血栓を測る：脳梗塞の血栓止血学的評価

山崎昌子*

Assessment of thrombogenicity in stroke

Masako YAMAZAKI

要約：脳梗塞で血栓止血学的評価が重要な役割を果たすのは、血栓性素因を基礎に発症する特殊な脳梗塞の診断やワルファリンのモニタリングである。一方、脳梗塞の病態把握、再発リスク予測や抗血栓療法の有効性・安全性評価についても、血栓止血学的評価の有用性が示唆されている。多くの検討が行われている非弁膜症性心房細動では、脳梗塞や出血の臨床的なリスクスコアにD-ダイマーを組み合わせると心原性脳塞栓症や抗凝固療法中の出血の予測精度が改善することが示唆されており、血栓止血学的評価は脳梗塞の診断と治療の個別化に有用な可能性がある。ただし、脳梗塞の基礎病態は複雑かつ多様なため、血栓形成過程の一側面を反映するに過ぎない単一の検査だけで評価することは難しい。複数の血栓止血学的指標から慎重に評価し、画像診断など他のバイオマーカーと組み合わせて総合的に解釈する必要がある。

Key words: hemostatic marker, platelet function test, coagulation test, subtypes of stroke, risk prediction

山崎昌子

1987年

日本医科大学医学部卒業

1987年～1991年

東京女子医科大学大学院
(神経内科学専攻)

1991年～現在

東京女子医科大学 神経内科

1. はじめに

脳梗塞は動脈硬化が基盤となって血栓が形成され、脳動脈が閉塞されることによって発症する血栓性疾患である。脳梗塞の診断と治療の基本となるのは、症状・神経学的所見やリスク因子に関する臨床情報と画像検査所見である。一方、血栓止血に関連した検査が重要な役割を果たすのは、血栓性素因を基礎に発症する特殊な脳梗塞の診断やワルファリンのモニタリングである。脳梗塞の病態、再発リスクや抗血栓療法の評価についても血栓止血関連の検査の有用性が示唆されているが、日常臨床に推奨される段階ではない。

2. 特殊な脳梗塞の診断

高血圧症・糖尿病・脂質異常症・喫煙などの動脈硬化の危険因子をもたず動脈硬化所見が明らかではない患者、血栓症の既往歴または家族歴がある患者や若年者に発症した脳梗塞では、動脈硬化以外の特殊な基礎病態が疑われる。このような脳梗塞の原因または危険因子として、さまざまな先天性および後天性の血液凝固異常症が報告されている(表1)¹⁾。この中で脳梗塞の原因として頻度が高いものは抗リン脂質抗体症候群であり、ヘパリン起因性血小板減少症、ホモシステイン血症、リポ蛋白(a)[Lp(a)]血症なども脳梗塞の危険因子として注目されている¹⁾。先天性血栓性素因による血栓症のほとんどは深部静脈血栓症・肺塞栓症で、脳梗塞の頻度は高くない¹⁾。

特殊な病態が疑われる脳梗塞のスクリーニングには、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、プロトロンビン時間(PT)、フィブリノゲン、アンチト

*責任者連絡先：

東京女子医科大学医学部神経内科学
〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1
Tel: 03-3353-8111, Fax: 03-5269-7617
E-mail: myamazaki@nij.twmu.ac.jp

表1 脳梗塞の原因となりうる血液凝固異常症

先天性血栓性素因
凝固制御因子の機能不全
アンチトロンビン欠損症
プロテイン C 欠損症
プロテイン S 欠損症
活性化プロテイン C 抵抗性
アンチトロンビン抵抗性(異常プロトロンビン)
線溶系因子の機能不全
プラスミノゲン異常症
組織プラスミノゲンアクチベーター放出障害
プラスミノゲンアクチベーター・インヒビター
タイプ I 過剰症
凝固因子の増加
プロトロンビン G20210A
第 VII 因子増加症
その他
異常フィブリノゲン血症
高リポ蛋白(a)血症
高ホモシステイン血症
後天性血栓性素因
抗リン脂質抗体症候群
ヘパリン起因性血小板減少症
高ホモシステイン血症
悪性腫瘍に伴う播種性血管内凝固症候群

