脳梗塞に対する薬物療法

—現状と問題点—

河野 浩之, 平野 照之

杏林大学医学部脳卒中医学

Medical Therapy for Ischemic Stroke : Current State and Problems

Hiroyuki Kawano, M.D., Ph.D., and Teruyuki Hirano, M.D., Ph.D.

Department of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Kyorin University

To prevent recurrent ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation, it is recommended to start the administration of oral anticoagulants within 14 days of onset. In recurrent non-cardioembolic stroke cases, administration of dual antiplatelet therapy (clopidogrel plus aspirin for the first 21 days, followed by single antiplatelet therapy) can effectively reduce the risk of stroke recurrence and the risk of hemorrhage. The combination of cilostazol with aspirin or clopidogrel reduced the ischemic stroke recurrence and did not increase severe or life-threatening bleeding complications when compared with using aspirin or clopidogrel alone. For the treatment of patients with embolic stroke of undetermined sources (ESUS), direct oral anticoagulants were not superior to aspirin. ESUS may include underlying covert atrial fibrillation, patent foramen ovale, and aortogenic embolism. In emergencies, idarucizumab can rapidly reverse the anticoagulant effect of dabigatran. The four-factor prothrombin complex concentrate is not only effective, but also superior to plasma in the rapid reversal of the prothrombin time-international normalized ratio induced by vitamin K antagonists. After an ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with atherosclerosis, the low target level of low-density lipoprotein of <70 mg/dl is superior to the high target range of 90–110 mg/dl in preventing subsequent cardiovascular events. For patients with active cancer, anticoagulant therapy, including subcutaneous heparin injections, may be recommended.

(Received August 15, 2021 ; accepted September 16, 2020)

Key words : ischemic stroke, dual antiplatelet therapy, ESUS, PFO, LDL cholesterol

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 30 : 778–784, 2021

はじめに

脳梗塞の薬物療法は、抗血栓療法と危険因子の管理に要約される。臨床病型に応じて、心原性脳塞栓症に抗凝固薬 [direct oral anticoagulants (DOAC) または用量調整ワルファリン], その他は抗血小板薬を選択する。血管危険因子の管理については、LDL コレステロールを中心に

述べる。

非弁膜症性心房細動に対する抗凝固療法

「弁膜症性」とは「リウマチ性僧帽弁疾患 (主に狭窄症), 機械弁置換術後」と定義されている¹⁷⁾ので, 弁膜症を伴わない心房細動が「非弁膜症性心房細動 (non-val-

連絡先: 河野浩之, 〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2 杏林大学医学部脳卒中医学

Address reprint requests to : Hiroyuki Kawano, M.D., Ph.D., Department of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Kyorin University, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo 181-8611, Japan

vular atrial fibrillation : NVAF)」である。経口抗凝固薬の名称は DOAC と non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) が存在するが、本稿では脳卒中治療ガイドライン 2021¹⁹⁾に倣い、DOAC と記載する。

脳梗塞再発予防を目的とした DOAC やワルファリンの開始時期は、脳梗塞発症後 2 週間以内が目安となっている¹⁹⁾。しかし、DOAC の有効性を証明した 4 つの無作為化比較試験⁵⁾⁹⁾¹²⁾²²⁾では急性期脳梗塞を除外していたため (RE-LY 試験⁵⁾, ROCKET-AF 試験²²⁾では 14 日以降, ARISTOTLE 試験¹²⁾では 7 日以降, ENGAGE AF TIMI-48 試験⁹⁾では 30 日以降に投薬), 適切な開始時期は明確でなかった。

