

〈特集〉

脳保護を目指した抗血栓薬の使い分け — 経口抗凝固薬を中心に

新名主 宏一¹⁾、岡崎 智治²⁾

Proper use of anti-thrombotic agents aiming at brain protection – with special reference to oral anti-coagulants

Koichi Shinmyozu¹⁾ and Tomoharu Okazaki²⁾

Summary The human brain is the organ most prone to hemorrhage owing to the frequency of small vessel disease (SVD) and amyloid angiopathy (CAA), in addition to the very poor supportive perivascular tissues. Therefore, the brain is highly susceptible to bleeding, with various hemorrhagic factors.

We studied the occurrence of intracranial bleeding associated with anti-thrombotic therapies. The rate of occurrence was about 10 times higher in subjects that received anti-thrombotic therapies than in those that did not. Moreover, the death rate and severity of physical impairment were still high. Among all available anti-thrombotic agents, the rates of occurrence and death were strikingly high for subjects treated with warfarin and acetyl salicylic acid (ASA). Cerebral microbleeds (CMBs) derived from SVD or CAA were detected in almost all cases with cerebral hemorrhages on MRT2* images.

To ensure brain protection, the proper use of anti-thrombotic agents is necessary. Particularly in cases with CMBs, the use of direct oral anti-coagulants and anti-platelet agents other than ASA may be recommended.

Key words: acetyl salicylic acid, warfarin, direct oral anticoagulant, intracranial bleeding, cerebral microbleeds

I. はじめに

ヒトの機能的脳動脈は深部穿通枝細小動脈系と表層皮質枝細小動脈系に大別される。前者は体内臓器の中で最も径が細くかつ長い。従って流体力学的に最もずり応力が高く高血圧性細小

血管病 (small vessel disease; SVD) を生じやすい。一方、後者においては代謝の活発なニューロンが密に存在することからアミロイド物質が産生されやすくアミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy; CAA) を生じやすい。ひとたびSVDやCAAが発生すると局所の血液脳関門 (blood

〒893-0011 鹿児島県鹿屋市打馬1丁目11248番地1

¹⁾ 医療法人秋津会 徳田脳神経外科病院 神経内科

²⁾ 医療法人三州会 大勝病院 検査部

¹⁾ Department of Neurology, Tokuda Neurosurgical Hospital, Kanoya, Kagoshima 893-0011, Japan

²⁾ Department of Clinical Laboratory, Okatsu Hospital, Kagoshima, Japan

brain barrier) や神経血管単位 (neurovascular unit) の機能障害が生じ易くなり¹⁾、加えて血管周囲の支持組織がきわめて乏しいことから血管漏出・破綻が生じやすい。すなわち脳は体内臓器の中で最も出血しやすい。従って抗血栓療法に伴う有害事象として頭蓋内出血が発生し易いことは容易に推測されるがその実態については意外に知られていない。今回抗血栓療法に伴う頭蓋内出血の現状について報告するとともに、脳保護 (脳出血防止) を目指した抗血栓療法の在り方について経口抗凝固薬を中心に論じてみたい。

II. 抗血栓療法 (抗血小板剤、抗凝固剤) 中の急性頭蓋内出血の発生状況

脳卒中急性期管理病院である当院の2012年1月～2015年12月の対象期間における抗血栓療法中の急性期頭蓋内出血の発生状況をTable 1に示す。当該観察期間内の急性頭蓋内出血665症例中160例、24.1%の高率であった。発症1週間以内の急性期死亡症例数は160症例中49例、31.1%であり抗血栓剤非投与症例 (505症例) の急性期死亡率3.2% (16/505) の約10倍の高率であった。

III. 抗血栓療法の内訳

前記の対象期間における抗血栓剤関連頭蓋内出血160症例における抗血栓療法の種類、頻度、発症後1月目の身体機能障害度 (modified Rankin Scale; mRS) および死亡率をTable 2に示

