

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

Guidelines for management of anticoagulant and antiplatelet therapy in cardiovascular disease (JCS 2004)

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

班 長	笠 貫 宏	東京女子医科大学循環器内科	班 員	堀 正 二	大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学
班 員	青 崎 正 彦	国立病院機構横浜医療センター循環器科		山 口 武 典	国立循環器病センター
	池 田 康 夫	慶應義塾大学内科	協 力 員	浅 野 竜 太	榊原記念病院循環器内科
	石 丸 新	東京医科大学第二外科		岩 出 和 徳	国立病院機構横浜医療センター循環器科
	井 上 博	富山医科大学第二内科		上 塚 芳 郎	東京女子医科大学循環器内科
	内 山 真一郎	東京女子医科大学神経内科		坂 本 知 浩	熊本大学循環器内科
	小 川 久 雄	熊本大学循環器病態学		佐 藤 直 樹	日本医科大学第一内科
	川 副 浩 平	岩手医科大学心臓血管外科		田 上 憲次郎	東京女子医科大学循環器内科
	米 田 正 始	京都大学医学研究科心臓血管外科		恒 吉 裕 史	京都大学医学研究科心臓血管外科
	住 吉 徹 哉	榊原記念病院循環器内科		中 居 賢 司	岩手医科大学臨床検査医学講座
	高 野 照 夫	日本医科大学第一内科		花 谷 彰 久	国立循環器病センター臓器移植部
	中 澤 誠	東京女子医科大学循環器小児科		矢 坂 正 弘	国立循環器病センター内科脳血管部門
	中 谷 武 嗣	国立循環器病センター臓器移植部		村 崎 かがり	東京女子医科大学循環器内科
	野々木 宏	国立循環器病センター心臓血管内科			

外部評価委員

上松瀬 勝 男	日本大学駿河台病院	高 本 眞 一	東京大学大学院医学系研究科心臓外科・呼吸器外科
島 田 和 幸	自治医科大学循環器内科	中 川 雅 夫	京都府立医科大学第二内科

目 次

序 文	1 弁膜症
総論 血栓形成と抗血栓薬	2 心臓外科手術
1 血栓形成機序	2-1 人工弁置換術，弁形成術
2 抗血栓薬の作用機序と薬物選択	2-2 冠動脈バイパス術
2-1 抗凝固薬	3 虚血性心疾患
(1) ワルファリン	3-1 不安定狭心症
(2) ヘパリン	3-2 虚血性心疾患慢性期
(3) その他の薬剤による抗凝固療法	3-3 カテーテルインターベンション
2-2 抗血小板薬	4 心不全
(1) 血小板の凝集過程，活性化過程	5 末梢動脈疾患
(2) 抗血小板薬の作用機序と薬物選択	6 心房細動
各疾患における抗凝固・抗血小板療法	7 心房細動以外の不整脈

- 8 脳梗塞
- 9 心原性脳梗塞
- 10 小児領域
- 11 心血管疾患高リスク症例の一次予防
- 補 足
 - 1 出血性合併症への対応
 - 2 抜歯や手術時の対応

- 3 補助循環 [IABP, PCPS (ECMO), VAS]
- 4 妊娠時の抗血栓療法
- 5 PT-INR の抱える問題点

・本邦への導入が期待されている抗凝固・抗血小板薬
 ・主な抗凝固・抗血小板薬の用法, 用量

(無断転載を禁ずる)

序 文

血液は常に流動性を維持し血管内を流れ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も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循環器疾患に関するガイドラインが作成され、その中には各疾患に対する治療法の一つとして抗凝固・抗血小板療法が含まれている。しかし本ガイドラインの目的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である。

