

抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨 2017年11月

日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 「抗凝固療法中患者への
脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨」作業部会

部会長 豊田 一則 * 国立循環器病研究センター 脳血管内科

部会員 (五十音順)

井口 保之 *	東京慈恵会医科大学 神経内科
古賀 政利	国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科
野川 茂	東海大学医学部附属八王子病院 神経内科
長谷川 泰弘 ***	聖マリアンナ医科大学 神経内科
宮田 敏行	国立循環器病研究センター 脳血管内科
山上 宏	国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科

協力者 (医学専門家としての助言)

北川 一夫	東京女子医科大学 神経内科
橋本 洋一郎 **	熊本市市民病院 神経内科
藤本 茂 *	自治医科大学 内科学講座神経内科学部門
松丸 祐司 *	筑波大学 脳神経外科脳卒中予防治療学講座
矢坂 正弘	国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科

* 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 委員

** 同 委員長 *** 同 副委員長

I. 抗凝固療法中患者への脳梗塞急性期再開通治療に関する推奨：序文

「rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針 第二版」は日本人に適した指針作成を目指し、治療薬用量や治療適応基準などにおいて、海外の指針と異なる点が多い。とくに欧米の指針では直接作用型経口抗凝固薬を常用している患者に原則として静注血栓溶解療法を行えないのに対して、わが国の指針は日常汎用される凝固マーカーの値に応じて常用患者でも慎重投与を検討できる点で、海外の指針とは一線を画した。しかしながら本指針が2012年10月に発表された段階で、一部の直接作用型経口抗凝固薬が国内で臨床応用され始めたばかりで、服薬患者への静注血栓溶解療法の有効性と安全性は確立していなかった。したがって研究の進展とともに、同服薬患者への血栓溶解療法適応基準が早期に改変される可能性が高いことを、付記した。その後5年が経過して国内でも治療指針第二版の推奨に基づいた治療経験が蓄積された。また直接作用型経口抗凝固薬のうちのダビガトランや従来型経口抗凝固薬ワルファリンへの中和薬が新たに国内で承認されるなど、抗凝固療法をめぐる環境が変化し、さらに主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞患者への機械的血栓回収療法に科学的根拠が蓄積されて静注血栓溶解療法を含めた急性期再開通治療戦略も変わりつつある。このため抗凝固薬服薬患者への治療適応の見直しが求められるようになった。

私たち作業部会員は、日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会より委託され、今回の推奨の作成を行った。rt-PA 静注療法適正治療指針の記載内容をもとに、新知見に基づいてそれを更新する要領で作成した。日本脳卒中学会理事会の承認を得て、推奨事項およびその解説を公表する。推奨の要点は、(1) 直接作用型経口抗凝固薬の最終服用後4時間以内であることが確認できた場合には静注血栓溶解療法の適応外とみなしたこと、および(2) 各抗凝固薬の効果を緊急是正して後に静注血栓溶解療法を行うことの適否に言及したことである。

(部会長 豊田一則)

II. 推奨

● ワルファリン服用患者における推奨

1. プロトロンビン時間の国際標準比 (PT-INR) が 1.7 を超えている場合を、静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
2. 中和薬であるプロトロンビン複合体製剤を用いて、上記の指標を是正した後に再開通治療(静注血栓溶解療法または機械的血栓回収療法)を行うことは、推奨されない。本中和薬は凝固能を高めて脳梗塞病態を悪化させ得るため、超急性期の脳梗塞患者に用いるべきでない。

● ヘパリン投与患者における推奨

3. 活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) が前値の 1.5 倍 (試薬によって絶対値は異なるが、目安として約 40 秒) を超えている場合を、静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
4. 中和薬である硫酸プロタミンを用いて、上記の指標を是正した後に静注血栓溶解療法を行うことは、推奨されない。本中和薬は凝固能を高めて脳梗塞病態を悪化させ得るため、超急性期の脳梗塞患者に用いるべきでない。

● ダビガトラン服用患者における推奨

5. 現状ではダビガトランの強度を測定する適切なマーカーが普及していない。少なくとも従来抗凝固薬の強度の指標である aPTT が前値の 1.5 倍 (目安として約 40 秒) を超えている場合を、静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
6. ダビガトランの最大血中濃度到達時間は 1~4 時間で、服薬直後は aPTT が正常範囲を示すことが多いので、最終服用後 4 時間以内であることが確認できた場合には凝固マーカーの値にかかわらず静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
7. 上記 5、6 で適応外とみなされた場合も、特異的中和薬であるイダルシズマブを用いて後に静注血栓溶解療法を行うことを、考慮しても良い。しかしながら高く推奨するには臨床事例の蓄積を欠くため、機械的血栓回収療法を施行できる施設において同療法を優先的に行うことを、考慮しても良い。