NVAF を有する、発症 48 時間以内の急性期脳梗塞または一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) に対してリバーロキサバンを投与した多施設共同前向き非介入観察研究 RELAXED 試験が行われた³⁸⁾。脳梗塞再発割合は、15 日以降開始群と比較し、発症 14 日以内開始群は有意に少なかった (2.0% vs. 6.8%, $p=0.0034$)。研究全体では脳梗塞再発は 2.3%, 大出血は 0.8%であった³⁸⁾ことから、発症 14 日以内を抗凝固療法の開始の目安とする考えを支持する結果であった。欧州の専門家の意見「1-3-6-12 days ルール」³³⁾では、DOAC の開始時期として TIA は 1 日後、軽症脳梗塞では 3 日後、中等症では 6 日後、重症では 12 日後からの開始を推奨している。NVAF を有する急性期脳梗塞/TIA の多施設共同前向き観察研究 SAMURAI-NVAF では、軽症例 (NIHSS 4 点以下) では 3 日後、中等症例 (NIHSS 5~14 点) では 4 日後、重症例 (NIHSS 15 点以上) では 5 日後から開始され³⁴⁾、「1-3-6-12 days ルール」³³⁾より開始時期が早かった。その他、複数の観察研究でも DOAC の早期開始を支持する結果であった²⁰⁾²¹⁾³⁰⁾³⁷⁾。ただし、登録例の多くは軽症~中等症であったことを考慮する必要がある。

現在、心原性脳塞栓症急性期に対する DOAC の至適開始時期を明らかにするための無作為化試験が複数進行中である (ELAN, NCT03148457; OPTIMAS; START, NCT03021928; TIMING, NCT02961348 など)。重症例や大梗塞例に対する抗凝固療法については未解決である。

非心原性脳梗塞に対する抗血小板薬併用療法

抗血小板薬併用療法 (dual antiplatelet therapy : DAPT) は発症から 3 週間が目処である。根拠となっている論文の 1 つが CHANCE 試験である³⁶⁾。

CHANCE 試験では、発症 24 時間以内の軽症脳梗塞 (NIHSS 3 点以下) またはハイリスク TIA (ABCD² 4 点以

上) を、DAPT 群 (初日にクロピドグレル 300 mg とアスピリン 75~300 mg を投与, 2~21 日目はクロピドグレル 75 mg とアスピリン 75 mg を併用, その後はクロピドグレル 75 mg 単剤) と、アスピリン単剤群に割り付けた³⁶⁾。アスピリン単剤群と比較して DAPT 群で 90 日後脳卒中の割合が有意に少なく (DAPT 群 8.2%, アスピリン群 11.7%, ハザード比 0.68, 95%CI 0.57~0.81, $p<0.001$), 出血は増加しなかった (各群 0.3%, $p=0.73$)³⁶⁾。

POINT 試験では、発症 12 時間以内の軽症脳梗塞 (NIHSS 3 点以下) またはハイリスク TIA (ABCD² 4 点以上) を、DAPT 群 (初日にクロピドグレル 600 mg とアスピリン 50~325 mg を投与, 2~90 日目はクロピドグレル 75 mg とアスピリン 50~325 mg を併用) とアスピリン単剤群に割り付けた¹⁵⁾。アスピリン群と比較し、DAPT 群では 90 日後脳卒中・心筋梗塞・心血管死が減少したが (DAPT 群 5.0%, アスピリン群 6.5%, ハザード比 0.75, 95%CI 0.59~0.95, $p=0.02$), 大出血が増加した (DAPT 群 0.9%, アスピリン群 0.4%, ハザード比 2.32, 95%CI 1.10~4.87, $p=0.02$)¹⁵⁾。CHANCE 試験と POINT 試験の結果から、DAPT の継続期間は 3 週間が目処と考える。

わが国で実施された CSPS.com 研究³⁵⁾では、発症 8~180 日の非心原性脳梗塞で、頸部または頭蓋内動脈に 50%以上の狭窄を有する、または 2 つ以上の動脈硬化危険因子を有する症例を、シロスタゾールを含む DAPT 群と、アスピリンもしくはクロピドグレルの抗血小板薬単剤群に割り付けた。シロスタゾールを含む DAPT 群では、症候性脳梗塞再発 (DAPT 群 2.2%/年, 抗血小板薬単剤群 4.5%/年, ハザード比 0.49, 95%CI 0.31~0.76, $p=0.0010$) が少なく、重大または致死性の出血は増加しなかった (DAPT 群 0.6%/年, 抗血小板薬単剤群 0.9%/年, ハザード比 0.66, 95%CI 0.27~1.60, $p=0.35$)³⁵⁾。ハイリスクの非心原性脳梗塞に対してアスピリンまたはクロピドグレルにシロスタゾールを長期併用することは安全ということが示された。

