なことは変わらないものと考えられる。

脳出血と PT-INR 分布

脳出血発症例の特徴として、年齢は平均 68 歳と比較的に若年で、ほとんど（96%）に高血圧を認めた。これらはこれまでの諸家の報告、脳卒中データバンク 2015 と一致するものと考えられる¹⁴⁾。発症前の抗血栓療法を見ると、12% で抗血小板薬が（2% はワルファリン併用）、11% で抗凝固薬（ワルファリン 10%、DOAC 1%）が投与されていた。豊田らの以前の 947 例の報告では、ワルファリンが 10.6% に、抗血小板薬が 23.2% に投与されており、ほぼ同様の結果であった¹⁵⁾。ワルファリンは心房細動に合併する心原性脳塞栓症予防に有効であるが、重大な出血性合併症を生じうる。とくにアジア人は白人に比して脳出血のリスクが 4 倍高いとされ¹⁶⁾、その管理は極めて重要となる。

本検討では、抗凝固療法施行例の平均年齢は 76 歳で、非施行例（67 歳）より有意に高く、これは心房細動に対して抗凝固療法が施行されたためであった（心房細動合併率：ワルファリン投与例 72%、DOAC 投与例 100%）。一般に高齢になるほど抗凝固療法中の重大出血のリスクは増大するとされ、これに一致する結果であった。

PT-INR 分布：ワルファリン服用中に脳出血を発症した 86 例の中で、発症 24 時間以内でビタミン K 投与前に PT-INR が測定された 65 例の PT-INR 値は平均 2.27 ± 0.62 であった。この中で、PT-INR が 3.0 より大きかったのは 65 例中 9 例（14%）のみで、他の 56 例（86%）は 2.8 未満であった。豊田らのワルファリン服用中に発症した脳出血例の検討では、入院直後の PT-INR が 3.0 以上の例は 19% と少なく、2.0～3.0 が 31%、2.0 未満が 50% であった¹⁵⁾。前向き登録研究である BAT 研究

の結果では、抗血栓療法中に頭蓋内出血を発症した 31 例中 19 例 (61%) はワルファリン服用例で、発症前または発症日の PT-INR 中央値は 2.28 (四分位数範囲: 1.74~2.68) であった¹⁷⁾。すなわち、ワルファリンが治療域をオーバーしたために脳出血に至った可能性のある例は全体の少数 (本検討では 14%) であり、多くは治療域内または治療域未満で発症していた。この結果はとくに重要で、従来考えられていたようにワルファリンの効果が過剰となって脳出血に至るケースは少なく、むしろ良好なコントロール下で発症する例が多いことが示された。

本検討の限界として、心原性脳塞栓症と同様に TTR が算出できなかったことが挙げられる。しかしながら PT-INR が治療域内~未満で発症したことは、わが国の心房細動患者に対するワルファリン療法の困難さを示すものと考えられる。個々の例で出血リスクを可及的に減少する努力が求められ、HAS-BLED スコアの是正が重要と考えられる。特に、発症時 PT-INR 値が 3.0 を超えている症例は 3.0 以下の症例よりも高齢で HAS-BLED スコアが有意に高値であったことから、高齢者ではより一層の HAS-BLED スコアの是正が求められる。

ワルファリン療法の限界

ワルファリン投与中に発症した心原性脳塞栓症患者の多くは発症時の PT-INR が治療域より低く、PT-INR コントロールの重要性が再確認された。一方、ワルファリン投与中に脳出血を合併した例の PT-INR 値は、多くの例で治療域内にあることも明らかとなった。すなわち、ワルファリンは血栓塞栓症を予防すべく治療域にコントロールすれば、とくに高齢者 (平均 76 歳) では脳出血を合併しやすいと考えられる。このことはわが国における高齢者、超高齢者に対するワルファリン療法の限界と考えられ、DOAC への切り替えが望ましいと考えられる。切り替えが困難な NVAF 患者に対しては、HAS-BLED スコアを減らすことにより、脳出血の重大合併症の発症抑制に努めなければならない。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態に有る企業・組織や団体。

講演料: 奥村謙: 第一三共株式会社, プリストル・マイヤーズ株式会社, バイエル薬品株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, ファイザー株式会社, 目時典文: バイエル薬品株式会社。

研究費・助成金: 富田泰史: 第一三共株式会社, バイエル薬品株式会社, 萩井謙士: バイエル薬品株式会社

奨学 (奨励) 寄付: 奥村謙: 第一三共株式会社, プリストル・マイヤーズ株式会社, バイエル薬品株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社。

文 献

1) JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013). *Circ J* 2014;78:1997-2021.

