

平成25年10月30日

ワルファリンと抗血小板薬の併用療法
による頭蓋内出血
～当院の現況と文献的考察～

市立函館病院 脳神経外科

丹羽 潤



心房細動患者への抗凝固薬
+アスピリン(ASA)投与で出
血リスク

心房細動患者1万例の登録データを分析

Health Services and Outcomes Research

**Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin
Therapy With Oral Anticoagulation in Patients With
Atrial Fibrillation**

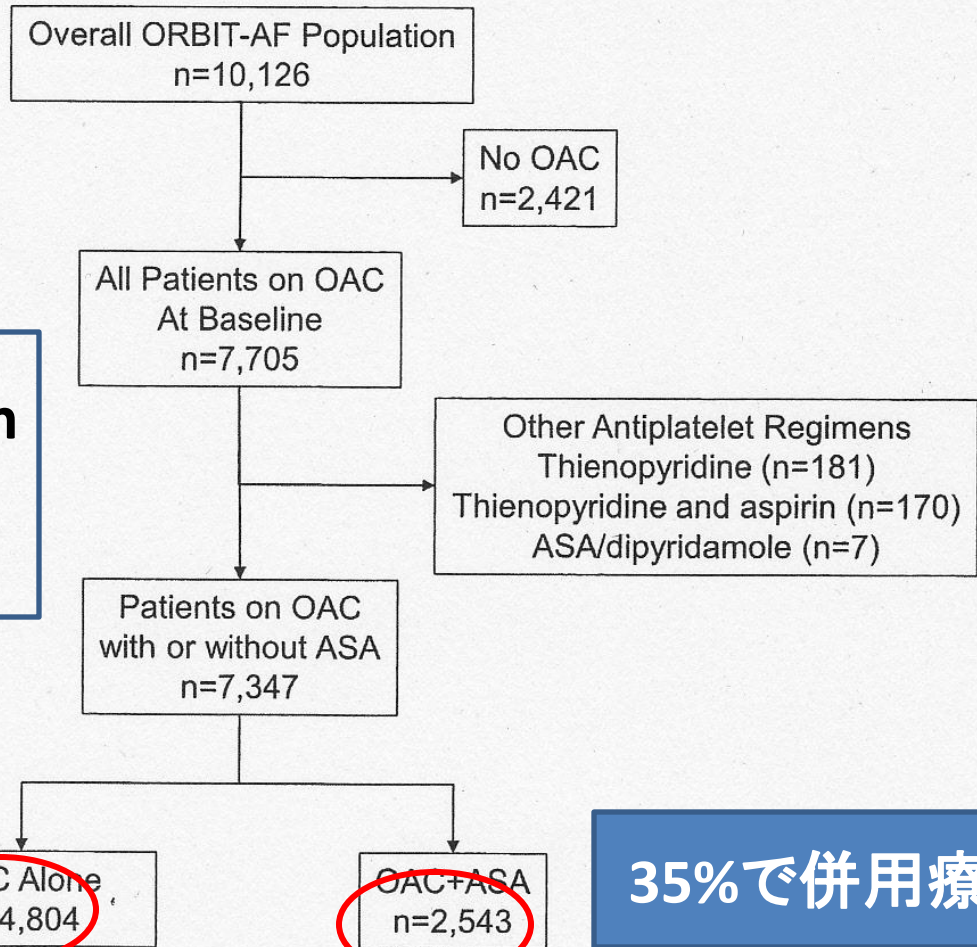
**Insights From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of
Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry**

Circulation 128:721-728,2013

米国Duke大学

- ・**ORBIT-AFレジストリ**を用いて,
 - (1)心房細動患者における抗凝固療法と抗血小板療法の併用状況,
 - (2)併用療法実施と関連する因子,
 - (3)既知の心血管疾患のない患者に対する併用療法の実施状況,
 - (4)抗血小板療法の上乗せと出血リスクの関連,を検討した。

対象症例



OAC: Oral Anticoagulation
ダビガトラン: 単独群で6%,
併用群で6.9%

ASA : aspirin

35%で併用療法

Figure 1. Flow diagram of exclusion criteria in the present study, yielding a final analysis population of 7347 patients. ASA indicates aspirin; OAC, oral anticoagulation; and ORBIT-AF, Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation.

患者背景①

35%で併用療法

Table 1. Baseline Characteristics Stratified by Additional Antiplatelet Therapy

	Overall (n=7347)	OAC Alone (n=4804)	OAC+ASA (n=2543)	P Value
Age, y	75 (68–82)	76 (68–82)	75 (67–81)	0.0003
Female, %	43	47	34	<0.0001
Race, %				<0.0001
White	89	88	92	
Black or African American	4.8	5.0	4.3	
Hispanic	4.5	5.8	2.1	
Medical history, %				
Smoking	48	45	54	<0.0001
Hypertension	85	83	87	<0.0001
Hyperlipidemia	72	69	79	<0.0001
Diabetes mellitus	30	28	35	<0.0001
Obstructive sleep apnea	18.5	17	21	<0.0001
Heart failure	34	31	39	<0.0001
Gastrointestinal bleeding	7.8	8.2	7.1	0.11
Anemia	17	16	19	0.002
Chronic obstructive pulmonary disease	16	15	18	0.0001
Hemoglobin, g/dL	13.5 (12.3–14.6)	13.6 (12.3–14.6)	13.5 (12.3–14.7)	0.05
Calculated creatinine clearance, mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻² *	70 (51–97)	69 (50–96)	72 (52–98)	0.004
LVEF, mean (SD), %	54.3 (12)	55.2 (12)	52.6 (13)	<0.0001

ASA indicates aspirin; LVEF, left ventricular ejection fraction; OAC, oral anticoagulation; and SD, standard deviation. Values are presented as percent or median (interquartile range), except when noted otherwise.

*Excluding patients on dialysis.

患者背景②

Table 2. AF History and Risk Scores

	Overall (n=7347)	OAC Alone (n=4804)	OAC+ASA (n=2543)	P Value
AF type, %				0.003
New onset	4.0	3.8	4.6	
Paroxysmal	46	45	47	
Persistent	18	18	18	
Long-standing persistent	32	33	30	
Duration of OAC, median (IQR), mo	46 (19–90)	50 (21–95)	41 (15–79)	<0.0001
OAC started within 3 mo, %	4.3	3.7	5.5	0.001
Previous treatment with antiarrhythmic drug, %	45	43	48	<0.0001
Previous catheter ablation of AF, %	5.3	4.8	6.3	0.001
CHADS ₂ score, %				<0.0001
0	4.6	5.2	3.6	
1	21	23	17	
≥2	75	72	79	
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score				0.002
0	1.3	1.5	0.8	
1	5.4	5.7	4.7	
≥2	85	84	88	
ATRIA score, %				0.74
Low (0–3)	75	75	74	
Intermediate (4)	8.6	8.4	8.8	
High (≥5)	17	17	17	
Site provider specialty, %				<0.0001
Cardiology	66	65	68	
Electrophysiology	15	14	18	
Primary care	19	22	15	

AF indicates atrial fibrillation; ASA, aspirin; ATRIA, Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation; IQR, interquartile range; and OAC, oral anticoagulation.

血管性疾患(脳, 心臓, 末梢血管を含む)の既往

Table 3. Vascular History

	OAC Alone (n=4804), %	OAC+ASA (n=2543), %
Any vascular history (CAD, PAD, or CVD)	37	61
CAD	20	47
Previous MI	9.7	23
Previous CABG	9.1	24
Previous PCI	9.2	24
Previous DES	2.4	8.9
Previous cerebrovascular events (stroke or TIA)	15	20
Stroke, nonhemorrhagic	7.8	10
Stroke, hemorrhagic	0.5	0.7
TIA	7.7	11

