

図2 ワルファリン効果の是正に伴う血中凝固因子濃度とINRの変化(文献13より改変引用)

対象患者17例の入院契機となった出血イベントは、脳出血(13例)、急性硬膜外血腫(1例)、急性硬膜下血腫(1例)、皮下出血(1例)、血胸(1例)

Kを通常10mg静注することで、是正効果が少なくとも24時間以上続くようにする。

遺伝子組み換えによる活性化第Ⅶ因子製剤は、止血困難な外傷症例へ使用されることがあり、ワルファリン効果の急速是正への有効性も報告されている^{14,15)}。本剤を抗血栓療法非服用者を含めた一般的な脳出血超急性期の治療薬として用いるため、無作為二重盲検法による臨床試験FAST (Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke) が行われたが、90日後転帰の改善効果を認めなかった¹⁶⁾。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

ワルファリン服用患者へのプロトロンビン複合体の有効性は、理論的にも十分期待できる。活性化第Ⅶ因子も、ワルファリン服用患者など血液凝固異常を伴う患者のみを対象とすれば、

治療有効性を示せる可能性がある。両剤とも現時点では、多数例の臨床試験に基づいたエビデンスを欠く。同様に、抗血小板服用者への血小板輸血や、血栓溶解療法患者への血液製剤、プロタミン投与も、十分なエビデンスを欠く。

6 本邦の患者に適応する際の注意点

プロトロンビン複合体や活性化第Ⅲ因子は、本来血友病治療用に開発され、脳出血患者への使用は保険適応外である。INR 是正自体を目的とするならば、より合理的に凝固因子が配合された薬剤を開発すべきかもしれない。プロトロンビン複合体や新鮮凍結血漿は血液製剤であり、使用にあたって患者への説明と合意が必要である。INR の急速な是正が、全身の血栓形成傾向を促す可能性がある。

6 コメント

ワルファリン服用中の脳出血に対する INR 是正にプロトロンビン複合体がもっとも優れていることは、脳卒中治療ガイドラインや日本循環器学会研究班のガイドラインなどに明記されているにも関わらず、臨床現場での認知度は決して高くない。筆者が主宰する SAMURAI (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement) 研究班で行った全国アンケート調査では、非弁膜症性心房細動のためワルファリンを内服中に脳出血を発症した患者に対して、INR を是正すると答えた施設が全 329 施設の 94% を占めたが、是正に用いる薬剤にプロトロンビン複合体を挙げた施設はそのうち 10% に過ぎず、63% がビタミン K による是正を選んだ¹⁷⁾。脳出血発症早期の血腫拡大の有無が脳出血患者の転帰に影響する最大の要因であることを考えれば、急性期の適切な INR 是正は脳卒中診療医の責務である。

■文献■

- 1) Toyoda K. Pharmacotherapy for the secondary prevention of stroke. *Drugs*. 2009; 69: 633-47.
- 2) Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 309-15.
- 3) Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke*. 2005; 36: 1588-93.
- 4) 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: 1779-84.
- 5) Butler AC, Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Rev*. 1998; 12: 35-44.
- 6) 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.
- 7) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke*. 2008; 39: 1740-5.
- 8) Toyoda K, Yasaka M, Nagata K, et al. Antithrombotic therapy influences location,

- enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27: 151-9.
- 9) 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: 880-4.
 - 10) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 他, 編. 脳卒中治療ガイドライン2009. 東京: 協和企画; 2009.
 - 11) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007 年度合同研究班報告). 心房細動治療ガイドライン (2008 年改訂版). *Circ J.* 2008; 72 (Suppl IV): 1581-638.
 - 12) Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, 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: 1465-70.
 - 13) 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. *Thromb Res.* 2003; 108: 25-30.
 - 14) Brody DL, Aiyagari V, Shackelford AM, et al. Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005; 2: 263-7.
 - 15) Roitberg B, Emechebe-Kennedy O, Amin-Hanjani S, et al. Human recombinant factor VII for emergency reversal of coagulopathy in neurosurgical patients: a retrospective comparative study. *Neurosurgery.* 2005; 57: 832-6.
 - 16) Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2127-37.
 - 17) 前田亘一郎, 古賀政利, 菊尾七臣, 他. 心房細動を有する脳出血患者における抗凝固療法の再開に関する全国調査. 第51回日本神経学会総会. 2010/5/20-22. 東京.

< 豊田一則 >

血栓と循環

Thrombosis and Circulation

別刷

メディカルレビュー社

5. 血液凝固・線溶系

Q40 ワルファリン療法の血液凝固モニターには問題点があるのでしょうか



国立循環器病研究センター脳血管内科 石上 晃子 (Ishigami, Akiko)
国立循環器病研究センター脳血管内科部長 豊田 一則 (Toyoda, Kazunori)

A はじめに

ワルファリンはさまざまな血栓症に用いられるが、血中濃度が治療域に達しないと無効であり、治療域を超えると出血性合併症が増加する。しかし、その用量には著しい個人差、人種差があり、またさまざまな薬物、食品との相互作用も存在するため、抗凝固の効果と出血リスクについては定期的なモニタリングが必要である。本稿では、ワルファリンの抗凝固モニタリング法として現在広く用いられている検査法と、その問題点を概説する。

ワルファリンの薬効

血液凝固因子 II, VII, IX, X の合成には、そのアミノ末端部のグルタミン酸の γ -カルボキシル化が必須であり、ビタミン K はそのカルボキシル基供与体として働く。ワルファリンは、主に消化管から吸収され、ビタミン K 代謝主要酵素である vitamin K1 2,3-epoxide reductase (VKOR) を阻害する機序でビタミン K 依存的な凝固因子の合成を阻害し、抗凝固効果を発揮する。VKOR の感

