

心房細動患者が脳出血を発症した場合、 急性期後に抗凝固薬の再開は見送るべきか ～PRESTIGE AF Study～

Direct oral anticoagulants versus no anticoagulation for the prevention of stroke in survivors of intracerebral haemorrhage with atrial fibrillation (PRESTIGE-AF) : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial

麻生飯塚病院 総合診療科

作成者：山下 大裕

監修：廣瀬 光基

Case

【症例】 75歳女性

【主訴】 左上下肢麻痺

【現病歴】 持続性心房細動に対してリバーロキサバン内服中の75歳女性。

受診当日に突然頭痛と左上下肢麻痺が出現したため救急要請した。

【既往歴】 持続性心房細動、高血圧症、脂質異常症、2型糖尿病

Case

【内服薬】 リバーロキサバン15mg1錠分 1、ニフェジピン20mg2錠分 2、アトルバスタチン10mg2錠分 1、ランソプラゾール10mg1錠分 1、イプラグリフロジン25mg1錠分1、エクメット配合錠HD2錠分 2

【アレルギー】 なし

【生活歴】 独居、ADL自立

喫煙：past 20本×7年、飲酒なし

身体所見

【Vital signs】 意識清明、BP 220/130mmHg、PR 92bpm、
RR 20/分、SpO2 94%(RA)、BT 36.9℃

【神経】 瞳孔4mm/4mm
Pronator drift test : 左やや落ちる
下肢Mingazzini test : 左やや落ちる
握力左の方が弱い

検査所見

【血液検査】

WBC	6520	/ μ l
Hb	14.5	g/dl
Plt	19.2	万/ μ l
AST	20	U/l
ALT	9	U/l
LDH	205	U/l
Γ -GTP	10	U/l
CPK	40	U/l
T-Bil	0.8	mg/dl
Glu	157	mg/dL
LDL	86	mg/dL

Alb	3.8	g/dl
BUN	18	mg/dl
Cre	0.61	mg/dl
Na	141	mEq/l
K	4.2	mEq/l
Cl	106	mEq/l
Ca	9.3	mg/dl
P	3.7	mg/dl
Mg	1.7	mg/dl
CRP	0.04	mg/dl
HbA1c	6.6	%

【頭部CT】

右視床に6ccの脳出血+

その後の経過

保存加療の方針となり、ニカルジピンで降圧開始。
急性期経過後に、modified Rankin Scaleは2点となった。

この人脳出血起こしたけどDOAC再開していいのか？

脳出血起こした人ではDOAC投与によって
再出血の可能性が大幅に増える可能性があるのでは？



EBMの実践 5steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

P : 非弁膜症性心房細動に対してDOAC内服中に脳出血を発症した患者

I : 急性期後にDOACを再開する

C : しない

O : 脳出血が再発する可能性、脳梗塞を発症する可能性はどちらの影響がより強いのか。

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索 **ガイドラインの推奨**

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

日本脳卒中学会 脳卒中治療ガイドライン 2021(改定2025)

抗血栓薬服用中に合併した脳出血では、再出血のリスクを勘案して
抗血栓薬服用を再開することを考慮しても良い

(推奨度C, エビデンスレベル高)

日本循環器学会 2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン

止血が確認され、抗凝固薬再開の適応がある場合は、可及的すみやかに
抗凝固療法を再開する

(推奨度 I, エビデンスレベルC)

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

UpToDateの推奨

個人レベルで出血リスクと血栓リスクを評価する必要がある

血栓リスクはCHADS2スコアやCHA2DS2-VAScスコア、
出血リスクはHAS-BLEDスコアなどを用いて評価する

血栓リスクが出血リスクより高い場合は抗凝固療法を再開してもよい

本患者では

頭文字	危険因子		点数
C	Congestive heart failure	心不全	1
H	Hypertension	高血圧（治療中も含む）	①
A	Age	年齢（75歳以上）	①
D	Diabetes mellitus	糖尿病	①
S ₂	Stroke/TIA	脳卒中 /TIA の既往	②

本患者では

頭文字	危険因子		点数
H	Hypertension	高血圧（収縮期血圧 > 160 mmHg）	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	腎機能障害・肝機能障害（各1点）* ¹	1 or 2
S	Stroke	脳卒中	1
B	Bleeding	出血* ²	1
L	Labile INRs	不安定な国際標準比（INR）* ³	1
E	Elderly (> 65 y)	高齢者（> 65歳）	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	薬剤，アルコール（各1点）* ⁴	1 or 2

*¹：腎機能障害（慢性透析，腎移植，血清クレアチニン 200 μ mol/L [2.26 mg/dL]），肝機能障害（慢性肝障害 [肝硬変など] または検査値異常 [ビリルビン値 > 正常上限 \times 2 倍，AST/ALT/ALP > 正常上限 \times 3 倍]

