

Review

経口抗凝固療法に関連する二大合併症 (頭蓋内出血, 血栓症／血栓弁) の治療, 及び併発時の管理

中川 直美

広島市立広島市民病院循環器小児科

Treatment of Two Major Complications (Intracranial Hemorrhage and Thrombosis) Associated with Oral Anticoagulant Therapy and Management of Their Coincidence

Naomi Nakagawa

Department of Pediatric Cardiology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, Japan

Oral anticoagulant therapy (OAT) is associated with the following two complications: hemorrhagic complications caused by excessive coagulation and thrombotic complications caused by ineffective coagulation. Intracranial hemorrhage (ICH) is a severe complication of OAT, and the resulting mortality rate is $>50\%$. Therefore, early and complete reversal of OAT is necessary to improve patient prognosis.

Although the first choice for OAT reversal is fresh-frozen plasma (FFP), the proportions of vitamin K-dependent coagulation factors vary in each unit of FFP; therefore, the efficacy of this treatment is unpredictable. Furthermore, the duration for FFP-mediated OAT reversal is long, and a rapid infusion of sufficient volume of FFP may be associated with an increased risk of transfusion-associated circulatory overload. Prothrombin complex concentrates (PCCs) are effective for emergent cases. However, their use in Japan is an off-label indication in patients with OAT-associated ICH.

Prevention of thrombosis is essential during the reversal of OAT. After complete OAT reversal in patients with prosthetic heart valves who experience ICH, it is advisable to begin treatment with heparin and to reintroduce OAT 1–2 weeks later.

The cause of prosthetic heart valve obstruction as either a thrombus or a pannus should be differentiated to determine whether thrombolytic therapy should be introduced or not. Furthermore, in patients with a history of ICH who experience a thrombosed prosthetic valve, thrombolytic therapy is inadvisable.

Keywords: oral anticoagulation therapy, intracranial hemorrhage, mechanical prosthetic valve thrombosis, prothrombin international ratio, fresh-frozen plasma

Warfarin による経口抗凝固薬療法には、効果不足に起因する血栓性合併症と、効果過剰に起因する出血性合併症という双方のリスクが伴う。後者の中で特に重大な合併症である頭蓋内出血の死亡率は 50% を超える。予後改善には早急かつ完全な Warfarin 拮抗が必須である。新鮮凍結血漿が第一選択だが、Vitamin K 依存性凝固因子の含有量が製剤間で異なり必要量が一概に予測できない、拮抗に時間を要する、容量負荷が大きいという側面を有する。緊急時には血液凝固第 IX 因子複合体が有用だが、適応外使用である。Warfarin 拮抗の際には同時に血栓塞栓症の予防も念頭に置かなければならず、特に機械弁挿入患者では完全な止血を確認後、早期からヘパリンを併用し、発症 1–2 週間で Warfarin 再開を考慮する。また機械弁不全をみた場合、血栓溶解療法を行うか否かには血栓弁とパニヌスの鑑別が重要である。さらに頭蓋内出血既往例が血栓弁を生じた場合、血栓溶解療法は禁忌に準じると考えるべきである。

2015 年 6 月 17 日受付, 2015 年 11 月 16 日受理

著者連絡先: 〒730-8518 広島市中区基町 7-33 広島市立広島市民病院循環器小児科 中川直美

doi: 10.9794/jspccs.32.9

はじめに

Warfarinを用いた経口抗凝固薬療法 (OAT: oral anticoagulant therapy) は血栓形成の予防を目的に施行される。小児では OAT の対象となる人工機械弁挿入や心房性不整脈の有病率は高くないが、成人と同様に OAT 適応の重要な位置を占めている¹⁾。一方、小児循環器領域特有の対象としては Fontan 循環、Kawasaki 病後巨大瘤が挙げられ、Fontan 循環に関しては、OAT 適応患者の 20% を占めるという報告も見られる¹⁾。近年では手術技術や管理の向上により Fontan 型手術に到達する単心室患者が増加していることから、今後対象患者数が増加する可能性が考えられる。

OAT 施行患者においては、不完全な抗凝固による血栓症や人工機械弁の血栓弁は大きな合併症であるが、一方で出血性合併症も非常に大きな問題となる。中でも頭蓋内出血 (ICH: intracranial hemorrhage) は致命的になり得るため、発生時には適切かつ速やかに対処し、血腫の増大を最小限に抑えなければならない。またいったん ICH の止血に成功した後は、再出血させない安全性を図りつつ、本来の目的である血栓形成予防を再開していかなければならない。さらにこれらを同時に発症した際には凝固と抗凝固という、相反する作用要求を如何にコントロールするか熟考を迫られる。

ここでは OAT 施行中の ICH、血栓弁の管理と、ICH 後の OAT 再開、および ICH と血栓弁を併発した際の管理について考察する。

頭蓋内出血 (ICH)

我が国の 4000 例の成人を対象とした研究によると、ICH の発症率は抗血小板薬単独で 0.27%/年、抗血小板薬複数で 0.93%/年、Warfarin 療法で 0.62%/年、Warfarin と抗血小板薬併用で 0.94%/年であった。複数の抗血小板薬投与もしくは Warfarin と抗血小板薬の併用で有意にリスクが増大するとされている²⁾。この発症率はこれまでの欧米からの報告とほぼ同等で、成人での ICH 自然発症リスクは 0.1%/年であることを踏まえると、抗凝固療法下ではそのリスクが 8~10 倍に上ると考えられる³⁾。小児では OAT の対象者が成人に比して少ないため、成人のような大規模研究は困難であるが、複数の報告によると小児患者の OAT 関連 ICH の発症リスクは 0.63~1.46%/年となる⁴⁻⁶⁾。

Warfarin 内服中の ICH では、Prothrombin time

international normalized ratio (PT-INR) の延長と ICH の発症率に直接的な関連があるとする報告がある^{3,7,8)}。しかし一方で ICH の多くが目標値領域 (PT-INR 2.0-3.5) に管理されている状況下で生じていると指摘する報告もみられることから⁹⁻¹²⁾、PT-INR が適切に管理されている場合でも ICH のリスクを看過してはならない。

