

論文種別:原著

論文タイトル:血栓回収療法後の急性期における Oral anticoagulants (OACs)の使用経験と成績

著者名:進藤孝一郎¹⁾²⁾ 荻野達也¹⁾²⁾ 上山憲司¹⁾
福田衛¹⁾ 岡村尚泰¹⁾ 瀧崎智紀¹⁾ 石塚智明¹⁾ 石川耕平¹⁾
山口陽平¹⁾ 村木岳史¹⁾²⁾ 立田泰之¹⁾²⁾ 櫻井卓¹⁾²⁾ 遠藤英樹¹⁾²⁾³⁾
大熊理弘¹⁾ 大里俊明¹⁾ 中村博彦¹⁾

所属施設名・部署:

中村記念病院 1)脳神経外科 2)脳血管内治療センター

中村記念南病院 3)脳神経外科

連絡著者の氏名:進藤 孝一郎

連絡著者の所属施設・部署:中村記念病院 脳神経外科、脳血管内治療センター

施設住所:〒060-8570 北海道札幌市中央区南1条西14丁目

施設電話番号:011-231-8555

連絡著者のメールアドレス: k.shindo04hmrfc@gmail.com

キーワード: Direct oral anticoagulants, early phase, mechanical thrombectomy, stroke, non-valvular arterial fibrillation

宣言:本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。

和文要旨：

<目的> Mechanical thrombectomy(MT)後の脳梗塞急性期における抗凝固薬の至適開始時期を明らかにするために当院での経験を報告する。<方法>2016年7月から19年1月までMTを行った連続96例のうち、前方循環の塞栓症でMRI検査を施行していた64例を対象に、二次予防としてDOACを選択した群(28例)とWarfarin(Wf)を選択した群(36例)に分け、出血性梗塞の頻度と30日以内の脳梗塞再発率を比較した。<結果>DWI-ASPECTS+Wの中央値は7.5/8点であった。mTICI 2B以上の再開通の割合は、DOAC群/Wf群で89.3/80.6%であった。翌日の検査でも膜下出血や出血性梗塞を認めた症例については止血確認後に投与を開始した。抗凝固薬の開始日は中央値で3/2日後であった。1週間後の検査で出血性梗塞が増悪していた割合は7.1%/16.6%で、出血性梗塞が新たに確認された割合は7.1%/29.1%であった。症候性出血は0/2.8%であった。脳梗塞の再発は0/2.8%であった。<結論>MT後の急性期における抗凝固薬は安全に使用でき、再発予防効果も期待できる。

<緒言>

2011年3月よりDirect oral anticoagulants (DOAC)の投与が可能となり、使用経験も蓄積されてきている。われわれは、心原性塞栓症 Non-valvular arterial fibrillation(NVAF)と考えられる症例に対する二次予防としてwarfarin(Wf)を選択してきたが、DOACの使用が可能となってからは、非弁膜症性心房細動(NVAF)を認める症例において積極的にDOACを選択してきた。また、RESCUE JAPAN projectの報告によると近年機械的血栓回収療法の施行件数は、着々と増えつつあるが、抗凝固薬の機械的血栓回収療法(Mechanical thrombectomy: MT)後の至適投与開始時期は明らかとなっていない。当院における機械的血栓回収療法後の抗凝固薬の使用経験を報告し、その成績に関して後ろ向きに評価を行った。

<対象と方法>

2016年7月から2019年1月まで当院にて機械的血栓回収療法を行った連続96例のうち、前方循環の塞栓症でMRI検査を施行していた64例を対象とした。DOACの各薬剤の適応・用量用法の注意事項を遵守し、使用可能な場合は、極力DOACを選択しており、超高齢者・低体重や腎不全をクレアチニン・クリアランス(CCr)が低い患者に対しては、Wfと低用量ヘパリン(5000~10000単位/24時間の持続投与)を選択した。その結果、二次予防としてDOACを選択した群は28例、Wfと低容量ヘパリン点滴を併用した群は36例となった。抗凝固療法開始後の頭蓋内出血の頻度・増悪の有無と30日以内の脳梗塞再発の有無を評価した。また、当院における抗凝固薬開始方法における1週間後の出血性変化の増悪・出現に関する予測因子の有無について評価した。

