投稿論文
Original Article

〈脳神経外科速報　vol.34 no.4 e20243404c, 2024〉

第 Xa 因子阻害薬内服下の頭蓋内出血に対する andexanet alfa 導入後の急性期治療成績

山城重雄[1)]，天達俊博[1)]，水上秀紀[1)]，山村理仁[1)]，植木 航[1)]，鈴木和貴[1)]，上田隆太[1)]，福岡真惟[1)]，後藤智明[1)]，加治正知[1)]
1) 済生会熊本病院脳卒中センター脳神経外科　〒861-4193 熊本市南区近見 5-3-1

Key Slide

Table 1 Characteristics of patients receiving andexanet administration

Age	Gender	Diagnosis	Hematoma vol. (mL)	DOAC (mg/day)	Last dose ～CT (h)	Method	Initial treatment	Hematoma enlarge-ment	Adverse event	Anticoagulant restarting (days)	Outcome (mRS)
68	M	thalamus	2	apixaban (10) clopidogrel (75)	2	A	conservative			no	4
77	F	cerebellum	5	rivaroxaban (15)	2	B	conservative			5	2
80	F	thalamus	2	apixaban (10)	2	A	conservative			3	3
81	M	caudate, IVH	79	edoxaban (60)	2	B	conservative			no	5
79	F	cerebellum	2	rivaroxaban (15)	4	B	conservative			no	3
84	F	putamen	35	edoxaban (30)	9	A	conservative			5	4
81	F	cerebellum	35	edoxaban (30) aspirin (100)	12	A	craniotomy			no	4
85	M	subcortex	103	rivaroxaban (10)	17	A	conservative			no	6
70	M	putamen	100	edoxaban (60)	12	A	endoscopic evacuation	enlargement	hypertension	9	5
82	M	subcortex with traumatic SAH	68	edoxaban (15)	14	A	conservative			no	5
88	M	contusion, IVH	8	rivaroxaban (10)	6	A	conservative			22	4
79	M	contusion	2	rivaroxaban (15)	8	A	conservative			2	1
82	F	ASH	59	edoxaban (30)	13	A	conservative		cerebral infarction	7	2
91	M	ASH	61	rivaroxaban (30)	16	A	conservative		limb artery embolism	no	6

* Method A: 400 mg iv + 480 mg div, B: 800 mg iv + 960 mg div
** IVH: intraventricular hemorrhage, SAH: subarachnoid hemorrhage, ASH: acute subdural hematoma.

© MEDICUS SHUPPAN,Publishers Co., Ltd.All Rights Reserved.

Therapeutic outcomes of intracranial hemorrhage associated with factor Xa inhibitor following andexanet alfa administration

Shigeo YAMASHIRO [1)], Toshihiro AMADATSU [1)], Shuki MIZUKAMI [1)], Rihito YAMAMURA [1)], Wataru UEKI [1)], Kazutaka SUZUKI [1)], Ryuta UEDA [1)], Masayoshi FUKUOKA [1)], Tomoaki GOTO [1)], Masatomo KAJI [1)]

1) Division of Neurosurgery, Department of Cerebrovascular Medicine and Surgery, Saiseikai Kumamoto Hospital

Background: Anticoagulant therapy carries a risk of bleeding complications, particularly in cases of intracranial hemorrhage, known for its dismal prognosis. Andexanet alfa, an antidote for direct factor Xa inhibitors (Xa inhibitors), has emerged as a treatment option for bleeding in the acute phase. This study evaluates the efficacy and adverse events of andexanet alfa in the acute treatment of Xa inhibitor-related intracranial hemorrhage following its introduction.

Methods: Over a one-year period since the introduction of andexanet alfa in May 2022, treatment outcomes were examined in 33 patients with Xa inhibitor-related intracranial hemorrhage. Administration of andexanet alfa adhered to a guideline of within 18 hours of the last dose of Xa inhibitor, with individual considerations based on clinical information. Efficacy was assessed through CT scans within 24 hours of administration, and the presence of bleeding events and adverse effects were investigated.

