

循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）

【ダイジェスト版】

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（2009年改訂版）

Guidelines for management of anticoagulant and antiplatelet therapy in cardiovascular disease (JCS 2009)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本冠疾患学会，日本胸部外科学会，日本血栓止血学会，
日本小児循環器学会，日本神経学会，日本心血管インターベンション学会，日本人工臓器学会，
日本心臓血管外科学会，日本心臓病学会，日本脳卒中学会，日本脈管学会，日本臨床血液学会

班 長	堀 正 二	大阪府立成人病センター	協力員	岩 出 和 徳	国立病院機構横浜医療センター循環器科
班 員	池 田 康 夫	早稲田大学先進理工学部		上 塚 芳 郎	東京女子医科大学循環器内科
	石 丸 新	戸田中央総合病院血管内治療センター		海 北 幸 一	熊本大学循環器病態学
	井 上 博	富山大学第二内科		後 藤 信 哉	東海大学内科学系（循環器内科）
	内 山 真一郎	東京女子医科大学神経内科		坂 田 泰 彦	大阪大学循環器内科
	小 川 久 雄	熊本大学循環器病態学		坂 本 知 浩	済生会熊本病院循環器科
	川 副 浩 平	聖路加国際病院ハートセンター		佐 藤 直 樹	日本医科大学集中治療室
	米 田 正 始	豊橋ハートセンター		篠 原 徳 子	東京女子医科大学循環器小児科
	住 吉 徹 哉	榊原記念病院循環器内科		中 居 賢 司	岩手医科大学歯学部歯科内科分野
	中 澤 誠	脳神経疾患研究所附属総合南東北病院小児科		宮 田 茂 樹	国立循環器病研究センター臨床検査科
	中 谷 武 嗣	国立循環器病研究センター移植部		村 崎 かがり	東京女子医科大学循環器内科
	野々木 宏	国立循環器病研究センター心臓血管内科部門		矢 坂 正 弘	国立病院機構九州医療センター脳血管内科
協力員	浅 野 竜 太	榊原記念病院循環器内科		山 内 孝	大阪大学心臓血管外科

外部評価委員

島 田 和 幸	自治医科大学循環器内科	友 池 仁 暢	国立循環器病研究センター
高 本 眞 一	三井記念病院	永 井 良 三	東京大学循環器科

(構成員の所属は2010年7月現在)

目 次

改訂にあたって	2	3. 虚血性心疾患	13
I. 序文	2	4. 心不全	14
II. 総論 血栓形成と抗血栓薬	4	5. 末梢動脈疾患	14
1. 血栓形成機序	4	6. 心房細動	15
2. 抗血栓薬の作用機序と薬物選択	6	7. 心房細動以外の不整脈	15
III. 各疾患における抗凝固・抗血小板療法	12	8. 脳梗塞および一過性脳虚血発作 (心原性脳塞栓症を除く)	16
1. 弁膜症	12	9. 心原性脳塞栓症（一過性脳虚血発作を含む）	16
2. 心臓外科手術	12		

10. 小児領域	17	2. 抜歯や手術時の対応	18
11. 心血管疾患高リスク症例の一次予防	17	3. 妊娠時の抗血栓療法	18
IV. 補足	18	4. 抗血小板療法と消化管合併症	19
1. 出血性合併症への対応	18		

（無断転載を禁ずる）

心房細動の抗凝固療法に関しては、「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）班長：井上博」をご参照ください。

改訂にあたって

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」として、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2002 - 2003年度合同研究班報告）〈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2004年度版〉が出版されてから早や5年が経過した。その間に循環器医療におけるエビデンスの集積は著しく、前ガイドラインに記した循環器領域における抗血栓療法の知見もその一部が改訂の必要性を迫られている。そのため今回、新しい知見に沿って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2009年度改訂版を作成した。今回の改訂における主な改訂・変更点は、以下に集約される。

- ① 我が国の新たなエビデンスの集積の記載（REACH, J-PAD, JELIS, JAST 試験など）

- ② クロピドグレルなど新薬の保険収載に関する記載
 ③ 薬物溶出性ステントの普及に伴う諸問題の記載
 ④ アスピリン投与量およびワルファリン投与時に目標とするPT-INR値の我が国の実情に合わせた一部修正
 ⑤ 一次予防におけるアスピリンの位置付けの相対的低下に関する記載
 ⑥ ヘパリン起因性血小板減少症、消化管出血など抗血栓薬による副作用に関する記載

本改訂版ではこれらの変化に留意して改訂を進めるとともに、この5年間に改訂された他のガイドラインとの整合性についても留意した。本改訂版が循環器領域における抗血栓治療の新たな一助となることを願ってやまない。

I 序 文

血液は常に流動性を維持し血管内を流れて決して凝固することはない。しかしある病的状態では血栓を形成し血流を途絶させ重大な臓器障害を惹起する。その血栓症は循環器疾患においては心筋梗塞や脳梗塞などを惹起し致死的になりうる。

これまで日本循環器学会の主導により多くのガイドラインが作成され、その対象には各循環器疾患に対する治

療選択肢の1つとしての抗凝固・抗血小板療法が含まれている。そこで本ガイドラインでは血栓形成に対する抗血栓療法という観点から各種疾患（急性心筋梗塞、肺梗塞、血栓性静脈炎を除く）におけるその適応指針を作成することを目的とした。

血栓症発症の概念は血管壁の性状の変化、血液成分の変化および血流の変化が互いに密接に影響を与えるという19世紀のVirchow Triadに始まり、それは分子生物学、細胞生物学が導入された現代においてもなお変わらない。最近の循環器領域における血栓症に関する基礎研究の進歩は著しく、また創薬とその臨床適用も急速な進歩を遂げ、欧米では多くの大規模試験が行われ高レベルの

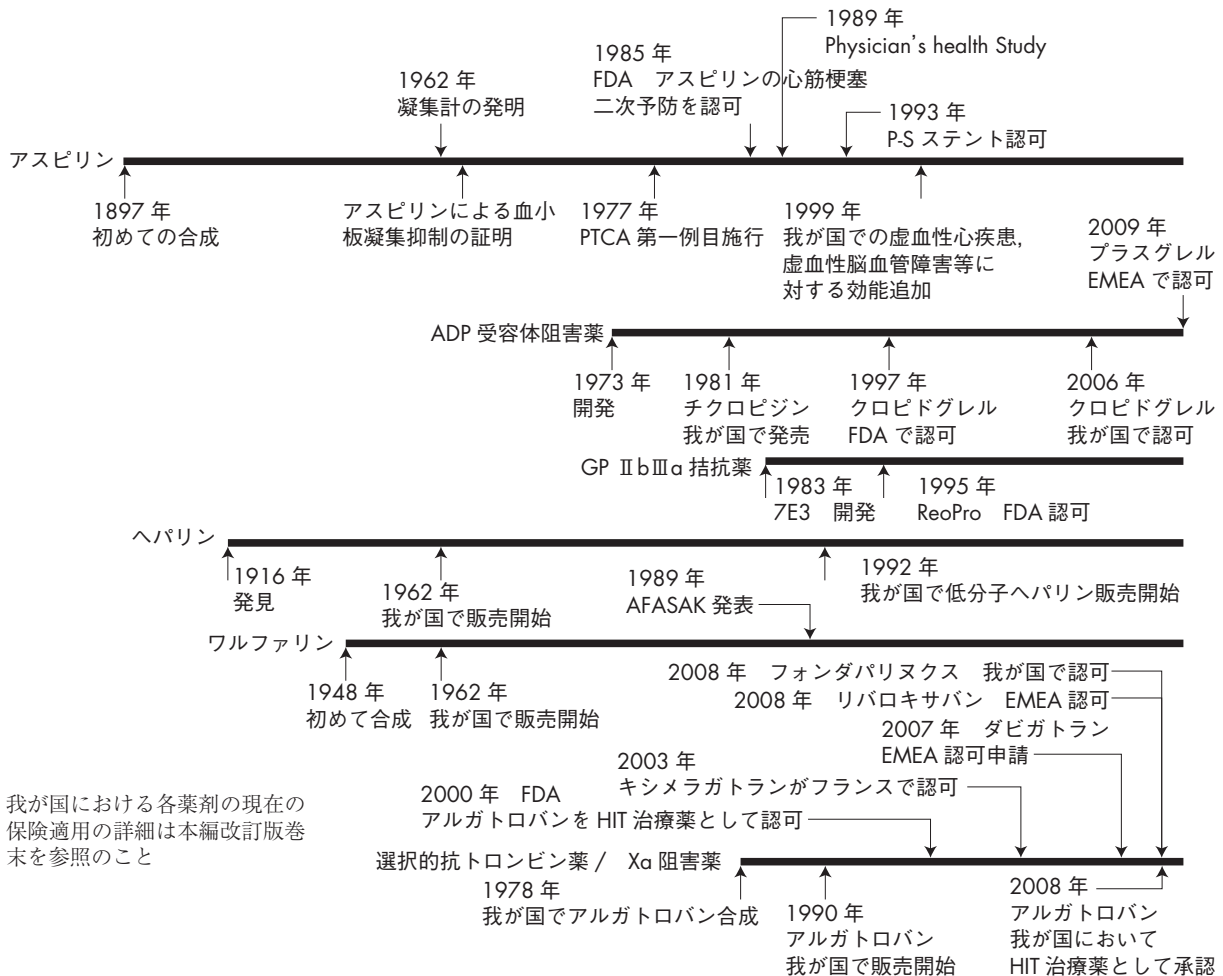
エビデンスが存在する。しかしながら我が国では循環器疾患における抗凝固/抗血小板薬に関するエビデンスの蓄積が欧米に比較して少ないことに加えて、我が国における開発治験の質の高い臨床データは医薬品医療機器総合機構（PMDA）から公開されてはいるものの英文化されていないため欧米人と同一の基盤において日本人の特色を論じることが困難な場合が多い。また薬剤効果における人種差の問題も指摘されており、事実日本人を対象として施行した臨床試験の結果は既に公開されている欧米人中心の試験結果とは必ずしも一致していない。図1に世界および日本における抗凝固薬、および主な抗血小板薬の開発の歴史を示すが、ヘパリン、ワルファリン、アスピリンの如く歴史の古い薬剤とは異なり、1980年代以降に開発された薬剤には血小板GP II b/III a拮抗薬、選択的抗トロンビン薬など欧米諸国では実臨床にて使用されているが我が国では使用できない薬剤が数多く存在する。本ガイドラインではこうした我が国の実情も考

