

## 当院における DOAC 内服中患者の 頭蓋内出血発症例の検討

かな たに まさ ひろ<sup>1)</sup> おか もと えい すけ<sup>1)</sup> き まち たけ し<sup>2)</sup>  
金 谷 優 広<sup>1)</sup> 岡 本 栄 祐<sup>1)</sup> 来 海 壮 志<sup>2)</sup>  
なび か よう こ<sup>2)</sup> まつ い りゅう きち<sup>2)</sup> き たに みつ ひる<sup>2)</sup>  
並 河 瑤 子<sup>2)</sup> 松 井 龍 吉<sup>2)</sup> 木 谷 光 博<sup>2)</sup>

キーワード：DOAC，頭蓋内出血，脳出血，外傷，高血圧

### 要 旨

2012年1月から2016年12月の5年間に当院神経内科で経験した頭蓋内出血334例のうち、DOACを内服していた9例の臨床的特徴について検討した。8例(89%)は高血圧の既往があり、4例(44%)は頭部外傷によるものと考えられた。DOAC内服中患者では、特に高血圧や頭部外傷が頭蓋内出血の危険因子となることが示唆された。

### 背 景 ・ 目 的

DOAC (direct oral anticoagulant) は非弁膜症性心房細動における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制として現在広く用いられている。抗凝固薬による副作用の1つとして頭蓋内出血があるが、ダビガトランはRE-LY試験<sup>1)</sup>、リバーロキサバンはROCKET AF試験<sup>2)</sup>、アピキサバンはARISTOTLE試験<sup>3)</sup>、エドキサバンはENGAGE AF-TIMI 48試験<sup>4)</sup>それぞれにおいて、ワーファリンと比較し頭蓋内出血が優位に少ないことが証明されている。しかしながらDOAC内服中患者に頭蓋内出血を合併する場合があります。投与についてはいくつかの指標が必要とされている。

今回、我々は当院で経験したDOAC内服中患者の頭蓋内出血発症例の患者背景、危険因子を検討した。

### 対 象 ・ 方 法

2012年1月から2016年12月の5年間に当院神経内科で経験した頭蓋内出血は334例であり、そのうちDOACを内服していた9例について後ろ向き研究を行った。調査内容として、頭蓋内出血部位、DOACの種類、DOAC投与量、年齢、性別、BMI、既往歴(高血圧、糖尿病、脂質異常症、肝障害、CKD、脳卒中)、抗血小板剤併用の有無、NSAIDs併用の有無、来院時血圧、APTT、PT-INR、血清Cr、推算CCr(Cockcroft-Gault式で算出)、頭部MRIでの無症候性脳出血及び微小脳出血(以下microbleeds)の有無、出血量、出血量の増大の有無、CHADS2スコア、HAS-

Masahiro KANATANI et al.

1) 益田赤十字病院内科 2) 同 神経内科  
連絡先：〒698-8501 益田市乙吉町イ103-1  
益田赤十字病院内科

BLED スコア, mRS, 手術の有無, 院内死亡の有無, 頭部外傷の有無, 常用薬, 併存症などについて調査を行った。

## 結 果

### 1. 患者背景

(1) 症例総数, 年齢, 性別, BMI, 既往歴, 常用薬

対象となった症例は334例であり, うち DOAC を内服していたのは 9 例 (2.7%) であった。患者背景を表に示す。(表 1) 病名は急性硬膜下血腫が 2 例, 視床出血が 2 例, 小脳出血が 2 例, 被

殻出血が 1 例, 慢性硬膜下血腫が 1 例, 皮質下出血が 1 例であった。9 例の平均年齢は 77.0 ± 8.7 歳, 男性が 4 例 (44.4%), 女性が 5 例 (55.6%) であった。BMI の平均は 21.9 ± 2.1 であった。高血圧の既往があったのが 9 例中 8 例 (88.9%), 糖尿病の既往があったのが 3 例 (33.3%), 脂質異常症の既往があったのが 3 例 (33.3%) であった。抗血小板剤を併用していたのが 2 例 (22.2%) であり, NSAIDS を併用していたのは 1 例 (11.1%) であった。肝障害は全例でなかった。脳卒中の既往があったのは 3 例 (33.3%) であった。

