脳神経外科医が知るべき抗血栓療法のリスク・ベネフィット・適応

岡田 靖, 矢坂 正弘

国立病院機構九州医療センター臨床研究センター脳血管・神経内科

Indication, Risk and Benefit of Anti-Thrombotic Therapy for Patients with Ischemic Cerebrovascular Diseases : Basic Knowledge for Neurosurgeons**Yasushi Okada, M.D., Ph.D., and Masahiro Yasaka, M.D., Ph.D.**

Clinical Research Institute and Department of Cerebrovascular Medicine and Neurology, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

Anti-thrombotic therapies including aspirin, or dual anti-platelet therapy (DAPT) comprising aspirin and clopidogrel, or intravenous infusion of ozagrel sodium or argatroban are currently available for patients with acute non-cardioembolic stroke. Based on the clinical condition of the patient with acute ischemic stroke, DAPT is highly recommended, but should be switched to single-agent anti-platelet therapy within a week, or chronically, up to one year from onset. In patients with acute cardioembolic stroke with non-valvular atrial fibrillation (NVAf), anti-coagulant therapy using warfarin or direct oral anticoagulants (DOACs) should be initiated within two weeks; there is no evidence for clinical benefits from heparin infusion. From the perspective of reducing hemorrhagic complications in patients with NVAf, DOAC is preferentially recommended over warfarin. The latter is used in patients with mechanical valves, only because DOAC is not indicated for such patients.

Anti-coagulant therapy is recommended for patients with embolic stroke of undetermined source (ESUS), particularly in those with medium risk of heart disease, paradoxical cerebral embolism and venous thrombosis in the lower extremities. Anti-platelet therapy is recommended for patients with other ESUS, according to their individual clinical needs. Anti-thrombotic therapy requires patient blood pressure to preferably be under 130/80 mmHg. This is of significance in patients with cerebral microbleeds, previous cerebral hemorrhage, and lacunar infarction, where strict control of blood pressure prevents recurrent stroke and symptomatic cerebral hemorrhage. Peri-operative management of anti-thrombotic therapy is facilitated by team conferences with neurosurgeons, cardiologists, gastroenterologists, anesthesiologists and other medical staff. It is recommended for neurosurgeons to suspend and restart anti-thrombotic agents during the peri-operative period, after obtaining patient informed consent regarding the risks and benefits of anti-thrombotic therapy described in guidelines and according to consensus of the management team.

(Received October 24, 2018; accepted November 22, 2018)

Key words : antiplatelets, anticoagulants, blood pressure control, cerebral microbleeds, perioperative management

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 28 : 758-767, 2019

連絡先: 岡田 靖, 〒810-8563 福岡市中央区地行浜 1-8-1 国立病院機構九州医療センター臨床研究センター脳血管・神経内科
Address reprint requests to: Yasushi Okada, M.D., Ph.D., Clinical Research Institute and Department of Cerebrovascular Medicine and Neurology, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, 1-8-1 Jigyohama, Chuo-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka 810-8563, Japan

はじめに

脳梗塞は心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、分類不能脳梗塞の4つの病型に大別され、病型や病態によって二次予防の抗血栓薬は異なり、非心原性脳梗塞では抗血小板療法、心原性脳梗塞では抗凝固療法が主体となる。本稿では、超急性期の血栓溶解療法については触れず、再発予防を中心に脳神経外科医が知るべき急性期および慢性期脳梗塞に対する抗血栓療法の適応、リスク、ベネフィットについて最近の知見を交えて概説する。

急性期脳梗塞の抗血小板療法

非心原性脳梗塞（アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、動脈原性脳梗塞、分枝粥腫病変を伴う脳梗塞など）では、急性期から症状の増悪阻止、脳梗塞再発予防を目的として脳卒中治療ガイドライン¹³⁾¹⁸⁾に沿った治療が推奨される。アテローム血栓性脳梗塞はライフスタイルや食生活の変化に伴い、わが国でも増加している¹⁷⁾。ラクナ梗塞は、径1.5 cm以下の穿通枝領域の脳梗塞で穿通枝の細動脈硬化病変には脳内出血と共通する微小動脈瘤形成も含まれ、脳出血の発症リスクもあることから抗血小板薬の適応には十分な注意を払い、抗血小板療法中は十分な血圧管理を行う。International Stroke Trial (IST) と Chinese Acute Trial (CAST) の統合解析⁵⁾により、発症48時間以内のアスピリン160~300 mg投与で、急性期の脳梗塞再発がアスピリン群で1.6%、コントロール群で2.3% (2P<0.00001)、脳卒中発症または死亡をアスピリン群で8.2%、コントロール群で9.1% (2P=0.001)と有意に減少させることが示され、グレードAの治療法として推奨されている。クロピドグレルは急性期の単剤投与の有効性に関する大規模試験の報告はないものの、Clopidogrel in High-risk patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Event (CHANCE) 試験²⁹⁾で、クロピドグレル（初回投与量300 mg, 2日目から75 mg/日）とアスピリン（初回投与量75~300 mg, 2~21日目まで75 mg/日）の併用により、発症90日後の脳卒中再発が併用で8.2%、アスピリン単剤で11.7% (<0.001)と併用群で有意に少なく、出血性合併症も両群で差が認めなかった。この結果を受けてガイドライン上もアスピリンとクロピドグレル2剤併用による脳梗塞急性期治療はグレードBで推奨されている。その後発表されたPOINT試験では軽症虚血性脳卒中および高リスク一過性脳虚血発作(TIA)を対象としてクロピドグレル（初回投与量600