受性規定因子の 1 つとして VKORC1 の遺伝子多型があり、遺伝子型によってワルファリン必要量が増加するタイプと減少するタイプがある。

また、ワルファリンは肝臓において薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 系により酸化、不活化される。ワルファリン中には 2 つの光学異性体が等量ずつ含まれているが、特に S 体が抗凝固活性の大部分を担っており、主に CYP2C9 により代謝される。CYP2C9 にもさまざまな遺伝子多型の存在が知られており、これらがワルファリン代謝に影響を及ぼすとされている。

このように、ワルファリン効果の個人差、人種差には、ワルファリン代謝酵素活性とワルファリン関連酵素感受性の相違が関連すると考えられる^{1)~3)}。

抗凝固モニタリングの種類

凝固検査法には、トロンボテスト (TT) やプロトロンビン時間 (PT) が用いられている。これらは、被検者のクエン酸加ナトリウム全血あるいは血漿に、組織因子 (第 III 因子)、 Ca^{2+} からなる生物製剤 (試薬) を添加し、凝固するまでの時間を測定す

ることにより凝固活性を測定するものである。本邦では長年 TT が用いられてきたが、国際標準として PT-INR 表記法が普及しており、近年は本邦でも PT によるモニタリングが主流となっている⁴⁾。

1. プロトロンビン時間 (PT)

過剰に加えた組織因子と、血漿に存在する第 VII 因子の複合体を形成させることにより、第 V, X, II 因子が順次活性化され、検体中に存在する被検者由来のフィブリノゲン (第 I 因子) がフィブリンとなって凝固するまでの時間を測定する。秒で表す場合と、正常値を 100% としてそれとの比を % で表す場合がある。測定の問題点として、PT 試薬の力価に差があり、試薬キット間で測定値が異なることが挙げられる。その是正手段として、INR (International normalized ratio: 国際標準比) を設定し、検査結果をこれに換算して表記するよう推奨されている⁵⁾⁶⁾。PT 測定は、ビタミン K 依存性凝固因子である第 II, VII, X 因子のほか、ワルファリン投与による影響を受けない第 I, V 因子まで測定値に反映されてしまう、いわば外因系凝固スクリーニング検査法といえる。

2. トロンボテスト (TT)

トロンボテスト試薬中には、微量な組織因子に加え、あらかじめ第V因子とフィブリノゲンが含有されている。被検者検体から持ち込まれる第II, VII, X因子がトロンボ試薬に添加されることにより、組織因子を引き金にして試薬そのものが凝固する。これにより、検体中の第V因子、フィブリノゲン濃度に依存せず、第II, VII, Xの活性を特異的に検査値として反映することができる。測定値は活性(%)で表示する。TTはワルファリン治療域である10~25%の間では数値の信頼性があり、モニタリング法として有効であるが、この範囲を外れた場合の数値の信頼性は低く、より強い抗凝固レベルでのワルファリンコントロールには不適とされている。

凝固モニタリング法の問題点

1. 施設間のモニタリング法の相違

前述のように、現在、臨床エビデンスから、一般的な凝固モニタリング法として推奨されているのはPT-INRであり、本邦においても、これによるワルファリンコントロールが主流となってきている。しかし、いまだTTを基準に投与量をコントロールしている地域、施設も存在し、国内においてもモニタリング法が統一されていないという問題点がある。

2. PT-INR モニタリングの問題点

a. ワルファリン導入期のモニタリング

ワルファリン導入期と維持期で、PT延長効果に貢献する凝固因子は異なる。ワルファリン導入直後の2~5日は、PT延長は主に第VII因子の減少に依存する。対して、維持期は、第II, VII, X因子すべての減少が関与する。したがって、ワルファリン導入早期のPT-INRの信頼性は高くなく、維持期に移行するまでINRシステムによるコントロールは避けるべきである⁹⁾。

b. PT 試薬の問題

前述のように、PT試薬の特異性のばらつきを補正するために導入されたのがINRであるが、PT-INRを算定するPT測定試薬自体の較差も、ワルファリン効果不安定の要因の1つとして挙げられる。PT試薬の感度は、ISI (international sensitivity index: 感度係数)で規定され、これによりPT測定値が変動するためその標準化が求められてきた。PTを各試薬のISIにより補正したPT-INRは、患者血漿PT時間と正常血漿PT時間の比をISI乗して求められる。ISIが1.0に近い試薬程、正確なPT-INRが算出され、ISIの高い試薬ではわずかなPT比の差が拡大され誤差が大きくなり見かけ上のINRが高く表示される。このため、World Health Organization (WHO)ではISI値が0.9~1.7の試薬を使用するよう勧告している⁷⁾。近年、外部検査機関ではPT試薬の精度の改善がなされているが、院内で検査を行っている施設では、ISI < 1.2の