(文献1より引用改変)

ロンビン(AT)活性, プロテイン C 活性, プロテイン S 活性, ループスアンチコアグラント, 抗カルジオリピン抗体, 抗 β_2 -glycoprotein I 抗体, ホモシステインや Lp(a)が検査されている。

3. 血栓止血関連の検査

血栓止血に関連した検査(表2)の中で, 本来の検査目的が出血傾向の診断である凝固時間や血小板凝集能などは, 脳梗塞のような血栓傾向の評価の精度は低く, 抗血栓薬の評価に利用されている。一方, トロンビン産生, フィブリン生成と分解および血小板活性化により血液中に遊離される半減期の短い反応生成物は, 凝固系, 線溶系や血小板活性化の分子マーカーとして高感度に測定され, 生体内で時々刻々と変化する活性化状態を反映して鋭敏に変動するため血栓傾向の評価に有用である¹⁾。

血栓止血に関連したそれぞれの検査は血栓形成にかかわる反応の一側面や一段階を反映しているに過

ぎず, 単一の検査で血栓形成の全体像を把握することはできない。また, 検査結果には測定条件が大きく影響するものの, 標準化が不十分という問題もある。脳梗塞患者の複雑な病態を評価するためには, 複数の検査結果を組み合わせることで総合的に解釈する必要があると考えられるが, 日常臨床で測定可能なものは限られている。

1) 凝固系に関連する検査

凝固系の検査は大きく, 血液の凝固能・凝固予備能をみる検査と分子マーカーに分けられる。脳梗塞患者の生体内における凝固亢進とそれに続く線溶活性化の評価には, トロンビン・AT 複合体(TAT), プロトロンビンフラグメント 1+2(F1+2), 可溶性フィブリン(SF)やフィブリンモノマー複合体(FMC)などの凝固活性化マーカーと D-ダイマーが用いられている。これらのマーカーは, 脳梗塞患者の血栓形成の病態や再発リスクと治療効果を評価するのに有用であることが示唆されている¹⁾。

一方, APTT や PT は, 脳梗塞の原因となる血液凝固異常症のスクリーニングや抗凝固薬の薬効評価に利用されている。抗凝固薬の薬効評価については, PT の国際標準比(INR)によるワルファリンのモニタリングは確立しているものの, それ以外は適切な評価方法が確立していない。トロンビンや活性化第 X 因子(Xa)といった単一の標的分子を阻害する直接経口抗凝固薬(DOACs)のような薬剤は, 複数の凝固因子が影響する APTT や PT よりも, 標的分子の抑制から薬効を評価することが望ましい。しかし臨床的には DOACs の血中濃度と APTT や PT が正相関することから APTT や PT がチェックされ, 高度の延長が認められる場合に DOACs の血中濃度が過剰に高く, 凝固系が過度に抑制されていると判断されている²⁾。

2) 血小板系の検査

血小板機能検査も大きく, 血小板活性化刺激に対する反応性を評価する検査と血小板活性化マーカーに分けられる。

血小板活性化マーカーは, 活性化に伴い膜表面に発現する分子(P-セレクチン: PS, CD40 リガンド: CD40L 他), 内部顆粒から放出される物質(β -トロンボグロブリン: β -TG, 血小板第 4 因子: PF4 他)や活性化により生じる代謝産物(トロンボキサン B_2 他)