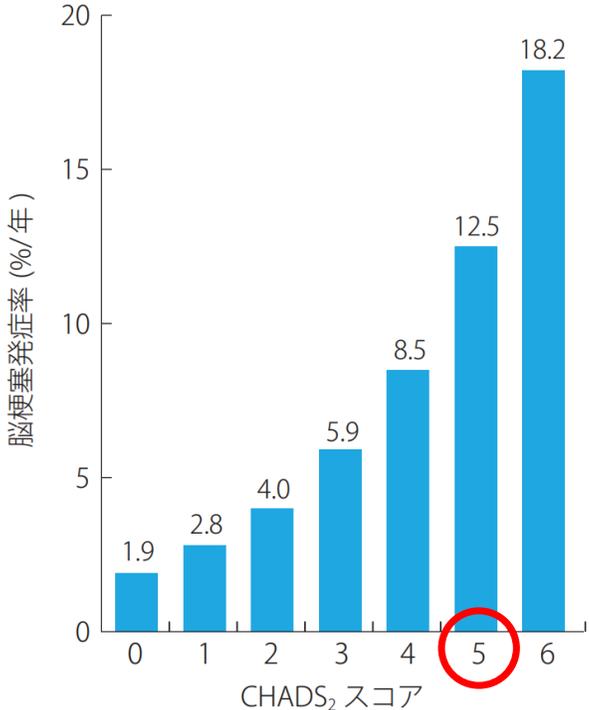
*²：入院を要する出血、Hb 2g/dL以上低下する出血、輸血を要する出血が含まれ、脳出血は含まれない

*³：不安定な INR，高値または INR 至適範囲内時間（TTR） < 60%

*⁴：抗血小板薬，消炎鎮痛薬の併用，アルコール依存症

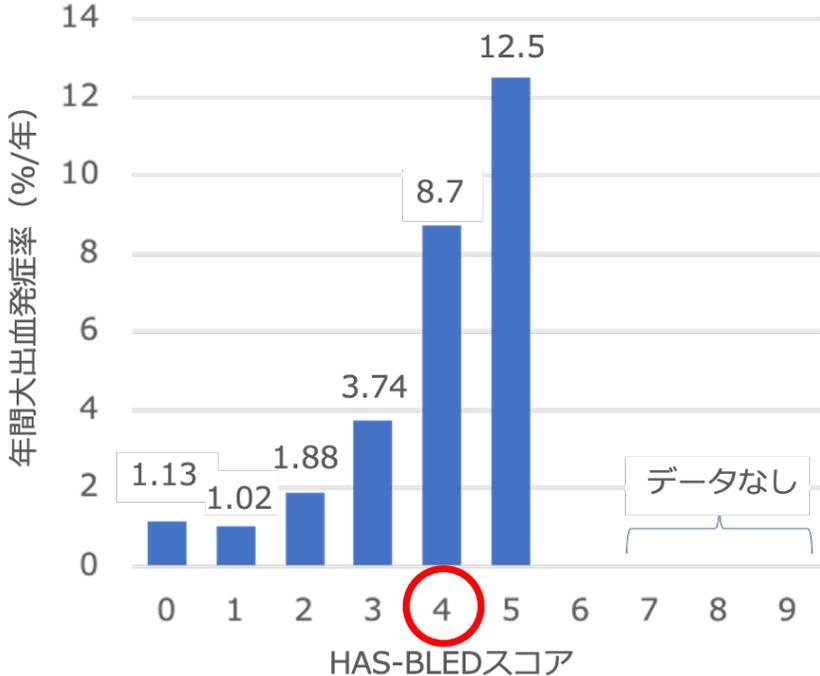
本患者では

CHADS2スコア 5点で
脳梗塞発症リスクは12.5%/年



日本循環器学会/日本不整脈心電学会2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン

HAS-BLEDスコア 4点で
大出血発症率は8.7%/年



Am J Med. 2011 Feb;124(2):111-4.から作成

▶ 血栓リスクの方が高いが、DOAC内服は再開となるのだろうか？

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し



UpToDate®

intracerebral haemorrhage



< 戻る

Spontaneous intracerebral hemorrhage: Secondary prevention and long-term prognosis



THE LANCET

Direct oral anticoagulants versus no anticoagulation for the prevention of stroke in survivors of intracerebral haemorrhage with atrial fibrillation (PRESTIGE-AF): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial

—2025/2/26 発行

—2019/5/31-2023/11/30

—ヨーロッパの6カ国（英国、ドイツ、オーストリア、スペイン、イタリア、フランス）の脳卒中ユニットを持つ75の病院

—多施設、オープンラベル、無作為化、第3相試験

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味 論文のPICO

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

P : 特発性脳出血と心房細動の既往があり、抗凝固療法の適応がある
modified Rankin Scaleが4以下の18歳以上の患者

I : DOAC (アピキサバン、ダビガトラン、エドキサバン、リバーロキサバン
を現地研究者の裁量で脳梗塞予防に適応される用量で処方)

C : 抗血栓薬なし、または抗血小板薬(アスピリン100mgを1日1回)

O : (Primary)初回の脳梗塞、初回の脳出血再発
(Secondary)全死亡、心血管死亡、主要心血管イベント、
あらゆる大出血、あらゆる頭蓋内出血、
全脳卒中および全身塞栓症、純臨床的有益性

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

ランダム割り付けか	されている
隠蔽化されているか	されている
Baselineは同等か	同等
ITT解析か	ITTとPer-Protocol両方行われている
脱落が結果に影響を及ぼすか	脱落なし
盲検化されているか	患者、治療者、調査者が盲検化されていない
症例数は十分か	n=319で目標症例数の312を超えている 非劣性マージンは初回再発性脳出血のHR<1.735

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味 primary outcomeの評価

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

	DOAC n=158		抗凝固なし n=161		非調整HR (95%CI)	NNT	NNH
	イベント数 (人)	100人年あたりの イベント発生率 (100人・年)	イベント数 (人)	100人年あたりの イベント発生率 (100人・年)			
初回脳梗塞	1	0.83	20	8.6	0.05(0.01-0.36)	13	
初回脳出血再発	11	5	1	0.82	10.89(1.95-60.72)		24

DOAC投与群は脳梗塞が有意に少なかった(HR 0.05 p<0.0001)が、初回脳出血再発では非劣性が示せなかった(HR 10.89 P=0.96)

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味 primary outcomeの評価

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

本研究では、非劣性のみではなく、
脳出血の優越性まで評価する内容となっていた。

▶ 「DOACを内服すれば脳梗塞は予防できるが、
脳出血は(非劣性どころか)優位に増える。」
当然と言えば当然の結果となった。

NNH

24

初回脳出血再

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味 secondary outcomeの評価

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

	DOAC n=158		抗凝固なし n=161		非調整HR (95%CI)
	イベント数	100人年あたりの イベント発生率	イベント数	100人年あたりの イベント発生率	
全死亡	16	6.67	21	8.6	0.78(0.41-1.49)
心血管死亡	7	2.92	14	5.73	0.51(0.21-1.27)
主要心血管有害事象	9	3.75	15	6.14	0.61(0.27-1.40)
すべての大出血	21	8.75	5	2.05	4.27(1.74-12.80)
すべての頭蓋内出血	15	6.25	2	0.82	7.63(2.15-48.43)
すべての脳卒中と全身塞栓症	14	5.83	27	11.06	0.53(0.27-0.99)
net clinical benefit	32	19.2	45	26.52	0.67(0.33-1.36)

secondary outcomeの項目は95%CIの信頼区間の中に収まっており、
すべて有意差なし

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味 批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

- ・ イベント発生率が少なく、95%CIが広くなってしまっている。
- ・ イベントの有無のみで評価されており、重症度や後遺障害の重さが評価されていない点には限界がある。
- ・ control群161人のうち、53人(33%、介入開始時は10人程度)がバイアスピリンを内服した。
 - ▶ control群の中に、抗血小板療法を抗凝固療法の代替治療とした患者が一定数、存在している。このことがcontrol群の結果に修飾した可能性あり。