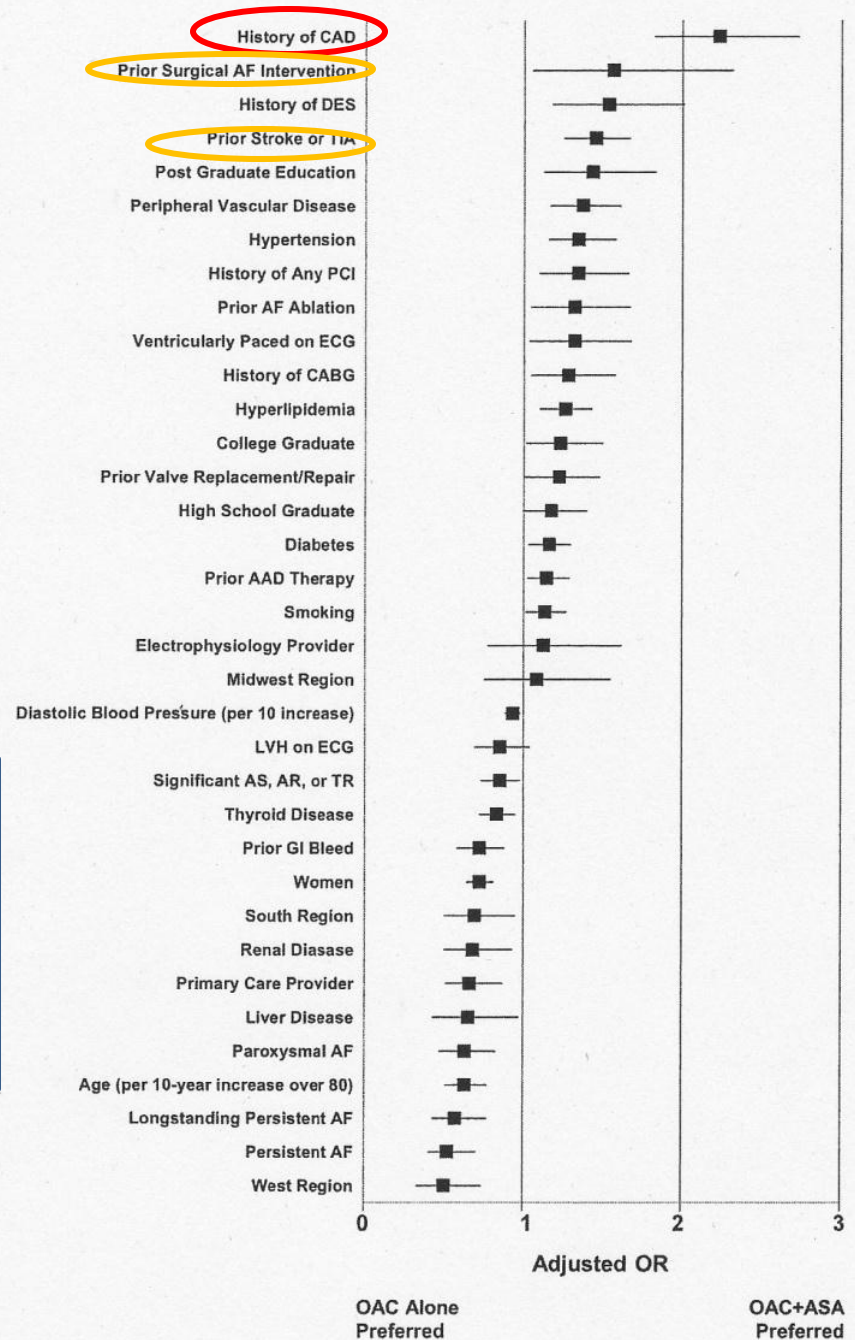
ASA indicates aspirin; CABG, coronary artery bypass grafting; CAD, coronary artery disease; CVD, cerebrovascular disease; DES, drug-eluting stent; MI, myocardial infarction; OAC, oral anticoagulation; PAD, peripheral artery disease; PCI, percutaneous coronary intervention; and TIA, transient ischemic attack.

$P < 0.0001$ for all comparisons except MI in the previous year ($P = 0.003$), DES in the previous year ($P = 0.004$), nonhemorrhagic stroke ($P = 0.0001$), and hemorrhagic stroke ($P = 0.3$).

既往は併用群で61%
非併用群で37%

ASA併用に 関する因子の 多変量解析

- 冠動脈疾患の既往 OR:2.23
- 心房細動の外科治療 OR:1.56
- 脳卒中の既往 OR:1.45



6か月後の大出血・入院・死亡

Table 4. Adjusted 6-Month Outcomes

	OAC Alone (n=4239), n (%)	OAC+ASA (n=2301), n (%)	Unadjusted		Adjusted	
			HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
Major bleeding	74 (1.8)	68 (3.0)	1.62 (1.16–2.26)	0.004	1.53 (1.20–1.96)	0.0006
Nuisance bleeding*	428 (10)	250 (11)	1.33 (1.31–1.36)	<0.001	1.09 (0.96–1.25)	0.18
All-cause hospitalization	815 (19)	523 (23)	1.17 (1.04–1.31)	0.008	1.08 (1.00–1.17)	0.06
Cardiovascular	463 (10.9)	306 (13.3)	1.18 (1.01–1.37)	0.03	1.08 (0.97–1.21)	0.14
Bleeding	69 (1.6)	60 (2.6)	1.59 (1.12–2.26)	0.009	1.52 (1.17–1.97)	0.002
Other	366 (8.6)	220 (9.6)	1.09 (0.92–1.30)	0.33	0.98 (0.87–1.11)	0.72
Death	80 (1.9)	59 (2.6)	1.37 (0.98–1.93)	0.07	1.26 (0.98–1.63)	0.08

HRs are presented for OAC+ASA compared with OAC alone. Major bleeding was defined by International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria. ASA indicates aspirin; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; and OAC, oral anticoagulation.

*For nuisance bleeding, odds ratios are presented because dates of events are not included in the analysis.

大出血, 出血による入院は
ASA併用群で多い

6か月後の虚血性イベントの発生

Table 5. Outcomes in Patients With Previous Atherosclerotic Disease

	Patients With Previous MI, n (%)		Patients With Previous Stroke/TIA, n (%)	
	OAC Alone (n=418)	OAC+ASA (n=529)	OAC Alone (n=611)	OAC+ASA (n=431)
Revascularization	5 (1.20)	5 (0.95)	5 (0.82)	5 (1.16)
MI	3 (0.72)	2 (0.38)	2 (0.33)	4 (0.93)
New onset/HF diagnosis	2 (0.48)	3 (0.57)	5 (0.82)	6 (1.39)
Stroke or non-CNS embolism	3 (0.72)	7 (1.32)	7 (1.15)	1 (0.23)
TIA	2 (0.48)	1 (0.19)	5 (0.82)	1 (0.23)
Major bleeding	10 (2.39)	18 (3.4)	15 (2.45)	14 (3.25)
Death	16 (3.83)	17 (3.21)	14 (2.29)	18 (4.18)

ASA indicates aspirin; CNS, central nervous system; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; OAC, oral anticoagulation; and TIA, transient ischemic attack.

本論文のまとめ

- ・心房細動患者の抗血小板薬の併用については、いまだ十分には確立されていない。
- ・本研究では抗凝固薬＋**ASA**(アスピリン)併用例では、非併用例に比較して出血性イベントのリスクが有意に増加していた。
- ・このことから、抗凝固療法中の心房細動患者の**ASA**投与については「**less is more**(過ぎたるは及ばざるがごとし)」の治療戦略が好ましい。

本日の話

1. これまで定例会で報告したワルファリン関連脳内出血の概要
 - ①ワルファリン関連の脳内出血発症の現況と要因
(H20.9.24)
 - ②ワルファリン関連の脳内出血における抗凝固薬再開と再開時期 (H24.7.25)
2. 自験例のワルファリン関連の脳内出血の検討
3. ワルファリンと抗血小板薬の併用療法による頭蓋内出血の文献的検討

平成20年9月24日

第79回函館動脈硬化懇談会

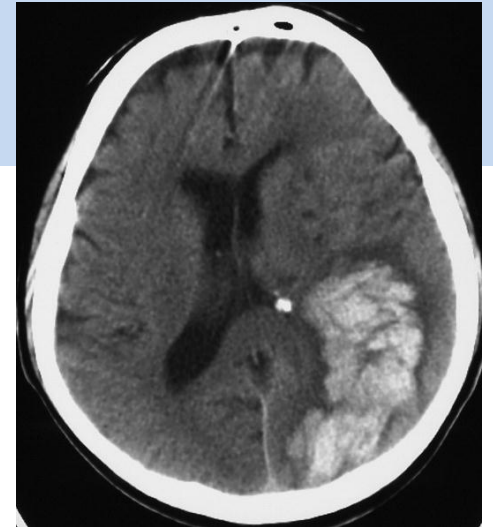
ワルファリン治療
～頭蓋内出血の合併と対策～

市立函館病院

丹羽 潤, 齊藤裕一

症例：60歳代，男性

- ・**現病歴** H17年10月18日、突然の意識障害と右片麻痺を認めためたため当院に搬入された。9月30日呼吸器科でエリスロマイシン，10月4日リウマチ科でロキソニンが処方されている
- ・**既往歴** ①人工血管置換術：H10年3月施行，その後ワーファリン0.5mg＋パラミジン1C服用
9月9日 INR1.87，10月14日3.64， ② HT(+)
- ・**初診時所見** JCS 3，全失語，右片麻痺(1,2)，搬入時 INR5.57
- ・**診断** ワルファリンによる脳内出血
- ・**治療** ワルファリン中止，血圧コントロール，ケイツー静注