血栓症発症の概念は血管壁の性状の変化, 血液成分の変化及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。図 1 は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したものである。ヘパリン, ワルファリン, アスピリンの歴史は古い, 1980 年代以降 GP IIb/IIIa 拮抗薬, 選択的抗トロンビン薬などの開発が急速にすすめられている。一方では人種差の問題が指摘されているが, 本邦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は極めて少ない。更に図 1 に示す如くわが国における循環器疾患に対する抗凝固・抗血小板薬の開発が欧米に比して遅れている。従って本ガイドラインの作成は極めて困難であり大きな限界があると考えられる。

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。

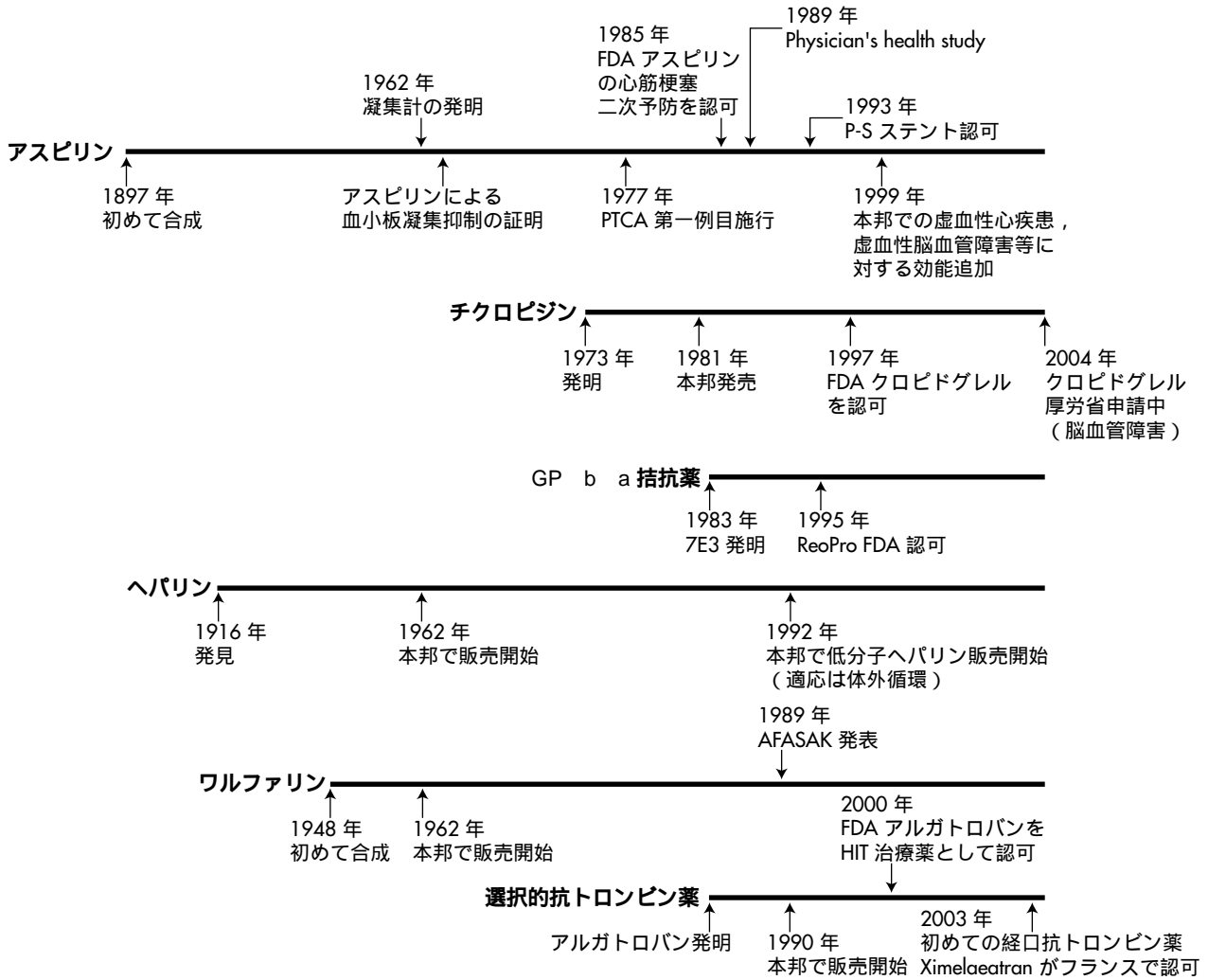
1. 抗血栓療法において病態生理学的薬剤選択の考え方を導入する。抗不整脈薬については 1990 年代 Sicilian Gambit により不整脈の発症機序と各薬剤の作用機序からその受攻因子と標的因子を考え薬剤を選択するという病態生理学的薬剤選択という概念が提唱され普及しつつある。その考え方を血栓形成に対する抗血栓療法に導入し, 従来のフィブリン血栓に対する抗凝固薬そして血小板血栓に対する抗血小板薬という選択から, 最新の血栓形成の考え方を基盤とした各薬剤の病態生理学的薬剤選択への転換を試みたが, 今後更なる展開を期待したい。