表2 血栓止血関連の検査

凝固系
血液凝固検査
プロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間
血漿因子
フィブリノゲン, 凝固因子活性, アンチトロンビン, プロテイン C, プロテイン S
凝固活性化マーカー
トロンビン・アンチトロンビン複合体(TAT), プロトロンビンフラグメント 1+2(F1+2),
フィブリンモノマー複合体(FMC), 可溶性フィブリン(SF)
ループスアンチコアグラント
凝固簡易検査(CoaguCheck など)
線溶系
血漿因子
プラスミノゲン, α_2 プラスミンインヒビター(α_2 -PI), プラスミノゲンアクチベータイン
ヒビター-1(PAI-1)
線溶活性化マーカー
フィブリン・フィブリノゲン分解産物(FDP), D-dimer, プラスミン・ α_2 PI 複合体(PIC),
組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)・PAI-1 複合体
血小板系
血小板数
出血時間
血小板凝集能
アラキドン酸代謝産物
トロンボキサン B_2 , 11 デヒドロトロンボキサン B_2
血小板活性化マーカー
血小板放出因子: β -トロンボグロブリン, 血小板第 4 因子
血小板表面マーカー(PAC-1, p-セレクチン, CD63)
血小板由来マイクロパーティクル, Vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation assay
可溶性 p-セレクチン, 可溶性 CD40 リガンド
血小板寿命
血小板機能簡易迅速検査 Point of Care Testing
VerifyNow
内皮傷害マーカー
von Willebrand Factor(vWF), トロンボモジュリン, E-selectin, Intercellular adhesion mole-
cule-1
包括的検査(血管・血液・血流)
T-TAS, 凝固波形解析, トロンボエラストメトリー(ROTEM), トロンビン生成試験
血栓症自己免疫検査
抗リン脂質抗体, HIT 抗体, ADAMTS13 インヒビター

(文献 1 より引用改変)

を, フローサイトメトリーや ELISA など高感度の方法を用いて測定するものである。凝固線溶活性化マーカーと同様に日常臨床で検査しやすいのは β -TG と PF4 であるが, これらは採血や測定過程で α 顆粒から放出されやすく, 生体内の血小板活性化状態の指標としての信頼性は低い。研究的に血小板活性化の鋭敏な指標として用いられているのは, 血小板表面や血漿中の PS と CD40L, 血小板単球複合体や血

小板由来マイクロパーティクルなどで, 再発リスクや治療効果との関連が検討されている¹⁾。

活性化刺激に対する血小板の反応性は, 脳梗塞患者では抗血小板薬の薬効評価を目的に測定されることがほとんどである。患者から採取した血小板に *in vitro* で活性化刺激を加え, 活性化に必要な刺激の強度や, 刺激により惹起された凝集や活性化の程度から抗血小板効果が評価されている³⁾。しかし, 抗

血小板薬の薬理作用を特異的に評価できる検査はないこと、検査値の個人差が大きいこと、判定が難しいこと、専門施設以外では測定が困難なことなどの問題から、新しい検査法の確立が望まれている。

① Point of Care Testing (POCT)

血小板機能検査のゴールドスタンダードである透過光法による血小板凝集能は、標準化など方法上の問題から、多施設のデータを集積して心血管イベントとの関連を検討すること自体が困難である。この問題は、ベッドサイドで簡便かつ迅速に測定できるPOCTの装置ではかなりの部分が解決される。

POCTの中でVerifyNow[®]は、アスピリンカートリッジではアラキドン酸、P2Y₁₂カートリッジではアデノシン二リン酸(ADP)によって血小板を活性化し、活性化された血小板がカートリッジ内のフィブリノゲンでコーティングされたビーズに結合する際に変化する光透過度からAspirin Reaction Units (ARU)やP2Y₁₂ Reaction Units (PRU)を評価する装置である。3.2%クエン酸ナトリウムを用いて採取した全血を、採血管ごとそのままカートリッジに挿入するという極めて簡単な手技で、5分程度で測定が完了することが大きな利点である。ADP受容体阻害薬の開発試験などにおいてPRUが血小板反応性の指標に用いられ、冠動脈疾患ではクロピドグレル投与下のPRUが高い集団の心血管イベント再発リスクが高いことが示唆されている^{4,5)}。ただし、PRUを指標にクロピドグレルの増量やプラスグレルへの変更を行った試験において、心血管イベントの抑制は示されなかった^{6,7)}。

② 包括的検査

凝固や血小板だけではなく、血流や線溶なども含めた血栓形成を測定する装置が開発されている。この中のTotal Thrombus formation Analyzing System (T-TAS[®])は血流下における止血・血栓形成の解析を目的とした、マイクロチップを用いた自動式flow chamber systemである⁸⁾。T-TAS[®]では、マイクロチップの流路内部にコラーゲンがコーティングされたPLチップおよびコラーゲンと組織因子がコーティングされたARチップを用い、血流下における血小板主体の血栓および血小板・フィブリン混合血栓の形成過程を定量的に評価できる。包括的な検査で従来の検査よりは生理的条件に近い反面、血栓形成能に影響