す。単独療法ではASA (acetyl salicylic acid) 29.4%、warfarin 18.1%、clopidogrel 8.1%、anti-Xa 6.9%の順であり、ASAとwarfarinにおいて高率であった。cilostazolの単独療法における発生症例は認めなかった。抗凝固剤と抗血小板剤の併用療法ではwarfarinとASAの併用療法において著しく高値であった (29/160, 18.1%)。併用療法40症例中35例 (35/40, 88%) がwarfarinとの併用であった。抗血小板剤同士の併用療法ではASAとclopidogrelとの併用療法が最も高く (6/160, 3.8%)、併用療法13症例中11例 (11/13, 85%) がASAとの併用であった。mRSはwarfarinと他剤併用療法、ASAと他剤併用療法において高度であり、急性期死亡率はwarfarinとASAの併用療法 (18/29, 62%)、warfarin単独療法 (9/29, 31%)、ASA単独療法 (14/47, 30%) の順に高率であった。

IV. 抗凝固剤関連頭蓋内出血の臨床像

Table 3に抗凝固剤関連頭蓋内出血83症例の臨床像を示す。抗凝固剤の単独療法ではwarfarin (29/43, 34.9%)、anti-Xa (11/43, 13.3%)、anti-II a (3/43, 3.6%)の順に発生頻度が高く、とりわけwarfarinにおいて著しく高頻度であった。mRSはwarfarinにおいて高く、急性期死亡率もwarfarinにおいて著しく高率であった。抗血小板剤との併用療法ではwarfarinとASAの併用療法において著しく発生頻度が高く、mRS不良で急性期死亡率も高率であった (前記)。anti-II aとASAの併用療法3症例のうち1例が死亡し、生存症例のmRSも不良であった。anti-XaとASAの

Table 1 Occurrence of intracranial bleedings during antithrombotic therapies

◆ 発生頻度: 160例
急性頭蓋内出血全体に占める割合
⇒ 160/665; 24.1(%)
◆ 急性期死亡症例数 (発症1週間以内): 49例
急性期死亡率
⇒ 49/160; 31.1(%)

(参考: 抗血栓剤非投与症例の急性期死亡率 ⇒ 16/505; 3.2%)

(徳田脳神経外科病院. 対象期間: 2012年1月~2015年12月)

併用療法1例は急性期に死亡した。

V. 症例提示① — 抗凝固剤単独療法中の頭蓋内出血症例 (Fig. 1) —

症例1は40歳女性。リウマチ性弁膜症性心房細動 (VAF) に対するwarfarin療法中に左視床出血を発症、急速に血腫の増大をみて発症2日目に脳ヘルニアで死亡した。症例2は88歳男性。非弁膜症性心房細動 (NVAF) に対するanti-II a

療法中に右視床出血を発症、血腫が内包後脚へ進展して左半身完全麻痺を遺した。症例3は70歳男性。NVAFに対するanti-Xa療法中に左後頭葉皮質下出血を発症、血腫量がやや増大し右同名半盲を遺した。

VI. 症例提示② — 抗凝固剤とASAの併用療法中の頭蓋内出血症例 (Fig. 2) —

症例4は83歳男性。リウマチ性VAFと虚血性

Table 2 Items of antithrombotic therapies (frequency, physical impairment & death rate) — 抗血栓剤関連頭蓋内出血連続160症例 — (対象期間：2012年1月～2015年12月)

抗血栓療法の種類	症例数	頻度(%)	身体機能障害度(平均mRS*)	死亡率(%)
◆ 単独療法				
ASA**	47	29.4	4.2	30 (14/47)
clopidogrel	13	8.1	3.6	
panaldine	1	0.6	3	
sarpogrelate	3	1.9	3.0	
warfarin	29	18.1	4.3	31 (9/29)
anti-Xa	11	6.9	2.8	0
anti-II a	3	1.9	3.2	1(1/3)
◆ 併用療法①(抗凝固剤+抗血小板剤)				
warfarin+ASA	29	18.1	5.5	62 (18/29)
warfarin+clopidogrel	1	0.6	6	1(1/1)
warfarin+cilostazol	5	3.1	5.0	20 (1/5)
anti-II a+ASA	3	1.9	4.7	1(1/3)
anti-Xa+ASA	1	0.6	6	1(1/1)
warfarin+ASA+clopidogrel	1	0.6	6	1(1/1)
◆ 併用療法②(抗血小板剤)				
ASA+clopidogrel	6	3.8	4.5	17 (1/6)
ASA+panaldine	1	0.6	4	
ASA+cilostazol	4	2.5	4.6	1(1/4)
clopidogrel+sarpogrelate	2	1.3	3.5	

