

原著論文

ワルファリン内服中の頭蓋内出血症例に対する第Ⅸ因子複合体投与の経験

田村 洋行, 岡島 真里, 山岸 利暢, 八坂 剛一, 坪井 謙, 藤原 俊文

自治医科大学附属さいたま医療センター 中央診療部門 救急部,
〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847

要 約

ワルファリン内服中に頭蓋内出血で救急受診した17人において、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体 (PCC) とビタミンK投与の効果を検討した。外傷性5例, 非外傷性12例, 来院時プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) は, 中央値 2.44 (1.81- 9 以上) であった。PCC を500IU または1000IU と, ビタミンK を10mg または20mg で投与した。PT-INR は10分後に中央値 1.47 (1.05-1.9) に低下し, 12-24時間後では, 中央値 1.2 (1.06-1.67) であった。PT-INR はPCC 投与により, 急速に低下し頭蓋内血腫の増大は1例に認めただけであった。退院時死亡例は3例 (17.6%) であった。退院時の日本版 modified Rankin Scale (mRS) は, mRS 0 1例, mRS I 3例, mRS II 1例, mRS IV 6例, mRS V 3例, mRS VI (死亡) 3例であった。来院時 modified NIH Stroke Scale (NIHSS) は中央値12 (0-40) であった。mRS は外傷性出血かつ来院時 NIHSS が低い症例で良好であった。PCC は頭蓋内出血におけるワルファリン効果の急速な是正に有効と考えられた。

(キーワード: ワルファリン, 頭蓋内出血, 第Ⅸ因子複合体, PT-INR)

緒 言

出血は, 塞栓症予防に投与される経口抗凝固薬の重大副作用である。なかでも頭蓋内出血は重篤出血性合併症である。近年, 抗凝固薬が投与される機会が増え, 頭蓋内出血患者において抗凝固薬内服患者の割合も増えている。経口抗凝固薬であるワルファリン投与に伴う頭蓋内出血発症のリスクは, 非投与患者に比較して7~10倍以上¹⁾, また頭蓋内出血は遷延し増大すると報告されている²⁾。また, 抗凝固薬服用は死亡率にも独立して寄与すると報告されている³⁾。

ワルファリン投与中の頭蓋内出血に対しては, 投与中止とともに, その効果を急速に中和することが重要である。プロトロンビン時間国際標準比 (以下 PT-INR) 値によってビタミンK単独, もしくはビタミンKと新鮮凍結血漿 800-1000ml の投与が行われてきた。しかし, ビタミンKは効果発現まで数時間を要する。新鮮凍結血漿は, ウイルス感染の危険, 血液型検査や製剤解凍などで輸血準備に時間を要すること, 容量負荷を招く危険がある。結果, 頭蓋内血腫の増大による症状悪化や心不全を招きうる。乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体 (以下 PCC) は, ヒト献血由来の乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体で, 新鮮凍結血漿と比較して迅速・安全に PT-INR を補正することができるが,

未だ保険適応に至っていない。

頭蓋内出血で救急受診する患者の多くは, 出血急性期であり, その救命・治療は緊急を要する。我々は, ワルファリン投与中の頭蓋内出血で救急受診した17人において, PCC とビタミンKを投与し, その効果を検討した。

対象と方法

2009年11月から2012年4月にかけて, 17例の患者がワルファリン投与中の頭蓋内出血合併症で救急受診した。頭蓋内出血の内訳は, 非外傷性12例 (:皮質下 7例, 視床 2例, 被殻 2例, 小脳 1例), 外傷性 5例 (:急性硬膜下血腫 3例, 慢性硬膜下血腫 1例, 脳室内出血 1例) であった。男性10例, 女性7例, 年齢は60歳~84歳, 中央値74歳であった。来院時の modified NIH Stroke Scale (以下 NIHSS) は, 0-40, 中央値12であった。ワルファリン投与の理由は, 非心臓弁膜症性心房細動10例, 心臓弁膜症 5例, 下肢静脈血栓症と抗リン脂質抗体症候群が各1例であった。17例中に脳梗塞既往 4例, 脳出血既往 1例, 高血圧症 9例, 糖尿病 2例, 維持透析 1例であった。降圧薬は12例が内服中で, 抗血小板薬は, アスピリン単剤が6例, クロピドグレル, サルボグレラート, ベラプロスト併用が各1例であった。

ワルファリン投与中の頭蓋内出血治療においては、迅速な凝固能の正常化が必須とされており、PT-INR 1.5以上の症例をPCC投与の適応とし、患者・家族に説明後、主治医の判断で、PCCとビタミンK投与が行われた。