● 活性化凝固第 X 因子阻害薬服用患者における推奨

8. 現状では活性化凝固第 X 因子阻害薬 (抗 Xa 薬: リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) の強度を測定する適切なマーカーが普及していない。少なくとも従来抗凝固薬の強度の指標である PT-INR が 1.7 を超えている場合や aPTT が前値の 1.5 倍 (目安として約 40 秒) を超えている場合を、静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
9. 抗 Xa 薬の最大血中濃度到達時間は 1~4 時間で、服薬直後は PT-INR や aPTT が正常範囲を示すことが多いので、最終服用後 4 時間以内であることが確認できた場合には凝固マーカーの値にかかわらず静注血栓溶解療法の適応外とみなす。
10. 抗 Xa 薬服薬患者に、他抗凝固薬の中和薬を転用して抗凝固能の是正を試みた後に静注血栓溶解療法を行うことは、推奨されない。

● 抗凝固療法中患者全般における慎重な治療選択

11. 抗凝固療法中の患者は、薬剤強度にかかわらず、静注血栓溶解療法の施行を慎重に考慮する。ダビガトランや抗 Xa 薬の半減期が 12 時間前後であることを考えれば、最終服用後 4 時間を過ぎても半日程度までは、静注血栓溶解療法の有効性が危険性を上回るかをとくに慎重に判断すべきである。
12. 抗凝固療法中の患者への機械的再開通療法は、その有効性が危険性を上回るかを慎重に判断した上で、承認されている各デバイスの添付文書に従って施行することが推奨される。

III. 推奨の理論的根拠と考察

1. 直接作用型経口抗凝固薬の最終服用からの時間経過と治療適否

遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) であるアルテプラゼの静脈内投与による血栓溶解療法は、発症から 4.5 時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害で慎重に適応判断された患者に対して強く勧められ¹⁾、治療決定のための除外項目、慎重投与項目が rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針第二版に定められている²⁾。この適正治療指針では、直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) を定期的に内服している患者での最終服薬後半日程度までは同療法の有効性が危険性を上回るかをとくに慎重に判断すべきであることに言及しつつも、原則として凝固マーカーの値に基づいた治療適応判断を推奨している。しかしながら、DOAC の最大血中濃度到達時間は食事の有無に影響されるものの概して 1~4 時間で³⁾、服薬直後はプロトロンビン時間 (prothrombin time: PT) の国際標準比 (international normalized ratio: INR) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: aPTT) が正常範囲を示すことが多いので、このような早期時間帯の治療を懸念する意見が少なくなかった。腎機能障害患者においては、最大血中濃度到達時間が 4 時間よりさらに延びる可能性もある。また現状では DOAC の強度を測定する適切な市販のマーカーを欠き、ワルファリン、ヘパリンにおける強度基準である PT-INR や aPTT の閾値を暫定的に同様に用いて適応判断を行っている点も、問題である。

適正治療指針にしたがって DOAC 服用患者に血栓溶解療法を行った 71 例 (急性期血管内治療を併用した 15 例を含む) への国内アンケート調査の結果では、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) が 4 点以上増加する症候性頭蓋内出血が 1 例も起こらなかった⁴⁾。しかしながら無症候性脳出血に関しては、DOAC の最終服薬後 4 時間を過ぎて血栓溶解療法ないし急性期脳血管内治療を行った 39 例中 4 例に対して、4 時間以内に治療した 13 例中 8 例と出現頻度が明らかに高く、最終服薬後早期に血栓溶解療法を行うことの危険が示された。また適正治療指針第 2 版が発表された 2012 年当時と比べて、前方循環系の主幹動脈 (内頸動脈または中大脳動脈 M1 部) の閉塞による脳梗塞急性期の機械的血栓回収療法の有効性と安全性が確立し、同治療を施行できる施設も増えたため、DOAC 最終服薬後早期の患者に機械的血栓回収療法を優先的に選ぶことも可能となった。

以上の点を考えて、DOAC の最終服用後 4 時間以内であることが確認できた場合を静注血栓溶解療法の適応外とすることを推奨した。

2. イダルシズマブとその作用機序

イダルシズマブ (プリズバインド®静注液) はダビガトランに対するヒト化モノクローナル抗体 Fab フラグメントで、DOAC に対して国内外で臨床使用可能な唯一の特異的中和薬である。第 III 相、国際共同、非盲検、非対照、臨床試験 RE-VERSE AD の中間解析において、ダビガトラン服用中に生命を脅かす出血または止血困難な出血を発現した患者、および緊急の手術または侵襲的処置を要した患者 90 例を対象に、イダルシズマブを静脈内投与した時、数分以内に 88~98% の患者で延長した希釈トロンビン時間とエカリン凝固時間が正常化し、72 時間以内の早期血栓イベントを 1 例に認めたのみであった⁵⁾。この結果に基づき、2015 年に米国食品医薬品局と欧州医薬品庁での承認を受け、欧米での臨床応用が始まり、その後豪州、韓国などでも承認された。RE-VERSE AD 試験は日本人も含めてさらに試験が続けられ、前述した結果と同様の有効性と安全性を再現できたため⁶⁾、わが国でも 2016 年 9 月に薬事承認を受け、同年 11 月に発売が開始された。