*modified Rankin Scale (発症後1月目) **acetyl salicylic acid (徳田脳神経外科病院)

Table 3 Clinical figures in a series of 83 cases with anticoagulants-related intracranial bleedings (対象期間：2012年1月～2015年12月)

抗血栓療法の種類	症例数	頻度(%)	身体機能障害度(平均mRS*)	発症1週以内の死亡症例
◆ 単独療法				
warfarin	29	34.9	4.3	9 (9/29 ; 31%)
anti-Xa	11	13.3	2.8	0
anti-II a	3	3.6	3.2	1(1/3)
total	43	51.8	3.4 (平均)	10 (12.0%)
◆ 抗血小板剤との併用療法				
warfarin+ASA**	29	34.9	5.5	18 (18/29 ; 62%)
warfarin+cilostazol	5	6.0	5.0	1(1/5 ; 20%)
warfarin+clopidogrel	1	1.2	6	1
warfarin+ASA+clopidogrel	1	1.2	6.0	1
anti-II a+ASA	3	13.3	4.7	1 (1/3)
anti-Xa+ASA	1	1.2	6	1
total	40	48.2	5.5 (平均)	23 (27.7%)

*modified Rankin Scale (発症後1月目) **acetyl salicylic acid (徳田脳神経外科病院)

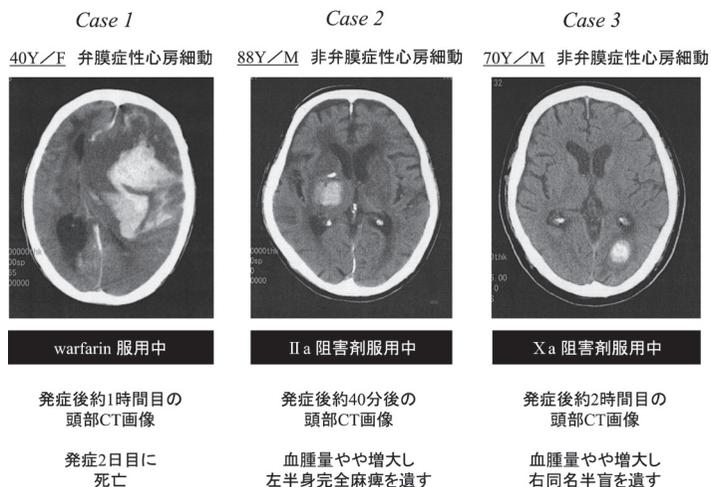


Fig. 1 Cases with intracranial bleeding during administration of single oral anticoagulant

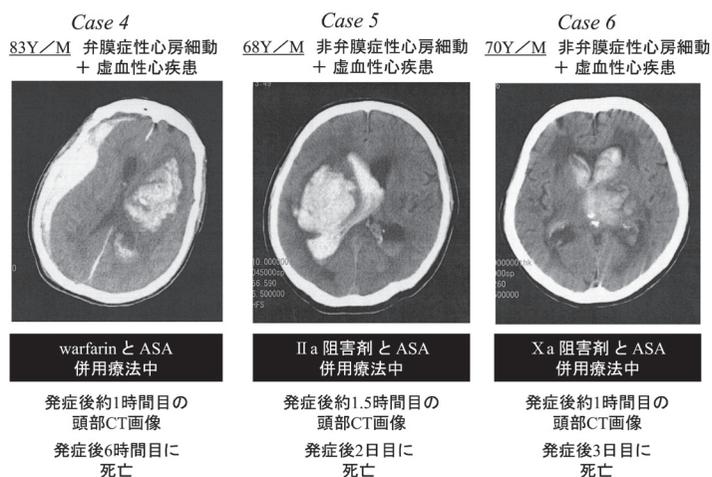


Fig. 2 Cases with intracranial bleeding during administration of oral anticoagulant together with acetyl salicylic acid (ASA)

心疾患 (IHD) に対する warfarin と ASA の併用療法中に左視床出血を発症、直後に転倒して頭部打撲し急性硬膜下出血を合併、急速に血腫の増大をみて発症6時間目に脳ヘルニアで死亡した。症例5は68歳男性。NVAF と IHD に対する anti-II a 剤と ASA の併用療法中に右視床出血を発症、急速に血腫の増大をみて発症2日目に脳ヘルニアで死亡した。症例3は70歳男性。NVAF と IHD に対する anti-Xa 剤と ASA の併用療法中に左視床出血を発症、急速に血腫の増大をみて発