慮して改訂を行った。

以下に本ガイドラインの基本的考え方と作成にあたっての問題点と今後の課題を述べる。

1. 抗血栓療法において病態生理学的薬剤選択の考え方を導入した。従来のフィブリン血栓に対する抗凝固薬および血小板血栓に対する抗血小板薬という選択から、最新の血栓形成の考え方を基盤とした各薬剤の病態生理学的薬剤選択への転換を試みた。
2. ガイドライン作成という目的から可能な限りACC/AHAガイドラインのクラス（クラスI、II a、II b、III）にならひ分類した。ガイドラインはエビデンスに基づく基準作成であるが、我が国における抗血栓療法に関するエビデンスは欧米に比較して少ないため、まず欧米におけるエビデンスに基づいた資料を調査し、ついでエビデンスの水準を批判的に吟味し、さらに日本における情報

図1 抗血栓薬開発の歴史



を収集し、それらをエキスパートの経験と意見に基づき以下のクラス分類を行った。

- クラスⅠ： 有益/有効であるという根拠があり，適応であることが一般に同意されている
- クラスⅡa： 有益/有効であるという意見が多いもの
- クラスⅡb： 有益/有効であるという意見が少ないもの
- クラスⅢ： 有益/有効でないないし有害であり，適応でないことで意見が一致している

また，活動性出血の存在，投与しようとしている薬剤に対し過敏性等を持つ症例に対する抗血小板・抗凝固療法もクラスⅢである。なお，欧米人と日本人の出血/血栓リスクは同一ではないため，海外と比較して日本人に最適な介入手法，用量・用法の選択を如何に行うかは今後の課題である。

3. 日本の専門家のコンセンサスを可能な限り反映した。
4. 前回のガイドライン（2004年度版）では，心血管イベントの二次予防としての抗血栓療法に加えて一次予防の観点を導入し，冠動脈疾患の一次予防としてのアスピリンを取り上げた。しかしながらその後，日米欧においてアスピリンの意義は限局的というエビデンスが得られつつあり，記載を一部修正した。
5. 凝固能，線溶系，血小板機能に関する人種差，地域差に留意した記載を行った。例えばワルファリンのコントロール時の至適PT-INR値は日本では欧米に比べて低いと考えられている。そのため，ワルファリン投与時の至適PT-INR値に関しては米国のエビデンスを参考としつつも我が国のこれまでのガイドラインおよび治療の実情との整合性を考慮してその値を呈示した。
6. 疾患ではないが臨床現場において重要な事項（出血性合併症への対応，抜歯や手術時の対応，補助循環時と妊娠時の抗血栓療法，PT-INRに関連する問題点，ヘパリン起因性血小板減少症，抗血小板療法と消化管合併症）については補足として取り上げた。
7. 循環器疾患に対する抗血栓療法として欧米で有用性が十分検証されている薬剤が日本では未販売である，あるいは販売されていても循環器疾患への保険適用が認められていない場合が少なくない。これらの事実は我が国のガイドラインと欧米のガイドラインの整合を困難にしている。本ガイドラインではこうした事実にも配慮して記載を行った。
8. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）
近年，ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia：HIT）に対する関心が高まっている。

HITは，ヘパリンの重大な副作用であり，時に致命的となることから，本ガイドライン改訂版においても新たに項目を作成し，記載を行った。

最後に，循環器疾患（急性心筋梗塞，肺梗塞，血栓性静脈炎を除く）における抗凝固・抗血小板療法に関する本ガイドラインは日米欧のエビデンスに加えて日本人エキスパートのコンセンサスが重要視されたという観点からは欧米とは異なる位置づけになると考えられる。近い将来，我が国においても高レベルのエビデンスが数多く創出され，日本人のエビデンスと経験の蓄積に基づいたガイドラインの改訂がなされることを期待するものである。

Ⅱ 総論 血栓形成と抗血栓薬

1 血栓形成機序

Rudolf C Virchowは19世紀における偉大な病理学者であり，多くの優れた業績を残した。Virchow Triadと呼ばれる血栓症発症の三大要因の重要性は現在も変わらない。すなわち，血管壁の性状の変化，血液成分の変化，血流の変化が互いに密接に影響を与えあい，血栓症を発症するという概念である。

血液は通常，流動性を維持して血管内を流れており，決して凝固することはないが，ある病的状態では血栓を形成して血流を途絶させ重大な臓器障害を惹起する。どのような引き金により生体内で病的血栓が形成されるのかは血栓症の病態を考える上で非常に重要でありその理解に基づいて予防，治療の対策を検討せねばならない。

血栓症，あるいは塞栓症は最終的には血栓形成により血管の閉塞が発生することによって引き起こされる病態であるが，血栓症は多くの場合，閉塞した血管そのものに問題があると考えられる。すなわちこのような場合では動脈内の速い血流内で血栓が形成されることとなるが，速い血流内での血栓形成には血小板が血管壁に粘着し血栓形成の足場を作ることが必要である。一方，塞栓症の場合，多くの場合血栓は閉塞した血管とは異なる場所で形成される。例えば，心房内，静脈内等での血液のうっ滞によって血栓が形成され，それらが脳血管，肺動脈に流れて閉塞することにより発症する。このような血栓症には血流うっ滞により血液凝固が一次的に亢進し，

そこにフィブリンが作られ、血小板、赤血球等の血球成分が絡み合って血栓が大きく成長して塞栓症を発生させる。

血栓形成にかかわる主要な因子として、フィブリン産生にかかわる凝固系と血小板がある。しかしながら、生体内には血小板のみでできた血栓、フィブリンのみでできた血栓は存在せず、凝固カスケードと血小板は連動して血栓を形成している。

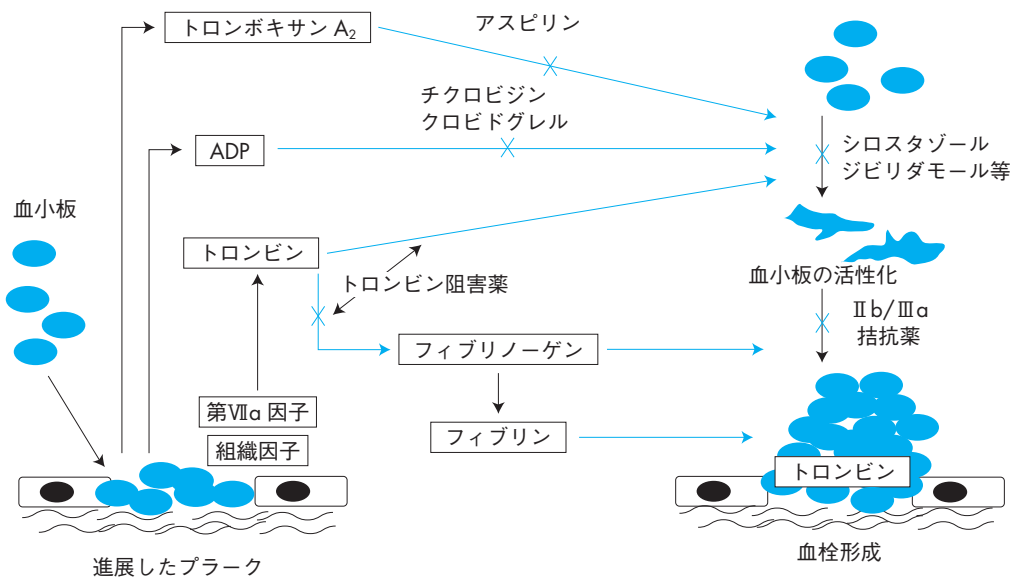
進展したプラークでは多数の泡沫化マクロファージが集積し、凝固系の組織因子を過剰に発現して、強大な組織因子のプールをもたらす。いったんプラークが破綻して、組織因子が循環血液に曝露されると、組織因子は血液中の凝固第Ⅶ因子と作用して組織因子-Ⅶa複合体が形成され、強力な凝固カスケードが始動され、トロンビンの産生をもたらす。動脈硬化巣破綻部位に集積した血小板も局所の凝固系活性化に寄与し血小板、凝固系の活性化positive feedbackに寄与する(図2)。

