

## 4. 脳梗塞慢性期

## 4-3. 再発予防のための抗凝固療法

## 推 奨

1. 弁膜症を伴わない心房細動(NVAF)のある脳梗塞または一過性脳虚血発作(TIA)患者の再発予防では、ワルファリンが第一選択であり、INRを2.0~3.0に維持することが推奨される(グレードA)。70歳以上のNVAFのある脳梗塞またはTIA患者では、INR 1.6~2.6が推奨される(グレードB)。出血性合併症はINR 2.6を超えると急増する(グレードB)。
2. リウマチ性心臓病、拡張型心筋症などの器質的心疾患を有する症例にはINR 2.0~3.0が推奨される(グレードA)。
3. 機械人工弁を持つ患者では、INR 2.0~3.0以下にならないようコントロールすることが推奨される(グレードA)。
4. ワルファリン治療開始の時期に関しては、脳梗塞発症後2週間以内が一つの目安となる。しかし大梗塞例や血圧コントロール不良例、出血傾向例など、投与開始を遅らせざるを得ない場合もある(グレードC1)。
5. ワルファリン禁忌例にはアスピリンが適応となるが、ワルファリンと比べてその効果は明らかに劣る(グレードB)。
6. 出血時の対処が容易な処置・小手術(抜歯など)の施行時は、ワルファリンの内服続行が望ましい。消化管内視鏡検査・治療施行時は、ワルファリンを3~4日間休薬する。血栓・塞栓のリスクが低い症例における4~5日以内のワルファリン休薬では、ヘパリン投与などの橋渡し治療は通常行わない。血栓症や塞栓症のリスクが高い例では、脱水回避のための輸液、ヘパリン投与(橋渡し)などを症例に応じて考慮する(以上、グレードC1)。

## (附記)

- 1) ワルファリン投与中は、薬剤アドヒアランスの評価と対応、食生活や服薬指導、INRモニタリングを十分に行う。頭部MRI T2\*強調画像(特にflip角の小さいgradient echo法)は脳微小出血(microbleeds)の検出に有効で、潜在的な出血性病変合併の評価に有用である。
- 2) ワルファリンの服薬により、頭蓋内出血、輸血を必要とする出血などの重篤な出血性合併症が増加することに注意を要する。ワルファリンの服薬開始にあたって出血リスクと比較して血栓イベントの予防を重視する方針に関する十分な説明をする必要がある。
- 3) 大手術時の周術期ワルファリン休薬に関しては、日本循環器学会ほかによる『循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン』(Circ J 2004; 68[Suppl IV]: 1195-1196)を参照(以下、要旨抜粋)。  
手術の3~5日前までにワルファリンを中止し、ヘパリンに変更して活性化部分トロンボ

ラスチン時間 (APTT) を正常対照値の1.5~2.5倍に調整する。手術の4~6時間前からヘパリンを中止するか、手術直前に硫酸プロタミンでヘパリン効果を中和する。いずれの場合にも手術直前に必ずAPTTを確認する。術後は可及的速やかにヘパリンを再開する。病態が安定したらワルファリンを再開し、INRが治療域に入ったらヘパリンを中止する。

- 4) 内視鏡検査・治療時の周術期ワルファリン休業に関しては、日本消化器内視鏡学会による「内視鏡治療時の抗凝固薬、抗血小板薬使用に関する指針」(Gastroenterol Endosc 2005; 47: 2691-2695)を参照(以下、要旨抜粋)。

高危険手技の場合、INR 1.5以下であることを確認(低危険手技では望ましい)。抗凝固療法の再開は後出血を含め出血の危険性がなくなった時点。血栓塞栓の危険性が高い症例にはヘパリン置換も考慮。内視鏡治療はヘパリン点滴中止後4~6時間経過してから開始し、内視鏡治療終了後2~6時間経過してからヘパリンを再開する。ワルファリン治療は一般的には内視鏡治療を行った当日夜に再開し、INRが治療域に達するまでヘパリンの併用を4~5日行う。