mg）+アスピリン併用療法はアスピリン単独に比べ、同様に90日後の主要虚血イベントを抑制した（5.0% vs 6.5%）が、大出血リスクが上昇した（0.9% vs 0.4%）ことから¹¹⁾、2剤併用療法はより早期（たとえば7~30日以内など）に単剤への切り替えも考慮される。ただしこれらの試験では頭蓋内血管狭窄・閉塞の評価が行われておらず、病態に応じた配慮も必要であり、今後の課題である。2017年よりわが国でもクロピドグレルの初回投与時のローディング（300 mg）が保険適用となった。そのほか発症5日以内の非心原性脳梗塞にオザグレルナトリウムの点滴静注療法も選択可能である。シロスタゾールは発症48時間以内の急性期脳梗塞患者を対象としたCilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment (CAIST) 試験¹⁵⁾でシロスタゾール（200 mg/日）は、発症90日後のmodified Rankin Scale (mRS) 0~2がアスピリン（300 mg/日）と同等であったことが示された。新たな抗血小板薬であるチカグレロルは、非チエノピリジン系の可逆性P2Y₁₂阻害薬で効果発現が早い。急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作を対象とした試験(SOCRATES 試験)¹⁰⁾で、チカグレロルはアスピリンと比較して、90日の時点で複合心血管イベント（脳卒中、心筋梗塞、死亡）の発生率の低下に関して残念ながら優越性は得られず、脳梗塞予防に用いられていない。

慢性期の抗血小板療法

慢性期の非心原性脳梗塞の再発予防は、抗凝固薬よりも抗血小板薬の投与が勧められ、単剤療法が基本である。Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)¹⁾の報告によると、アスピリンは脳梗塞再発を減少させ（ハザード比0.78, 95%信頼区間0.61~0.99, p=0.04）、出血性脳卒中を増加させる傾向を示し（ハザード比1.67, 95%信頼区間0.97~2.90, p=0.07）、全脳卒中は、有意に減少した（ハザード比0.81, 95%信頼区間0.71~0.92, p<0.01）。アスピリンの脳梗塞の再発予防に関してアスピリンの総合的利益は年齢、性別にかかわらず、頭蓋内外の出血性合併症によるリスクを上回ることから、脳卒中治療ガイドラインでもグレードAで推奨されている。クロピドグレルは、脳梗塞（発症1週間以上6カ月以内）、心筋梗塞、動脈硬化性末梢血管疾患を有する例を対象としたランダム化比較試験Clopidogrel versus Aspirin in Patients with at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) 試験³⁾で、脳梗塞既往例ではクロピドグレル群の虚血性脳卒中の相対リスク低下率は有意差がつかなかったものの、脳梗塞、心筋梗塞、血管死の年間発症率は、クロピドグレ

ル単独群 (75 mg/日) で 5.32%, アスピリン群 (325 mg/日) で 5.83% であり, クロピドグレル群の相対リスク低下率は 8.7% (95% 信頼区間 0.3~16.5, $p=0.043$) であった。プラスグレルはクロピドグレルと同様にチクロピジン系の薬剤で強力な P2Y₁₂ 阻害作用をもち効果発現が早く, クロピドグレルより CYP2C19 遺伝子多型の影響を受けにくく, 薬効の個人差のリスクが少ないという利点がある。非心原性脳梗塞患者を対象として, プラスグレル 3.75 mg/日とクロピドグレル 75 mg/日の脳心血管系イベント (脳梗塞, 心筋梗塞, その他の血管死) 抑制効果を比較する試験が行われたが, プラスグレルは脳心血管系イベントの発現抑制を達成できなかった⁶⁾。しかし冠動脈領域では有効性が示され, 保険適用にもなっていることから, 現在, わが国で高リスクの非心原性脳梗塞に限定した治験が予定されている。シロスタゾールについては, 日本人の非心原性脳梗塞患者を対象とした Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS2)²³⁾ で, シロスタゾール (200 mg/日) はアスピリン (81 mg/日) よりも全脳卒中発症が 25.7% (ハザード比 0.743, 95% 信頼区間 0.564~0.981, $p=0.0357$) 少なく, 入院を要する頭蓋内外出血も 54.2% (ハザード比 0.458, 95% 信頼区間 0.296~0.711, $p=0.0004$) と有意に少ないことが報告され, 特にラクナ梗塞に対しては第 1 選択で用いられることが少なくない。チクロピジンは脳梗塞予防に有効であるが, 重篤な肝障害, 血栓性血小板減少性紫斑病, 白血球減少などの合併症頻度が高く, 日本老年医学会の「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」で注意喚起され, 他の P2Y₁₂ 阻害薬があるため, 脳領域で新規処方是不行ない。

抗血小板薬の併用に関する報告は, 3 カ月以内に一過性脳虚血発作または脳梗塞を発症した高リスク例を対象とした Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH) 試験⁷⁾ で, クロピドグレル単剤群 (75 mg/日) とクトピドグレル (75 mg/日) とアスピリン (75 mg/日) 併用群で, 一次エンドポイントである血管死, 心筋梗塞, 虚血性脳卒中, 急性虚血性イベントによる再入院に関して, 両群間で有意な差はなく, 一方, 出血性合併症は併用群で多かった。またラクナ梗塞を対象とした Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) 試験²⁴⁾ でも, アスピリン単独とアスピリンとクロピドグレル併用群の比較を行ったところ, 両群間で脳梗塞の再発率に有意差はなく, 併用群で出血性合併症, 死亡が増加するという結果であった。これらの結果より, 抗血小板薬の長期併用は, メリットよ