プラークの破綻後は速やかにトロンビンが形成される。循環血中の抗トロンビン因子では急性冠症候群時の大量のトロンビンを処理し得ない。プラークの破綻部位では、コラーゲン、von Willebrand因子、フィブロンectinなどの血栓性マトリックスが血流に曝露される。血管壁と擦れ合いなが全身を循環している血小板は、これらのマトリックスに接着、停止して活性化される。動脈血流により惹起される高ずり速度の条件における血小板

の活性化、血栓形成にはvon Willebrand因子(VWF)と、血小板の受容体であるGPIIb/IIIaの相互作用が必須の役割を演じる。VWF依存性に活性化された血小板は、血小板血栓の形成に寄与するのみならず、細胞表面にて凝固系の活性化に寄与し、またP-selectin、CD40 ligandに代表される炎症調節物質を局所放出して局所の炎症調節にも関与する。心筋梗塞急性期症例より採取した冠動脈閉塞血栓中には大量の血小板、フィブリンとともに炎症性細胞の存在が確認されている。血小板、凝固系、炎症は閉塞血栓の形成において一定の役割を演じると理解されている。

トロンピンは凝固系同様、血小板活性化惹起物質として重要性である。ヒトの血小板表面にはProtease-activated receptors(PAR)と命名された一群のトロンピン受容体が発現している。複数のPAR-1阻害薬が臨床開発の途上であり、例えば急性冠症候群に対してアスピリン/クロピドグレルの標準治療にPAR-1阻害薬を追加すると、心筋逸脱酵素の上昇により示される血栓イベントは減少するが、出血性合併症は増加しないことが我が国から先行的に発表され注目された。諸外国でも安定した冠動脈疾患の症例を対象としてphase II試験が施行されPAR-1阻害薬の安全性が確認されている。トロンピンは血小板を活性化させ、ADPとトロンボキサンA₂を介し、さらに血小板の活性化を増幅させる。最終的には血小板とフィブリンは重合し血栓を形成する。

図2 破綻したプラークにおける血栓形成過程



Harker L and Mann KG Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Second Edition, Lipincott-Raven, Philadelphia, 1998 P5を改変

血栓形成には、血小板と凝固過程の活性化の両方が寄与する。しかし、どちらが主たる役割を果たすのかは、各々の病態により異なっている。各種病態における血小板、凝固系の活性化の原因も多様である。

2 抗血栓薬の作用機序と薬物選択

1 抗血栓薬の介入におけるリスク/ベネフィットの評価と地域差

①抗血栓薬介入のリスク/ベネフィットの評価

止血機能を阻害する抗血栓薬はいずれも出血性合併症を増加させる。血栓イベントを重視した欧米では、薬剤介入前後の血栓性イベント発現率 X 、 X' として、 $X > X'$ を目指した抗血栓薬の開発が行われた。その結果、血栓イベント発症率の低減とともに出血イベントの増加が問題となった。すなわち、強力な抗血小板薬を用いて急性期に出血が起こると、多くの抗血小板薬を中止するためその後の血栓イベントも増加してしまう。そのため出血イベントの増加を考慮して抗血栓薬の介入の前後の出血性合併症の発症率を Y 、 Y' とした場合、 $(X + Y) - (X' + Y')$ を血栓イベントの低減効果としてとらえる必要がある。個別の症例に対して抗血栓介入を施行するか否かは、本ガイドラインの推奨の有無にかかわらず十分なインフォームドコンセントのもとに個別に決定されるべきであり、ガイドラインの推奨を一律に全ての症例に適用すべきではない。

②地域差の評価の重要性

Framingham研究と久山町研究など一次予防コホートの研究成果を比較すると、欧米人と日本人の出血/血栓イベント発症率には大きな差異がある。そのため、一次予防の症例群に対しては欧米データベースを用いて日本人症例における抗血栓介入の適応を決定することは困難であると理解すべきであろう。近年、日本人と欧米人を同一の登録基準、同一のプロトコールにて比較する介入研究も近年積極的に施行されるようになった。また介入研究以外にも前向きコホート研究としては、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患およびそのhigh risk症例を対象とする国際共同前向き調査研究REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registryが施行され、基礎疾患、リスク因子、薬剤介入、1年間の観察期間における心血管イベント発症リスクの

地域差に関する情報が公開されるなど、日本と世界各地域との相違が徐々に明らかになりつつあり、今後抗血栓薬の介入における地域差の概念を積極的にガイドラインに取り入れていく必要がある。

2 抗凝固薬

①ワルファリン

1) ワルファリンの作用機序

ワルファリンなどビタミンK依存性凝固因子はその生物活性を得るためにビタミンKによるカルボキシル化を必要とする。クマリン誘導体であるワルファリンはビタミンKの変換周期を阻害することにより肝で部分的に脱カルボキシル化されて凝固活性が低下した凝固因子（PIVKA-Protein Induced by Vitamin K Absence or antagonist）を産生させ、プロテインCとSのカルボキシル化も阻害する。つまり、ワルファリンは循環血液中の血液凝固因子を直接抑制して効果を示す薬剤ではなく、ビタミンKの代謝サイクルを阻害し、ビタミンKの肝における再利用を止めることによって効果を発揮する薬剤である。そのため、効果発現が遅く、かつin vivoでしか効果を発揮しない。

2) ワルファリンの薬物動態と薬力学

ワルファリンは2つの活性型光学異性体（R体とS体）がほぼ等しい割合で存在するラセミ混合物である。内服後速やかに消化管より吸収され、血中では主としてアルブミンと結合し、肝臓ではこれら2つの光学異性体は異なる経路で代謝される。ワルファリン代謝の遺伝的因子、薬剤、食事および様々な合併する疾患の状態が個体のワルファリンに対する反応を変化させる。長期療法の患者のほとんどは安定した用量反応を維持するが、一部はワルファリンの必要量に予期せぬ変動がみられる。その原因は、食事内容の変化、併用薬剤の影響、患者のコンプライアンス不良、不正な自己投薬、断続的なアルコール摂取、血液疾患などである。そのためワルファリン投与中の症例においては安定期であっても月1回程度のモニタリングが必要である。

一般的に、長期ワルファリン療法を受けている患者では、食事に含まれるビタミンK量の変化によってかなり左右される。緑野菜の豊富な食事を取っている患者およびビタミンK含有量の多い経静脈栄養を受けている患者では、食事性ビタミンKの増加によりワルファリンの抗凝固反応を低下させる。日本人の食事（特に納豆、海藻類）とビタミンKについての指導が重要である。

3) ワルファリンのモニタリング

経口抗凝固薬のモニタリングにはプロトロンビン (PT) 時間の測定が多用される。プロトロンビン時間は II, VII, IX, X の4つのビタミン K 依存性凝固因子のうち、II, VII, X の低下により延長するからである。プロトロンビン時間の測定にはトロンボプラスチンを用いるが、トロンボプラスチンはその原材料となる動物種、組織または調整法により反応性が大きく異なるため、WHO が標準品としたヒト脳トロンボプラスチンを基準とし、国際感度指標 (ISI) に変換することで標準化する。これが PT-INR 値である。一方、我が国ではトロンボテストをワルファリン治療のモニタリングとして長く使用してきた歴史がある。トロンボテストは PT が IX 因子を反映しない欠点を補って、ビタミン K 依存性凝固因子すべての活性を総合的に判断するために開発された検査法である。トロンボテスト、プロトロンビン時間ともに利点、欠点があるが、国際的に標準化の努力が進んでおり、今後 PT-INR 値でのモニタリングが広く行われるようになるため本ガイドラインでは PT-INR での表記に統一した。

4) 日本人とワルファリン

従来、日本人の抗凝固療法の強度は欧米のものよりも弱いレベルで行われることが多かった。その理由は、その強度で十分な効果が得られていたため、あるいは同等の強度での出血事故の頻度が経験的に日本人に高いためとされ、日本人と欧米人の間に治療域の差があるのではないかと考えられて来たためである。近年、ワルファリンの代謝にチトクローム P450 2C9 (CYP2C9) および標的分子であるビタミン K エポキシド還元酵素複合体 1 (VKORC1) の遺伝子多型存在が大きく影響していることが明らかにされた。日本人におけるワルファリンの開始量および維持量についてもこれらの遺伝子多型と関連させた検討も進んでおり、遺伝子型に基づいた個別医療は近未来の重要な課題であろう。

②ヘパリン

1) ヘパリンの作用機序

ヘパリンは 1916 年に McLean らにより発見された。ヘパリンはアンチトロンビン III (AT III) と結合することにより Xa, VIIa, XIa, IX 因子を不活性化させ、抗凝固効果を発揮する。ヘパリンはグルクロン酸、あるいはイズロン酸とグルコサミンからなる 2 糖類が単位となって重合した枝分かれのない直線上の分子である。構造上、2~6 番目の 5 糖が AT III との結合に必要な場所である。AT III と結合するのはヘパリンのおよそ 1/3 であり、抗凝