- 2) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
- 3) 加藤祐司, 棚橋紀男. 加齢医学からみた脳卒中. 小林祥泰編. 脳卒中データベース 2015. 東京: 中山書店; 2015. p. 32-33.
- 4) Kato Y, Hayashi T, Tanahashi N, et al. Cardioembolic stroke is the most serious problem in the aging society: Japan standard stroke registry study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:811-814.
- 5) Tomita H, Hagii J, Metoki N, et al. Impact of sex difference on severity and functional outcome in patients with cardioembolic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2613-2618.
- 6) 安部貴人, 鈴木則宏. 心原性脳塞栓における発症前抗血栓療法と出血性梗塞の頻度, 重症度, 予後. 小林祥泰編. 脳卒中データベース 2015. 東京: 中山書店; 2015. p. 104-105.
- 7) 田口芳治, 高嶋修太郎, 道具伸浩ら. 非弁膜症性心房細動に起因した心原性脳塞栓症発症時の抗血栓療法の状況に関する検討. *脳卒中* 2011;33:551-558.
- 8) 木村和美, 山下真史, 芝崎謙作. 心房細動による心原性脳塞栓症の現状. *臨床神経* 2013;53:989-991.
- 9) Tomia H, Hagii J, Metoki N, et al. Severity and functional outcome of patients with cardioembolic stroke occurring during non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:1430-1437.
- 10) Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-1026.
- 11) Nakamura A, Ago T, Kamouchi M, et al. Intensity of anticoagulation and clinical outcomes in acute cardioembolic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* 2013;44:3239-3242.
- 12) Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-239.
- 13) Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-2037.
- 14) 瀧澤俊也. 脳出血の原因別・部位別・年代別・性別頻度. 小林祥泰編. 脳卒中データベース 2015. 東京: 中山書店; 2015. p. 132-133.
- 15) 豊田一則, 矢坂正弘, 長田 乾ら. 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* 2006;28:539-543.
- 16) Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309-315.
- 17) Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy. The Bleeding With Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010;41:1440-1444.

Abstract**Prothrombin time on admission in patients with cardioembolic stroke and intracranial hemorrhage occurring during warfarin treatment in the direct oral anticoagulant era**

Ken Okumura, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾³⁾, Joji Hagii, M.D., Ph.D.³⁾, Norifumi Metoki, M.D., Ph.D.³⁾,
Shin Saito, M.D., Ph.D.³⁾, Hiroshi Shiroto, M.D.³⁾,
Minoru Yasujima, M.D., Ph.D.³⁾ and Hirofumi Tomita, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Cardiology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Hypertension and Stroke Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine

³⁾Hirosaki Stroke and Rehabilitation Center

Warfarin is used worldwide to prevent cardioembolic stroke (CES) in patients with atrial fibrillation even in the era of direct oral anticoagulant (DOAC). We evaluated clinical characteristics of the patients with CES and intracerebral hemorrhage (ICH) occurring during warfarin treatment, focusing on prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) at the occurrence. The consecutive 846 CES patients (78 ± 9 years) and 870 ICH patients (68 ± 13 years) admitted to the Hirosaki Stroke and Rehabilitation Center from April 2011 through March 2015 were studied. The antithrombotic agents administered in CES patients before the onset included antiplatelets in 146 patients (17%), warfarin in 205 (24%), DOAC in 37 (5%), and none in the other 458 (54%). Mean PT-INR within 24 hours after the onset in nonvalvular atrial fibrillation patients with warfarin was 1.34 ± 0.33 ($n = 129$), and 111 of them (86%) showed PT-INR value below the recommended therapeutic range in Japan. The antithrombotic agents administered in ICH patient included antiplatelets in 87 patients (10%), warfarin in 86 (10%), DOAC in 8 (1%), and none in the other 689 (79%). Mean PT-INR within 24 hours after the onset in patients with warfarin was 2.27 ± 0.62 ($n = 65$), and 56 of them (86%) showed PT-INR < 2.8 . Thus, there is a large population with poor warfarin control complicating CES and that with good warfarin control complicating ICH, indicating limitation of warfarin treatment in the DOAC era.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:309-317)

Key words: cardioembolic stroke, intracerebral hemorrhage, warfarin, PT-INR, atrial fibrillation