- ・経過 午前8時30分(1時間後)
JCS 100, 左瞳孔散大, INR4.24
- ・最終診断 HT, INRコントロール高値＋
エリスロマイシンとロキソニンによりINR↑して出血を併発

目的

ワルファリンは納豆・過剰な緑黄色野菜の摂取あるいは不十分な投与で脳梗塞をきたし、過剰投与あるいはNSAIDs・抗生剤など他の薬剤との併用で脳出血を生じるもろ刃の薬剤である。

今回、脳内出血の診断で入院した症例のうちワルファリンに関連した脳内出血について、それらの出血するに至った誘因を検討した。

脳内出血の原因(2005年~2008年)

	症例数	ワルファリン 服用	抗血小板薬 服用	HD 施行	MB (+)	その他
2005	107	4	4	2	2	3
2006	87	2	6	5	1	9
2007	83	3	6	4	2	7
2008	68	5	5	5	1	5
	345	14例 (4.1%)	21 (6.1%)	16	7	24
		うち抗血小板薬使用 6例 (42.9%)				

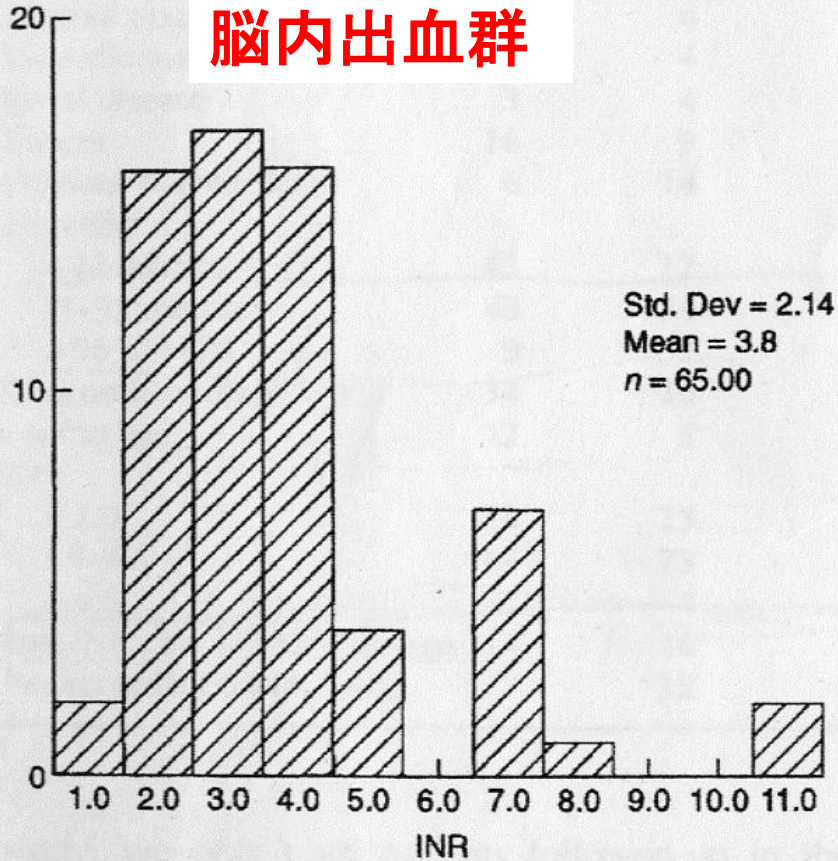
		発症前 INR	入院時 INR	出血の誘因
1	65M	3.62	5.57	HT, コントロール高値+エリスロシン, ロキソニン
2	53F	2.94	5.19	ミナルフェン
3	60M	3.52	3.82	HT, コントロール高値+クラビット
4	65M	3.26	3.53	HT, コントロール高値, MB
5	77M	3.00	3.34	HT, コントロール高値+ロキソニン
6	73F	?	3.33	HT, アスピリン併用
7	87M	2.50	3.28	高齢, アリスメット(パラミジン), パナルジン併用
8	49M	1.30	2.74	HT, 早期(3カ月)+ジスロマック, アスピリン併用
9	78F	1.49	1.93	HT, アスピリン併用
10	86M	1.37	1.85	高齢, HT
11	71M	1.41	1.81	HT, アスピリンとプレタール併用
12	67M	1.62	1.52	HT
13	54M	1.52	1.35	ナイキサン
14	71M	1.21	1.03	HT, アスピリン併用, MB, 早期(1.5カ月)

結論

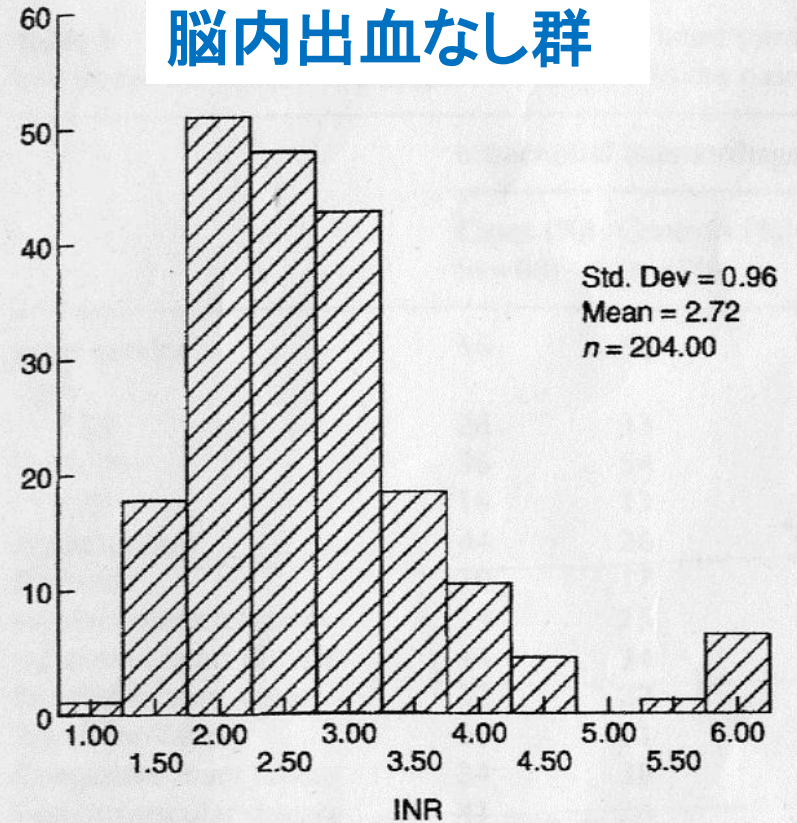
- ① 脳内出血のうちワルファリンに関連した脳内出血は14例（4.1%）に見られ、死亡は8例（57%）と高率であった。
- ② INRが増加していた症例は、NSAIDsあるいは抗生剤の服用（6例）、INRのコントロール高が出血の誘因であると示唆された。
- ③ 一方、INRが正常範囲であった症例は、抗血小板薬との併用（6例）や高血圧の既往（11例）が誘因であると示唆された。
- ④ ワルファリン投与中には脳梗塞の可能性だけではなく、頻度は少ないが薬剤の相互作用により脳内出血のリスクもあり得る。

これで終わってしまっていた……

脳内出血群




脳内出血なし群



Berwaerts J et al. :Q J Med 93, 2000

5-8.抗凝固・抗血小板・血栓溶解療法に伴う脳出血(急性期)

- ①抗凝固薬の頭蓋内出血の危険性:0.3~1.1%/年である。
(抗血小板薬は0.2~0.3%/年)。
非心原性脳塞栓症の抗凝固療法は心房細動由来の心原性脳塞栓症に比較して脳出血の危険性が19倍高い。
- ②抗凝固療法中に合併した脳出血の急性期死亡率は43~54%である
- ③凝固療法中の脳出血発症の危険因子は、高血圧・抗凝固療法導入早期、INR高値である。



