◆ 症例報告 ◆

CTA spot sign を有する Xa 阻害薬内服患者の脳出血に対して高用量の 4factor-prothrombin complex concentrate (4F-PCC) を投与した 1 例

戸塚 剛彰¹⁾ 赤嶺 壮一²⁾ 黒田直生人¹⁾ 佐藤 晴彦¹⁾

要旨：CTA spot sign を有する脳出血で、リバーロキサバン中和のために高用量の 4F-PCC を投与し良好な転帰が得られた 1 例を報告する。症例は 69 歳女性、非弁膜症性心房細動のためにリバーロキサバンを内服中であった。院内で突然の意識障害を発症、頭部 CT で正中偏位を伴う右側頭葉皮質下出血を認め、頭部 CTA では spot sign を認めた。血腫増大リスクが高く、脳ヘルニアを来していた。4F-PCC を 2000 IU (50 IU/kg) 投与したところ、速やかに PT, PT-INR が正常化した。その後血腫除去術を行い、術後は症状の改善を認め、mRS2 で回復期リハビリテーション病院へ転院となった。CTA spot sign をもつ Xa 阻害薬内服中の脳出血に対しては高用量 4F-PCC 投与が良い適応となる可能性がある。

Key words: CTA spot sign, Xa inhibitor, 4factor-prothrombin complex concentrate

はじめに

CTA spot sign は頭蓋内出血における血腫増大因子の一つである¹⁾。したがって、spot sign が確認されたら迅速に血腫増大の予防処置を講じなければならない。ビタミン K 依存性拮抗薬(ワルファリン)にはビタミン K 製剤やプロトロンビン複合体製剤(4factor-prothrombin complex concentrate: 4F-PCC)、直接トロンビン阻害薬(タビガトラン)にはイダルシズマブが特異的拮抗薬として存在しているが、活性化凝固第 X 因子阻害薬(Xa 阻害薬)には現時点では臨床で使用できる拮抗薬が存在しない。

4F-PCC は Xa 阻害薬の拮抗効果が認められる報告が多数ある。今回、リバーロキサバン内服中に発症した CTA spot sign を有する脳出血に対して高用量の 4F-PCC を投与したのち開頭術を行い救命し得た症例を経験したため報告する。

症 例

患者：69 歳、女性

既往歴：発作性心房細動

内服薬：リバーロキサバン 10 mg (朝食後 1 回内服：最終内服時間不明)

現病歴：午前 11 時 45 分、当院内科受診のため待合室にいたところ突然嘔吐し意識を失い、その場に倒れ込み救急室へ搬送された。

現症：血圧 125/68 mmHg 脈拍 70/min GCS=E2V1M5 の意識障害と右瞳孔散大、左片麻痺あり。NIHSS24 点。

画像所見：頭部 CT では右側頭葉に 62×47×51 mm の皮質下出血と正中偏位を認めた(Fig. 1)。頭部 CTA では血腫増大を認めたが、出血源となりうる動脈瘤や動静脈奇形はなかった。造影早期像で spot sign を認めていた(Fig. 2)。

検査所見：血算、生化学では異常所見なし。凝固系検査は、PT20 秒、PT-INR1.73、aPTT68.1 秒(施設対照値 24.0~39.0 秒)と延長を認めていた。クレアチニンクリアランスは 77 ml/min であった。

経過：発症前からの血液データでも PT-INR と aPTT が延長しているため、リバーロキサバンの効果が出現・持続していると考えられた。血腫増大が危惧されるとともに開頭術を要する状態であったが、止血困難であることが予想されたため、午後 2 時 23 分、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体(ケイセントラ、CSL ベーリング株式会社)を 2000 IU (50 IU/kg) とマンニトール注射液 300 mg を投与した。午前 2 時 52 分投与終了、投与後より瞳孔不同は消失し、GCS=E3V4M6 まで改善を認めた。投与

¹⁾聖隷三方原病院脳神経外科

²⁾聖隷三方原病院脳卒中科

(2019 年 3 月 22 日受付, 2019 年 6 月 20 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10727

Fig. 1 初回頭部単純 CT

A: 体軸断面像 右側頭葉皮質下出血を認める.
B: 冠状断面像 脳室内出血あり, 血腫概算 67 ml.