イダルシズマブはダビガトランに対して解離定数が極めて小さく ($K_D=2.1$ pM)、したがって結合が極めて強い。これは、解離速度定数が特に小さいこと ($k_a=0.7 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$)、すなわち解離しにくいことによる⁷⁾。解離定数を見ると、イダルシズマブはトロンビンと比べて約 350 倍のダビガトラン親和性を有している。イダルシズマブ-ダビガトラン複合体の結晶構造を 1.7 Å の高解像度で解析すると、ダビガトランのトロンビン結合部位がイダルシズマブの疎水的なへこみ部分にうまく嵌り込んでいる。このように、イダルシズマブはダビガトランのトロンビン結合部位と 1:1 で生理的条件下ではほぼ不可逆的に結合することで、ダビガトランのトロンビン阻害活性

を強く抑制する⁷⁾。イダルシズマブはダビガトランを特異的に阻害する能力を持つが、他の凝固因子に結合することはなく、プロトロンビン活性化能や血小板凝集能、トロンビン形成能も示さない^{7,8)}。プロトロンビン複合体などの血液製剤のように凝固因子を補充する訳ではないので、凝固カスケードに影響を与えないと考えられる。

3. イダルシズマブによる中和後の静注血栓溶解療法についての海外からの報告

ダビガトランを服薬中の患者が脳梗塞を発症した場合、その特異的な中和薬であるイダルシズマブで緊急中和を図ると凝固系全体を賦活することなくダビガトランを選択的に失効させるため、中和治療に続けて静注血栓溶解を行うことが出来るかもしれない。この考えに基づいた治療が、2017年9月現在で18編、重複報告例を除いて合計38例報告されている(表1)⁹⁻²⁶⁾。

表1. イダルシズマブによる中和後に静注血栓溶解療法を行ったダビガトラン服用中の脳梗塞38報告例の纏め

報告元(国)	ドイツ19例、他の欧州16例、豪州2例、米国1例
性別	女性18例、男性18例、未記載2例
年齢	中央値78歳(範囲40-94歳)
ダビガトラン服用の理由	心房細動29例、心筋症1例、ESUS1例、未記載7例
用量	300mg/日11例、220mg/日23例、150mg/日1例、未記載3例
来院時aPTT(n=32)	中央値39.0秒(範囲24.3-84秒)
中和後aPTT(n=16)	中央値30.0秒(範囲24.1-38.5秒)
来院時NIHSS(n=37)	中央値7(範囲3-30)
数日後のNIHSS(n=35)	中央値1(範囲0-42[死亡])
急性期血管内治療の併用	1例 ※5日後に死亡
血栓溶解後の頭蓋内出血	1例 ※治療翌日に大出血、治療4日後に死亡 ※来院時NIHSS30、来院時aPTTは未記載
急性期脳梗塞再発	2例 ※ともに急性期に症状が増悪し、退院時mRS5 ※1例は来院時NIHSS7、来院時aPTT35.5秒、もう1例はNIHSS5、aPTT未記載
急性期全身血栓塞栓症再発	1例 ※深部静脈血栓症と両側肺塞栓症、5日後に死亡 ※急性期血管内治療併用と同一症例 ※来院時NIHSS17、来院時aPTT25.9秒
退院時転帰	mRS0-2相当30例(ないし28例)、mRS3-5相当6例(ないし7例)、死亡2例

文献9-26の記載内容に基づいて作成

このうちドイツからは、2016年1月以降の8か月間で、頭蓋内出血に対してイダルシズマブが投与された件数が12件であるのに対して、血栓溶解を企図した脳梗塞への投与例が19件と、脳梗塞症例に同薬が相対的に多く使われている²⁰⁾。全38例のうち2例が死亡し、2例が急性期に症状の進行を認めている。2例の死因は、治療当日に発現した出血性梗塞と両側肺塞栓症である^{16,20)}。進行例はともに脳梗塞再発例で、血栓溶解療法30時間後に再発した反対側大脳半球の広範梗塞と¹⁶⁾、6日後のCTで診断された椎骨脳底動脈系多発梗塞が含まれる^{11,20)}。上記の肺塞栓症、脳梗塞再発を呈した血栓塞栓イベント発症3例のうち2例に来院時aPTTが記載され、ともに40秒以下であった。退院時に30例(ないし28例)がmodified Rankin Scale(mRS)0-2相当の良好な転帰を得ている。より長期の転帰は、記載されていない。なお来院時aPTTが秒表示で報告された32例中18例は40秒未満であり、わが国の治療指針に則ればイダルシズマブを用いずに血栓溶解を行えた患者群といえる。退院時mRS3以上と確定できる7例のうち来院時aPTTが報告されている6例中5例が、40秒未満であった。逆に来院時aPTTが40秒を超えていることが明示された14例(来院時NIHSS4-18、中央値8)は治療後にNIHSSが0-7(中央値1)に改善し、退院時mRSが明示されたかあるいは推定可能な13例は、来院時NIHSSが18であった1例を除いて、全てmRS0-1であった。