症3日目に脳ヘルニアで死亡した。

VII. 脳微小出血の形成過程および MR 画像

SVD あるいは CAA の形成は血管壁の炎症性過程が主成因とされているが^{2), 3)}、炎症性過程が遷延化すると血管壁の脆弱性が進行し、漏出性出血あるいは微小な破綻性出血が生ずる (脳微小出血: cerebral microbleeds; CMBs)。CMBs 周囲の血管組織は常に血管破綻の準備状態にあ

ると考えられ、何らかのトリガー（突発的の血圧上昇や脳血流量の増加、出血傾向など）が加わると容易に破綻性出血が生じ得る（Fig. 3）。

CMBsはMR撮像法（T2*強調画像と磁化率強調画像）において長径5mm以下の低信号病変として検出され、その存在部位によりdeep CMBs（脳深部穿通枝循環系に存在）とlobar CMBs（脳表皮質枝循環系に存在）に分類される。deep CMBsは大脳皮質下核（被殻、視床中心）、小脳皮質下核（歯状核中心）および脳幹部に発生する（Fig. 4-a）。一方、lobar CMBsは大脳皮質・皮質下（後頭葉、前頭葉、側頭葉中心）および小脳皮質・皮質下に生ずる（Fig. 4-b）。両者が混在してみられる症例もあり（Fig. 4-c）、この場合はSVDとCAAの合併、あるいは皮質下深層におよぶSVDのことが多い（Fig.

4-cは後者）⁴⁾。

VIII. 脳微小出血および抗血栓療法の有・無別脳実質内出血の発生頻度

対象は2012年1月～2013年6月までの期間内にエントリーした高血圧症142症例およびAβ型CAAの代表であるアルツハイマー型認知機能障害162症例、観察期間2年4ヶ月。Fig. 5にdeep CMBsと抗血栓療法の有・無別発症頻度を示す。CMBs（-）および抗血栓療法（-）の48例中脳出血の発症は皆無であったが、CMBs（+）および抗血栓療法（+）の26症例中13例（50%）の高率に発生した。Fig. 6にlobar CMBsと抗血栓療法の有・無別発生頻度を示す。CMBs（-）および抗血栓療法（-）の58例中

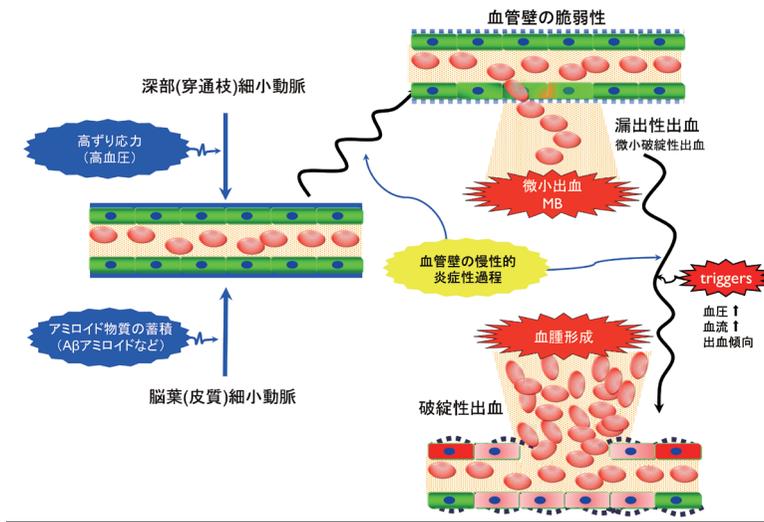


Fig. 3 Generation process of cerebral microbleeds (hypothetical scheme)

