

# Journal Club

脳出血を起こした心房細動患者  
の抗凝固は行うべきか？

2017年11月17日

聖マリアンナ医科大学病院

神経内科 荒賀崇

# 本日の論文

JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

## Outcomes Associated With Resuming Warfarin Treatment After Hemorrhagic Stroke or Traumatic Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation

Peter Brønnum Nielsen, PhD; Torben Bjerregaard Larsen, PhD; Flemming Skjøth, PhD; Gregory Y. H. Lip, MD

JAMA Intern Med. 2017;177:563-70.

背景

# 用語整理

Intracranial hemorrhage (ICH) : 頭蓋内出血

① epidural hematoma/subdural hematoma/SAH

② intracerebral hemorrhage (ICH): 脳出血

≡ intraparenchymal hemorrhage (± intraventricular hemorrhage)

Imaging of the Brain ,Expert Radiology

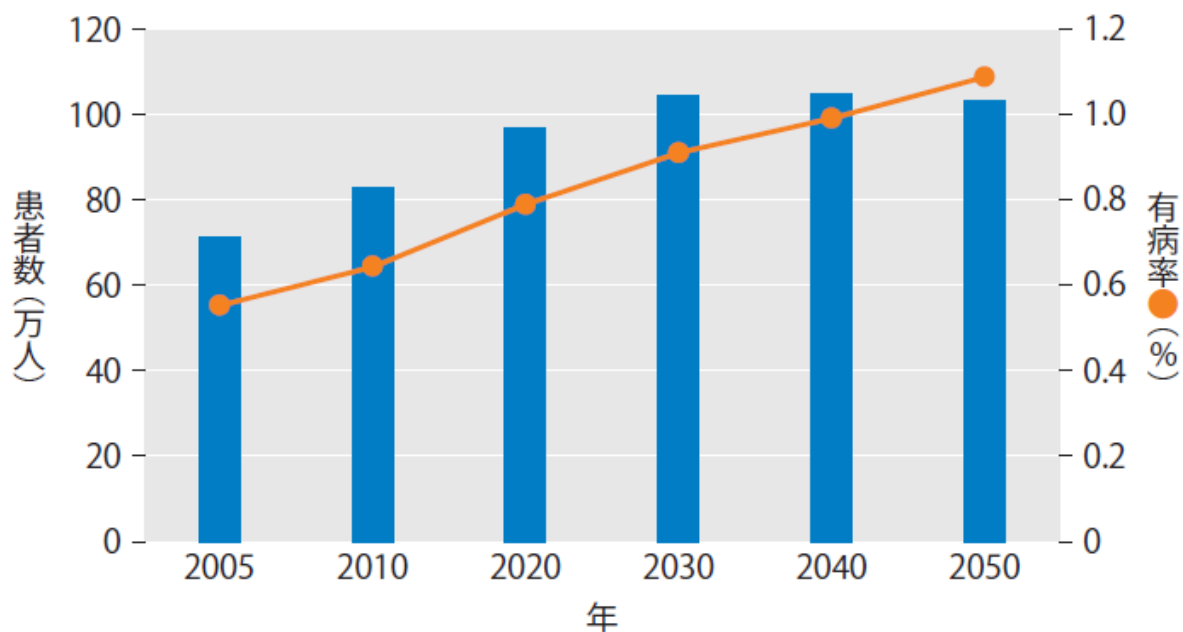
Hemorrhagic stroke vs Ischemic stroke : 脳梗塞

Hemorrhagic stroke 出血性脳卒中

= ICH (=IPH) + SAH

Pocket medicine 6<sup>th</sup> edition

心房細動は最も一般的な不整脈で、その有病率は増加の一途を辿っており、今後の高齢化社会の進行とともに更に増加することが予想されている。



日本循環器学会による疫学調査

Inoue H, et al : Int J Cardiol. 2009 ; 137 : 102-107

心房細動の生命予後は、米国Framingham研究で不良であることを報告.

Circulation. 1998; 98: 946.

◆心不全による心血管死

◆**血栓塞栓症**による死亡

➡  
✓洞調律維持療法  
✓抗凝固療法

脳梗塞を発症すると非心房細動患者と比べて6ヶ月後の死亡率 ➡ 重度の後遺症 ➡

Lancet 1997; 349: 1569.

Stroke 1996; 27: 1760.

抗凝固療法による予防が必要であり, 脳卒中発症リスク評価目的にCHADS<sub>2</sub>が提唱.

Gage BF, et al. JAMA 2001; 285: 2864–70.

CHADS<sub>2</sub> 0点の中にも1.5%/年で発症.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScが提唱され, 抗凝固薬の導入を判断.

Lip GY, et al. Chest 2010; 137: 263–72.

|                             | Multivariate hazard ratios<br>(95% CI) |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| Age (years)                 |                                        |
| <65                         | 1.0 (Reference)                        |
| 65–74                       | 2.97 (2.54–3.48)                       |
| ≥75                         | 5.28 (4.57–6.09)                       |
| Female sex                  | 1.17 (1.11–1.22)                       |
| Previous ischaemic stroke   | 2.81 (2.68–2.95)                       |
| Intracranial bleeding       | 1.49 (1.33–1.67)                       |
| Vascular disease (any)      | 1.14 (1.06–1.23)                       |
| • Myocardial infarction     | 1.09 (1.03–1.15)                       |
| • Previous CABG             | 1.19 (1.06–1.33)                       |
| • Peripheral artery disease | 1.22 (1.12–1.32)                       |
| Hypertension                | 1.17 (1.11–1.22)                       |
| Heart failure (history)     | 0.98 (0.93–1.03)                       |
| Diabetes mellitus           | 1.19 (1.13–1.26)                       |
| Thyroid disease             | 1.00 (0.92–1.09)                       |
| Thyrototoxicosis            | 1.03 (0.83–1.28)                       |

AF = atrial fibrillation; CABG = coronary artery bypass graft; CI = confidence interval; TIA = transient ischaemic attack.

