

臨床現場で
生じた
疑問

アテローム血栓性脳梗塞の 既往がある心房細動に対し、 強力な抗血栓療法を行うべきか？

脳梗塞再発予防の抗血栓療法は臨床病型に則して選択される。非弁膜症性心房細動を原因とする心原性脳塞栓症に対しては抗凝固療法を行い、脳主幹動脈狭窄病変を原因とするアテローム血栓性脳梗塞に対しては抗血小板療法を行う。脳梗塞の原因が単一の発症基盤の場合は、抗凝固薬や抗血小板薬は単剤で使用されるが、再発例やアテローム硬化病変と非弁膜症性心房細動を有する場合は抗血栓薬を併用することが多い。強力な抗血栓療法により再発イベントは抑制される反面で、出血合併のリスクが問題となってくる。さらに欧米人に比較し、日本人は出血合併が多い民族であることも明らかとなっており、わが国における脳梗塞再発抑制に対する有効かつ安全な抗血栓薬の選択が重要である。

われわれは日本人における抗血栓薬の併用による出血リスクのエビデンスを十分に理解し、適切な薬剤選択を行うことが必要である。では、抗血栓薬の出血リスクをどのように理解し、具体的にどのような治療を行うべきなのだろうか。
(企画：卜部貴夫)

疑問を定式化し
情報を収集
してみる

先生 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中予防には、新薬を含め抗凝固薬の有効性が期待されています。一方で、アテローム血栓性脳梗塞患者の再発予防には、通常、アスピリン、クロピドグレルなどの抗血小板薬が用いられます。

編集 両者を合併する場合は、抗血小板薬と抗凝固薬を投与すればよいのですね。

先生 本当にそういえるのでしょうか。両方投与すると、出血のリスクも高くなることが考えられますし、有効性の面でももしかしたら、片方だけでも結果には差がないかもしれません。

編集 なるほど。今回のポイントがわかってきました。

先生 今回の疑問を定式化すると、右の **PECO** のようになります。

PECO (疑問の定式化)

- P: アテローム血栓性脳梗塞の既往がある心房細動患者
- E: 抗凝固薬+抗血小板薬 (併用療法)
- C: 抗凝固薬または抗血小板薬 (単剤療法)
- O: 脳梗塞, 出血性イベント

PECO

Patient (どんな患者に), Exposure (なにをすると), Comparison (なにに比べて), Outcome (どうなるか) の略語。PECO を用いて臨床現場で生じた疑問を明確にすることで、文献検索の際の適切なキーワードを選定することが容易になる

■ PubMed で文献を検索する

編集 今回は予習してきたのですが、『Clinical Queries』を使っても PECO に合う文献がまったくみつかりませんでした・・・。

先生 検索ワードは何を用いましたか。

編集 まず, atherothrombotic, atrial fibrillation で「アテローム血栓性脳梗塞を既往する心房細動患者」での研究を探しましたがうまくいかず, Atherothrombotic を stroke に変えたところ, 心房細動患者における脳梗塞の一次予防効果をみた文献ばかりが検索されてしまいました。では治療法から攻めてみようとして, anticoagulant, antiplatelet, atrial fibrillation, stroke で Systematic Reviews をチェックしたところ, 「脳卒中などを有する心房細動患者でワルファリンとアスピリンの併用とワルファリン単独を検討したエビデンスはないが, 実際には併用療法が行われている」と書かれた 2010 年のレビュー (PMID: 21354678) がみつかり, ここでギブアップしてしまいました。

先生 なるほど。今回の PECO に完全に一致する検討はなさそうですが, 参考にしてできる文献を探せるかもしれません。anticoagulant を warfarin に変更し, antiplatelet を aspirin に変更したらどうなりますか。まず Systematic Reviews からチェックしましょう。

編集 フィルターで English, Meta-analysis に絞りこむと 23 件です(検索 1)。脳卒中あるいは一過性脳虚血発作 (TIA) を既往する心房細動患者を対象に, 抗凝固薬と抗血栓薬の有用性と安全性を比較した 2004 年のコクランレビュー (Evidence 1) がありました。併用療法についての検討ではないのですが, これはどうでしょうか。

