



## 【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

# 血栓を防ぐ（後編）：脳梗塞の抗凝固療法

平野照之\*

## Role of anticoagulation for ischemic stroke patients

Teruyuki HIRANO

**要約：**脳梗塞の抗凝固療法には、急性期治療薬および再発予防薬としての位置付けがある。臨床現場では、脳梗塞急性期に未分画ヘパリンの持続静注を用いることが多いが、そのエビデンスは乏しい。一方、非弁膜症性心房細動を有する脳梗塞の再発予防における経口抗凝固療法の意義は確立している。直接阻害型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant, DOAC) またはワルファリンから患者プロファイルに適したものを選んで使用する。

**Key words:** anticoagulation, cardioembolic stroke, atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, warfarin



平野照之

1988年  
熊本大学医学部卒業  
同第一内科入局  
1991年  
国立循環器病センターレジ  
デント内科脳血管部門  
1996年  
メルボルン大学National Stroke  
Research Institute留学  
1999年  
熊本大学神経内科  
医員・助手・講師  
2012年  
大分大学第三内科・神経内科  
准教授  
2014年  
杏林大学脳卒中医学 教授

## 1. はじめに

脳梗塞に対する抗凝固療法の応用の歴史は長く、ヘパリンが使用されはじめたのは1950年代にさかのぼる<sup>1)</sup>。血栓溶解療法のように既に出来上がった血栓を溶解するまでの効果はないが、抗凝固療法によって血栓形成の進展を抑え、遠位への血栓塞栓を減らすことで、症状の進行阻止、病巣拡大の阻止、患者転帰の改善が期待されると考えられてきた。しかし、今日までに行われた多数のランダム化比較試験とそのメタ解析の結果によると、肺塞栓や深部静脈血栓症などの合併症の予防効果はみられるものの、脳梗塞の転帰改善という本来の目的に対する有効性は証明されていない。

一方、脳梗塞慢性期には再発予防を目的として抗凝固療法が行われる。再発予防のための抗血栓薬の開始時期は、脳浮腫などの脳梗塞急性期の病態が落ち着いた時点、すなわち再発リスクの高い時期であ

る。できるだけ早く導入し、再発予防下に積極的にリハビリテーションを行う体制に移行する。抗血栓薬として抗凝固薬と抗血小板薬のどちらを用いるかは、脳梗塞の病型、すなわち心原性脳塞栓症か非心原性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、その他)によって決定する。しかし、どのような臨床病型であっても心房細動の合併が判明すれば、一律に抗凝固療法が選択される。1940年代に開発されたワルファリンは、長らく経口で使用可能な唯一の抗凝固薬であった。近年、ワルファリン以外に新規の経口抗凝固薬が加わり、治療の選択肢が増えている。

## 2. 脳梗塞に用いる抗凝固薬

現在、臨床で用いることのできる薬剤を図1に示す。注射薬には、未分画ヘパリン(主として第Xa因子を抑制、アンチトロンビンIII依存性)、低分子ヘパリン(第Xa因子とトロンビンを1:1の比率で抑制、アンチトロンビンIII依存性)、アルガトロバン(選択的トロンビン阻害薬、アンチトロンビンIII非依存性)がある。アルガトロバンは発症48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に保険適応がある。