Whilst TIAs per se are less robust as an endpoint, a confirmed diagnosis would confer a risk similar to a stroke or systemic embolism. Multivariate analysis, based on 90 490 patients without anticoagulant treatment during follow-up.

Friberg L et al. Eur Heart J 2012;33:1500–1510

|   | 項目                               | 点 |
|---|----------------------------------|---|
| C | うっ血性心不全/左室機能不全                   | 1 |
| H | 高血圧                              | 1 |
| A | 年齢(75-)                          | 2 |
| D | 糖尿病                              | 1 |
| S | 脳梗塞/TIAの既往                       | 2 |
| V | 血管疾患<br>心筋梗塞の既往, 末梢動脈閉塞, 大動脈プラーク | 1 |
| A | 年齢(65-74)                        | 1 |
| C | 女性                               | 1 |

◆CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア ≥ 2点では抗凝固薬導入が推奨.

◆経口抗凝固薬は血栓塞栓イベントや死亡率 ↓.

Hart RG et al. Ann Intern Med.2007;146(12):857-867.

| 項目                            | 点数  |
|-------------------------------|-----|
| H 収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ | 1点  |
| A 腎機能障害/肝機能障害                 | 各1点 |
| S 脳卒中                         | 1点  |
| B 出血歴                         | 1点  |
| L INR $\geq 3.5$ のエピソード       | 1点  |
| E 年齢 $\geq 65$ 歳              | 1点  |
| D 抗血小板薬・NSAIDsの使用/<br>アルコール依存 | 各1点 |

0点=低リスク(年間の重大な出血リスク 1.13%)

1-2点=中等度リスク(1.88%)

3点(3.74%) 4点(8.70%), 5点(12.5%)=高リスク

Chest. 2010; 138: 1093.

HASBLED3点以上は高リスクで抗凝固薬開始に慎重になる必要あり.

ワーファリン：心房細動患者の脳梗塞リスクを60%↓

*Ann Intern Med.* 2007;146:857-867.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scoreで、

1点：抗凝固を検討、≥2点：抗凝固の適応

2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with  
EACTS

心房細動患者に対するワーファリンは、頭蓋内出血発症時の  
死亡率↑ → 30日死亡率 約50%, RR 1.5 [1.1-2.0]

*Stroke.* 2012;43(7):1795-1799.

年齢と共に、脳出血のリスクは上昇する

*Lancet Neurol.* 2010;9:167-176.

高齢の場合、転倒リスク・**出血の既往**などがあると、心房細動があっても、抗凝固薬は処方されていない

*Age and Ageing* 2011; 40: 675–683.

頭蓋内出血を起こした心房細動患者の抗凝固は行うべきか？

# AHA/ASA Guideline

## Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

*Stroke*. 2014;45:2160-2236.

### 頭蓋内出血後の抗凝固に関する推奨

1. 血栓リスクと出血リスク、全体像を踏まえて個別化して考えよ (Class 2b, B)

脳梗塞  
の既往  
なし

- 脳梗塞リスクが低く、脳出血再発リスクが高い
- 神経学的機能が非常に悪い

これらの場合には、**抗血小板薬**を検討してよい

- 高齢者＋脳葉部分の出血
- アミロイドアンギオパチー

2. 抗凝固再開の適切なタイミングは不明だが、殆どの患者において、**1週間以上**再開を待つのは妥当 (Class 2b, B)

3. 出血性脳梗塞の患者でも、抗凝固療法の継続は検討してもよい (Class 2b, C)

# AHA/ASA Guideline

## Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

*Stroke. 2015 Jul;46(7):2032-60.*

1. ワーファリン関連の特発性脳葉性脳出血後には、再発のリスクが高く、非弁膜症性心房細動に対する長期抗凝固療法（ワーファリン）は避けることが推奨されるであろう  
*Class IIa; Level of Evidence B*
2. 抗凝固薬関連脳出血後の抗凝固薬再開の適切な時期は不明  
*Class IIb; Level of Evidence B*
  - 最低4週間は抗凝固療法を中止することで、脳出血再発のリスクを低下させることができるかもしれない（機械弁の患者を除く）
3. 心房細動を有し、脳出血の既往がある患者の再発リスクを低下させるためのダビガトラン、リバロキサバンまたはアピキサバンの有用性は確立していない *Class IIb; Level of Evidence C*

# Use of Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation Who Have a History of Intracranial Hemorrhage

Tze-Fan Chao, MD\*; Chia-Jen Liu, MD\*; Jo-Nan Liao, MD; Kang-Ling Wang, MD;  
Yenn-Jiang Lin, MD; Shih-Lin Chang, MD; Li-Wei Lo, MD; Yu-Feng Hu, MD;  
Ta-Chuan Tuan, MD; Fa-Po Chung, MD; Tzeng-Ji Chen, MD; Gregory Y. H. Lip, MD†;  
Shih-Ann Chen, MD†

*Circulation.* 2016;133:1540-1547.