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

日本人を対象にした、CAHDS₂/HAS-BLEDの
塞栓/出血イベントリスクを評価した研究では…

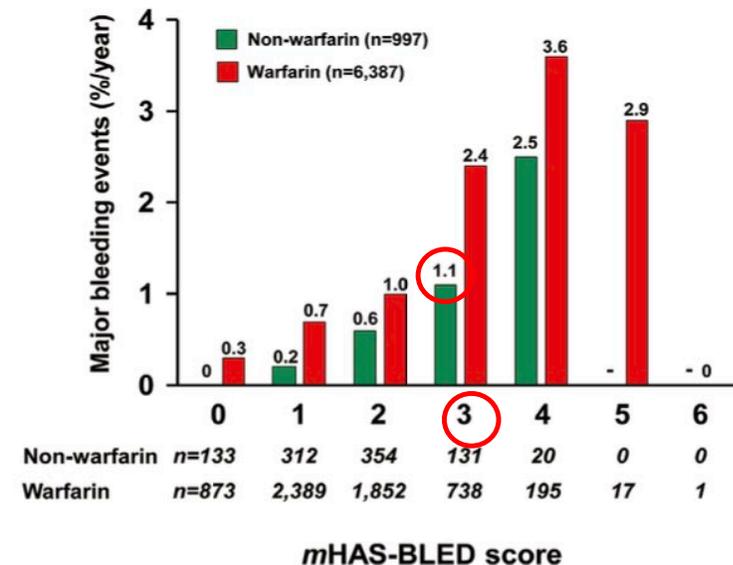
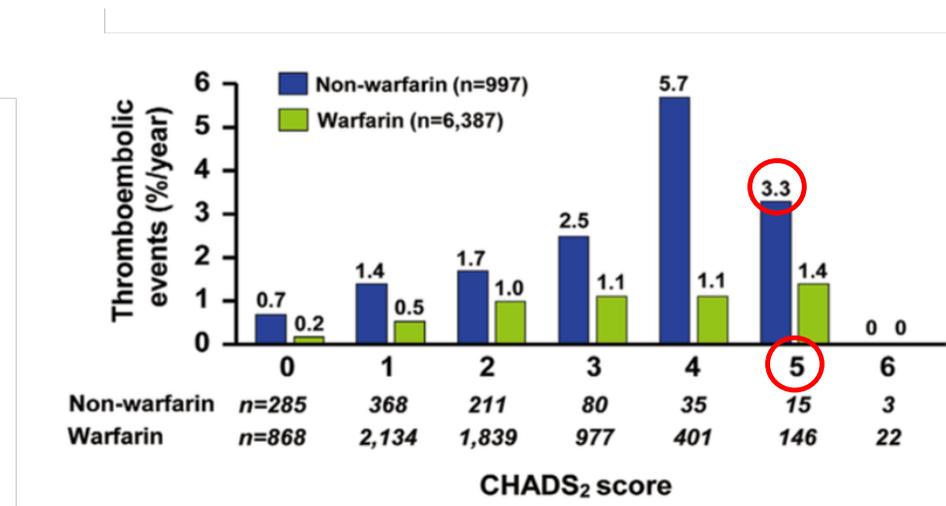
抗凝固なしで脳梗塞リスクは3.3%/年

大出血リスクは1.1%/年

▶日本人では脳梗塞のリスクは海外と比較して少ない傾向にある。

また、相対的に出血のリスクは高い傾向にある。

▶今回のRCTで97%は白人であるため、考慮が必要。



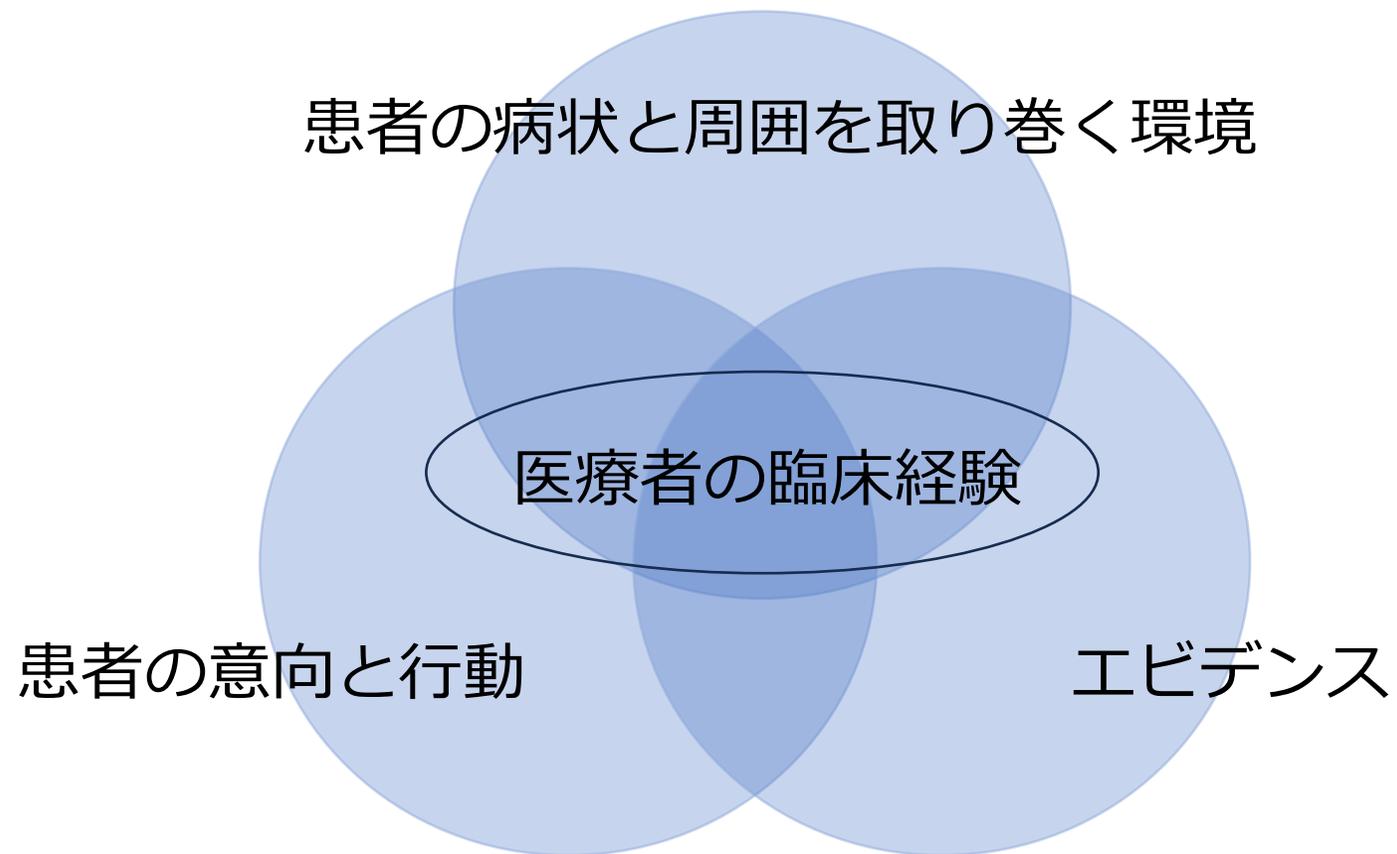
Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用 EBM実践の4つの輪