ワルファリン服用中の患者さんが
脳内出血で搬送されました。

ワルファリンを再開しますか？
いつ再開しますか？

平成24年7月25日

第122回函館動脈硬化懇談会 定例会

ワルファリンに関連した脳出血の現況
～特に抗凝固薬の再開と開始時期について～

市立函館病院 脳神経外科

丹羽 潤

症例：60歳代，男性

・現病歴

H17年3月13日，寢室に倒れているところを発見され，救急車にて搬入。

・既往歴

①心房細動（ワルファリン服用中），②高血圧，③C型肝炎

・初診時所見 JCS 10，従命入らず，四肢は刺激で逃避運動
搬入時のINR2.66。





3/27 CT(2週間後のCT)

**4/10 回復期病院へ転院、連携パスに1カ月後に
ワルファリン投与を依頼したが……**

ワルファリン再開⇒脳塞栓症↓・再出血↑

ワルファリン非再開⇒再出血↓・脳塞栓症↑

5-6.抗凝固・抗血小板・血栓溶解療法に伴う脳出血(急性期)

(推奨)

1. 抗凝固療法(ワルファリン)中に合併した脳出血では、抗凝固療法を中止し、ビタミンKや血液製剤を用いて可能な限り速やかにINRを1.35以下に正常化することが勧められる(グレードB)。血液製剤としては、新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体(第IX因子複合体)(保険適応外)の使用が推奨される(グレードB)。脳塞栓再発の可能性の高い抗凝固療法施行例での脳出血では、INRの正常化後にヘパリンでAPTTを1.5~2倍にコントロールする(グレードC1)。

○エビデンス

- 抗凝固薬の頭蓋内出血の危険性:0.3~1.2 %/年である。
(抗血小板薬は0.2~0.3%/年)。
非心原性脳塞栓症の抗凝固療法は心房細動由来の心原性脳塞栓症に比較して脳出血の危険性が19倍高い。
- 凝固療法中の脳出血発症の危険因子は、高血圧、抗凝固療法導入早期、INR高値、脳アミロイドアンギオパチーの存在である。
- 抗凝固療法中の脳出血に際し、1~2週間のワルファリン休薬を行った場合、脳梗塞の発症率は5%未満である。
- INRの補正が不十分(INR>1.35)な場合に3日以内に再出血する。
- 抗凝固療法中に合併した脳出血の急性期死亡率は43~54%である。

Stroke発症リスクとCHADS₂ score

Table 2. Risk of Stroke in National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) Participants, Stratified by CHADS₂ Score*

CHADS ₂ Score	No. of Patients (n = 1733)	No. of Strokes (n = 94)	NRAF Crude Stroke Rate per 100 Patient-Years	NRAF Adjusted Stroke Rate, (95% CI)†
0	120	2	1.2	1.9 (1.2-3.0)
1	463	17	2.8	2.8 (2.0-3.8)
2	523	23	3.6	4.0 (3.1-5.1)
3	337	25	6.4	5.9 (4.6-7.3)
4	220	19	8.0	8.5 (6.3-11.1)
5	65	6	7.7	12.5 (8.2-17.5)
6	5	2	44.0	18.2 (10.5-27.4)

Validation of clinical classification schemes for predicting stroke
Gage BF et al. JAMA 2001; 285:2864-2870

目的

ワルファリンに関連する脳出血の予後は不良であり、抗凝固薬を再開することが困難なことが多い。しかし、予後が良好でその後の塞栓症を予防するためにワルファリン再開を要する症例も少なくない。そのような場合 ワルファリンを再開すべきか、また再開する際のタイミングはいつか、判断に迷うことがある。

今回、当院におけるワルファリンに関連した脳出血の現況と抗凝固薬を再開した症例の再開時期について検討した。また文献的考察を行い、抗凝固薬の再開とそのタイミングが適正であったかどうかを検討した。

対象と方法

対象は平成17年1月1日から平成24年12月31日までの8年間で市立函館病院に入院した629例の脳出血のうち、ワルファリンを服用していた症例である。これらの症例について、①原疾患、ワルファリン投与量、併用薬、高血圧の有無、入院時のINR値、出血部位、出血量、1ヶ月後のmRS、**抗凝固薬再開の有無およびその時期**について後ろ向きに調査した。②ワルファリン再開に関して**文献的に検討**し、③**自験例について最良の方法を検証**した。

結果

脳内出血の原因(2005年~2011年)

年度	症例数	ワルファリン 服用	抗血小板薬 服用	HD 施行	その他
2005	107	4	4	2	5
2006	87	2	6	5	10
2007	83	3	6	4	9
2008	68(345)	5(14)	5	5	6
2009	72	5	7	3	2
2010	81	4	4	3	5
2011	69	8	8	—	—
	564	31 (5.5%)	40 (7.1%)	22	33

ワルファリン関連脳出血の抗凝固薬再開と時期

	出血部位	出血量	原疾患	mRS(1ヶ月後)	ワルファリン再開	開始時期
1	前頭葉	2	Af, ASO	0	○	1W
2	後頭葉	40	Af	1	○	1M
3	側頭	60	Af	1	○	4W
4	後頭葉	48	Af	1	○(変更)	1M
5	被殻	10	MVR	2	○	1W
6	内包	1	Af	2	○	2M
7	脳室内		Af	3	○	10D
8	脳幹	4	Af	3	中止	
9	前頭葉	12	AVR	3	○	1W
10	頭頂葉	2		3	中止	
11	視床	10	DVT	4	中止	
12	被殻	40		4	中止	
13	被殻	15	Af	4	中止	No.3 :4か月で再発
14	側頭葉	38	Af	4	中止	
15	脳室内		腹瘤ステント	5	中止	

	出血部位	出血量	原疾患	mRS	ワルファリン再開	開始時期
16	側頭・頭頂	112	人工血管	6		
17	視床	50	Af	6		
18	被殻	75	Af	6		
19	脳室内		Af	6		
20	後頭葉	46	人工血管	6		
21	被殻	140	Af	6		
22	被殻	30	Af	6		
23	視床	58	Af	6		
24	視床	41	Af	6		
25	小脳	16	Af	6		
26	視床	3	腹瘤ステント	6		
27	視床	35	CHF	6		
28	脳幹	16	Af, AVR	6		
29	小脳	30	Af	6		
30	視床	44	Af	6		
31	被殻	90	Af	6		
	深部:14例 皮質下:9例		Af: 21 例 弁置換: 3例	死亡16例 (52%)	再開8例 (26%)	1W~2M

考察とまとめ

ワルファリン服用に関連した脳出血の現況と抗凝固薬の再開および再開時期について検討した。

- 1) 発生頻度は脳出血全体の**5.5%**であった。
- 2) 手術で救命出来る症例も散見された。死亡は全体の**52%**であった。
- 3) ワルファリンの服用再開は31例中8例(26%), 生存している**15例中8例(53%)**で行われ, 再開時期は**1週間から2カ月**であった。
- 4) ワルファリン再開により再出血が1例に認められ, 最終的に死亡された。脳梗塞の再発は見られなかった。



ワルファリン再開に関する
文献的考察

Table 2. Distribution of Patients at the 3 Sites of Investigation

	Hamilton Health Sciences, General Site	Karolinska University Hospital, Solna	Karolinska University Hospital, Huddinge	Total Patients
Admissions* for intracranial hemorrhage, n	1397	1105	785	3287
Patients with intracranial hemorrhage, n	1371	895	603	2869
Warfarin-associated intracranial hemorrhage, n (%)	117 (8.5)	59 (6.6)	58 (9.6)	234 (8.2)
Patients restarted on warfarin, n (%)	33 (28)	11 (19)	15 (26)	59 (25)

*Some patients had >1 admission.

**Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage
Majeed et al. Stroke 2010; 41:2860-2866**

Cox Proportional Hazards Model for Recurrent Hemorrhage or for Ischemic Event at Different Time Intervals

Observed rate n (%)	Risk of Intracranial Hemorrhage per Day				Risk of Ischemic Stroke per Day		
	1-35 Days	36-63 Days	64-217 Days	>218 Days	1-77 Days	78-329 Days	>330 Days
ワルファリン No	0.18%	0.044%	0.00%	0.00%	0.068%	0.039%	0.017%
ワルファリン Yes	0.75%	0.20%	0.049%	0.0069%	0.00%	0.00%	0.0035%
Hazard ratio	4.13	4.46	∞	∞	0.00	0.00	0.21

Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage
Majeed et al. *Stroke* 2010; 41:2860-2866

ワルファリン再開群では脳出血が5倍増加し、脳梗塞は90%減少する

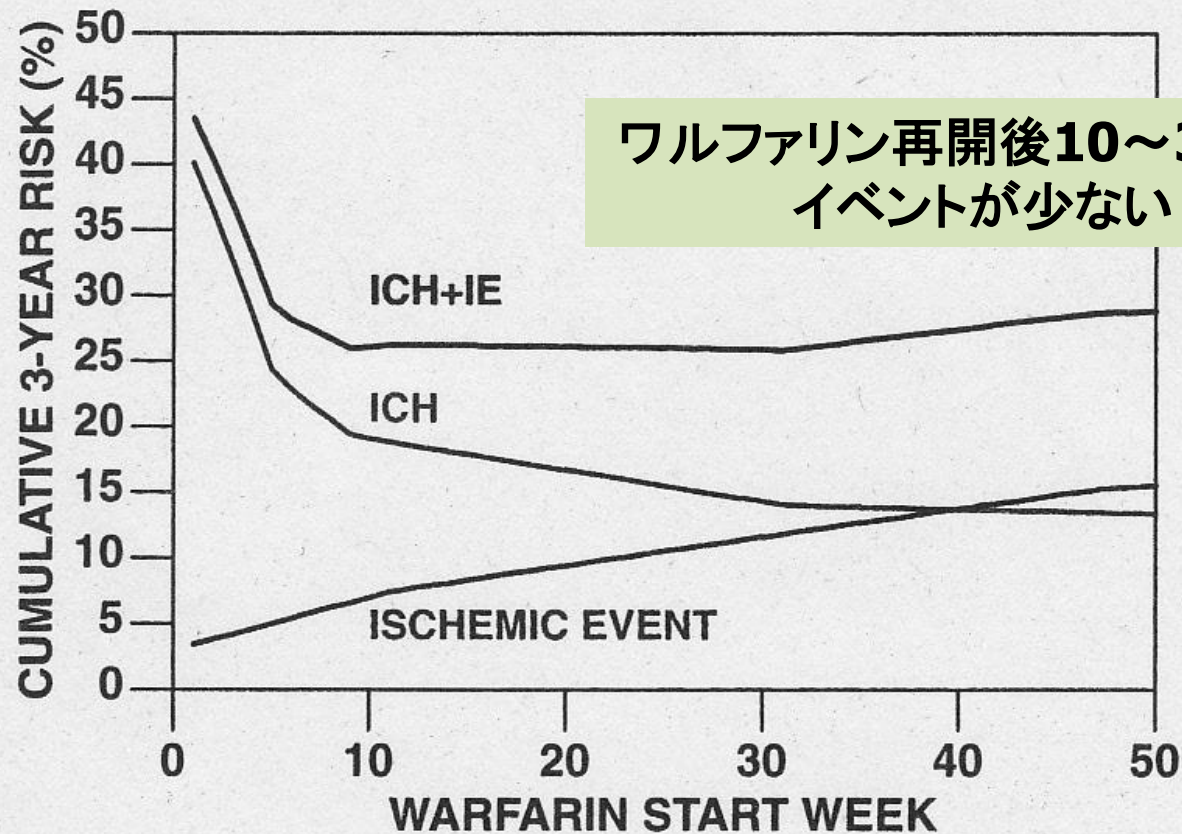


Figure 2. The “total” risk for a treatment horizon of 3 years of recurrent intracranial hemorrhage and of ischemic stroke according to the time point of resumption of anticoagulation.

Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage
 Majeed et al. *Stroke* 2010; 41:2860-2866

Location of hemorrhage and Rate of bleeding

Location of hemorrhage	Recurrent Lobar ICH	Recurrent Deep ICH	Extra-cranial	Subdural Hematoma
Rate of bleeding	0.15/y	0.02/y	0.006/y	0.00025/y

**Can Patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage?
A decision analysis Eckman MH et al. Stroke 2003; 34:1710-1716**



■ワルファリン再開の有無

再開支持: 深部出血、CHADS2scoreが高い、人工弁。

再開不支持: 皮質下出血、CHADS2 scoreが低い、INRコントロール不良。

■再開のタイミング

適切なタイミングは、いまだ解決されていない。

急性期: 血腫の増大のリスクが、塞栓症のリスクを上回る。

塞栓症の高い例: 7日~10日に再開すべき。

通常であれば、10週間以降。

**The Dilemma of Resuming Anticoagulation After Intracranial Hemorrhage -Little Evidence Facing Big Fears-
Molina CA and Selim M Stroke 2011;42:3665-66**

当院のワルファリン再開例の検証



症例：50歳代，女性 NVAFによる脳梗塞



「現病歴」H21年11月28日，起床時に左上下肢の脱力に気がついた。症状が改善しないために救急車にて搬入。

「既往歴」①脳梗塞（プレタール服用中）。

②発作性心房細動（ワーファリン3mg服用），③慢性腎不全（血液透析中），④高血圧。

「初診時所見」JCS 10，左片麻痺（3,3）。血腫量60ml。搬入時のINR 2.46。ケイツー静注にてINR 1.96まで低下。

「入院後経過」

脳血管撮影施行し、脳血管に異常がないことが確認された。
同日、開頭にて血腫除去術を施行。術後、意識レベルと左片麻痺
は改善した。術後3週間目からワルファリンを再開。
1月9日 JCS 0, mRS=1。麻痺なしで自宅退院となった。



「2回目の入院」

しかし、3ヶ月後の4月17日 JCS2, 左片麻痺で搬入された。
JCS 0, 麻痺なしで自宅退院となった。この時点のINR 1.31。



「その後の経過」

最終的にJCS2, 左片麻痺(4,4)、mRS=4。
ワルファリンは再開しなかった。

□ワルファリン再開したが、3ヶ月後に再出血した。

□文献からの検証

初回の時点で

- ・**CHADS₂ score**1点（年間の梗塞リスク2%）
- ・皮質下出血（年間の再出血リスク**15%**）
- ・透析患者（出血リスク高い）

⇒ワルファリンの再開はしない方がいい。

Health Services and Outcomes Research

Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin Therapy With Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation

Insights From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of
Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry

Circulation 128:721-728,2013

- ・心房細動患者の抗血小板薬の併用については、いまだ十分には確立されていない。
- ・本研究では抗凝固薬＋ASA(アスピリン)併用例では、非併用例に比較して出血性イベントのリスクが有意に増加していた。
- ・このことから、抗凝固療法中の心房細動患者のASA投与については「less is more(過ぎたるは及ばざるがごとし)」の治療戦略が好ましい。

**ワルファリンと抗血小板薬の併用療法
による頭蓋内出血
～当院の現況と文献的考察～**

Health Services and Outcomes Research

**Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin
Therapy With Oral Anticoagulation in Patients With
Atrial Fibrillation**

**Insights From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of
Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry**

結果

脳内出血の原因(2005年~2011年)

年度	症例数	ワルファリン 服用	抗血小板薬 服用	HD 施行	その他
2005	107	4	4	2	5
2006	87	2	6	5	10
2007	83	3	6	4	9
2008	68	5	5	5	6
2009	72	5	7	3	2
2010	81	4	4	3	5
2011	69	8	8	—	—
	564	31 (5.5%)	40 (7.1%)	22	33

	年齢・性別	発生部位	血腫量	原疾患	ワルファリン投与量	発症前INR	入院時INR
21	65M	視床	3	腹瘤ｽﾏ	1.75	2.34	4.15
22	59F	被殻	15	pAf	1.0	1.39	2.15
23	61F	視床	35	CHF			2.15
24	80F	内包	1	pAf	2.0	1.45	1.89
25	67M	脳幹	16	AVR,Af	2.0 (P)	1.75	2.45
26	73M	小脳	30	Af	2.5	2.47	1.75
27	74M	側頭葉	38	Af		3.22	2.16
28	74M	前頭葉	5	Af,ASO	2.0	1.35	2.54
29	78M	視床	44	Af	4.0		3.65
30	73M	被殻	90	pAf	7.0		3.02
31	67M	小脳	12	ｼﾞｬｯﾄ閉塞	2.0	1.75	1.55
32	76F	前頭葉	10	AVR	3.0	2.69	2.47
33	77M	視床	72	腹瘤ｽﾏ	2.5	1.23	1.30
34	64M	被殻	30	Af	2.0		2.66
35	80F	被殻	2	Af	4.0		3.60
36	77M	前頭葉	90	Af, MS	3.5	4.73	3.77