りもデメリットのほうが多いため, 慢性期の抗血小板療法は, 冠動脈ステント留置や血管内治療で併用療法が必要な症例以外は可能なかぎり単剤での治療が望まれる。また一次予防においては, アテローム動脈硬化性リスク因子を有する 60 歳以上の日本人患者 14,464 例を対象としたランダム化比較試験において低用量アスピリン 1 日 1 回投与は非投与に比べ, 心血管死+非致死性脳卒中+非致死性心筋梗塞の複合エンドポイントに有意な差が認められなかった⁸⁾。このことから, たとえば糖尿病に軽度の頸動脈プラークを有する例などで一次予防としてのアスピリン投与は勧められない。脳卒中予防には糖尿病自体の確実な治療と血圧管理 (130/80 mmHg 未満) を徹底することが推奨される。

急性期抗凝固療法

脳梗塞急性期の抗凝固療法に関しては, 症状の進行や再発, 血栓の存在, 血管の高度狭窄や閉塞の存在, 凝固異常や脳虚血イメージングの病態などで症例に応じてさまざまな治療が行われ, 確立したエビデンスが少ない現状がある。発症 48 時間以内の心原性脳塞栓症を除く脳梗塞に対してアルガトロバンが勧められる。ヘパリンやヘパリン類はいずれの病型の脳梗塞にも用いられるがその有効性は確立していない。心原性脳塞栓症急性期のワルファリンや DOAC の開始時期に関しては, より早期の開始が脳梗塞予防に有効と推察されるものの, 出血性梗塞もその時期に多いため, 発症 2 週間以内の投与開始が推奨されている。ESC ガイドラインでは小梗塞では早く, 大きな梗塞で遅く投与する, いわゆる 1-3-6-12 日ルール (発症から TIA では 1 日後, 小梗塞では 3 日後, 中等度梗塞では 6 日後, 大梗塞では 12 日後) が提唱されているが, 経験則に基づくもので十分なエビデンスに基づくものではない¹²⁾。わが国では非弁膜症性心房細動 (NVAf) を伴う急性期脳梗塞の場合, TIA から小梗塞または軽症例では 3 日以内に, 中~大梗塞, NIHSS 15 以上の重症でも中央値で 6 日以内の投与開始が行われている²⁷⁾。

慢性期抗凝固療法

NVAf に伴う脳梗塞の再発予防には, ダビガトラン, リバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバンの各 DOAC とワルファリンがグレード B で推奨されている¹⁸⁾。ただ頭蓋内出血や重篤な出血が少ない点でまず DOAC の選択を考慮し, 腎機能, 年齢, 体重に留意して

各薬剤の選択と用量調節を行うことが勧められる（グレード B）。ワルファリン療法は international normalized ratio (INR) を 2.0~3.0 に維持するよう強く勧められ（グレード A）、70 歳以上では INR 1.6~2.6 でのワルファリン用量管理が望ましい（グレード B）。リウマチ性心臓病（リウマチ性僧帽弁狭窄症など）や機械弁ではワルファリンが強く推奨され（グレード A）、DOAC は使用しないよう勧められる（グレード D）。奇異性脳塞栓症の栓子となり得る深部静脈血栓症の再発予防にワルファリンもしくはエドキサバンによる抗凝固療法が勧められる（グレード B）。抗凝固療法が考慮され、出血性合併症が懸念される場合にはエドキサバンによる抗凝固療法が勧められる。なお、脳卒中治療ガイドライン追補 2017 に未記載であるが、2015 発表後に他の Xa 阻害薬（リバーロキサバンとアピキサバン）も適応を得て広く使われている。深部静脈血栓がない場合は、抗血小板療法（アスピリン 325 mg/日）が勧められる（グレード B）。

抗血栓薬に伴う出血性合併症

Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study²⁵⁾によると、抗血小板薬投与による頭蓋内出血の頻度は、抗血小板薬単剤で 0.34%/年、2 剤併用で 0.6%/年、ワルファリン単剤で 0.62%/年、ワルファリンと抗血小板薬併用で 0.96%/年とされ、頭蓋内出血の発症率は、抗血栓薬の内容にかかわらず、脳血管障害を有する患者がその他の患者よりも高いと報告されている。特に抗血小板薬と抗凝固薬の併用は入院を要する出血性合併症が 3.6%/年と著しく高いことからリスクとベネフィットを十分に考慮して治療方針を決定することが重要である。また、血圧の上昇と頭蓋内出血発症の因果関係も示唆されているため²⁶⁾、抗血栓薬を服用中の患者では、血圧管理を厳重に行い 130/80 mmHg 未満を目標とすべきである。

脳微小出血とアミロイド血管症に 対するリスク管理

脳微小出血は破綻した細動脈からわずかな赤血球が血管外へ漏出する現象で、MRI T2*画像で 2~10 mm の円形の低信号病変として検出される。脳微小出血は、局在によって背景となる病態が異なっており、脳葉に局在する脳微小出血はアミロイドアンギオパチーの、大脳深部・基底核・視床・テント下に局在する脳微小出血は高血圧の関与が大きく、両者が混在することもある²¹⁾²²⁾²⁸⁾。脳微小出血は、すでに細小血管障害が進行し

