

5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

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)。
2. 血栓溶解療法に合併した脳出血に対しては、血栓溶解薬や抗血小板薬を速やかに中止し、フィブリノゲンなどの凝固因子の低下やPT、APTTの延長に対して血液製剤やプロタミンなどで補正をすることが勧められる(グレードC1)。外科的な血腫除去については、出血傾向の補正後に、機能予後を考慮して慎重に適応を検討する(グレードC1)。

●エビデンス

抗血小板薬使用による頭蓋内出血の危険性は、抗血小板薬(アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル)では0.2~0.3%/年であり¹⁾(Ia)、抗凝固療法(ワルファリン)では0.3~1.2%/年である^{2, 3)}(Ia)。しかし、非心原性脳梗塞の再発予防としての抗凝固療法では、心房細動由来の心原性脳塞栓症の場合と比較して脳出血の危険性が19倍高い⁴⁾(Ib)。非アスピリン性NSAIDsの使用は脳出血の発症に影響しないと報告されている⁵⁾(IIb)。脳塞栓症の早期再発(2週間以内)予防としてアスピリンを用いると、無症候性を含む脳出血が14.2%に生じ、低分子ヘパリンを用いると11.6%に起こるが、症候性脳出血の合併はそれぞれ1.8%、2.7%である⁶⁾(Ib)。血栓溶解療法に伴う脳出血の頻度は、心筋梗塞で0.5~1.1%、肺塞栓では1.6~1.9%⁷⁻¹⁰⁾(IIb)だが、脳梗塞での頻度は症候性脳出血が3.3~13%、無症候性出血を含めると12~58%と高率である¹¹⁻¹⁵⁾(Ib-III)。血栓溶解療法に伴う脳出血の危険因子は、高齢(65~75歳以上)、高血圧、糖尿病、低体重、脳血管障害の既往、MRI(拡散強調像)での広範囲脳虚血、脳アミロイドアンギオパチーの存在^{7, 9-11, 13, 16)}(Ib-IIb)である。

抗凝固薬療法中の脳出血発症に対する危険因子は、高血圧、抗凝固療法導入後早期、INR高値¹⁷⁾(IIb)、脳アミロイドアンギオパチーの存在¹⁸⁾(III)である。75歳以上の高齢心房細動患者でも60歳代と比較して抗凝固薬療法による脳出血の発症率に差はないが¹⁹⁾(IIb)、日本人の心房細動患者の脳梗塞二次予防においては、抗凝固療法の治療目標が低い群(INR:1.5~2.1)に比し、従来の設定群(2.2~3.5)では高齢者の脳出血の合併が有意に多かった²⁰⁾(Ib)。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%未満と報告されている²¹⁾(III)。一方、INRの補正が不十分(INR>1.35)な場合に再出血を3日以内に起こしやすく、補正後のヘパリン治療が不十分

(APTT<1.5倍)な場合に脳塞栓を生じやすいとの報告がある²²⁾(Ⅲ)。INRの迅速な補正に必要な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(乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体)が有効である^{23, 24)}(Ⅱa)。活性化第Ⅶ因子製剤(未承認)も新鮮凍結血漿より有効であると報告されている^{25, 26)}(Ⅱb)。

抗凝固療法中および血栓溶解療法で脳出血を合併した例の急性期死亡率はそれぞれ43～54%、33～60%と高率である^{7, 10, 12, 27, 28)}(Ⅱb-Ⅲ)。抗血小板療法も脳出血急性期の死亡や血腫増大に寄与する^{29, 30)}(Ⅲ)。クロピドグレルにアスピリンを併用すると、動脈硬化の危険因子の多い患者を対象とした研究ではアスピリン単独と比較しても脳出血の発症率に差はみられなかったが³¹⁾(Ⅱb)、虚血性脳血管障害の患者を対象とした場合にはクロピドグレル単剤と比較して脳出血の発症率が有意に1.9倍増加した³²⁾(Ⅱb)。アスピリンとワルファリンの併用では、脳出血の発症がワルファリン単独に比較して2.6～3.0倍に増加する³³⁾(Ⅱb)。抗血栓療法中の脳出血は、発症率は高くないもののしばしば致命的であることから、血圧を厳格にコントロールし、アスピリンとワルファリンの併用や虚血性脳血管障害の予防としてのアスピリンとクロピドグレルの併用には十分な適応の検討が必要であろう。