機械的血栓回収療法施行時の年齢、性別、NVAf、体重、CCr、基礎疾患(高血圧、脂質異常症、糖尿病、虚血性心疾患、悪性新生物、透析、末梢動脈疾患)、抗血小板剤の併用、発症前のCHA₂DS₂-VASc及びHAS-BLEDスコア、DOACの種類及び容量を診療録より収集した。高血圧は140/90mmHg以上または降圧剤の内服中、脂質異常症はLDLコレステロール \geq 140mg/dl、HDLコレステロール $<$ 40mg/dl、トリグリセライド \geq 150mg/dlまたはスタチン系薬剤・フィブラート系薬剤・エゼチミブの内服中、糖尿病はHbA_{1c} \geq 6.5または血糖降下薬・インスリンの使用とした。抗血小板剤は、アスピリン・クロピドグレル・シロスタゾール・プラスグレルの併用の有無を評価した。

当院での抗凝固薬の開始法については、MT直後のCT検査で出血性変化や造影剤の漏れ、広範なLow density area (LDA)がない場合は、直後(IV rt-PA併用時は投与終了24時間後)からヘパリンを開始し、翌日のMRI検査後でhemorrhagic

transformation (HT) がなければ抗凝固薬を開始している。翌日の MRI 検査で HT を認められた場合や広範な LDA が存在している場合は、さらに数日後の頭部画像検査と比較し、出血性変化が安定化した事が確認された時点から抗凝固療法を開始していた。

DOAC に関しては、当院における使用マニュアル (Figure 1)⁽¹⁾ に従って、選択した。Wf 群は、ヘパリン 5000~10000 単位/日の持続投与を併用し、warfarin 2mg/日程度からの内服を開始し、目標 PT-INR (70 歳未満 2.0~3.0、70 歳以上 1.6~2.6) になるよう投与量の調整を行った。DOAC を投与する予定であった際は、ヘパリンブリッジを行っていない場合もあった

来院時に MRI 検査を施行し、DWI-ASPECTS+W スコアを計測し、閉塞血管を確認し、機械的血栓回収療法を施行している。機械的血栓回収療法は Balloon guiding catheter を用いた forced suction technique、stent-retriever、aspiration catheter の単一使用または併用を症例ごとに選択し、施行している。rt-PA 静注療法は投与可能な症例については、極力使用する方針である。Modified TICI 2B 以上を有効再開と定義した。

入院時と翌日、1週間後に MRI 検査を行い、入院時と機械的血栓再開通療法の翌日の DWI-ASPECTS+W スコアを比較し、入院時と1週間後の頭蓋内出血の出現・増悪の有無を評価した。頭蓋内出血は SITS-MOST の基準⁽²⁾を用いて、翌日と1週間後の頭部画像検査を比較し、1段階以上の悪化したものを増悪と定義した。統計処理は、SPSS software (version 23; IBM, Armonk, NY, USA) を使用し、患者背景因子中、カテゴリー変数の群間比較には Fisher ないし χ^2 乗検定を、平均値の群間比較には t 検定を、中央値の群間比較には Mann-Whitney の U 検定を用いて行った。また、多変量解析 (ロジステック回帰解析) を追加し、出血性梗塞の増大・出現に関連する因子を検討した。

<結果>

患者背景(Table 1): 抗凝固薬の選択の際に、12誘導心電図やホルター心電図、モニター心電図等でNVAFを捉えられた患者についてはDOACを選択していたが、NVAFを認めていても超高齢かつ低体重の患者や、慢性腎不全の患者でCCr 30ml/min以下については原則Wfを選択していた。しかしながら、年齢・体重・CCr・併存症などにおいて二群間で有意差は認めなかった。ただし、NVAFの有無に関しては、DOACの適応を遵守しており、DOAC群が28例(100%)、Wf群が12例(32.4%)と有意差を認めた($p < 0.01$)。Wf群のNVAF以外の塞栓リスク因子は、陈旧性心筋梗塞による左室壁運動障害が8例(22.2%)、弁膜症が2例(5.6%)、凝固能異常が2例(5.6%)、心筋症が1例(2.8%)、胸部刺傷による器質的異常が1例(2.8%)と評価されていた。またDOAC内服中の再発1例(2.8%)と発作性心房細動が検出されていないものの、臨床上、心原性脳塞栓症が強く疑われた症例9例(25%)にWfが選択されていた。抗凝固薬を選択する際に抗血小板剤の併用の有無は考慮していないが、抗血小板剤の内服を併用していた患者は、DOAC群が0例であったのに対して、Wf群が7例(19.4%)と有意にWf群で多い($p = 0.035$)結果であった。