ている状態と考えられ、脳微小出血があると、その後の脳出血発症リスクが高くなり、特にアジア人種では発症リスクが顕著なため注意が必要である⁴⁾。脳卒中患者で抗血小板薬を内服していると脳微小出血を有していることが多いとの報告がある¹⁶⁾。抗血栓薬内服により脳微小出血が増加するかについては一定の見解はないものの、脳微小出血があり抗血栓薬服用中の患者では、脳出血を回避する観点から、十分な血圧管理が必要である。降圧療法による脳卒中の再発予防を目的とした大規模比較試験 PROGRESS 研究の脳出血発症抑制効果をみたサブ解析²⁾ではアミロイド血管症と考えられる皮質下出血においても収縮期血圧をより下げた群（-9 mmHg）で脳出血発症が有意に減少した。その他の脳出血発症予防としてアルコールの多飲を避けることと禁煙が挙げられる。血糖の管理も血腫増大を予防する観点から重要である。脳出血既往患者で抗血栓療法が必要な場合には、頭蓋内出血発症頻度の低い抗血栓薬を選択する観点から、抗凝固薬では DOAC が、抗血小板薬ではアスピリンよりもシロスタゾールがよりよい選択といえる。

周術期の抗血栓薬の管理

周術期の抗血栓薬の管理については出血時の対処が容易な処置・小手術（抜歯、白内障手術など）は、抗血栓薬の内服下での施行が勧められる。出血高リスクの消化管内視鏡治療で血栓塞栓症の発症リスクが高い症例では、抗血小板薬やアスピリンまたはシロスタゾールへの置換を、抗凝固療法中の患者では、同じく出血時の対処が容易な処置・小手術施行時は DOAC あるいは至適治療域に INR をコントロールしたワルファリンの内服続行が望ましい。出血高危険度の消化管内視鏡や大手術の場合は、ワルファリン内服者ではヘパリン置換や DOAC への変更を考慮する。DOAC 内服者では前日朝まで内服を継続し、処置当日の内服を中止、処置翌日朝より出血がないことを確認して再開することとしている。ヘパリン置換は出血性合併症が増加することに十分注意する。ただし近年のデバイスの進歩などで低リスク、中リスク、高リスクの手技や手術も多彩であり、さらに区域麻酔の際の抗血栓薬の休薬に関するガイドラインでは硬膜外麻酔は高リスク麻酔であり、抗血栓薬の休薬期間がやや長めに設定されている。たとえば DOAC の休薬は術前 2~3 日を推奨していることにも注意を要する²⁰⁾。各病院において脳神経外科、循環器科、消化器科、麻酔科などで協議し、各学会のガイドラインを参考に抗血栓薬の周術期管理のコンセンサスを形成して院内方針を作っておく必

経口抗血栓薬の術前休薬指針

※あくまでも目安であり、合併疾患の病態・治療法により対応は異なることがあります。

STEP 1	●手術及び検査の出血リスクを評価する		
	低リスク: 抗血栓薬継続可	中リスク: アスピリンのみ継続可	高リスク: 抗血栓薬継続不可
STEP 1	原則として、抗血栓薬を継続しながら手術を行い、中止する場合は当日のみとし、術直後より再開する。	アスピリン以外の抗血栓薬は原則として、中止が望ましい。	抗血栓薬の継続は不可であり、抗血栓薬の中止が可能となるまで手術を延期する。
手術	○白内障 ○四肢バイパス手術 ○脳室ドレナージ ○頭動脈内膜剥離術 ○表在性局麻手術 ○経尿道的尿管ステント挿入術 ○血管造影検査 ○血管内カテーテル治療(PCI, PPI, CAS) ○アブレーション デバイス植込み術 ○口腔がんを含む口腔外科一般手術	○開胸術 ○開腹術 ○鏡視下手術 ○頸部手術 ○脊椎手術以外の整形外科手術	○頭蓋内手術 ○脊椎手術 ○経尿道的手術
内視鏡	○経鼻内視鏡 ○上部消化管内視鏡 ○大腸内視鏡 ○消化管バルーン内視鏡 ○消化管ステント留置術(食道・胃・十二指腸) ○大腸コールドポリペクトミー ○イレウスチューブ挿入(経鼻内視鏡アシスト) 十二指腸チューブ挿入(経鼻内視鏡アシスト) ○胃管チューブ挿入(経鼻内視鏡アシスト) ○内視鏡的(消化管出血)止血術 ○内視鏡的異物除去術 ○緊急ERCP関連手術 ○PEG(PEGJ)交換 ○内視鏡的消化管(消化管-気道)瘻孔閉鎖術 ○緊急ERCP関連手術のすべて ○待機的ERCP関連手術(内視鏡的逆行性胆管造影、胆管ステント・膵管ステント留置・交換(EBS, EPS)、内視鏡的胆管結石・膵管ドレナージ(ENBD/ENPD)、内視鏡的乳頭拡張術/胆管拡張術(EPBD)、胆管・膵管擦過細胞診) ○超音波内視鏡(EUS)	○ESD: 消化管粘膜下層剥離術(食道・胃・大腸) ○EMR: 消化管粘膜下切除術(食道・胃・大腸) ○消化管内視鏡生検(咽頭・食道・胃・大腸) ○内視鏡的レーザー焼灼術(APC) ○内視鏡的狭窄拡張術 ○胃食道静脈瘤治療(硬化療法、バンド結紮療法) ○待機的ERCP関連手術(内視鏡的乳頭切開術(EST)、内視鏡的ラージバルーン拡張術(EPLBD)) ○生検 十二指腸・胆管・膵管 ○内視鏡的狭窄拡張術 ○内視鏡的乳頭切除術	○経皮的内視鏡下胃瘻造設術(PEG) ○経皮経食道胃管挿入術(PTEG) ○超音波内視鏡下生検(EUS-FNA) ○気管支内視鏡下生検(TBLB)、ブラッシング細胞診
その他	○表在性生検 ○甲状腺針穿刺吸引細胞診(ABC) ○中心静脈穿刺術(大腿静脈) ○末梢動脈穿刺術及び圧モニター(いわゆるAライン確保) ○腹水穿刺 ○抜歯、インプラント	○骨髄穿刺術、骨髄生検 ○心臓および胸大動脈穿刺術 ○中心静脈穿刺術(内頸、鎖骨下静脈)	○経皮的肝生検 ○経皮的肝エタノール注入術(PEIT)およびラジオ波焼灼術(RFA) ○経皮的胆管/胆管ドレナージ術(PTGBD/PTCD) ○経皮経肝胆管吸引穿刺法(PTGBA) ○経皮的腎生検 ○CTガイド下肺針生検 ○膀胱針生検 ○硬膜外麻酔、腰椎穿刺術、および髄腔内注入術