先生 参考になると思います。この調子で Clinical Study Categories もみてみましょう。数が多くなりそうなので, 検索ワードに bleeding を追加してみてください。

編集 『Category』を “Therapy”, 『Scope』を “Narrow” にすると 34 件が検索され(検索 2), 心房細動患者を対象に併用療法とワルファリン単剤を比較した RCT がいくつかありました。最新のものは 2004 年の DAD-HF 試験です (Evidence 2)。

先生 DAD-HF 試験の対象患者はあくまでも心房細動ですが, 参考になりそうですね。観察研究も行われているかもしれませんから, 『Category』を “Prognosis”, 『Scope』を “Narrow” としてみましょ。

編集 22 件検索されました(検索 3), 新しいものからみていくと・・・, デンマークの全国登録研究がありました。心房細動患者を対象に併用投与, 単独投与についてみています (Evidence 3)。

先生 日本人の観察研究も探したいですね。検索ワードを変えましょう。Bleeding, Antithrombotic, Japan の 3 語で, 『Category』を “Etiology”, 『Scope』

検索 1 : systematic[sb] AND (warfarin aspirin atrial fibrillation stroke) Filters: Meta-Analysis; English

検索 2 : (Therapy/Narrow[filter]) AND (warfarin aspirin atrial fibrillation stroke bleeding) Filters: English

検索 3 : (Prognosis / Narrow [filter]) AND (warfarin aspirin atrial fibrillation stroke bleeding)

Evidence 1 : コクランレビュー (Cochrane Database Syst Rev. 2004; 4: CD000187.) [PMID : 15494992]

Evidence 2 : DAD-HF 試験 (J Am Coll Cardiol. 2004; 44: 1557-66.) [PMID : 15489085]

Evidence 3 : デンマークのコホート研究 (Arch Intern Med. 2010; 170: 1433-41.) [PMID : 20837828]

CQ 7 アテローム血栓性脳梗塞の既往がある心房細動に対し、強力な抗血栓療法を行うべきか？

を“Narrow”としてみましょう。

編集 8件検索されました (**検索 4**)、そのなかに脳卒中と心血管疾患を合併し抗血栓療法が行われている患者を登録した日本の BAT 試験がありました (**Evidence 4**)。

先生 この文献も興味深いですね。 (検索:2012年7月)

検索 4: (Etiology/Narrow[filter]) AND (Bleeding Antithrombotic Japan)

Evidence 4: BAT 試験 (Stroke. 2008; 39: 1740-5.) [PMID: 18388341]

エビデンス解説 (p.57-59 に文献概要あり)

Evidence 2 の対象は「心房細動」単独ではあるが、アテローム血栓性脳梗塞の既往がある場合の効果を知りたいときに相対リスクの結果は参考にできる。たとえば心房細動単独で、イベントが5%から3%に減るといふ結果の場合、そのとき脳梗塞既往が加わると10%から6%に減るといふように実数は変わるだろうが、「40%減らす」ということについてはほぼ変わらず、相対リスクは一貫していることが予想される。

Evidence 1 に関しては、保守的な解釈をすると、全血管イベントは相対リスクで10%程度しか減らさないかもしれないが(95%信頼区間の最大値より)、頭蓋内出血は10倍以上になるかもしれない(95%信頼区間の最大値より)。「コストや害を上回る治療効果が得られるのか」を念頭に置いたうえで、治療効果が一番低かった場合、副作用が一番高かったという最悪のケースも考慮しながら、自身の患者さんに適応するか否かを検討すべきではないだろうか。 (名郷直樹)

📖 Clinical Queries

PubMedの検索機能の一つ。キーワードを入力し簡単なフィルターを選択すると自動的に検索式が生成され、ある程度絞り込まれた検索結果が表示される。検索フィルターにはSystematic Reviews (総説論文に絞り込む) や Clinical Study Categories (原著論文に絞り込む) などがある

📖 研究デザインと信頼性

ランダム化比較試験 (RCT) は、単独の臨床試験ではもっともエビデンスレベルが高い。RCTの結果を統合したメタ解析の質もRCTと同様に扱われる。一方、観察研究 (コホート研究) はRCTやそのメタ解析に比べるとエビデンスレベルは劣る