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, IIa, IIb, III)にならない分類する。ガイドラインはエビデンスに基づく基準作成であり, エビデンスとは臨床研究データに裏付けされている科学的根拠・証拠であり, 直感, 経験ではない。わが国における抗血栓療法に関するエビデンスは極めて少ないため, 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, 更に日本における情報を収集し, それらをエキスパートの経験と意見に基づきクラス分類を行う。ACC/AHA ガイドラインに基づき, 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)に分類されている。また, 活動性の出血の存在, 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 IIb であるが, これらについて特別な理由がないかぎり, 各ガイドラインに記載していない。

3. 日本の専門家のコンセンサスを可能な限り反映する。日本において存在するエビデンスはACC/AHAガイドラインによるレベルでは B の一部, カナダ医師会のレベルではレベル 4 以下のものが殆んどである。本邦では無作為割り付け試験としては JAMIS¹⁾, JAMIC-M²⁾,



図1



JAST³⁾の報告が見られるのみである。そのため一部の疾患では専門家へのアンケート調査を実施し、実態の調査と分析を行ない、それを基にして日本の専門家のコンセンサスをガイドラインに反映している。我々は一方ではそれ故に生じる限界を十分に認識しなければならない。そして今後わが国のエビデンスを明らかにするために如何なるコホート研究が必要かを明確にし、コホート研究を実現しその結果に基づく仮説を立てそれを検証するための無作為割付け試験をデザインし実践することが求められる。そして近未来にその結果を次の改訂へと反映していくことが必要であろう。

4. 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という考え方を導入する。今回は、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。しかし日本人のハイリスク症例での冠動脈疾患発症頻度は欧米に比較して極めて低い。また出血、胃潰瘍など

の副作用の頻度も明らかでない。そのため risk/benefit を論じるデータが不十分であり、更に胃潰瘍の予防薬の使用等を含めた cost/benefit を考慮すると現時点での評価には限界があると考えられる。今回は久山町、J-LIT⁴⁾のデータを基にアスピリンの一次予防効果の意義を認識する意味で、クラスと分類したが、今後、重要な課題として取り組んでいくことが必要であろう。

5. 凝固能、線容系、血小板機能に関する人種差が明らかでない。また各々の薬剤の薬物動態、薬力学、副作用の人種差も明らかでない。ワルファリン代謝に関係する CYP2C9 の遺伝子多型が報告されているに過ぎない。我々は臨床現場で長期臥床による下肢静脈血栓やワルファリンへの反応などから人種差が大きいことを実感しているが、その実態と機序は明らかでない。例えばワルファリンのコントロール時の至適 PT-INR は日本では欧米に比べて低いと考えられている。しかしそれ

を検証したエビデンスは乏しく、米国のエビデンスを参考として作成されたこれまでの本学会ガイドラインとの整合性を優先した。また日本人におけるアスピリンジレンマ、アスピリンレジスタンス、胃潰瘍、出血などについても今後の解明を待たねばならない。血栓形成における人種差の解明は今後の重大な課題であろう。