ICH 発症から 24~48 時間以内に危急的状況に陥る率は、Warfarin 投与群では 47% と、非投与群の 33% に比較して高かった³⁾。また ICH 発症後 3 ヶ月以内の死亡率は、Warfarin 投与群では 52% と、非投与群の 25.8% の 2 倍にのぼり¹³⁾、Warfarin 投与下の ICH は非常に重篤であることが示されている。発症後の血腫の増大が予後と強く関連するとされており^{9,11,14)}、血腫の増大が見られた率は、非投与群の 17% に対して Warfarin 投与群では 50% と非常に高かった⁹⁾。かつ Warfarin 投与群においては、血腫の増大と PT-INR の延長の程度に明らかな関連が見られること^{11,13,15,16)}、より早期に Warfarin が拮抗されていた例で血腫増大が少なかったこと¹⁴⁾ から、PT-INR 延長の程度が Warfarin 投与下で発症した ICH の予後に関連すると考えられる。したがって PT-INR を適正域に管理することは ICH を発症した際の予後を不良にしないためにも重要であり、かつ発症後の予後改善には、血腫を増大させないよう早急に PT-INR を 2.0 未満に低下させる¹³⁻¹⁵⁾ ことが必須である。また開頭手術は、PT-INR を 1.5 以下に低下させた後に施行すべきとされており⁹⁾、これを踏まえても早急な Warfarin 拮抗が不可欠である。Warfarin の半減期は 36 時間と長く、PT-INR が 5 以上であった場合、Warfarin の中止のみでは 1.5 まで低下するのに 3 日を要するため¹²⁾、早急な Warfarin 拮抗には積極的な介入が必須である。

以上は成人のデータを中心に述べられた見解である。小児においては、Warfarin 関連 ICH は各報告で 1, 2 例と非常に少ないため、成人のように予後不良因子を見出すことは困難である。また、小児の Warfarin 関連 ICH は硬膜下血腫がほとんどであり^{4-6,18,19)}、脳実質出血も多くみられる成人とは様相が異なる面もあると考えられる。しかしながら血腫増大が予後不良につながることで、Warfarin の拮抗が遅ければ血腫が増大することなどにおいて成人との差異があるとは考えにくく、成人と同様に早急かつ積極的介入を行うべきであろう。

Table 1 How to manage hemorrhagic complications. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in cardiovascular disease (JSC, 2009)

Class I
1. General emergency treatment for hemorrhagic complications.
2. Under warfarin control: Stop or decrease the administration of warfarin, depending on the severity (moderate to severe) of the hemorrhagic complication, followed by administration of Vitamin K.
3. Under heparin control: Stop or decrease the administration of heparin, depending on the severity of the hemorrhagic complication, followed by administration of protamine sulfate.
Class IIa
1. In cases of immediate warfarin reversal: administer fresh-frozen plasma (FFP) or prothrombin complex concentrate (PCC). Although PCC is more effective than FFP, this is an unlabeled indication.
2. Concomitant use of Vitamin K to avoid the rebound effect of warfarin that is reversed by PCC.
Class IIb
1. In cases with immediate reversal of the warfarin's effect: recombinant activated factor VII.

FFP: fresh-frozen plasma, JSC: Japanese Society of Cardiology, PCC: prothrombin complex concentrate.

Vitamin K

我が国の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」²⁰⁾では class I の治療になっているが (Table 1), 早くても 2~6 時間, 通常で 12~24 時間と作用に時間を要するため, 血腫の増大阻止に効果的でなく, 単独投与は適さない^{9, 14)}.

新鮮凍結血漿 (FFP: fresh frozen plasma)

我が国のガイドラインでは class IIa の治療に該当する (Table 1)²⁰⁾. FFP の単独投与でも, 2 時間以内にプロトロンビン製剤複合体 (PCC: prothrombin complex concentrate) 投与時と同様のレベルまで Warfarin が拮抗された症例では, 血腫の増大は PCC と同様に抑えられるが¹⁴⁾, 確実に Warfarin を拮抗するところまで十分量投与されることが必須である. FFP の投与量は発症時の PT-INR に応じて, Functional prothrombin complex の値を予測し目標値との差から体重あたりの量を計算する方法と, PT-INR $\leq$ 2.0 で 15 mL/kg, 2.0 以上で 15–30 mL/kg と設定する方法が提唱されている (Table 2)^{9, 16)}. しかしながら FFP では Vitamin K 依存性凝固因子の含有量が各製剤により大きく異なるため, FFP 投与後に PT-INR をどのレベルまで低下させられるかを一概に予測できないという側面を有しており³⁾, これらの計算方法によって割り出した投与量が十分量であるとは限らないということを認識しておく必要がある. 実際には投与終了時に PT-INR を再検し, 十分に低下していなければ速やかに追加することが必要である¹⁵⁾. また早急な Warfarin 拮抗のためには, 短時間で目標量の FFP を投与することが要求されるが, 十分量の FFP は必然的に容量が大きい. このため特に心負荷を基礎に有する患者や, 不安定な血行動態に陥っている患者などでは, 心

Table 2 How to choose the dose of PCC or FFP for urgent warfarin reversal: calculated or fixed dose^{13, 18)}

Calculated dose		
INR value	Estimated functional PC	
≥5	5%	
4.0–4.9	10%	
2.6–3.2	15%	
2.2–2.5	20%	
1.9–2.1	25%	
1.7–1.8	30%	
1.4–1.6	40%	
1.0–1.3	100%	
Fixed dose		
INR value	PCC dose (IU/kg)	FFP dose (mL/kg)
1.5–2.0	20	15
2.0–4.0	30–40	15–30
≥4.0	50	15–30

INR: international normalized ratio, FFP: fresh-frozen plasma, PC: prothrombin complex, PCC: prothrombin complex concentrate.