試薬のシェアは1/4に満たない現状もあり⁹⁾、正確なPT-INR値算出のためには、PT試薬の現状を把握し、より質の高い試薬の採用が必須である。

c. その他

その他、測定時の技術的誤りや検体取り扱いによる誤差など、人為的な問題点がある⁹⁾。採血から検査実施までの方法を統一し、周知徹底する必要がある。

3. 人種間のPT-INRコントロールレンジの相違

PT-INRは主に北米を中心に適用範囲が設定され、各疾患毎に目標PT-INR値が標準化されている。しかし、CYP2C9やVKORC1の人種間の差や遺伝子多型の存在等が明らかになり、これらが個々のワルファリン量、INR値に影響を与える可能性が考えられる。日本人はPT-INRの至適治療域が欧米人より小さく、出血合併症を起こしやすいという特徴もあり、欧米人を中心としたINRの標準化を日本人にそのまま適用するのは問題点も多い⁹⁾。

おわりに

ワルファリンは2011年初現在、日本で用いることのできる唯一の経口抗凝固薬であるが、その効果、出血リスクコントロールの観点から、抗凝固モニタリングは必須である。モニタリングの実際には問題点多々見受けられるが、まずは介入可能な事項に対する積極的な是正が必要であろう。

References

- 1) Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, et al : An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med* 76 : 724-730, 2009
- 2) Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, et al : Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 108 : 231s-234s, 1995
- 3) Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al : Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 358 : 999-1008, 2008
- 4) Poller L : International Normalized Ratios (INR) : the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2 : 849-860, 2004
- 5) Loelinger EA : ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 54 : 155-156, 1985
- 6) WHO Expert Committee on biological standardization. Thirty-third Report : Technical report series No.687. Geneva : World Health Organization, 81-105, 1983
- 7) WHO Expert Committee on biological standardization. Forty-eighth Report : Technical report series No.889. Geneva : World Health Organization, 64-93, 1999
- 8) 長尾毅彦 : ワルファリンレジスタンス. *脳卒中* 32 : 735-739, 2010
- 9) 福武勝幸 : 凝固検査の標準化の現状 プロトロンビン時間(PT). *生物試料分析* 32 : 357-364, 2009

分子脳血管病

別刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 KDX浜町ビル

第Ⅸ因子複合体

福田真弓, 豊田一則

FUKUDA Mayumi, TOYODA Kazunori
国立循環器病研究センター脳血管内科

KEY WORDS

ワルファリン, ビタミン K, INR, ダビガトラン

ワルファリンは血栓塞栓症の治療および予防に有用な薬剤だが、出血性合併症の問題がある。ワルファリン内服中の脳出血では、第Ⅸ因子複合体製剤の投与によりすみやかに INR が是正でき、血腫の拡大や神経症候の悪化の予防につながる。新規抗凝固薬ダビガトランの出血合併症についても第Ⅸ因子複合体製剤は有用な治療となる可能性がある。しかし、抗凝固療法中の出血に対しての第Ⅸ因子製剤の使用は現在も健康保険適応外であり、その使用にあたってはリスクとベネフィットを十分に勘案したうえで判断する必要がある。

はじめに

ワルファリンは肝臓におけるビタミン K 依存性血液凝固因子 (Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, X) の合成阻害により血液凝固を抑制し、血栓塞栓症の治療および予防に有用性が認められている薬剤である。一方、宿命的な副作用として出血があり、高齢者ほど出血性合併症をきたしやすい。ワルファリン内服中に脳出血などの重篤な出血性合併症が

生じた場合には、迅速にその効果を減弱させる必要がある。近年ワルファリンの効果を急速に減弱させる薬剤として、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体 (以下、第Ⅸ因子複合体) が注目されている。

1. ワルファリン内服時の脳出血 従来の治療

ワルファリン療法中の頭蓋内出血の頻度は患者の背景因子などで多少の差異があるが、国内での多施設共同観察研究 Bleeding with Antithrombotic Therapy study (BAT) では年間約 0.6% 程度とされる¹⁾。ワルファリン療法中の脳出血は発症時プロトロンビン時間 (PT) の国際標準比 (international normalized ratio: INR) が 2.0 以上の場合、発症 24 時間まで血腫が増大しやすい²⁾。ワルファリン内服中に脳出血を発症した場合、脳出血の一般的な治療に加えて、血栓性疾患の再発リスクを考慮したうえで、INR の迅速な是正が必要となる。日本脳卒中学会の「脳卒中治療ガイドライン 2009」では、抗凝固療法中に発症した脳出血の場合、可能なかぎりすみやかに INR を 1.35 以下に正常化することが勧められている (グレード B)。

従来、ビタミン K や新鮮凍結血漿 (fresh frozen plas-

ma : FFP) の投与がおこなわれてきたが、ビタミン K の場合は投与後に肝臓内での凝固因子産生を待たねばならず、INR の是正に 6~24 時間程度を要する。FFP は INR の是正には 800 mL 程度の用量が必要となるため、とくに高齢者では急速な静脈内投与によって心負荷を高める可能性がある。そこで、ワルファリンの効果を迅速に抑制し、凝固能を正常化させる方法として、第 IX 因子複合体が注目されるようになった²⁾³⁾。

2. 第 IX 因子複合体

第 IX 因子複合体は血友病 B の治療薬として開発されたもので、製造上の過程で第 IX 因子以外に、その他のビタミン K 依存性血液凝固因子である第 II 因子 (prothrombin)、第 VII 因子 (proconvertin)、第 X 因子 (stuart factor) を含んでいる。これらの凝固因子の頭文字に第 IX 因子 (antihemophilic factor B) の B を加え、PPSB 製剤ともよばれる。また第 II 因子に着目してプロトロンビン複合体製剤 (prothrombin complex concentrate : PCC) とも称される。第 IX 因子複合体の作用機序は、ワルファリンにより抑制されているビタミン K 依存性凝固因子を直接補充し、血液凝固能をすみやかに改善させることである。実際の投与量の例として、PPSB[®]-HT ニチャク 500 単位 1 バイアルは 25 mL であり、心負荷への影響は

