

〈脳神経外科速報 vol.33 no.4 e20233304b, 2023〉

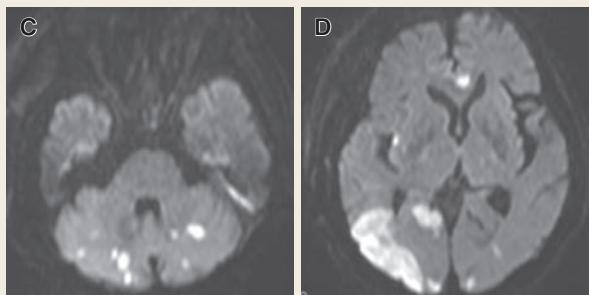
# 抗凝固薬内服中の外傷性急性硬膜下血腫に対して特異的中和剤使用後早期に脳梗塞を来した2例

永井新<sup>1)</sup>, 刈部博<sup>1)</sup>, 成澤あゆみ<sup>1)</sup>, 亀山元信<sup>1)</sup>, 富永悌二<sup>2)</sup>

1) 仙台市立病院脳神経外科 〒982-8502 宮城県仙台市太白区あすと長町 1-1-1

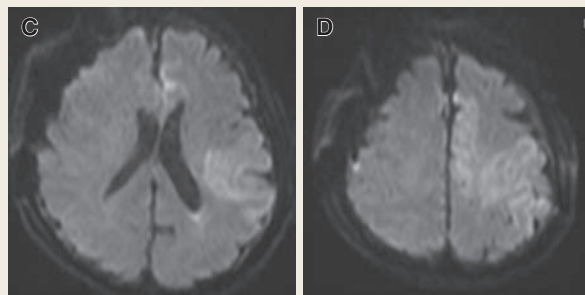
2) 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野

## Key Slide



**Fig. 1** Neuroradiological findings in case 1

C, D : Magnetic Resonance Image (MRI) taken the day after surgery, demonstrating multiple cerebral infarctions in bilateral cerebellar hemispheres, corpus callosum, and the cerebral cortex.



**Fig.2** Neuroradiological findings in case 2

C, D : MRI taken the day after surgery, demonstrating acute cortical infarction in left anterior and middle cerebral artery regions.

# Early onset of cerebral infarction after counteraction of anticoagulants in cases with traumatic acute subdural hematoma

Arata NAGAI<sup>1)</sup>, Hiroshi KARIBE<sup>1)</sup>, Ayumi NARISAWA<sup>1)</sup>, Motonobu KAMEYAMA<sup>1)</sup>, Teiji TOMINAGA<sup>2)</sup>

1) Department of Neurosurgery, Sendai City Hospital

2) Department of Neurosurgery, Tohoku University School of Medicine

It is essential to rapidly reverse the anticoagulation if severe bleeding occurs while using oral anticoagulants. There is no standard protocol defining the optimal timing for resuming anticoagulation therapy after using reversal agents in cases of traumatic intracranial hemorrhage (tICH). We report two cases of early cerebral infarction following the use of anticoagulant reversal agents in cases with tICH and present a review of literature. Case 1: An 84-year-old woman, taking rivaroxaban for atrial fibrillation, presented with a impaired consciousness after head injury. A right acute subdural hematoma (ASDH) was diagnosed on a computed tomography (CT) scan. The patient was given andexanet alfa and underwent craniotomy for removal of hematoma. Although the hematoma was almost entirely removed, 10 hours postoperatively, the patient developed multiple cerebral infarctions. Case 2: An 80-year-old woman, taking warfarin for atrial fibrillation, presented with impaired consciousness after head injury. On CT scan, a right ASDH was noted.

After prothrombin complex concentrate administration, she underwent craniotomy to remove the hematoma. She developed a cerebral infarction in the left anterior and middle cerebral artery territory 8 hours after surgery. While most studies suggest that the safest time for resuming anticoagulants after using reversal agents is between seven and 12 days, our case studies reveal the possibility of developing embolic complications much earlier than expected. We hope that further analyses will help establish criteria for using anticoagulant reversal agents and resumption of anticoagulant medication in patients with tICH.