内服薬にはワルファリン、ダビガトラン、リバー

\*責任者連絡先：

杏林大学医学部脳卒中医学

〒181-8611 三鷹市新川6-20-2

Tel: 0422-47-5511, Fax: 0422-76-0258

E-mail: terry@ks.kyorin-u.ac.jp

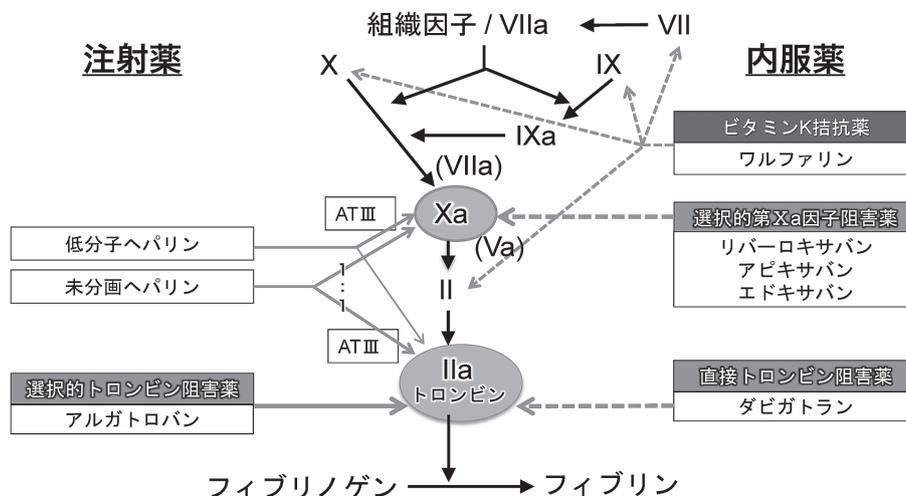


図1 脳梗塞に用いる抗凝固薬の凝固カスケードにおける作用部位

ロキサバン，アピキサバン，エドキサバンの5剤がある。ワルファリンはビタミンK阻害薬であり，凝固第VII，IX，X，II因子の産生を抑制することで抗凝固活性を示す。ダビガトランは直接トロンビン阻害薬，リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバンは第Xa因子の阻害薬である。いずれも凝固因子の活性部位を直接阻害することで抗凝固活性を発揮するため，直接型経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant, DOAC)と総称される。

### 3. 脳梗塞急性期の抗凝固療法

急性期の抗凝固療法の目的は，心原性脳塞栓症の早期再発防止，心腔内血栓，脳動脈解離，静脈洞血栓症の治療などである。残念ながら脳梗塞の転帰改善効果は示されていないが，患者の病態に応じて広く用いられている。

#### 1) 注射薬

脳梗塞急性期には，意識障害，嚥下機能障害などを伴うことが多いため，経口抗凝固薬の使用は困難なことも少なくない。したがって静注あるいは皮下注製剤を選択することになり，日本ではヘパリン静注あるいはアルガトロバン静注が用いられる。ヘパリンはウシやブタ由来のグリコサミノグリカンであり，種々の分子量のものが混在しており，未分画ヘパリン(unfractionated heparin: UFH)と呼ばれる。アンチトロンビンIIIと結合してトロンビンを阻害する

が，他の凝固因子の阻害作用，血小板機能の阻害作用も有しており，効果に個人差が大きいため通常は活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)をモニターしながら用いる。UFHを酵素あるいは化学的処理で低分子化した低分子ヘパリン(low molecular weight heparin: LMWH)やヘパリノイド(ヘパリン類似物質)は，安定した抗凝固作用と出血性合併症の軽減が期待され，様々な臨床試験が行われた(表1)。

#### a. 未分画ヘパリン

The International Stroke Trial(IST)<sup>2)</sup>は，急性期抗血栓療法の有効性安全性を明らかにする目的で20,000例近い症例をエントリーした大規模臨床試験である。発症48時間以内に，UFH皮下注(5,000単位または12,500単位，1日2回)の有無で3通り，アスピリン1日300mg服用の有無で2通りに振り分け，6群での効果が検証された。その結果，UFH使用群は非使用群より，有意差はないものの14日以内の死亡が少なく，6カ月目の死亡または要介助では差がなかった。14日以内の再発は有意に少なかったが，出血性脳卒中は逆に増加した。

#### b. 低分子ヘパリン

The Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)<sup>3)</sup>は，LMWH(Danaparoid)の急性期脳梗塞患者に対する有効性安全性を評価した二重盲検試験である。発症24時間以内にDanaparoidまたはプラセボを静注し，抗Xa因子活性によって用量調整しつつ7日間静注が行われた。7日後の転帰良好例は

表1 急性期脳梗塞に対する抗凝固療法の主な比較試験

	IST (1997)		TOAST (1998)		HAEST (2000)		TAIST (2001)		FISS-tris (2007)		
対象	脳梗塞 <48 hr		脳梗塞 <24 hr		AF 脳梗塞 <30 hr		脳梗塞 <48 hr		主幹動脈病変 脳梗塞 <48 hr		
治療 n	UFH 9,717	No 9,718	LMWH 641	Placebo 634	LMWH 224	ASA 225	LMWH 高用量 487	LMWH 中用量 508	ASA 491	LMWH 180	ASA 173
投与 期間	14 日間		7 日間		14 日間		10 日間		10 日間		
主要評 価項目	14 日以内死亡		3 カ月転帰良好		14 日以内 脳梗塞再発		6 カ月後 mRS 0-2		6 カ月後 BI≥85		
	9.0%	9.3%	75.2%	73.7%	8.5%	7.5%	41.5%	42.4%	42.5%	73%	69%
	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		
	6 カ月後 死亡/要介助		7 日後の転帰良好						6 カ月後 mRS 0-1		
62.9%	62.9%	59.2%	54.3%					54%		44%	
n.s.		p=0.07								OR 1.55 [1.02-2.35]	
副次評 価項目	14 日以内 脳梗塞再発		10 日以内 脳梗塞再発		6 カ月後 生活自立		15 日以内 脳梗塞再発		10 日以内 症状悪化		
	2.9%	3.8%	1.7%	1.8%	22.8%	21.3%	3.3%	4.7%	3.1%	6%	5%
	2p<0.01		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		
	14 日以内 脳出血		10 日以内 脳出血		14 日以内 頭蓋内出血		15 日以内 脳出血		6 カ月以内 出血		
1.2%	0.4%	2.4%	0.8%	5.8%	1.8%	1.4%	0.6%	0.2%	14%	9%	
2p<0.0001		P<0.005		OR 3.4 [1.69-10.61]		高用量 vs ASA OR 7.15		n.s.			