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 の抱える問題点）については補足として取り上げた。その中でランダム化試験が不可能な妊娠時および補助循環時の抗血栓療法に関しては分類をせず記載するにとどめる。
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か販売されていても循環器疾患への保険適応が認められていない場合が少なくない。抗血小板薬としてはアスピリンでさえ冠動脈疾患や不整脈に対して保険適応が認められたのは1999年であり、心房細動へは保険適応は認められていない。Stent 術後のチクロピジン は2004年のDrug Eluting Stent の導入に当たり保険適応が認められた。しかし副作用の多いチクロピジンに変わるクロピドグレルが薬事承認が得られていないのは先進国では日本のみである。また血栓形成の final common pathway に作用し、欧米ではPCI時に不可欠の薬剤とされているGP IIb/IIIa拮抗薬は日本では薬事承認される予定さえない。循環器疾患への抗凝固薬では低分子ヘパリンは体外循環、本邦で開発された世界初の静注用トロンビン阻害薬であるアルガトロバンは慢性動脈閉塞症、脳血栓症に保険適応が認められているに過ぎない。更に経口投与が可能な唯一の直接トロンビン阻害薬であるキシメガトランは未承認であり、ワルファリン以外の初めての経口薬として期待は大きい。このような状況は循環器疾患における血栓症に苦しむ患者に大きな不利益をもたらすものであり、早急に解決をはかることが必要であろう。

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本人のエビデンスが不十分で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。近未来において日本人の高レベルのエビデンスと経験に基づくガイドラインの改訂を期待するものである。

総論 血栓形成と抗血栓薬

1 血栓形成機序

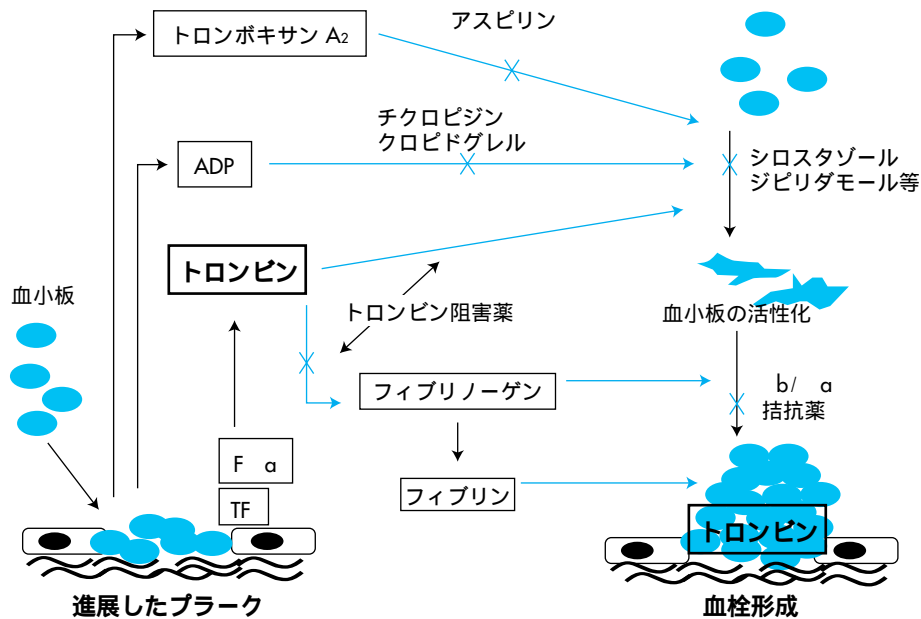
Rudolf C Virchow は19世紀における偉大な病理学者であり、多くの優れた業績を残したが、“The concept of Cellular Pathology”の論文はVirchow Triad と呼ばれる血栓症発症の三大要因の重要性を初めて記載したものととして現在も高く評価されている。即ち、血管壁の性状の変化、血液成分の変化、血流の変化が互いに密接に影響を与えあい、血栓症を発症するという概念であり、分子生物学、細胞生物学の進歩した現代においても確固たる地位を築いている。