Calculation of the dose: IU of PCC or mL of FFP needed to be infused = (Target % of PC to be reached – current estimated % of PC) $\times$ body weight (kg).

Example: Present INR 4.5 corresponding to estimated functional PC 10%. Target INR 1.4 corresponding to estimated functional PC 40%. Body weight 70kg. IU needed to be infused = (40 – 10) $\times$ 70 = 2100 IU of PCC or 2800 mL of FFP.

Example: Present INR 4.5. Body weight 70kg. IU needed to be infused = 3500 IU of PCC or 1050–2100 mL of FF.

血管系への容量負荷による血行動態の悪化, 及びそれに起因する肺水腫などを招く恐れがあることに十分な注意を要する^{9, 16, 21)}.

プロトロンビン製剤複合体 (PCC)

即効性があり、10～15 分程度で効果が発現するため、Vitamin K や FFP より早急に Warfarin を拮抗することができる^{14,22)}。我が国のガイドラインでも乾燥ヒト血液凝固第 IX 因子複合体 (PCC と同等) (クリスマシン[®]) は class IIa の治療に該当し、FFP より有効であるとされている (Table 1)²⁰⁾。また欧米各国のガイドラインでも First choice の治療とされている (Table 3)。成人に対して 500 単位を投与すると、2.0-10 以上の PT-INR が 10 分以内に通常の正常範囲内まで低下される²⁰⁾。より確実を期すには 15 分後に PT-INR を再検し、不十分であれば追加する²²⁾。Warfarin 拮抗に要する容量は FFP に比して格段に少ないため (500 単位で 5mL)、心血管系への負荷を懸念する必要がほとんどなく、心不全を有する症例にとっては大きな利点となる²¹⁾。ただし PCC のみを投与した場合、いったん低下していた PT-INR は、凝固因子の半減期に応じて 12～24 時間後に再上昇する。これを抑制するために、Vitamin K の同時投与が勧められている^{9,20)}。しかしながら我が国では乾燥ヒト血液凝固第 IX 因子複合体の適応疾患は血液凝固第 IX 因子欠乏症のみであり、OAT に関連する ICH では適応外使用となる。かつ、血液製剤であり、投与後の血栓・塞栓症の発生を懸念する報告もあるため^{20,23,24)}、投与にあたっては十分な注意を要する。

また血液凝固第 IX 因子欠乏症の患者を診療していない施設では常備していない可能性もあるため、事前に施設内での備蓄状況を把握しておくことが望ましい。

遺伝子組み換え血液凝固第 VII 因子製剤 (rFVIIa: recombinant activated factor VII) (ノボセブン[®])

即効性があり、我が国のガイドラインでは class IIb の治療になっている²⁰⁾。投与量は 10-50 μ g/kg (0.01-0.05 mL/kg) で、容量負荷は PCC よりさらに少ない^{16,20)}。しかし、rFVIIa は Warfarin によって抑制された第 VII 因子のみを補充するものであり、他の凝固因子は補正されないため、rFVIIa により低下した PT-INR の値が、総凝固能をどれだけ正確に反映しているか定かではない¹⁶⁾点で注意を要する。また半減期は 2.5 時間と短く、PT-INR が早期に再上昇しやすいため、Vitamin K および FFP を併用するか、もしくは rFVIIa の反復投与が必要である¹⁶⁾。rFVIIa は血栓塞栓症発症リスク増大因子とはならないとする主張もあるが²¹⁾、一方で動脈性血栓塞栓症の発生率が上昇するという報告もあり^{25,26)}、かつ Food and Drug Administration (FDA) で認可されていないこと、さらには我が国では適応外使用 (適応は先天性血友病の一部、後天性血友病、グラツマン血小板無力症) となること、高価であることを踏まえて適否を判断することが必要であろう。

なお遺伝子組み換え血液凝固第 IX 因子 (ベネフィクス[®]) に関するエビデンスは出ていない。

血圧コントロール

成人領域では ICH 発症時にしばしば高血圧がみられ、予後に悪影響を与える可能性が指摘されている^{16,27)}。これに基づき American Heart Association (AHA) のガイドラインでは、自然発症の ICH に関して、①収縮期血圧>200 mmHg または平均血圧>150 mmHg では持続点滴による積極的な降圧、②収縮期血圧>180 mmHg または平均血圧>130 mmHg

Table 3 Summary of recommendations for oral anticoagulant therapy reversal from the main international scientific societies¹³⁾

Scientific society	First choice (always in association with intravenous vitamin K1)	Second choice	Levels of evidence	Grade of recommendation
AHA	PCC or FFP	/	IIa	B
ACCP	PCC or FFP or rFVIIa	/	I	C
BSH	PCC	FFP	III	B
ASTH	PCC+FFP	/	Expert consensus	/
ESO	PCC	FFP	IV	/
FCSA	PCC	FFP	Expert consensus	/
SIMTI	PCC	FFP	II	C+

ACCP: American College of Chest Physician, AHA: American Heart Association, ASTH: Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis, BSH: British Society of Hematology, ESO: European Stroke Organization, FCSA: Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and the Surveillance of Antithrombotic Therapies, FFP: fresh-frozen plasma, PCC: prothrombin complex concentrate, rFVIIa: recombinant activated factor VII, SIMTI: Italian Society of Transfusion Medicine.