Fig. 2 2回目頭部単純 CT と頭部 CTA

A: 単純 CT 体軸断面像 血腫増大と正中偏位悪化を認める.
B: 単純 CT 冠状断面像 血腫量概算 76 ml.
C: CTA 体軸断面像 spot sign を認める (矢印).
D: CTA3D 明らかな血管異常なし.

終了直後に行った採血データは, PT11.4 秒, PT-INR 0.99, aPTT55.9 秒であった. また, 耳朶出血時間は 2 分 30 秒であった. 抗凝固作用が中和されたと判断し, 午後 5 時 5 分, 緊急に開頭血腫除去術を行った. 術中に制御不能な出血はなく, 出血量は約 100 ml であった. 術後, CT では良好に血腫除去され, 術翌日の NIHSS は 11 点と改善を認めた (Fig. 3). 術後の凝固系血液データでは PT-INR や APTT の再延長を認めなかった (Fig. 4). 下肢エコーでは深部静脈血栓を認めず, そのほか血栓合併症を示唆する所見はなかった. 第 36 病日目, 左同名半盲と左半側注意低下が残存し, NIHSS4 点でリハビリテーション病院へ転院となった.

なお, リバーロキサバンに対する 4F-PCC 投与は適応外使用であり, 患者家族へ投与前に血栓性合併症の可能性も含め適応外使用であることを十分に説明し, 救命目的の投与に同意を受け投与した. 緊急使用のため事後承諾となったが, 後日速やかに当院倫理委員会の承認を得た (第 18-68 号).

考 察

CTA spot sign を有するリバーロキサバン内服中の脳出血に高用量 4F-PCC の投与が有用であった.

CTA spot sign は脳出血急性期の CTA にみられる血腫内の小さな高吸収域のことで, 血管からの持続出血を示

Fig. 3 術後頭部単純 CT
A: 体軸断面像 血腫はほぼ取り除かれ正中偏位も改善している.
B: 冠状断面像.

Fig. 4 凝固系データ推移

A : PT
B : PT-INR
C : aPTT

投与終了直後から PT と PT-INR の低下を認める. aPTT は変化なし.
投与 12 時間後, PT と PT-INR の再上昇は認めなかった.

唆する所見である¹⁻⁴⁾。脳出血患者の 19~41% にみられ、血腫増大予測因子とされる。Spot sign における血腫増大の陽性的中率は、報告により差はあるが、0.61~1.00、陰性適中率 0.78~0.98 で感度 51~91%、特異度は 84~100% と高く、発症早期、抗凝固療法、アポリポrotein Eε2 (APOEε2)、大型血腫、低い Glasgow Coma Scale (GCS)、平均血圧 120 mmHg 以上、脳室内出血が spot sign の存在と関連するリスクファクターである²⁾。ワルファリン内服症例では、PT-INR が 2.5 以上の場合、61% に spot sign が認められている⁴⁾。本症例も発症早期 (4 時間以内)、リバーロキサバン内服中、大型血腫、昏睡状態で脳室内出血も存在し、spot sign を有する可能性が高かった。実際、CTA spot sign を認め、初回の非造影 CT から比較すると血腫増大を認めていた。このような血腫増大が予想される症例では迅速に処置を行わなければならない。血腫増大予防として、厳格な血圧管

理、凝固因子の補充、抗凝固薬の拮抗、抗プラスミン薬投与などがある⁵⁾。本例では異常な高血圧はなかったが、上記の通り、さらなる血腫増大の可能性と手術を要する状態であったため、緊急に抗凝固薬の拮抗が必要であった。しかしながら、Xa 阻害薬に対する特異的拮抗薬は現在、andexanet alfa や ciraparantag が研究開発の途上であるが、本邦での使用はまだできない状況である^{6,7)}。そこで代替療法として効果が報告されている薬剤が 4F-PCC である。

4F-PCC はワルファリン内服中の脳出血に対して速やかに PT-INR を正常化するために投与される。「脳卒中治療ガイドライン 2015 (2017 追補)」でも、非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: NOACs) に対しても投与を考慮してもよいことになった⁵⁾。4F-PCC は第 II, VII, IX, X 凝固因子を含む製剤で、Xa 阻害薬に対する中和効果については、健常