	併用薬剤	高血圧	INR高値	HD	治療	予後	
21	Asp・×・×	+	4.15	○	VK	6	
22	×・×・×	+			VK	4	
23	Asp・×・×	+		準備中	トレナジ	6	
24	×・×・×	+				2	
25	×・×・×	+				6	
26	Asp・×・×	+		○		6	
27	Asp・×・×	+		準備中	VK	4	
28	プラビ [®] ・×・×	-			VK	1	
29	×・×・×	+	3.65			6	
30	×・×・×	+	3.02			6	
31	×・×・×	+		○	VK,開頭	4	
32	×・×・×	+			VK	4	
33	Asp, プラビ [®] ・×・クレビット	+			VK,開頭	4	
34	×・×・×	+			VK	4	
35	Asp・×・×	+	3.60		VK	5	
36	Asp・×・×	+	3.77	○	VK	5	
	抗血小板薬の併用 16例(44.4%)						

自験例のワルファリン関連の脳内出血の要因の検討

⇒抗血小板薬との併用に着目した。

⇒さらの頭蓋内出血(今回は慢性硬膜下血腫)についても同様の事について検討した。

	脳内 出血	ワルファリン服用 (抗血小板薬 併用例)	抗血小板 薬服用	CSDH	ワルファリン服用 (抗血小板薬 併用例)	抗血小板 薬服用
2005	107	4(1)	4	12	-	-
2006	87	2(-)	6	24	-	1
2007	83	3(2)	6	21	4(1)	-
2008	68	5(1)	5	26	3(1)	5
2009	72	5(4)	7	21	3(3)	1
2010	81	4(2)	4	17	3(-)	4
2011	68	7(3)	8	32	-	8
2012	66	6(3)	4	24	2(1)	3
	629	36例 (16例:44.4%)	44 (7.0%)	177	15例 (6例:40.0%)	22 (12.4%)

ワルファリン関連の脳内出血

	ワルファリン	ワルファリン +抗血小板薬
症例数	20	16
平均年齢	70.6(53~88)	71.1(49~87)
性別(M:F)	15:5	11:5
発生部位		
①深部	12(60%)	6(37.5%)
②皮質下	5(25%)	5(31.3%)
入院時INR(3=<)	8	6
高血圧の合併	17	14
平均mRS	4.55(2~6)	4.44(1~6)
mRS =6	9(45%)	7(43.8%)

ワルファリン関連の慢性硬膜下血腫

	ワルファリン	ワルファリン +抗血小板薬
症例数	9	6
平均年齢	76.8(65~93)	76.2(71~79)
性別(M:F)	6:3	5:1
入院時JCS	2.89(1~10)	4.67(1~10)
入院時INR(3=<)	2	3
再発例	3(33.3%)	2(33.3%)
退院時mRS	2.22(0~4)	1.33(1~4)

Dual Antithrombotic Therapy Increases Severe Bleeding Events in Patients With Stroke and Cardiovascular Disease

A Prospective, Multicenter, Observational Study

Kazunori Toyoda, MD; Masahiro Yasaka, MD; Kazunori Iwade, MD; Ken Nagata, MD; Yukihiro Koretsune, MD; Tomohiro Sakamoto, MD; Shinichiro Uchiyama, MD; Jun Gotoh, MD; Takehiko Nagao, MD; Masahiro Yamamoto, MD; Jun C. Takahashi, MD; Kazuo Minematsu, MD; for the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group

Stroke 39:1740-1745,2008

**2003.10~2006.5 , 4009例, 19施設,
7平均18か月フォロー
57例の生命を脅かす出血(うち31例が頭蓋内出血)
および50例の大出血**

大出血および生命を脅かす出血のイベント発生率

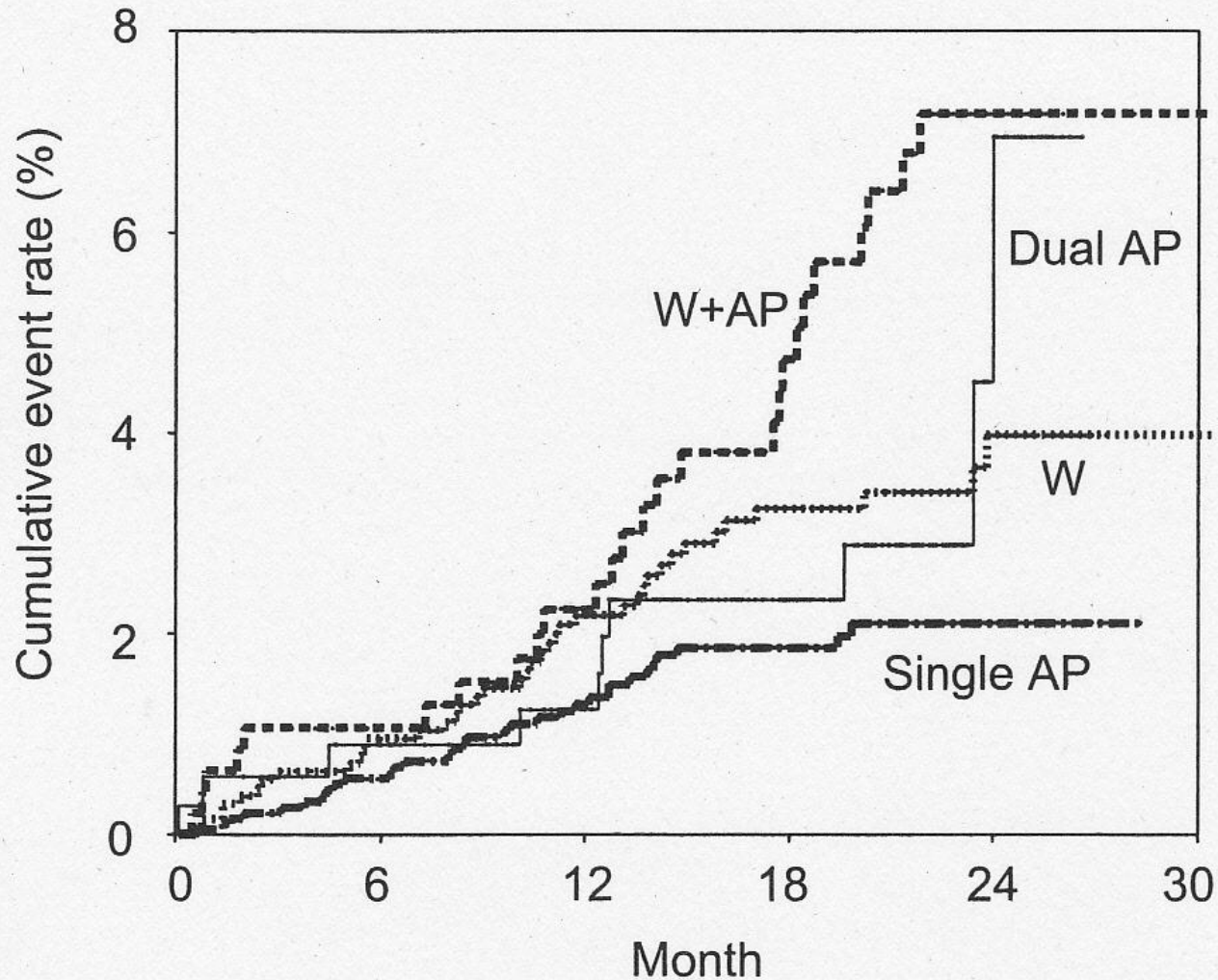


Figure. Cumulative rate of life-threatening or major bleeding.
 $P < 0.001$ among the 4 groups.

患者背景

Table 1. Baseline Clinical Characteristics

	Single AP	Dual AP	<i>P</i> Value (Single vs Dual AP)	W	W+AP	<i>P</i> Value (W vs W+AP)
No.	1891	349		1298	471	
Duration of antithrombotic therapy on registration, y	4.8±4.5	5.3±4.2		5.4±5.4	4.7±4.6	
Age, y	69±10	69±10	0.653	68±10	70±9	<0.001
Male	1305 (69)	274 (79)	<0.001	829 (64)	358 (76)	<0.001
Comorbidities						
Ischemic stroke	1139 (60)	262 (75)	<0.001	554 (43)	240 (51)	0.002
Hemorrhagic stroke	27 (1.4)	8 (2.3)	0.232	21 (1.6)	12 (2.5)	0.201
Heart disease	935 (49)	143 (41)	0.004	1215 (94)	408 (87)	<0.001
Atrial fibrillation	100 (5.3)	14 (4.0)	0.319	873 (67)	234 (50)	<0.001
Neoplasm	147 (7.8)	21 (6.0)	0.252	100 (7.7)	28 (5.9)	0.207
Liver cirrhosis	37 (2.0)	3 (0.9)	0.155	38 (2.9)	15 (3.2)	0.779
Risk factors						
Hypertension	1268 (67)	269 (77)	<0.001	616 (47)	276 (59)	<0.001
Diabetes mellitus	522 (28)	116 (33)	0.032	263 (20)	143 (30)	<0.001
Hypercholesterolemia	924 (49)	169 (48)	0.880	382 (29)	209 (44)	<0.001
Hypocholesterolemia	11 (0.6)	1 (0.3)	0.488	12 (0.9)	2 (0.4)	0.294
Smoking habit	974 (52)	223 (64)	<0.001	539 (42)	255 (54)	<0.001
Alcohol consumption	122 (6.5)	13 (3.7)	0.049	49 (3.8)	18 (3.8)	0.964
Systolic BP, mm Hg*	135±18	136±17	0.406	128±18	130±17	0.095
Diastolic BP, mm Hg*	76±11	77±11	0.168	74±11	75±10	0.663

Data are No. of patients (%) or mean±SD.