以上のように、現状では欧州、とくにドイツからの治療報告が目立つ。ドイツの専門家集団は表2に挙げた治療への提言を公表した²⁷⁾。

表 2. ダビガトラン内服中の脳梗塞に対する静注血栓溶解療法施行の目安：ドイツにおける提言

対象患者（以下のすべてを満たす）
<ol style="list-style-type: none"> 1. ダビガトランを服用中 2. ダビガトランの最終服用から 24 時間以内（クレアチニンクリアランスが 30 ml/min 未満の場合は 96 時間以内） 3. 発症後 4.5 時間以内の脳梗塞で、CT または MRI で頭蓋内出血が除外された 4. その他のアルテプラナーゼ使用に関する適応外項目を有さない
治療手順 1. 機械的血栓回収療法の適応を有する場合： 急いでカテーテル室に移し、同時に凝固マーカー [aPTT や（希釈）トロンビン時間] 測定のため血液検体を検査室へ送る。血栓溶解を行わずに機械的血栓回収療法を始め、術中の頭蓋内出血合併症や鼠経穿刺部の血腫を認めたときのみ、イダルシズマブ投与を考慮する。
治療手順 2. 機械的血栓回収療法を受けられず、凝固マーカーが延長している場合*： <ol style="list-style-type: none"> 1. イダルシズマブ 5g を静注する。 2. アルテプラナーゼによる血栓溶解を通常の方法で始める。 3. 採血し、凝固マーカー測定のため血液検体を検査室へ送る。 4. 凝固マーカーが延長していた場合は、血栓溶解を中止する。
治療手順 3. 機械的血栓回収療法の適応を有するが、その治療開始が遅れそうな場合： 上記手順 2 と同じように、イダルシズマブを静注し、血栓溶解を通常の方法で行う。

文献 27 の本文記載内容に基づく。

なお同文献の図には、ダビガトランの最終服用から 24 時間以内であることが確実な例に凝固マーカーの値にかかわらずイダルシズマブ投与を考慮するよう表されており、上記*の記載と多少の齟齬がある。