新規薬剤による脳梗塞再発予防への期待

DAPT でも脳梗塞を再発することがある (CHANCE 試験 7.9%³⁶⁾, POINT 試験 4.6%¹⁵⁾)。現在、新規の活性型第 XI 因子阻害薬が開発中で、第 II 相試験が 2 つ進行中である (PACIFIC STROKE, AXIOMATIC-SSP)。活性型第 XI 因子阻害薬は、トロンビンの生成・活性を阻害することで血栓症は予防するが、内因系凝固因子のみを阻害することで出血を増加させないことが期待されている。

潜在性脳梗塞、塞栓源不明脳塞栓症

脳梗塞の3大病型（ラクナ梗塞，アテローム血栓性脳梗塞，心原性脳塞栓症），その他の特定の原因による脳梗塞（動脈解離，血管炎，抗リン脂質抗体症候群，もよもや病など）以外の，原因がはっきりしない脳梗塞は約25%を占めるとされ¹³⁾，潜在性脳梗塞と呼ばれる．潜在性脳梗塞の大部分は塞栓性という仮説に基づいて塞栓源不明脳塞栓症（embolic stroke of undetermined source：ESUS）が提唱された¹³⁾．Saverら²⁸⁾は潜在性脳梗塞における重要な塞栓源として潜在性心房細動と卵円孔開存（patent foramen ovale：PFO）を挙げている．

ESUSに対するNOACの有効性と安全性をみるための研究が発表された．NAVIGATE-ESUS研究では，ESUSが対象で，リバーロキサバンとアスピリンに割り付けた¹⁴⁾．有効性（脳梗塞再発，出血性脳卒中，全身塞栓症）ではリバーロキサバン群5.1%/年，アスピリン群4.8%/年で，有意差はなかった（ハザード比1.07，95%CI 0.87～1.33， $p=0.52$ ）．脳梗塞再発は両群とも4.7%/年で同等であった．安全性（大出血）は，リバーロキサバン群1.8%/年，アスピリン群0.7%/年であり，リバーロキサバン群で有意に多かった（ハザード比2.72，95%CI 1.68～4.39， $p<0.001$ ）¹⁴⁾．RE-SPECT ESUS研究では，ESUSが対象で，ダビガトランとアスピリンに割り付けた⁸⁾．有効性（脳梗塞再発）ではダビガトラン群4.1%/年，アスピリン群7.7%/年で有意差はなかった（ハザード比0.85，95%CI 0.69～1.03， $p=0.10$ ）．脳梗塞はダビガトラン群4.0%/年，アスピリン群4.7%/年で有意差はなかった（ハザード比0.84，95%CI 0.68～1.03）⁸⁾．安全性（大出血）については，ダビガトラン群1.7%/年，アスピリン群1.4%/年で有意差はなかった（ハザード比1.19，95%CI 0.85～1.66）⁸⁾．両研究とも，ESUSに対するDOACは，アスピリンを上回る効果を認めなかった．単にDOACを投与するということは避けるべきである．

ESUSは個別化が必要で，潜在性心房細動，PFO，動脈原性脳塞栓症など原因の特定が重要となる．

潜在性心房細動の検出

ESUSでは潜在性心房細動の検出に注力する．通常の検査ではみづかりにくい潜在性心房細動検出には，長時間心電計モニタリングが有効である．CRYSTAL-AF研究は，24時間以上の心電図モニタリングで心房細動を検出できなかった発症90日以内の脳梗塞またはTIAを植込型心電計群と対照群（従来フォローアップ）に割り付け