少ないといえる。

3. 従来治療との比較

Fredriksson ら⁴⁾は、抗凝固療法中の脳出血例で第 IX 因子複合体投与群と FFP 投与群を比較したところ、第 IX 因子複合体投与群でより症候の悪化が少なく、INR の改善もより明らかだった。Makris ら⁵⁾の報告では、抗凝固療法中に重症出血性合併症を呈した例で、FFP 群では投与終了 15 分後の INR の是正が不十分であったのに対し、第 IX 因子複合体投与群の大部分では INR の十分な是正が得られた。筆者らの施設からも、ワルファリン内服中の脳出血において、第 IX 因子複合体投与例では非投与例に比較し血腫拡大が少なく、入院中死亡を含む転帰不良例が少なかったことを報告している⁶⁾。

これらの結果から、日本循環器学会の『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 (2009 年度改訂版)』、日本脳卒中学会の『脳卒中治療ガイドライン 2009』ではワルファリン服用時の頭蓋内出血での第 IX 因子複合体の使用をそれぞれクラス IIa、グレード B で推奨している。

なお、現在抗凝固療法中の出血における FFP と第 IX 因子複合体の有効性を比較するランダム化比較試験が進行中である⁷⁾。

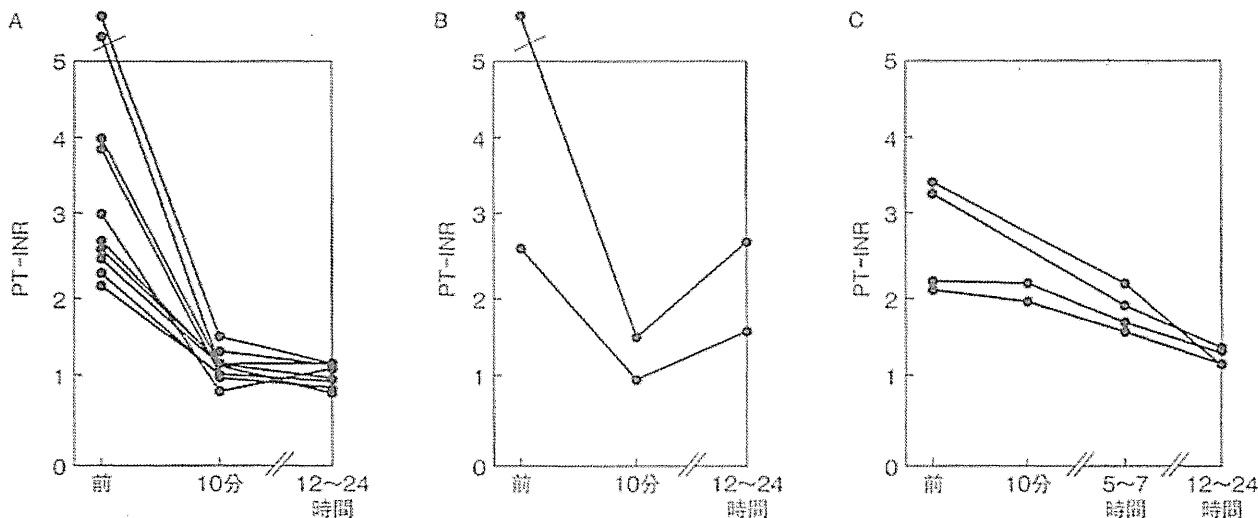


図1 治療ごとの INR の経時変化

(Yasaka M *et al.*, 2002⁹⁾より引用)

A : 第 IX 因子複合体 + ビタミン K 投与群, B : 第 IX 因子複合体単独投与群, C : ビタミン K 単独投与群。

第 IX 因子複合体単独投与群 (B) では PT-INR は 12~24 時間後に再上昇するが、ビタミン K を同時に投与すると (A)、肝臓での凝固因子の合成が加わり、PT-INR の再上昇を抑えることができる。ビタミン K 単独投与群 (C) では PT-INR の是正に時間を要する。

4. 第IX因子複合体投与の実際

Yasaka ら⁹⁾の報告では、INR が 5.0 未満では第IX因子複合体 500 単位で是正可能な場合が多く、INR 5.0 以上では 1,000 単位以上を必要とすることが多かった。INR が 2.0 以上の場合、第IX因子複合体 500~1,000 単位の投与で、INR は 10 分以内に是正される⁹⁾¹⁰⁾。したがって第IX因子複合体投与 10 分後に INR を再測定し、効果が不十分の場合は追加投与を検討する。

第IX因子複合体を単独で投与した場合、半減期に応じて INR は 12~24 時間後に再上昇することが知られているが、ビタミン K を同時に投与すれば、肝臓での凝固因子の合成が加わるため、INR の再上昇を防止することが可能となる (図1)⁹⁾。

5. 第IX因子複合体の問題点

第IX因子複合体の問題点として、ヒト由来の製剤であるため他の生物学的製剤と同様に感染症やアレルギーの問題が完全には排除できない点と、抗凝固療法中の出血に対する使用が健康保険適応外であることがあげられる。さらに、投与後の血栓イベントの発生も報告されている⁴⁾¹¹⁾。INR を是正している以上、ある程度やむを得ない合併症といえるが、使用にあたってはリスク・ベネフィットを十分に勘案し、使用前には十分なインフォームド・コンセントが必要と考えられる。