**Key Words :** andexanet alfa, cerebral infarction, oral anticoagulant, prothrombin complex concentrate, traumatic intracranial hemorrhage

(Received October 12, 2022; Accepted January 20, 2023)

Correspondence to Arata NAGAI, M.D.,

Department of Neurosurgery, Sendai City Hospital, 1-1-1 Asutonagamachi, Taihaku-ku, Sendai-shi, Miyagi, 982-8502, Japan

E-mail: nagai [at] nsg.med.tohoku.ac.jp

## I. はじめに

ビタミン K 拮抗経口抗凝固薬 (vitamin K antagonist : VKA) や直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant : DOAC) による抗凝固療法中は、出血性合併症が一定の頻度で発現する。生命にかかわる重大な出血が発生した場合、中和剤の投与を考慮する。中和剤として VKA に対してプロトロンビン複合体製剤 (ケイセントラ) を、トロンビン阻害薬に対してイダルシズマブ (プリズバインド) を、第 Xa 因子阻害薬に対してアンデキサネットアルファ (オンデキサ) を考慮する。

抗凝固薬に対する中和剤の有効性は確立されつつある一方、中和後の抗凝固薬再開の可否、およびタイミングに関しては一定の見解は得られていない。今回、抗凝固療法中に外傷性頭蓋内出血を来し、中和剤を使用したところ早期に脳梗塞を来した症例を経験した。中和剤使用後の抗凝固薬再開について、若干の考察を加えて報告する。

## II. 経験症例

〈症例 1〉 84 歳女性，施設入所中。

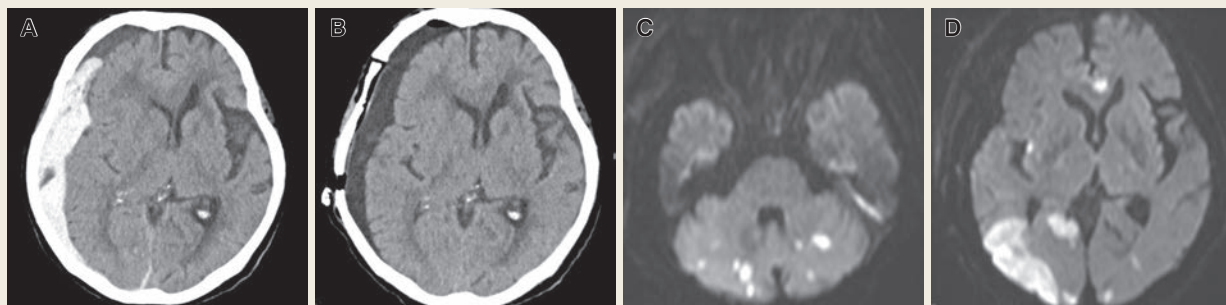
**既往歴：**心房細動，脳梗塞，アルツハイマー型認知症，高血圧症，糖尿病。

**現病歴：**非弁膜症性心房細動の既往があり，X 月 Y 日に右基底核領域の脳梗塞を発症した。リバーロキサバン (イグザレルト) 15 mg/day の内服を開始し，Y + 12 日に施設へ退院した。退院後はせん妄のため，施設内で頻回に転倒していた。Y + 22 日，起床時から意識障害があり，右急性硬膜下血腫の診断で当院へ搬送された。

**初診時現症：**初診時 Japan Coma Scale (JCS) 200，瞳孔不同なし。活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 25 秒，プロトロンビン時間国際標準化比 (PT-INR) 1.16。

**画像所見：**頭部 CT で右側の急性硬膜下血腫を認めた (Fig. 1A)。

リバーロキサバン最終内服から 16 時間後にアンデキサネットアルファ 400 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し，続いて 480 mg を 4 mg/分の速度で静脈内投与しながら，開頭血腫除去術を行った。開頭範囲は血腫直上の前頭頭頂部のみとし，大開頭は行わなかった。挫傷脳からの出血を認め，これを圧迫止血した。良好な減圧を確認し，外減圧は行わずに骨弁を戻して終了した。心電図波形は入院時から一貫して心房細動を呈していた。手術時間は 1 時間 35 分，術中出血量は 100 mL で止血に問題はなかった。術中平均血圧は 70 mmHg 以上で推移した。術直後の頭部 CT で良好な血腫除去を確認したが (Fig. 1B)，術後に覚醒不良があり，手術 10 時間



**Fig. 1** Neuroradiological findings in case 1

- A : Plain Computed tomography (CT) taken on admission, showing right-sided acute subdural hematoma with a few low-density areas.  
 B : CT immediately after surgery, revealing total removal of subdural hematoma and effective intracranial decompression.  
 C, D : Magnetic Resonance Image (MRI) taken the day after surgery, demonstrating multiple cerebral infarctions in bilateral cerebellar hemispheres, corpus callosum, and the cerebral cortex.