STEP 2	●抗血小板薬(アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール)の投与目的を確認し、中止時の血栓症リスクを評価する		
	低リスク: 短期間中止可	中リスク: 1剤に減量し、原則継続	高リスク: 抗血小板薬中止不可
STEP 2	短期間であれば中止可。原則として、術後48時間以内に再開	1剤(アスピリンまたはシロスタゾール)に減量し、原則として継続。中止する場合は、できるだけ短期間とし、術後48時間以内に再開。	完全中止でリスク倍増するため、可能な限り手術延期。手術延期不可の場合は、ヘパリン置換を検討し、少なくとも1剤(アスピリンまたはシロスタゾール)は継続。
冠動脈	○冠動脈治療歴なし ○心筋梗塞の既往なし	○ベアメタルステント留置後1ヶ月以降(BMS) ○薬剤溶出ステント留置後6ヶ月以降(DES) ○冠動脈バルーン形成術後14日以降(POBA) ○薬剤コーティングバルーン形成術後3ヶ月以降(DCB) ○冠動脈バイパス術後	○ベアメタルステント留置後1ヶ月以内(BMS) ○薬剤溶出ステント留置後6ヶ月以内(DES) ○冠動脈バルーン形成術後14日以内(POBA) ○薬剤コーティングバルーン形成術後3ヶ月以内(DCB)
脳血管	○脳血管治療歴なし ○脳梗塞の既往なし	○無症候性頸動脈・頭蓋内動脈狭窄 ○ラクナ脳梗塞の既往 ○頸動脈・頭蓋内ステント留置後3ヶ月以降	○症候性頸動脈・頭蓋内動脈狭窄 ○非ラクナ脳梗塞既往 ○頸動脈・頭蓋内ステント留置後3ヶ月以内
大動脈末梢血管	○PTA後(腸骨動脈) ○ステント留置後3ヶ月以降(腸骨動脈、浅大腿動脈) ○大動脈-鼠径部までのbypass ○大動脈術後(TEVAREVAR)	○PTA後3ヶ月以降(下腿) ○ステント留置後3ヶ月以内(腸骨動脈、浅大腿動脈) ○薬剤溶出ステント留置後3ヶ月以降(浅大腿動脈) ○大動脈・膝窩動脈バイパス後	○PTA後3ヶ月以内(下腿) ○薬剤溶出ステント留置後3ヶ月以内(浅大腿動脈) ○下腿・足部動脈バイパス後

STEP 3	●抗凝固薬(ワーファリン、NOAC)の投与目的を確認し、中止時の血栓症リスクを評価する		
	低リスク: 短期間中止可 (ヘパリン置換不要)	中リスク: 短期間中止可 (ヘパリン置換)	高リスク: 可能な限り継続 (ヘパリン置換)
STEP 3	ワーファリンの場合は5日前、NOACの場合は1~2日前より中止し、ヘパリン置換不要。術後48時間以内に再開	ワーファリンの場合は5日前より中止し、4日前よりヘパリン置換。NOACの場合は1日前より中止し、ヘパリン置換不要。術後48時間以内に再開。	可能な限り継続し、中止する場合はヘパリン置換。術後48時間以内に再開。
機械弁		○大動脈弁置換術後	○僧帽弁置換術後 ○脳梗塞発症後6ヶ月以内
心房細動	○OAFアブレーション後12ヶ月以上再発なし	○CHADS2=1~3	○CHADS2=4~6 ○脳梗塞既往 ○AFアブレーション後1ヶ月以内 ○電気的除細動後1ヶ月以内 ○心内血栓あり
静脈血栓塞栓症(VTE)	○OVTE発症後12ヶ月以上で合併症なし	○OVTE発症後3~12ヶ月 ○OVTE再発例 ○癌治療後6ヶ月以内	○OVTE発症後3ヶ月以内 ○血栓形成傾向あり(プロテインC・S・アンチロビン欠損症、抗リン脂質抗体症候群など)

NOAC: ワーファリン以外の新規抗凝固剤
CHADS2スコア : 心不全(1点)、高血圧(1点)、75歳以上(1点)、糖尿病(1点)、脳梗塞(2点)の合計、6点満点

STEP1とSTEP2、3が互いに矛盾する場合は、循環器内科・脳血管内科または担当外科までご相談ください。
STEP1の高リスク群手術については、麻酔、手術の術式につき、麻酔科と事前検討を行ってください。

Fig. 1 Peri-operative management policy regarding anti-thrombotic agents

第4版

薬剤の術前休薬期間

※あくまでも目安であり、合併疾患の病態・治療手技により対応は異なることがあります。

分類	商品名	一般名	休薬期間	脊麻・硬麻の休薬期間
抗血小板薬	バイアスピリン	アスピリン	3～7日	7日未満の硬麻は原則避ける
	コンブラビン配合錠	クロビドグレル硫酸塩／アスピリン	5日～7日	7日
	プラビックス	クロビドグレル硫酸塩		7日
	パナルジン、ニチステート	チクロピジン塩酸塩		14日
	エフィエント	プラスグレル塩酸塩		10日
	ブリリント	チカグレロル	5日	5日
	プレタール、シロシナミン、コートリズム	シロスタゾール	24時間～72時間	2日
	アンブラーグ	サルボグレラート塩酸塩	24時間	1日
	ドルナー、プロサイリン、プロルナー	ペラプロストナトリウム		1日
	エパデール	イコサペント酸エチル	7日	7～10日
	ロトリガ	ω3脂肪酸エステル	7日	7～10日
	オパルモン、プロレナール、リマルモン	リマプロストアルファデクス	24時間	
	ベルサンチン、アンギナール	ジビリダモール	2日	2日
	ロコルナール	トラビジル		
	コメリアンコーワ	塩酸ジラゼブ		

