

論文内容の要旨

Vitamin K antagonists but not non-vitamin K antagonists in addition on antiplatelet therapy should be associated with increase of hematoma volume and mortality in patients with intracerebral hemorrhage: A sub-analysis of PASTA registry study

(訳) 非ビタミン K 拮抗薬と抗血小板療法の併用に比べて、ビタミン K 拮抗薬と抗血小板療法の併用は、脳内出血患者の血腫量の増加および死亡率と関連する可能性がある：PASTA 登録研究のサブ解析

日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野

研究生 野村浩一

Journal of the Neurological Sciences 第 448 卷 (2023) 掲載

論文内容の要旨

【背景・目的】

2011年に新たに登場した非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬（NOAC）は、ビタミンK拮抗薬（VKA）と比べ、塞栓症予防において同等の有効性が証明され、頭蓋内出血（ICH）のリスクを大幅に低下させた。実臨床では、NOACと抗血小板薬の併用療法がしばしば行われているが、NOACと抗血小板薬を併用したICH患者の臨床的特徴は不明である。PASTA研究は、2016年4月から2019年9月にかけて、経口抗凝固薬内服中に発症した脳卒中患者の日本の25医療機関での前向き観察研究で1043例が登録された。本研究は、PASTA試験からICH患者を抽出し、VKAとNOACにおいて抗血小板薬を併用した際の臨床的特徴と院内死亡率とを明らかとすることである。

【方法】

PASTA レジストリの登録患者のうち、脳出血患者を対象とした。性別、年齢、入院時の脳卒中の重症度（National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）スコア）、および心血管リスク因子、院内死亡率を調べた。NOACとVKAを服用していた患者の臨床的特徴を比べ、次に、抗血小板薬併用の影響を明らかにするために、NOAC単独、NOACと抗血小板薬の併用、VKA単独、VKAと抗血小板薬の併用の4群間で臨床的特徴と院内死亡率を比較した。さらに、多変量解析を行い、院内死亡率と独立して関連する因子を調べた。

【結果】

PASTA レジストリの登録患者 1043 人のうち、脳出血患者 216 人を対象とした（女性 76 人 [35.2%]、年齢中央値 77 [四分位範囲(IQR)、70-82] 歳、NIHSS スコア中央値 12 [IQR、4-21] 点）。NOAC 単独群が 118 人（54.6%）、NOAC と抗血小板薬の併用群が 27 人（12.5%）、VKA 単独群が 55 人（25.5%）、VKA と抗血小板薬の併用群が 16 人（7.4%）であった。心房細動は、NOAC 群と比較して、VKA 群で少なく（91.0%vs.69.0%、 $p=0.0005$ ）、冠動脈疾患は、抗血小板薬非投与群と比較して、抗血小板薬投与群で高かった（25.6%vs.5.8%、 $p=0.0002$ ）。入院時 NIHSS スコアは、4 群間で差はなかった（ $p=0.7827$ ）。血腫量は、NOAC 単独群（14.4ml）と NOAC と抗血小板薬の併用群（8.6ml）の間には差はなかったが、VKA 単独群（10ml）と比較して、VKA と抗血小板薬の併用群（21.5ml）は大きかった（ $p=0.0215$ ）。院内死亡率は、NOAC 単独群（11.9%）

と NOAC と抗血小板薬の併用群(7.4%)の間には差はなかったが、VKA 単独群(7.3%)と比較して、VKA と抗血小板薬の併用群 (31.3%) は高かった。多変量解析を用いた解析では、院内死亡率と独立した関連因子は、VKA と抗血小板薬の併用(オッズ比[OR]、20.57 ; 95%信頼区間 [CI]、1.75-241.75、 $p=0.0162$)、入院時 NIHSS スコア (OR、1.21;95%CI、1.10-1.37、 $p < 0.0001$)、血腫量 (OR、1.41;95%CI、1.10-1.90、 $p = 0.066$)、収縮期血圧 (OR、1.31;95%CI、1.00-1.75、 $p = 0.0422$) であった。

【考察】

本研究では、経口抗凝固薬内服中の脳出血患者で、VKA と抗血小板薬の併用は、他のレジメンと比較して、血腫量は大きく、院内死亡率は高かった。本研究は多施設共同研究であり、対象患者の3分の2がNOACを使用しており、より実臨床を反映した結果を示している。さらに、VKA と抗血小板薬の併用は、VKA 単独と比較して、血腫量が大きく、院内死亡率と関連がみられたが、NOAC では、そのような関連はみられなかった。ゆえに、VKA と抗血小板薬の併用が血腫量と死亡率に影響を与えるが、NOAC は抗血小板薬の併用の有無で血腫量と死亡率に影響しないことを示唆している。経口抗凝固薬に抗血小板薬を併用する必要がある場合、VKA ではなく NOAC を選択した方が、脳出血による院内死亡を予防するためには望ましいと考えられる。本研究には、多施設共同の前向き試験であり多数例の研究であるという一定の強みがあるが、いくつかの限界もある。第一に、この観察研究の性質上、薬剤の選択バイアスの可能性がある。第二に、NOAC および抗血小板薬について、脳卒中発症前の薬剤使用期間や薬剤別の解析ができなかった。第三に、脳神経内科医が中心の本研究では、軽症の脳卒中患者が多かった可能性がある。

【結語】

経口抗凝固薬内服中の脳内出血患者は、ビタミン K 拮抗薬と抗血小板療法の併用は血腫量が大きく死亡率が高いことに関連するが、非ビタミン K 拮抗薬では関連はなかった。