Step 5 Step 1-4の見直し



Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用 EBM実践の4つの輪

Step 5 Step 1-4の見直し

患者の病状と周囲を取り巻く環境

医療者の臨床経験

患者の意向と行動

エビデンス

今回の研究により、
本患者にDOACを投与することで
脳梗塞が発症する可能性を
大幅に低下させることができるが、
そのベネフィットの一部は
脳出血の発症可能性の上昇により
相殺されることが分かった。

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

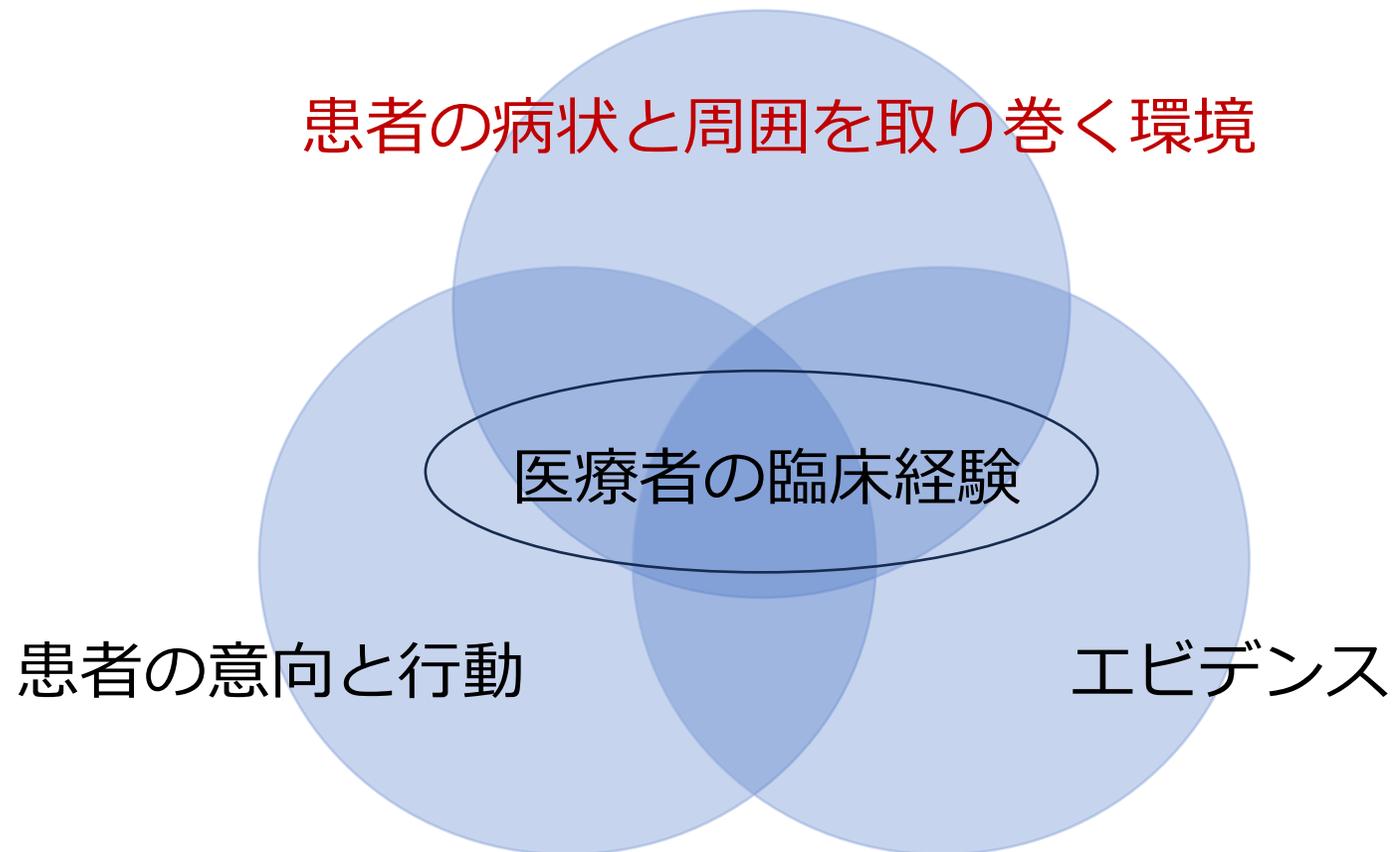
Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用 EBM実践の4つの輪