機械的血栓回収療法(Table 2); 当院ではMTの際にrt-PA静注療法は可能な限り併用しており、DOAC群で12例(42.9%)、Wf群で15例(41.6%)に投与していた。MTの有効再開通の割合は、89.3/ 80.6%で、手技に伴うくも膜下出血は、3例(10.7%)/6例(16.6%)であった。入院時のDWI-ASPECTS+W中央値 7.5(IQR 6~9)/ 8(IQR, 6~9)点で、翌日の点数の変化は、いずれも中央値 ± 0 (IQR, -1~1)であった。

脳梗塞再発および脳梗塞に関連する死亡(Table 3): 投与開始日の中央値は、DOACが3日後(IQR, 2~4)、Wfが2日後(IQR, 1~4)であった。MT翌日のMRI検査でHTを認めた場合は、中央値4日後(IQR, 2~6)に頭部画像検査を行い、中央値4日後(IQR, 2~8)に抗凝固薬の内服を開始していた。このような治療開始方法で30

日以内の再発に関しては、Wf 群で 1 例認めたものの、統計学的有意差は認めなかった。なお、DOAC の使用前にヘパリンブリッジを行っていた割合は、20 例(71.4%)であった。Mortality については、DOAC 群で 1 例(3.6%) 認めたが、感染症に伴うもので、脳梗塞自体や MT に関連する死亡ではなかった。

出血性合併症(Table 4): 翌日の出血性変化は、T2*や FLAIR で捉えられる MRI 検査上の変化を、ごく微量なものも含め、DOAC 群で 14 例(50.0%) Wf 群で 12 例(33.3%)に認めた。症候性の頭蓋内出血は、Wf 群の 1 例(2.8%)で、血栓回収直後の CT 検査で確認されたものであった。その他の出血では、DOAC 群で消化器癌が原因の下血が 1 例(3.6%)、Wf 群でシース穿刺部の皮下血腫が 1 例(2.8%)で認めた。出血性梗塞は、翌日の MRI では DOAC 群で 12 例、Wf 群で 9 例認めた。1 週間後の MRI では DOAC 群で 13 例、Wf 群で 19 例認め、新しく出現した出血性梗塞の割合は有意差がつかなかったものの Wf 群で多い傾向にあった。(p=0.216) また増悪に関しても、DOAC 群が 1 例(7.1%)であったのに対し、Wf 群で 2 例(16.6%)と多い傾向にあったが、統計学的には有意差は認めなかった。(p=0.626) また、抗血小板剤の併用に関して DOAC 群では併用していた症例がなかったのに対して、Wf 群では 7 例存在した(p=0.035)。多変量解析を行ったが、1 週間後の画像検査における出血の増大または出現の有無に関する有意な予測因子は、80 歳以上の高齢者であった。ヘパリンブリッジや HAS-BLED、MT 前の DWI-ASPECTS+W の score は有意な因子ではなかった。(Table 5)

<考察>

心原性脳塞栓症の再発は、2 週間以内が多いとされる。⁽³⁾ European Society of Cardiology による心房細動を有する患者に対する OAC の開始時期について 1-3-6-12 day rule が推奨されている。⁽⁴⁾ 1-3-6-12 rule とは TIA であれば発症翌日から、NIHSS 8 点未満であれば 3 日後から、NIHSS 8~15 点であれば 6 日後に頭部画像検

査で出血性変化がないことを確認してから、NIHSS 16 点以上の重症例では 12 日後に頭部画像検査で出血がないことを確認してから投与を開始すると言うものであるが、これはあくまで専門家の見解に基づくものでエビデンスがないのが現状である。