- 台湾のデータベースを使って行われた観察研究
- 12,917人を対象
- 解析に傾向スコアマッチングを使用

|          |                                                                           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>P</b> | ≥20歳の心房細動患者＋CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score ≥2点<br>＋頭蓋内出血の既往 |
| <b>I</b> | ①ワーファリンの再開あり or<br>②抗血小板薬の再開あり                                            |
| <b>C</b> | コントロール群（抗凝固・抗血小板薬の使用なし）                                                   |
| <b>O</b> | （画像診断された）脳梗塞<br>（ICU入室を必要とした）脳出血                                          |

**Table 6. NNT for Preventing 1 Stroke and NNH for Producing 1 ICH With Warfarin for Patients With a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score  $\geq 6$**

| Groups                        | Number of Events | Number of Patients | Person-Years | Crude Incidence* | Adjusted Incidence† |
|-------------------------------|------------------|--------------------|--------------|------------------|---------------------|
| Ischemic stroke               |                  |                    |              |                  |                     |
| Without antithrombotic agents | 499              | 4467               | 7213         | 6.9              | 6.8                 |
| With warfarin                 | 59               | 604                | 1515         | 3.9              | 4.1                 |
| NNT=37                        |                  |                    |              |                  |                     |
| Intracranial hemorrhage       |                  |                    |              |                  |                     |
| Without antithrombotic agents | 316              | 4467               | 7369         | 4.3              | 4.3                 |
| With warfarin                 | 97               | 604                | 1600         | 6.1              | 6.1                 |
| NNH=56                        |                  |                    |              |                  |                     |

脳梗塞は↓

脳出血は↑

COPD indicates chronic obstructive pulmonary disease; ICH, intracranial hemorrhage; harm; and NNT, number

\*Number of events per

†Adjusted for age, sex, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, COPD, hyperlipidemia, malignancy and end-stage renal disease.

脳梗塞↓ >> 脳出血↑

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 6$ 点では、ワーファリンの再開は有用な可能性あり

ORIGINAL ARTICLE

# Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding

A Nationwide Cohort Study

Peter Brønnum Nielsen, Torben Bjerregaard Larsen, Flemming Skjøth, Anders Gorst-Rasmussen, Lars Hvilsted Rasmussen, Gregory Y.H. Lip

*Circulation*. 2015;132:517-525.

- ✓ メインの論文と同じ著者
- ✓ 後ろ向きコホート試験
- ✓ 1752名を対象
- ✓ デンマークの1997-2013年のデータベースを使用
- ✓ Cox proportional hazard modelを用いて比較

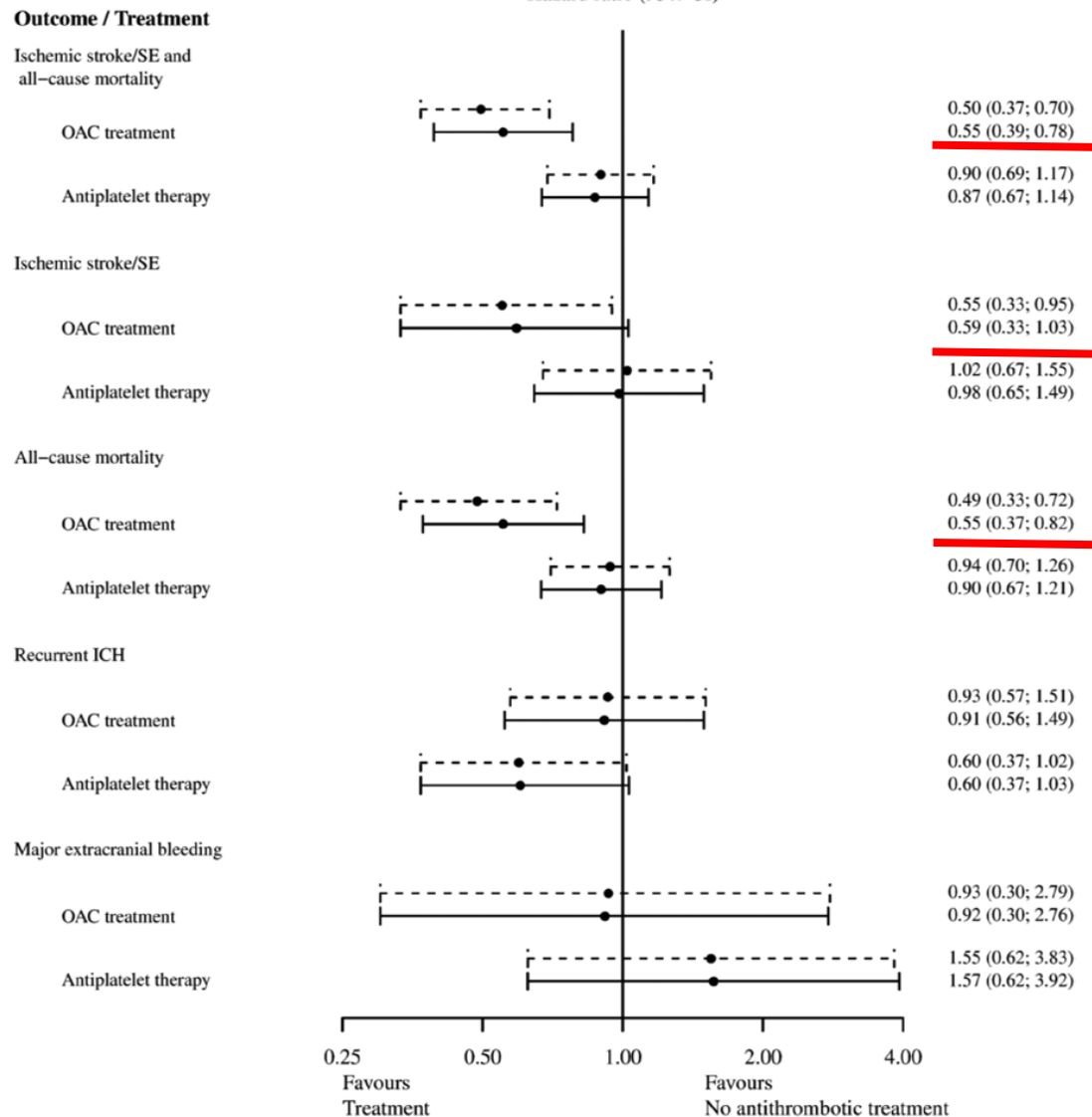
|          |                                                    |
|----------|----------------------------------------------------|
| <b>P</b> | 非弁膜症性心房細動に対して抗凝固療法施行<br>＋頭蓋内出血を発症して入院<br>＋退院後6週間生存 |
| <b>I</b> | ①抗凝固薬（ワーファリン or NOAC）再開<br>②抗血小板薬 再開               |
| <b>C</b> | 抗凝固療法再開なし                                          |
| <b>O</b> | 脳梗塞・全身性塞栓<br>全死亡<br>頭蓋内出血再発                        |