6. 新規抗凝固薬の出血性副作用とその予防策

2011 年 3 月、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身塞栓症の発症抑制」を適応症とした経口抗凝固薬ダビガトランが発売され、出血のリスクを著しく高めることなく虚血性脳卒中の発症リスクを低下させる新たな抗凝固薬として注目されている¹²⁾。ビタミン K 拮抗薬であるワルファリンとは異なり、ダビガトランはトロンビンの酵素活性を直接阻害して、抗血栓作用を示す。

ダビガトランの第Ⅲ相国際共同試験での非弁膜症性心房細動患者における頭蓋内出血の発現率は、ワルファリン群で 0.76%/年であったのに対し、ダビガトラン 300 mg/日群では 0.32%/年、220 mg/日群では 0.23%/年と

いずれもワルファリン群を下回る結果であった (相対リスク:ダビガトラン 300 mg/日群で 0.41, ダビガトラン 220 mg/日群で 0.30)¹³⁾。一方、日本人集団 326 例における頭蓋内出血の発現率はワルファリン群で 0.66%/年、ダビガトラン 300 mg 群では 0.67%/年、220 mg 群では 0.69%/年とほぼ同等であり¹⁴⁾、ダビガトラン使用中も頭蓋内出血のリスクは十分考慮しておく必要がある。

ダビガトラン使用中に重篤な出血イベントを生じた際に、状況に応じて考慮すべき治療として、胃洗浄や活性炭の投与、血液透析に加え、FFP や第IX因子複合体の投与があげられている。FFP や第IX因子複合体には第II因子が含まれるため、ダビガトランにより抑制された止血機能を改善させる効果が期待されている¹⁵⁾。

おわりに

ワルファリン内服中に発症した脳出血に対しては、第IX因子複合体の投与によりすみやかに INR を是正でき、血腫の拡大や神経症候の悪化の予防につながる可能性がある。新規抗凝固薬ダビガトランによる出血合併症についても第IX因子複合体は有用な治療となりうる。しかし、抗凝固療法中の出血に対しての第IX因子の使用は現在も健康保険適応外であり、血栓イベントの副作用も認められることから、その使用にあたっては慎重な判断が必要となる。

■ 文 献 ■

- 1) Toyoda K *et al*: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 39: 1740-1745, 2008
- 2) Yasaka M *et al*: Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost* 89: 278-283, 2003
- 3) Aguilar MI *et al*: Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 82: 82-92, 2007
- 4) Fredriksson K *et al*: Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 23: 972-977, 1992
- 5) Makris M *et al*: Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 77: 477-480, 1997

- 6) Kuwashiro T *et al* : Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 31 : 170-176, 2011
- 7) Steiner T *et al* : International normalised ratio normalisation in patients with coumarin-related intracranial haemorrhages--the INCH trial : a randomised controlled multicentre trial to compare safety and preliminary efficacy of fresh frozen plasma and prothrombin complex-- study design and protocol. *Int J Stroke* 6 : 271-277, 2011
- 8) Yasaka M *et al* : Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. *Ann Hematol* 82 : 121-123, 2003
- 9) Yasaka M *et al* : Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 108 : 25-30, 2002
- 10) Yasaka M *et al* : Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 115 : 455-459, 2005
- 11) Hellstern P *et al* : Prothrombin complex concentrates : indications, contraindications, and risks : a task force summary. *Thromb Res* 95 : S3-S6, 1999
- 12) Connolly SJ *et al* : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361 : 1139-1151, 2009
- 13) Connolly SJ *et al* : Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 363 : 1875-1876, 2010
- 14) Hori M *et al* : Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *Circ J* 75 : 800-805, 2011
- 15) Van Ryn J *et al* : Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor : interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 103 : 1116-1127, 2010

ふくだ・まゆみ

福田真弓 国立循環器病研究センター脳血管内科

栃木県日光市生まれ。

2005年、千葉大学医学部卒業。2005～2007年、亀田総合病院にて初期研修後、2007～2008年、亀田総合病院総合診療科。2008年より現職。専門は、脳卒中学。

課題名：「**ダビガトラン内服中に発症した重症出血合併症に対する
プロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療**」

申請者 国立循環器病研究センター脳血管内科 部長 豊田 一則

1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への参加は自由意思で決められる。本研究への参加を強制するものではなく、不利益になることはない。また一旦参加した場合でも、不利益を受けることなく、いつでも参加を撤回することができ、登録データなどの情報は廃棄され、それ以後は研究目的に用いられることはない。ただし、参加を取り消したときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、登録データなどを廃棄することが出来ない場合がある。

2) 研究の背景

非弁膜症性心房細動 (nonvalvular AF: NVAF) 患者の塞栓症予防に抗凝固療法が不可欠であるが、同療法は選択可能薬剤が少なく、内服薬としてはワルファリンが、長年にわたってほぼ唯一の治療薬であった。近年新たな内服抗凝固薬 (直接トロンビン阻害薬) ダビガトラン (商品名: プラザキサカプセル) の NVAF 患者に対する有効性と安全性がワルファリンと同等以上であることが国際臨床試験 RE-LY によって証明され (Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2009 など)、2011 年 1 月に同薬の NVAF 患者への使用が国内で承認された。同年 3 月の販売開始後の 5 ヶ月間に全国で 6 万 4 千例にダビガトランが使用されたと推定されるが、同期間に重篤な出血性副作用で 5 例の死亡が報告されたため、2011 年 8 月 12 日に同薬の安全性速報 (ブルーレター) が発表され、添付文書も改訂された (別添 1)。日本循環器学会 (日循) も緊急ステートメント (別添 2) を発表し、出血性合併症時の対応として「速やかにダビガトランを中止した上で一般的救急止血処置を実施する。緊急の止血を要する場合は、第Ⅱ因子 (プロトロンビン) によって止血機能を改善させるという観点から新鮮凍結血漿、第Ⅸ因子複合体 (プロトロンビン複合体) の投与、止血機能全般を改善させる観点から遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤の投与による是正を考慮する。ダビガトランは透析で除去されるため、透析も選択肢である。内服後 2 時間以内の場合は胃洗浄や活性炭への吸着も考慮する。また、ダビガトランは大部分が腎臓から排泄されるため、輸液等で循環血液量や血圧を確保し、適切な利尿を促す。」などの提言を行った。