日本の実態調査である SAMURAI-NVAF 研究⁵において、抗凝固薬の開始時期の中央値はワルファリンが発症 3 日後、NOAC が発症 4 日後であり、NIHSS 別の検討では TIA では 2 日後、軽症例 (4 点以下) では 3 日後、中等症 (5~14 点) では 4 日後、重症例 (15 点以上) では 5 日後であったと報告されており、日本では比較的早いタイミングで投与が開始となっている。

リバロキサバンの急性期投与に関する観察研究である RELAXED study⁶では、small size から medium size の体積の脳梗塞については投与開始の中央値が 2.9 日で、22.5cm³を超える large size のものについては、5.8 日目となっていた。このような投与法で、90 日以内の再発が 2.3%、major bleeding が 0.8%という結果であり、効果的でありながら安全性も担保されていると考えられた。また 3 日以内に投与しても major bleeding は 0.7%と比較的安全に使用できると評価されている。

われわれの検討では、統計学的有意差は認めなかったものの、DOAC 群に比べ、Wf 群の出血性梗塞の増悪と新たに出現した割合が多かった。Wf を投与していた群では、脳梗塞の過凝固状態の是正や Wf 開始時のワルファリン・ジレンマの軽減を目的に早期より低用量ヘパリンの持続投与を開始していた。RAF-NOACs Study⁷では、発症 3~14 日にヘパリンブリッジを行わず DOAC を投与する方法が、再発と出血を最も回避できていると報告されている。われわれの低用量ヘパリンの開始時期が早かったことも出血性梗塞の増悪・出現に影響を与えていた可能性があり、Wf を開始するタイミングで低用量ヘパリンを開始するなど従来より遅い時期での投与開始が良い可能性がある。われわれの検討では、DOAC 群におけるヘパリンブリッジが出血性梗塞の増大・出

現に有意差はなかったが、ヘパリンブリッジについては修正の余地があるものと考えられた。

再開通療法後の DOAC 投与が行われた症例を集めた報告⁽⁸⁾もあり、follow up の期間に幅があるが、DOAC 開始の中央値が 2~6 日で、観察期間中の再発や頭蓋内出血の頻度が 1.9%と、再開通療法後の急性期の DOAC 投与の有効性と安全性を示唆する報告も散見される。

血栓回収療法直後の特異的な合併症として、手技に伴うくも膜下出血やシース穿刺部の皮下血腫・仮性動脈瘤の形成や rt-PA 静注療法と比べ、高い再開通率が得られるため早期に出血性梗塞などの再灌流障害が出現するなどが挙げられる。急性期再開通療法に伴う出血性合併症に関しては、rt-PA 静注療法のみよりも注意すべき事象が多いと考えられる。しかし、今回の検討ではいずれについても止血確認後の DOAC 投与であれば重大な再出血は来さなかったといった結果であった。

Limitation: 単一施設での MT 後の抗凝固薬開始について DOAC の使用実態を後ろ向きに検討した研究であるが、主治医は複数人が担当している。当院では NVAf が確認され、30ml/min 以上の Ccr を有することが DOAC を選択する基準となっていたが、主治医の判断で DOAC 内服中での再発例や Ccr 30ml/min を僅かに超えている場合でも近い将来腎機能が悪化する恐れのある症例に対して Wf を選択するなどの selection bias が存在していた。

< 結語 >

機械的血栓回収療法後の急性期における抗凝固薬の投与は、出血性変化の増大や出現がないことを確認した後であれば、遅発性の症候性出血を回避でき、脳梗塞の再発予防効果も期待できるものと考えられた。DOCA 開始前のヘパリンブリッジの有無での、再発率に差はなく、その必要性に関しては議論が必要と考えられた。