参考になりそうな文献はみつかった

臨床現場では実際にどうすべきか

専門家の考え (CORE) を読んでみる

CORE

Current Opinion
& REview

強力な抗血栓療法を追加するまえに、
まず抗血小板薬を抗凝固薬に切り替える。
血管危険因子の程度に応じて、
必要であれば慎重に抗血小板薬を併用する。

(回答：鈴木理恵子，豊田一則)

● 脳梗塞の治療は病態に応じて決定する

脳卒中の治療は一般的に、非心原性脳梗塞患者には抗血小板薬が推奨され¹⁾、心原性脳塞栓症の患者には抗凝固薬が推奨される^{2,3)}。本主題の場合、アテローム血栓性脳梗塞の既往があるということより、来院時には抗血小板薬の内服が行われていたと考える。この状況で新たに心房細動が見つかった場合は、CHADS₂スコア⁴⁾が2点以上になるので、抗凝固薬の内服が必要になる。

● 心房細動を有する患者に対する 抗血栓薬使用の実際

脳卒中もしくは一過性脳虚血発作(TIA)の既往がある非リウマチ性心房細動患者の二次予防に対する、抗凝固薬、抗血小板薬のRCTのメタ解析(Evidence 1)では、抗凝固薬の使用は全血管イベント、再発性脳卒中の予防効果に優れており、頭蓋外出血を多く認めたが、頭蓋内出血は増やさなかった⁵⁾。

心房細動の治療において、抗凝固療法に抗血小板薬を併用することにより、血管イベントがより抑制できるかを検討したDAD-HF試験(Evidence 2)では、

Evidence ● 1

P 脳卒中もしくは一過性脳虚血発作(TIA) 既往の非リウマチ性心房細動患者 1371人 **E** 抗凝固薬 (INR 2.5～4.0, 2.0～3.5) **C** 抗血小板薬 (アスピリン/indobufen)

OUTCOME	E (679人)	C (692人)	Peto オッズ比 (95%信頼区間)
全血管イベント (2試験)	84人 (12.4%)	119人 (17.2%)	0.67 (0.50-0.91)
再発性脳卒中	38人 (5.6%)	75人 (10.8%)	0.49 (0.33-0.72)
頭蓋内出血	4人 (0.6%)	2人 (0.3%)	1.99 (0.40-9.88)
おもな頭蓋外出血	17人 (2.5%)	2人 (0.3%)	5.16 (2.08-12.83)

デザインとバイアスに関する記述 RCT(2試験)のメタ解析

出版バイアス:記載なし **評価者バイアス**:著者2名が抽出し、解析 **元論文バイアス**:2試験ともに、コンシールメントの評価A(適切) **異質性バイアス**:再発性脳卒中は異質性が高く、頭蓋内出血は中等度

Saxena R and Koudstaal P. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 4: CD000187. [PMID : 15494992]

出版バイアス:ネガティブデータは出版されにくいいため、治療効果が過大に見積もられやすいというバイアス **評価者バイアス**:評価者によってデータが恣意的に選ばれることによるバイアス **元論文バイアス**:メタ解析の対象となった論文の質が低いことにより生じるバイアス **異質性バイアス**:個々の試験の研究デザインや結果のばらつきにより生じるバイアス

CQ 7 アテローム血栓性脳梗塞の既往がある心房細動に対し、強力な抗血栓療法を行うべきか？

併用したほうが抗凝固療法単独よりも、血管死、TIA、非致死性脳卒中、全身塞栓症といったイベントをより多く抑制することが可能であり、併用に伴う出血の増加も認めなかった⁶⁾。一方、心房細動と血管イベントの既往をもつ患者の抗血栓療法に伴う出血合併症を検

討したデンマークの報告 (Evidence 3) では、ワルファリンと抗血小板薬の併用は、ワルファリン単剤に比べて、致命的 / 非致命的出血が多い結果となっていた⁷⁾。