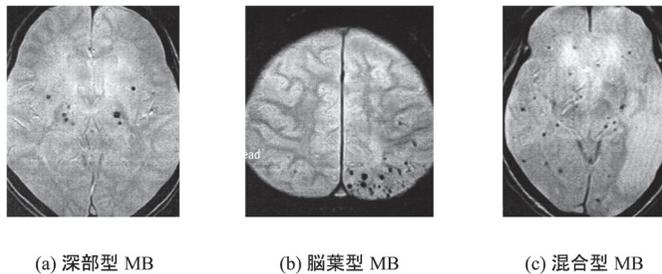


Fig. 4 Cerebral microbleeds on cranial MRT2* image

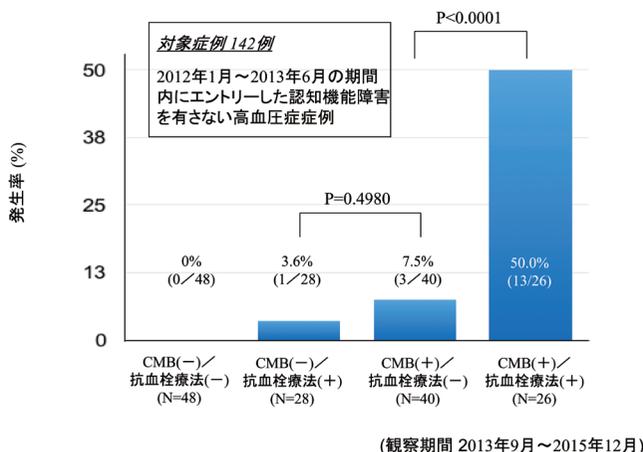


Fig. 5 Occurrence rate of intracranial bleedings in cases with deep cerebral microbleeds during oral antithrombotic therapies

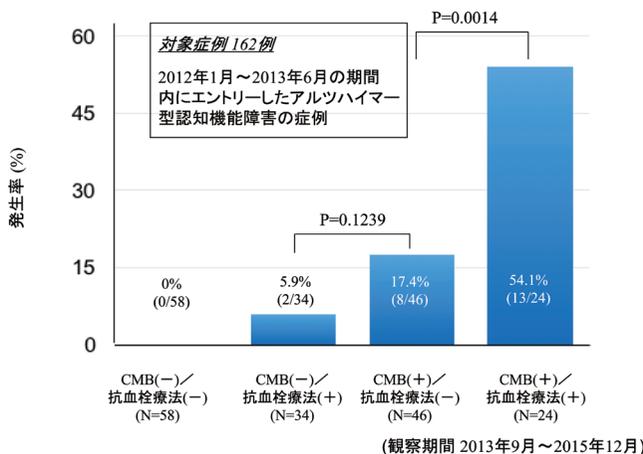


Fig. 6 Occurrence rate of intracranial bleedings in cases with lobar cerebral microbleeds during oral antithrombotic therapies

脳出血の発症は皆無であったが、CMBs (+) および抗血栓療法 (+) の24症例中13例 (54%) の高率に発生した。

Ⅹ. 症例提示 — 抗凝固剤服用中に CMBs 近傍に出血した 3 症例 —

症例7はNVAFを有しwarfarinによる抗凝固療法施行中の85歳女性。脳出血発症前のMRT2*画像上両側視床を中心に無数のdeep CMBsを認めていた。医療管理担当の循環器内科医師に脳出血発症リスクがきわめて高い症例でありwarfarin投与量の減量あるいはDOACs5)への変

更を指示した矢先に脳出血(右視床原発)を発症、急速に血腫の増大をみて約4時間後に脳ヘルニアで死亡した(Fig. 7)。症例8はNVAFを有しanti-IIa剤による抗凝固療法施行中の77歳男性。脳出血発症前のMRT2*画像上右視床を中心にdeep CMBsを認めていた。医療管理担当の循環器内科医師にanti-IIa剤の減量を検討していただくように指示した矢先に、脳出血(左視床原発)を発症し血腫の増大による脳ヘルニアおよび急速に閉塞性水頭症をきたし発症3日目に死亡した(Fig. 8)。症例9はNVAFを有しanti-Xa剤による抗凝固療法施行中の69歳女性。脳出血発症前のMRT2*画像上右視床にdeep

Case 7

85Y/F 非弁膜症性心房細動 (NVAF)