後に撮影した頭部 MRI で急性期多発脳梗塞を認めた (Fig. 1C, D). 心原性脳塞栓症と判断し、同日リバーロキサバン内服を再開した。2カ月後に modified Rankin Scale (mRS) 5 で療養型病院へ転院した。

〈症例 2〉 80 歳女性，日常生活動作全自立。

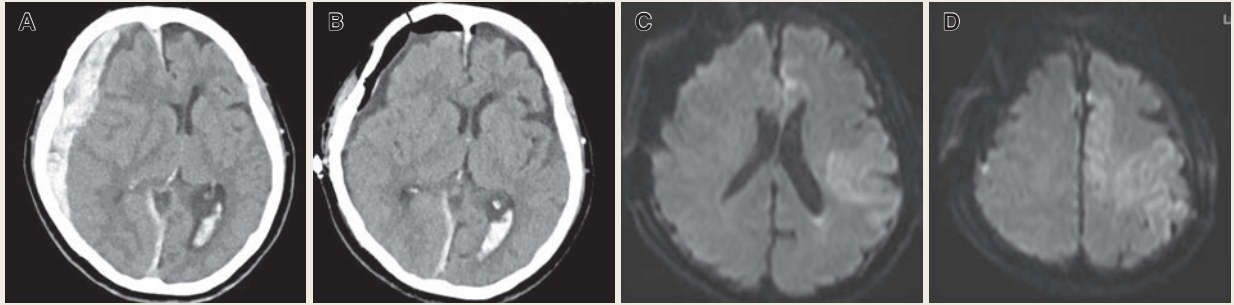
既往歴：心房細動，脳梗塞，慢性心不全，高血圧症。

現病歴：非弁膜症性心房細動に対してワルファリン（ワーファリン）1.5 mg/day を内服中であった。頭部打撲後に意識障害を発症，右急性硬膜下血腫の診断で当院へ転院搬送された。

初診時現症：初診時 JCS 100，右瞳孔 4 mm，左瞳孔 2 mm，APTT 29.5 秒，PT-INR 2.21。

画像所見：頭部 CT で右側の急性硬膜下血腫を認めた (Fig. 2A)。

ワルファリン最終内服から 18 時間後にケイツー 20 mg を静脈内投与，さらにプロトロンビン複合体製剤 1,500 IU (25 IU/kg) を 10 分で投与後，開頭血腫除去術を施行した。術直前の採血で，PT-INR は 1.12 まで低下していた。開頭範囲は血腫直上の前頭頭頂部のみとし，大開頭は行わなかった。挫傷脳から出血を認め，圧迫で止血を得た。手術時間は 2 時間 27 分，術中出血量は 250 mL で止血に問題はなかった (Fig. 2B)。術中平均血圧は 60 mmHg 以上で推移し，心電図波形は一貫して心房細動を呈していた。術直後は JCS 2 まで意識レベルが改善したが，手術 8 時間後に失語と右上下肢麻痺が出現，MRI で左前大脳動脈および中大脳動脈領域の急性期脳梗塞を認めた (Fig. 2C, D)。閉塞部位が末梢だったため，機械的血栓回収療法は行わなかった。その後再開通に伴う出血性梗塞を来したため，急性期の抗凝固



**Fig. 2** Neuroradiological findings in case 2

A : Plain CT taken on admission, showing right-sided acute subdural hematoma with midline shift.

B : CT immediately after surgery, revealing total removal of subdural hematoma and effective intracranial decompression.

C, D : MRI taken the day after surgery, demonstrating acute cortical infarction in left anterior and middle cerebral artery regions.