## ●エビデンス

European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)試験では、NVAFを伴う脳梗塞またはTIA例について検討した結果、年間脳梗塞発症率は対照群12%に比べてワルファリン群(INR 2.5~4.0) 4%と有意に少なく、ワルファリンの再発予防効果が示されている<sup>1)</sup>(Ib)、<sup>2,3)</sup>(Ia)。出血性合併症は、対照群に比べてワルファリン群で有意に多い<sup>1)</sup>(Ib)。ワルファリン群とアスピリン群の比較試験では、NVAF患者の脳卒中発症のリスク低下率はアスピリン群22%に比べてワルファリン群62%、年間脳梗塞再発のリスク低下率はアスピリン群2.5%に比べてワルファリン群8.4%であり、ワルファリンの有効性が示されている<sup>4)</sup>(Ia)。

非塞栓性の脳梗塞またはTIAでは、抗凝固療法の有効性は明らかではない<sup>5)</sup>(Ia)。

低用量ワルファリン群(INR 1.4~2.0)の検討では、NVAFのある脳梗塞の再発は3.9%であるが、常用量群(INR 2.0~3.0)では再発がなかったとされる<sup>6)</sup>(Ib)。Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation (VA-SPINAF)試験では、脳梗塞年間再発率は低用量ワルファリン群(INR 1.2~1.5)で0.9%、プラセボ群で4.3%、脳出血合併は低用量ワルファリン群の1例のみ、他の重大な出血性合併症の年間発生率は低用量ワルファリン群で1.3%、プラセボ群で0.9%であり、低用量ワルファリンの有効性が示された<sup>7)</sup>(Ib)。

一方、Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF III)試験では、NVAFのある脳梗塞の再発は固定ワルファリン群(INR 1.2~1.5に調整後、投与量を固定し、アスピリン325mg/日を併用)では11.9%であるが、常用量群(INR 2.0~3.0)は3.4%と有意に低く、重篤な出血性合併症では差がなかった<sup>8)</sup>(Ib)。NVAFのある脳梗塞患者でワルファリン療法中の再発群と非再発群のINRを比較した場合、INR 2.0未満では脳梗塞の再発率が有意に高く、INR 4.0~5.0では出血性イベントが多いので、脳梗塞再発予防のINRは2.0~3.0を目標にするべきとされた<sup>9)</sup>(IIa)、<sup>6, 8)</sup>(Ib)。

脳梗塞再発時の重症度軽減効果に関して、ATRIA (AnTicoagulation and risk factors in Atrial Fibrillation)試験のサブ解析では、ワルファリン服用中の脳梗塞発症・再発例の62%がINR<2.0であり、死亡または重症脳梗塞例の割合は高用量ワルファリン群(入院時INR≥2.0)で5%、低用量ワルファリン群(INR<2.0)で15%(INR<1.5の例とINR 1.5-1.9の例に有意差なし)、アスピリン群(用量の記載なし)で13%であった<sup>10)</sup>(IIa)。したがってNVAF例にワルファリンを投与する場合、脳梗塞発症・再発予防および重症化軽減のため

に、INR $\geq$ 2.0が望まれ、INR $<$ 2.0の場合、その効果はアスピリンと同等に留まると結論された。

厳密なinclusion criteria、exclusion criteriaの下に症例が登録されるランダム化比較試験では非弁膜症心房細動症例の血栓イベント発症予防におけるワルファリンの優位性が示されている。一方、実臨床の条件では冠動脈疾患を併発した心房細動症例など既に抗血小板薬による治療をベースラインとして使用されている症例におけるワルファリンの適否の判断が必要となる場合が多い。世界44か国から日本人5,000例以上を含む6万8千例以上の症例が登録されたREduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registryでは心房細動を合併した6,814例の53.1%が経口抗凝固薬の治療介入を受けていた<sup>11)</sup>。53.1%の症例が抗凝固介入を受けていた心房細動合併症例では1年間の観察期間内に6.7%の症例が心血管死亡/心筋梗塞/脳梗塞を発症し、1.5%の症例が輸血、入院を要する重篤な出血性合併症を発症した。心房細動非合併症例の心血管死亡/心筋梗塞/脳梗塞の発症率3.9%、輸血、入院を要する出血性合併症も0.8%と心房細動症例よりも高率であった<sup>11)</sup>。血栓リスクの高い心房細動症例において重篤な出血性合併症のリスクも高くなるためワルファリン開始時に十分に説明をすることが極めて重要となる。脳血管あるいは心血管疾患のために経口抗血小板薬またはワルファリンの投与を受けている外来患者4,009例の日本人症例を対象とし、重篤な出血イベントの発症リスクを検討したBleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) studyにおいても、一次エンドポイントである命に関わる出血または大出血の初発は抗血小板薬単独群の1.21%/年に対して、抗血小板薬併用群では2.00%/年、ワルファリン単独群では2.06%/年、ワルファリン+抗血小板薬併用群では3.56%/年とワルファリン使用による重篤な出血性合併症の発症リスクの増加が示されている<sup>12)</sup>。ワルファリンによる予防介入は出血リスクの増加を受け入れられる症例に十分なインフォームドコンセントのもとに施行すべきである。