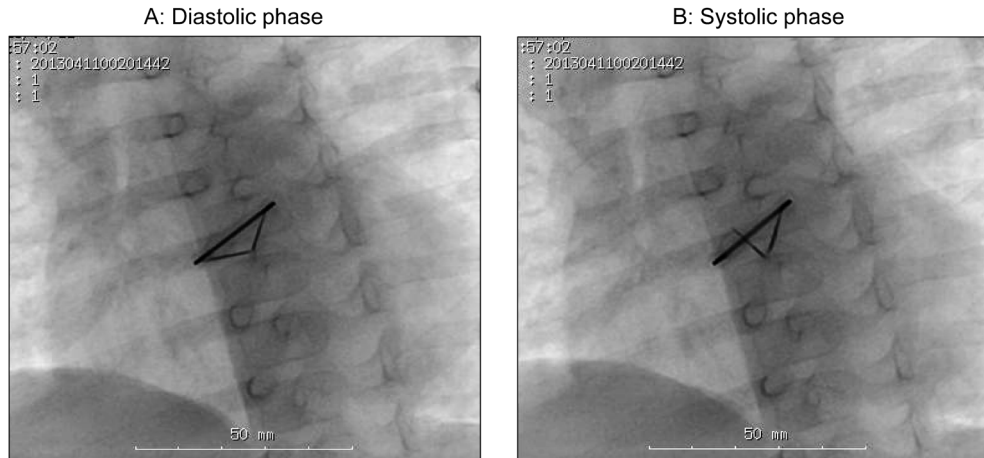


Fig. 1 Findings of the fluoroscopy

The fluoroscopy revealed a stuck prosthetic aortic valve with one leaflet completely immobile.

で頭蓋内圧上昇が疑われる場合には、頭蓋内圧をモニタリングし脳環流圧を $>60\text{--}80\text{ mmHg}$ に維持するよう降圧、③収縮期血圧 $>180\text{ mmHg}$ または平均血圧 $>130\text{ mmHg}$ で頭蓋内圧上昇がない場合には、平均血圧 110 mmHg もしくは収縮期／拡張期血圧 $160/90\text{ mmHg}$ を目標に緩徐に降圧することが提唱されている²⁸⁾。我が国のガイドラインでも収縮期血圧 $>180\text{ mmHg}$ 、平均血圧 $>130\text{ mmHg}$ のいずれかが20分以上続く場合、降圧が勧められている²⁹⁾。いずれも成人を対象としたガイドラインであり、小児に関する明確な指針はない。小児では成人と異なり高血圧そのものがICH発症のリスク因子には挙げられていないが²⁸⁾、ICH発症時には高血圧を呈する症例が存在することが指摘されており^{18,30)}、明らかな高血圧を認める場合には降圧を考慮すべきと考えられる。

肝機能障害

肝機能障害、特に肝硬変がある場合、それに起因する血液凝固因子低下を呈していることがあり、ICHの際に頭蓋内血腫増大のリスク因子になり得るとの指摘がある^{31,32)}。この場合、より積極的なWarfarin拮抗が必要になる。循環器小児科領域のOAT対象疾患で、肝機能障害が問題になる疾患としてはFontan循環が代表的であるが、Fontan循環に見られる血液凝固能異常は血小板機能亢進、プロトロンビン活性亢進、フィブリン溶解低下などによる血栓形成促進が報告されている³³⁾。すなわち凝固作用低下よりむしろ凝固作用亢進が問題視される状態であり、これまでのところではFontan循環がICHの増悪因子になるとの指摘は見られない。

血栓弁

人工機械弁置換術後の血栓弁発症リスクは、術後1年以内が最も高く、弁位にかかわらず13%にのぼり³⁴⁾、決して低い数字ではない。

体格の小さい幼小児に対して機械弁置換を施行する場合、その後の成長により弁輪径は必然的に相対的狭小化をきたすため、手術時には可能な限り大きい径の機械弁を挿入することが想定される。先天性心疾患で、小児期に大動脈弁位への機械弁置換の対象となる疾患としては、重症大動脈弁狭窄症に加えて総動脈幹症が考えられるが、総動脈幹症では、大動脈弁として機能する弁輪の径が、正常の大動脈弁輪径より大きい。これは先述の成長の要素を考えるとときには有利に思われる点であるが、機械弁では体格に対する弁輪径が大きいほど通過血流速度が遅くなり、血栓弁もしくは血栓症の頻度は高くなることが指摘されている^{35,36)}。かつ、総動脈幹症では大動脈弁位が両心室にまたがる形態となり、左心室からの血流の方向が複雑で、それにより弁葉の開きが悪くなる可能性があり、これも血栓弁のリスクを増加させる一因となり得る。したがって総動脈幹症に対して大動脈弁位に機械弁を挿入した小児においては、血栓弁により注意を払う必要があると考えられる (Fig. 1)。

人工弁機能不全が生じた場合、原因はパンヌス形成、血栓形成、パンヌスと血栓の混在が考えられるが、このうちOATが不適切であったことによる血栓弁が人工弁機能不全の主因を占めることから³⁴⁾、適切なOATが重要であることは言うまでもない。しかしながら現実には適切なOATを行っていたにもかかわらず血栓症・血栓弁を起こすことがある。血栓弁既往患者群では正常対象群に比して血小板の機能亢進が

有意に認められたことから、血栓弁既往患者では抗血小板薬の併用を勧める報告もある³⁷⁾。我が国のガイドラインではPT-INR 2.0-3.0のWarfarin管理、およびAspirinまたはdipyridamoleの併用が勧められている(class II)²⁰⁾。

人工弁機能不全の原因が血栓形成である場合には、血栓溶解療法もしくは手術が適応となるが、パンヌス形成の場合には血栓溶解療法は全く無効であり、かつ血栓溶解療法に伴う重症出血が17~25%^{38,39)}にのぼることを考慮すると、血栓溶解療法を行うか否かの判断にはこれらの鑑別が重要である。発症前の抗凝固療法が不適切であった場合、弁挿入から短期間で発症した場合、狭窄による症状を有する場合には血栓が原因であることが多いとされている⁴⁰⁾。また、血栓弁の患者で血中Fibrinogenレベルが有意に高かったことが指摘されており、この点も人工弁機能不全の原因が血栓形成可否かを判断するうえで役に立つ指標になり得る⁴¹⁾。一方パンヌスは機械弁のリングの上流側に線維性組織が増殖することによって形成されるため、血流の障害は生じても弁葉の開放に影響を与えない。つまり弁葉の開放制限があれば血栓の存在を疑う必要がある⁴⁰⁾。