**Table 2. Event Rates of Various Outcomes According to Stratification on Treatment Regimen Using 1 Year of Follow-Up**

| Outcome                                    | No Antithrombotic Treatment | OAC Treatment    | Antiplatelet Therapy |
|--------------------------------------------|-----------------------------|------------------|----------------------|
| Ischemic stroke/SE and all-cause mortality |                             |                  |                      |
| Events                                     | 179                         | 43               | 83                   |
| Person-time (100 y)                        | 655                         | 316              | 335                  |
| Event rate (95% CI)                        | 27.3 (23.6–31.6)            | 13.6 (10.1–18.3) | 25.7 (20.7–31.9)     |
| Ischemic stroke/SE                         |                             |                  |                      |
| Events                                     | 69                          | 17               | 34                   |
| Person-time (100 y)                        | 666                         | 322              | 329                  |
| Event rate (95% CI)                        | 10.4 (8.2–13.1)             | 5.3 (3.3–8.5)    | 10.3 (7.4–14.4)      |
| All-cause mortality                        |                             |                  |                      |
| Events                                     | 130                         | 32               | 69                   |
| Person-time (100 y)                        | 682                         | 330              | 353                  |
| Event rate (95% CI)                        | 19.1 (16.0–22.6)            | 9.7 (6.9–13.7)   | 19.5 (15.4–24.7)     |
| Recurrent ICH                              |                             |                  |                      |
| Events                                     | 57                          | 25               | 18                   |
| Person-time (100 y)                        | 662                         | 313              | 339                  |
| Event rate (95% CI)                        | 8.6 (6.6–11.2)              | 8.0 (5.4–11.8)   | 5.3 (3.3–8.4)        |
| Major extracranial bleeding                |                             |                  |                      |
| Events                                     | 10                          | 5                | 9                    |
| Person-time (100 y)                        | 677                         | 329              | 349                  |
| Event rate (95% CI)                        | 1.5 (0.8–2.7)               | 1.5 (0.6–3.7)    | 2.6 (1.3–5.0)        |

CI indicates confidence interval; ICH, intracranial hemorrhage; OAC, oral anticoagulation; and SE, systemic embolism.

# Treatment vs No antithrombotic treatment Hazard ratio (95% CI)



脳梗塞・塞栓症  
＋全死亡  
HR 0.55 [0.39-0.78]

脳梗塞・塞栓症  
HR 0.59 [0.33-1.03]

全死亡  
HR 0.55 [0.37-0.82]

傾向スコアマッチン  
グなし  
患者背景に差がある  
可能性あり

頭蓋内出血後の抗凝固の再開によって、予後が良くなる??

# 本日の論文

JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

## Outcomes Associated With Resuming Warfarin Treatment After Hemorrhagic Stroke or Traumatic Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation

Peter Brønnum Nielsen, PhD; Torben Bjerregaard Larsen, PhD; Flemming Skjøth, PhD; Gregory Y. H. Lip, MD

JAMA Intern Med. 2017;177:563-70.

- 先行研究と同じデータベースを使用
- 調査期間を延長、傾向スコアマッチング
- 頭蓋内出血の原因を内因性と外傷性に分けて検討

|          |                                                                         |
|----------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>P</b> | 心房細動に対してワーファリン服用中に初回の頭蓋内出血で入院(+退院後14日間生存した患者)                           |
| <b>I</b> | ワーファリン治療再開                                                              |
| <b>C</b> | 抗凝固治療中止                                                                 |
| <b>O</b> | Primary outcome<br>①脳梗塞 or 全身性塞栓症<br>②頭蓋内出血再発<br>Secondary outcome: 全死亡 |

| INCLUSION Criteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | EXCLUSION Criteria                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 期間中に心房細動と診断</li> <li>✓ 診断後に頭蓋内出血発症</li> <li>1. 出血性脳卒中 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 非外傷性クモ膜下出血</li> <li>● 非外傷性脳出血</li> <li>● <u>非外傷性硬膜外/下出血</u></li> </ul> </li> <li>2. 外傷性頭蓋内出血 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 外傷性部分的頭蓋内出血</li> <li>● 外傷性硬膜外/下出血</li> <li>● 外傷性くも膜下出血</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 頭蓋内出血の既往・頭蓋内出血後後遺症</li> <li>✓ 頭蓋内出血発症6ヶ月前までにワーファリンの内服なし</li> <li>✓ 退院後14日以内の死亡</li> <li>✓ 救急外来での診断名</li> </ul> |

- データベースに記載されているICD-10 codeより抽出
- 退院時は、全ての患者は一度、無治療群に割り付けられる
- 退院後ワーファリンを処方されると、治療群に割り付けられ、以後変更なし

# Methods

## ■ Study Design

### 観察研究

デンマークの3つの全国規模データベースより同定

■登録期間: 1998年1月1日～2016年2月28日: 18年間

■追跡期間: 最大1年間

## ■ その他

- 合併症は退院時の診断名を使用
- 内服薬は1年以内の処方箋データを使用
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score・HAS-BLED scoreを計算
- 脳出血の重症度の代替指標→在院日数を使用
- 退院後14日目からイベント発症までの時間を記録
- 治療中止に関しては考慮せず