する要因が多く、測定結果が幅広く分布するため、結果の解釈が難しい。抗血小板療法の評価については、PLチップでの血栓形成能(PTF)はアスピリンでもクロピドグレルでも抑制され⁸⁻¹⁰⁾、アスピリン・クロピドグレル併用療法とそれぞれの単独療法の差も検出できるという特徴を持つ^{9,10)}。基礎病態の評価については、脳梗塞発症リスクが高い頸動脈病変との関連が示唆されている¹⁰⁾。クロピドグレル療法中の慢性期脳梗塞では、PTFやPSが頸動脈の狭窄度と弱い正の相関を示したのに対しADP凝集やPRUは狭窄度と関連がないこと、ADP凝集は高度狭窄でも軽度狭窄と同等に抑制されているのに対しADP以外の経路も含めた全体的な血小板反応性は高度狭窄で高いことが示唆された¹⁰⁾。

4. 脳梗塞臨床病型による相違

脳梗塞の基礎病態や血栓形成メカニズムには臨床病型による相違がある。アテローム血栓性脳梗塞は、大動脈弓・頸部・脳内の主幹動脈のアテローム硬化性病変を基盤とし、血小板が主要な役割を果たして血栓が形成され発症する。酸化ストレス・高血糖・高コレステロールなどの刺激による全身の内皮細胞傷害、炎症細胞から放出される生理活性物質やマクロファージに大量に発現する組織因子などアテローム硬化の進展過程におけるさまざまな反応は、血小板や凝固系を活性化する要因となる。アテローム硬化巣(プラーク)上の血栓の増大に伴う血流低下は、さらに凝固系を活性化する。ラクナ梗塞は、アテローム硬化とは異なる小血管病と総称される病態を基盤に小さな血栓が形成され、細い穿通枝が閉塞されて発症する小梗塞である。一方、心原性脳塞栓症は心内に形成された血栓や、心内を経由した比較的大きな栓子が脳血管を閉塞することにより発症する。心腔内や静脈系では、血流うっ滞などから凝固亢進状態となり血栓が形成されるが、産生されたトロンビンは血小板も活性化する。

このような脳梗塞の基礎病態は凝固・線溶・血小板活性化マーカーに反映され、臨床病型により異なった上昇パターンを示すことが報告されている^{1,11-14)}。アテローム血栓性脳梗塞では血小板活性化マーカーの上昇が主体で凝固活性化マーカーも軽

表3 脳梗塞の臨床概念による病型分類と凝血学的検査

臨床概念	心塞栓性	アテローム血栓性	ラクナ
病因	左房・左室・静脈血栓	大血管の粥状硬化	穿通枝の細動脈硬化
危険因子	心内塞栓源	高血圧, 糖尿病 高脂血症, 喫煙	高血圧
梗塞部位・大きさ	皮質/大	皮質/中～大	皮質下/小
血栓の組成	フィブリン主体	血小板主体	不明
凝固系分子マーカー	↑↑	↑	→～↑
線溶系分子マーカー	↑↑	→～↑	→
血小板活性化マーカー	↑	↑↑	→～↑
抗血栓療法	抗凝固療法	抗血小板療法	抗血小板療法

(文献1より引用)

度～中等度に上昇し、心原性脳塞栓症では凝固活性化マーカーの高度な上昇と血小板活性化マーカーの上昇が認められ、ラクナ梗塞ではいずれの分子マーカーも上昇しないという報告が多い^{1, 11)}(表3)。ただし、凝固・線溶・血小板活性化マーカーの上昇には脳梗塞の基礎病態だけではなく、発症後の二次的な凝固・線溶・血小板の活性化、糖尿病や癌などの併存疾患や採血・検体処理の影響も反映される。単一の分子マーカーのみが上昇を示す場合にはとくに、結果を慎重に解釈する必要がある。

5. 心原性脳塞栓症の病態評価

心原性脳塞栓症については、脳梗塞発症リスクや抗凝固療法の有効性・安全性とD-ダイマーを中心とした分子マーカーとの関連が数多く報告されている^{1, 11, 12, 15-17)}。