利益相反開示：

著者は日本脳血管内治療学会へのCOI自己申告は完了しており、本論文の発表に関して、筆頭著者および共著者全員が開示すべきCOIはない。

文献：

- 1) Kenji K, Toshiaki O, Toshiichi W, et al. Clinical evidence and in-hospital guideline for direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack. *Journal of Hokkaido Brain Research Foundation* 2016; 27: 3-9.
- 2) Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. and SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82.
- 3) Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke* 1983; 14(5):688-693.
- 4) 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. *Europace* 2015; 17:1467-1507.
- 5) Toyoda K, Arihiro S, Toda K, et al. Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: The SAMURAI-NVAF study. *Int J Stroke* 2015; 10:836-842.
- 6) Yasaka M, Minematsu K, Toyoda K, et al. Rivaroxaban administration after acute ischemic stroke: The RELAXED study. *PLoS One*. 2019Feb13;14(2):e0212354. doi:10.1371/journal.pone.0212354. eCollection 2019.

- 7) Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 29;6(12)
- 8) Luca M, Elisa G, Alessandro D, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Urgent Reperfusion for Nonvalvular Atrial Fibrillation-Related Ischemic Stroke: A Brief Report on Literature Evidence. *Neurology Research International* Volume 2019, Article ID 9657073, 4 pages.

図表の説明：

Figure 1: Our clinical guideline in selecting DOACs to patients with previous stroke or TIA.

The creatinine clearances of 30 mL / min and 50 mL / min are important boundaries for each DOAC dose adjustment, so two lines are drawn as boundaries.

Patient groups with creatinine clearance higher than 50 mL / min are considered to be groups in which renal function is relatively good, bleeding events are less, and efficacy is more important than safety. In addition, the group with a creatinine clearance of 30 mL / min or more and < 50 mL / min or less is considered a group in which safety is more important than efficacy because of concerns about bleeding events. Each group chooses DOACs those takes into account the balance between efficacy and safety indicated above. For ages 70 to 75, if creatinine clearance is slightly above 50 mL / min, we choose DOACs that are considered to be less frequent for intracranial hemorrhage. In addition, DOACs, which are considered to be less frequent in major bleeding, are selected for those 75 years or older.

The black text DOAC is the first choice, and the gray text DOAC is the second choice. Among the first choices, when the weight loss criteria are not met, as shown by the inequality sign, the DOAC placed on the left side is selected.

CCR, Creatinine clearance; D-300, dabigatran 300mg/day; A-10, apixaban 10mg/day; A-5, apixaban 5mg/day; E-60, edoxaban 60mg/day; E-30, edoxaban 30mg/day; R-15, rivaroxaban 15mg/day; R-10, rivaroxaban 10mg/day

Table 1. Clinical characteristics of the DOAC and Warfarin group.

Data are given as mean \pm standard deviation, median (interquartile range, IQR), or number (%). DOACs, direct oral anticoagulants; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; NVAF, non-valvular atrial fibrillation; NS, not significant.

Table 2. Angiographic characteristics and the results of mechanical thrombectomy.

Data are given as median (interquartile range, IQR), or number (%). DOACs, direct oral anticoagulants; ICA, internal carotid artery; M1P, proximal-M1 segment of middle cerebral artery; distal-M1 segment of middle cerebral artery; M2, M2 segment of middle cerebral artery; M3, M3 segment of middle cerebral artery; IV rt-PA, intravenous recombinant tissue plasminogen activator; mTICI, modified Thrombolysis in Cerebral Infarction flow grade; SAH, subarachnoid hemorrhage; DWI-ASPECTS+W, Diffusion-Weighted Imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scores + white matter; NS, not significant.

Table 3. Day of starting OACs, Recurrence of ischemic stroke and Mortality during the observation period.

Data are given as median (interquartile range, IQR), or number (%). DOACs, direct oral anticoagulants; OACs, oral anticoagulants; NS, not significant.

Table 4. Hemorrhagic events during the observation period.

Table 5. Multivariate analysis for worsening or appearance of hemorrhagic transformation.

OAC, oral anticoagulant; DOACs, direct oral anticoagulants; IV rt-PA, intravenous recombinant tissue plasminogen activator; NVAF, non-valvular atrial fibrillation; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale;

Table 1. Clinical characteristics of the DOAC and Warfarin group.