分類	商品名	一般名	休薬期間	脊麻・硬麻の休薬期間
抗凝固薬	VK 阻害薬 ワーファリン	ワルファリンカリウム	3日～5日	PT-INR正常化
	トロンビン阻害薬 ブラザキサ	ダビガトラン	24時間～48時間	4日（腎機能正常時）
	Xa因子阻害薬 イグザレルト	リバーロキサパン		2日
	エリキュース	アビキサパン		3日
	リクシアナ	エドキサパントシル酸塩		2日

易血栓薬

分類	商品名	一般名	休薬期間
経口避妊薬	ヤーズ配合錠	ドロスピノン・エチニルエストラジオール	4週間前～術後2週間
	ルナベル配合錠	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	
骨粗鬆症治療薬	エビスタ	ラロキシフェン	3日前～歩行可能になるまで
	ビビアント	バゼドキシフェン	

ヘパリン置換の具体的な方法

A. 一般的投与方法

ヘパリン（1.0～2.5万単位/日程度）を持続静注もしくは皮下注にて施行。持続静注の場合は手術の4～6時間前まで、皮下注の場合は12時間前まで継続。

B. 高リスク群に対する厳重管理法

抗血栓薬次回内服予定時間より、**200単位/kg/日を精密持続静注。**

開始翌日より連日APTTを測定し、APTTが45～70秒となるよう、±25%ずつ増減量。

術当日、4～6時間前にヘパリンを中止し、**PT、APTT**を確認後、手術室へ。

・術後数日以内に抗血栓薬を再開する。
・ワーファリン療法再開の場合は治療域に入るまでヘパリンを併用する。ヘパリンの用量は病態ごとに勘案する。
・NOAC療法再開の場合はヘパリン併用は必ずしも必要ない。

【備考】

- ・休薬期間を長くするほど、出血のリスクは減少するが、血栓症のリスクは増大する。
- ・血栓症リスクが高リスクでヘパリン置換を要すると考えられる症例、および出血リスクが高リスクである症例については、事前に関係診療科への相談を行ってください。
- ・抗血栓薬の開始は、術後1日目術後出血の可能性がないと判断した場合は、術後2日目朝より開始してください。
- ・術後48時間以内に、抗血栓薬の再開が出来ない場合、または判断に困るケースは循環器内科・脳血管内科までご相談ください。
- ・経口避妊薬については、術前休薬指針のSTEP1において中リスク以上を対象として休薬する必要がある。
- ・セロクラー、ケタス、サアミオンなどの脳循環代謝改善薬は、添付文書に「頭蓋内出血後、止血が完成していないと考えられる患者には出血を助長するおそれがあるため禁忌」との記載があるが、脳血管センターにおいて周術期に出血性合併症で問題となることはないため、本表に含めていない。

【参考文献】

- ・非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン JCS2008
- ・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 JCS2009
- ・抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン
- ・日本消化器内視鏡学会雑誌 2012;54:2073-2102
- ・抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロック ガイドライン

独立行政法人国立病院機構 九州医療センター

【作成スタッフ：経口抗凝固・血栓薬の処置・手術前休薬案作成チーム】

- ・森田 茂樹（副院長）・竹尾 貞徳（統括診療部長）・村里 嘉信（循環）
- ・矢坂 正弘（脳内）・甲斐 哲也（麻酔）・小野原 俊博（血外）
- ・吉川 博政（歯口腔）・山崎 宏司（呼外）・宮崎 清（整形外）
- ・高見 裕子（肝胆脾外）・西本 祐子（MCC）・隅田 頼信（消化器内）
- ・林 稔展（薬剤部）・木村 滋（薬剤部）・甲斐 達夫（薬剤部）
- ・田中 久美（GSM）・松尾 俊宏（事務）・金内 芳郎（事務）

2017年7月3日 医療安全管理委員会 承認

Fig. 1 (Cont'd)