固効果の大半はこの分画から生じる。また、凝固過程のうちヘパリンは、トロンビンによる V 因子、VIII 因子の活性化を阻害する。ヘパリンがトロンビンを阻害するためには、ヘパリンと AT III の両方がトロンビンに結合しなくてはならないが、Xa 因子の阻害にはヘパリンと AT III との結合は必須であるが、必ずしも Xa 自体と結合する必要はない。このため、ヘパリンがトロンビンを阻害するためには 18 糖以上の構造が必要であるが、Xa 因子の阻害には最低 6 糖あれば阻害することが可能である。分子量 5,000 前後の低分子ヘパリンはトロンビンに対する阻害作用が軽微であるのはこれらの理由による。

2) ヘパリンの薬物動態と薬力学

ヘパリンは分子量、抗凝固活性、薬物動態が不均一である。ヘパリンの抗凝固活性が不均一であるのは AT III と結合する部分が約 1/3 であること、また、ヘパリンのクリアランスは高分子のものの方が速く、低分子のものは緩やかであるためである。ヘパリンが血流内に入るとヘパリン結合タンパク、内皮細胞、マクロファージ、von Willebrand 因子、AT III などと結合する。ヘパリンの低用量での低い生物学的利用能や、一定用量に対する抗凝固効果の変動性、ヘパリン抵抗性はこれらが関係していると考えられる。一方、低分子のヘパリンは、血漿タンパク、内皮細胞などとの結合は少ない。高用量のヘパリンは主に腎からの非飽和性クリアランスにより排出される。また、皮下投与と持続静注投与ではヘパリンの生物学的利用能の著しい差はみられ、皮下投与では生物学的利用能が劣る。

3) ヘパリンのモニタリング

ヘパリンの抗凝固効果のモニタリングは通常 APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) を用いる。多くは正常対照との APTT 比が 1.5~2.5 倍程度となることを治療域とするが、市販の APTT 試薬は感受性が様々に異なっており、高感度の APTT 試薬では治療域が 1.5~2.5 倍よりも高く、感度の低い APTT 試薬では低くなることに留意する必要がある。低分子ヘパリンは APTT を延長させないため、APTT をモニタリングには使用しない。人工心肺下、カテーテルインターベンション中などヘパリンを大量に使用する時には APTT では測定可能域を超えるため、ACT (Activated Coagulation Time) を用いてモニタリングする。ACT は測定手技、測定に使用した機器により得られる値に大きな差があることに注意する必要がある。

③その他の薬剤による抗凝固療法

我が国よりアルガトロバンが抗トロンビン薬という新

たなカテゴリーの薬剤として世界に先駆けて開発された。最近では、経口抗トロンビン薬、皮下注/経口Xa阻害薬が次々と開発され、これらはワルファリンとは異なり、モニタリングを施行しなくても一定の抗凝固効果が得られるとされている。最近、経口トロンビン阻害薬ダビガトランが非弁膜症例心房細動症例の心原性脳塞栓症抑制に優れた効果を示したが、今後Xa阻害薬の臨床応用にも期待が持たれる。

3 抗血小板薬

急性冠症候群（ACS）などの動脈硬化における血栓性疾患の基本病態は、プラークの破綻、血小板凝集塊を主成分とする血栓が形成、血管内腔の狭窄/閉塞である。したがって血小板の凝集を阻止すれば、血栓の形成/拡大を阻止することになり治療法として役立つことが期待された。しかしながら我が国においても血小板凝集を完全に阻害する経口GP II b/III a受容体阻害薬が効率的に血栓イベントを予防できないことが示され、症候性閉塞性血栓の形成における血小板凝集の意義の限界が示された。症候性の血栓形成における血小板の役割には不明の点が多い。

①血小板の集積、活性化過程

循環血中の血小板の多くは非活性化状態にある。動脈硬化巣が破綻し、コラーゲンなどの血栓性マトリックスが血流に曝露されると、血小板はマトリックス上に結合したvon Willebrand因子（VWF）を介して血管壁損傷部位に接着する。高ずり速度下のVWFとの相互作用により血小板には一過性にカルシウムイオンが流入し活性化反応が開始する。VWFと血小板の相互作用は瞬時に起

こる反応で持続性がない。血小板表面上の α_2 -カテコラミン受容体、ADP受容体、トロンビン受容体、その他の受容体刺激を同時に受けることにより継続的な活性化反応が起こることになる。直径2 μm に過ぎない血小板の集積のみで、直径2 mm以上の冠動脈を閉塞することは極めて困難である。集積した血小板は、凝固系活性化、微血管収縮、炎症調節など、閉塞血栓の形成にかかわる数多くの生理活性物質を局所放出しつつ血栓形成の中心として働く。動脈硬化巣に蓄積され閉塞血栓にも含まれる組織因子、組織因子の作用により局所産生されたトロンビンは閉塞血栓の形成において必須の役割を演じることになる。

1) 集積と活性化の初期段階

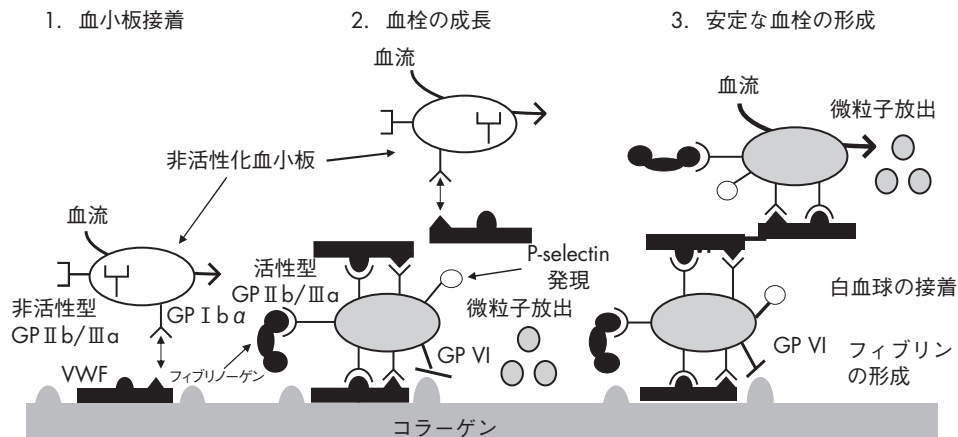
①動脈硬化巣破綻部位への血小板の集積

プラークの破綻部位では血流に曝露されたマトリックスに血小板が接着、停止するが、高速で流れる血小板を停止させるためには強力な接着力が必要である。この力はVWFと、その血小板の受容体であるGPIIb/IIIaの相互作用により惹起される（図3）。GPIIb/IIIaはVWFとの接着において瞬時に強力な接着力を発揮する。その後、GP II b/III aの高次構造変化により安定的に接着する。高ずり応力下では血小板同士の接着（いわゆる血小板凝集）においてもVWFとGPIIb/IIIaの相互作用が必須の役割を演じる。VWFとGPIIb/IIIaの接着による血小板の活性化反応は、VWFと局在を一にするコラーゲンからのGPVIを介するシグナルによっても増強されることとなる。

②トロンビンとの相互作用

プラークが破綻すると、速やかにトロンビンが形成される。血管内皮細胞を含む血管生物学におけるトロンビンの重要性はますます増大しつつあるが、急性冠症候群

図3 動脈硬化プラーク破綻部位における血小板集積と血栓形成の基本メカニズム



(modified from Goto S. Clinical Laboratory, 2002)

でも血小板凝集を惹起させるアゴニストとしてはこのトロンビンが重要である。

トロンビンは、フィブリノゲンをフィブリンに転換させるよりも低い濃度で、血小板を活性化させる。トロンビンは血小板膜表面上のトロンビン受容体に結合する。本受容体はG蛋白結合性の7回膜貫通の膜蛋白で、トロンビンにより細胞外部分の41個のアミノ酸残基からなるN末部分が切断され、新たなN末部分が活性を有するに至り、これがこの受容体分子の別の部分に作用すると、血小板を活性化する有効なsignalingを生じさせる。

2) 集積した血小板細胞内での反応

各種受容体刺激から生じた活性化シグナルは複合的に血小板の活性化に関与する。その過程にて細胞内情報としてはphospholipase-C γ (PL-C γ)の活性化による細胞膜phosphoinositide turnoverの発動、細胞外からの取り込みと細胞内貯蔵小器官からの動員による細胞内Ca²⁺の上昇、PL-A2によるアラキドン酸の遊離とcyclooxygenase-1 (COX-1)を介するトロンボキサンA₂ (TXA₂)産生、protein kinase等の活性化に伴う各種蛋白(細胞内伝達系の種々の伝達分子)のリン酸化などが関与する。各種シグナル蛋白のリン酸化が血小板の活性化反応において必須の役割を演じると想定されるが血栓形成の過程における直視は困難である。細胞内カルシウムイオン濃度はビデオレートでのイメージングが可能である。細胞内カルシウムイオン濃度の経時的イメージングにより血小板活性化反応は継続的、持続的反応であることが理解できる。古典的な抗血小板薬であるアスピリンは細胞内シグナルにかかわるCOX-1の阻害薬として知られる。細胞内のcyclic AMP (cAMP)も血小板活性化に関与する。

3) 血小板の活性化

刺激伝達系の複雑なsignalingを受けとった血小板は以下のような活性化反応を起こす

①凝集と血小板膜糖蛋白GP II b/ III a (インテグリン α II b β 3)