IST: International Stroke Trial, TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, HAEST: Heparin in Acute Embolic Stroke Trial, TAIST: Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial, FISS-tris: Fraxiparin in Stroke Study in for the treatment of ischemic stroke, ASA: aspirin, UFH: unfractionated heparin, LMWH: low molecular weight heparin, AF: atrial fibrillation, mRS: modified Rankin Scale, OR: オッズ比

LMWH 群で多い傾向にあったが、3 カ月後時点で差はなく、10 日以内の重篤出血が有意に増加した。

Heparin in Acute Embolic Stroke Trial (HAEST)<sup>4)</sup>は、発症 30 時間以内の心房細動を有する脳梗塞 449 例を対象に、LMWH (dalteparin 100 IU/kg 1 日 2 回皮下注) とアスピリン (160 mg/日) の比較が行われた。14 日以内の脳梗塞再発に差はなく、症候性頭蓋内出血の発生にも有意差はなかったが、頭蓋内出血は LMWH 群で有意に増加した。

Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST)<sup>5)</sup>では、発症 48 時間以内の急性期脳梗塞 1486 例を、高用量 LMWH (tinzaparin 175 抗 Xa 因子活性単位)、中用量 LMWH (tinzaparin 100 抗 Xa 因子活性単位) お

よびアスピリン (300 mg/日) の 3 群にランダム化し、6 カ月後の転帰を比較した。全体成績で 3 群間に差はなく、対象を心原性脳塞栓症に限っても効果はなかった。高用量 LMWH 群は静脈血栓塞栓症がアスピリン群より有意に少なかった (0.4% vs 2.6%, オッズ比 0.15) が、症候性頭蓋内出血は増加した。

Fraxiparin in Stroke Study for the treatment of ischemic stroke (FISS-tris) 試験<sup>6)</sup>は、発症 48 時間以内の急性期脳梗塞 603 例を LMWH 群とアスピリン群にランダム化し、Nadroparin 皮下注とアスピリンの効果と比較した試験である。先行した FISS および FIS-bis 試験から有効性が示唆された、頭蓋内主幹動脈病変を有する 353 例 (LMWH 群 180 例、アスピリン

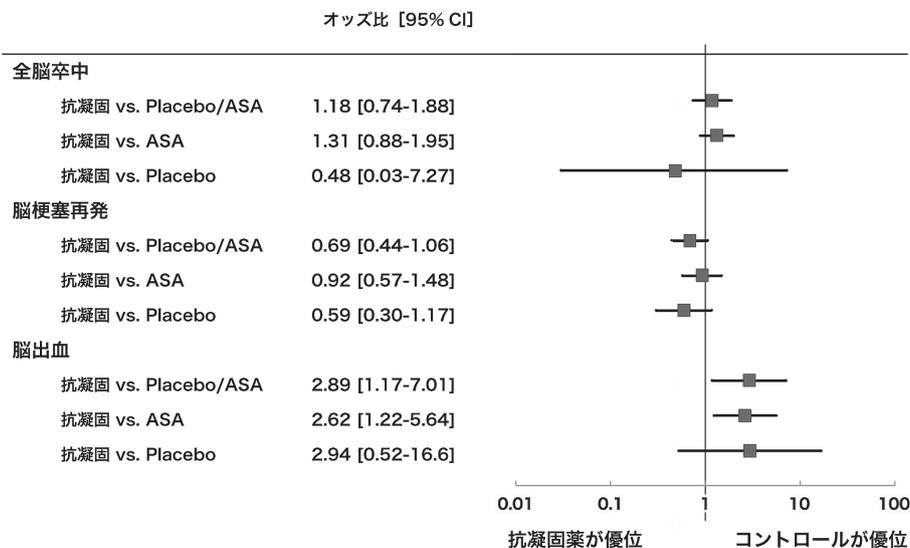


図2 心原性脳塞栓症急性期における抗凝固療法とイベント発生リスク  
ASA：アスピリン、(文献9より引用作成)