	DOACs (n=28)	Warfarin (n=36)	p
Age, years	76.6±8.3	74.8±15.0	NS
Age, over 80 years	13(46.4%)	18(50.0%)	NS
Male sex	12(41.4%)	22(61.1%)	NS
Body weight, kg	57.9±10.3	58.7±10.8	NS
Creatinine clearance, ml/min	66.5±19.1	67.4±36.3	NS
Creatinine clearance <30ml/min	1(3.6%)	5(18.9%)	NS
CHA2DS2-Vasc score before the onset of stroke	3(IQR, 3~5)	3(IQR, 2~5)	NS
HAS-BLED score	2(IQR, 1~2)	1.5(IQR, 1~2)	NS
Combination with Antiplatelets	0	7(19.4%)	0.035
modified Rankin scale before the onset of stroke	0(IQR, 0~1)	0(IQR, 0~1)	NS
NIHSS score on admission	18(IQR, 11~23)	18(IQR, 8~24)	NS
NVAF	28(100%)	12(32.4%)	<0.01
Hypertension	18(64.3%)	16(44.4%)	NS
Hyperlipidemia	9(32.1%)	16(44.4%)	NS
Diabetes mellitus	8(28.6%)	9(25%)	NS
Coronary disease	2(7.1%)	10(27.7%)	NS
Malignancy	1(3.6%)	4(11.1%)	NS
Hemodialysis	0	1(2.8%)	NS
Peripheral artery disease	0	1(2.8%)	NS

Data are given as mean±standard deviation, median (interquartile range, IQR), or number (%). DOACs, direct oral anticoagulants; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; NVAF, non-valvular atrial fibrillation; NS, not significant.

Table 2. Angiographic characteristics and the results of mechanical thrombectomy.

	DOACs (n=28)	Warfarin (n=36)	p
Location of vessel occlusion, n (%)			
ICA	9(34.6)	10(26.3)	
M1P	4(15.4)	5(13.1)	
M1D	8(30.8)	12(31.6)	
M2	6(23.1)	9(23.7)	
M3	1(3.8)	0	
IV rt-PA	12(42.9)	15(41.6)	NS
mTICI \geq2B	25(89.3)	29(80.6)	NS
SAH associated with MT	3(10.7)	6(16.6%)	NS
DWI ASPECTS+W score on admission	7.5(IQR, 6~9)	8(IQR, 6~9)	NS
Δ DWI ASPECTS+W score between on admission and next day	\pm 0(IQR, -1~1)	\pm 0(IQR, -1~1)	NS

Data are given as median (interquartile range, IQR), or number (%). DOACs, direct oral anticoagulants; ICA, internal carotid artery; M1P, proximal-M1 segment of middle cerebral artery; distal-M1 segment of middle cerebral artery; M2, M2 segment of middle cerebral artery; M3, M3 segment of middle cerebral artery; IV rt-PA, intravenous recombinant tissue plasminogen activator; mTICI, modified Thrombolysis in Cerebral Infarction flow grade; SAH, subarachnoid hemorrhage; DWI-ASPECTS+W, Diffusion-Weighted Imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scores + white matter; NS, not significant.

Table 3. Day of starting OACs, Recurrence of ischemic stroke and Mortality during the observation period.

	DOACs (n=28)	Warfarin (n=36)
Day of starting OACs after stroke onset	3(IQR, 2~4)	2(IQR, 1~4)
Recurrence of ischemic stroke, n (%)	0	1(2.8%)
30-day Mortality, n (%)	1(3.6%) Infection	0

Data are given as median (interquartile range, IQR), or number (%). DOACs, direct oral anticoagulants; OACs, oral anticoagulants; NS, not significant.

Table 4. Hemorrhagic events during the observation period.