血小板表面には数万分子のGP II b/ III aが存在する。本蛋白はインテグリンと総称される一群の接着性受容体の代表的である。

インテグリンは生体内に広く分布し、細胞-細胞またはsubstrateの間の接着と情報伝達を仲介する接着性受容体群である。GP II b/ III aは血小板が非活性の時は血液中のフィブリノゲンに対する親和性は極めて低いので結合しない。ところが血小板が活性化されGP II b/ III aの細胞外ドメインの不活性な構造が活性型の構造に変化す

るとフィブリノゲン、VWFへの親和性が劇的に増大する。細胞内からもGP II b/ III aの細胞表面への移動が起こり、血小板表面に発現したGP II b/ III a分子数も増加することになる。フィブリノゲン、VWFを挟んで血小板同士が結合して血小板血栓を形成する。

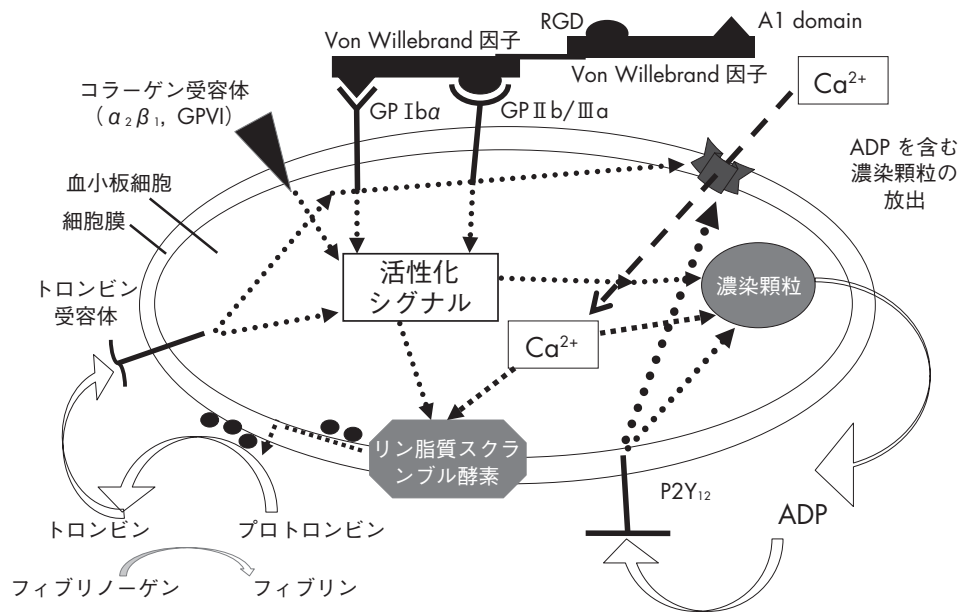
②血小板の分泌反応

活性化の刺激により血小板内の濃染顆粒・ α 顆粒などの分泌顆粒から分泌反応が生じる。顆粒分泌に至る血小板活性化反応はVWFと血小板膜糖蛋白GPIIb α , GPIIb/IIIaの相互作用から始まる。VWFにはGPIIb α とA1 domainと、活性化GPIIb/IIIaを認識するRGDサイトがある。コラーゲン受容体刺激も血小板活性化に寄与する。分泌される内容物には血小板へのアゴニスト(ADP, セロトニン)なども含まれるので、活性化の刺激伝達のみならず増幅も行われる。活性化血小板と血管内皮細胞から分泌されるVWFにも同様の血栓増幅作用がある。CD40 ligandに代表される炎症調節蛋白の分泌も極めて重要である。血漿中のCD40 ligand濃度は急性冠症候群発症の予測因子であるとも報告されている。また、未知の炎症調節蛋白の存在も知られている。放出反応には血小板膜の一部が切り出されてmicroparticleとして放出も含まれる。Microparticleは、血小板活性化に伴い細胞内に流入するカルシウムイオンにより調節されるリン脂質スクランブル酵素による陰性荷電したリン脂質の血小板膜への発現とともに活性化血小板由来凝固系活性化にも寄与する。また、活性化血小板上にて産生されたトロンビンはトロンビン受容体刺激を介してさらに血小板の活性化に寄与する(図4)。

4) 血小板活性化過程の阻害と抗血小板薬

血小板の機能を阻害すれば冠動脈閉塞血栓の成長阻害が期待できる。しかし、抗血栓効果に相応した出血性合併症の問題もある。GP II b/ III aは出血と血栓のバランスをとるためには適切な標的とは必ずしも言えない。アスピリンについては、欧米人ではリスク/ベネフィットの評価に十分な臨床データベースの蓄積がある。我が国におけるデータベースも整備されつつある。チエノピリジン誘導体チクロピジンとクロピドグレル、プラスグレルおよびATPと構造の類似したAZD化合物、AR-C69931MXなどの薬物は、血小板膜上のADP受容体群の1つであるP2Y₁₂を特異的に阻害する。分泌されたADPを介する伝達と増幅の段階を阻害すれば、凝集を抑制し、血栓形成を抑制しうる。クロピドグレルは、欧米を中心に75 mgの投与量にてアスピリンよりも出血/血栓バランスがよいとされた。急性冠症候群の症例においてアスピリンにクロピドグレルを追加すれば、血栓イ

図4 血小板における活性化シグナル伝達の調節機構



(Tamura N, et al. Circ J 2009より引用改変)

ベントリスクを20%程度減少させることができるが、出血性合併症のリスクは1.5倍程度に増加する。さて、チエノピリジン系抗血小板薬に伴う日本人の特徴として肝障害の問題がある。クロピドグレルも日本人の臨床試験における肝機能傷害が報告されている。また、ステント留置例では欧米では500 mgのチクロピジンと比較して75 mgのクロピドグレルは300 mgのローディングの施行の有無にかかわらず同等の有効性と安全性が確認された。我が国では800例以上の症例を対象とした急性冠症候群に対する日本人の試験では、1か月の観察期間内ではクロピドグレルの使用によってもチクロピジンと比較して有意な安全性は示されなかった（独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>）。プラスグレルはクロピドグレルよりも用量反応性の優れた薬剤とされたが、血栓イベントの減少と同時に出血性合併症が増加する点では同様の性質があった。特に、死亡に至る出血イベントが増加する点は、欧米にて施行された第三相試験の用量設定の実臨床への適応に注意が必要である。P2Y₁₂受容体阻害も、出血イベント増加というコストに応じて抗血栓効果を発揮する薬効標的であることが経験の蓄積により明らかになった。今後、トロンビン受容体阻害について経験の蓄積が期待される。

②アスピリン

1) アスピリンの薬理学

アスピリンは抗炎症薬として1899年に市場に出てから100年以上を経ているが、約50年前には抗血栓作用も示唆され始めた。現在では抗血小板薬の中ではアスピリンの費用対効果が最も安価で100年以上の試練に耐えてきた薬剤である。

このため、アスピリン以外の抗血小板薬は常にアスピリンと比較してより高い有用性が求められるようになっている。

アスピリンは血小板のcyclooxygenase-1 (COX-1) の529番 (COX-2では516番) のセリン残基を不可逆的にアセチル化して酵素活性を減じ、もってTXA₂の産生を抑制する。作用は急速であるので、急性冠症候群の治療にも適する。血小板は無核であるので、新しいCOX-1の蛋白合成はなく、いったんアセチル化されたCOX-1を持つ血小板はその細胞寿命 (8~10日間) の間そのままである。逆に服用を中止してもその薬効は新たに産生された血小板が大勢を占めるまで数日以上続く。アスピリンによりTXA₂の産生がほぼ完全に阻害されてもトロンビンはもちろんその他の凝集惹起剤 (ADPやコラーゲンなど) による血小板の凝集が (若干低下しながらも) 生じることは忘れてはならない。TXA₂の産生は血小板内の多数の刺激伝達経路のなかのあくまでも1つに過ぎない。また当然ながら凝集能の抑制と臨床効果とは平行

するとは限らないことに留意すべきである。

2) アスピリンの臨床効果

1988年ISIS-2 (the second international study of infarct survival) 試験の成績が発表され、急性心筋梗塞症例におけるアスピリン (162mg/日) の投与が死亡率を改善することが示された。最近のメタ解析の成績もほぼ同様で、中等量 (75~325 mg/日) アスピリンの2年間の服用によって、患者の心臓血管イベントの発生を相対リスク減少として19%下げたというものであった。

かくしてアスピリンはヘパリンとともに、現在の冠動脈疾患の内科的薬物療法やインターベンション療法においては必須の基本的な薬物とみなされている。海外におけるGP II b/III a阻害薬の使用の場合も、原則としてアスピリンとヘパリンの併用を前提としている。

3) アスピリンの用量に関する問題

我が国における実質的な通常使用量は81~330 mg/日である。血管内皮細胞では強力な血小板凝集阻害能を持つプロスタサイクリンがCOX-2を介して産生されるが、アスピリンの大量投与 (500 mg以上/日) によってその産生が阻害され血小板凝集の抑制がなくなるとされ、かつてはアスピリンの低用量 (75 mg以下/日) が勧められたことがあった。しかし最近では単球/マクロファージのCOX-2を介して産生されたプロスタグランジン_{H2} (PGH₂) を血小板が取り込んでTXA₂を産生する経路も考えられるに至り、COX-2をも抑制しうる大量のアスピリンを薦める考えもでてきた。最近のメタ解析の成績を勘案しても、アスピリンの用量の問題は次項のアスピリン抵抗性とも関連して未解決である部分がある。