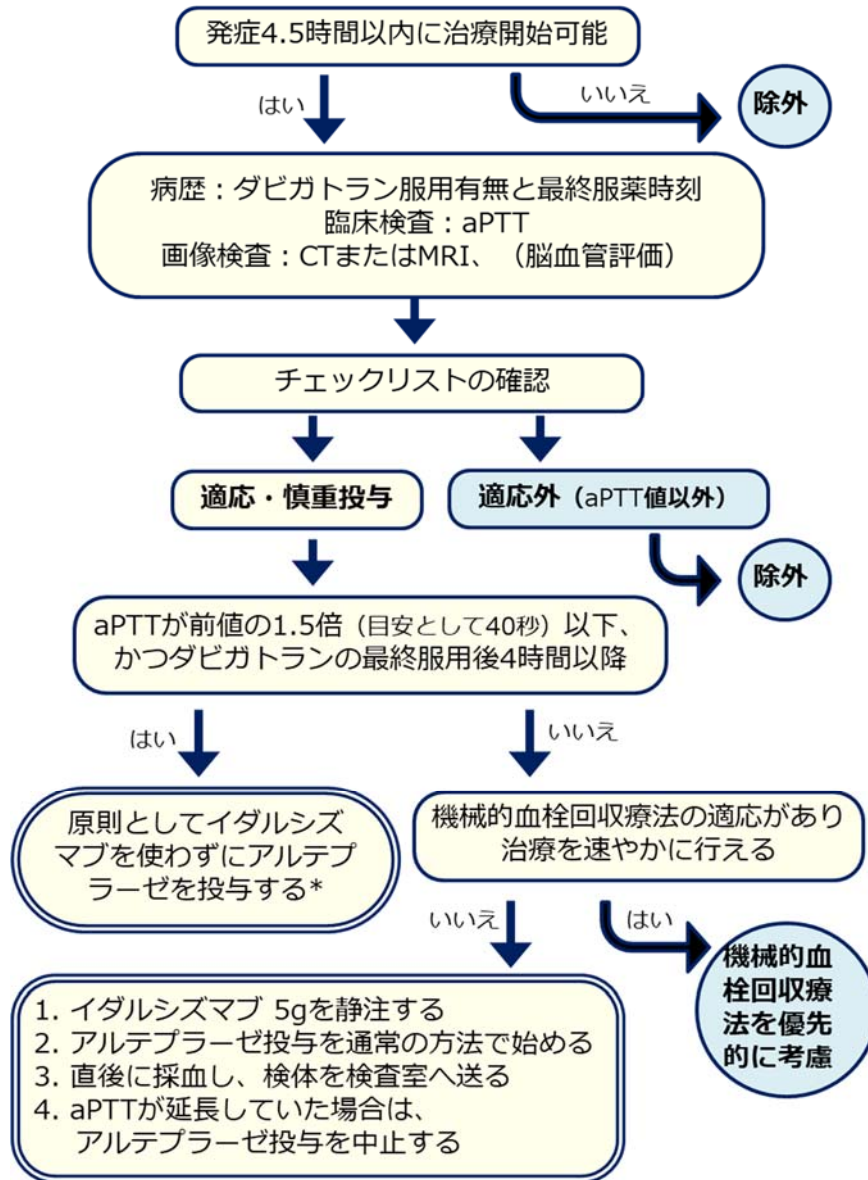
4. わが国でのダビガトラン服用患者の急性期再開通治療に関する提言

イダルシズマブの国内での適応は、「生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時」と「重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時」であるが、脳梗塞患者に血栓溶解療法を行うことが後者の重大な出血が予想される緊急を要する処置に該当すると判断できる。イダルシズマブはわが国で 2016 年 11 月に発売された後、2017 年 10 月末までの 1 年弱の間に 260 例を超えて使用されている。このうち 2017 年 5 月までの半年間で使用された 130 例の概要報告には、血栓溶解を目的とした脳梗塞例への使用は 1 例も含まれず²⁸⁾、この報告の後に 2 例に使用された（未発表）。ドイツでの報告と比べて、明らかに件数が少ない。これは、国内のダビガトラン服薬患者からの脳梗塞発症が少ないことや、適正治療指針に aPTT 値を用いて服薬患者に対する血栓溶解の適応基準が明記されているため、中和治療を介さずに血栓溶解を行う場合が多いことを示しているのかもしれない。一方でドイツのような治療提言を欠くために、イダルシズマブを敢えて用いてまで血栓溶解を行うことを臨床医が控えている可能性もある。わが国独自の適正治療指針を踏まえて、わが国でダビガトラン内服患者への急性期再開通療法に関する詳しい推奨を、[図 1](#) に示す。図の要諦は下記の通りである。

- (1) 来院時の血液検査で aPTT が前値の 1.5 倍（目安として約 40 秒）以下で、かつダビガトランの最終服用後 4 時間以降であることが分かれば、原則としてイダルシズマブによる中和治療を行わずに、アルテプラナーゼを投与する。さらに適応があれば機械的血栓回収療法を追加して行う。
- (2) aPTT が前値の 1.5 倍超であるか、またはダビガトランの最終服用後 4 時間以内であることが判明したかないし 4 時間以内の可能性がある場合、機械的血栓回収療法の適応がありこの治療を速やかに行える場合は、機械的血栓回収療法の有効性が危険性を上回るかを慎重に判断した上で、イダルシズマブおよびアルテプラナーゼを投与せずに、機械的血栓回収療法の施行を考慮してもよい。
- (3) 上記(2)で機械的血栓回収療法を行えない場合は、イダルシズマブ 5g を静注し、静注終了後速やかにアルテプラナーゼ投与を通常の方法で始める。アルテプラナーゼ投与開始直後に採血して、直ちに検体を検査室へ送る。aPTT が正常化していない場合は、アルテプラナーゼ投与を

速やかに中止する。

図 1. 本部会が推奨するダビガトラン内服中の脳梗塞に対する静注血栓溶解療法施行の指針



*腎機能、ダビガトラン最終服薬からの時間、出血既往などを総合的に考慮したうえで、イダルシズマブの使用の有益性が危険性より高いと判断した場合は、投与を考慮する。アルテプララーゼを投与せずに、機械的血栓回収療法を優先的に考慮することも、あり得る。

5. イダルシズマブを用いた静注血栓溶解療法に関する考察

脳梗塞発症後早期の患者にイダルシズマブを用いることに対して、血栓溶解の施行を前提としているとは云え、抗凝固薬の薬効を中和させることが脳梗塞病態の悪化に繋がらないかという懸念がある。一連の承認前臨床試験では血栓イベント合併が少なかったが、ダビガトラン服用中であるにもかかわらず脳梗塞を起こす患者には、通常の患者とは異なる強い血栓性素因の存在が考えられるため、イダルシズマブの使用が病態を悪化させる懸念を否定できない。前述した海外での市販後報告例のうち脳梗塞や肺塞栓症を再発して死亡ないし症状進行した4例の存在は、この懸念を支持する事例であり、11% (4/38例) という発症率は看過し難い。この海外報告例で