*Blood pressure (BP) was measured on registration.

出血および血管イベント

抗凝固薬の頭蓋内出血: 0.3~1.1%/年

抗血小板薬は0.2~0.3%/年 2009脳卒中治療ガイドライン

Table 2. Bleeding and Vascular Events

Observation period, mo (median)	Single AP		Dual AP		W		W+AP	
	1-28 (18)		0.2-27 (20)		1-30 (19)		0.5-28 (22)	
	No.	Incidence (%/y)	No.	Incidence (%/y)	No.	Incidence (%/y)	No.	Incidence (%/y)
<u>Primary end point</u>	32	1.21	10	2.00	<u>40</u>	<u>2.06</u>	<u>26</u>	<u>3.56</u>
Patients with stroke	18	1.11	8	2.14	14	1.65	15	4.08
Patients without stroke	14	1.36	2	1.57	26	2.37	11	3.03
<u>Life threatening bleeding</u>	17	0.64	5	1.00	22	1.13	13	1.78
Fatal	3	0.11	0	0	2	0.10	2	0.27
<u>Intracranial</u>	9	0.34	3	0.60	<u>12</u>	<u>0.62</u>	<u>7</u>	<u>0.96</u>
Patients with stroke	6	0.37	3	0.80	7	0.83	5	1.36
Patients without stroke	3	0.29	0	0	5	0.46	2	0.55
Major bleeding	15	0.57	5	1.00	18	0.93	13	1.78
Gastrointestinal (life-threatening and major)	15	0.57	5	1.00	15	0.77	12	1.64
Any bleeding	307	11.58	83	16.57	318	16.35	144	19.72
Vascular events or death*	80	3.02	23	4.59	54	2.78	31	4.25
Intracranial (nonfatal)	32	1.21	13	2.60	28	1.44	15	2.05
Cardiovascular (nonfatal)	23	0.87	3	0.60	3	0.15	5	0.69
Revascularization	16	0.60	4	0.80	6	0.31	5	0.69
Any death	9	0.34	3	0.60	17	0.87	6	0.82

W:12/1298例, W+AP:7/ 471例

出血および血管イベント (単変量および多変量解析)

	Dual AP vs Single AP				W+AP vs W			
	Unadjusted		Multivariate Adjusted†		Unadjusted		Multivariate Adjusted†	
	RR (95% CI)	P	RR (95% CI)	P	RR (95% CI)	P	RR (95% CI)	P
<u>Primary end point</u>	1.67 (0.82–3.39)	0.159	1.62 (0.77–3.39)	0.202	<u>1.76 (1.07–2.89)</u>	<u>0.026</u>	<u>1.76 (1.05–2.95)</u>	<u>0.031</u>
Patients with stroke	1.93 (0.84–4.45)	0.121	1.72 (0.72–4.10)	0.219	2.27 (1.05–4.90)	0.037	2.22 (1.01–4.87)	0.047
Patients without stroke	1.13 (0.72–4.10)	0.873	1.27 (0.27–5.83)	0.763	1.49 (0.77–2.90)	0.240	1.64 (0.81–3.30)	0.170
Life threatening	1.58 (0.58–4.28)	0.371	1.70 (0.59–4.90)	0.323	1.62 (0.81–3.24)	0.170	1.42 (0.68–2.96)	0.353
Fatal	2.67 (0.38–19.0)	0.326	1.25 (0.13–11.7)	0.846
<u>Intracranial</u>	1.80 (0.48–6.63)	0.380	1.37 (0.33–5.66)	0.662	<u>1.53 (0.60–3.88)</u>	<u>0.375</u>	<u>1.35 (0.50–3.61)</u>	<u>0.552</u>
Patients with stroke	2.19 (0.55–8.75)	0.268	1.42 (0.30–6.61)	0.653	1.28 (0.38–4.38)	0.691	1.28 (0.34–4.82)	0.717
Patients without stroke	1.82 (0.43–7.61)	0.414	1.13 (0.26–4.95)	0.876
Major	1.77 (0.64–4.86)	0.271	1.57 (0.56–4.44)	0.394	1.92 (0.94–3.92)	0.074	1.94 (0.92–4.11)	0.083
Gastrointestinal (life threatening and major)	1.76 (0.64–4.86)	0.272	1.66 (0.58–4.74)	0.340	2.10 (0.98–4.49)	0.056	2.02 (0.90–4.56)	0.090
Any bleeding	1.30 (1.02–1.66)	0.034	1.37 (1.07–1.76)	0.014	1.30 (1.07–1.58)	0.010	1.30 (1.05–1.60)	0.015
Vascular events or death	1.47 (0.92–2.35)	0.104	1.65 (1.02–2.66)	0.041	1.63 (1.04–2.54)	0.032	1.51 (0.95–2.40)	0.085
Intracranial (nonfatal)	2.07 (1.08–3.97)	0.029	2.00 (1.02–3.90)	0.043	1.45 (0.77–2.73)	0.244	1.43 (0.73–2.78)	0.291
Cardiovascular (nonfatal)	0.67 (0.20–2.25)	0.519	0.93 (0.27–3.19)	0.904	7.55 (1.45–39.1)	0.016	6.97 (1.04–46.7)	0.045
Revascularization	1.05 (0.40–2.76)	0.917	1.45 (0.53–3.95)	0.465	4.00 (1.48–10.8)	0.006	3.29 (1.09–9.99)	0.035
Any death	1.79 (0.48–6.60)	0.385	1.79 (0.47–6.88)	0.397	0.95 (0.37–2.40)	0.909	0.79 (0.31–2.05)	0.628

*Bleeding events were excluded.

†Adjusted for age, sex, comorbidities (ischemic stroke, hemorrhagic stroke, heart disease, neoplasm, and liver cirrhosis), and risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, hypocholesterolemia, smoking habits, and alcohol consumption).

抗血小板薬および抗凝固薬の併用による 出血合併症

	W	W+AP
Primary end point (大出血, 生命を脅かす出血) No. 発生率(%/yr)	N=1298	N=471
	40 (2.06)	26 (3.56)
大出血	18 (0.93)	13 (1.78)
頭蓋内出血	12 (0.63)	7 (0.96)
Primary endpoint RR, P	W+AP Vs W	1.76(p=0.031)
大出血 RR, P		1.94(p=0.083)
頭蓋内出血 RR, P		1.35(p=0.552)

BAT study Stroke 39:1740-1745, 2008

まとめ

W:12/1298例, W+AP:7/ 471例

- ・過去8年間の当院のワルファリン関連の脳内出血および慢性硬膜下血腫について検討した。
- ・ワルファリン服用時に抗血小板薬を併用している脳内出血は36例中16例(44.4%), 慢性硬膜下出血は15例中6例(40.0%)であった。両者を合わせると52例中22例(42.3%)となる。
- ・ワルファリン単独群と抗血小板薬併用群の母数がわからないので、両者の発生頻度は不明である。BAT studyの対象症例数から換算すると, $7/19 (36.8\%) < 22/52 (42.3\%)$ と抗血小板併用群では出血率はかなり高いものと推測できる。



Dabigatran bleed risk with closed head injuries: are we prepared?