群 173 例)が解析されたが、Nadroparin 皮下注(3,800 抗 Xa 因子活性単位, 1 日 2 回)はアスピリン(1 日 160 mg)の効果を上回ることにはなかった。しかしサブ解析では、高齢者、抗血小板薬非服用者、後方循環系虚血では有効かもしれないと報告されている<sup>7)</sup>。

#### c. 未分画ヘパリンと低分子ヘパリンの統合解析

2007 年までに報告されたランダム化比較試験のうち、脳梗塞発症 14 日以内に抗凝固療法(UFH, LMWH またはヘパリノイド)を用いプラセボとの比較を行った 24 試験 35,748 例のメタ解析<sup>8)</sup>では、全死亡、要介護の転帰に有意差はなく、抗凝固群では、脳梗塞の再発は少なかったが、症候性頭蓋内出血が増加した。一方、深部静脈血栓症と肺塞栓症の減少は有意であったが、この効果は頭蓋外出血の増加によって打ち消されていた。さらに、対象を心原性脳塞栓症に限定して統合解析を行っても、脳梗塞再発抑制よりも脳出血増加のリスクのほうが大きいことが示されている(図 2)<sup>9)</sup>。

#### d. アルガトロバン

わが国で開発された選択的な合成抗トロンビン薬である。発症 48 時間以内の脳血栓症における神経学的転帰を改善させ、出血性合併症が少ないと報告されている。日本で、いわゆるアテローム血栓性脳梗塞に保険適応となっているが、海外で実施された Argatroban anticoagulation in patients with acute isch-

emic stroke (ARGIS-1) 試験では、発症 12 時間以内の脳梗塞に対するアルガトロバン投与は安全であったものの有効性はみられなかった<sup>10)</sup>。

注目されているのは急性期血行再建時の併用薬としての意義である。パイロット研究である Argatroban tPA stroke study (ARTSS)<sup>11)</sup>で、rt-PA 静注開始後 1 時間以内にアルガトロバンを投与し aPTT を前値の 1.7 倍で 48 時間継続したところ、症候性頭蓋内出血を増やすことなく(4.6%)、再開通率は 61%に達した。この結果を受け Phase 2b 試験 Argatroban in Combination with Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke (ARTSS-2)が実施された。tPA 単独、低用量アルガトロバン併用(aPTT を前値の 1.75 倍に管理)、高用量アルガトロバン併用(aPTT 2.25 倍)の 3 群比較を行っていたが、血栓回収療法のエビデンス確立を受け、90 例(目標 105 例)登録時点で中止された。最終結果は、mRS 0-1 の割合が tPA 単独で 21%、低用量アルガトロバン群 30%、高用量 32%、症候性頭蓋内出血は二用量合わせて 4.9%(tPA 単独群は 0%)という結果であった。現在、血栓回収療法におけるアルガトロバン併用療法(ARTSS-IA study, NCT02448069)が実施されている。

#### 2) 内服薬

心原性脳塞栓症の急性期は再発率が 5~14%と高く<sup>12)</sup>、この時期に抗凝固療法を行えば再発率の低下

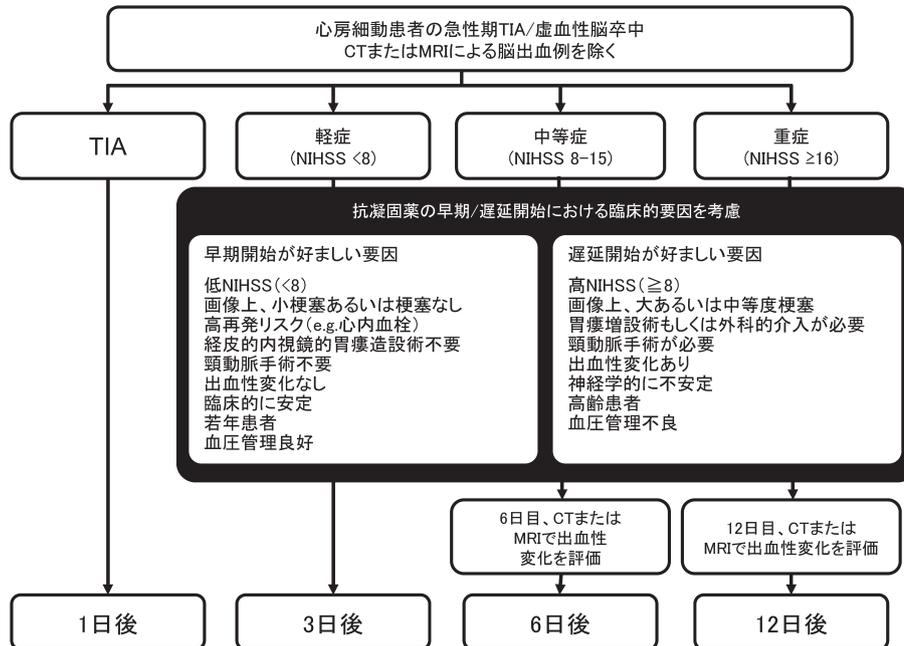


図3 急性虚血性脳卒中に対する抗凝固療法の開始/再開のフローチャート  
TIA：一過性脳虚血発作，NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale  
(文献14より引用作成)