た無作為化比較試験である²⁶⁾．心房細動の検出率は6カ月時点で植込型心電計群8.9%，対照群1.5%（ハザード比6.4，95%CI 1.9～21.7， $p<0.001$ ），12カ月時点で植込型心電計群12.4%，対照群2.0%（ハザード比7.3，95%CI 2.6～20.8， $p<0.001$ ），36カ月時点で植込型心電計群30.0%，対照群3.0%（ハザード比8.8，95%CI 3.5～22.2， $p<0.001$ ）であり，植込型心電計で有意に心房細動の検出率が高かった²⁶⁾．

メタ解析では，通常的心電図やホルター心電図だけでなく，体外装着型心電計や植込型心電計を組み合わせることで，4人に1人の割合（23.7%，95%CI 17.2～31.0）で心房細動が検出された³¹⁾．一方で，約7割では心房細動が検出されなかったということでもあり，ESUSに対するDOACの有効性が示されなかった理由の1つかもしれない．

卵円孔開存(PFO)に対する経皮的PFO閉鎖術

2019年にPFOが関与する潜在性脳梗塞に対する脳梗塞再発予防を目的とした経皮的PFO閉鎖術の手引き¹⁸⁾が発表され，また，PFO閉鎖デバイスが保険収載された．本治療は2017年に発表された3つの研究で，経皮的PFO閉鎖術において抗血小板薬群，または抗血小板薬を含む薬物治療群に比して脳梗塞再発が有意に少なかったことに基づいている¹⁶⁾²⁹⁾³²⁾．治療対象は原則として60歳未満の患者である．ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞ではなく，心房細動などの高リスク塞栓源疾患がないが塞栓性機序が考えられる場合には特に積極的にPFOを探す．PFOの診断には経食道心エコー検査が必要だが，その前に，マイクロバブルを注入して行うコントラスト経頭蓋超音波ドプラまたはコントラスト経胸壁心エコーがスクリーニング検査として有用である．本治療の重要な点は，①PFOを確実に診断する，②PFOを偶発的に有する脳梗塞を除外する，③深部静脈血栓症の有無は必須ではない，④ブレインハートチーム（脳卒中学会専門医，循環器学会専門医，心血管インターベンション治療学会専門医で構成）で情報を共有し，有効性，安全性，治療適応を考慮することである．

抗凝固薬の拮抗薬

抗凝固療法中の緊急手術や出血合併症は重大な問題である．ワルファリンに対してはプロトロンビン複合体製剤（4F-PCC），ダビガトランに対してはイダルシズマブを使用できる．4F-PCCは血液凝固第Ⅱ，第Ⅶ，第Ⅸ，

第X因子を合わせた製剤である。ワルファリン投与により減少したこれらの凝固因子をすみやかに補充しワルファリンの効果を中和する。4F-PCCは血漿投与と比較してすみやかにPT-INRを低下できる¹¹⁾²⁷⁾。4F-PCC投与時はビタミンKを併用投与する。

ダビガトランはイダルシズマブで中和できる。イダルシズマブはダビガトランに特異的に結合し、ダビガトランの中和以外に凝固促進作用や凝固活性は示さないとされる。イダルシズマブはダビガトランをすみやかに中和し、希釈トロンビン時間やエカリン凝固時間で評価した4時間以内の中和効果は100%であった²³⁾。

第Xa因子阻害薬の中和薬として、andexanet alfa⁶⁾があり、米国では承認されているが、わが国では未承認である。Ciraparantagも開発中³⁾で、現在は未承認である。

積極的内科治療：LDL コレステロールの目標

頭蓋内動脈狭窄によるTIAまたは脳梗塞に対して積極的内科治療の成績がよかったことがSAMMPRIS試験で報告された⁴⁾⁷⁾。本試験では、脂質低下療法はLDLコレステロール70 mg/dl未満に目標設定された。そのほかに、アスピリン325 mg/日（追跡期間中）＋クロピドグレル75 mg/日（90日間）、降圧治療〔目標収縮期血圧<140 mmHg（糖尿病合併例は<130 mmHg）〕、生活習慣介入（糖尿病、非HDLコレステロール、喫煙、体重、運動、カウンセリング）も行っていた。