移民

NOAC開始

研究期間終了

研究のエンドポイント達成

# 統計

## ■Relative Riskの算出

- ✓ Adjusted Cox proportional hazards regression analyses

年齢、性別、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score、HAS-BLED score、塞栓症の既往、血管疾患、高血圧、糖尿病、アスピリン、β遮断薬、NSAIDs、スタチン、入院日数

## ■傾向スコアマッチング

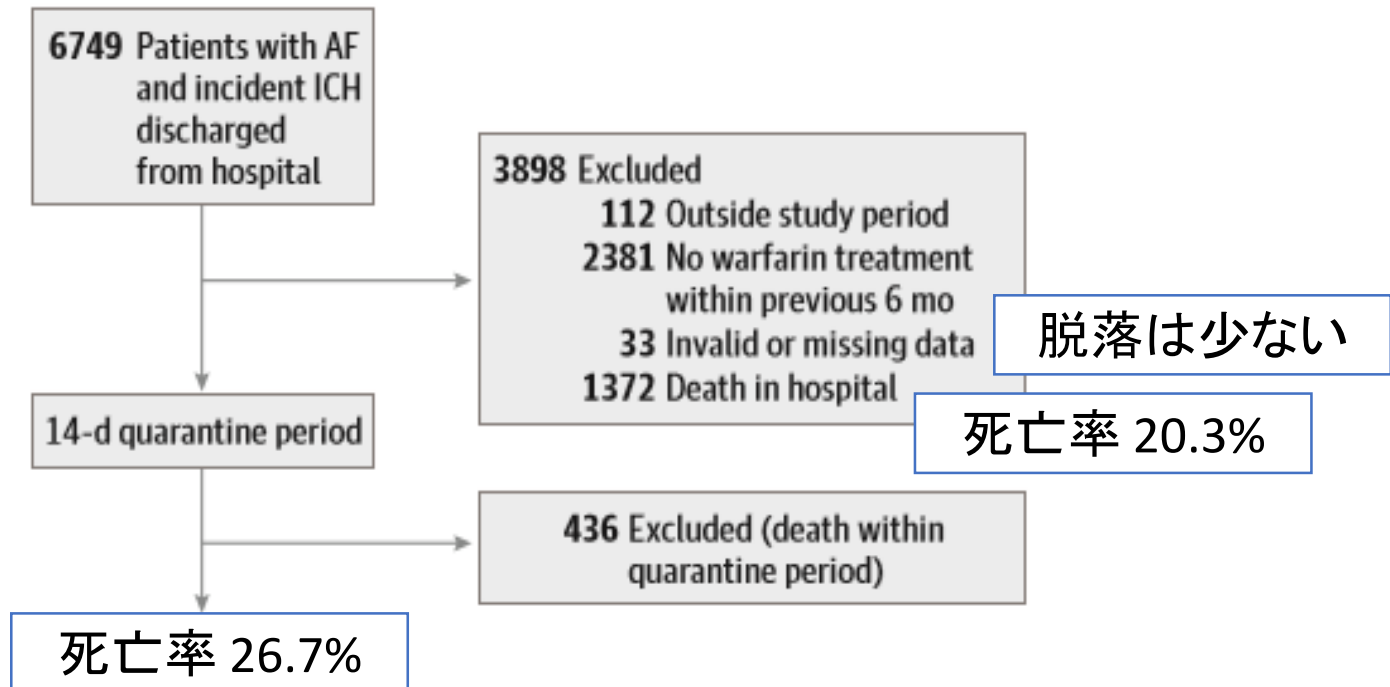
- ✓ 出血性脳卒中と外傷性脳出血に分けて施行
- ✓ Multivariable Cox proportional hazard regression model
- ✓ non-user : user = 2:1 でマッチ
- ✓ 第10週までにワーファリンを処方された場合を治療群とした