Step 5 Step 1-4の見直し

患者の病状と周囲を取り巻く環境



本研究では介入/対照群いずれもCHA2DS2-VASc 4(3-6)点、HAS-BLED3点で分布しており、今回の症例と大きく変わらない。

本症例では、DOAC内服継続を懸念する経済的問題はない。

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用 EBM実践の4つの輪

Step 5 Step 1-4の見直し

患者の病状と周囲を取り巻く環境

患者の意向としては
心原性脳梗塞の方が重大な
後遺症が残るため
DOACの継続を希望している。

医療者の臨床経験

患者の意向と行動

エビデンス

退院後も日常生活や通院は
行える。

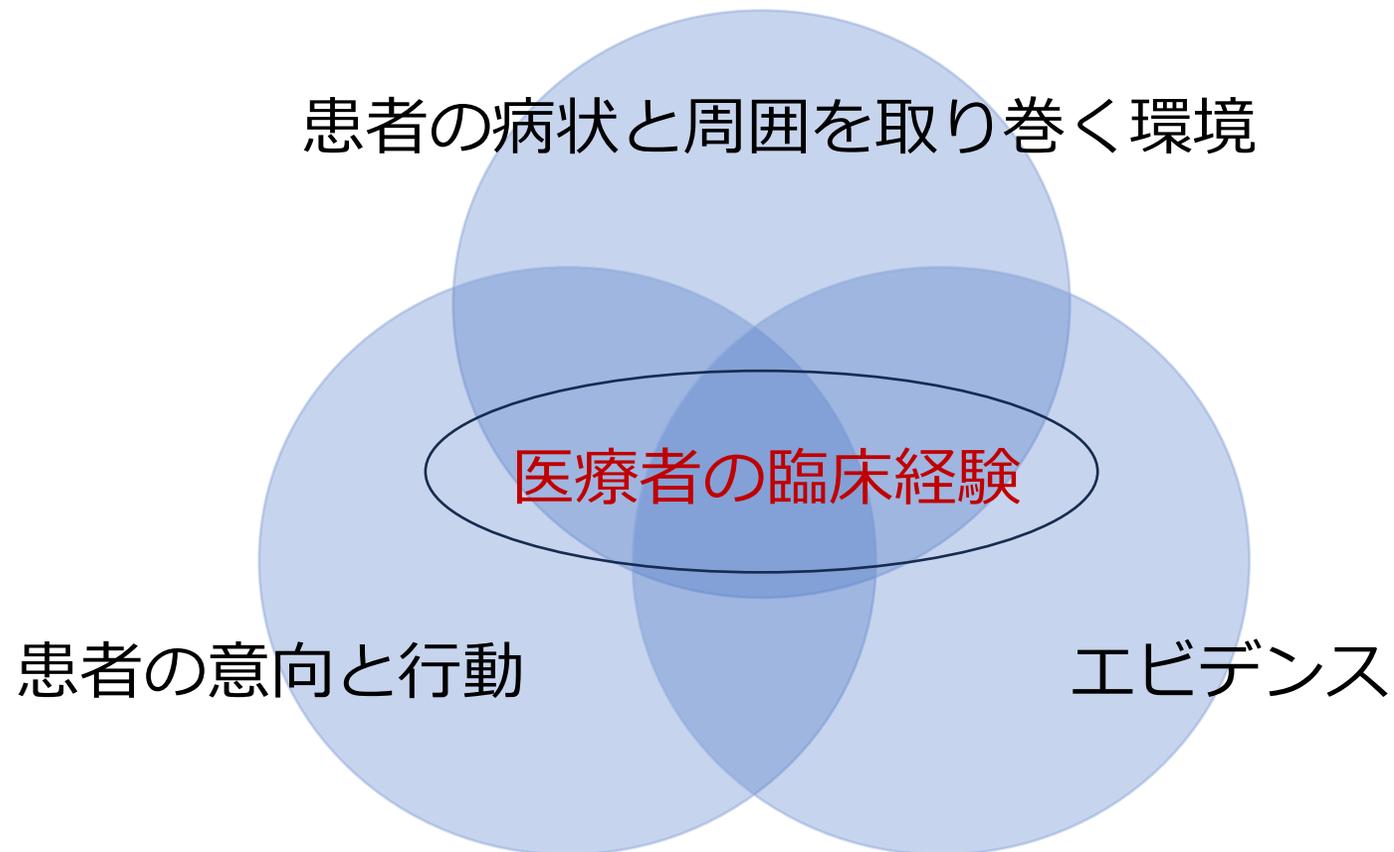
Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用 EBM実践の4つの輪