動脈硬化を有する脳梗塞/TIAの再発予防の場合、LDLコレステロールの目標が100前後でよいのか、70未満がよいのかという疑問を明らかにする無作為化比較試験Treat Stroke to Targetが発表された²⁾。脳心血管動脈硬化を有する、発症3カ月以内の脳梗塞または15日以内のTIAが対象で、70 mg/dl未満群と90～110 mg/dl群に割り付けた。複合エンドポイント（脳梗塞、心筋梗塞、入院を必要とする不安定狭心症で冠動脈形成術施行、緊急頸動脈血行再建が必要なTIA、心血管死）は70 mg/dl未満群8.5%、90～110 mg/dl群10.9%で、70 mg/dl未満群で有意に血管イベントが少なかった（補正ハザード比0.78, 95%CI 0.61～0.98, $p=0.04$, Fig. 1)²⁾。本研究の結果から、動脈硬化を有する脳梗塞/TIAの再発予防の場合、LDLコレステロールは70 mg/dl未満がよいと考える。

スタチンだけではLDLコレステロールが70 mg/dl未満にならない場合、エゼチミブやPCSK9阻害薬で低下できる。動脈硬化ハイリスクでストロングスタチン投与中の患者をPCSK9阻害薬群とプラセボ群に割り付けた

Fig. 1 Incidence of the composite primary endpoint of major cardiovascular events in the two groups

The major cardiovascular events included nonfatal cerebral infarction or stroke of undetermined origin, nonfatal myocardial infarction, hospitalization for unstable angina followed by urgent coronary-artery revascularization, transient ischemic attack treated with urgent carotid revascularization, or cardiovascular death including unexplained sudden death. (Fig. 1 has been created based on reference 2.)

ところ、PCSK9阻害薬群では有意にLDLコレステロールが低下した〔最小二乗平均低下率は59%（95%CI 58～60, $p<0.001$ ）、平均絶対低下は56 mg/dl²⁵⁾〕。また、プラセボ群と比較しPCSK9阻害薬群は、全脳卒中（1.5% vs. 1.9%, ハザード比0.79, 95%CI 0.66～0.95, $p=0.01$ ）、脳梗塞（1.2% vs. 1.6%, ハザード比0.75, 95%CI 0.62～0.92, $p=0.005$ ）、脳梗塞/TIA（1.7% vs. 2.1%, ハザード比0.77, 95%CI 0.65～0.92, $p=0.003$ ）が有意に少なく、出血性脳卒中は増加しなかった（0.21% vs. 0.18%, ハザード比1.16, 95%CI 0.68～1.98, $p=0.59$ ）¹⁰⁾。薬剤費を考慮する必要はあるが、LDLコレステロール70 mg/dl未満、脳梗塞など血管イベント減少という目標を考えるとPCSK9阻害薬は選択肢になり得る。

がん関連脳梗塞

脳卒中治療ガイドライン2021¹⁹⁾では、がん関連脳梗塞（トルソー症候群ともよばれる）には抗凝固療法を行うことを考慮するよう記載されている。低分子ヘパリンはわが国では使いにくい。未分画ヘパリンは入院中であれば持続点滴が可能である。退院後であれば、ヘパリンカルシウム皮下注は、自己注射が保険適応となっているため選択可能である。ワルファリンは薬物相互作用やビタミン

ンK 摂取量低下による PT-INR 過延長の問題を生じる。活動性がんで静脈血栓塞栓症合併例への第Xa 因子阻害薬と低分子ヘパリンの無作為化比較試験では、第Xa 因子阻害薬で静脈血栓塞栓症が少ない³⁹⁾、または非劣性¹⁾²⁴⁾と報告され、出血は増加するという報告²⁴⁾³⁹⁾と増加しないという報告¹⁾がある。がん関連脳梗塞で静脈血栓塞栓症合併例は静脈血栓塞栓症の再発予防目的の第Xa 因子阻害薬は可能と考える。しかし、主に動脈血栓症である脳梗塞に直接当てはめることは難しいと考える。