中和前の aPTT 値が比較的lowかった患者に転帰不良例が集中している点も、不要なイダルシズマブ投与の危険性を表しているのかもしれない。

RE-VERSE AD の中間解析で、イダルシズマブ投与後数分以内に 88~98% の患者で凝血学的マーカーの値が正常化した⁵⁾、逆に言えば数% の患者では即効性を示さなかった。また凝固マーカーが延長している理由が、ダビガトラン服用以外の凝血学的問題に因る例もあり得る。その典型例として、患者本人または代諾者が薬剤服用歴を正確に言い表せない場合を、脳卒中医療の現場で多く経験し、ダビガトラン服用を問診で聴取しても実は他の抗凝固薬を服用している事態も起こり得る。このような事態に確実に対処するためには、イダルシズマブを投与した直後に凝固マーカーの改善を確認した後に、アルテプラザーの投与を始める方が、安全性が高い。しかしながら血栓溶解療法も治療開始までの時間の遅れが治療効果を確実に減弱させるので、今回はアルテプラザー投与開始直後に血液検査結果を確認して aPTT が正常化していなければ速やかに治療を中止することを奨めた。

aPTT はダビガトラン血中濃度と相関するが、希釈トロンビン時間などと比較すると弱い相関に留まる²⁹⁾。したがって aPTT が前値の 1.5 倍 (約 40 秒) 以下であっても、血中濃度が相当に高い場合もあり得る。とくにクレアチンクリアランスが 50ml/min 未満の中等度腎障害を有する場合は、その危険性が高まる³⁰⁾。国内で普及している凝固マーカーの測定結果のみからダビガトランの効果を正確に判定することは、困難であろう。腎機能や最終服用後経過時間、出血イベント既往歴などを組み合わせれば、よりきめ細かな提言が出来るかもしれない。しかしながら前述したように、イダルシズマブ自体による脳梗塞病態悪化の懸念も払拭できない以上、たとえば現在の適正治療指針で適応基準内の aPTT 値を示す患者に念のためにイダルシズマブを投与することが、血栓溶解療法の安全性を高めるかは不明である。なお (希釈) トロンビン時間やエカリン凝固時間などダビガトランの血中濃度をより正確に反映するマーカーを緊急時に測定可能な施設において、施設内で科学的、倫理的に容認された基準に従ってイダルシズマブ使用の是非を決めることは、適切と考える。

6. イダルシズマブ以外の中和薬を用いて後に静注血栓溶解療法を行うことの適否

ワルファリンの中和薬としてプロトロンビン複合体製剤の有用性が知られている²⁸⁾。国内では同製剤のワルファリン中和目的での使用が長らく保険適応外であったが、国内外での臨床試験の成果に基づいて 2017 年 9 月にプロトロンビン複合体製剤ケイセントラ®が臨床応用可能となった³¹⁻³⁴⁾。プロトロンビン複合体製剤を投与直後に血栓溶解療法を行った短報での症例報告が散見されるが^{35,36)}、多数例での検討は報告されていない。現時点でワルファリン服用患者が脳梗塞を起こした時に、中和治療を行って PT-INR を 1.7 以下に下げた後から血栓溶解療法を行うことは推奨されない。プロトロンビン複合体製剤の投与は、イダルシズマブがダビガトランを選択的に阻害するのは、中和機序が異なる。同剤の投与はワルファリンによって産生が抑えられる第 II、VII、IX、X の各凝固因子を体内に補うが、これによって凝固能全体が賦活し、脳梗塞の病態に影響し得る。とくにワルファリンによって PT-INR が 1.7 を超えているにもかかわらず脳梗塞を起こす患者には、通常の患者とは異なる強い血栓性素因の存在が考えられ、プロトロンビン複合体製剤の使用が病態を悪化させる懸念を否定できない。同様に、硫酸プロタミンを投与直後に血栓溶解療法を行った短報での症例報告が散見されるが^{37,38)}、多数例での検討は報告されておらず、現時点でヘパリン使用患者が脳梗塞を起こした時に、中和治療を行って aPTT を縮めてから血栓溶解療法を行うことは推奨されない。

活性化凝固第 X 因子阻害薬 (抗 Xa 薬) への特異的中和薬が開発中であり³⁹⁾、またプロトロンビン複合体製剤を転用して抗 Xa 薬の抗凝固能を是正することが臨床研究として試みられているが⁴⁰⁾、効果が確実で臨床使用可能な中和薬は現存しない。抗 Xa 薬服薬患者に、プロトロンビン複合体製剤を用いて後に血栓溶解療法を行うことは、上記記載と同じ理由で推奨されない。

7. 抗凝固療法中の患者への機械的血栓回収療法

ダビガトラン服用中で凝固マーカーが異常値を呈する場合、急性期の機械的血栓回収療法の適応があれば、血栓溶解を行わずに機械的血栓回収療法の有効性が危険性を上回るかを慎重に判断した上で同療法を考慮してもよいとした。ここで「機械的血栓回収療法も重大な出血が予

想される緊急を要する処置に該当するので、イダルシズマブを投与した後に治療を始めたほうが、より安全ではないか」という点が懸念される。現時点でこの点に関する明確な科学的根拠は示されていない。少なくとも、穿刺を安全に行うためにイダルシズマブを投与する必要性は低い。上述したように、ダビガトラン服用中であるにもかかわらず脳梗塞を起こす患者には、通常の患者とは異なる強い血栓性素因の存在が考えられ、イダルシズマブの使用が病態を悪化させる懸念を否定できないので、機械的血栓回収療法開始前に一律にイダルシズマブを投与することは推奨されない。