本邦の研究では、NVAFのある脳梗塞およびTIA患者において低用量ワルファリン群 (INR 1.5~2.1、目標1.9)と常用量群 (INR 2.2~3.5、目標2.5)では脳梗塞の再発率に差がなかったが、常用量群の高齢者で出血の副作用を認めたため、高齢者においてはINR 1.5~2.1の低用量群のほうが常用量群より安全であるとされた<sup>13)</sup> (Ib)。また重篤な脳塞栓症および出血性合併症の予防のためには高齢者ではワルファリンの至適治療域はINR 1.6~2.6とし、2.6を超えないほうが良いと結論されている<sup>14)</sup> (IIa)。機械人工弁のある患者は、INR 2.5~3.5を目標に抗凝固療法を実施する<sup>15-17)</sup> (Ib)が、本邦では欧米に比べてINR 1.6~2.8と緩和な治療域で行われている施設もある<sup>18)</sup> (IIb)。

ワルファリン治療開始の時期に関しては、高度のエビデンスはまだない。代表的なRCTであるEAFIT試験では脳梗塞発症後2週間以内にワルファリン投与が開始されている<sup>1)</sup>。

大腸内視鏡、歯科・眼科手術といった外来手技に際してワルファリンが休薬された1,293例(平均年齢72歳)の検討では、ワルファリン休薬が5日間以内の症例の血栓塞栓症発生率は0.4%であったが、7日間以上の休薬では2.2%であった。また大出血合併例は6例(0.6%)あり、このうち4例は低分子ヘパリンによる橋渡し治療を受けた例であった。また大規模ではないが重大な出血を合併した17例(1.7%)のうち、10例が橋渡し治療を受けていたとの報告もある<sup>19)</sup> (IIb)。

## 引用文献

- 1) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993 ; 342 : 1255-1262
- 2) Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 1995 : CD000185
- 3) Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 1996(1) : CD000187
- 4) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 492-501
- 5) Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 1997(4) : CD000248
- 6) Klein KL, Berdeaux DH, Milhollen JD, Hilden JT, Obernuefemann NJ, Koch MA, et al. Equal effectiveness of very-low-intensity anticoagulation and standard low-intensity anticoagulation : a pilot study. *South Med J* 1995 ; 88 : 1136-1139
- 7) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993 Jan 14 ; 328 : 148]. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1406-1412
- 8) Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996 ; 348 : 633-638
- 9) Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 540-546
- 10) Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1019-1026
- 11) Goto S, Bhatt DL, Rother J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008 ; 156 : 855-863, 863 e2
- 12) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease : a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008 ; 39 : 1740-1745
- 13) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000 ; 31 : 817-821
- 14) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1183-1188
- 15) Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988 ; 1 : 1242-1245
- 16) Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in

- patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 1990 ; 322 : 428-432
- 17) Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, D'Ortencio O, Manzanel R, de La Fuente L, et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. J Thorac Cardiovasc Surg 1991 ; 101 : 427-431
  - 18) Nakano K, Koyanagi H, Hashimoto A, Kitamura M, Endo M, Nagashima M, et al. Twelve years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis. Ann Thorac Surg 1994 ; 57 : 697-703
  - 19) Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. Arch Intern Med 2008 ; 168 : 63-69