このうちプロトロンビン複合体製剤は血液から作られた凝固因子製剤で、わが国では日本製薬から商品名 PPSB-HT (一般名: 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体、別添 3: 添付文書) として発売され、成分として凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子を各 20 U/ml 含む。わが国では本来血友病 B の治療薬として用いられる。日本循環器学会学術委員会合同研究班による心房細動治療ガイドライン (2008 年改訂版) や日本脳卒中学会等の合同委員会による脳

卒中治療ガイドライン 2009 では、ワルファリン療法中の出血性合併症に対して同製剤によるワルファリン効果の是正治療を推奨し、新鮮凍結血漿よりも是正効果が優れていることに言及している。当施設でもワルファリン内服患者の多数例にプロトロンビン複合体の使用経験を有し、その有効性を報告してきた（文献 1-3）。しかしながら保険適応外の治療であるため、患者・家族への十分な説明と同意の下に、この止血治療を行っている。なお、現在日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会（峰松一夫委員長）を中心に、このような事例への遺伝子組み換えプロトロンビン複合体製剤の早期国内承認を、厚生労働省に働きかけている。

申請者らはダビガトラン服用患者の重症出血性合併症に対しても、抗凝固効果の迅速な是正が症状進行の抑止に不可欠であると考え、日循ステートメントに記された新鮮凍結血漿、プロトロンビン複合体、遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤のいずれかが止血治療薬として適切と考えられるが、いずれも保険適応外である。このうち新鮮凍結血漿はプロトロンビン複合体と同様に多種の凝固因子を含むが、単位容積あたりの凝固因子含有量がプロトロンビン複合体と比べて非常に低く、プロトロンビン複合体と同量の凝固因子を補うために短時間に大量（約 800～1000 ml）の点滴を要する。今回の対象患者が心房細動を有する点を考慮すれば、心不全の出現・進行が懸念され、投与し難い。また遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤には第Ⅱ因子が含まれていないためダビガトランへの拮抗効果に乏しいと考えられ、ワルファリン患者への止血治療薬として従来用いられてこなかった点も考慮すれば、本研究の治療薬として選び難い。したがって、申請者らは、ダビガトラン服用患者の重症出血性合併症に対して、従来から抗凝固療法の中和薬として使用経験が多いプロトロンビン複合体を用いて、止血治療を行う予定である。

このプロトロンビン複合体の使用は、専門医学会である日循の推奨も得たため、現実的な治療法として今後国内の多数施設で医療倫理面の詳しい審議を経ずに用いられ始める可能性がある。しかしながら、(1) ダビガトランの有効性・安全性に関する社会的関心が高まり、当院における出血時の対応法が国内外の多くの施設から注目される可能性が高いこと、(2) 日循からの推奨を得たとはいえ、プロトロンビン複合体によるダビガトラン是正効果が実証されていないこと、(3) 保険適応外の治療であること等を考慮し、当センターにおいてはプロトロンビン複合体治療例の臨床経過や治療成績を集積して、この治療の有効性、安全性を綿密に検討すべきと考える、また今後の当院での止血治療指針を検討する上での資料とすべきと考える。

3) 研究の目的（申請の目的）

ダビガトラン内服中に発症した重症出血合併症に対する、プロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療の有効性と安全性を解明するために、治療を受けた患者の観察研究を行う。

4) 研究責任者及び研究組織

研究責任者	脳血管内科	部長	豊田 一則	
研究者	心臓血管内科	部長	清水 渉	
	脳神経内科	部長	長束 一行	
	脳神経外科	部長	飯原 弘二	(脳血管部門長)
	先端医療・治験推進部	部長	山本 晴子	
	脳血管内科	医長	横田 千晶	
	脳血管内科	医長	上原 敏志	
	脳卒中集中治療科	医長	古賀 政利	
	脳卒中集中治療科	医師	有廣 昇司	
	集中治療科(NCU)	医長	片岡 大治	
	中央診療部門	部門長	鎌倉 史郎	
	副院長		峰松 一夫	

院外研究者 (後述する厚生労働科学研究H23-循環器等(生習)-一般-010の班員・班友で、本研究への参加を同意された研究者)

自治医科大学	循環器内科	教授	苅尾 七臣
中村記念病院	脳神経外科	診療本部長	中川原讓二
財団法人広南会 広南病院	脳血管内科	副院長	古井 英介
杏林大学	脳神経外科	教授	塩川 芳昭
聖マリアンナ医科大学	神経内科	教授	長谷川泰弘
NHO 名古屋医療センター	神経内科	統括診療部長	奥田 聡
神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科	医長	藤堂 謙一
川崎医科大学	脳卒中医学	教授	木村 和美
NHO 九州医療センター	脳血管内科 臨床研究センター長		岡田 靖
みやぎ県南中核病院	神経内科, 脳卒中センター	センター長	望月 廣
トヨタ記念病院	神経内科	科部長	伊藤泰広
京都第二赤十字病院	脳神経内科	医師	永金義成
脳神経センター大田記念病院	脳神経内科	部長	高松和弘
熊本赤十字病院	神経内科	部長	寺崎修司
NHO 鹿児島医療センター	神経内科	医長	中島隆宏