COI

著者全員は、自己申告による COI 報告書を日本脳神経外科コングレス事務局に提出しています。

文 献

- 1) Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, Suiro MR, Lambert C, Gussoni G, Campanini M, Fontanella A, Vescovo G, Verso M; Caravaggio Investigators: Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* **382**: 1599-1607, 2020.
- 2) Amarencu P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim YJ, Lapergue B, Lavallée PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touzé E, Varenne O, Vicaut É, Yelles N, Bruckert E; Treat Stroke to Target Investigators: A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* **382**: 9, 2020.
- 3) Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso MA, Brown K, Dishy V, Lanz HJ, Mercuri MF, Noveck RJ, Costin JC: Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost* **117**: 238-245, 2017.
- 4) Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; SAMMPRIS Trial Investigators: Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* **365**: 993-1003, 2011.
- 5) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **361**: 1139-1151, 2009.
- 6) Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Currut JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA-4 Investigators: Full study report of Andexanet Alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* **380**: 1326-1335, 2019.
- 7) Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, Montgomery J, Nizam A, Lane BF, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Lynch JR, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; Stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial investigators: Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* **383**: 333-341, 2014.
- 8) Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmünzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators: Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* **380**: 1906-1917, 2019.
- 9) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **369**: 2093-2104, 2013.
- 10) Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, Sever PS, Keech AC, Bohula EA, Murphy SA, Wasserman SM, Honarpour N, Wang H, Lira Pineda A, Sabatine MS; FOURIER Investigators: Stroke Prevention with the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke* **51**: 1546-1554, 2020.
- 11) Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R: 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**: 2077-2087, 2015.
- 12) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasides M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **365**: 981-992, 2011.
- 13) Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group: Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* **13**: 429-438, 2014.
- 14) Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ,

- Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Berczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamaneh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ; NAVIGATE ESUS Investigators: Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* **378**: 2191-2201, 2018.
- 15) 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.
 - 16) Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquiza C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour JC, Zuber M, Favrole P, Pinel JF, Apoll M, Reiner P, Lefebvre C, Guérin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Randé JL, Eicher JC, Meneveau N, Lussan JR, Bertrand B, Schleich JM, Godart F, Thambo JB, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard JM, Chatellier G; CLOSE Investigators: Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* **377**: 1011-1021, 2017.
 - 17) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン 2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono200619.pdf (閲覧 2020年9月)
 - 18) 日本脳卒中学会, 日本循環器学会, 日本心血管インターベンション治療学会, 三学会合同手引き作成委員会: 潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開閉鎖術の手引き. *脳卒中* **41**: 417-441, 2019.
 - 19) 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 2021. 東京, 協和企画, 2021.
 - 20) Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, Rueckert C, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Csiba L, Szabó L, Sohn SI, Tassinari T, Abdul-Rahim AH, Michel P, Cordier M, Vanacker P, Remillard S, Alberti A, Venti M, Scoditti U, Denti L, Orlandi G, Chiti A, Gialdini G, Bovi P, Carletti M, Rigatelli A, Putaala J, Tatlisumak T, Masotti L, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Martini G, Tsiygoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, Corea F, Del Sette M, Ageno W, De Lodovici ML, Bono G, Baldi A, D'Anna S, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Acciarresi M, D'Amore C, Imberti D, Zabzuni D, Doronin B, Volodina V, Consoli D, Galati F, Pieroni A, Toni D, Monaco S, Baronello MM, Barlinn K, Pallesen LP, Kepplinger J, Bodechtel U, Gerber J, Deleu D, Melikyan G, Ibrahim F, Akhtar N, Mosconi MG, Bubba V, Silvestri I, Lees KR: Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: Effect of anticoagulation and its timing: The RAF Study. *Stroke* **46**: 2175-2182, 2015.
 - 21) Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsiygoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, Chondrogianni M, Bovi P, Carletti M, Cappelari M, Zedde M, Ntaios G, Karagkiozi E, Athanasakis G, Makaritsis K, Silvestrelli G, Lanari A, Ciccone A, Putaala J, Tomppo L, Tatlisumak T, Abdul-Rahim AH, Lees KR, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Becattini C, Mosconi MG, Cimini LA, Soloperto R, Masotti L, Vannucchi V, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Acampa M, Martini G, Sohn SI, Marcheselli S, Mumoli N, De Lodovici ML, Bono G, Furie KL, Tadi P, Yaghi S, Toni D, Letteri F, Tassinari T, Kargiotis O, Lotti EM, Flomin Y, Mancuso M, Maccarrone M, Giannini N, Bandini F, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Scoditti U, Denti L, Consoli D, Galati F, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Gourbali V, Orlandi G, Giuntini M, Chiti A, Giorli E, Gialdini G, Corea F, Ageno W, Bellesini M, Colombo G, Monaco S, Maimone Baronello M, Karapanayiotides T, Caso V: Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-K oral anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc* **6**: e007034, 2017.
 - 22) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* **365**: 883-891, 2011.
 - 23) Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI: Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med* **377**: 431-441, 2017.
 - 24) Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators: Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* **378**: 615-624, 2018.
 - 25) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* **376**: 1713-1722, 2017.
 - 26) Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTAL AF Investigators: Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* **370**: 2478-2486, 2014.
 - 27) Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN: 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**: 1234-1243, 2013.
 - 28) Saver JL: CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* **374**: 2065-2074, 2016.
 - 29) Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators: Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* **377**: 1022-1032, 2017.
 - 30) Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P, Engelter ST, Bonati LH, De Marchis GM: Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology* **87**: 1856-1862, 2016.