表 1

病名	視床出血	脳室突破	急性硬膜下血腫	被殻出血	左視床出血	慢性硬膜下血腫	小脳出血	急性硬膜下血腫	脳皮質下出血	小脳出血
DOAC投与量	リバーロキサパン10mg	アピキサパン5mg	リバーロキサパン15mg	リバーロキサパン10mg	リバーロキサパン10mg	アピキサパン5mg	リバーロキサパン10mg	リバーロキサパン15mg	リバーロキサパン15mg	リバーロキサパン15mg
年齢(歳)	81	81	74	65	92	86	78	72	64	
性別	男	女	男	男	女	女	女	男	女	
BMI	不明	19.9	22.6	24.6	17.6	23.6	23.4	21.4	22.2	
高血圧	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	なし	
糖尿病	なし	あり	なし	なし	あり	なし	あり	なし	なし	
脂質異常症	なし	なし	なし	あり	あり	なし	なし	なし	あり	
肝障害	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
CKD	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	なし	なし	
脳卒中既往	なし	なし	あり	なし	あり	なし	なし	なし	あり	
抗血小板剤	なし	なし	なし	あり	あり	なし	なし	なし	なし	
NSAIDs	なし	なし	なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	
アルコール	不明	不明	不明	あり	不明	不明	あり	不明	不明	
タバコ	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	
来院時血圧(mmHg)	208/100	154/62	198/108	168/114	145/75	114/80	124/70	149/109	176/115	
APTT(秒)	33.4	27.9	35.9	30.8	26.6	32.2	27	33.3	21.9	
PT-INR	1.09	1.21	1.01	1.02	1.38	1.15	1.02	1.19	1.01	
Cr(mg/dl)	0.8	0.8	1	1	0.6	0.9	1	0.7	0.8	
cOr		37	55	78	35	35	40	67	82	
頭部MRI施行歴	なし	あり	あり	あり	なし	あり	あり	なし	あり	
MRIでのMBs		なし	なし	なし		なし	多数あり		あり	
出血量(ml)	脳室突破あり測定不能	27	4	2	6	3	11	78	23	
出血量の増大	なし	不明	あり(図1)	なし	あり(図2)	なし	なし	なし	あり(図3)	
CHADS <sub>2</sub>	2	3	3	1	6	3	3	2	2	
HAS-BLED	2	1	2	2	3	2	2	1	1	
mRS	5		6	4	5	2	1	2	3	
手術	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	
院内死亡	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
頭部外傷の有無	なし	不明だが疑われる	なし	なし	あり	なし	不明だが疑われる	あり	なし	
常用薬	リバーロキサパン アジサルタン アムロジピン	アピキサパン メチルジゴキシン ジルチアゼム スピロノラクトン テルミサルタン リナグリプチン ラベプラゾール ペブリジル ボグリボース グリメシリド エチゾラム	リバーロキサパン バルプロ酸 ファモチジン プレドニゾン エナラプリル	リバーロキサパン チクロピジン カルベジロール ファモチジン フレガバリン トラマドール リマプロスト アロプリノール ロスバスタチン ニコランジル 酸化マグネシウム	リバーロキサパン アスピリン シタグリプチン フロセミド メチルジゴキシン テルミサルタン アトルバスタチン リルマザホン ニトログリセリン インスリン グラリギン	アピキサパン セルロキシブ レバミピド センソノド リルマザホン アセトアミノフェン 酸化マグネシウム ピソプロロール エナラプリル アゾセミド ラベプラゾール	リバーロキサパン トリクロロメチアジド アロプリノール ラベプラゾール メチルジゴキシン イルベサルタン アムロジピン リナグリプチン	リバーロキサパン ジゴキシン ニルジピン	リバーロキサパン ベザフィブラート イコサセント酸	
併存症	高血圧 心房細動	拡張型心筋症 慢性心不全 心房頻拍 心房粗動 左心耳内血栓 糖尿病 認知症 高血圧	非小細胞肺癌 症候性てんかん 脳梗塞後遺症 (Trousseau症候群疑 い) 高血圧	慢性心房細動 未破裂脳動脈瘤クリッ ピング術後 冠動脈ステント留置術 後 高血圧 脂質異常症	陳旧性脳梗塞 右IC閉塞 うっ血性心不全 心房細動 心房細動 脂質異常症 甲状腺腫瘍切除術後 狭心症 腰椎症 高血圧	高血圧 うっ血性心不全 心房細動 慢性多形性疹 腰痛症 HCV抗体陽性	硬膜下血腫 糖尿病 糖尿病性腎症 高血圧 狭心症 心房細動 高尿酸血症 萎縮性胃炎 過形成性胃ポリープ	高血圧 心房細動 異型狭心症 異型ヘルニア術後	ラクナ梗塞後 脂質異常症 発作性心房細動 発作性心房粗動 発作性上室頻拍	