4) アスピリン抵抗性

アスピリンのin vitroおよびex vivoの血小板への抑制的影響が期待されるほどには見られない場合をアスピリン抵抗性と考えられ、多くの検討がなされてきた。一方、最近報告されたメタ解析の結果では血小板機能検査によりアスピリン抵抗性とされた症例は、アスピリン以外の薬物を追加投与しても血栓リスクが低下しないことが示されており、アスピリン抵抗性概念が臨床的に意味を持つ概念であるか一種のノイズであるかの判定は今後の課題である。

③アスピリン以外の刺激伝達系の阻害薬

抗血小板薬として最も早くから注目されてきたものにジピリダモールがある。cAMPの分解酵素を阻害して細胞内cAMPの減少を阻止するとされた。しかし最近の臨床成績のメタ解析では本剤自体の臨床的効果は否定されているが、欧米人を中心に施行された大規模臨床試験に

おける有用性の否定が日本人症例にも適応できるか否かは議論が必要である。

その他に、我が国で開発されたシロスタゾールがある。シロスタゾールはcyclic AMP phosphodiesteraseの特異的阻害薬であり、血小板の細胞内cAMP濃度を上昇させることにより血小板凝集を抑制する。末梢動脈疾患ではメタ解析で虚血症状の改善効果が既に確認されている。また、我が国では脳梗塞再発予防における有効性も日本人症例を対象としたランダム化比較試験により確認されている。最近、アジア諸国から冠動脈疾患における本剤の有用性を示唆するランダム化比較試験の成果が報告されており、日本人の脳梗塞、末梢血管疾患以外の冠動脈疾患における有用性の検証が期待される。

また、プロスタグランジン_{I2} (PGI₂) は、adenyl cyclaseの活性化により、血小板内のcAMPを増加させ、抗血小板効果と血管拡張効果を発現する。ベラプロストは我が国で開発されたPGI₂類似物質である。

アスピリン以外にTXA₂の合成阻害を目的とした薬剤にオザグレルナトリウムがある。TXA₂合成酵素選択的阻害薬として、これもやはり我が国で開発された薬剤である。心臓疾患に対する適応はないが、脳血管攣縮による虚血症状の改善、脳血栓症急性期に適応がある。

④その他の抗血小板薬

1975年、Dyerbergらは海棲類を主食とする人々の間では虚血性心疾患等の血栓性疾患の罹患率が極めて低く、血清脂質も低値であるとの報告をした。Bangらはこれらの事実と、血中の不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) 高濃度に存在し、逆にアラキドン酸は極めて低値であることが、深い関連を持つのではないかと推察した。

その後我が国で世界に先駆けて薬剤としてEPAが開発された。抗血小板効果は、血小板膜リン脂質中のEPA含有量を増加させ血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害することによりTXA₂産生を抑制し血小板凝集を抑制すると考えられている。我が国では、閉塞性動脈硬化症と高脂血症に対し適応を有している。また、2重盲検ではないものの日本人症例に対するランダム化比較試験が行われ、心血管イベントリスク低減効果が確認された。

その他に、トラピジルがあるが、これはTXA₂の合成および作用を抑制し、更にプロスタサイクリンの産生を促進し抗血小板効果を有すると考えられている。古くからある薬剤であり、我が国では狭心症に対し適応を有している。最近、open-labelではあるが、我が国での多施

設研究が行われ、冠患症例での心事故抑制効果が確認されている。また同様に、我が国で急性心筋梗塞症例について再梗塞等の心事故抑制効果が認められた。

4

海外で導入されている抗凝固・抗血小板薬の有効性と安全性

欧米では既に効果は立証されているにもかかわらず、我が国への導入がなされていない、あるいは、我が国ではその治療に保険適用がない薬剤は多数存在する。日本人と欧米人の出血/血栓リスクの差異、医療供給システムの差異を考慮すれば、欧米で認可承認されているからと言って日本人に有効、安全であるとは言い切れない。最近の抗血栓薬の臨床開発は欧米のみならず、日本、アジアを含む国際共同開発が選択されることが多く、そのため対象症例の血栓リスク、出血リスクのばらつきが大きくなっている。このような臨床試験は試験対象薬剤が「代表的な人類」に対して有効、安全かを検証する役には立つが、日本人症例における有効性、安全性を保証するものでない。「日本人患者」における有効性と安全性を個別の薬剤について丁寧に検証する仕組みが必要である。

Ⅲ

各疾患における抗凝固・抗血小板療法

1

弁膜症

1

僧帽弁膜症

僧帽弁狭窄症

クラス I

- 1 心房細動を伴う症例、あるいは血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与。

クラス II a

- 1 適切なワルファリン療法が行われていたにもかかわらず、血栓塞栓症を生じたか、左房内血栓を生じた心房細動症例に対するアスピリンの併用。
- 2 適切なワルファリン療法が行われていたにもかかわらず、血栓塞栓症を生じた症例に対するより高用量でのワルファリン投与。ただし出血のリスクに注意する。

- 3 経食道エコーで左房内血栓が明らかなPTMC予定症例におけるワルファリン投与。ただしワルファリン投与にても血栓が消失しない場合はPTMCは施行しない。

クラス II b

- 1 洞調律の僧帽弁狭窄症例で左房径が55mm以下の症例に対するワルファリン投与。

クラス III

僧帽弁閉鎖不全症と僧帽弁逸脱症

クラス I

- 1 TIAの既往のある僧帽弁逸脱症例に対するアスピリン50～100 mg/日の投与。
- 2 心不全を合併する65歳以上の僧帽弁閉鎖不全症に対するPT-INR2.0～2.5でのワルファリン投与。
- 3 血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与。

クラス II a

- 1 血栓塞栓症や、原因不明のTIAの既往がなく、心房細動もない僧帽弁逸脱症例に対しては、いかなる抗血栓療法も行うべきではない。

僧帽弁輪部石灰化(mitral annular calcification, MAC)

クラス I

- 1 血栓塞栓症や、原因不明のTIAを生じた心房細動のない僧帽弁輪部石灰化症例に対する抗血小板療法。

クラス II b

- 1 抗血小板薬投与にもかかわらず、血栓塞栓症や、原因不明のTIAの再発のみられた僧帽弁輪部石灰化症例に対するワルファリン療法。

2

大動脈弁膜症

クラス II a

- 1 虚血性脳卒中の既往のある動脈硬化性の大動脈弁病変例に対するアスピリン50～100 mg/日の投与

2

心臓外科手術

1

人工弁置換術、弁形成術

クラス I

- 1 人工弁置換術術後（3か月未満）の症例に対するPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。
- 2 僧帽弁形成術後（3か月未満）の症例に対するPT-INR 2.0～2.5でのワルファリン療法。

3 以下の症例（術後3か月以降）に対するワルファリン療法。

1) 機械弁

・AVR + 低リスク*

二葉弁またはMedtronic Hall弁

PT-INR 2.0～2.5

他のディスク弁またはStarr-Edwards弁

PT-INR 2.0～3.0

・AVR + 高リスク*

PT-INR 2.0～3.0

・MVR

PT-INR 2.0～3.0

2) 生体弁

・AVR + 高リスク

PT-INR 2.0～2.5

・MVR + 高リスク

PT-INR 2.0～2.5

3) 弁形成術

・僧帽弁形成術 + 高リスク PT-INR 2.0～2.5

クラスII

1 適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず、血栓塞栓症を発症した症例に対するPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン投与。

2 適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず、血栓塞栓症を発症した症例に対するアスピリン、またはジピリダモールの併用。

クラスIII

1 機械弁症例にワルファリンを投与しない。

2 機械弁症例にアスピリンのみ投与する。

3 生体弁症例にワルファリン、アスピリンいずれも投与しない。

*高リスクとは心房細動、血栓塞栓症の既往、左心機能の低下、凝固亢進状態のいずれかを有する場合、また低リスクはいずれも有しない場合

2 冠動脈バイパス術

クラスI

1 アスピリン81～162mg/日の投与（術後48時間以内の投与開始が推奨される）。

クラスII a

1 アスピリン禁忌症例でのチクロピジン、クロピドグレル投与。

クラスII b

1 ワルファリンの投与。

3 虚血性心疾患

1 不安定狭心症

クラスI

1 可及的速やかなアスピリン162～330 mg/日の投与、およびその後の81～162 mg/日の長期継続投与。

2 アスピリンの使用が困難な場合のチクロピジンあるいはクロピドグレルの投与。

3 ステント治療時のアスピリンとクロピドグレル（あるいはチクロピジン）の併用。

4 中等度以上のリスクを有する症例における抗血小板薬に加えたヘパリン静脈内投与。

クラスII

1 アスピリンやチクロピジン（あるいはクロピドグレル）が使用できない場合のシロスタゾール、トラピジルの投与。

クラスIII

1 ジピリダモールの投与。

2 虚血性心疾患慢性期

①安定労作狭心症

クラスI

1 アスピリン81～162 mg/日の投与。

2 発作性および慢性心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例、人工弁の症例に対するワルファリンの併用。