PCCは日本製薬のPPSB-HT静注用を用いた。本剤は高力価の血液凝固第Ⅸ因子を含有するが、その他のビタミンK依存性の血液凝固因子である第Ⅱ、第Ⅶ及び第Ⅹ因子を含有するプロトロンビン複合体濃縮製剤である。PPSB-HTはヒト献血由来であり、献血者血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらにプールした血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿から抽出されている。ウイルス不活化目的に65℃で96時間加熱およびナノ濾過を行っている。投与は、まず500IU投与し、10分後のPT-INRが1.5以上の場合や、主治医の判断で500IUの追加投与を行った。

血液検査は、PCC投与前、投与後約10分で評価された。神経所見は来院時NIHSSで、転帰は退院時の日本版modified Rankin Scale(以下mRS)で評価した。群間比較はFisher's test, Mann-Whitney test, 各データは中央値と範囲で表し、Wilcoxon's rank sum testを解析に用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

本臨床研究の実施にあたって、自治医科大学附属さいたま医療センター診療倫理委員会の承認を得た。

結 果

17人の臨床像を表1に、治療・転帰を表2に示す。

ワルファリン投与に伴う頭蓋内出血は、PT-INRが治療域でも発生していた。PT-INR値が2.5未満10例と2.5以上7例の2群で、頭蓋内出血に対する他の危険因子を比較検討した。抗血小板薬内服ありは、6/10(60%) vs 3/7(42.8%)、外傷性頭蓋内出血は、2/10(20%) vs 3/7(42.8%)、高血圧症は、6/10(60%) vs 3/7(42.8%)、75歳以上は、5/10(50%) vs 2/7(28.5%)であった。PT-INR 2.5未満で、抗血小板薬内服、高血圧症、75歳以上が多く、PT-INR 2.5以上で、外傷性頭蓋内出血が多い傾向にあったが、有意ではなかった。

PCCは、12人で500IU(6.9-13.9IU/kg)、5人で1000IU(14.8-26.0IU/kg)投与された。ビタミンKは、16人で10mg、1人で20mg投与された。PT-INRはPCC投与前2.44(中央値:1.81-9以上)から投与10分後1.47(中央値:1.05-1.9)に、有意に低下した($p < 0.01$, Wilcoxon's rank sum test)。追加投与を行った5例では、追加投与前PT-INR 1.46-1.9から1.07-1.24へさらに低下した($p < 0.01$, Wilcoxon's rank sum test)。投与から12~24時間後にPT-INRを再検査した13例では1.2(中央値:1.06-1.67)と投与前に比較して有意に低下していた($p < 0.01$ vs. 投与前値, NS vs 投与10分後値)(図1)。

発病からPCC投与までの時間が確認できたのは9例で、2時間から48時間に及んだ。頭蓋内出血の治療は、急性硬膜下血腫2例、慢性硬膜下血腫、皮質下出血各1例において手術が行われ、その他の13例は内科的加療を行っ

た。手術中の出血に難渋した報告はなかった。血圧降圧療法は14例に行われた。血腫増大を認めたのは1例であった。詳細は、73歳女性、大動脈炎・弁膜症で2弁置換術後、痙攣発作で発症し、1時間後に救急搬送された。来院時血圧97/49mmHg、左不全麻痺を認めNIHSS7点、来院時頭部CTで右前頭葉に14mlの皮質下出血を認めた。1時間45分後にPPC500IU(13IU/kg)、ビタミンK10mgが投与されたが、投与30分後にPT-INR1.9であったため、発病3時間後にPPC500IUが追加投与された。発病4時間30分後のCTで出血は46mlに増加、神経所見は左片麻痺が進行しNIHSS10点となった(図2)。その後は血腫増大や神経所見悪化はなかった。なお、その他の追加投与4例では、いずれも初回投与10分後のPT-INR再検直後に追加投与が行われていた。

PCC投与に関連すると思われる合併症は1例にみられた。60歳女性、脳梗塞、脳出血既往のある抗リン脂質抗体症候群で治療中、右片麻痺で来院し、被殻出血と診断、PT-INR2.78にてPCC500IU投与、ワルファリン投与は中止していた。第18病日に転院先で下肢動脈閉塞性硬化症を発症した。ワルファリン投与は5例で再開された。