## (2) 来院時血圧, APTT, PT-INR

来院時収縮期血圧の平均は  $159.6 \pm 29.6$  mmHg, 拡張期血圧の平均は  $92.6 \pm 19.5$  mmHg であり, 来院時収縮期血圧が 140 mmHg 以上であったものは 9 例中 7 例 (77.8%) であった。APTT の平均は  $29.9 \pm 4.1$  秒, PT-INR の平均は  $1.12 \pm 0.12$  であった。

## (3) 腎機能

推算 CCr の平均は  $53 \pm 18.5$  であり, 30~49 であったのが 4 例, 50~69 であったのが 2 例, 70 以上が 2 例, 体重がわからず不明であったのが 1 例であった。

## (4) CHADS2 スコア, HAS-BLED スコア

CHADS2 スコアの平均は  $2.8 \pm 1.3$ , HAS-BLED スコアの平均は  $1.8 \pm 0.6$  であった。

## (5) 頭部 MRI での microbleeds

頭部 MRI が事前に施行されていたものは 9 例中 6 例 (66.7%) あり, そのうち microbleeds が認められていたものが 2 例 (33.3%) あった。うち 1 例は多数の microbleeds が認められていた。

## (6) 頭部外傷の有無

頭部外傷の既往があったものは 9 例中 4 例 (44.4%) であり, これは不明だが疑われたもの

が 2 例 (22.2%) を含む。その 2 例は急性硬膜下血腫症例であり, 本人が記憶していなかったが頭部外傷が疑われた例であった。

## 2. DOAC の種類と投与量

DOAC の内訳はリバーロキサバン 10 mg が 4 例 (44.4%), リバーロキサバン 15 mg が 3 例 (33.3%), アピキサバン 5 mg が 2 例 (22.2%) であった。推算 Ccr に対する DOAC の適正使用は 9 例中 7 例 (77.8%) であり, 推算 CCr78 でリバーロキサバン 10 mg の過小投与症例が 1 例認められた。1 例は体重が不明であり, 推算 CCr が不明であった。

## 3. 入院後の経過

入院後出血量の増大が 9 例中 3 例 (33.3%) で認められた。出血量の増大が認められた 3 例を図に示す。(図 1~3) また当院には脳外科の常勤医が不在のため 3 例が手術可能な近医に搬送となり, うち 2 例で血腫除去術が行われた。血腫除去術が行われた 2 例は急性硬膜下血腫と小脳出血であった。急性期の院内死亡例はなかった。退院時 mRS の平均は  $3.5 \pm 1.7$  であった。