療法再開は避け、手術3週間後にエドキサバン 30mgを開始した。2カ月後に mRS 5で療養型病院へ転院した。

### III. 考 察

今回報告した2例は、緊急で開頭血腫除去術を要する急性硬膜下血腫であり、中和剤投与の適応に合致する。いずれの症例も術中止血に難渋することはなかったが、手術翌日に心原性脳塞栓症を生じた。早期に塞栓性脳梗塞を発症した原因として、①中和剤の使用、②基礎疾患、③出血の病態、が考えられる。

まず中和剤の使用についてだが、プロトロンビン複合体投与後の塞栓性合併症は0～13%の頻度で発生する<sup>1)</sup>。その頻度は新鮮凍結血漿を投与した場合と同程度であり、中和による塞栓リスクの上昇はないとされる。イダルシズマブは血液凝固能を亢進させることはなく、過凝固による血栓塞栓症リスクはないとされる<sup>2)</sup>。アンデキサネットアルファは、活性部位のセリンがアラニンに置換されているため、凝固促進作用は示さないとされるが、DOACの中和剤について解析したメタアナリシスによると、血栓性合併症は10.7%と、比較的高頻度で発現していた<sup>3)</sup>。アンデキサネットアルファは、内因性凝固因子である組織因子経路インヒビターに親和性を持ち、間接的に凝固反応を促進している可能性がある<sup>4)</sup>。

基礎疾患による血栓塞栓性合併症の発生率の違いも重要である。血栓塞栓症の高リスク例では、止血が確認され次第急性期からの再開を考慮する。本症例のCHADS 2スコアはそれぞれ6点、5点と高値であり、抗凝固薬休薬による塞栓症リスクは高かった。頭部外傷急性期では、基礎疾患の血栓塞栓リスクを聴取することが困難な場合が多いが、中和の是非、再開のタイミングを考慮する上で、適切な情報収集が求められる。

**Table 1** Summary of reports on restarting of anticoagulant after traumatic brain injury

Authors	Indications for AC	Type of AC	Number of patients	Use of antidote	Days to restarting AC	
					mean	range
Byrnes et al (2012) <sup>7)</sup>	VTE	UFH	26	N/A	12	0 - 24
Pandya et al (2018) <sup>8)</sup>	VTE	UFH, VKA	35	N/A	8.8	0 - 17
Puckett et al (2018) <sup>9)</sup>	NVAF	VKA	53	FFP, PCC	7	1 - 31
Divito et al (2019) <sup>10)</sup>	VTE	UFH, VKA	105	N/A	8	1 - 31
Suehiro et al (2019) <sup>11)</sup>	N/A	DOAC, VKA	66	FFP, PCC	9	2 - 66
Haji et al (2020) <sup>12)</sup>	MV, NVAF	DOAC, VKA	15	IDARU, PCC	N/A	2 - 16
Matsuhima et al (2021) <sup>13)</sup>	NVAF, VTE	DOAC, VKA	168	N/A	10	5 - 17

AC: anticoagulant, DOAC: Direct oral anticoagulant medications, FFP: Fresh frozen plasma, IDARU: Idarucizumab, MV: Mechanical valve, N/A: not available, NVAF: non-valvular atrial fibrillation, PCC: Prothrombin complex concentrate, UFH: Unfractionated heparin, VKA: Vitamin K antagonists, VTE : Venous thromboembolism

外傷性頭蓋内出血は非外傷性と比較して、凝固亢進、血栓傾向となる可能性があり<sup>5)</sup>、内因性頭蓋内出血における中和・再開基準をそのまま当てはめることはできない。外傷後脳梗塞の発症率は約8%と<sup>6)</sup>、従来の想定より高いとする報告もあり、外傷後は特に虚血リスク評価を早期に行い、抗凝固薬の再開を考慮する必要がある。また手術を行う際は、手術時間や術中出血を減らして凝固系への影響を最小限に抑えるための工夫が求められる。穿頭術や小開頭術で神経内視鏡を使用する報告も増えており、患者の全身状態や画像所見を考慮した上で、適切な術式を選択する必要がある。