退院時mRSは、mRS01例、mRSI3例、mRSII1例、mRSIV6例、mRSV3例、mRSVI(死亡)3例であった。死亡例3例は、小脳出血例(投与前PT-INR2.04)が第3病日に中枢性呼吸停止で死亡、右側頭葉皮質下出血例(投与前PT-INR1.81、虚血性心疾患あり)が手術目的に転院し術後第8病日に急変死亡、後頭葉皮質下出血例(投与前PT-INR2.23)が内科的加療中の第20病日に誤嚥性肺炎で死亡したが、いずれも投与前PT-INRは治療域であった。退院時転帰良好例(mRS0~II)は不良例(mRSIV~VI)に比して、外傷性出血例が多く(4/5 vs 1/12 $p < 0.05$ Fisher's test)、来院時NIHSSが低かった(0-12:5 vs 1-40:16 Mann-Whitney test)。非外傷性脳出血の死亡率は、12例中2例(16.7%)であった。

表1. 患者背景

No	年齢	性別	血腫		入院時 NIHSS	高血圧症の既往	内服抗血小板薬	入院時収縮期血圧 (mmHg)
			部位	量(ml)				
1	72	F	ASH*	—	12	—	—	128
2	74	M	ASH*	—	5	+	—	134
3	75	M	ASH*	—	1	+	aspirin	149
4	80	M	CSH*	—	9	—	aspirin, sarogrelate	140
5	75	F	IVH*	—	0	+	aspirin	181
6	73	F	frontal lobe	14	7	—	—	100
7	76	F	temporal lobe	60	40	—	—	220
8	81	M	temporal lobe	100	6	—	aspirin	154
9	70	M	temporal lobe	20	11	—	aspirin	153
10	64	M	temporal lobe	8.8	0	+	aspirin	171
11	78	F	temporal lobe	10	17	—	—	150
12	74	M	posterior lobe	45	31	+	aspirin, clopidogrel	105
13	60	F	Putamen	8	23	+	—	150
14	84	F	Putamen	1	24	—	—	98
15	63	M	Thalamus	32	12	+	aspirin, beraprost	220
16	78	M	Thalamus	50	22	+	—	169
17	69	M	cerebellum	35	15	+	aspirin	188

ASH: Acute subdural hematoma CSH: Chronic subdural hematoma
 IVH: Intraventricular hemorrhage
 *: Traumatic intracranial hemorrhage

表2. 治療内容と予後

No	入院後 降圧薬投与	投与した PCC (IU)	PT-INR		発症からの 経過時間(h)	血腫の 増大	手術	modified Rankin Scale		合併症
			pre	post				発症前	退院時	
1	+	500	2.06	1.3	9.25	-	+	1	1	-
2	n	1000	9	1.9	48	-	+	0	1	-
3	+	1000	2.81	1.22	n	-	-	0	4	-
4	-	1000	6.45	1.16	11.5	-	+	2	2	-
5	+	500	2.21	1.14	13	-	-	0	1	-
6	-	1000	5.21	1.24	2	+	-	1	4	-
7	+	500	4.23	1.07	n	-	-	0	5	-
8	+	500	1.81	1.19	n	-	+	0	6*	-
9	+	500	3.09	1.28	15	-	-	2	4	-
10	+	500	2.48	1.5	n	-	-	0	0	-
11	+	500	2.44	1.05	3.1	-	-	3	4	-
12	+	500	2.24	1.47	n	-	-	0	6*	-
13	+	500	2.78	1.45	n	-	-	3	4	ASO
14	+	500	2.23	1.25	n	-	-	0	4	-
15	+	500	1.91	1.49	2	-	-	1	5	-
16	+	500	2.4	1.5	n	-	-	1	5	-
17	+	1000	2.04	1.2	2	-	-	4	6*	-

n : unknown
* : fetal case

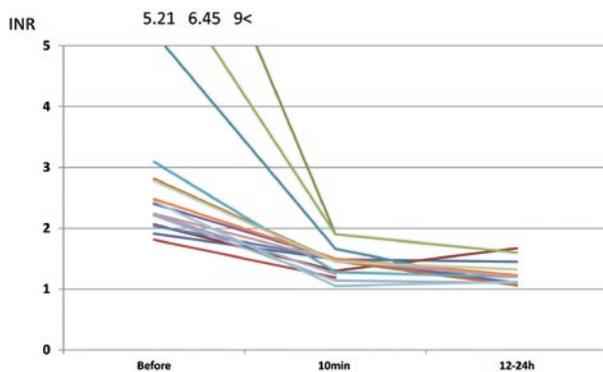


図1. PCC と Vitamin K 投与前後の PT-INR 推移

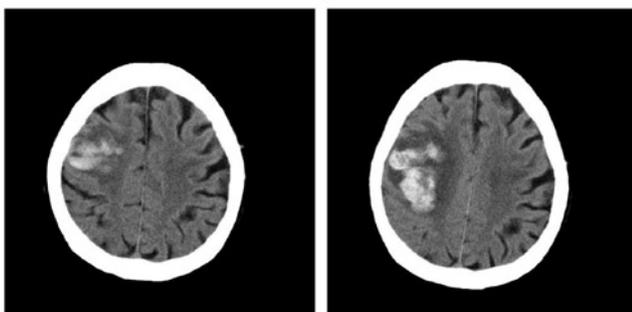


図2. 血腫が増大した症例の頭部 CT 画像

考 察

ワルファリン内服中の重大合併症として出血がある。軽症例では、ワルファリン中止やビタミンK内服で対処可能であるが、生命危機や重大な後遺症を残す可能性がある頭蓋内出血では、迅速な出血傾向の補正が必要である。