左心系の機械弁で血栓弁を生じた際、手術介入と血栓溶解療法のいずれが優れているかに関しては、これまでのところ無作為試験は行われておらず、一定の結論は出ていない⁴²⁾。血栓弁解除の成功率は血栓溶解療法の約70~80%に対し、開心手術ではほぼ全例と、手術の方が明らかに成功率が高く、十分な機械弁の手術経験を持つ施設においては、緊急手術の成績は速やかな血栓溶解療法に引けを取らないとする意見がある⁴²⁾。しかしながら死亡率も開心手術の方が約2倍高いことから、手術のハイリスク患者には血栓溶解療法の導入を勧める向きも見られる³⁴⁾。

機械弁挿入患者におけるICHの管理

ICHにおいては前述の通り、早急なWarfarin中止および拮抗が必須であるが、Warfarin中止中に懸念される重大な合併症が血栓塞栓症、血栓弁であり、これを避ける管理も同時に要求される。Warfarin中止と積極的な拮抗に関連する短期的な血栓塞栓症リスクに関しては、その発生率が0~7%で^{16,43,44)}、成人でのOATに関連しないICHの脳梗塞発生率2~7%と有意差はないという報告がある⁴³⁾。しかしながら機械弁挿入の小児患者においては、OATを行わない場合の血栓塞栓症発生リスク5.7~27.3%/年に対し、OAT下では0~5.3%/年であることから、OAT非施

行での血栓弁、血栓症のリスク増大は看過できないと考えられる⁴⁵⁾。成人では、総合的に見て早期にヘパリン導入を勧める意見が多い。Bertrumらは、いったん止血に成功した後はOAT再開で再出血を来すことがなかったが、OAT中止中のヘパリンコントロールが不十分であった症例で血栓塞栓症を認めたことから、いったんWarfarinが拮抗されたのちには十分なヘパリン化、すなわちAPTTを基礎値の1.5~2倍に延長させることが必要であるとしている⁴⁶⁾。Butlerらは平均3日でヘパリンコントロールを開始し⁴⁷⁾、LekerらはPT-INRが1.5を下回った時点で、可及的速やかにAPTTを基礎値の1.5に延長させるようヘパリンコントロールを開始すべきとしている⁴⁸⁾。ただし、heparin-induced thrombocytopenia (HIT)を発症し、これにより新規の血栓弁を生じた報告も見られることから⁴⁹⁾、ヘパリンコントロールに際しては十分な注意が必要である。HITの発生は未分化ヘパリン投与例の約3%に見られ、特に心臓手術、整形外科手術例での発症が多い^{50,51)}。一方、低分子ヘパリンではHITの発症が0.2~0.3%と有意に低く^{50,51)}、海外では機械弁挿入後患者に対するWarfarin Bridgingとしての低分子ヘパリンの有用性も示されている⁵²⁾。また、機械弁挿入の小児における周術期管理に関する91施設の調査によると、「入院下で未分化ヘパリンを投与する」とした施設と、「外来で低分子ヘパリンを投与する」とした施設はほぼ半数ずつを占めていた⁵³⁾。ただし我が国ではいずれの低分子ヘパリンも、機械弁における血栓塞栓症の予防は適応外使用となる。

長期的にみて、ICH既往患者にOATを再開すべきか否かに関する明確な指針はこれまでのところ示されていない。しかしながら成人ではOAT中止による血栓塞栓症リスクは非弁性心房細動患者に比して、機械弁挿入患者では明らかに高いため、機械弁挿入患者ではOATを再開することの有益性はICH再発リスクを上回るとされ^{11,16)}、目下のところいつ再開すべきかが論点となっている⁵⁴⁾。早期の再開を勧める意見はKawamataらによるもので、27例中12例(うち9例は開頭術後)に対して中止から3日以内にOATを再開したところ、再出血を1/12例、血栓塞栓症を1/12例に認め、3日後からの再開が可能であるとしている⁵⁵⁾。続いて1週間以内とするもの^{46,47)}、1~2週間とするもの^{44,56,57)}、2~3週間以上とするもの^{58,59)}など、多岐にわたっているが、これらの報告の総覧に基づくと、ICHに対する早急な介入によりICHが十分制御されているという前提のもとで、1~2週間の

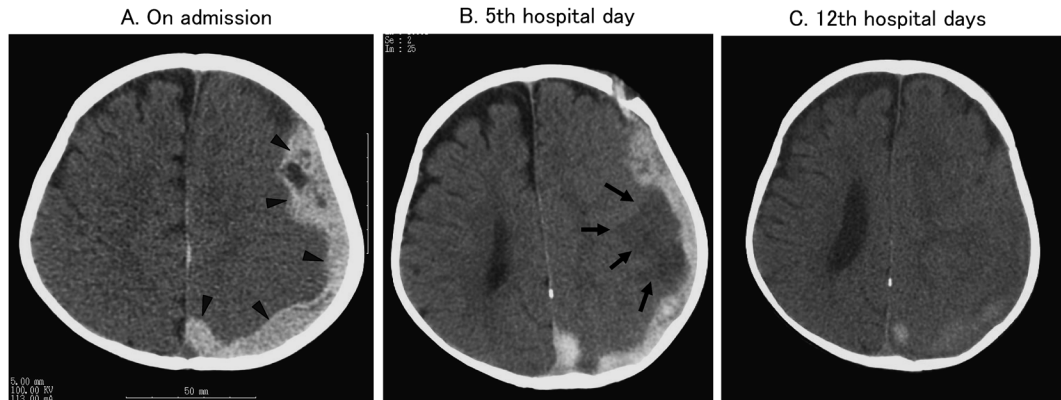


Fig. 2 Head CT

A: Subdural hematoma (▼). Mild midline shift and disappearance of the sulcus were observed. B: Although subdural hematoma diminished, a new cerebral infarction was found (↓). C: The subdural hematoma was almost completely absorbed.