	DOACs (n=28)	Warfarin (n=36)	p
Intracranial hemorrhage (SAH and/or HT) observed the day after MT, n (%)	14(50)	12(33.3)	NS
Symptomatic intracranial hemorrhage, n (%)	0	1(2.8)	NS
Other bleeding, n (%)	1(3.6)	1(2.8)	NS
HT the day after MT			
HI 1	1	1	
HI 2	3	2	
PH 1	3	4	
PH 2	5	2	
HT the week after MT			
HI 1	1	1	
HI 2	3	8	
PH 1	4	8	
PH 2	5	2	
Newly emerged HT, n (%)	1(7.1)	7(29.2)	NS
Worsened HT, n (%)	1(7.1)	2(16.7)	NS

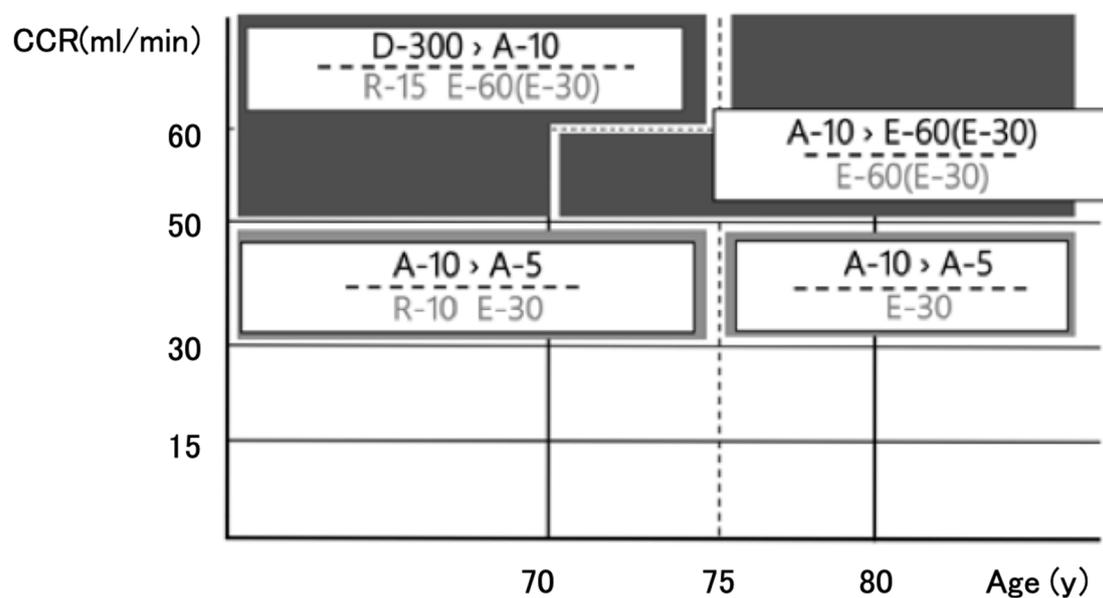
Data are given as number (%). SAH, subarachnoid hemorrhage; HT, hemorrhagic transformation; MT, mechanical thrombectomy; HI, hemorrhagic infarction; PH, parenchymal hematoma; NS, not significant.

Table 5. Multivariate analysis for worsening or appearance of hemorrhagic transformation.

	p-value	Odds ratio	95% confidence interval(minimum)	95% confidence interval(maximum)
OAC(Warfarin vs. DOACs)	.053	19.576	.966	396.663
IV rt-PA	.066	8.076	.872	74.833
Heparin bridge	.999	90688502.51	.000	
NVAF	.062	20.489	.862	487.053
Antiplatelet agent	.451	.251	.007	9.089
Sex(female vs. male)	.066	.144	.018	1.133
Creatinine clearance <30ml/min	.239	.106	.003	4.448
NIHSS	.314	.935	.820	1.066
HAS-BLED	.271	.454	.111	1.851
DWI-ASPECTS+W	.290	.775	.484	1.242
Age (<80 vs. ≥80 y)	.027	23.915	1.444	396.048

OAC, oral anticoagulant; DOACs, direct oral anticoagulants; IV rt-PA, intravenous recombinant tissue plasminogen activator; NVAF, non-valvular atrial fibrillation; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale.

Figure 1: Our clinical guideline in selecting DOACs to patients with previous stroke or TIA.



CCR, Creatinine clearance; D-300, dabigatran 300mg/day; A-10, apixaban 10mg/day; A-5, apixaban 5mg/day; E-60, edoxaban 60mg/day; E-30, edoxaban 30mg/day; R-15, rivaroxaban 15mg/day; R-10, rivaroxaban 10mg/day