これらの結果から、脳卒中の既往がある心房細動患者には抗凝固療法が有用であり、心房細動に血管危険

Evidence ● 2

P 慢性・発作性心房細動患者 (中等度リスク 714 人, 高リスク 495 人) **E** 経口抗凝固薬+抗血小板薬併用 **C** 抗血小板薬単独, または経口抗凝固薬単独 ● 追跡期間 中等度リスク 965 日, 高リスク 1075 日 (ともに中央値)

OUTCOME	中等度リスクの患者			高リスクの患者		
	E 経口抗凝固薬+ 抗血小板薬併用 (222 人)	C 抗凝固薬単独 (232 人)	ハザード比 (95%信頼区間)	E 経口抗凝固薬+ 高血小板薬併用 (223 人)	C 抗凝固薬単独 (247 人)	ハザード比 (95%信頼区間)
一次エンドポイント* (/100 人・年)	5 人 (0.92)	15 人 (2.70)	0.33 (0.12-0.91)	14 人 (2.44)	29 人 (4.76)	0.51 (0.27-0.96)
重大な出血 (/100 人・年)	5 人 (0.92)	10 人 (1.80)	—	12 人 (2.09)	13 人 (2.13)	—

デザインとバイアスに関する記述 RCT(DAD-HF試験)

ランダム化: 中央がコンピュータを用いてランダム化 **マスキング**: オープンラベル **コンシールメント**: 記載なし **ITT解析**: 実施

* 血管死, 一過性脳虚血発作, 非致死性脳卒中 / 全身塞栓症

Pérez-Gómez F, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1557-66. [PMID : 15489085]

ランダム化: 背景を均等にするために、試験参加者をランダムに各介入群に振り分ける手順 **マスキング**: 割付け後、どの介入群に割付けられているかを知ることができないようにすること **コンシールメント**: 割付け前、試験参加者の各介入群への割配りの順番を、研究者、医師に対し隠蔽しておくこと **ITT解析**: 割付けされた治療から逸脱した患者や脱落した患者も含めて、最初の割付けに基づき解析をすること

Evidence ● 3

P 心房細動患者 8 万 2854 人 **E** 抗凝固薬+抗血小板薬 **C** 抗凝固薬 ● 追跡期間 3.3 年 (平均値)

OUTCOME		ハザード比 (95%信頼区間)	NNH/ 年 (95%信頼区間)
致死性 / 非致死性出血	ワルファリン+アスピリン vs. ワルファリン	1.83 (1.72-1.96)	34 (30-39)
	ワルファリン+クロピドグレル vs. ワルファリン	3.08 (2.32-3.91)	10 (8-14)
致死性 / 非致死性脳梗塞	ワルファリン+アスピリン vs. ワルファリン	1.27 (1.14-1.40)	—
	ワルファリン+クロピドグレル vs. ワルファリン	0.70 (0.35-1.40)	—

デザインとバイアスに関する記述 コホート研究(Danish National Patient Registry)

対象者: 初発心房細動で入院したデンマーク全国民のうち、1997~2006年に退院後に抗血栓療法を実施した30歳以上の患者 **追跡率・評価者のマスキング**: 記載なし **交絡因子の調整**: 年齢, 性別, 入院時のindex AF, 併用療法で調整

NNH : 害必要数

Hansen ML, et al. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1433-41. [PMID : 20837828]