同意書		
九州医療センター		
病院長 殿		
患者氏名	性別	生年月日
診療行為()に際しての抗血栓薬()の中断		
平成 年 月 日に実施される予定の上記の診療行為にあたり、現在服用中の抗血栓薬を中止することについて十分な説明を受け理解しましたので、上記の抗血栓薬を中止したうえでの実施を希望致します。		
平成 年 月 日		
患者署名		
保護義務者(近親者)署名		
住所 〒		
続柄 (患者の)		
説明内容:		
<p>脳梗塞や心筋梗塞など、血栓(血管内での血液の固まり)によって起こる病気を予防するために、抗血栓薬が使われます。すべての抗血栓薬は血を固まらせ難くする作用を持っており、一度出血すると止まりにくい性質を持っています。そのため、出血を伴うことが予想される手術・処置・検査を受ける場合には、現在内服中の抗血栓薬を中止する必要があります。しかし、抗血栓薬を中断すると脳梗塞や心筋梗塞などの血栓性疾患を発症する可能性があります。</p> <p>抗血栓薬には、抗凝固薬(ワーファリン、ブラザキサ、イグザレルト、エリクセス、リクシアナ)と抗血小板薬(バイアスピリン、プラビックス、プレタール、パナルジン、エフィエント、プリリタなど)の2種類があります。たとえば、ワーファリンを中断すると約1%の頻度で脳梗塞や他の血栓性疾患を起こし、多くは重症であることが複数の研究で報告されています。また、脳梗塞の患者さんが抗血小板薬を中断すると脳梗塞再発の危険性が3.4倍に上昇するとの報告もあります。抗血栓薬中止による血栓性疾患発症のリスクを低減させる方法としては、飲水・点滴などで水分を補う、あるいは作用時間の短い抗血栓薬(ヘパリン、カプロシン)の注射に切り替えるなどの方法があります。患者の状況に応じて最善と思われる対応を行います。血栓性疾患の発症を完全に抑える事を保証するものではありません。</p> <p>抗血栓薬を中止することと継続することの両方の危険性を十分にご理解していただきたいと思います。抗血栓薬中止に伴う血栓性疾患発症の危険性を理解された上で、今回の手術・処置・検査を受けることを希望される場合には、この同意書に署名をお願い申し上げます。</p>		
説明者署名		
記載者署名		

Fig. 2 Instructions for informed consent regarding suspending and restarting anti-thrombotic agents in the peri-operative period

要がある (Fig. 1)¹⁴⁾。さらに患者家族に出血・再発リスクとベネフィットを十分に説明し、理解と同意を得て抗血栓療法の中止・継続を行い、処置を実施することが望まれる (Fig. 2)⁹⁾。

緊急手術時の抗凝固薬リバースと中和薬

近年、抗凝固療法中の患者が重篤な頭部外傷や頭蓋内出血をきたして搬送され、脳神経外科で緊急手術となる例も少なくない。患者搬送時にはまず抗血栓薬服用歴、

合併症（特に出血性疾患）の情報収集を行い、血算、APTT, PT-INR, 血液生化学の測定をすみやかに実施する。ワルファリン服用の場合、これまで保険適用外の血液凝固第IX因子複合体製剤や凍結血漿がリバース目的で投与されてきたが、2017年10月から保険適用となった静注用プロトロンビン複合製剤ケイセントラ(第II, VII, IX, X因子を含有)を、PT-INR値(≧2.0)に基づいた用量設定(25~50 IU/kg)でビタミンKを併用して投与し、可能なかぎりすみやかにPT-INRを1.35以下に正常化することが勧められる(グレードB)¹⁸⁾。2.0未満での

指針は明記されていないが、施設ごとに 15~20 IU/kg の投与や体重によらない 1,000 IU 投与が試みられている。DOAC 投与の場合、腎機能障害や併用薬、最終内服からの時間を考慮し、選択的トロンビン阻害薬ダビガトラン服用者に対しては、ダビガトランのモノクロナル抗体フラグメントであるイダルシズマブ(保険適用 2.5 g×2 本)を用いて中和する。本剤はダビガトランを標的分子として効果を失活させるが、凝固促進作用や抗凝固活性はなく、抗凝固活性術前 APTT 値が必ずしも延長していても内服後 24 時間以内(腎障害の場合は 48 時間以内)の重篤な出血時や緊急手術前の抗凝固作用の是正に用いられる¹⁹⁾。また抗 Xa 薬の DOAC については現在、遺伝子組み換え改変型ヒト第 Xa 因子デコイタンパクのアンデキサネット アルファが中和薬として米国で承認されているが、2018 年時点でわが国では承認されておらず、今後の開発が待たれる。

また抗凝固療法中の脳梗塞急性期患者に対する再開通治療のための中和薬などの使用についてはワルファリン、Xa 阻害薬に対するプロトロンビン複合製剤の投与、ヘパリンに対する硫酸プロタミンでの中和で、PT-INR や APTT の是正後に rt-PA を投与することは、凝固能を高め、脳梗塞病態を悪化させることが懸念されるため推奨されない。イダルシズマブは凝固亢進作用を有さないもので、ダビガトラン療法中の急性脳梗塞に対してイダルシズマブでの中和による rt-PA 治療は考慮してもよいが、臨床事例の蓄積が必要であり、血栓回収療法が施行可能な施設ではこれを優先的にを行うことを考慮してもよいであろう¹⁹⁾。

おわりに

非心原性脳梗塞急性期の抗血小板薬併用療法は有効であるものの、出血性合併症のリスクが増加するため、脳梗塞の亜急性期以降は患者の病態を考慮しつつ可能なかぎり単剤療法に切り替えることが望まれる。抗凝固療法においては急性期のエビデンスはまだ十分ではないが、DOAC の適応がある例では優先して用いること、ワルファリンの適応や用量調節を熟知し、実践することが重要である。抗血栓療法中は出血性合併症を回避する観点から血圧管理を厳重に行い、周術期の管理に診療科横断的なコンセンサスの形成と情報共有、患者家族の説明と同意が重要である点を強調したい。