中止後、再開を考慮することが妥当であるとされている^{3, 16, 54)}。なお、小児例ではヘパリンコントロールから Warfarin を導入する場合には、ヘパリンなしで導入する場合に比較して目標 PT-INR 値に達するまでの時間を要するとする報告もあるため¹⁹⁾ 留意を要する。

また、ICH 既往患者に対して OAT と Aspirin もしくは他の抗血小板薬を併用するか否かに関しては、ICH 再発を増大させる傾向にあり、一律に行うべきではないという見解がある^{16, 60)}。血栓弁既往など、血栓塞栓症のハイリスク患者に限って導入するなどの配慮が必要であろう。

ICH を有する患者の血栓弁管理

血栓弁に対する血栓溶解療法に関して、ICH 既往患者に対する明らかなガイドラインはない。しかし我が国の急性冠症候群に関するガイドラインでは、ICH の既往（時期を問わず）は血栓溶解療法の絶対的禁忌／除外となっていることを考慮すると⁶¹⁾、血栓弁に関しても ICH 既往例に対する血栓溶解療法は適当でないと考えることが妥当であろう。この場合、血栓弁が臨床的に血行動態に影響を及ぼしている症例では必然的に開心手術が要求される。開心手術では体外循環に伴う全身の積極的ヘパリン化が不可欠であるため、ICH 後、どのくらいの期間をおくことが必要かが問題となる。AHA をはじめとした大規模グループのガイドラインによると、感染性心内膜炎に ICH を合併した症例における体外循環下手術については、2 週間以上の待機期間を設けることが薦められている⁶²⁾。一方で、出血性脳梗塞の発症後 6 日で体外循環下手術を施行し、ICH の拡大をきたさなかった報告もある⁶³⁾。当然のことながら ICH に対しては待機期間が

長い方が安全であるが、最終的には循環動態が待機可能な状態であるか否かを含めて決定する必要がある。

自験例の提示

1 歳 3 か月、男児。総動脈幹 (A2)、総動脈幹弁逆流 $>3/4$ 、総動脈幹弁狭窄 $=3.5\text{ m/s}$ の診断に対し日齢 5 に両側肺動脈絞扼術、月齢 6 に心内修復術（大動脈弁置換；SJM#17, Rastelli 手術）を施行された。月齢 9 に人工弁不全（一葉閉鎖位固定、一葉半開放）を来し血栓溶解療法を行ったが効果不十分で、血栓及びパンヌス除去術を施行された。以後 Warfarin と Aspirin を併用し、PT-INR 2.5–3.0 で管理していた。

入院の 10 日前に 3 回の嘔吐が出現したが神経学的異常所見なく、Domperidone 投与で速やかに改善した。入院前日の朝から活気低下、夜間に 38.5°C の発熱を呈し、嘔吐、機嫌不良も出現した。頭部 CT 検査 (Fig. 2(A)) で左大脳半球表面に広範な硬膜下血腫を認めた。体表面に明らかな痣や外傷はなく、栄養状態は良好、皮膚の清潔も保たれ虐待は否定された。同時に機械弁開放／閉鎖音の減弱を認め、人工弁透視検査 (Fig. 1) を施行したところ一葉が閉鎖位で固定していた。心臓超音波検査では、大動脈弁通過血流速度 2.8 m/s と、発症前の $2.1\sim2.5\text{ m/s}$ より若干加速していたが、心機能は良好で心不全も来していなかった。PT-INR は 5.08 と顕著に延長していたため、FFP (90 mL:10 mL/kg)、Vitamin K2 (4 mg) を投与し PT-INR は 8 時間後に 2.01 に低下、さらに FFP (90 mL:10 mL/kg) を追加し 24 時間後に 1.25 まで低下した。入院 2 日目の頭部 CT では血腫の増大は見ら

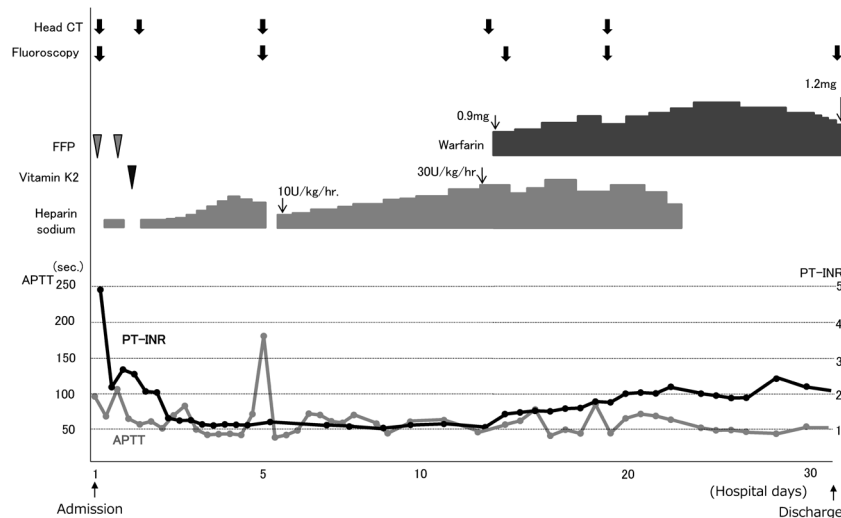


Fig. 3 Clinical course

れなかった。この間、APTT 70sec.を目標に未分化Heparinを持続投与した。入院5日目、頭部CTで血腫は吸収、縮小したが左中大脳動脈領域に梗塞像が出現した (Fig. 2(B))。右握力は僅かに低下していたが他の麻痺や痙攣は認めなかった。入院12日目の頭部CT (Fig. 2(C))で血腫はほぼ吸収されていることを確認し、PT-INR2.0を目標にWarfarin内服を再開した (Fig. 3)。人工機械弁の一葉完全開放、一葉閉鎖位固定の状況には変化がなかったため待機的再手術の方針とし、ICH発症4か月後に再弁置換術を施行した。ICHの再発は認めず、右握力は発症前と同等に改善し、他の麻痺、痙攣を含む神経学的後遺症も認めていない。