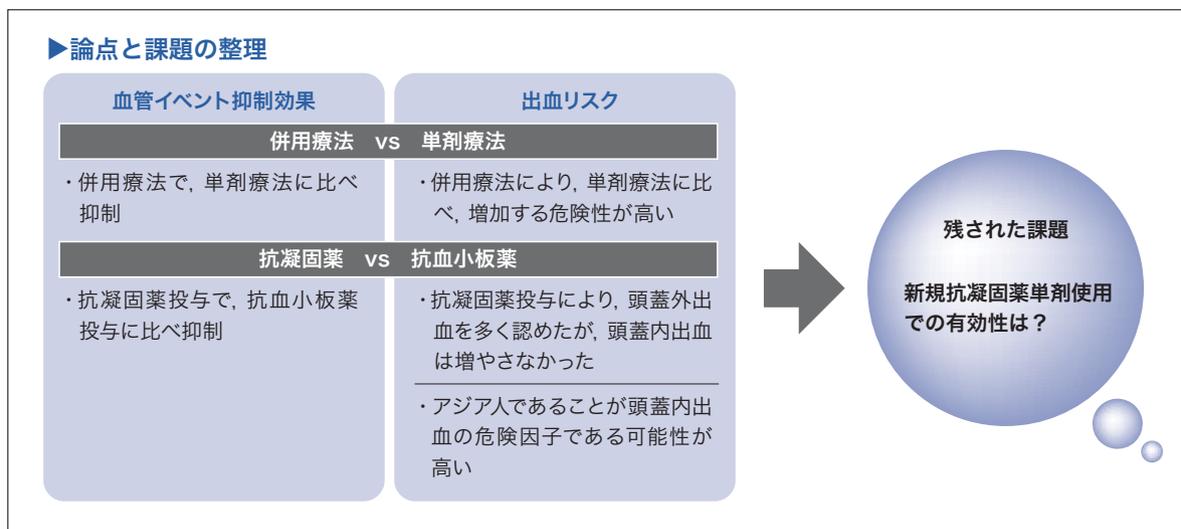
交絡因子: 研究対象となっている因子 (予測因子) と観察事象の真の関係性が歪められるような別の因子のこと

因子を合併する患者に対しては、抗凝固療法、抗血小板療法の併用は血管イベント抑制としては有用であるが、出血を増やす危険性が高いことが示唆された。

● 脳卒中に対する抗血栓薬の併用はアジア人でとくに注意が必要

脳卒中に対する抗血栓薬の併用療法の有用性とリスクの報告のうち、アスピリンとクロピドグレル併用の有用性を検討した MATCH 試験⁸⁾ や CHARISMA 試験⁹⁾ は欧米で行われた検討であるが、併用による虚血イベン

トの抑制には有意差がなく、出血合併症が増える傾向があった。また本邦で行われた BAT 研究 (Evidence 4) では、脳血管障害や心臓血管病に対し、抗血小板薬かワルファリンを服用中の患者 4009 人を前向きに登録したが、生命に関わる重篤な出血や、入院治療を要する重症な出血の年間発症率は、抗血小板薬単独で 1.21%、抗血小板薬併用 2.00%、ワルファリン単独 2.06%、ワルファリンと抗血小板薬併用で 3.56% であり、ワルファリンと抗血小板薬の併用が単剤治療に比べ、出血イベントを増加させた¹⁰⁾。



Evidence ● 4

P 脳卒中 / 心血管疾患で経口抗血栓薬投与下の患者 4009 人 E1 抗血小板薬 2 剤併用 E2 ワルファリン+抗血小板薬併用
C1 抗血小板薬単剤 C2 ワルファリン単剤 ● 追跡期間 19 ヶ月 (中央値)

OUTCOME	E1 抗血小板薬 2 剤併用 (349 人)	C1 抗血小板薬 単剤 (1891 人)	調整相対リスク (95%信頼区間)	E2 ワルファリン + 抗血小板薬 (471 人)	C2 ワルファリン 単剤 (1298 人)	調整相対リスク (95%信頼区間)
一次エンドポイント (生命に関わる重篤な出血 / 大出血初発), 件 (%/年)	10 件 (2.00)	32 件 (1.21)	1.62 (0.77-3.39)	26 件 (3.56)	40 件 (2.06)	1.76 (1.05-2.95)
大出血, 件 (%/年)	5 件 (1.00)	15 件 (0.57)	1.57 (0.56-4.44)	13 件 (1.78)	18 件 (0.93)	1.94 (0.92-4.11)

デザインとバイアスに関する記述 前向きコホート研究 (観察研究: BAT study)

対象者: 2003~2006年に日本の多施設にて脳血管疾患, 心血管疾患で経口抗血小板薬, ワルファリン治療下の連続患者 追跡率: 記載なし 評価者のマスキング: 記載なし 交絡因子の調整: 年齢, 性別, 併存疾患 (脳梗塞, 脳出血, 心疾患, 腫瘍, 肝硬変), 危険因子 (高血圧, 糖尿病, 高コレステロール血症, 低コレステロール血症, 喫煙習慣, アルコール消費量) で調整