Results: Among andexanet alfa-treated cases (14 cases), bleeding enlargement was absent in 13 cases (92.9%). Only one case, which had insufficient dosage due to hypertensive crisis during administration, experienced rebleeding. Thromboembolic events were observed in 2 cases (14%). On the other hand, among cases not administered with andexanet alfa (19 cases), 16 cases (84.2%) did not experience bleeding enlargement. However, most were cases with more than 10 hours since the last dose of Xa inhibitor. Among non-administered cases of andexanet alfa and those with Xa inhibitor's last dose within 7 hours, 2 cases experienced bleeding enlargement, and 1 case had intraoperative bleeding difficulties, suggesting an increased risk of bleeding events in cases of intracranial hemorrhage within a short time after Xa inhibitor's last dose.

Conclusion: Andexanet alfa demonstrates reliable hemostatic efficacy in the acute phase of Xa inhibitor-related intracranial hemorrhage. Particularly in cases with a short time since the last dose of Xa inhibitor, administration is recommended. Further multicenter studies are desired to define optimal patient selection and administration conditions.

Key Words : **andexanet alfa, direct acting factor Xa inhibitor, intracranial hemorrhage**

(Received August 14, 2023; Accepted September 20, 2023)

Correspondence to Shigeo YAMASHIRO, M.D.,
Division of Neurosurgery, Department of Cerebrovascular Medicine and Surgery, Saiseikai Kumamoto Hospital, 5-3-1 Chikami, Minami-ku, Kumamoto-shi, Kumamoto, 861-4193, Japan
E-mail: shigeo-yamashiro [at] saiseikaikumamoto.jp

© MEDICUS SHUPPAN,Publishers Co., Ltd.All Rights Reserved.

I. 緒　言

血栓塞栓性疾患の二次予防として抗凝固薬を内服する患者は増加している．抗凝固薬には出血性合併症が一定の割合で起こり，頭蓋内出血の場合予後が悪いことが知られている[1]．抗凝固薬内服下での出血に対する急性期内科的治療として，ワーファリンの場合はプロトロンビン複合体製剤（prothrombin complex concentrate：PCC）の使用が[2, 3]，また直接作用型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：DOAC）のダビガトランに対しては，イダルシズマブの使用が妥当とされる[3, 4]．しかし，現在の DOAC の処方の多くは直接作用型第 Xa 因子阻害薬（Xa 阻害薬）であるアピキサバン，リバーロキサバンおよびエドキサバンであるため，これらの薬剤に対する中和薬が待ち望まれていた[5]．

2022 年より本邦でも Xa 阻害薬に対する中和薬として，andexanet alfa（andexanet）が使用可能となった[6, 7]．今回当施設で本薬剤導入後に経験した Xa 阻害薬内服下の頭蓋内出血の急性期治療成績を検討し，本薬剤の有効性と投与の適応につき考察した．

II. 対象・方法

Andexanet が使用可能となった 2022 年 5 月より 2023 年 4 月までの 1 年間，アピキサバン，リバーロキサバンあるいはエドキサバン内服下で起こった，非外傷性および外傷性頭蓋内出血連続 33 例を対象とした．出血に対する対処法が異なるくも膜下出血や慢性硬膜下血腫は除外した．Andexanet の投与基準については，DOAC 最終内服から 18 時間以内を適応とし，患者の年齢や重症度などを踏まえて総合的に判断した[7]．用法と用量は Xa 因子阻害薬の種類，阻害薬の用量，および阻害薬の最終投与からの経過時間により，A 法（andexanet 400 mg を急速投与，続いて 480 mg を 2 時間で点滴静注）と B 法（800 mg を急速投与，続いて 960 mg を点滴静注）のいずれかの方法とした[8]．外科的治療の適応は，本薬剤投与の有無にかかわらずガイドラインに準じた[3]．

調査項目は患者の年齢，性別，Xa 阻害薬および併用抗血栓薬の種類と 1 日量（mg），最終内服から頭部 CT までの時間（h），頭蓋内出血の種類，部位および量（mL），治療法，出血増大の有無，退院時の転帰（mRS）とした．本薬剤投与 12 h から 24 h 後に再検した CT で，初回血腫量の＋ 20％以上を増大と判定した．有害事象は投与より 30 日以内で，薬剤との関連性を否定できないものとした．非投与症例では投与しなかった理由を記した．

© MEDICUS SHUPPAN,Publishers Co., Ltd.All Rights Reserved.