## ■統計ソフト: STATA/MP, R

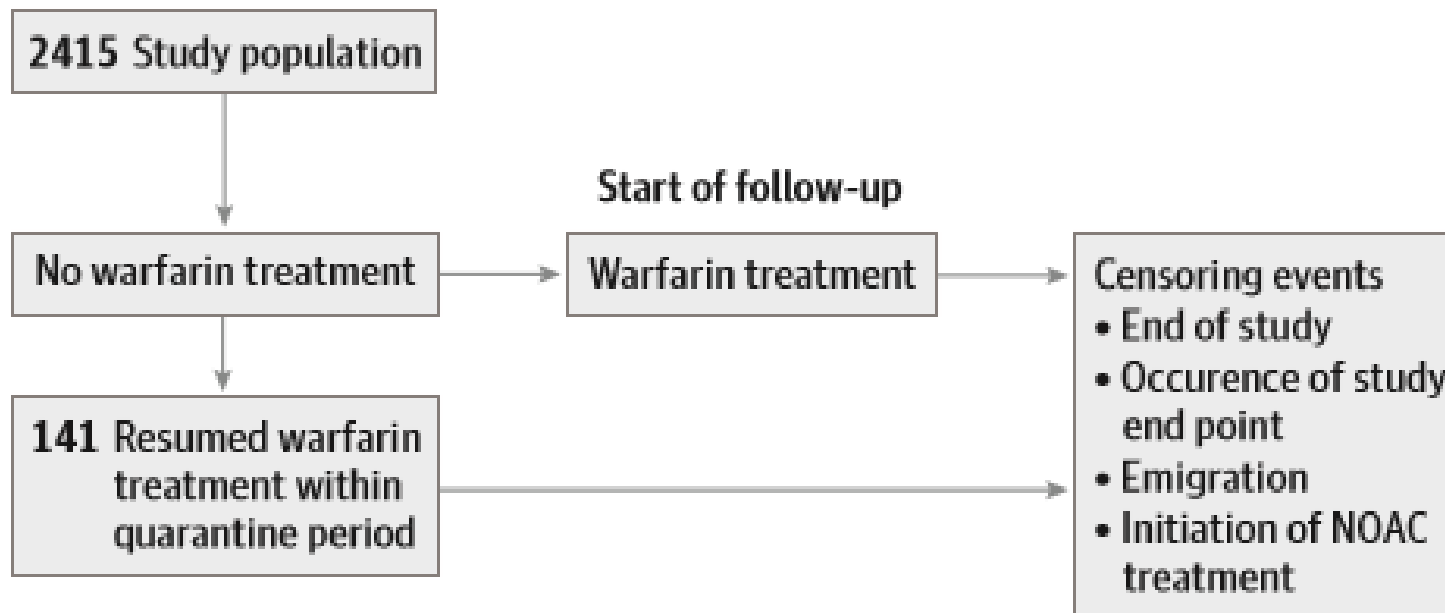
## ■両側検定 $P < 0.05$ を統計学的有意差とした

# Results

Figure 1. Flowchart of the Study Population



- ◆入院中に1372名, 退院日より14日以内に436名が死亡.
- ◆その他除外基準やデータ喪失のため計3898名が除外.



■ 最終的に2415名が参加

Table 1. Patient Characteristics<sup>a</sup>

| Variable                                                   | Patient Group     |                                     |                                |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
|                                                            | All<br>(N = 2415) | Hemorrhagic<br>Stroke<br>(n = 1325) | Traumatic<br>ICH<br>(n = 1090) |
| Sex                                                        |                   |                                     |                                |
| Female                                                     | 934 (38.7)        | 574 (43.3)                          | 360 (33.0)                     |
| Male                                                       | 1481 (61.3)       | 751 (56.7)                          | 730 (67.0)                     |
| Age, mean (SD), y                                          | 77.1 (9.1)        | 76.8 (9.2)                          | 77.4 (9.0)                     |
| Age, y                                                     |                   |                                     |                                |
| ≥65                                                        | 2163 (89.6)       | 1177 (88.8)                         | 986 (90.4)                     |
| ≥75                                                        | 1533 (63.5)       | 820 (61.9)                          | 713 (65.4)                     |
| Location of bleeding                                       |                   |                                     |                                |
| Intracerebral                                              | 1065 (44.1)       | 1042 (78.6)                         | 23 (2.1)                       |
| Subdural                                                   | 1111 (46.0)       | 149 (11.2)                          | 962 (88.3)                     |
| Subarachnoid                                               | 239 (9.9)         | 134 (10.1)                          | 105 (9.6)                      |
| Myocardial infarction                                      | 252 (10.4)        | 140 (10.6)                          | 112 (10.3)                     |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score,<br>mean (SD) | 3.9 (1.7)         | 4.1 (1.7)                           | 3.8 (1.7)                      |
| HAS-BLED score,<br>mean (SD)                               | 3.6 (1.1)         | 3.7 (1.1)                           | 3.6 (1.1)                      |
| Previous ischemic<br>stroke/SE or TIA                      | 870 (36.0)        | 550 (41.5)                          | 320 (29.4)                     |
| Previous ischemic stroke                                   | 721 (29.9)        | 476 (35.9)                          | 245 (22.5)                     |
| Heart failure or LVD                                       | 708 (29.3)        | 383 (28.9)                          | 325 (29.8)                     |
| Vascular disease                                           | 458 (19.0)        | 244 (18.4)                          | 214 (19.6)                     |
| Renal dysfunction                                          | 193 (8.0)         | 107 (8.1)                           | 86 (7.9)                       |
| Hypertension                                               | 1552 (64.3)       | 850 (64.2)                          | 702 (64.4)                     |
| Diabetes                                                   | 442 (18.3)        | 234 (17.7)                          | 208 (19.1)                     |
| Time since last OAC<br>prescription claim,<br>mean (SD), d | 77.2 (62.7)       | 81.3 (62.8)                         | 72.3 (62.2)                    |

## 全体像

- 平均年齢 77歳
- 60%が男性
- 高血圧 60%
- 心不全 or 左室機能不全 30%
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score 4点
- HAS-BLED score 3.6点

- 出血性脳卒中: 脳出血8割・SAH1割
- 外傷性: 硬膜下9割・SAH1割

追跡期間の中央値: 279日

Table 1. Patient Characteristics<sup>a</sup>

| Variable                                      | Patient Group     |                                     |                                |
|-----------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
|                                               | All<br>(N = 2415) | Hemorrhagic<br>Stroke<br>(n = 1325) | Traumatic<br>ICH<br>(n = 1090) |
| <b>Medications used</b>                       |                   |                                     |                                |
| Aspirin                                       | 844 (34.9)        | 483 (36.4)                          | 361 (33.1)                     |
| β-Blocker                                     | 1501 (62.2)       | 826 (62.3)                          | 675 (61.9)                     |
| NSAID                                         | 465 (19.3)        | 247 (18.6)                          | 218 (20.0)                     |
| Proton pump inhibitor                         | 585 (24.2)        | 315 (23.8)                          | 270 (24.8)                     |
| Statin                                        | 996 (41.2)        | 524 (39.5)                          | 472 (43.3)                     |
| Phenprocoumon                                 | 117 (4.8)         | 73 (5.5)                            | 44 (4.0)                       |
| Warfarin                                      | 2298 (95.2)       | 1252 (94.5)                         | 1046 (96.0)                    |
| Cancer                                        | 424 (17.6)        | 225 (17.0)                          | 199 (18.3)                     |
| Percutaneous coronary<br>intervention         | 194 (8.0)         | 105 (7.9)                           | 89 (8.2)                       |
| Coronary artery<br>bypass surgery             | 160 (6.6)         | 85 (6.4)                            | 75 (6.9)                       |
| In-hospital recurrent ICH<br>before discharge | 194 (8.0)         | 56 (4.2)                            | 138 (12.7)                     |
| In-hospital stroke or SE<br>before discharge  | 20 (0.8)          | 15 (1.1)                            | 5 (0.5)                        |
| Length of hospital stay,<br>mean (SD), d      | 12.4 (16.3)       | 15.9 (18.4)                         | 8.2 (12.0)                     |