頭部外傷患者において、受傷後の抗凝固薬再開についてコンセンサスを得られた指針はない。抗凝固薬開始について過去の報告をまとめたものを示す (Table 1)<sup>7-13)</sup>。いずれの報告も、抗凝固薬の再開によって虚血性脳卒中の発生率および総死亡率は有意に減少すると結論付けている。再開時期に関しては受傷から7～12日前後が多かった。特異的中和剤を使用した報告は3編渉猟し得た。Puckettらは、受傷後7～14日で再開した群では合併症が少なく、中でも受傷後7～9.5日が再開時期として適切と報告している<sup>9)</sup>。Suehiroらは、日本頭部外傷データベースのデータを解析し、再開時期の中央値は受傷後9日と報告している<sup>11)</sup>。Hajiらは、65歳以上の頭部外傷患者を対象とし、再開時期は2～16日と報告している<sup>12)</sup>。特に機械弁を有する症例など塞栓症発症リスクが高い症例では、受傷後2～3日と可能な限り早期に内服を再開していた。また頭部外傷患者で深部静脈血栓症を併発した症例について、受傷後24時間以内にヘパリンを開始した報告も散見された<sup>7, 8, 10)</sup>。以上より、頭部外傷患者において、止血が完成されていれば、超急性期の抗凝固薬の開始も許容される可能性がある。現在、頭部外傷患者に対するDOAC再開時期を検

討するためのランダム化試験が進行中であり、その結果が待たれる<sup>14)</sup>。

当院で抗凝固薬内服中の外傷性急性硬膜下血腫に対して特異的中和剤を使用した症例は、今回提示した2例を含めて全11例だった。そのうち4例(36%)で脳梗塞を発症し、うち3例(27%)は受傷翌日に発症していた。急性硬膜下血腫の患者においては中和剤使用后早期に脳梗塞を生じる場合もあり、塞栓症予防のためには超急性期の抗凝固療法再開を考慮する必要がある。いずれの中和剤も高い安全性が報告されているが、特にアンデキサネットアルファは承認から間もない薬剤であり、使用後の塞栓性合併症についてリアルワールドデータの解析が待たれる。今後症例の蓄積により、外傷性頭蓋内出血患者における抗凝固薬の中和および再開基準の確立が望まれる。

## 文献

- 1) Goldstein JN, 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: 2077-87, 2015
- 2) Grottke O, et al: Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation. *Crit Care* 20: 115, 2016
- 3) Gómez-Outes A, et al: Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 77: 2987-3001, 2021
- 4) Lu G, et al: Preclinical safety and efficacy of andexanet alfa in animal models. *J Thromb Haemost* 15: 1747-56, 2017
- 5) Wu YG, et al: Risk Factors for Cerebral Infarction After Moderate or Severe Traumatic Brain Injury. *Ther Clin Risk Manag* 17: 433-40, 2021
- 6) Tawil I, et al: Posttraumatic cerebral infarction: incidence, outcome, and risk factors. *J Trauma* 64: 849-53, 2008
- 7) Byrnes MC, et al: Therapeutic anticoagulation can be safely accomplished in selected patients with traumatic intracranial hemorrhage. *World J Emerg Surg* 7: 25, 2012
- 8) Pandya U, et al: Does the Presence of Subdural Hemorrhage Increase the Risk of Intracranial Hemorrhage Expansion after the Initiation of Antithrombotic Medication? *Am Surg* 84: 416-21, 2018
- 9) Puckett Y, et al: Safest Time to Resume Oral Anticoagulation in Patients with Traumatic Brain Injury. *Cureus* 10: e2920, 2018
- 10) Divito A, et al: Use of Anticoagulation Agents After Traumatic Intracranial Hemorrhage. *World Neurosurg* 123: e25-30, 2019
- 11) Suehiro E, et al: Corresponding to Geriatric Traumatic Brain Injury in Patients taking Antithrombotic Agent. *Japanese Journal of Neurosurgery* 28: 614-20, 2019
- 12) Haji K, et al: [Effect of Antithrombotic Drugs Reversal on Geriatric Traumatic Brain Injury]. *No Shinkei Geka* 48: 497-504, 2020
- 13) Matsushima K, et al: Anticoagulation therapy in patients with traumatic brain injury: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter prospective study. *Surgery* 169: 470-6, 2021
- 14) Milling TJ Jr, et al: Restart TICrH: An Adaptive Randomized Trial of Time Intervals to Restart Direct Oral Anticoagulants after Traumatic Intracranial Hemorrhage. *J Neurotrauma* 38: 1791-8, 2021