本調査は，当院の倫理審査委員会において許可番号 1055 をもって承認され，オプトアウトの手法にて情報公開した．

III. 結　果

対象 33 例の平均年齢は 78.5 歳，男性 22 例，女性 11 例．頭蓋内出血は非外傷性 23 例，外傷性 10 例，両者併存 1 例で，平均血腫量は 30.2 mL であった．対象例の臨床経過の概略を **Fig. 1** に示す．Andexanet 投与症例は 14 例，非投与症例は 19 例で，用法は A 法が 11 例（79%）を占めた（**Table 1**）．

出血増大なしは投与例で 13 例（92.9%），非投与例で 16 例（84.2%）であり，内科的治療で対応した．当初非投与とするも，1 時間後のフォロー CT で出血増大を認め投与した例もあった（**Fig. 2**）．出血増大と判定したものは，被殻出血に対する手術例のみであった．他方，非投与例における出血増大例は小脳出血（7 mL）と視床出血（20 mL）で，それぞれ DOAC 最終内服から 7 h と 2 h の症例であった．前者は開頭血腫除去術で救命したが，後者は死亡した．また，最終内服から 10 h 経過した急性硬膜下血腫の緊急手術例が，術中止血困難となり死亡した．

退院時の患者転帰は，投与例で mRS 3 以下が 5 例（36%），mRS 4 が 4 例（29%），mRS 5 が 3 例（21%），死亡 2 例（14%）．非投与例では mRS 3 以下が 7 例（37%），

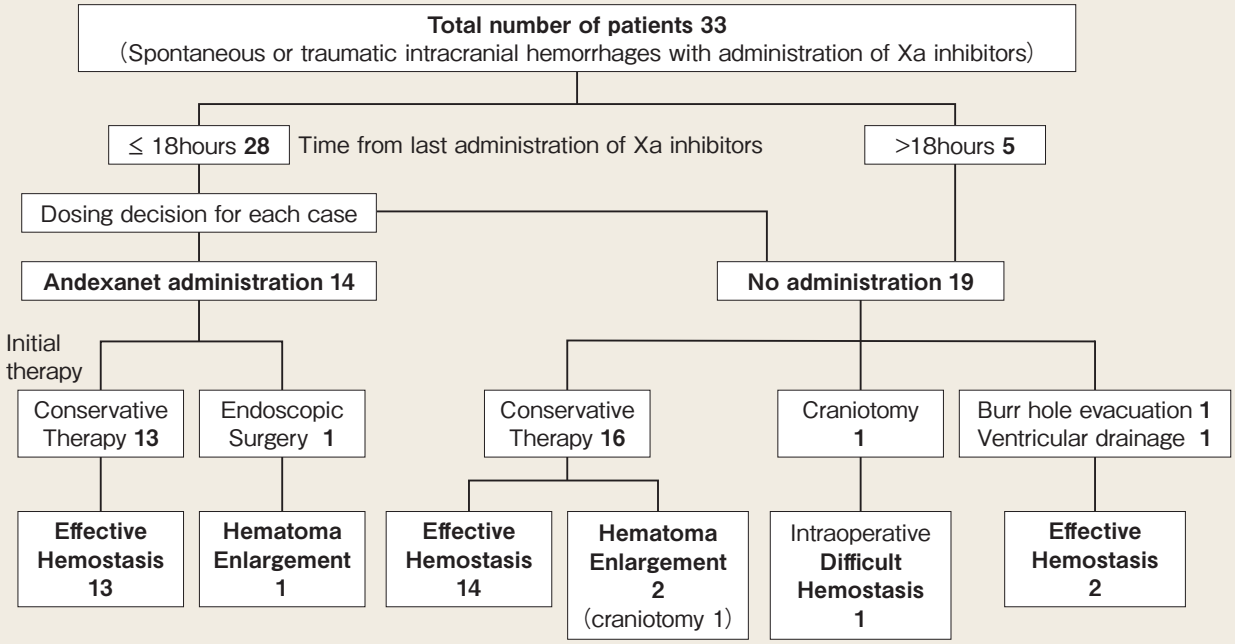

Fig. 1 Flow chart depicting the clinical course of patients with intracranial hemorrhage associated with factor Xa inhibitor usage

© MEDICUS SHUPPAN,Publishers Co., Ltd.All Rights Reserved.