ビタミンK静脈注射はPT-INR正常化までに数時間を要し、新鮮凍結血漿輸血は血液型検査・解凍を要し、輸血量が容量負荷となる危険があり、各製剤毎に凝固因子の活性にばらつきがあり、PT-INRを測定しながら投与量を調整しなければならぬなど迅速な補正には向かない。凝固因

子の補充にはPCCが迅速であることは多くの報告があるが、PCC投与が新鮮凍結血漿投与に比して、生命予後を改善したとの報告はまだない。しかしワルファリン投与に伴う頭蓋内出血が重篤で予後不良であることから、欧米の多くのワルファリン投与に伴う頭蓋内出血の治療ガイドラインは迅速な凝固異常の補正を挙げ、ビタミンK投与と凝固因子の補充を挙げている。各国の医療事情により、凝固因子の補充は、PCCもしくは新鮮凍結血漿が投与されている⁴⁾。

PCCは、献血ヒト血漿を濃縮処理した凍結乾燥注射剤で、ワルファリン投与で合成阻害されるビタミンK依存性血液凝固因子を豊富に含み、注射用水で調製でき迅速にワルファリン作用を中和することができる。PCCのみでは、効果は一過性であり、ビタミンK投与併用の有効性が報告されている⁵⁾。その効果はPT-INR補正で確認する。その確認時期や投与量については、いくつか報告があるが^{6) 7)}、我々はYasakaらの報告に従い、まずPCC 500IU、ビタミンK 10mgを投与し、10分後にPT-INR再検し、補正後PT-INR 1.5以下を目標にPCC 500IU追加投与を行った⁵⁾。結果、投与前PT-INR 5.21以上の症例では、初回投与10分後PT-INRは1.66以上であったため追加投与を行った。投与効果について、血腫増大の有無では、追加投与の1例で血腫増大がみられたのみであった。増大した1例は、追加投与のタイミングが、初回投与の3時間後と遅く、その間に血腫が増大した可能性もある。追加投与が迅速に行われていれば、血腫増大はなかったのかもしれない。PCC投与量は、単回投与例では、6.9-13.9 IU/kg追加投与例では14.8-26.0 IU/kgであった。ワルファリン効果補正の投与量は、未だ確立したものは無いが、我々の報告は、YasakaらのPT-INRを目標とした投与量と同様であった⁵⁾。Yasakaらの報告も日本人を対象としたものであり、本邦におけるPCC投与量の一つも目安になると考える⁸⁾。

PCCの副作用は、アナフィラキシー症状のほか、凝固系亢進による血栓塞栓症やDICが挙げられているが、その報告はPCC適応症である血液凝固第Ⅸ因子欠乏症の出血傾向を抑制するために投与した症例から報告されている。危険因子として、肝疾患やアンチトロンビン欠乏、手術等に伴う大量投与が挙げられている⁹⁾。ワルファリン投与に伴う頭蓋内出血に対してPCC投与を行った症例における副作用報告は因果関係が明白な例は少ない¹⁰⁾。ワルファリン投与に伴った頭蓋内出血例で、新鮮凍結血漿投与例とPCC投与例で、投与後10日間の抗凝固薬中止期間の血栓塞栓症の発生は両群とも5%で、PCC投与例で血栓塞栓症発生率が高くなる報告はなかった¹¹⁾。第Ⅸ因子単独欠乏に対してPCCを投与する場合は、ワルファリン投与例の出血傾向のようにビタミンK依存凝固因子が低下した状態に比べて、PCC投与により、第Ⅸ因子以外は補充過多となり凝固線溶因子のアンバランスを引き起こしやすいのかもしれない。自験例では、1例で投与18日後に閉塞性動脈硬化症の悪化をみているが、PCC投与との直接の因果関係は不明であり、脳出血後の抗凝固療法中止との関連も考えられる。