が期待できる。一方，栓子融解による閉塞血管の再開通現象と関連した出血性梗塞もこの時期にみられることから，早期の抗凝固療法導入はかえって病態を悪化させてしまう懸念もある<sup>13)</sup>。急性期の至適開始時期については，いまだに議論が続いている。日本の脳卒中治療ガイドライン2015は発症から2週間以内を目安とし，大梗塞例や血圧コントロール不良例，出血傾向のある患者では投与開始を遅らせざるをえないと記載している。

欧州心臓律動学会(European Heart Rhythm Association: EHRA)では，以前より1-3-6-12 Day ruleを提唱しており，一過性脳虚血発作では1日後，脳梗塞例では重症度に応じて軽症例(NIHSS <8)3日後，中等症(NIHSS 8-15)6日後，重症例(NIHSS ≥16)14日後からの抗凝固開始を推奨している<sup>14)</sup>。エキスパートオピニオンとして提唱され，エビデンスに基づいたものではない。ただし実臨床に役立つ内容となるよう頻回にアップデートされ，最新版では患者個々の病状に応じてフレキシブルに抗凝固開始時期を調整できるようなガイドとなっている(図3)<sup>14)</sup>。

#### a. ワルファリン

もとよりワルファリンは即効性がないため，急性期治療には不向きである。また，ワルファリンは効果が安定するまでに日数を要し，導入時に半減期が短いプロテインSやプロテインCが先に抑制され，かえって脳梗塞を起こすリスクもある。したがって再発リスクの高い急性期に導入する場合，即効性のあるヘパリンを併用し，プロトロンビン時間国際標準化比(prothrombin time- international normalized ratio: PT-INR)が目標治療域に到達するまでの期間をカバーするのが望ましい。ワルファリン治療の目標が，INR 2.0~3.0であれば4 mg/日，1.6~2.6であれば3.0 mg/日で開始することが多い。

#### b. DOAC

DOACは初回内服から十分な抗凝固作用を発揮するため，初回内服と同時にヘパリンは中止してよい。軽症例では理論的にヘパリン投与をスキップすることも良いが，すべてのDOACの臨床試験で脳梗塞発症2週間以内の症例は除外されており(表2)<sup>15-20)</sup>，有効性と安全性のデータは欠如している。

イタリアで行われた観察研究 Early Recurrence and

表 2 DOAC の主な臨床試験の除外期間

臨床試験	脳卒中発症からの除外期間(発症から)
RE-LY 試験(ダビガトランエテキシラート)	14 日以内(重症脳梗塞 6 カ月以内)
ROCKET AF 試験(リバーロキサバン) J-ROCKET AF 試験(リバーロキサバン)	14 日以内(TIA 3 日以内) (重症脳梗塞 mRS $\geq$ 4 : 3 カ月以内)
AVERROES 試験(アピキサバン)	10 日以内
ARISTOTLE 試験(アピキサバン)	7 日以内
ENGAGE AF 試験(エドキサバン)	30 日以内(頭蓋内出血の既往も除外)

(文献 15–20 より引用作成)

Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation (RAF)によると、発症 4~14 日にヘパリンブリッジを介さず経口抗凝固薬単独投与する方法が、再発と出血を最も回避できていた<sup>21)</sup>。DOAC 単独での急性期二次予防の可能性を示唆する結果といえよう。日本では DOAC の至適開始時期についての多施設共同研究として Recurrent Embolism Lessened by rivaroxaban, an anti-Xa agent of Early Dosing for acute ischemic stroke and transient ischemic attack with atrial fibrillation (RELAXED) が実施され、2017 年 3 月にその結果が公開される予定である。

#### 4. 脳梗塞慢性期の抗凝固療法

脳梗塞慢性期の対象疾患は、心原性脳塞栓症、深部静脈血栓症を伴う脳卒中、抗リン脂質抗体症候群に伴う脳梗塞、脳静脈洞血栓症に伴う脳梗塞などである。DOAC は、非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)に伴う脳梗塞あるいは深部静脈血栓症の合併例には適応があるが、それ以外の場合にはワルファリンによる PT-INR 2.0~3.0 での管理が推奨される。