Aspirin + warfarin内服 30%

Warfarin +  
Phenprocoumon  
= 100%

- 在院日数は、出血性脳卒中の方が多かった

Table 2. Studied Outcomes During 1 Year of Follow-up

| Outcome                         | Index ICH Event             |                          |                             |                          |
|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                                 | Hemorrhagic Stroke          |                          | Traumatic ICH               |                          |
|                                 | No Warfarin Treatment Group | Warfarin Treatment Group | No Warfarin Treatment Group | Warfarin Treatment Group |
| Ischemic stroke/SE              |                             |                          |                             |                          |
| No. of events                   | 60                          | 9                        | 20                          | 7                        |
| Event rate per 100 person-years | 8.9                         | 3.3                      | 4.1                         | 2.2                      |
| Recurrent ICH                   |                             |                          |                             |                          |
| No. of events                   | 35                          | 15                       | 66                          | 23                       |
| Event rate per 100 person-years | 5.3                         | 5.8                      | 16.4                        | 8.3                      |
| All stroke                      |                             |                          |                             |                          |
| No. of events                   | 78                          | 19                       | 31                          | 10                       |
| Event rate per 100 person-years | 12.1                        | 7.3                      | 6.6                         | 3.1                      |
| All-cause mortality             |                             |                          |                             |                          |
| No. of events                   | 250                         | 55                       | 169                         | 41                       |
| Event rate per 100 person-years | 35.5                        | 19.6                     | 34.0                        | 12.1                     |

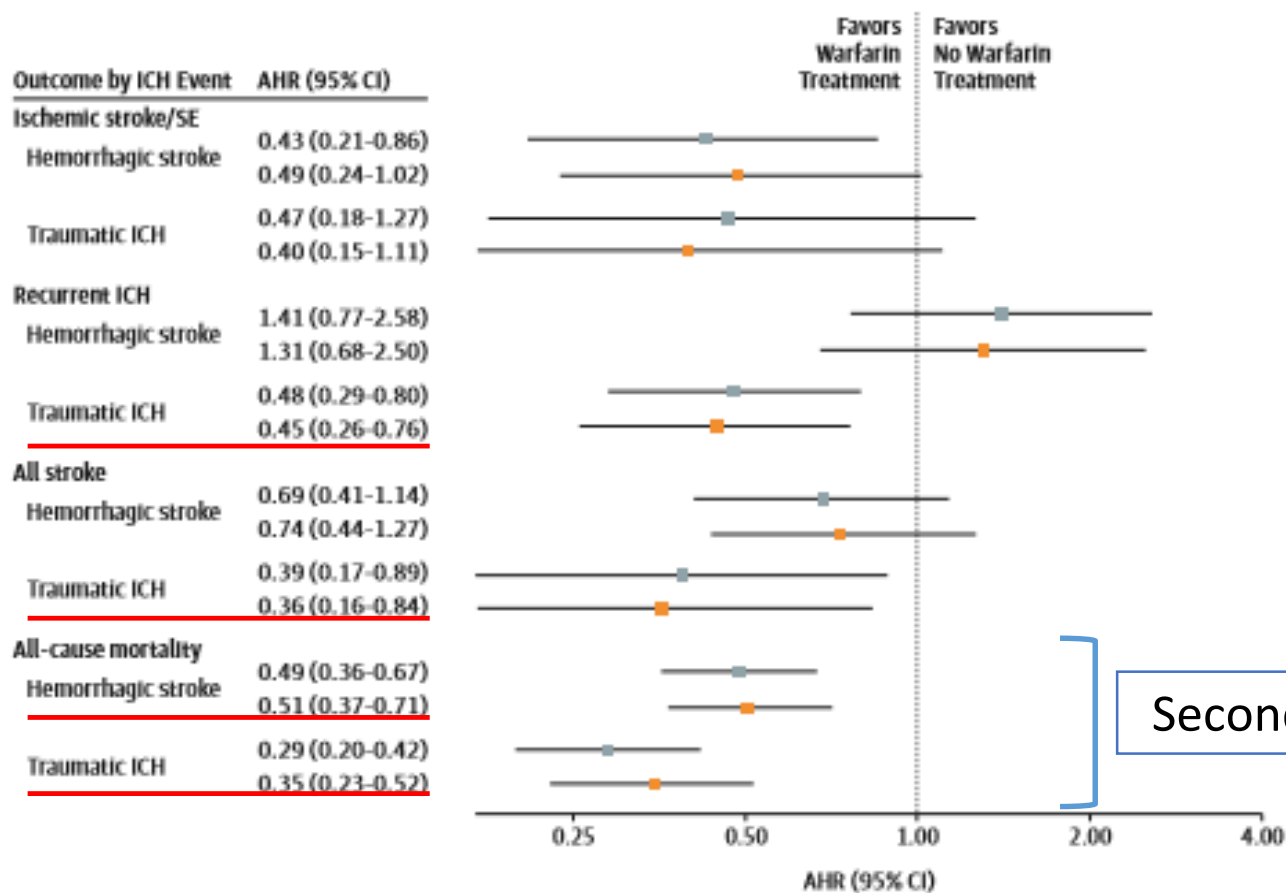
全死亡 25.4% [514]

死亡率

- 治療群 15.5% [96]
- 非治療群 34.9% [418]

- 出血性脳卒中後の虚血性脳卒中/SEの発生は治療群では有意差はないが低かった.
- ICH再発や脳卒中全般の発生は治療の有無により差は見られなかった.
- 外傷性ICH後の脳梗塞/SEの発生は治療群では有意差はないが低かった