※ 院外研究者を新たに募った理由:

1. ダビガトラン等の新規抗凝固薬服用患者の出血性合併症時の対応について、各施設とも施設内指針の作成に苦慮されている。各施設ともプロトロンビン複合体での止血治療を想定しているが、その倫理面や科学的妥当性での根拠を求めておられ、本試験への参加を希望された。
2. 多施設研究によって、研究期間内により多くの症例を登録し、臨床的意義の高い研究成果を期待できる。

5) 研究の対象及び方法

【研究デザイン】 単一施設前向き観察研究

【目標症例数】 60症例（多施設全体）、20症例（当院内）。

（設定根拠） 症例登録期間である約2年6か月の間に登録し得る現実的な数値を設定した。研究課題M21-60「急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する多施設共同観察研究」で当院脳血管内科・脳神経内科から登録されたワルファリン内服患者のプロトロンビン複合体使用例が2010年4月～2010年6月の15か月間で9例であったことを元に、今回院内の広範な診療科に対象を広げる反面、従来の当院でのNVAF患者へのプロトロンビン複合体使用例のほとんどが脳血管内科・脳神経内科の患者であること、今後2～3年間のダビガトラン服用者が現在のワルファリン服用者数ほど多くないであろうことなどを考慮して、本研究に30か月間で登録できる患者は当院内で高々20例程度と推算した。また今回の参加施設と近似した参加施設で過去に行った複数回の多施設共同観察研究で、他施設からの脳卒中患者登録例数が当院例数の2倍強に当たることをもとに、全体での登録症例数を高々60例程度と見積もった。

【対象】 ダビガトラン内服中に発症した重症出血合併症に対して、当院でプロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療を受けた、全患者。

プロトロンビン複合体による止血治療適応の基準： 下記1および2を満たすこと、または3を満たすこと。

1. 国際血栓止血学会標準化委員会の大出血基準に該当する出血。すなわち(1) 致死性出血、(2) 重要な部位または臓器における症候性出血（頭蓋内、髄腔内、眼内、後腹膜、関節内、心膜、筋コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血）、(3) ヘモグロビン値の2 g/dL以上の低下をもたらす出血、全血または赤血球4.5単位（国内単位）以上の輸血に至る出血。
2. 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が40秒以上。
3. 上記1,2を満たさないが、診療を担当する医師が迅速な止血治療が必要と判断した場合。

除外基準：

1. 診療を担当する医師が、プロトロンビン複合体製剤の使用を不適切と判断した場合。
2. 『ダビガトラン服用患者さんへ「プロトロンビン複合体」を止血治療として用いることへの同意書』および血液製剤投与の当院同意書に、本人もしくは家族等の代諾者（原則として患者の配偶者、父母、成人の子・兄弟姉妹・孫、祖父母で、患者の最善の利益を図ってくれる者）から文書でのインフォームドコンセントが得られない場合。なお、本研究の対象患者は、脳出血などのために失語などのコミュニケーション障害を有する場合があるため、このような場合は代諾者からのインフォームドコンセントを得ることとする。
3. 『研究参加のお願い』への本人もしくは代諾者からの署名同意を得られない場合。

【方法】

1. 同意取得後速やかに、プロトロンビン複合体を単回静注投与する。その投与量については、より適切な指針が発表されるまではワルファリン患者への標準的投与方法に準じ、PPSB-HT「ニチャク」原則として1000単位（担当医師の判断で500単位～1500単位、場合によりさらに高用量）を添付溶解液25mL（500単位毎）で溶解して投与する。
 - ✓ PPSB-HT用量について、現時点で明確な判断基準となる知見に乏しい。European Stroke Organizationで脳出血治療指針の作成を担当しているSteiner教授からの私信では、プロトロンビン複合体を体重あたり20単位（50kg体重では1000単位）投与し、必要に応じて合計で40単位まで用いる指針を考えている。ただし欧州では、ワルファリン患者の出血事故に対しても体重あたり20～40単位投与している。当院ではワルファリン患者に対して最大で1000単位の投与経験があるため、現時点での用量の目安を1000単位と定めた。
2. とくに投与後の24時間は、医師または看護師によって嚴重に症状変化を観察し、出血の増大や塞栓性イベント（肺塞栓症など）の徴候を見逃さないようにする。
3. 観察研究：研究責任者から各研究者に、調査票を電子媒体で配布する。各研究者は、所属施設の対象症例のデータを登録後に中央事務局に郵送で返却する。登録時点で連結可能匿名化され、個人情報をも特定できないものとする。調査票は研究責任者によって管理される。