1) 脳梗塞発症・再発リスクとの関連

心原性脳塞栓症の基礎心疾患の大多数は非弁膜症性心房細動(NVAF)である。NVAFでは、TAT, F1+2, D-ダイマー, プラスミン α_2 プラスミンインヒビター複合体, von Willebrand Factor(vWF), PSやCD40Lなどが上昇することが報告されている^{1, 18)}。とくにD-ダイマーは、心内血栓の増大や退縮、もやもやエコーなどに関連して変動し^{15, 17)}、心原性脳塞栓症を含む心血管イベント発症リスクの評価に有用なことが示唆されている^{19, 20)}。さらに、脳梗塞巣の大きさや機能予後との関連も報告されている²¹⁾。一方PS

は心房細動そのものではなく、心血管疾患の基礎病態を反映して上昇することが示唆されている²²⁾。

NVAFの心原性脳塞栓症発症リスクは基礎病態により異なるため、個別にリスクを予測して抗凝固療法の適応を判断する必要がある。臨床的には高血圧症・心不全・高齢・糖尿病・脳梗塞の既往からスコア付けするCHADS₂スコア²³⁾を用いてリスクを評価し、高リスク患者に抗凝固療法が行われている。一方、NVAF患者の心原性脳塞栓症発症リスクの予測にはバイオマーカーも有用で、トロポニン、脳性ナトリウム利尿ペプチドとともにD-ダイマーやvWFの有用性が示唆されている²⁴⁻³⁰⁾。PSやCD40LはNVAFで上昇するものの発症リスクとの関連は乏しいことが報告されている³¹⁾。

CHADS₂スコアは心原性脳塞栓症の機能予後とは関連しない。CHADS₂スコア0または1点とリスクが低くてもいったん発症した脳梗塞が重症なことは少なくないことから、より詳細なCHA₂DS₂-VAScスコアを用いて低リスクの患者の中でも比較的脳梗塞発症リスクの高い患者を評価し、積極的にDOACsで予防することが推奨されている²³⁾。さらに、CHA₂DS₂-VAScスコアが低くてもD-ダイマーやvWFが高いと脳梗塞をはじめとするイベント発症リスクが高くなり、両者を組み合わせると予測精度が上がることも示唆されている(図1)²⁷⁻³⁰⁾。個別の患者で脳梗塞発症リスクの予測精度が上がれば、脳梗塞の効率的な予防が期待できる。さらに、リスクが極めて低い患者を選別できれば、過剰な抗凝固

図1 D-ダイマーとCHA₂DS₂-VAScまたはHAS-BLEDスコア別の年間イベント発症リスク(文献30より引用)

A: 脳卒中または全身性塞栓症

B: 心血管死

C: 大出血

療法による出血合併症を回避できる可能性もある。

2) 抗凝固療法の有効性・安全性との関連

D-ダイマーは抗凝固療法により低下する^{24-26, 30)}が、心原性脳塞栓症の凝固亢進状態には個人差が大きく、ワルファリンが至適PT-INRにコントロールされていてもD-ダイマーが高値を示す症例がある^{24, 25)}。ワルファリン療法中のD-ダイマーが高い

図2 CHADS₂スコア3点以上でワルファリン療法中の非弁膜症性心房細動患者における血栓塞栓性イベントのKaplan-Meier 曲線(文献27より引用)

年間の血栓塞栓性イベント発症率はD-ダイマー高値(≥0.5 µg/mL)では12.5%、低値(<0.5 µg/mL)では1.1%であった。

患者では脳梗塞発症リスクが高いことが示されており(図2)^{24, 25, 27)}、ワルファリンを調整してD-ダイマーを低下させれば、脳梗塞発症抑制効果が高くなる可能性がある。DOACsは薬効を評価する適切な方法がないので、APTTやPTと凝固線溶活性化マーカーを組み合わせた評価がワルファリンよりも有用な可能性が考えられる。ただし、F1+2以外の分子マーカーには「低下」という基準がなく、過剰な凝固抑制は評価できない。