##### 1) 注射薬

慢性期治療の原則は、内服療法である。例外的に、悪性腫瘍を合併した脳梗塞ではヘパリン皮下注が選択される。Trousseau 症候群は多くの悪性腫瘍にみられる過凝固状態であるが、膵癌、肺癌、大腸癌、胃癌、乳癌などの腺癌と白血病で多い。長期予後は原疾患によって規定されるが、治療効果はワルファリンより低分子ヘパリン 200 IU/kg の皮下注が勝っている<sup>22)</sup>。

##### 2) 内服薬

脳卒中治療ガイドライン 2015 では、NVAF を持つ脳梗塞または一過性脳虚血発作の再発予防に、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、またはワルファリンによる抗凝固療法をグレード B で推奨している。ワルファリンは、脳梗塞再発予防効果で多くのエビデンスを持つが、出血合併症の頻度が高い。したがって同じ推奨グレードであれば、まず DOAC を考慮するよう述べている。

##### a. ワルファリン

欧米で行われた 5 つのランダム化比較のメタ解析から、NVAF におけるワルファリン療法は脳梗塞の発症を 68% 減じることが明らかにされている。各 RCT における INR 目標値は異なるが、ワルファリン内服中の脳梗塞発症例、あるいは重篤な出血合併症を発症した例の解析結果から、ワルファリンの至適治療域は PT-INR 2.0~3.0 と設定された。日本人は、欧米人に比しワルファリン関連出血リスクが高いため、70 歳以上の高齢者では PT-INR 1.6~2.6 で管理する。

##### b. DOAC

すべての DOAC の大規模臨床試験で、脳卒中二次予防集団を抽出したサブ解析が行われている(表 3)<sup>23–27)</sup>。脳卒中/全身塞栓症の発症率は、どの DOAC もワルファリン群と差はない(図 4)<sup>23–27)</sup>。また大出血の発症率はワルファリン群と差がない、あるいは DOAC 群で少ないことが示されている(図 5)<sup>23–27)</sup>。

4 つの DOAC 臨床試験(RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48)のメタ解析における脳卒中/TIA の既往の有無別のデータでは、ワルファリン群に対して脳卒中/全身塞栓症の発症については「既往なし」では 0.78(95%信頼区間 0.66~

表3 DOACの主な臨床試験における脳卒中二次予防の成績

薬剤	RE-LY n=3,623	ROCKET-AF n=7,468	J-ROCKET n=813	ARISTOTLE n=3,436	ENGAGE AF n=5,973
	ダビガト ラン 110 mg	ダビガト ラン 150 mg	ダビガト ラン 110 mg	ダビガト ラン 110 mg	ダビガト ラン 110 mg
	1,233	1,195	408	1,694	2,006
	1,195	1,195	405	1,742	1,976
症例数	1,195	1,195	408	1,694	1,976
CHADS <sub>2</sub>	平均 3.7±0.9				
2	120 (10.0%)	136 (11.4%)	268 (8%)		
≥3	1075 (90.0%)	1059 (88.6%)	3168 (92%)		
≥4					67%
脳卒中／全身塞栓症	2.32	2.07	2.78	2.96	2.46
虚血性脳卒中	2.19	1.75	1.75	2.27	1.92
出血性脳卒中	0.08	0.20	0.77	0.46	0.40
大出血*	2.74	4.15	4.15	3.22	2.84
頭蓋内出血	0.25	0.53	1.28	0.80	0.74
消化管出血	1.39	2.32	1.41	0.49	2.72
試験全体の平均 CHADS <sub>2</sub> スコア	2.1	3.5	3.3	2.1	2.8
試験全体の脳卒中/ TIA 既往例の割合	20%	55%	64%	19%	28%

\*大出血の定義：致死性出血、重要臓器・重要部位への出血（頭蓋内出血を含む）、2 g/L以上のヘモグロビン低下、全血または赤血球2パック以上の輸血のうちのいずれか。