Step 5 Step 1-4の見直し



血管リスクの高い状況では、
塞栓/出血リスクいずれも高くなるため、判断は難しい。

脳出血の後遺症と比較して
脳塞栓症による後遺症は、
ADLが突如として全介助に
なってしまうことがあることを
経験する。

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用 EBM実践の4つの輪

Step 5 Step 1-4の見直し

患者の病状と周囲を取り巻く環境

循環器専門医にも

本患者ではday22にリバーロキサバン内服を再開し自宅退院した。

その後2年間、脳出血の再発や脳梗塞なく現在まで経過している。

患者の意向と行動

エビデンス

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用 EBM実践の4つの輪

Step 5 Step 1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

PICOを用いて疑問を定式化した

Step 2 論文の検索

UpToDateの引用文献からRCTを選択した

Step 3 論文の批判的吟味

形式に沿って批判的吟味を行った

Step 4 症例への適用

EBM実践の4つの輪に沿って考え、DOAC再開が妥当と判断した



DOAC再開した本症例では、禁煙指導や血圧管理を行い脳出血リスクを低下させる外来マネジメントは重要。

その上での追加介入として、
本症例で左心耳閉鎖手術の適応はあったのだろうか？

左心耳閉鎖術を行うことで
術後は抗血栓療法から解放されると聞くが、
実際の管理はどうあるのだろうか？

左心耳閉鎖術とは

・ 非弁膜症性心房細動患者では、
左心房血栓の90%が左心耳に位置しているとされる。 Ann Thorac Surg. 1996 Feb;61(2):755-9.

・ 脳出血既往など、出血リスクが高い
場合のマネジメントとして考慮される。

2021年 JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版
不整脈非薬物治療から

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス レベル分類
NVAF に対する血栓塞栓症の予防が必要とされ、かつ長期的な抗凝固療法の代替が検討される症例に左心耳閉鎖術を考慮してもよい	IIb	B	B	II

・ 左心耳閉鎖には、外科的手法と経皮カテーテル的技法の2つがある。

外科的左心耳閉鎖術のエビデンス

- ・「ついでに」左心耳をとってしまう形は以前から弱く推奨。

左心耳の閉鎖あるいは切除術	AF手術時の左心耳の閉鎖あるいは切除，左心耳の処理（切除や閉鎖など）の併施	IIa	C	C1	IVa
	AFを合併しているがAF手術は施行せずに原疾患に対する心臓手術だけを施行する際の，左心耳の閉鎖あるいは切除処理（切除や閉鎖など）の併施	IIa	C	C1	IVa

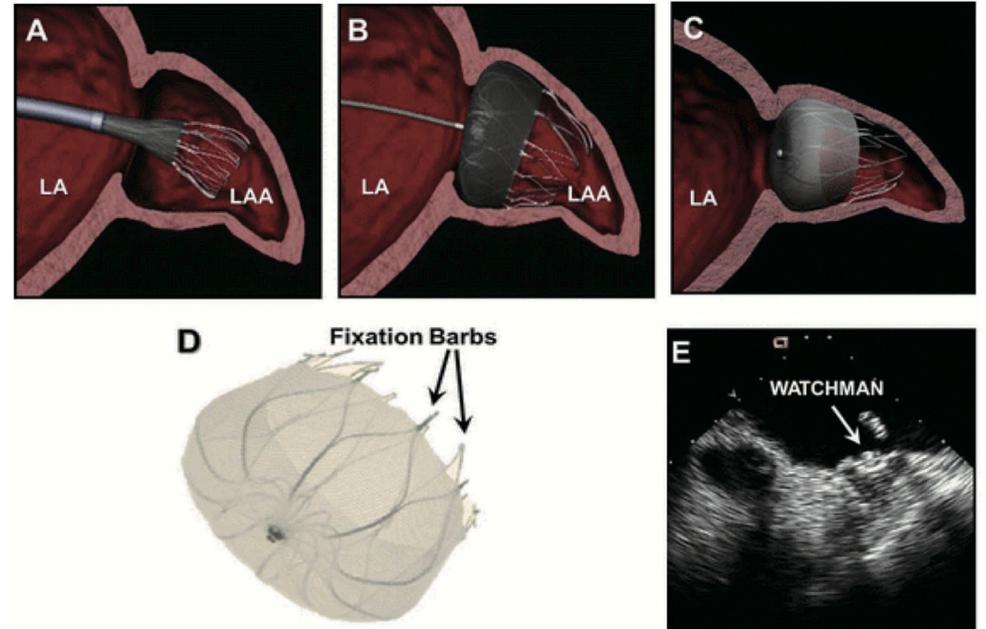
不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)