心筋梗塞への血栓溶解療法ではβ遮断薬の使用例は脳出血の合併が有意に少ない³⁴⁾(Ⅱb)。心筋梗塞への血栓溶解療法に合併した脳出血に対して外科的血腫除去を出血傾向の補正前に行うと、止血困難となる例が報告されているが³⁵⁾(Ⅲ)、非手術例と比較して機能的予後の改善は有意ではないものの30日後の生存率が高いとの報告もある²⁷⁾(Ⅱb)。

引用文献

- 1) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000 ; 31 : 1779-1784
- 2) Butler AC, Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 1998 ; 12 : 35-44
- 3) Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 893-900
- 4) Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia : patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 1999 ; 53 : 1319-1327
- 5) Johnsen SP, Pedersen L, Friis S, Blot WJ, McLaughlin JK, Olsen JH, et al. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hospitalization for intracerebral hemorrhage : a population-based case-control study. *Stroke* 2003 ; 34 : 387-391
- 6) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation : a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 1205-1210
- 7) Turi ZG, Goldberg S, Littlejohn JK, Vander Ark C, Shadoff N, Karlsberg R, et al. Dose-related efficacy and bleeding complications of double-chain tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. The Wellcome Tissue Plasminogen Activator Study Group. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 1009-1014
- 8) Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of

- Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995 ; 92 : 2811-2818
- 9) Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997 ; 134 : 69-72
 - 10) Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Barron HV, Breen T, Rundle AC, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 597-604
 - 11) Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, Sakaki S, Uraoka T. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* 1994 ; 25 : 298-303
 - 12) Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000 ; 283 : 1145-1150
 - 13) Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke : the PROACT II trial. *Neurology* 2001 ; 57 : 1603-1610
 - 14) Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grund M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice : the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002 ; 105 : 1679-1685
 - 15) Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator : prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 2002 ; 33 : 2047-2052
 - 16) Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, Leimberger JD, de Jaegere P, van Domburg R, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993 ; 342 : 1523-1528
 - 17) Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM* 2000 ; 93 : 513-521
 - 18) Rosand J, Hylek EM, O' Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy : a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000 ; 55 : 947-951
 - 19) Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2125-2128
 - 20) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000 ; 31 : 817-821
 - 21) Phan TG, Koh M, Wijdicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1710-1713
 - 22) Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S. Managing the therapeutic dilemma : patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol* 2000 ; 247 : 209-214
 - 23) Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992 ; 23 : 972-977
 - 24) Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal : the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 : 477-480

- 25) Roitberg B, Emechebe-Kennedy O, Amin-Hanjani S, Mucksavage J, Tesoro E. Human recombinant factor VII for emergency reversal of coagulopathy in neurosurgical patients : a retrospective comparative study. *Neurosurgery* 2005 ; 57 : 832-836
- 26) Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Kohrmann M, Juettler E, Wikner J, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy : comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006 ; 37 : 1465-1470
- 27) Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, Green CL, Gore JM, Weaver WD, et al. Neurosurgical evacuation of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : experience from the GUSTO-I trial. *Global Utilization of Streptokinase and tissue-plasminogen activator (tPA) for Occluded Coronary Arteries. Am Heart J* 1999 ; 138 : 493-499
- 28) Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlen M, Samuelsson M, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy : a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001 ; 32 : 2567-2574
- 29) Roquer J, Rodriguez Campello A, Gomis M, Ois A, Puente V, Munteis E. Previous antiplatelet therapy is an independent predictor of 30-day mortality after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2005 ; 252 : 412-416
- 30) Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S, et al. Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005 ; 65 : 1000-1004
- 31) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1706-1717
- 32) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 331-337
- 33) Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy : recent data and ideas. *Stroke* 2005 ; 36 : 1588-1593
- 34) Barron HV, Rundel AC, Gore JM, Gurwitz JH, Penney J. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction-2. *Am J Cardiol* 2000 ; 85 : 294-298
- 35) Kaufman HH, McAllister P, Taylor H, Schmidt S. Intracerebral hematoma related to thrombolysis for myocardial infarction. *Neurosurgery* 1993 ; 33 : 898-900