Table 1 Characteristics of patients receiving andexanet administration

Age	Gender	Diagnosis	Hematoma vol. (mL)	DOAC (mg/day)	Last dose ～CT (h)	Method	Initial treatment	Hematoma enlarge-ment	Adverse event	Anticoagulant restarting (days)	Outcome (mRS)
68	M	thalamus	2	apixaban (10) clopidogrel (75)	2	A	conservative			no	4
77	F	cerebellum	5	rivaroxaban (15)	2	B	conservative			5	2
80	F	thalamus	2	apixaban (10)	2	A	conservative			3	3
81	M	caudate, IVH	79	edoxaban (60)	2	B	conservative			no	5
79	F	cerebellum	2	rivaroxaban (15)	4	B	conservative			no	3
84	F	putamen	35	edoxaban (30)	9	A	conservative			5	4
81	F	cerebellum	35	edoxaban (30) aspirin (100)	12	A	craniotomy			no	4
85	M	subcortex	103	rivaroxaban (10)	17	A	conservative			no	6
70	M	putamen	100	edoxaban (60)	12	A	endoscopic evacuation	enlargement	hypertension	9	5
82	M	subcortex with traumatic SAH	68	edoxaban (15)	14	A	conservative			no	5
88	M	contusion, IVH	8	rivaroxaban (10)	6	A	conservative			22	4
79	M	contusion	2	rivaroxaban (15)	8	A	conservative			2	1
82	F	ASH	59	edoxaban (30)	13	A	conservative		cerebral infarction	7	2
91	M	ASH	61	rivaroxaban (30)	16	A	conservative		limb artery embolism	no	6

* Method A: 400 mg iv + 480 mg div, B: 800 mg iv + 960 mg div
** IVH: intraventricular hemorrhage, SAH: subarachnoid hemorrhage, ASH: acute subdural hematoma.

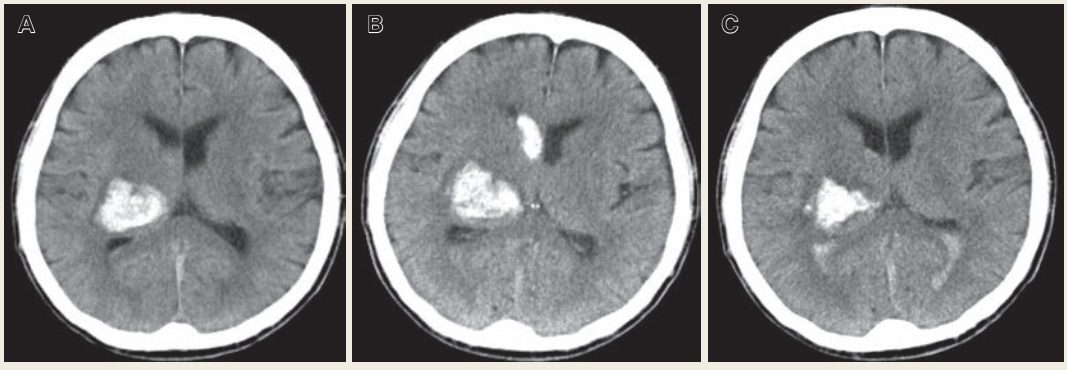

Fig. 2 A 68-year-old man with apixaban intake presenting with a right thalamic hematoma. Andexanet administration (Method A)

A : Upon arrival.
B : 1 hour after the first CT scan (hematoma slightly enlarged).
C : 20 hours after andexanet administration.

© MEDICUS SHUPPAN,Publishers Co., Ltd.All Rights Reserved.

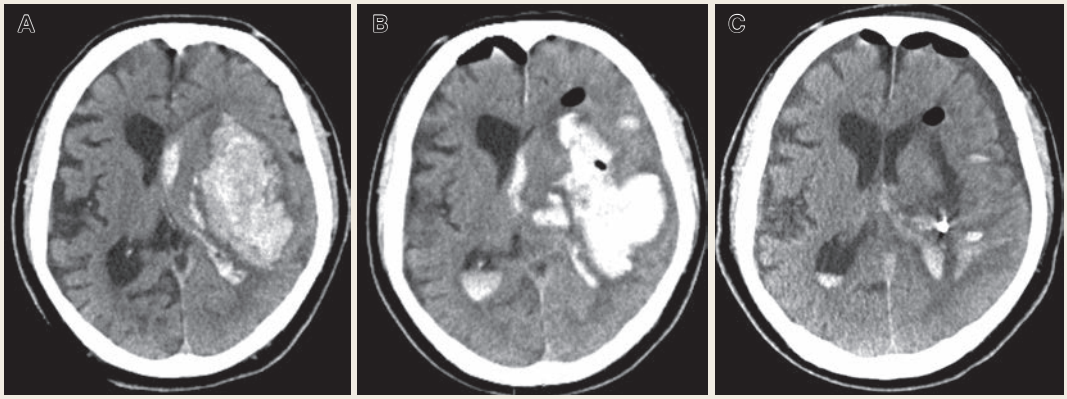

Fig. 3 70-year-old man with edoxaban intake presenting with a left putaminal hematoma. Andexanet administration（Method A）