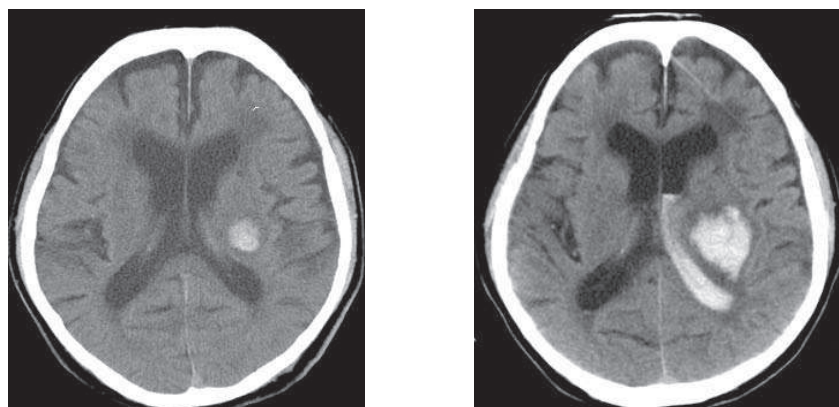


図 1. 74歳男性, 左被殻出血。左は入院時, 右は入院+2日目の頭部 CT。脳室内への穿破が認められた。

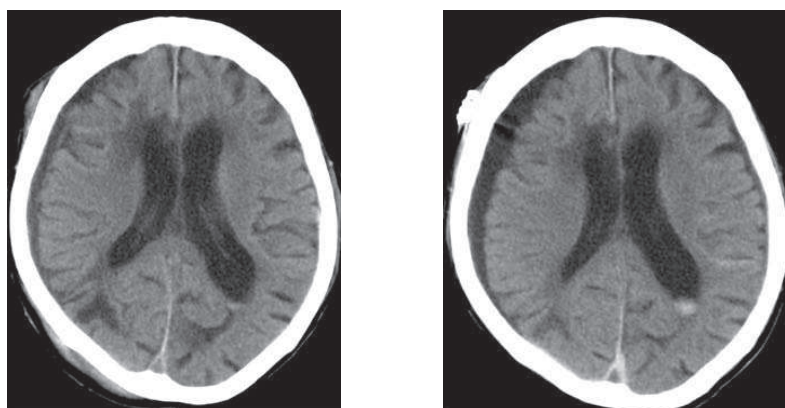


図2. 92歳女性, 慢性硬膜下血腫。左は入院時, 右は入院+3日目の頭部CT。右側硬膜下血腫の増大と左側側脳室口角部に血腫が認められた。

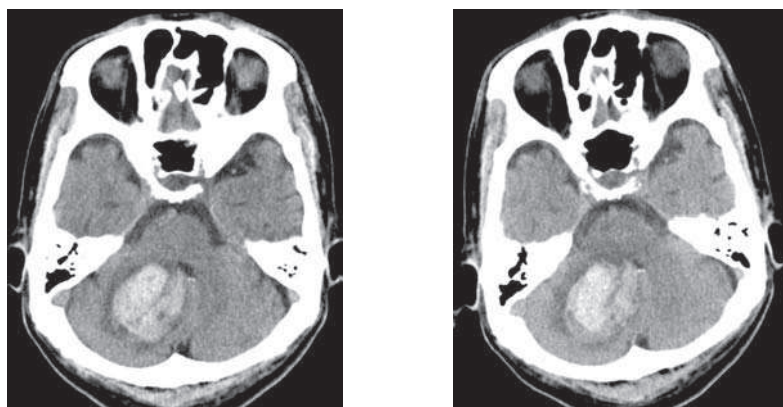


図3. 64歳女性, 小脳出血。左は来院時, 右は来院2時間後の頭部CT。わずかな血腫の増大あり, 第4脳室への圧排が認められる。同日近医脳外科へ搬送となり翌日開頭血腫除去術が施行された。