Figure 2. Forest Plots of Studied Outcomes and Associations With Resumption or No Resumption of Warfarin Treatment



|        | 脳梗塞・塞栓症 | 脳出血の再発 | 全死亡 |
|--------|---------|--------|-----|
| 出血性脳卒中 | ↓ (傾向)  | ↑ (傾向) | ↓   |
| 外傷性ICH | ↓ (傾向)  | ↓      | ↓   |

# 傾向スコアマッチング

|        | No warfarin | warfarin |
|--------|-------------|----------|
| 出血性脳卒中 | 331         | 203      |
| 外傷性ICH | 347         | 203      |

## Propensity-matched HR (95%CI)

### 脳梗塞・塞栓症

|          |                  |
|----------|------------------|
| 出血性脳卒中   | 0.58 (0.33-0.99) |
| 外傷性頭蓋内出血 | 0.60 (0.28-1.30) |

### 頭蓋内出血再発

|          |                  |
|----------|------------------|
| 出血性脳卒中   | 2.24 (1.10-4.58) |
| 外傷性頭蓋内出血 | 1.05 (0.49-2.23) |

Matching criteria  
のため、母数が  
大幅に減少



統計学的有意差  
消失した可能性

類似した結果であった

# Discussion①

## 著者らの主張

1. 出血性脳卒中のワーファリンの再開  
頭蓋内出血の再発↑・脳梗塞↓で、死亡率↓↓
2. 外傷性頭蓋内出血のワーファリンの再開  
脳梗塞↓・脳出血↓・死亡率↓
3. 頭蓋内出血再発の相対リスク  
出血性脳卒中＞外傷性頭蓋内出血

頭蓋内出血の原因(内因性 or 外傷性)によって、  
ワーファリン再開における予後が異なるのではないか

# Discussion②

## 頭部外傷の予後

◆外傷時のワーファリン内服は、脳出血リスクを1.4倍  
30日時点の死亡率を2倍増加. Am J Surg. 2014; 208:544.

◆頭部外傷後のワーファリン再開により虚血性脳卒中を  
19% ↓. 出血性脳卒中の発生が30% ↓.

JAMA intern Med. 2014;174(8):1244.

◆本研究では外傷性ICH後のWf再開によりICH再発が55% ↓.

過去の報告と同様に本研究での外傷性ICHにおける  
ワーファリン再開の有益性を示唆する結果となった.

# Limitations①

## #1 観察研究であること

データベースから、臨床的に関連の有る重要な項目を抽出することができなかった

治療介入に関する観察研究における全死亡は、解釈に注意が必要

Epidemiology. 2001;12:682-689.

## #2 PT-INR, 血種部位・量について情報が無いこと

重症度が分からず、治療再開に関する分析にbiasとなる可能性がある。(indication biasによる交絡)

# Limitations②

## #3 ICH発症以前のワーファリン治療期間が不明

処方箋データに基づいており、脳出血発症時に実際に内服していたか、どれくらいの期間ワーファリンを内服していたかを確認できていない

## #4 画像データを確認できなかった

ICHのsubtypeやmicro bleedsの有無についての情報が得られなかった

# 私見

- ✓心房細動患者の脳出血後のワーファリン使用は予後を改善する可能性はある
- ✓しかし、本研究では結論はでないため、これまで通りガイドライン通りの個別化が必要
- ✓脳出血の中で、特に外傷性の場合に良い予後をもたらす可能性を示唆した研究
- ✓現在進行中のRCT含めた更なる研究が必要

# NOACs for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Previous ICH (NASPAF-ICH trial)

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02998905>

- ICH後の抗凝固療法に関するRCT
- Phase II trial.. 2017.04-開始. 2020.01終了予定
- カナダで進行中

|          |                                 |
|----------|---------------------------------|
| <b>P</b> | ≥45歳 + CHADS2 ≥ 2 + 脳出血（外傷性を含む） |
| <b>I</b> | NOAC                            |
| <b>C</b> | アスピリン81mg/day                   |
| <b>O</b> | 脳梗塞と脳出血再発の複合アウトカム               |

結果が出るのは、はるか先



ではそれまで  
どう個別化すればよいか

# 抗凝固再開の判断基準

|    | 脳出血リスク                                                                                                                        | 塞栓症リスク                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 高い | <ul style="list-style-type: none"><li>• 脳葉部</li><li>• アミロイドアンギオパチー</li><li>• 血圧コントロール不良</li><li>• Microbleeds (MRI)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• CHADS2 <math>\geq 5</math></li><li>• 最近の脳梗塞 or TIA</li><li>• 弁膜症/人工弁</li></ul> |
| 低い | <ul style="list-style-type: none"><li>• 脳深部</li><li>• 血圧コントロール良好</li></ul>                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• CHADS2 <math>\leq 2</math></li></ul>                                           |

Uptodate. The use of antithrombotic therapy in patients with an acute or prior intracerebral hemorrhage. last updated: Apr 01, 2014.

JAMA Intern Med. 2017;177:563-70.

# 抗凝固療法関連の脳出血後の 抗凝固療法再開の目安

1. 非外傷性の脳実質出血においては、2週間は抗凝固療法再開を避けるべき
2. 脳出血の原因が解消されているか、小さい脳出血で塞栓リスクが高い患者では4週間の時点で抗凝固薬再開を検討すべき
3. 脳幹・小脳出血、出血が持続している大きい脳出血、頭部CT上cerebral shiftが見られる患者においては、抗凝固薬再開をおそらく8～10週以降に遅らせるべき

# 治療のオプション

1. NOACに変えて抗凝固療法再開
  - 出血リスクが下がる可能性あり
  - 拮抗薬がない場合が多い
2. アスピリン(抗血小板療法)に変更
3. 左心耳縫縮術