- 31) Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V : Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14 : 377-387, 2015.
- 32) Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, Thomassen L ; Gore REDUCE Clinical Study Investigators : Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 377 : 1033-1042, 2017.
- 33) Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Destege L, Haessler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H ; ESC Scientific Document Group : The 2018 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 39 : 1330-1393, 2018.
- 34) 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.
- 35) Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, Easton JD, Kimura K, Hoshino H, Sakai N, Okada Y, Tanaka K, Origasa H, Naritomi H, Houkin K, Yamaguchi K, Isobe M, Minematsu K ; CSPS.com Trial Investigators : Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan : a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 18 : 539-548, 2019.
- 36) 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.
- 37) Wilson D, Ambler G, Banerjee G, Shakeshaft C, Cohen H, Yousry TA, Al-Shahi Salman R, Lip GYH, Houlden H, Brown MM, Muir KW, Jäger HR, Werring DJ ; Clinical relevance of Microbleeds in Stroke (CROMIS-2) collaborators : Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation : multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90 : 320-325, 2019.
- 38) Yasaka M, Minematsu K, Toyoda K, Mori E, Hirano T, Hama-saki T, Yamagami H, Nagao T, Yoshimura S, Uchiyama S ; RELAXED study group : Rivaroxaban administration after acute ischemic stroke : The RELAXED study. *PLoS One* 14 : e0212354, 2019.
- 39) Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, Mac-Callum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M : Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism : results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 36 : 2017-2023, 2018.

要 旨

脳梗塞に対する薬物療法—現状と問題点—

河野 浩之 平野 照之

心原性脳塞栓症への抗凝固療法は non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) を主に用い、発症 2 週間以内が開始時期の目安である。非心原性脳梗塞の急性期の抗血小板併用療法 (dual antiplatelet therapy : DAPT) は 3 週間をめどに行う。長期 DAPT にはシロスタゾールがよい選択肢となる。塞栓源不明脳塞栓症 (embolic stroke of unknown sources : ESUS) に対する NOAC はアスピリンを上回る効果は認めなかった。ESUS の原因には潜在性心房細動や卵円孔閉存、動脈原性脳塞栓症などが考えられ、個別化が必要である。抗凝固療法中の出血には拮抗薬で対処する。血管危険因子の管理として脂質は LDL コレステロール 70 mg/dl 未満を目指す。がん関連脳梗塞にはヘパリン皮下注が可能である。

脳外誌 30 : 778-784, 2021