## 考 察

DOACはワーファリンに比べて脳卒中の発症率や頭蓋内出血のリスクが低く, また出血を起しても出血量の増大が少ないことが報告されており<sup>5)</sup>, 非弁膜症性心房細動患者の虚血性脳卒中予防にワーファリンよりもDOACが選択される機会が増えている。しかしながらDOAC内服中患者の頭蓋内出血は臨床的にしばしば遭遇することがあり, ワーファリンにおけるPT-INRのような指標がないため, その適切な投与量の決定が難しい場合も多い。そこで本研究では, 当院で経験

したDOAC内服中患者での頭蓋内出血症例の臨床的特徴を明らかにし, その危険因子について検討した。

まず患者背景の特徴の1つとして年齢が高い(77.0±8.7歳)ことが挙げられる。脳卒中データベース2015によると2009~2013年3月の出血性脳卒中の平均年齢は69.3歳である<sup>6)</sup>。当院が存在する益田市は平成29年3月時点で, 総人口に対する65歳以上の高齢者割合を示す高齢化率が36.2%の超高齢社会であり<sup>7)</sup>, それに影響していると思われる。

次に高血圧合併症例が多い(88.9%)ことが挙

げられる。脳卒中データバンク2015では出血性脳卒中において高血圧合併率は74.3%であり<sup>6)</sup>, Sajiらの多施設後ろ向きコホート研究では130例のDOAC関連頭蓋内出血のうち103例(79.2%)に高血圧を合併していた<sup>5)</sup>。したがって、高血圧はDOAC内服中においても頭蓋内出血の危険因子として考えられた。

今回経験した9例のうち4例(44.4%)は頭部外傷によるものであった。Sajiらの上記研究において130例のDOAC関連頭蓋内出血のうち硬膜下血腫は30例(23.0%)あり<sup>5)</sup>, またKomoriらのダビガトラン内服中患者の頭蓋内出血に関する後ろ向き研究では8例中5例(63%)に頭部外傷の既往があった<sup>8)</sup>。イダルシズマブはダビガトランの特異的中和剤として2016年11月より日本で発売されているが、このイダルシズマブが投与された130症例のうち53例(41%)は外的要因が示唆される出血時であった<sup>9)</sup>。これらのことから

DOAC内服中の頭蓋内出血の原因として、外傷に起因するものが多いことが示唆されており、本研究も同様の結果が得られている。当院の医療圏域は前述の通り超高齢社会であり、認知症の合併患者やフレイル状態にある患者が多い。今回経験した4例においても平均年齢80.8歳と高く、併存症も多かったことから、転倒のリスクが高かったことが考えられた。

## 結 論

今回我々が経験した9例のうち8例(89%)は高血圧の既往があり、4例(44%)は頭部外傷によるものと考えられた。DOAC内服中患者では、特に高血圧や頭部外傷が頭蓋内出血の危険因子となり得る。DOACを処方する場合、厳格な血圧管理に加え、転倒のリスクを評価することが望まれる。

## 文 献

- 1) 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 361: 1139-1151, 2009
- 2) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al, ROCKET AF Investigators, Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation: N Engl J Med 365: 883-891, 2011
- 3) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al, ARISTOTLE Committees and Investigators, Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: N Engl J Med 365: 981-992, 2011
- 4) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al; EN-GAGE AF-TIMI 48 Investigators, Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: N Engl J Med 369: 2093-2104, 2013
- 5) Saji N MD PhD, Kimura K MD PhD, Aoki J MD PhD et al: Multicenter retrospective cohort study in Japan, Intracranial hemorrhage caused by non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): Circ J 79: 1018-1023, 2015
- 6) Kobayashi S (2015): 脳卒中データバンク2015, 中山書店, 2015
- 7) 益田市における集落(自治会)の現状～高齢化率, 限界的集落, 危機的集落の調査結果～, 益田市政策企画局人口拡大課, 2017
- 8) Komori M MD, Yasaka M MD PhD, Kokuba K MD et al: Case series of eight patients, Intracranial hemorrhage during dabigatran treatment: Circ J, 78: 1335-1341, 2014
- 9) プリズバインド静注液 2.5 g 市販直後調査 最終報告, 2017