高度な内皮傷害を反映するvWFやD-ダイマーの上昇は、抗凝固療法中の血栓塞栓症だけではなく、出血とも関連することが報告されている²⁸⁻³⁰⁾。ワルファリン療法下の出血リスクを予測するHAS-BLEDスコア²³⁾にD-ダイマーを組み合わせると、個別の出血の予測精度が高くなることも示唆されている(図1)²⁸⁻³⁰⁾。

6. アテローム血栓性梗塞の病態評価

高度なアテローム硬化やプラーク上での血栓形成がみられる病態は、アテローム血栓性梗塞の発症リスクが高い。これを鋭敏に反映するマーカーは、脳梗塞発症・再発リスクの推定に有用と考えられるが、NVAFのD-ダイマーのように臨床的に測定可能で有用性が示唆されるものは現時点ではない。研究的に

は、脳梗塞発症のリスク因子である高度頸動脈狭窄や抗血小板療法下の再発と PS や CD40L の関連が報告されている。

1) 脳梗塞発症・再発リスクとの関連

動脈硬化の程度の指標となる頸動脈の内膜中膜複合体の厚さ (IMT) やプラークの性状は、頸動脈超音波検査を用いて簡単に評価することが可能である。IMT と PS などの血小板活性化マーカーや炎症マーカーが相関することや、CD40L が不安定プラークの破綻による脳梗塞の発症リスクと関連することが示唆されている^{10, 32-36)}。また、CD40L や血小板単球複合体の高値例では再発が多く転帰が不良であることも報告されている³⁷⁾。

2) 抗血小板療法の評価

PS は抗血小板療法により低下するが¹⁴⁻³⁸⁾、抗血小板療法の有無で比較するとオーバーラップの大きい幅広い分布を示すため、薬効の指標に用いることは困難である。抗血小板薬の効果をみる目的では、血小板凝集能や VerifyNow[®] などによる血小板反応性が評価されている^{3-5, 38)}。アスピリン療法下のアラキドン酸凝集やクロピドグレル療法下の ADP 凝集や PRU が高い患者群では心血管イベントが高率であることが、冠動脈インターベンション患者などでは示されている^{4, 5)}。しかし、脳梗塞を含む日本人の慢性期アテローム血栓症患者では、アスピリン療法中に残存しているシクロオキシゲナーゼ-1 活性や血小板凝集能は再発と関連しないことが示された³⁹⁾。慢性期の安定した状態の脳梗塞患者では抗血小板薬に対する反応性の個人差を評価する意義は乏しく、急性期や脳血管内治療など再発リスクの高い患者で検討すれば有用性が示される可能性があると考えられている。

7. おわりに

脳梗塞は複合的な要因で発症し、その病態は多様で、同じ臨床病型でも再発リスクにはバラツキがある。脳梗塞は再発しやすい反面、再発予防を目的とした抗血栓療法中の頭蓋内出血のリスクも高い。抗血栓薬の薬効には人種差や個人差があり、エビデンスの確立した抗血栓薬が個人に適切な抗血栓効果を発揮しているかどうかはわからない。個人の脳梗塞

や頭蓋内出血のリスクを評価し、出血の危険性を最小限に抑えながら脳梗塞発症を予防するためには、個別の血栓止血学的評価は有用な情報になり得ると考えられる。ただし、生体内で起こる包括的な止血反応を *in vitro* の条件下で再現できる検査はないため、それぞれの検査の特徴と限界を認識し、複数の項目を組み合わせる総合的に評価することが重要と考えられる。

著者の利益相反 (COI) の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) 山崎昌子, 内山真一郎: 脳血管障害の凝血学的検査 (特集: 脳血管障害 研究と診療の進歩). 東京女子医科大学雑誌 77: 275-280, 2007.
- 2) 北島勲: DOACs と凝固検査. 一瀬白帝, 丸山征郎, 村田満編著, 新・血栓止血血管学 検査と診療. 京都, 金芳堂, 2015, 139-147.
- 3) 山崎昌子, 内山真一郎: 抗血小板薬の薬効評価. 東京女子医科大学雑誌 84 (臨増): E49-56, 2014.
- 4) Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, ten Berg J, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D: Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 36: 1762-1771, 2015.
- 5) Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, Stone GW, Curzen N, Geisler T, Ten Berg J, Kirtane A, Siller-Matula J, Mahla E, Becker RC, Bhatt DL, Waksman R, Rao SV, Alexopoulos D, Marcucci R, Reny JL, Trenk D, Sibbing D, Gurbel PA; Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity: Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 62: 2261-2273, 2013.
- 6) Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Stillablower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ; GRAVITAS Investigators: Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 305: 1097-1105, 2011.
- 7) Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthélémy O, Beygui F, Silvain J, Vicaute E, Montalescot G; ARCTIC Investigators:

- Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* **367**: 2100–2109, 2012.
- 8) Hosokawa K, Ohnishi T, Fukasawa M, Kondo T, Sameshima H, Koide T, Tanaka KA, Maruyama I: A microchip flow-chamber system for quantitative assessment of the platelet thrombus formation process. *Microvasc Res* **83**: 154–161, 2012.
 - 9) Hosokawa K, Ohnishi T, Sameshima H, Miura N, Ito T, Koide T, Maruyama I: Analysing responses to aspirin and clopidogrel by measuring platelet thrombus formation under arterial flow conditions. *Thromb Haemost* **109**: 102–111, 2013.
 - 10) Yamazaki M, Ohnishi T, Hosokawa K, Yamaguchi K, Yoneyama T, Kawashima A, Okada Y, Kitagawa K, Uchiyama S: Measurement of residual platelet thrombogenicity under arterial shear conditions in cerebrovascular disease patients receiving antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost* **14**: 1788–1797, 2016.
 - 11) Takano K, Yamaguchi T, Uchida K: Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke* **23**: 194–198, 1992.
 - 12) Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S: Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* **4**: 707–712, 1993.
 - 13) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, Handa M, Ikeda Y, Fukuyama M, Itagaki I: Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke* **25**: 1547–1551, 1994.
 - 14) Yamazaki M, Uchiyama S, Iwata M: Measurement of platelet fibrinogen binding and p-selectin expression by flow cytometry in patients with cerebral infarction. *Thromb Res* **104**: 197–205, 2001.
 - 15) Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Omae T: Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* **22**: 12–16, 1991.
 - 16) Yasaka M, Yamaguchi T: Cardioembolic stroke revealed by increased hemostatic markers associated with intracardiac thrombus. *Stroke* **22**: 1317–1319, 1991.
 - 17) Sato M, Suzuki A, Nagata K, Uchiyama S: Increased von Willebrand factor in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **15**: 1–7, 2006.
 - 18) Wu N, Chen X, Cai T, Wu L, Xiang Y, Zhang M, Li Y, Song Z, Zhong L: Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* **31**: 278–286, 2015.
 - 19) O’Neal WT, Soliman EZ, Howard G, Howard VJ, Safford MM, Cushman M, Zakai NA: Inflammation and hemostasis in atrial fibrillation and coronary heart disease: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study. *Atherosclerosis* **243**: 192–197, 2015.
 - 20) Mahé I, Bergmann JF, Chassany O, dit-Sollier CB, Simoneau G, Drouet L; COAGFA Group: A multicentric prospective study in usual care: D-dimer and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* **129**: 693–699, 2012.
 - 21) Matsumoto M, Sakaguchi M, Okazaki S, Furukado S, Tagaya M, Etani H, Shimazu T, Yoshimine T, Mochizuki H, Kitagawa K: Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* **35**: 64–72, 2013.
 - 22) Choudhury A, Chung I, Blann AD, Lip GY: Platelet surface CD62P and CD63, mean platelet volume, and soluble/platelet P-selectin as indexes of platelet function in atrial fibrillation: a comparison of “healthy control subjects” and “disease control subjects” in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* **49**: 1957–1964, 2007.
 - 23) 日本循環器学会：循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2012年度合同研究班報告)心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf (2017.4.4).
 - 24) Vene N, Mavri A, Kosmelj K, Stegnar M: High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* **90**: 1163–1172, 2003.
 - 25) Nozawa T, Inoue H, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD, Shimizu A, Hayano M, Yano K: D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* **109**: 59–65, 2006.
 - 26) Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, Kastrissios H, Jin J, Kunitada S: Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* **104**: 633–641, 2010.
 - 27) Sadanaga T, Kohsaka S, Ogawa S: D-dimer levels in combination with clinical risk factors can effectively predict subsequent thromboembolic events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Cardiology* **117**: 31–36, 2010.
 - 28) Roldán V, Marín F, Muiña B, Torregrosa JM, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, Lip GY: Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* **57**: 2496–2504, 2011.
 - 29) Christersson C, Wallentin L, Andersson U, Alexander JH, Ansell J, De Caterina R, Gersh BJ, Granger CB, Hanna M, Horowitz JD, Huber K, Husted S, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A: D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation—observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost* **12**: 1401–1412, 2014.
 - 30) Siegbahn A, Oldgren J, Andersson U, Ezekowitz MD, Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S, Wallentin L, Eikelboom JW: D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy. *Thromb Haemost* **115**: 921–930, 2016.
 - 31) Choudhury A, Chung I, Panja N, Patel J, Lip GY: Soluble CD40 ligand, platelet surface CD40 ligand, and total platelet CD40 ligand in atrial fibrillation: relationship to soluble P-selectin, stroke risk factors, and risk factor intervention. *Chest* **134**: 574–581, 2008.
 - 32) Koyama H, Maeno T, Fukumoto S, Shoji T, Yamane T, Yokoyama H, Emoto M, Shoji T, Tahara H, Inaba M, Hino M, Shioi A, Miki T, Nishizawa Y: Platelet P-selectin expression is associated with atherosclerotic wall thickness in carotid ar-