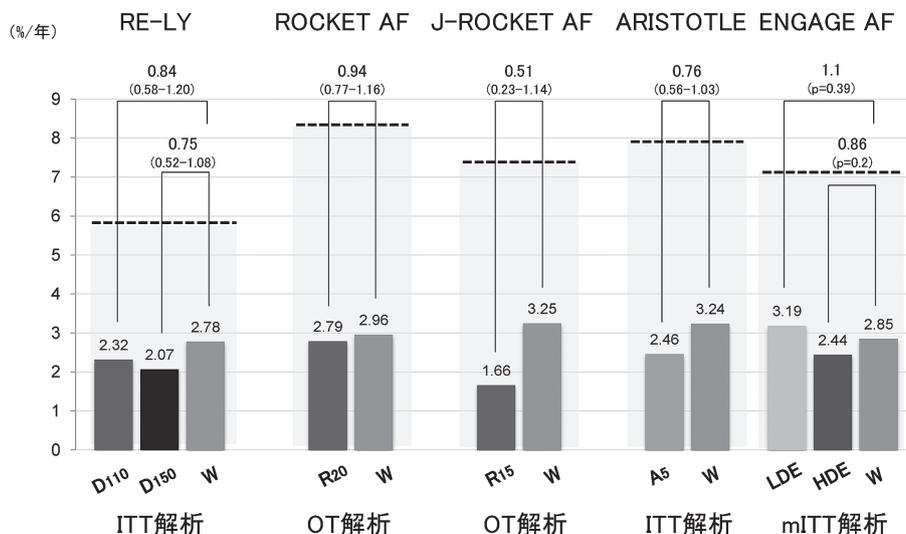


図4 DOAC臨床試験における二次予防集団での脳卒中／全身塞栓症発症率  
 D150：ダビガトラン 150 mg×2 服用群，D110：ダビガトラン 110 mg×2 服用群，R20：リバーロキサバン 20 mg×1 服用群，R15：リバーロキサバン 15 mg×1 服用群，A5：アピキサバン 5 mg×2 服用群，HDE：エドキサバン 60/30 mg×1 服用群，LDE：エドキサバン 30/15 mg×1 服用群，W：ワルファリン服用群，OT: on treatment，ITT: intention-to-treat (文献 23-27 より引用作成)

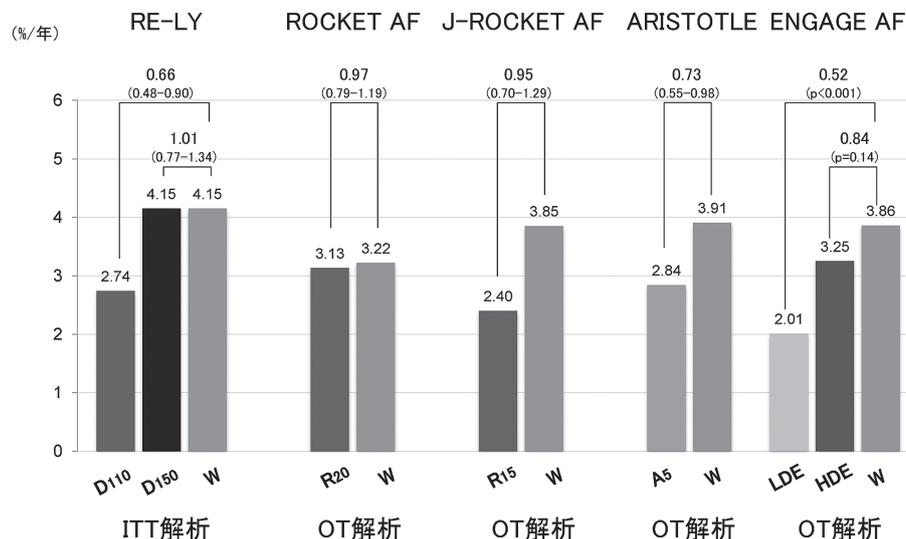


図5 DOAC臨床試験における二次予防集団での大出血発症率  
 D150：ダビガトラン 150 mg×2 服用群，D110：ダビガトラン 110 mg×2 服用群，R20：リバーロキサバン 20 mg×1 服用群，R15：リバーロキサバン 15 mg×1 服用群，A5：アピキサバン 5 mg×2 服用群，HDE：エドキサバン 60/30 mg×1 服用群，LDE：エドキサバン 30/15 mg×1 服用群，W：ワルファリン服用群，OT: on treatment，ITT: intention-to-treat (文献 23-27 より引用作成)

0.91)，「既往あり」で 0.86(0.76～0.98)，大出血の発症率は「既往なし」では 0.85(0.72～1.01)，「既往あり」では 0.89(0.77～1.02) という結果であった<sup>28)</sup>。二次

予防では一次予防より脳卒中／全身塞栓症の減少率は少ないが，ワルファリンより有意差を持って脳卒中／全身塞栓症を減少させる。大出血は一次予防と

同じく二次予防でもワルファリンと差がないことが示されている。したがって、二次予防においてもDOACが有用である。

どのDOACを選択するかは、DOACの禁忌、慎重投与、薬物相互作用、減量基準をしっかりと抑えた上で、各DOACの利点・欠点を考慮して選択する。基本的には一次予防における選択と同じでよいが、二次予防では高齢、低腎機能、低体重などの抗凝固療法では問題となるリスクを持っている症例が多いことに留意する。