しかしながら動脈硬化の強い脳動脈へのカテーテル操作は脳動脈の損傷を起こす危険があり⁴¹⁾、ダビガトラン奏効下での治療は頭蓋内出血の危険を高めるかもしれない。また、aPTTが延長している患者に対する血栓回収療法の安全性や頭蓋内出血の発症頻度については未だ明確ではなく、2017年10月現在、わが国で保険承認されている血栓回収機器の添付文書の中には、aPTTが（標準の2倍以上に）延長している患者は禁忌とされているものがあることを十分に理解した上で、治療の適応については慎重に判断すべきである。一方、術中の頭蓋内出血合併症や穿刺部の血腫を認めたときには、ドイツからの提言のようにイダルシズマブ投与を考慮するのが良いと考える。

さらに言えば他の抗凝固薬服薬患者も含めて、凝固マーカーの値が適正治療指針での適応基準内であっても血栓溶解適応の「慎重投与項目」ではあるので²⁾、他の慎重投与項目も含めて検討して血栓溶解の危険性が高いと判断する場合は、同じく機械的血栓回収療法を優先的に選ぶことも有り得る。なお機械的血栓回収療法の適応については、日本脳卒中学会等3学会合同での経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針を参照していただきたい⁴²⁾。

■ 参考文献 ■

1. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画, 2015
2. 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA（アルテプラゼ）静注療法指針改訂部会: rt-PA（アルテプラゼ）静注療法 適正治療指針 第二版（2016年9月一部改訂）. 脳卒中 39: 43-86, 2017
3. Uchiyama S, Ibayashi S, Matsumoto M, et al. Dabigatran and factor Xa inhibitors for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012; 21: 165-173
4. Suzuki K, Aoki J, Sakamoto Y, et al: Low risk of ICH after reperfusion therapy in acute stroke patients treated with direct oral anti-coagulant. *J Neurol Sci* 379: 207-211, 2017
5. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al: Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 373: 511-520, 2015
6. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al: Idarucizumab for dabigatran reversal: full cohort analysis. *N Engl J Med* 377: 431-441, 2017
7. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al: A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 121: 3554-3562, 2013
8. Schmohl M, Glund S, Harada A, et al: Idarucizumab does not have procoagulant effects: Assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 117: 269-276, 2017
9. Schafer N, Müller A, Wüllner U: Systemic thrombolysis for ischemic stroke after antagonizing dabigatran with idarucizumab—a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25: e126-e127, 2016
10. Berrouschot J, Stoll A, Hogh T, et al: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. *Stroke* 47: 1936-1938, 2016
11. Kafke W, Kraft P: Intravenous thrombolysis after reversal of dabigatran by idarucizumab: a case report. *Case Rep Neurol* 8: 140-144, 2016
12. Gawehn A, Ayari Y, Heuschkel C, et al. Successful thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator after antagonizing dabigatran by idarucizumab: a case report. *J Med Case Rep.* 10: 269, 2016
13. Schulz JG, Kreps B: Idarucizumab elimination of dabigatran minutes before systemic

- thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 370: 44, 2016
14. Mutzenbach JS, Pikija S, Otto F, et al: Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: a case report. *Ann Clin Transl Neurol.* 3: 889-892, 2016
 15. Turine G, Peeters A, Hermans C, et al: Intravenous thrombolysis after reversal of dabigatran by idarucizumab: a moment to be a pioneer. *Acta Neurol Belg.* 117: 753-755, 2017
 16. Ng FC, Bice J, Rodda A, et al: Adverse clinical outcomes after dabigatran reversal with idarucizumab to facilitate acute stroke thrombolysis. *J Neurol.* 264: 591-594, 2017
 17. Facchinetti R, DeGuidi G, Pitoni F, et al: Rapid and well tolerated action of idarucizumab for antagonizing dabigatran in a patient needing urgent thrombolysis: a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 28: 576-579, 2017
 18. Tireli D, He J, Nordling MM, et al: Systemic thrombolysis in acute ischemic stroke after dabigatran etexilate reversal with idarucizumab: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 26:e123-e125, 2017
 19. Cappellari M, Forlivesi S, Squintani GM, et al: Intravenous thrombolysis for stroke after Dabigatran reversal with Idarucizumab: an update. *J Thromb Thrombolysis.* 43: 528-529, 2017
 20. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke.* 12: 383-391, 2017
 21. Bissig D, Manjunath R, Traylor BR, et al: Acute stroke despite dabigatran anticoagulation treated with idarucizumab and intravenous tissue plasminogen activator. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 26: e102-e104, 2017
 22. Vosko MR, Bocksrucker C, Drwila R, et al: Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases. *J Thromb Thrombol* 43: 306-317, 2017
 23. Alvarez Bravo G, Orts Castro E, Carvalho Monteiro G, et al: Intravenous Fibrinolysis in ischemic stroke of large vessel after reversing effect of dabigatran with idarucizumab. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 26: e192-e193, 2017
 24. Agosti S, Casalino L, Rocci E, et al: Successful intravenous thrombolysis for ischemic stroke after reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab: a case report. *J Med Case Rep.* 11:224, 2017
 25. von Wowern F, Brizzi M, Holst J: Idarucizumab in three patients needing urgent surgical intervention and one case of intravenous thrombolysis in ischaemic stroke. *EJCRIM.* 4, doi: 10.12890/2017_000569, 2017
 26. Pikija S, Sztriha LK, Sebastian Mutzenbach J, et al: Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs.*31: 747-757, 2017
 27. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al: Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke.* 12: 9-12, 2017
 28. 日本ベーリンガー社 社内資料 イダルシズマブ市販直後調査 期間終了後報告
 29. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al: Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 103: 1116-1127, 2010
 30. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al: The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 63: 321-328, 2014
 31. Yasaka M, Brainsky A, Toyoda K: Prothrombin complex concentrate for vitamin k antagonist-associated intracranial hemorrhage: global evidence and the japanese perspective. *Circ J.* 81: 1564-1573, 2017
 32. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al: Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting with Major Bleeding: A Randomized, Plasma-Controlled Phase IIIb Study. *Circulation.* 128: 1234-43, 2013
 33. Goldstein AH, Refaai MA, Milling TJ, et al: Four-factor prothrombin complex concentrate

- versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 385: 2077–87, 2015
34. Kushimoto S, Fukuoka T, Kimura A, et al: Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate for rapid vitamin K antagonist reversal in Japanese patients presenting with major bleeding or requiring urgent surgical or invasive procedures: a prospective, open-label, single-arm phase 3b study. *Int J Hematol*. 106:777-786, 2017
 35. Jalini S, Jin AY, Taylor SW: Reversal of warfarin anticoagulation with prothrombin complex concentrate before thrombolysis for acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 33:597, 2012
 36. Chausson N, Aghasaryan M, Soumah D, et al: Reversal of vitamin K antagonist therapy by prothrombin complex concentrate before thrombolysis for acute stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 3:95-96, 2013
 37. Fontaine GV, Smith SM: Alteplase for acute ischemic stroke after heparin reversal with protamine: a case report and review. *Pharmacotherapy*. 37:e103-e106, 2017
 38. Danoun O, Sachar P, Rajamani K: Thrombolysis for acute ischemic stroke after protamine reversal of heparin. *Am J Ther*. 2017 Jul 14. [Epub ahead of print]
 39. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al: Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 375: 1131-1141, 2016
 40. Yoshimura S, Sato S, Todo K, et al: Prothrombin complex concentrate administration for bleeding associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: The SAMURAI-NVAF study. *J Neurol Sci*. 375: 150-157, 2017
 41. Hayakawa M: Reperfusion-Related Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurol Neurosci*. 37: 62-77, 2015
 42. 日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会：日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会策定経皮経管的脳血栓回収機器適正使用指針第2版 2015年4月。脳卒中 37: 259-279, 2015

■ 利益相反に関する開示 ■

すべての作業部会員および協力者は、日本脳卒中学会への利益相反自己申告を完了しており、本論文の発表に関して著者が開示すべき利益相反は、以下のとおりである。

部会員

- ・ 申告者氏名：井口 保之 ・ 日当（講演料）：第一三共株式会社よりあり。
- ・ 申告者氏名：野川 茂 ・ 日当（講演料）：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社よりあり。
- ・ 申告者氏名：長谷川 泰弘 ・ 日当（講演料）：ブリストル・マイヤーズ株式会社よりあり。
- ・ 申告者氏名：山上 宏 ・ 研究費：ブリストル・マイヤーズ株式会社よりあり。

協力者

- ・ 申告者氏名：北川 一夫
 - ・ 日当（講演料）：協和発酵キリン株式会社、バイエル薬品株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、第一三共株式会社、サノフィ株式会社よりあり。
 - ・ 研究費：第一三共株式会社よりあり。
- ・ 申告者氏名：橋本 洋一郎
 - ・ 日当（講演料）：ファイザー株式会社、ブリストル・マイヤーズ株式会社、バイエル薬品株式会社、第一三共株式会社、エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社よりあり。
- ・ 申告者氏名：藤本 茂
 - ・ 日当（講演料）：第一三共株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社よりあり。
- ・ 申告者氏名：松丸 祐司
 - ・ 日当（講演料）：テルモ株式会社、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社、コヴィディエンジャパン株式会社、日本メドトロニック株式会社よりあり。
- ・ 申告者氏名：矢坂 正弘
 - ・ 日当（講演料）：第一三共株式会社、バイエル薬品株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社よりあり。