- tery in humans. *Circulation* **108**: 524–529, 2003.
- 33) Ramsis N, El-Hawary AA, Ismail E: Relation between carotid intima-media thickness, platelet surface activation and endothelial cell markers. *Haemostasis* **28**: 268–275, 1998.
 - 34) Shimizu M, Kohara S, Yamamoto M, Ando Y, Haida M, Shinohara Y: Significant relationship between platelet activation and intra-media thickness of the carotid artery in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* **117**: 647–652, 2006.
 - 35) Kinsella JA, Tobin WO, Tierney S, Feeley TM, Egan B, Collins DR, Coughlan T, O'Neill D, Harbison J, Madhavan P, Moore DJ, O'Neill SM, Colgan MP, Doherty CP, Murphy RP, Saqqur M, Moran N, Hamilton G, McCabe DJ: Increased platelet activation in early symptomatic vs. asymptomatic carotid stenosis and relationship with microembolic status: results from the Platelets and Carotid Stenosis Study. *J Thromb Haemost* **11**: 1407–1416, 2013.
 - 36) Novo S, Basili S, Tantillo R, Falco A, Davi V, Novo G, Corrado E, Davi G: Soluble CD40L and cardiovascular risk in asymptomatic low-grade carotid stenosis. *Stroke* **36**: 673–675, 2005.
 - 37) Lukasik M, Dworacki G, Kufel-Grabowska J, Watala C, Kozubski W: Upregulation of CD40 ligand and enhanced monocyte-platelet aggregate formation are associated with worse clinical outcome after ischaemic stroke. *Thromb Haemost* **107**: 346–355, 2012.
 - 38) Grau AJ, Reiners S, Lichy C, Buggle F, Ruf A: Platelet function under aspirin, clopidogrel, and both after ischemic stroke: a case-crossover study. *Stroke* **34**: 849–854, 2003.
 - 39) Nagatsuka K, Miyata S, Kada A, Kawamura A, Nakagawara J, Furui E, Takiuchi S, Taomoto K, Kario K, Uchiyama S, Saito K, Nagao T, Kitagawa K, Hosomi N, Tanaka K, Kaikita K, Katayama Y, Abumiya T, Nakane H, Wada H, Hattori A, Kimura K, Isshiki T, Nishikawa M, Yamawaki T, Yonemoto N, Okada H, Ogawa H, Minematsu K, Miyata T: Cardiovascular events occur independently of high on-aspirin platelet reactivity and residual COX-1 activity in stable cardiovascular patients. *Thromb Haemost* **116**: 356–368, 2016.