## 5. まとめ

脳梗塞の抗凝固療法について、急性期と慢性期に分けて概説した。抗凝固療法を行えば、必ず出血リスクは高まる。これはDOAC時代でも変わらない。現状では、急性期・慢性期に関わらず、脳梗塞の再発予防が抗凝固療法の主目的である。

著者の利益相反(COI)の開示：

講演料(日本ベーリンガーインゲルハイム、第一三共、ファイザー、ブリストルマイヤーズ)

## 文献

- 1) FISHER CM: Cerebrovascular diseases: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Chronic Dis* **8**: 419–447, 1958.
- 2) The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* **349**: 1569–1581, 1997.
- 3) The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. A randomized controlled trial. *JAMA* **279**: 1265–1272, 1998.
- 4) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial*. *Lancet* **355**: 1205–1210, 2000.
- 5) Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O’Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* **358**: 702–710, 2001.
- 6) Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB; FISS-tris Study Investigators: Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol* **6**: 407–413, 2007.
- 7) Wang QS, Chen C, Chen XY, Han JH, Soo Y, Leung TW, Mok V, Wong KS: Low-molecular-weight heparin versus aspirin for acute ischemic stroke with large artery occlusive disease: subgroup analyses from the Fraxiparin in Stroke Study for the treatment of ischemic stroke (FISS-tris) study. *Stroke* **43**: 346–349, 2012.
- 8) Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* **4**: CD000024, 2008.
- 9) Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* **38**: 423–430, 2007.
- 10) LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, Woolfenden AR, Schultz J, Hursting MJ, Brown PM; ARGIS-1 Investigators: Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke* **35**: 1677–1682, 2004.
- 11) Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, Wu TC, Sisson A, Pandurengan R, Chen Z, Rahbar MH, Balucani C, Barlinn K, Sugg RM, Garami Z, Tsvigoulis G, Gonzales NR, Savitz SI, Mikulik R, Demchuk AM, Grotta JC: The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study. *Stroke* **43**: 770–775, 2012.
- 12) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* **146**: 857–867, 2007.
- 13) Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **42**: 227–276, 2011.
- 14) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Caceris S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, DeFtereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K: 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* **37**: 2893–2962, 2016.
- 15) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S,

- Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **361**: 1139–1151, 2009.
- 16) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* **365**: 883–891, 2011.
  - 17) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study investigators: Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation—the J-ROCKET AF study—. *Circ J* **76**: 2104–2111, 2012.
  - 18) Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **364**: 806–817, 2011.
  - 19) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **365**: 981–992, 2011.
  - 20) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **369**: 2093–2104, 2013.
  - 21) Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, Rueckert C, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Csiba L, Szabó L, Sohn SI, Tassinari T, Abdul-Rahim AH, Michel P, Cordier M, Vanacker P, Remillard S, Alberti A, Venti M, Scoditti U, Denti L, Orlandi G, Chiti A, Gialdini G, Bovi P, Carletti M, Rigatelli A, Putaala J, Tatlisumak T, Masotti L, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Martini G, Tsivgoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, Corea F, Del Sette M, Ageno W, De Lodovici ML, Bono G, Baldi A, D'Anna S, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Acciarresi M, D'Amore C, Imberti D, Zabzuni D, Doronin B, Volodina V, Consoli D, Galati F, Pieroni A, Toni D, Monaco S, Baronello MM, Barlinn K, Pallesen LP, Kepplinger J, Bodechtel U, Gerber J, Deleu D, Melikyan G, Ibrahim F, Akhtar N, Mosconi MG, Bubba V, Silvestri I, Lees KR: Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke* **46**: 2175–2182, 2015.
  - 22) Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* **349**: 146–153, 2003.
  - 23) Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S; RE-LY study group: Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* **9**: 1157–1163, 2010.
  - 24) Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; ROCKET AF Steering Committee Investigators: Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* **11**: 315–322, 2012.
  - 25) Tanahashi N, Hori M, Matsumoto M, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF Study Investigators: Rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation for the secondary prevention of stroke: a subgroup analysis of J-ROCKET AF. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **22**: 1317–1325, 2013.
  - 26) Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC; ARISTOTLE Committees and Investigators: Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* **11**: 503–511, 2012.
  - 27) Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, Silverman S, Singhal AB, Nicolau JC, SomaRaju B, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators: Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke* **47**: 2075–2082, 2016.
  - 28) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* **383**: 955–962, 2014.