人ヘリバーロキサバン 20 mg を投与し PCC50 IU/kg 投与したところ、延長していた PT が 15 分で正常値まで低下を認めたことが報告されている⁸⁾。臨床的にも、Schenk らは、リバーロキサバン投与中の出血性合併症に対して PCC50 IU/kg 投与することで PT が有意に低下したことを報告しており⁹⁾、NOACs に対する PCC の中和効果があるとする報告が多い。Yoshimura らは、NOACs 内服中の出血性合併症に対して 4F-PCC1000 IU または 16 IU/kg を投与したところ、PT-INR は有意に低下したが 9 人の頭蓋内出血のうち 5 人で血腫拡大が認められたと報告している¹⁰⁾。本例では 50 IU/kg と高用量投与を行ったが、4F-PCC の至適投与量については未だ確たる指針がない。ビタミン K 拮抗薬に対する 4F-PCC 投与量は PT-INR により規定され、PT-INR が 2~<4 では 25 IU/kg、4~6 では 35 IU/kg、>6 では 50 IU/kg となっている¹¹⁾。動物実験でのリバーロキサバンの中和について、4F-PCC50 IU/kg 投与で有意に出血時間が減少したこと¹²⁾、健常人に対する NOACs 中和に 4F-PCC50 IU/kg の投与でトロンビン産生能が有意に改善したことが報告されており¹³⁾、European Heart Rhythm Association ガイドライン、Neurocritical Care Society のガイドラインでは、緊急時の NOACs の中和には 4F-PCC の 50 IU/kg 投与が推奨されている^{14, 15)}。しかしながら、血栓性合併症が存在するため投与量の決定には慎重にならなければならない。ワルファリンが凝固第 II・VII・IX・X 因子の産生を抑制するのに対して、Xa 阻害薬は直接 Xa を阻害するので凝固因子自体は減少しないため、4F-PCC 投与による血栓性合併症発症率がより高くなることが予想されるが、報告によると、ワルファリン内服中における 4F-PCC 投与の血栓性合併症の発症率は 0~18%¹⁶⁾、Xa 阻害薬内服中ではおよそ 4%とされる¹⁷⁾。これは、Xa 阻害薬は再開することで速やかに抗凝固作用が得られることも影響していると考えられる¹⁷⁾。4F-PCC の投与量と血栓性合併症のリスクに関する報告は渉猟する限り確認できなかった。しかしながら、血中凝固因子が過度に増えれば血栓症リスクが高くなることが予想される。前述の Yoshimura らも、1000 IU または 16 IU/kg という低用量投与であったために合併症を起こすことがなかったと考察している。本例のように CTA spot sign を有する血腫増大リスクが高い脳出血に対して選択的に高用量 4F-PCC 投与を行うことで良好な中和作用が得られ、無用な血栓性合併症が減ると思われる。また、今回投与した 4F-PCC には、プロテイン S、プロテイン C も含まれているため、さらに強い拮抗作用が発現した可能性や、院内発症であったため発症後早期に 4F-PCC を投与できたこ

とも良好な転帰に関連していると考えられる。

これまでに CTA spot sign 陽性の Xa 阻害薬内服患者へ選択的に 4F-PCC を投与し調査した報告はなかった。Rehmani らは、抗凝固療法の行われていない、脳出血で CTA spot sign 陽性患者に対して、4F-PCC を投与した群と投与しなかった群とで retrospective に調査したところ、有意に投与群で血腫量の減少を認めたと報告している¹⁸⁾ことから、持続出血に対する止血効果も期待される。今後、Xa 阻害薬投与下の CTA spot sign 陽性脳出血に対する 4F-PCC 投与症例のさらなる蓄積が望まれる。

本症例の limitation は、リバーロキサバン 10 mg と低用量投与であったこと、血腫除去術を行っていることである。しかし、CTA spot sign は術中・術後出血の予測因子でもあることが報告されており¹⁹⁾、周術期出血性合併症のコントロール目的にも 4F-PCC は有用と思われる。