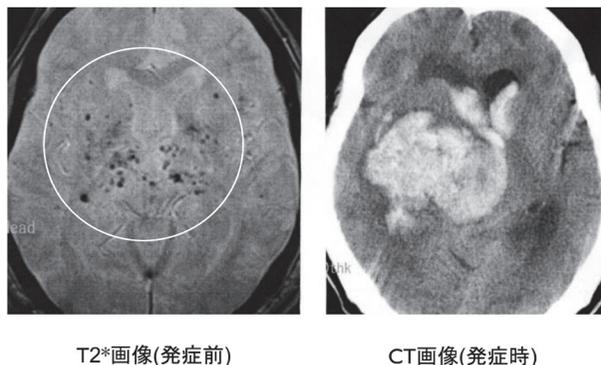


Fig. 7 Severe cerebral hemorrhage occurred near by deep cerebral microbleeds in a case with warfarin administration

ワルファリン服用中；脳出血発症時のPT-INR 2.25, 約4時間後に死亡

Case 8

77Y/M 非弁膜症性心房細動 (NVAF)

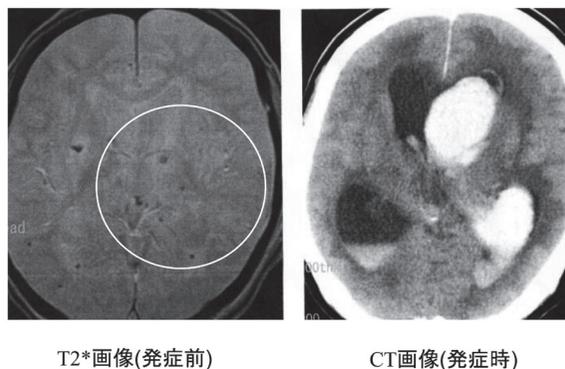


Fig. 8 Severe cerebral hemorrhage occurred near by deep cerebral microbleeds in a case with II a inhibitor administration

II a阻害剤服用中；発症3日目に死亡

CMBsを認めていた。抗凝固療法開始7ヶ月目に右視床出血を発症、発症6時間目までには止血したが重篤な後遺障害（左半身完全麻痺、構音障害、視床痛）を遺した（Fig. 9）。

X. 考察

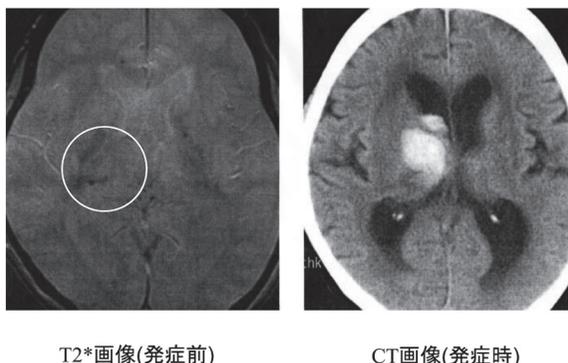
ヒトの体内で最も出血し易い臓器は脳と消化管であり、ひとたび出血した場合消化管においては直ちに出血性ショックに陥ることはなく死の転帰をとることは少ない。また、機能的な後

遺障害を遺すこともほとんどない。一方、脳においては早期に止血した場合でも出血部位の機能障害を必ず遺す。そして脳は閉鎖空間に存在するため一定の出血量を超えると容易に脳ヘルニアに陥り死の転帰をとりやすい。従って抗血栓療法に伴う医原性出血の最大の標的は脳であり、脳保護を目指した抗血栓剤の使い分けがきわめて重要といえる。

ヒトの止血反応は血小板の活性化が関与する一次止血反応とそれに引き続く凝固系の活性化が関与する二次止血反応に分類される。現行の

Case 9

69Y/F 非弁膜症性心房細動 (NVAF)



T2*画像(発症前)

CT画像(発症時)

Fig. 9 Severe cerebral hemorrhage occurred near by deep cerebral microbleeds in a case with Xa inhibitor administration