クラスII a

1 アスピリン禁忌例でのクロピドグレルの投与。

2 アスピリンとPT-INR 2.0以下でのワルファリンの併用投与。

クラスII b

1 アスピリン禁忌例でのチクロピジンの投与。

2 アスピリンおよびチクロピジン禁忌例でのシロスタゾール、サルボグレラートの投与。

3 アスピリン禁忌例でのPT-INR 2.0以下でのワルファリン単独投与。

クラスIII

1 ジピリダモールの単独投与。

②心筋梗塞（非急性期）

クラスI

1 禁忌がない場合のアスピリン81～162 mg/日の永続

的投与。

- 2 アスピリンが禁忌の場合のトラピジル300 mg/日の投与。
- 3 左室、左房内血栓を有する心筋梗塞、重症心不全、左室瘤、発作性および慢性心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例、人工弁の症例に対するワルファリンの併用。

クラスⅡ a

- 1 低用量アスピリン（81 mg/日）とジピリダモール（150mg/日）またはチクロピジン（200 mg/日）との併用。
- 2 閉塞性動脈硬化症または脳梗塞を合併する場合のクロピドグレルの単独投与。
- 3 出血性の合併症のリスクが低いと考えられる場合のアスピリンとPT-INR 2.0～2.5でのワルファリンの併用投与。

クラスⅡ b

- 1 アスピリンが禁忌の場合のチクロピジンの投与。
- 2 アスピリンとクロピドグレルの併用
- 3 アスピリンおよびチクロピジン禁忌例でのシロスタゾール、サルポグレラートの投与。
- 4 アスピリン投与が禁忌あるいは困難である症例におけるPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン投与。

クラスⅢ

- 1 ジピリダモールの単独投与。

3 | カテーテルインターベンション

クラスⅠ

- 1 PCIに際し活性化凝固時間（ACT）250秒以上を目標としたヘパリン（未分画）の静脈内投与。
- 2 禁忌のない症例に対するアスピリン（81～330 mg/日）投与。
- 3 スtent留置例に対するチクロピジンもしくはクロピドグレルの、アスピリンとの併用投与。

ただし副作用（白血球減少、血小板減少、肝障害）に十分注意する。投与期間については海外では出血リスクが高い場合を除き、薬剤溶出性stent留置例では最低12か月間、ベアメタルstent留置例では最低1か月間の併用投与が推奨されているが我が国におけるエビデンスは十分ではない。なおクロピドグレルは2010年3月現在、PCIを前提とした急性冠症候群〔不安定狭心症・非ST上昇型心筋梗塞〕に対してのみ保険適用である。

- 4 ヘパリン起因性血小板減少症の症例に対するアルガトロバン投与。

クラスⅡ b

- 1 スtent留置例に対するワルファリンの、アスピリ

ンとの併用投与。

- 2 スtent留置例に対するシロスタゾールの、アスピリンとの併用投与。
- 3 アスピリンおよびチエノピリジン系抗血小板薬の使用不能例に対するシロスタゾールの投与。

4 | 心不全

クラスⅠ

- 1 虚血性心疾患を有する症例に対するアスピリンの投与。
- 2 心房細動、あるいは血栓塞栓既往のある症例に対するワルファリンの投与。

クラスⅡ a

- 1 虚血性心疾患症例でアスピリン禁忌症例に対する、チクロピジン（クロピドグレル）の投与。
- 2 虚血性心疾患で抗血小板療法禁忌例に対するワルファリン投与。
- 3 心房細動を有するがワルファリン禁忌である場合のアスピリンまたはアスピリン禁忌症例に対するチクロピジン（クロピドグレル）の投与。

クラスⅡ b

- 1 洞調律で血栓塞栓症の既往がなく、非虚血性心不全症例に対する抗血小板療法および抗凝固療法。

5 | 末梢動脈疾患

1 | 慢性末梢動脈疾患

クラスⅠ

- 1 心血管事故発生リスクの低減を目的としたアスピリン81～162 mg/日の投与。
- 2 心不全のない間欠性跛行症例に対するシロスタゾールの投与
- 3 高コレステロール血症を合併する患者における冠動脈事故発生リスクの低減を目的としたイコサペント酸エチルの投与の考慮。

クラスⅡ a

- 1 アスピリン投与禁忌例でのチクロピジン（クロピドグレル）の投与。
- 2 シロスタゾールの投与が困難な間欠性跛行症例に対する血管拡張作用を有する他の抗血小板薬の投与

2 | 血行再建術後

クラスⅠ

1 アスピリン81～162 mg/日の投与による補助療法の継続。

クラス II a

- 1 アスピリン投与禁忌例でのチクロピジン（クロピドグレル）の投与による補助療法。
- 2 ワルファリン投与による抗凝固療法。

3 急性下肢虚血

クラス I

- 1 ヘパリンの投与。
- 2 急性期（発症14日以内）の経カテーテル的血栓溶解療法。

クラス II a

- 1 急性期～亜急性期の血栓溶解療法。

4 重症下肢虚血

クラス II b

- 1 プロスタグランジンE₁あるいはアルプロスタジルの静脈内投与。

6 心房細動

クラス I

1 脳梗塞や出血のリスク評価に基づいた抗凝固療法の実施：

- 1-1 高リスク患者へのPT-INR2.0～3.0でのワルファリン療法。
- 1-2 中等度リスクを2個以上有する患者へのPT-INR2.0～3.0でのワルファリン療法。

クラス II a

- 1 中等度リスクを1個有する患者へのPT-INR2.0～3.0でのワルファリン療法。
- 2 心筋症患者へのPT-INR2.0～3.0でのワルファリン療法。
- 3 リスクとしての評価が一定していない65歳～74歳、女性、もしくは冠動脈疾患、甲状腺中毒患者へのPT-INR2.0～3.0でのワルファリン療法。
- 4 ワルファリン療法の適応がある70歳以上の非弁膜症性心房細動患者でのPT-INR1.6～2.6でのコントロール。
- 5 抗凝固療法の適応に関する定期的再評価。
- 6 心房粗動患者への心房細動に準じた抗凝固療法。

クラス II b

- 1 冠動脈疾患患者に対する経皮的冠動脈形成術や外科的血行再建術の際の抗血小板療法と抗凝固療法の併

用。

- 2 経皮的冠動脈形成術で穿刺部位の出血を避けるための、ワルファリン療法の中断。
- 3 60歳未満の孤立性心房細動患者への抗血栓療法。
- 4 PT-INR2.0～3.0で治療中に虚血性脳血管障害や全身塞栓症を発症した場合の抗血小板薬の追加やPT-INR2.5～3.5でのコントロール。
- 5 ワルファリンを投与できない場合の抗血小板薬の投与。

本ガイドラインでは非弁膜症性心房細動における中等度のリスク評価にCHADS₂スコアを取り入れ（表1）、合計点2点以上のリスクに該当する場合は、ワルファリン療法を薦め、1点の場合は、同療法を考慮、リスクの程度が十分検討されていない5つの項目（心筋症、65～74歳の年齢、女性、冠動脈疾患もしくは甲状腺中毒）に関しては、該当する場合は、同療法を考慮してもよいとした。なお、ここで言う非弁膜症性心房細動とはリウマチ性僧帽弁疾患、人工弁および僧帽弁修復術の既往を有さない心房細動である。

7 心房細動以外の不整脈

1 心房粗動

クラス I

- 1 心房細動合併例に対する抗血栓療法（心房細動に準じて行う）。

クラス II a

- 1 心房粗動のみの例でも、塞栓症リスクに応じた抗血栓療法。
- 2 洞調律化前3週間と後2週間のワルファリン投与。

2 洞不全症候群

クラス I

- 1 心房細動のある症例に対するワルファリンの投与（心房細動に準じて行う）。

クラス III

- 1 心房細動を合併しない例に対する抗凝固療法。

表1 CHADS₂スコアにおけるリスクと配点

うっ血性心不全	1点
高血圧	1点
年齢75歳以上	1点
糖尿病	1点
脳梗塞・一過性脳虚血発作の既往	2点

3 ペースメーカー

クラス III

- 1 心房細動のないペースメーカー植込み例に対する抗凝固療法.

4 各種不整脈に対する高周波カテテルアブレーション

クラス I

- 1 左心系のアブレーション術中のヘパリン投与.
- 2 心房細動根治のための肺静脈へのアブレーションにおける、術中および術後24時間のヘパリン投与、およびその後1～3か月のワルファリン投与.

クラス III

- 1 右心系のアブレーション術後のヘパリン投与.

8 脳梗塞および一過性脳虚血発作（心原性脳塞栓症を除く）

1 発症予防（心疾患や心房細動は他項を参照）

クラス I

- 1 心筋梗塞の既往を有する症例における抗血小板薬の投与.
- 2 心筋梗塞の既往に加えて、心房細動、左室内血栓、もしくは左室機能低下を有する症例におけるPT-INR値2.0～3.0でのワルファリン投与（非弁膜性心房細動で70歳以上はPT-INR値1.6～2.6を目標とする）.

クラス II a

無症候性内頸動脈中等度もしくは高度狭窄を有する症例における血管イベント抑制のための低用量アスピリン投与.

2 脳梗塞および一過性脳虚血発作急性期

クラス I

- 1 発症早期（48時間以内）の脳梗塞症および一過性脳虚血発作例に対するアスピリン162～330 mg/日の経口投与.

クラス II a

- 1 発症48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に対する選択的トロンビン阻害薬アルガトロバンの投与.
- 2 急性期（発症5日以内）脳血栓症（心原性脳塞栓症を除く脳梗塞）に対するオザグレレル160 mg/日の点

滴投与.

