

## 1. 脳梗塞急性期

## 1-3. 急性期抗凝固療法

## 推 奨

1. 発症48時間以内で病変最大径が1.5cmを越すような脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)には、選択的トロンビン阻害薬のアルガトロバンが推奨される(グレードB)。
2. 発症48時間以内の脳梗塞ではヘパリンを使用することを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
3. 脳梗塞急性期に低分子ヘパリン(保険適応外)、ヘパリノイド(保険適応外)は使用することを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

## ●エビデンス

未分画ヘパリンに関する大規模な試験International Stroke Trial (IST)<sup>1)</sup>では、中等量ヘパリン投与群(12,500単位皮下注、1日2回、2週間投与)、少量のヘパリン投与群(5,000単位)、ヘパリン非投与群で、2週後と6か月後の死亡、脳卒中の再発、機能予後、出血合併症を調査したが、ヘパリンの有効性は証明されなかった(Ib)。米国Cerebral Embolism Task Force<sup>2, 3)</sup>は、非細菌性心原性脳塞栓症で発症後24時間以後のCT上、出血性脳梗塞がなくても、大梗塞または中等症以上の高血圧(180/100mmHg以上)合併例は、大出血を生じる危険性があるので早期抗凝固療法は避けるべきであり、発症後少なくとも7日間経過後に開始すべきとしている。しかし、IST研究<sup>1)</sup>では心原性脳塞栓症の原因の大部分を占める非弁膜症性心房細動例(非ヘパリン投与群)の急性期14日以内の再発率は4.9%と低かった。心原性脳塞栓症患者を対象とした7試験、4,624例のメタアナリシスでは、早期抗凝固療法は虚血性脳卒中の再発、死亡、重症患者を有意には減少させず、頭蓋内出血を有意に増加させるとする結果であった<sup>4)</sup>(Ia)。

発症3時間以内の非ラクナ性半球梗塞に通常のヘパリンを投与(APTT 2~2.5倍に調整)した結果、自立できる患者が有意に増加したが、症候性脳出血が増加したとする報告がなされた<sup>5)</sup>(IIb)。

低分子ヘパリンについては、fraxiparineで発症後48時間以内の脳梗塞患者に有効であるとする報告<sup>6)</sup>がなされたが、大規模試験では有効性が確認されなかった(Ia)<sup>7)</sup>。米国で行われた発症24時間以内の脳梗塞を対象としたヘパリノイドORG 10172(danaparoid)7日間静注の臨床試験(TOAST)<sup>8, 9)</sup>では、全体としては否定的な結果が示されたが、層別解析ではアテローム血栓性脳梗塞で3か月後の転帰良好またはきわめて良好の症例が有意に増加し、この病型での有効性が示唆された(Ib)。低分子ヘパリン、ヘパリノイドのメタアナリシスでは、これらの有効性は確認されなかった<sup>7)</sup>(Ia)。

選択的な抗トロンビン薬であるアルガトロバンは、発症48時間以内の脳血栓症(特に皮質梗塞)に有用であり、出血性合併症が少ないとの報告がある<sup>10, 11)</sup>(Ib)。発症後48時間以

内の脳血栓症急性期(ラクナ梗塞を除く)におけるアルガトロバンの有効性および安全性を、抗血小板薬オザグレレルナトリウムを対照とした無作為割付けによる群間比較試験では、アルガトロバンはオザグレレルナトリウムと同等の臨床的效果を示した<sup>12)</sup>。

Cochrane Reviewでは、急性期脳梗塞症例に対する抗凝固療法の有用性を21試験、23,427例を対象にメタアナリシス<sup>13)</sup>を施行しているが、抗凝固療法の有用性は確認されなかった(Ia)。

## 引用文献

- 1) 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 1997 ; 349 : 1569-1581
- 2) Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke : a randomized trial. Stroke 1983 ; 14 : 668-676
- 3) Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. Arch Neurol 1986 ; 43 : 71-84
- 4) 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 2007 ; 38 : 423-430
- 5) Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. Stroke 2005 ; 36 : 2415-2420
- 6) Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995 ; 333 : 1588-1593
- 7) Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke : a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2000 ; 31 : 1770-1778
- 8) Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke : a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. JAMA 1998 ; 279 : 1265-1272
- 9) Adams HP Jr, Bendixen BH, Leira E, Chang KC, Davis PH, Woolson RF, et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery : A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology 1999 ; 53 : 122-125
- 10) 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 他. 脳血栓症急性期に対する抗トロンピン薬MD-805の臨床的有用性 プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ 1992 ; 161 : 887-907
- 11) Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. Semin Thromb Hemost 1997 ; 23 : 531-534
- 12) 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人, 他. 脳血栓症急性期におけるargatrobanの効果 sodium ozagrelとの比較臨床試験. 神経治療学 2001 ; 18 : 273-282
- 13) Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2004(3) : CD000024