文 献

1) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C,

- Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioli MC, Zanchetti A : Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease : collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* **373** : 1849-1860, 2009.
- 2) Arima H, Tzourio C, Anderson C, Woodward M, Boussier MG, MacMahon S, Neal B, Chalmers J : PROGRESS Collaborative Group : Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy : the PROGRESS trial. *Stroke* **41** : 394-396, 2010.
- 3) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* **348** : 1329-1339, 1996.
- 4) Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ : Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk : Systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts. *Stroke* **44** : 995-1001, 2013.
- 5) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R : Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* **31** : 1240-1249, 2000.
- 6) 第一三共株式会社 : 抗血小板剤「プラスグレル」の虚血性脳血管障害患者を対象とした第 3 相臨床試験 (PRAS-TRO- I 試験, PRASTRO-II 試験) の結果について. 2016. <http://www.daiichisankyo.co.jp/news/detail/006534.html> (2017/12/11 閲覧)
- 7) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ : MATCH investigators : Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **364** : 331-337, 2004.
- 8) Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N : Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors : A randomized clinical trial. *JAMA* **312** : 2510-2520, 2014.
- 9) 石川英一, 矢坂正弘, 岡田 靖 : 観血的医療処置時の抗血栓薬の適切な管理に関する研究 (MARK 研究) —アンケートを用いた全国実態調査—。脳卒中 **35** : 425-431, 2013.
- 10) Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS : SOCRATES Steering Committee and Investigators : Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* **375** : 35-43, 2016.
- 11) Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY : Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators : Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* **379** : 215-225, 2018.
- 12) 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; ESC Scientific Document Group: 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* **37**: 2893-2962, 2016.
- 13) Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y: Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* **118**: 2672-2678, 2008.
 - 14) 九州医療センター経口抗凝固・血栓薬の処置・手術前休薬案作成チーム: 経口抗血栓薬の術前休薬指針. http://www.kyumed.jp/control/upload/file/00381_01.pdf
 - 15) Lee YS, Bae HJ, Kang DW, Lee SH, Yu K, Park JM, Cho YJ, Hong KS, Kim DE, Kwon SU, Lee KB, Rha JH, Koo J, Han MG, Lee SJ, Lee JH, Jung SW, Lee BC, Kim JS: Cilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment (CAIST Trial): a randomized double-blind non-inferiority trial. *Cerebrovasc Dis* **32**: 65-71, 2011.
 - 16) Liu S, Li C: Antiplatelet drug use and cerebral microbleeds: A meta-analysis of published studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **24**: 2236-2244, 2015.
 - 17) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編: 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京, 協和企画, 2015.
 - 18) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン【追補 2017】委員会編: 脳卒中治療ガイドライン 2015【追補 2017】. http://www.jsts.gr.jp/img/guideline2015_tuiho2017.pdf
 - 19) 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: 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. *脳卒中* **40**: 123-135, 2018.
 - 20) 日本ペインクリニック学会, 日本麻酔学会, 日本区域麻酔学会合同抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン作成ワーキンググループ: 抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン. 2016.
 - 21) Pantoni L: Cerebral small vessel disease: From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* **9**: 689-701, 2010.
 - 22) Schrag M, McAuley G, Pomakian J, Jiffry A, Tung S, Mueller C, Vinters HV, Haacke EM, Holshouser B, Kido D, Kirsch WM: Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: A postmortem MRI study. *Acta Neuropathol* **119**: 291-302, 2010.
 - 23) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsushima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C: CSPS 2 group: Cilostazol for Prevention of Secondary Stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* **9**: 959-968, 2010.
 - 24) SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA: Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* **367**: 817-825, 2012.
 - 25) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Uchiyama S, Gotoh J, Nagao T, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K: Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* **39**: 1740-1745, 2008.
 - 26) Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Iwade K, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K: Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group: Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* **41**: 1440-1444, 2010.
 - 27) Toyoda K, Arihiro S, Todo K, Yamagami H, Kimura K, Furui E, Terasaki T, Shiokawa Y, Kamiyama K, Takizawa S, Okuda S, Okada Y, Kameda T, Nagakane Y, Hasegawa Y, Mochizuki H, Ito Y, Nakashima T, Takamatsu K, Nishiyama K, Kario K, Sato S, Koga M: SAMURAI Study Investigators: Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with non-valvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF study. *Int J Stroke* **10**: 836-842, 2015.
 - 28) Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, Krestin GP, Breteler MM: Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: The Rotterdam scan study. *Neurology* **70**: 1208-1214, 2008.
 - 29) Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC: CHANCE Investigators: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* **369**: 11-19, 2013.

要 旨

脳神経外科医が知るべき抗血栓療法のリスク・ベネフィット・適応

岡田 靖 矢坂 正弘

急性期脳梗塞の抗血栓療法では、非心原性脳梗塞の場合、アスピリン、アスピリンとクロピドグレルの併用およびオザグレネルナトリウムやアルガトロパンの投与を考慮する。抗血小板薬の2剤併用療法は発症7日以内で強く推奨されるが、病態に応じて亜急性期から慢性期に単剤投与への切り替えを考慮する。急性期心原性脳梗塞の場合、抗凝固療法としてワルファリンや直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：DOAC）を2週間以内に投与開始すべきである。ヘパリン投与の有効性は確立していない。非弁膜症性心房細動を伴う場合には出血性合併症の少ないDOACをワルファリンよりも優先的に考慮する。人工弁置換術後ではDOACの適応はなく、ワルファリンを用いる。塞栓源不明の脳梗塞の場合、病態に応じて中リスク心疾患、奇異性脳塞栓症や下肢静脈血栓合併例では抗凝固療法を、その他の場合は抗血小板薬の投与を考慮する。抗血栓薬服用患者では、可能であれば130/80 mmHg未満を目標とする血圧管理が望まれる。特に脳微小出血（microbleeds）合併、脳出血既往患者、およびラクナ梗塞では脳出血の発症や再発予防を目的に血圧管理を厳格に行う。周術期の抗血栓療法の管理は、脳神経外科、循環器科、消化器科、麻酔科などで協議し、ガイドラインに準じた自院のコンセンサスをもとにリスク・ベネフィットを十分に説明し、理解と同意を得たうえで、抗血栓療法の中止・継続を行い、処置を実施する。

脳外誌 28：758-767，2019