Toyoda K, et al. *Stroke*. 2008; 39: 1740-5. [PMID : 18388341]

また近年、人種間で出血リスクの差があることが示されており、アジア人であることは、頭蓋内出血の危険因子である可能性が高いことが示されている¹¹⁾。米国からの報告では心房細動に対しワルファリン内服中の脳出血の発症率は、白人に比べアジア人で約4倍高かった¹²⁾。また最近の脳出血に関するメタ解析では、アジア人は白人に比べ、約2倍頭蓋内出血のリスクが高いと報告されている¹³⁾。

● 本主題での治療選択は？

以上を鑑みると(▶ p.59 論点と課題の整理)、本主題での治療選択として、「強力な抗血栓療法を追加するのではなく、まず抗血小板薬を抗凝固薬に切り替える。血管危険因子の程度に応じて、必要であれば慎重に抗血小板薬を併用する」と回答できる。

WASID 試験の結果では、頭蓋内血管狭窄がある非心原性の脳梗塞の脳卒中予防効果はワルファリンと抗血小板薬は同等であり、ワルファリン内服患者に出血が多くみられた¹⁴⁾。したがって、心房細動のために抗凝固薬が不可欠な患者では、アテローム血栓性脳梗塞に関しても抗凝固薬での再発予防を図るのが先決であろう。一方、頸動脈ステント留置後に抗血小板薬が使用されている患者や、アテローム血栓性脳梗塞に抗凝固薬を使用しても脳梗塞の再発を繰り返す患者、経頭蓋超音波ドプラ法で微小栓子を示す HITS (high-intensity transient signal) の消失を認めない患者などでは、抗血小板薬の投与が必要である。このような患者に心房細動を認める場合には、抗血小板薬と抗凝固薬の併用もやむを得ない。抗血栓薬の併用に際しては、頭蓋内出血の危険も念頭におき、血圧管理に留意する、抗凝固療法を治療有効域内で低めに設定するなどの注意が必要である¹⁵⁾。

最近、ワルファリンに代わる新規抗凝固薬(ダビガ

トラン、リバーロキサバンなど)が次々に発売されている。新規抗凝固薬の効果はワルファリンと同等もしくはそれ以上であり、出血性合併症が少ないという特徴がある。アテローム血栓性脳梗塞への有効性の報告がないため、今回の主題のような患者に新規抗凝固薬の単剤使用がどこまで有効かは、不明である。今後抗血栓療法併用における抗凝固薬の選択肢の一つとして、さらなるデータの蓄積が望まれる。

CORE

■ 回答：鈴木理恵子(国立循環器病研究センター脳血管内科)
豊田一則(国立循環器病研究センター脳血管内科)

筆頭著者プロフィール ● 2000年山形大学医学部卒業後、群馬大学医学部神経内科に入局。06年国立循環器病センターレジデント。09年国立循環器病センター専門修練医を経て、10年より同脳血管内科。専門は脳卒中学、臨床神経学。

参考文献

- 1) Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ*. 2002; 324: 71-86. [PMID : 11786451]
- 2) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Lancet*. 1996; 348: 633-8. [PMID : 8782752]
- 3) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993; 342: 1255-62. [PMID : 7901582]
- 4) Gage BF, et al. *JAMA*. 2001; 285: 2864-70. [PMID : 11401607]
- 5) Saxena R, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 4: CD000187. [PMID : 15494992]
- 6) Pérez-Gómez F, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1557-66. [PMID : 15489085]
- 7) Hansen ML, et al. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1433-41. [PMID : 20837828]
- 8) Diener HC, et al. *Lancet*. 2004; 364: 331-7. [PMID : 15276392]
- 9) Bhatt DL, et al. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706-17. [PMID : 16531616]
- 10) Toyoda K, et al. *Stroke*. 2008; 39: 1740-5. [PMID : 18388341]
- 11) Mohr JP, et al. *Stroke, 5th Edition*. PA: Churchill Livingstone; 2011. p.531-88.
- 12) Shen AY, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 309-15. [PMID : 17659197]
- 13) Van Asch CJ, et al. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 167-76. [PMID : 20056489]
- 14) Chimowitz MI, et al. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1305-16. [PMID : 15800226]
- 15) Hart RG, et al. *Stroke*. 2005; 36: 1588-93. [PMID : 15947271]