クラス II b

- 1 発症48時間以内の脳梗塞に対するヘパリン投与.
- 2 脳梗塞急性期の低分子ヘパリン（保険適用外）、ヘパリンノイド（保険未承認）の投与.
- 3 塩酸サルボクレラート（保険適用外）の投与.

クラス III

- 1 tPA投与後24時間以内の抗血栓薬の投与.

3 脳梗塞および一過性脳虚血発作慢性期

クラス I

- 1 非心原性脳梗塞および一過性脳虚血発作の再発予防を目的としたアスピリン81～162mg/日、クロピドグレル75mg/日（75歳以上、もしくは体重50kg未満では50mg/日）、もしくはシロスタゾール200mg/日の投与.
- 2 頸動脈内膜剥離術前後における抗血小板療法の継続.

クラス II a

- 1 ラクナ梗塞における二次予防目的のシロスタゾールの投与.
- 2 非心原性脳梗塞および一過性脳虚血発作の再発予防を目的としたチクロピジンの投与.

ただし、重篤な肝機能障害、血栓性血小板減少性紫斑病、および白血球減少症などの重篤な合併症に注意が必要である。チエノピリジン系抗血小板薬を開始する場合は、抗血栓効果が同等で安全性の高いクロピドグレルが勧められる。

クラス II b

- 1 非心原性脳梗塞の再発予防を目的とした抗凝固療法.
- 2 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防を目的とした第一選択としてのワルファリン投与.

9 心原性脳塞栓症（一過性脳虚血発作を含む）

クラス I

- 1 心房細動、左室血栓症、急性心筋梗塞を合併した、あるいは人工弁置換術後の心原性脳塞栓症例に対するワルファリン投与.
- 2 卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併した心原性脳塞栓症例に対するワルファリン投与.

- 卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併していない心原性脳塞栓症例に対する抗血小板薬投与。

クラス II b

- 心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換術後などの明らかな心内塞栓源となる病態を有しない心原性脳塞栓症例に対するワルファリン投与。
- 卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併した心原性脳塞栓症例に対する抗血小板薬投与。
- 卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併していない心原性脳塞栓症例に対する抗凝固薬投与。

クラス III

- 感染性心内膜炎を合併した心原性脳塞栓症、および出血性梗塞または大脳半球大梗塞を生じた心原性脳塞栓症に対する発症後早期のヘパリン療法。

心原性脳塞栓症は全脳梗塞の25～35%を占めるが、他の病型より再発率が高く、予後不良の傾向があり、再発予防のための抗血栓療法は極めて重要である。

10 小児領域

1 弁疾患

クラス I

- 弁位にかかわらず、人工弁置換術後は成人と同様のワルファリンによる抗凝固療法。

クラス II a

- 人工弁置換術後のワルファリンとアスピリンの併用。
- Ross手術後約3か月～1年間のワルファリン投与。
- 大動脈弁、僧帽弁位の生体弁置換術後半年以降の症例でのアスピリン投与。

クラス II b

- 年長児までの大動脈弁人工弁置換術後症例におけるワルファリン投与。

2 心房細動、心房粗動

クラス I

- 血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与。
- Fontan術後心房細動を伴い、Fontan回路内に血栓が認められた禁忌のない症例に対する線溶療法。

クラス II b

- Fontan術後の症例に対するワルファリン投与。
- Fontan術後の症例に対するアスピリン投与。

3 Eisenmenger症候群

クラス III

- 治療すべき血栓症、不整脈、心不全あるいは重症感染症を併発していないEisenmenger症例に対する抗凝固・抗血小板療法。

4 スtent留置、経皮的心房中隔欠損孔閉鎖術

クラス II b

- stent留置後のアスピリンあるいはその他の抗血小板薬の投与。
- 経皮的心房中隔欠損孔閉鎖術前後のアスピリンあるいはクロピドグレルの投与。

5 川崎病

クラス I

- 有熱時30～50 mg/kg/日のアスピリン投与。
- 解熱後5～10 mg/kg/日のアスピリン投与。
- 急性期を過ぎた症例での3か月間の5～10 mg/kg/日のアスピリン投与。
- 冠動脈病変の存在する症例に対する5～10 mg/kg/日のアスピリン投与継続。

クラス II a

- 高度狭窄病変および閉塞病変のある病変に対するアスピリンとワルファリンの併用。
- アスピリン禁忌症例に対する急性期のフルピプロフェンの投与。

11 心血管疾患高リスク症例の一次予防

クラス I

- 高リスクの脂質異常症におけるイコサペント酸エチル(EPA)投与の考慮。

クラス II

- 複数の冠危険因子を持つ高齢者に対するアスピリン投与。

クラス III

- 若年者に対するアスピリン投与。

IV 補足

1 出血性合併症への対応

クラス I

- 1 出血性合併症に対する一般の救急処置。
- 2 ワルファリン投与中の出血性合併症の重症度に応じたワルファリン減量または中止（重症度が中等度か重度）と必要に応じたビタミンK投与。
- 3 ヘパリン投与中の出血性合併症の重症度に応じたヘパリン減量や中止、および硫酸プロタミンによる中和。

クラス II a

- 1 早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合の新鮮凍結血漿や乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤の投与。

是正効果は乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤の方がはるかに優れているが、保険適用外である。

- 2 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤（保険適用外）によっては是正されたPT-INRの再上昇を避けるための、乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤とビタミンK併用投与。

クラス II b

- 1 早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合の、遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤（保険適用外）の投与。

2 抜歯や手術時の対応

クラス I

なし

クラス II a

- 1 至適治療域にPT-INRをコントロールした上での、ワルファリン内服継続下での抜歯。
- 2 抗血小板薬の内服継続下での抜歯。
- 3 至適治療域にPT-INRをコントロールした上での、ワルファリン内服継続下での白内障手術。
- 4 抗血小板療法継続下での白内障手術。

クラス II a'

- 1 消化管内視鏡による観察時の抗凝固療法や抗血小板療法の継続（エビデンスレベルC）、生検などの低危

険手技時もポリペクトミーなどの高危険手技時もワルファリンを中止ないし減量しPT-INRを1.5以下に調整（エビデンスレベルC）。低危険手技時の抗血小板薬の休薬期間はアスピリンで3日間、チクロピジンで5日間、両者の併用で7日間、高危険手技時の抗血小板薬休薬期間はアスピリンで7日間、チクロピジンで10～14日間（エビデンスレベルC）。血栓症や塞栓症のリスクの高い症例ではヘパリンによる代替療法を考慮。

- 2 術後出血への対応が容易な場合のワルファリンや抗血小板薬内服継続下での体表の小手術。
- 3 出血性合併症が起こった場合の対応が困難な体表の小手術やペースメーカー植込み術での大手術に準じた対応。
- 4 大手術の術前3～5日までのワルファリン中止と半減期の短いヘパリンによる術前の抗凝固療法への変更。ヘパリン（1.0～2.5万単位/日程度）を静注もしくは皮下注射し、リスクの高い症例では活性化部分トロンボ時間（APTT）が正常対照値の1.5～2.5倍に延長するようにヘパリン投与量を調整する。術前4～6時間からヘパリンを中止するか、手術直前に硫酸プロタミンでヘパリンの効果を中和する。いずれの場合も手術直前にAPTTを確認して手術に臨む。術後は可及的速やかにヘパリンを再開する。病態が安定したらワルファリン療法を再開し、PT-INRが治療域に入ったからヘパリンを中止する。
- 5 大手術の術前7～14日からのアスピリン、チクロピジンおよびクロピドグレルの中止、3日前からのシロスタゾール中止。
その間の血栓症や塞栓症のリスクが高い症例では、脱水の回避、輸液、ヘパリンの投与などを考慮する。
- 6 緊急手術時の出血性合併症時に準じた対応。

クラス III

- 1 抗血栓療法の中断。
抗血栓療法の中断が避けられない場合は、ヘパリン、脱水の回避、輸液などの代替療法を考慮する。

3 妊娠時の抗血栓療法

クラス I

- 1 リスクファクターのない、深部静脈血栓症の既往のある妊娠症例における、出産までの経過観察と産後4～6週間のワルファリン投与。

クラス II b

- 1 リスクファクターを持ち（先天性、後天性の血液異

常など)、深部静脈血栓症の既往のある女性が妊娠した場合の妊娠中から低分子ヘパリンまたは中等度に調節した未分画ヘパリンの予防的投与と、産後4~6週間のワルファリン投与。

- 2 深部静脈血栓症の既往のあるすべての症例における産前・産後の弾性ストッキングの着用。
- 3 長期間のワルファリン療法が必要な患者が妊娠を希望する場合の、ワルファリン療法から用量調節したヘパリン療法に変更しての計画的妊娠。あるいは、妊娠反応の頻回検査による妊娠の早期把握による速やかなワルファリンから用量調節したヘパリン療法

への変更。

4 抗血小板療法と消化管合併症

クラスI

- 1 アスピリン投与を必要とする高リスク症例*では、消化管合併症の予防を検討する。

*高リスク：消化管潰瘍の既往、高齢、アスピリン以外の抗血小板薬、あるいは抗凝固療法を併用する場合、ステロイド、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (non-steroidal anti-inflammatory drug) 投与を必要とする場合。