A：Upon arrival.
B：Just after endoscopic surgery followed by andexanet administration.
C：20 hours after reoperation.

mRS 4 が 7 例（37%），mRS 5 が 2 例（11%），死亡 3 例（16%）であった．

Andexanet 投与後の有害事象として，異常高血圧 1 例と血栓塞栓性イベント 2 例を認めた（**Table 1**）．前者は andexanet 投与中に収縮期 250 mmHg を超える血圧上昇を認め，同薬剤の副反応を疑い投与を中断．続いて内視鏡下血腫除去を行ったものの，術後に再出血を認めた（**Fig. 3**）．後者は投与後 DAY 8 における下肢の急性動脈閉塞と DAY 14 における脳梗塞で，脳梗塞例は次項に詳細を提示する．

非投与例において Andexanet を投与しなかった理由は，最終内服から 18 h 以上 5 例，出血量と時間経過を考慮 4 例，出血少量 5 例，脳梗塞加療中 1 例，高齢かつ予後不良 2 例，不明が 2 例であった．前述の出血増大例は，出血少量を理由として投与しなかった 5 例中の 2 例であった．

〈有害事象例〉

82 歳女性．くも膜下出血と続発性水頭症の治療歴がある．エドキサバン（30 mg/日）内服中で発症日朝に内服．夕方転倒後に頭痛，嘔気を訴え，CT で急性硬膜下血腫の診断（**Fig. 4A**）．エドキサバンの最終内服から 13 h の経過で，andexanet を A 法で投与した．VP シャントバルブ圧を上げて保存的に経過観察し，翌日の CT で止血を確認した（**Fig. 4B**）．DAY 7 でエドキサバン内服を再開し，DAY 13 の頭部 CT で，硬膜下血腫の退縮を確認した．しかし，DAY 14 の CT で右中大脳動脈領域の広範な梗塞巣を認め（**Fig. 4C**），減圧開頭術を施行．骨片除去のまま DAY 45 で転院した．

© MEDICUS SHUPPAN,Publishers Co., Ltd.All Rights Reserved.

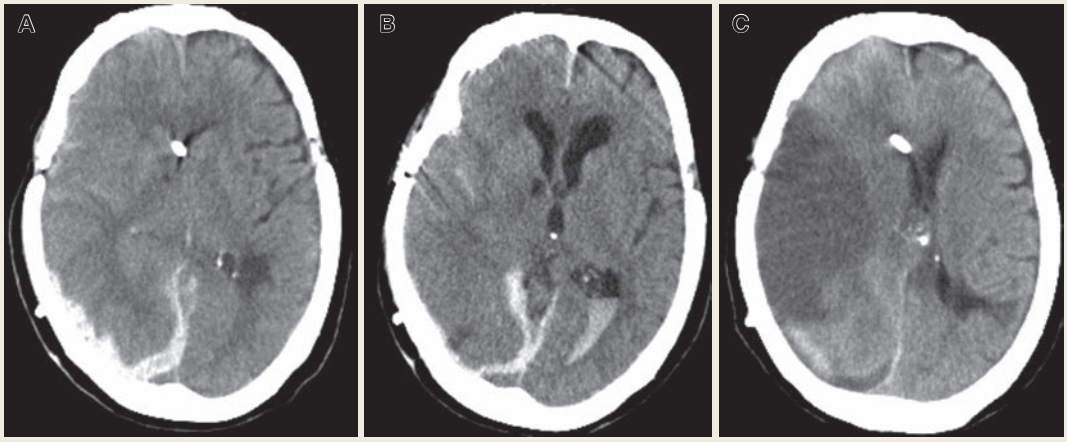

Fig. 4 82-year-old woman with edoxaban intake presenting with a right acute subdural hematoma. Andexanet administration（Method A）

A：Upon arrival.
B：14 hours after andexanet administration.
C：14 days after arrival.