【調査項目】

- ✓ 性別・年齢
- ✓ ダビガトラン服用の原因疾患（NVAf、NVAf 以外）
- ✓ 他の抗血栓薬服用歴
- ✓ 動脈硬化危険因子（高血圧症、糖尿病）、既往・併存疾患（過去の脳卒中・TIA、うっ血性心不全、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、出血イベント、腎機能障害、肝機能障害）、嗜好（飲酒）など
- ✓ 上記諸因子より算出可能な塞栓症および出血リスクスコア：CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED
- ✓ ダビガトランの服用量、服用期間、最終服薬時刻
- ✓ 出血イベントの内容（ISTH 分類に従って）
- ✓ 出血イベントが脳出血であった場合：重症度（NIH Stroke Scale）、血腫部位、血腫量
- ✓ 入院時生理学的所見（血圧など）
- ✓ 入院時およびプロトロンビン複合体投与後の血液検査所見（凝血学的マーカー、血算、腎機能、肝機能など）
- ✓ プロトロンビン複合体の投与時刻、投与量
- ✓ プロトロンビン複合体投与後の有害事象：血栓塞栓症、アナフィラキシー様症状、播種性血管内凝固症候群、発熱、顔面紅潮、蕁麻疹、悪寒、腰痛など
- ✓ プロトロンビン複合体投与後の生理学的検査所見：心エコー、下肢静脈エコーなど
- ✓ 出血イベントの転帰（脳出血の場合は24時間後の血腫量など）

6) 問題発生時の対応

必ず研究責任者に連絡し、適切に対応する。必要に応じて倫理委員会に報告する。

7) 研究期間

2011年10月1日(倫理委員会承認後)～2014年3月31日

8) 研究計画等の開示

研究対象者の希望に応じて、本書面のコピーを開示する。

9) 予測される危険性

ダビガトラン服用患者の重症出血性合併症に対するプロトロンビン複合体による止血治療の有効性・安全性は確立しておらず、この治療によって添付文書に副作用として記載された「アナフィラキシー様症状、播種性血管内凝固症候群、発熱、顔面紅潮、蕁麻疹、悪寒、腰痛」や、過度の抗凝固作用是正に伴う血栓塞栓症を起こす危険がある。

登録データが流出する危険があるが、嚴重に管理され持ち出しはできず、また解析は匿名化して行うため、データ流出は殆ど起こり得ない。

10) 費用負担に関する事項

本研究は保険診療の枠内で行われる。ただし保険診療に該当しない経費は、厚生労働科学研究H23-循環器等(生習)-一般-010「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」(主任研究者:豊田)などの研究費より支出する。研究対象者に対する謝金、交通費等の支払いは行われない。

11) 知的所有権に関する事項

知的所有権が発生した場合、その権利は研究遂行者と国立循環器病研究センターに属し、研究対象者には帰属しない。

12) 倫理的配慮

「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して、研究を進める。

12-1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

研究対象者の人権の擁護のため、研究の目的、実施方法、その利益と不利益について説明文書を用いて十分に説明を行い、対象者または家族等の代諾者の文書同意(署名または記名・押印)を取得した上で、研究を実施する。得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。

12-2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

利益: ダビガトラン服用患者の重症出血性合併症に対して迅速にダビガトランの効果を是正する治療法は確立していないが、プロトロンビン複合体による止血治療が十分な是正効果を示して、合併症による症状進行を食い止める可能性がある。

不利益: 「予測される危険性」に記載したように、プロトロンビン複合体の添付文書に記

載された副作用や、過度の抗凝固作用是正に伴う血栓塞栓症を起こす危険がある。また観察研究に置いて個人情報の流出は不利益となるため、以下の方針で臨む。すなわち、各対象者個人を特定できるような検討は行わない。データを収集する時点で、研究用の登録番号による管理とする。登録データの研究目的使用に当たっては研究責任者によりデータ管理を徹底し、学会・論文などの研究成果発表以外の部外へデータが流出しないよう注意する。個人情報の流出により個人のプライバシーを侵害した可能性が生じた場合はすぐに倫理委員会に報告する。

12-3) 医学的貢献度

ダビガトランは今後国内外で汎用されることが予想されるため、その出血合併症に対する迅速な対応策を明らかにして、得られた成果を積極的に情報発信することによって、より多くの出血合併症患者の転帰改善を促進して、国民の厚生に寄与することが期待される。

12-4) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

添付説明文書にて本研究の目的、実施方法、その利益、不利益について十分説明し、患者または家族等の代諾者の同意を得られた場合に実施する。また、一旦同意した場合でも、患者が不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができ、その場合は検査結果などの情報は廃棄され、診療記録などもそれ以後は研究目的に用いられることはない。ただし、申し出があったときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することが出来ない場合がある。登録データは研究者により厳重に保護され、臨床成績を医学雑誌などに発表する際には最大限にプライバシー保護に努め、研究対象者の名前や身元などを明らかにするようなことはない。

12-5) 利益相反

本研究で用いられる PPSB-HT「ニチヤク」の製造元である日本製薬と研究者の間に、利益相反はない。

13) 独立行政法人個人情報保護法に基づく追記事項

データの保存媒体は、アクセス制御によりシステム管理し、申請者の部長室内に設置されたネットワークに接続しない専用のPC端末を用いて、申請者が管理する。PC端末には盗難防止、ウイルス対策措置をとる。データを登録する時点で、連結可能匿名化を行う。

参考文献

1. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res.* 2002;108:25-30
2. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2005;115:455-459
3. Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, Nakagaki H, Miyashita F, Naritomi H, Minematsu K. Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31:170-176.

別添資料一覧

1. 安全性速報「プラザキサカプセルによる重篤な出血について」
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、2011年8月
2. 「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」
日本循環器学会「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」策定班、「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）」策定班、2011年8月
3. PPSB-HT（一般名：乾燥人血液凝固第IX因子複合体）添付文書