結 論

4F-PCC の高用量投与は、Xa 阻害薬内服中の CTA spot sign 陽性脳出血に対する抗凝固作用中和と止血治療として有用であることが示唆された。高齢化社会とともに Xa 阻害薬内服中の脳出血併発例はさらに増加してくると思われ、4F-PCC は Xa 阻害薬の特異的拮抗薬が使用可能となるまでの代替療法として位置づけられると考えられる。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, et al: Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PRE-DICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 11: 307-314, 2012
- 2) Brouwers HB, Goldstein JN, Romero JM, et al: Clinical applications of the computed tomography angiography spot sign in acute intracerebral hemorrhage: a review. *Stroke* 43: 3427-3432, 2012
- 3) Radmanesh F, Falcone GJ, Anderson CD, et al: Risk factors for computed tomography angiography spot sign in deep and lobar intracerebral hemorrhage are shared. *Stroke* 45: 1833-1835, 2014
- 4) Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al: Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke* 40: 2994-3000, 2009
- 5) 日本脳卒中学会, 脳卒中ガイドライン委員会編集: 日本脳卒中治療ガイドライン 2015[追補 2017]. 東京, 協和企画, 2017

- 6) Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al: Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 380: 1326–1335, 2019
- 7) Ansell JE, Bakhrin SH, Lauicht BE, et al: Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost* 117: 238–245, 2017
- 8) Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al: Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate.: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 124: 1573–1579, 2011
- 9) Schenk B, Goerke S, Beer R, et al: Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: a single-center pilot trial. *Thromb J* 16: 1, 2018
- 10) Yoshimura S, Sato S, Todo K, et al: Prothrombin complex concentrate administration for bleeding associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: The SAMURAI-NVAF study. *J Neurol Sci* 375: 150–157, 2017
- 11) Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, et al: Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 385: 2077–2087, 2015
- 12) Perzborn E, Gruber A, Tinel H, et al: Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost* 110: 162–172, 2013
- 13) Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al: Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 108: 217–224, 2012
- 14) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al: Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 38: 2137–2149, 2017
- 15) Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, et al: Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: A statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 24: 6–46, 2016
- 16) Brekelmans MPA, Ginkel KV, Daams JG, et al: Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 44: 118–129, 2017
- 17) Piran S, Khatib R, Schulman S, et al: Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv* 3: 158–167, 2019
- 18) Rehmani R, Han A, Hassan J, et al: Role of prothrombin complex concentrate (PCC) in Acute Intracerebral Hemorrhage with Positive CTA spot sign: An institutional experience at a regional and state designated stroke center. *Emerg Radiol* 24: 241–247, 2017
- 19) Brouwers HB, Raffeld MR, van Nieuwenhuizen KM, et al: CT angiography spot sign in intracerebral hemorrhage predicts active bleeding during surgery. *Neurology* 83: 883–889, 2014

Abstract

Administration of high-dose four-factor prothrombin complex concentrate for Xa inhibitor reversal to prevent expansion of intracranial hemorrhage with computed tomography angiography spot sign: a case report

Takeaki Totsuka, M.D.,¹⁾ Soichi Akamine, M.D.,²⁾ Naoto Kuroda, M.D.,¹⁾ and Haruhiko Sato, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Seirei Mikatahara General Hospital

²⁾Department of Stroke, Seirei Mikatahara General Hospital

A 69-year-old woman presented with consciousness disturbance, and she was admitted to our hospital. She had taken a Xa inhibitor (rivaroxaban) for non-valvular atrial fibrillation. Head computed tomography revealed a large subcortical hemorrhage in the left temporal lobe and uncus herniation. Computed tomography angiography revealed a spot sign in the hematoma. To prevent hematoma expansion, we administered a high-dose four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC). Immediately after 4F-PCC administration, her prothrombin time (PT) and PT-INR completely normalized. Subsequently, we performed craniotomy and evacuated the hematoma. After the surgery, her consciousness disturbance completely resolved. Eventually, she was transferred to a rehabilitation hospital owing to cognitive dysfunction.

Key words: CTA spot sign, Xa inhibitor, four-factor prothrombin complex concentrate

(Jpn J Stroke 42: 418–422, 2020)