IV. 考　察

Andexanet は Xa 因子のデコイ蛋白であり，血中の Xa 阻害薬を吸着不活性化することで急速に凝固機能が正常化する[6-8]．第Ⅲ相試験によれば，全出血性疾患の 82％で投与から 12 h 後に有効な止血効果が確認され，頭蓋内出血に限定したサブ解析においても，非外傷性出血で 79％，外傷性出血で 83％の有効性を示した．一方 10％近くの患者で血栓塞栓性イベントを認め，15％が死亡の転帰であったという[7, 9]．PCC との比較解析でも，andexanet 投与例は PCC より止血効果は 17％高く，死亡率を 12％低くした[10, 11]．このように止血効果に関しては信頼度が高いものの，実臨床では対象患者の年齢と予後，血栓塞栓性合併症の可能性，高価であること，すでに止血されていれば投与の必要がないなどから，投与判断に迷うことがある．

今回の検討では andexanet 投与 14 例中 13 例（92.9％）で出血増大がなく，高い止血効果を示した．再出血を示した 1 例は不十分な投与に手術侵襲が加わったもので，指定量の投与が不可欠と思われた（**Fig. 3**）．Andexanet 非投与でも 84.2％で出血増大を認めなかったが，多くは最終内服から 10 h 以上経過しており，自然止血された症例が多かったと想像する．逆に 7 h 以内の 5 例中 2 例で出血増大，1 例は出血量が 72 mL で死亡の経過となっており，最終内服からの時間が短い場合は急速な出血増大の可能性がある．手術例では 10 h 経過していても止血に難渋した．

Andexanet 投与後の有害事象として，1 例の投与中異常高血圧を認めたが，臨床

© MEDICUS SHUPPAN,Publishers Co., Ltd.All Rights Reserved.

試験での副作用に高血圧はなく，本薬剤との因果関係は不明である[7]．また，2例（14%）に血栓塞栓性イベントを認めたが，抗凝固薬内服は1例で再開せず，もう1例はDAY 7での再開であった．文献的には，血栓塞栓性イベントはXa阻害薬内服の再開がないか遅れた症例に生じているため，andexanetによる止血確認後は可及的早期の抗凝固療法再開を促している[7]．

投与症例と非投与症例の選択基準に偏りがあるため，両者を単純に比較検討できず，今回の検討から言えることは限られる．しかし，少なくともandexanetの止血効果は確実と思われる．Xa阻害薬最終内服から数時間以内の症例において投与は妥当であり，特に小出血こそ確実に救済する意味で投与を勧めたい．緊急血腫除去例も術中出血低減の意味で投与対象になると思われる．反対に最終内服から10 h以上経過した出血では，自然止血の可能性から，厳重経過観察の方針でもよいかもしれない．投与を見送った場合は出血増大の危険性を考慮し，フォローCTなどの状況から再度判断をすることが必要である．その他，予後や社会的事情による個別の判断は必要である．

今後，多施設多数例による検討から，より最適な症例選択や投与条件が明らかにされることが望まれる．

文献

1) Toyoda K, et al: Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study. Cerebrovasc Dis 27: 151-9, 2009
2) Kuramatsu JB, et al: Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. JAMA 313: 824-36, 2015
3) 抗血栓薬に伴う脳出血，359-96（日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編：脳卒中治療ガイドライン2021，協和企画，東京，2021）
4) Pollack CV Jr, et al: Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. N Engl J Med 377: 431-41, 2017
5) Yamashita T, et al: Two-year outcomes of more than 30 000 elderly patients with atrial fibrillation: results from the All Nippon AF In the Elderly (ANAFIE) Registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 8: 202-13, 2022
6) Siegal DM, et al: Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med 373: 2413-24, 2015
7) Connolly SJ, et al: Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 380: 1326-35, 2019
8) 矢島利高 ほか：直接作用型第Xa因子阻害薬に対する中和薬　アンデキサネット　アルファ（オンデキサ 静注用200mg）の薬理学的特性と臨床試験成績．日本薬理学雑誌 158：89-100，2023
9) Demchuk AM, et al: Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. Stroke 52: 2096-105, 2021
10) Costa OS, et al: Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis. Crit Care 26: 180, 2022
11) Ammar AA, et al: Andexanet Alfa Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage. Neurocrit Care 35: 255-61, 2021

© MEDICUS SHUPPAN,Publishers Co., Ltd.All Rights Reserved.