PCC 投与例の転帰では、外因性出血例や来院時 NIHSS の低い症例で転帰良好であった。外因性症例は、出血による脳実質の直接障害を伴わないことが転帰良好に反映されているのかもしれない。一方、内因性脳出血例は、転帰不良が多かった。ワルファリン投与中の脳出血死亡率は50%超との報告もある¹²⁾。自験例では内因性脳出血例について、死亡率は12例中2例(16.7%)と、ワルファリン非投与群と差はないが、機能予後では不良例が多い。ワルファリン投与下の脳出血における PCC の有効性については、さらに検討を要する。

脳出血後のワルファリン再開は、6例で再開されていたが、再開時期については様々であり、一定しなかった。手術で止血処置を確認した1例では、翌日から投与を再開していた。Kazuらは、抗血栓薬非投与の脳出血例では20%で血腫の増大を認めているが、83%は発症6時間で、100%が24時間で停止するとしている¹³⁾。Kawamataらは、ワルファリンの関与した脳出血12例で、発症3日までにワルファリン投与を再開し、血腫増大や再出血を認めなかったとしている¹⁴⁾。

ワルファリン投与中の頭蓋内出血の急性期において、ワルファリン効果の急速な中和を目的に PCC とビタミンKを投与した。PTINR は投与後、急速に正常化し頭蓋内出血の増大は、多くの例でみられなかった。転帰・予後からみた PCC の有効性、投与のタイミング、抗凝固療法の再開については、さらなる検討を要すると考える。

文 献

- 1) Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy : current practices and unresolved questions. *Stroke* 2006 ; 37 : 256-262.
- 2) Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J et al. Warfarin, hematoma expansion and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004 ; 63 : 1059-1064.
- 3) Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 880-884.
- 4) Joseph B, Sander C, Edward F et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in Adult 2007 update. *Stroke* 2007 ; 38 : 2001-2023.
- 5) Yasaka M, Sakata T, Minematsu K et al. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thrombosis Research* 2003 ; 108 : 25-30.
- 6) Guidelines on oral anticoagulation : third edition. *British J Haematol* 1998 ; 101 : 374-387.
- 7) Ansell J, Hirsh J, Dalen J et al. Managing Oral Anticoagulant Therapy. *Chest* 2001 ; 119 : 22S-38S.
- 8) Yasaka M, Sakata T, Naritomi T et al. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thrombosis Research* 2004 ; 115 : 455-459.
- 9) Michael K. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thrombosis Research* 1999 ; 95 : S13-S17.
- 10) Lankiewicz MW, HAYS J, Friedman KD et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006 ; 4 : 967-970.
- 11) Joshua N.G, Jonathan L.H.S. Warfarin reversal in anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008 ; 9 : 277-283.
- 12) Sjöblom L, Hårdemark HG, Lindgren A et al. Management and prognostic features of intracranial hemorrhage during anticoagulant therapy : A Swedish multicenter study. *Stroke* 2001 ; 32 : 2567-2574.
- 13) Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H et al. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997 ; 28 : 2370-2375.
- 14) Kawamata T, Takeshita M, Kubo O et al. Management of intracranial hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Surg Neurol* 1995 ; 44 : 438-443.

Use of prothrombin complex concentrate for warfarin-associated intracranial hemorrhage

Hiroyuki Tamura, Mari Okajima, Toshinobu Yamagishi, Kouichi Yasaka, Ken Tsuboi, Toshifumi Fujiwara

Emergency Medicine, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan, 330-8503

Abstract

Clinical findings and effects on blood coagulation of prothrombin complex concentrate (PCC) and vitamin K administration during warfarin treatment of 17 patients (5 traumatic, 12 non-traumatic) with intracranial hemorrhagic complications were determined. The median (range) international normalized ratio (INR) at admission was 2.44 (1.81 - above 9.00) ; this decreased 10 minutes after PCC (500 or 1000IU) and vitamin K (10 or 20 mg) administration to 1.47 (1.05 - 1.90), persisting at 1.2 (1.06 - 1.67) 12-24 hours later. INR decreased abruptly after PCC and vitamin K administration. In one patient with cerebral subcortical hemorrhage, a hematoma enlarged after administration, and 3 patients with non-traumatic hemorrhage died (17.6%). Modified Rankin Scale values were as follows : 0 for 1 case, I for 3 cases, II for 1 case, IV for 6 cases, V for 3 cases and VI for 3 cases. The median NIH Stroke Scale (NIHSS) result was 12 (0-40). The Modified Rankin Scale at discharge was low for the traumatic patients and those having lower NIHSS results. PCC administration with vitamin K seems to be effective for rapidly correcting increased INR values in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage.

(Key words : warfarin, intracranial hemorrhage, prothrombin complex concentrates, INR)