Xa阻害剤服用中;重篤な後遺障害 (左半身完全麻痺, 構音障害, 視床痛) を遺す

抗血栓剤の中では血小板二次凝集を強力かつ不可逆的に抑制するASA、そして凝固反応の開始機転、トロンビン (IIa) 産生の増幅機転、最終段階のIIa産生に到る全ての反応過程を抑制するwarfarin、の2剤が生理的止血機転を強く阻害することが容易に推測される。今回の検討上各抗血栓剤の単独療法においてASAとwarfarinの2剤が著しく頭蓋内出血の発生頻度が高く、身体機能障害度 (後遺障害) も重く、かつ急性期死亡率も高かったこと、加えてASAあるいはwarfarinと他剤との併用療法において発生率、身体機能障害度および死亡率ともにさらに高率であったことは、凝固理論上の両剤の危険性を如実に反映している。最近の文献上もASAとwarfarinの危険性を指摘する報告が多く^{6,7)}、warfarinにおいては本邦だけでも年間3000人以上の頭蓋内出血による死亡者が推測されている。

warfarinとASAとの併用療法における頭蓋内出血関連の死亡率は62%と著しく高値であったが、この点に関して両剤併用時には危険な相互作用が生じることが判明している。すなわち、両剤併用開始早期よりASAの体内代謝産物であるサリチル酸の血中濃度が増加し、アルブミン結合能の差違 (サリチル酸 > warfarin) による相互置換→遊離型warfarinの増加により服用開始4時間目前・後をピークにwarfarin効果が増強

し頭蓋内出血の発症リスクが高まることが明らかとなっており⁸⁾、両剤それぞれの止血機転阻害作用に加えて上記の危険な相互作用も密接に関与していることが強く示唆される。

最近の脳病理学およびMR画像学的研究の進歩によりCMBs近傍の組織は易出血状態にあり、さらなる出血性素因の重複により破綻性出血を生じやすいことが知られている。今回の検討上CMBsを有する症例における抗血栓療法の経過中に高率に破綻性脳出血の発生をみたことは、CMBsが脳局所の出血性素因の形態学的・病理組織学的バイオマーカーとして重要な意義を有することを反映している。従ってCMBsが存在する場合の抗血栓療法は慎重であるべきとともに、先天性あるいは後天性出血性素因者においては脳出血のhigh risk状態と捉えて対処することが必要である。

今回の検討より抗血栓剤と関連した医原性頭蓋内出血の主要な原因薬剤はASAとwarfarinであり予後不良の転帰をとりやすいことが明らかとなった。従って脳保護 (脳出血の発症予防および発症後の後遺障害の軽減) という観点から各症例に応じた抗血栓剤の使い分けがきわめて重要であり、とりわけCMBsを有する症例においてはASAおよびwarfarinの使用は控えるべきと考えられる。

XI. 結語

抗血栓剤に求められる条件は“出血を生じにくい”ということとともに破綻性出血が生じた場合に“いかに速やかな生理的止血機転が作動し得るか”であり、脳保護という観点から生理的止血機転を強く抑制しない（ASAとwarfarin以外の）新規の抗血小板剤および抗凝固剤への変更、そしてそれらを個々の症例に応じて慎重に使い分けることが求められる。

脳MR画像上のCMBsは破綻性脳出血の形態学的予知マーカーであり、抗血栓療法の開始にあたっては事前の確認が必要である。

文献

- 1) Wang Z, Soo Yo and Mok VC: Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer?. *Stroke*, 45: 2811-2817, 2014.
- 2) Shoamanesh A, Kwok CS and Benavente O: Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. *Cerebrovasc Dis*, 32: 528-534, 2011.
- 3) 新名主宏一, 岡崎智治: A β 型脳アミロイド血管症における凝固・線溶反応および炎症性反応の検討. *神経内科*, 80: 272-274, 2014.
- 4) 新名主宏一, 岡崎智治: 脳微小出血の臨床的意義—脳出血発症との関連性を中心に. *Coagulation & Inflammation* (in press).
- 5) 橋本洋一郎: 直接経口抗凝固薬 (DOAC) の比較. *脳神経外科速報*, 26(9): 954-960, 2016.
- 6) 中島弘淳, 矢坂正弘: 非ビタミンK阻害経口抗凝固薬. *Clinical Neuroscience*, 34: 1201-1207, 2016.
- 7) 伊藤義彰: 抗血小板療法. *Clinical Neuroscience*, 34: 1212-1217, 2016.
- 8) 新名主宏一, 岡崎智治, 新名主泰文: ワルファリンとアスピリン併用療法時の重篤な頭蓋内出血の危険性—背後に潜む知られざる危険な相互作用—. *鹿児島県内科医会報*, 45: 6-9, 2014.