Clinical article

**MICHAEL W. PARRA, M.D.,^{1,2} LLOYD ZUCKER, M.D.,¹ ERIC S. JOHNSON, D.O.,^{1,2}
DIANE GULLETT, R.N., B.S.N., M.P.H.,¹ CRISTINA AVILA, B.S.,^{1,2}
ZACHARY A. WICHNER, D.O., M.P.H.,^{1,2} AND CANDACE R. KOKARAM, M.S.N.¹**

¹Delray Medical Center/Provisional Level I Trauma Center, Delray Beach; and ²Nova Southeastern University College of Osteopathic Medicine, Fort Lauderdale–Davie, Florida

TABLE 1: Comparison between study groups in 45 patients with ICH*

Characteristic	NAC Group	Dabigatran Group	Warfarin Group	Statistics	Dabigatran vs Warfarin (p values)
no. of pts (total)	25	5	15		
sex				FET	1
male	12	3	10		
female	13	2	5		
mean age in yrs	75	81.6	83.9	t = 0.751	0.46
mean ISS	13.6	20	16.47	t = -0.876	0.39
mean GCS score					
at presentation	14.2	14.6	14.6	t = 0.000	1
at discharge	14.8	14.3†	14.5	t = 0.256	0.80
CT findings					
SAH	11	4	3		
SDH	12	1	12		
IPH	3	2	5		
progression	4	4	3	FET	0.03‡
associated meds					
warfarin	0	2	NA		
aspirin	0	2	3	FET	0.56
clopidogrel	0	1	3	FET	1
deaths	0	2 (40%)	0	FET	0.05

* FET = Fisher exact test; meds = medications; NA = not applicable; pts = patients.

† Score in 3 patients; 2 died.

‡ Significant at < 0.05 on 2-tailed test.

各群における安全性

Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin	
	<i>no. of patients</i>	<i>%/yr</i>	<i>no. of patients</i>	<i>%/yr</i>	<i>no. of patients</i>	<i>%/yr</i>	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Major bleeding	322	2.71	375	3.11	397	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.31
Life threatening	145	1.22	175	1.45	212	1.80	0.68 (0.55–0.83)	<0.001	0.81 (0.66–0.99)	0.04
Non-life threatening	198	1.66	226	1.88	208	1.76	0.94 (0.78–1.15)	0.56	1.07 (0.89–1.29)	0.47
Gastrointestinal†	133	1.12	182	1.51	120	1.02	1.10 (0.86–1.41)	0.43	1.50 (1.19–1.89)	<0.001
Minor bleeding	1566	13.16	1787	14.84	1931	16.37	0.79 (0.74–0.84)	<0.001	0.91 (0.85–0.97)	0.005
Major or minor bleeding	1740	14.62	1977	16.42	2142	18.15	0.78 (0.74–0.83)	<0.001	0.91 (0.86–0.97)	0.002
Intracranial bleeding	27	0.23	36	0.30	87	0.74	0.31 (0.20–0.47)	<0.001	0.40 (0.27–0.60)	<0.001
Extracranial bleeding	299	2.51	342	2.84	315	2.67	0.94 (0.80–1.10)	0.45	1.07 (0.92–1.25)	0.38
Net clinical benefit outcome‡	844	7.09	832	6.91	901	7.64	0.92 (0.84–1.02)	0.10	0.91 (0.82–1.00)	0.04

RE-LY Study N Eng J Med 36:1139-51, 2009

WarfarinおよびNOACによる出血合併症

	%/yr	%/yr	%/yr	HR	HR
RE-LY (2009)	ダビガトラン 110mg N=6015	ダビガトラン 150mg N=6076	ワルファリン (INR2.0~3.0) N=6022	ダビガトラン 110mg vs W	ダビガトラン 150mg vs W
大出血	2.71	3.11	3.36	0.80(p=0.003)	0.93(p=0.31)
頭蓋内出血	0.23	0.30	0.74	0.31(p<0.001)	0.40(p<0.001)
ROCKET AF (2011)	リバーロキサ バン20mg N=7111		ワルファリン N=7125	リバーロキサバン 20mg vs W	
大出血	3.6		3.4	1.03(p=0.58)	
頭蓋内出血	0.5		0.7	0.67(p=0.02)	
ARISTOTLE (2011)	アピキサバン 5mg N=9088		ワルファリン N=9052	アピキサバン 5mg vs W	
大出血	4.07		6.01	0.68(p<0.001)	
頭蓋内出血	0.33		0.80	0.42(p<0.001)	



NVAF患者のリアルワールドにおける 抗凝固療法は不十分～GARFIELD Registryより～

Risk Profiles and Antithrombotic Treatment of Patients Newly Diagnosed with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke: Perspectives from the International, Observational, Prospective GARFIELD Registry

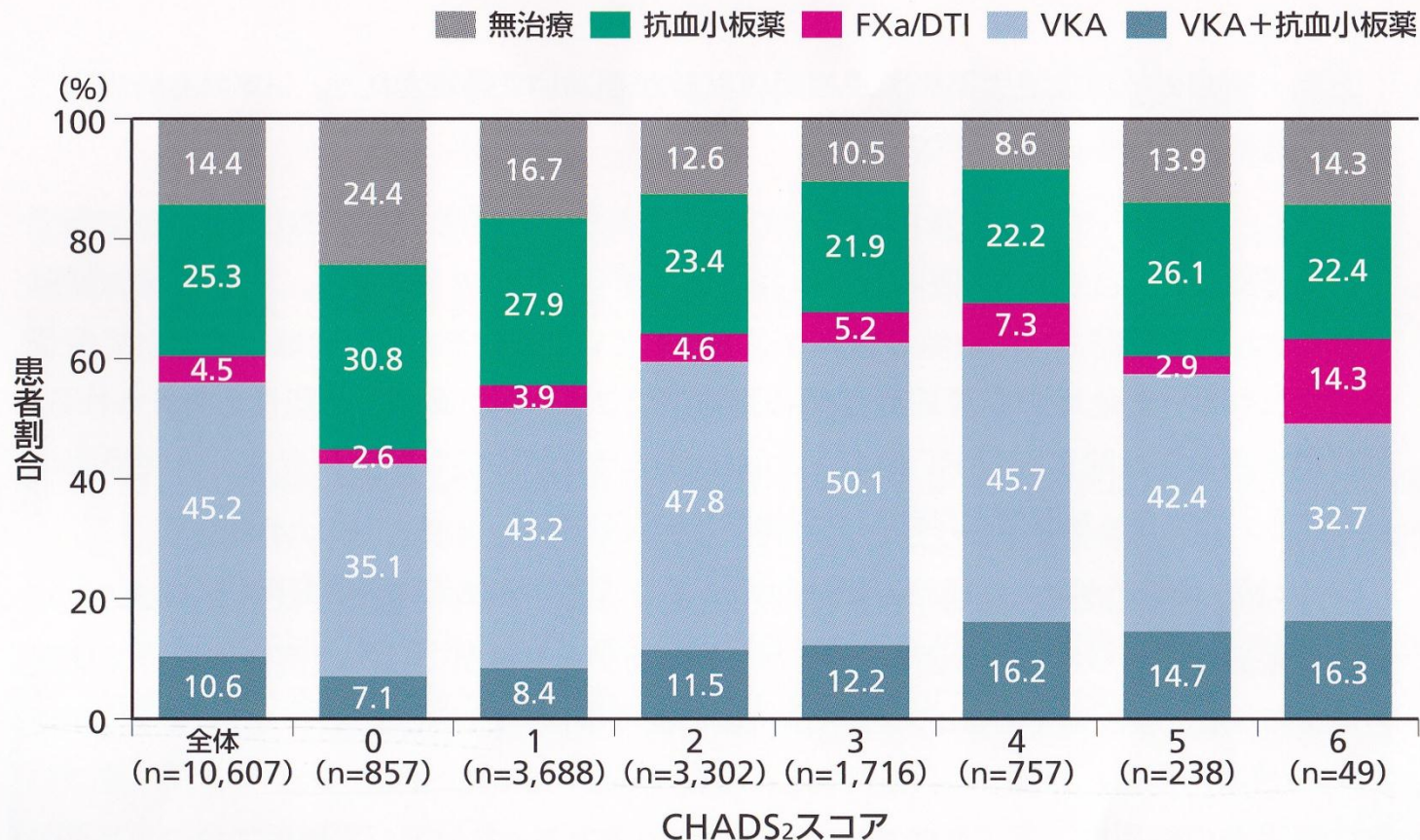
脳卒中リスクを有する新規心房細動患者のリスクプロファイルと抗血栓療法

: 国際前向き観察研究GARFIELD Registryからの知見

Kakkar AK et al.: PLOS ONE 2013; 8: e63479.

NVAFと診断され脳卒中リスクを1つ以上有する患者を対象に、リアルワールドでの治療実態、臨床転帰について国際規模で調査した。

図1 CHADS₂スコアと抗血栓薬の使用状況



FXa: 第Xa因子阻害薬、DTI: 直接トロンビン阻害薬、VKA: ビタミンK拮抗薬

ガイドラインの推奨とリアルワールドでの管理状況との間に大きなギャップがある。