本症例では、ICH診断時に同時に血栓弁も発症していたため、Warfarin拮抗を開始した後、早期よりHeparin持続投与を併用した。脳実質内出血に比較し脳実質への影響が低い硬膜下血腫であったという要素もあったため早期から投与し、幸い血腫の増大は見られなかった。しかしながらこの治療方針は血腫増大を招く恐れを含んでいたことは否めず、Warfarin拮抗後にCTを再検し、血腫の増大がないことを確認してから再開すべきとも考えられた。

おわりに

OATには血栓性合併症のリスクを伴う一方で、ICHをはじめとした生命の危機につながる出血性合併症を生じる可能性が必ず付随する。

米国では、広範な臨床的エビデンスに基づいたOATを行うことにより、これらのリスクを低減させ

効果的にOATを施行する目的で、The Joint CommissionによりNational Patient Safety Goal for anticoagulation (NPSG)が提言された⁶⁴⁾。これは、Warfarin導入前の患者状態(栄養状態、基礎の凝固能など)評価および患者教育、Warfarin投与中の効果評価法、Warfarin投与量のアルゴリズム、Warfarin中止中のHeparin投与法などを標準化し、安全なOATを施行するための提言で、成人領域では広く受け入れられている。小児では体格が小さいために治療有効域が狭く、薬剤や食事の相互作用を大きく受けやすく、OATの至適コントロールが成人よりも難しいとされている。それ故に本来は小児にこそNPSGのように系統だったプログラムが必要であると考えられ、小児においてコントロールを標準化するための調査や⁶⁵⁾、それらのデータに基づいた自動解析法の確立も試みられている⁶⁶⁾。しかしながら現在までのところデータ集積が少なく、米国においてもまだ個々の施設で独自に行われているのが現状である¹⁾。有効かつ安全なOATを継続するためには、小児における大規模な検討が望まれるところである。

引用文献

- 1) Murray JM, Hellinger A, Dionne R, et al: Utility of a dedicated pediatric cardiac anticoagulation program: The Boston children's hospital experience. *Pediatr Cardiol* 2015; **36**: 842-850
- 2) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al: Dual Antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: A prospective, multi-center observational study. *Stroke* 2008; **39**: 1740-1745
- 3) Thompson A: Management of intracranial bleeding in an-

- ticoagulated patients. *Br J Med* 2009; **70**: 336–339
- 4) Tait RC, Ladusans EJ, El-Metaal M, et al: Oral anticoagulation in pediatric patients: Dose requirements and complications. *Arch Dis Child* 1996; **74**: 228–231
 - 5) Streif BW, Andrew M, Marzinotto V, et al: Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective Cohort study of 319 patients. *Blood* 1999; **94**: 3007–3014
 - 6) Massiocotte P, Marzinotto V, Vegh P, et al: Home monitoring of warfarin therapy in children with a whole blood prothrombin time monitor. *J Pediatr* 1995; **127**: 389–394
 - 7) Hart RG, Boop BS, Anderson DC: Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: Facts and hypotheses. *Stroke* 1995; **26**: 1471–1477
 - 8) Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al: Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: How well do randomized trials translate into clinic practice? *JAMA* 2003; **280**: 2685–2692
 - 9) Masotti L, Napoli MD, Godoy DA, et al: The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Int J Stroke* 2011; **6**: 228–240
 - 10) Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, et al: Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: A Swedish multicenter study. *Stroke* 2001; **32**: 2567–2574
 - 11) Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, et al: Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003; **34**: 1710–171
 - 12) Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al: Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1019–1026
 - 13) Rosando J, Eckman MH, Knudsen KA, et al: The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracranial hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 880–884
 - 14) Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, et al: Haematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulation therapy. *Stroke* 2006; **37**: 1465–1470
 - 15) Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, et al: Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2003; **89**: 278–283
 - 16) Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al: Treatment of warfarin-associated intracranial hemorrhage: Literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007; **82**: 82–92
 - 17) 河田幸波：経口抗凝固療法中の頭蓋内出血の治療。脳卒中の外科 2003; **31**: 54–60
 - 18) Lo WD, Lee J, Rusin J, et al: Intracranial hemorrhage in children. *Arch Neurol* 2008; **65**: 1629–1633
 - 19) Lowry AW, Moffett BS, Moodie D, et al: Warfarin anticoagulation after congenital heart surgery at a large children's hospital. *Pediatr Cardiol* 2012; **33**: 1377–1382
 - 20) 2008 年度合同研究班 (班長：堀 正二)：循環器病の診断と治療に関するガイドライン：循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版) <http://www.jsts.gr.jp/guideline/contents00.pdf>
 - 21) Robinson MT, Rabinstein AA, Meschia JF, et al: Safety of recombinant activated factor VII in patients with warfarin-associated hemorrhages of the central nervous system. *Stroke* 2010; **41**: 1459–1463
 - 22) 吉田雄樹, 大間々真一, 柊一 毅, ほか：ワルファリン内服中の脳出血患者における急性期血腫増大と血液凝固第 IX 因子複合体投与の効果。The Mt.Fuji Workshop on CVD 2010; **28**: 88–91
 - 23) Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG: Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992; **23**: 972–977
 - 24) Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, et al: Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: A task force summary. *Thromb Res* 1999; **95** Suppl 1: S3–S6
 - 25) Levi M, Levy JH, Anderson HF, et al: Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1791–1800
 - 26) Mayer SA, Burn NC, Begtrup K, et al: Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2127–2137
 - 27) Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al: Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracranial hemorrhage. *JAMA* 2015; **313**: 824–836
 - 28) Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, et al: Guidelines for the management of spontaneous intravenous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; **30**: 905–915
 - 29) 脳卒中合同ガイドライン委員会 (委員長：篠原幸人)：1. 脳梗塞急性期 1-1. 血栓溶解療法 (静脈内投与)。脳卒中ガイドライン 2009; 48–50 (ア) <http://www.jsts.gr.jp/guideline/contents00.pdf>
 - 30) Al-Jarallah A, Al-Rifai MT, Riela AR, et al: Nontraumatic brain hemorrhage in children: Etiology and presentation. *J Child Neurol* 2000; **15**: 284–289
 - 31) Fujii Y, Takeuchi S, Tanaka R, et al: Liver dysfunction in spontaneous intracranial hemorrhage. *Neurosurg* 1994; **35**: 592–596
 - 32) Niizuma H, Suzuki J, Yonemitsu T, et al: Spontaneous intracerebral hemorrhage and liver dysfunction. *Stroke* 1988; **19**: 852–856
 - 33) Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojnarowska O, et al: Abnormalities in blood coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in adult patients after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **147**: 1284–1290
 - 34) Charokopos N, Antonitsis P, Artemiou P, et al: Acute mechanical prosthetic valve thrombosis after initiating oral anticoagulation therapy. Is bridging anticoagulation with heparin required? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; **9**: 685–687
 - 35) Tirilomis T: Acute thrombosis of mechanical bi-leaflet aortic valve prosthesis. *J Cardiovasc Dis Res* 2012; **3**: 228–230
 - 36) Fernandez J, Laub GW, Adikins MS: Early and late-phase events after valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis in 1200 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; **107**: 394–406
 - 37) Bouganim T, Shapira Y, Sagie A, et al: Platelet reactivity in patients with a history of obstructive prosthetic valve thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; **103**: 1760–1763
 - 38) Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al: Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis a single-center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol* 2003; **4**: 653–658
 - 39) Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, et al: Prosthetic Valve Thrombolysis-Role of Transesophageal Echocardiography (PRO-TEE) Registry Investigators: Transesophageal echo-

- cardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: Result of the international PRO-TEE registry. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 77–84
- 40) Tanis W, Habets J, Brink RBA, et al: Differentiation of thrombus from pannus as the cause of acquired mechanical prosthetic heart valve obstruction by non-invasive imaging: A review of the literature. *Eur Heart J* 2014; **15**: 119–129
 - 41) Aykan AC, Gokdeniz T, Gunduz S, et al: Value of serum fibrinogen levels in the assessment of mechanical prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis* 2014; **23**: 222–227
 - 42) Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, et al: Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J* 2013; **34**: 1557–1566
 - 43) Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L, et al: Risk of thromboembolism following acute intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; **10**: 28–34
 - 44) Phan TG, Koh M, Wijidicks EF: Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thrombotic risk. *Arch Neurol* 2000; **57**: 1710–1713
 - 45) Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al: Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2004; **126** Suppl: S645–S687
 - 46) Bertram M, Bonsant M, Hacke W, et al: Managing the therapeutic dilemma: Patients with spontaneous intracranial hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol* 2000; **247**: 109–214
 - 47) Butler AC, Tait RC: Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: A 2-year follow-up. *Br J Haematol* 1998; **103**: 1064–1066
 - 48) Leker RR, Abramsky O: Early anticoagulation in patients with prosthetic heart valves and intracerebral hematoma. *Neurol (Tokyo)* 1998; **50**: 1489–1491
 - 49) Higa T, Okura H, Tanemoto K, et al: Prosthetic valve thrombosis caused by heparin-induced thrombocytopenia thrombosis during pregnancy. *Circ J* 2014; **78**: 1004–1005
 - 50) Girolami B, Prandinii P, Stefani PM, et al: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: A prospective cohort study. *Blood* 2003; **101**: 2955–2959
 - 51) Martel N, Lee J, Wells PS: Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: A meta-analysis. *Blood* 2005; **106**: 2710–2715
 - 52) Fanikos J, Tsilimingras K, Kucher N, et al: Comparison of efficacy, safety, and cost of low-molecular-weight heparin with continuous-infusion unfractionated heparin for initiation of anticoagulation after mechanical prosthetic valve implantation. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 247–250
 - 53) Nguyen N, Sharathkumar A: Current perioperative anticoagulation practices in children with prosthetic mechanical heart valves. *Congenit Heart Dis* 2015; **10**: E210–E215
 - 54) Chandra D, Gupta A, Grover V, et al: When should you restart anticoagulation in patients who suffer an intracranial bleed who also have a prosthetic valve? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; **16**: 520–524
 - 55) Kawamata T, Takeshita M, Kubo O, et al: Management of intracranial hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Surg Neurol* 1995; **44**: 438–443
 - 56) Wijidicks EFM, Schievink WI, Brown RD, et al: The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. *Neurosurg* 1998; **42**: 769–773
 - 57) Punthakee X, Doobay J, Anand SS: Oral-anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Thromb Res* 2002; **108**: 31–36
 - 58) Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, et al: How safely and how long can Warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest* 2001; **119**: 478–484
 - 59) Babikian VL, Kase CS, Pessin MS, et al: Resumption of anticoagulation after intracranial bleeding in patients with prosthetic heart valves. *Stroke* 1988; **19**: 407–408
 - 60) Hart RG, Benabente O, Pearce LA, et al: Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999; **9**: 215–217
 - 61) 2012 年度合同研究班 (班長: 木村一雄): 循環器病の診断と治療に関するガイドライン: ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013 年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf
 - 62) Baddour LM, Wilson CW, Bayer AS, et al: AHA scientific statement. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, and councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association. *Circulation* 2005; **111**: e394–e433
 - 63) 朴 昌禧, 武田崇秀, 坂口仁寿: 出血性脳梗塞を合併した三尖弁感染性心内膜炎に対する弁置換術. *胸部外科* 2014; **67**: 211–214
 - 64) The Joint Commission: National Patient Safety Goals Effective January 1, 2014. <http://www.visimobile.com/wp-content/uploads/2014/05/2014-National-Patient-Safety-Goals.pdf>
 - 65) Jones S, Newall F, Manias E, et al: Assessing outcome measures of oral anticoagulation management in children. *Thromb Res* 2011; **127**: 75–80
 - 66) Mahle WT, Simpson SA, Fye P, et al: management of warfarin in children with heart disease. *Pediatr Cardiol* 2011; **32**: 1115–1119