VOICE 究極の選択なのか妥協なのか？

長尾毅彦

東京女子医科大学神経内科 講師・臨床准教授

アテローム血栓性脳梗塞の症例に対する再発予防のための抗血栓療法としては、原則抗血小板療法が選択される。とくに主幹動脈狭窄を合併しているこのタイプの脳梗塞では狭窄部位前後で強いずり応力が起き、著しい血小板活性化が引き起こされる可能性が高いためである。一方、心房細動症例の血栓は拡大した左心房で形成される。左心房は血流速度が著明に低下しており、静脈類似の環境下で形成される血栓はフィブリンが豊富に含まれている。この組成の血栓予防には抗血小板薬の効果は限定的で抗凝固療法が絶対適応となる。

アテローム血栓性脳梗塞に対して抗血小板薬を内服している症例が心房細動を発症した場合、血栓止血学的には「強力な抗血栓療法」として抗血小板、抗凝固双方の治療を併用する必要が生じてくる。抗血小板薬の併用は、わずかではあるが、心房細動の塞栓症予防に有効であるとする報告があるが、ワルファリンの効果には到底及ばない。ワルファリンに代わる新規抗凝固薬の素晴らしい効果が明らかとなっているが、その切れ味ゆえに抗血小板薬との併用では、ことによるとワルファリンと併用した場合よりも出血性合併症が増加する可能性も指摘されている。

現実的な選択肢は二つあると思われる。アテローム血栓性脳梗塞の病状が軽く初発から数年以上経過している場合には、側副血行も改善して再発のリスクはかなり軽減していると考えられるので、抗凝固薬のみに切り替える方法が一つ考えられる。もう一つはワルファリンによる抗凝固療法を治療域下限ギリギリまで弱くして、抗血小板薬1剤と併用する方法である。この場合には抗血小板薬はアスピリンを避けたほうが無難と筆者は考えている。

究極の選択として抗凝固療法を残すか、妥協して二つの治療法を弱めに併用するか、患者さんのリスク評価が改めて重要になる。

VOICE 抗血小板薬の代わりに抗凝固薬を選択できるが、逆は真ならず

矢坂正弘

国立病院機構 九州医療センター脳血管センター・臨床研究センター
脳血管・神経内科 科長・臨床研究推進部長

アテローム血栓性脳梗塞の既往を有する心房細動症例で、出血傾向が懸念される場合、抗血小板療法に抗凝固療法を併用すべきかという問題を想定し、以下の原則から考察する。

1. アテローム血栓性脳梗塞の再発予防に抗血小板療法が推奨される（脳卒中治療ガイドライン）
2. 心房細動に伴う脳梗塞予防に抗凝固療法が推奨される（日本循環器学会心房細動治療（薬物）ガイドライン）
3. 抗血小板療法は心房細動に伴う脳梗塞予防に効果がない（JAST 試験, ACTIVE-W 試験）
4. 抗凝固療法の非心原性脳梗塞の再発予防効果は抗血小板療法のそれと同等である（WARSS 試験, WASID 試験）
5. 抗凝固薬と抗血小板薬を併用すると大出血や頭蓋内出血が増加する（BAT 試験, RE-LY 試験サブ解析）
6. 新規経口抗凝固薬の大出血の発現率はワルファリンと同等かそれ以下、頭蓋内出血発現率は激減する
7. アテローム血栓性脳梗塞の再発予防に動脈硬化のリスク管理が有効である

以上の7原則を勘案すると、心房細動に伴う脳梗塞予防と、アテローム血栓性脳梗塞の再発予防を、抗血小板薬と抗凝固薬を併用する強力な抗血栓療法ではなく、新規経口抗凝固薬単剤で図ることは、脳梗塞を予防しつつ大出血や頭蓋内出血を抑制する現実的な選択肢の一つと考える。さらに動脈硬化のリスク管理を徹底することが脳梗塞再発予防に有効であろう。

■ CQ 7 企画：ト部貴夫（順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科）

■ 協力：名郷直樹（武蔵国分寺公園クリニック）