- ・ **胸腔鏡下閉鎖術**が2022年に保険収載に。
- ・ 胸腔鏡下か経皮か、閉鎖術の具体的手法の決定にはハートチームでの協議の重要性が強調されている。

Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414.

経皮的左心耳閉鎖手術の変遷

- 2019年9月から
WATCHMANが保険収載になった。
- watchman以外にも、AMULET(Abbott社製[2024年10月承認])や心外膜穿刺法により心外膜側から左心を結紮するLARIAT(SentreHEART社製[未承認])がある。



↑ watchman

不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)から転載

経皮的左心耳閉鎖手術のエビデンス

ワーファリン内服 vs watchman(抗凝固なし)で
塞栓症発症に関して非劣性であり、
かつ出血はwatchman群でより低かった。

JAMA. 2014 Nov 19;312(19):1988-98. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 8;64(1):1-12.

▶出血高リスク患者で使える可能性が示唆されることに。

▶その後現在も、watchman(抗凝固なし)と、
出血高リスク群やDOAC群との比較で複数のRCTが進行中である。

Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414.

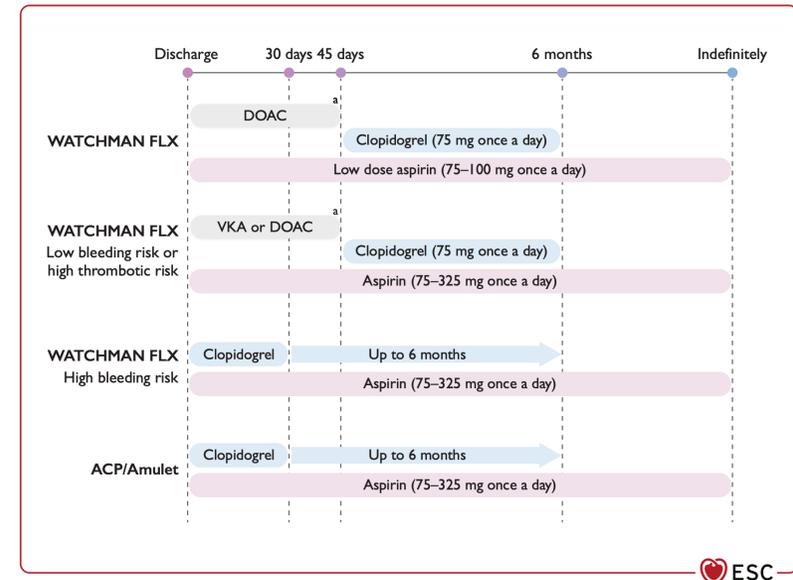
左心耳閉鎖術後の抗血栓療法管理

経皮的術後の場合(右図)

SAPT+DOAC(1.5ヶ月)

→DAPT(6ヶ月)

→終生SAPT



Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414.
Supplementary figure S2から引用.

外科的術後の場合

ー出血高リスク 終生バイアスピリンへの変更も可。

ーリーク(+) 終生抗凝固療法

Up to Dateから引用



▶いずれも、術後直後から抗血栓療法フリーとはなるわけではない。

本症例で左心耳手術の適応は？

- ・ 脳出血の既往あり、**左心耳閉鎖術の適応はあった。**
- ・ 現在進行中のRCTを待っている状況だが、
経皮的左心耳閉鎖術を含め、**DOAC節約のメリットの可能性はある。**
- ・ 左心耳閉鎖術はshared decision makingの選択肢として
相談できた可能性はある。

まとめ

- PRESTIGE AF Study

「DOACを内服すれば脳梗塞は予防できるが、脳出血は優位に増える。」

▶現状、専門家と協議しつつ、症例ごとの個別化、喫煙・降圧などのリスク管理、shared decision makingが重要。

- 経皮的カテーテル左心耳閉鎖術watchmanや胸腔鏡下左心手術は有用な選択肢として現れており、RCTでの検証が行われている。

- 左心耳閉鎖術施行の可能性も考慮していこう。