血液は通常、流動性を維持し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、閉塞する原因が何処にあるのかを考えた時、血栓症は多くの場合、閉塞した血管そのものに問題があり、血栓が形成されたと考えられる。このような場合は動脈内の早い血流内で血栓が形成されることとなる。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鬱滞によって血栓が形成され、それらが脳血管、肺動脈に流れてゆくことにより発症する。このような血栓は血流が鬱滞した場所で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い血栓は大きく成長し、塞栓症を発生させるのである。

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。各々の状態を評価する検査法が確立してゆくにつれ、血液凝固によるフィブリン血栓と血小板による血小板血栓という概念が広まった。また、近年多くの大規模試験の結果から、動脈硬化を基盤として発症する心筋梗塞、脳梗塞などにはアスピリンを中心とした抗血小板療法が、深部静脈血栓症、

図2 Harker L and Mann KG Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Second Edition, Lipincott-Raven, Philadelphia, 1998 P5 を改変



肺塞栓症心房細動による血栓塞栓症などにはワルファリンを中心とした抗凝固療法が有効であるとの EBM もそろい、血液の凝固はこれら抗血小板療法の有効な血小板血栓と抗凝固療法の有効なフィブリン血栓との2つに大別されるという考え方も広まった。しかし、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。その中心となるものがトロンビンである(図1)。抗血小板療法が有効である冠動脈疾患でもトロンビンは重大な役割を負っている。

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(TF)を過剰に発現して、強大なTFのプールをもたらす。いったんプラークが破綻しTFが循環血液に曝露されると、血液中の凝固第因子と作用してTF- α 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。

プラークの破綻により速やかにトロンビンが形成される。トロンビンが形成されても循環血中には抗トロンビン作用を有する生理的抗凝固因子が存在し、ある程度までは拮抗してトロンビンを不活化するが、急性冠症候群では局所的に大量のトロンビンが産生されるので生理的抗トロンビン性物質では処理し得ないで、局所で血栓が形成される。

一般にはトロンビンは凝固系の中での作用が注目されるが、このように冠動脈疾患においてはむしろ血小板凝集惹起物質として一義的な重要性を有する。生理的な

血小板凝集惹起物質は多数知られているが、冠動脈の血栓形成においてはトロンビンがもっとも重要な血小板凝集惹起物質である。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ビン受容体が発現している。トロンビンは血小板を活性化させ、ADP とトロンボキサン A_2 を介し、更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。

血栓症による血栓形成も塞栓症における血栓形成も、トロンビンが生成され、フィブリンが生成され、また血小板が活性化することによりおこるものである。

血栓形成には、いずれの場合においても、血小板の活性化と凝固過程の活性化の両方が必要である。しかし、どちらが主の役割を果たすのかは、各々の病態により異なっており、より適切な治療には、どの様な問題によりこれら、血小板、凝固過程の活性化が引き起こされたのかを分析することが重要である。

2 抗血栓薬の作用機序と薬物選択

2-1 抗凝固薬

(1) ワルファリン

1) ワルファリンの作用機序

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^{5,6)}。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、肝臓ではこれら二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、食事及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。

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使用されることが多いのがプロトロンビン時間の測定である。プロトロンビン時間は、 PT 、 APTT 、 INR の 4 つのビタミン K 依存性凝固因子のうち、 PT 、 APTT 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 INR 値である。本邦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 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 でのモニタリングが広く行われるようになると思われる。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く行われていた。その理由は、その強度で十分な効果を得ていた、あるいは同等の強度での出血事故の頻度が日本人に高い印象があり、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。最近になりワルファリン代謝、特に抗凝固効果を発揮する、ワルファリン S 体代謝に関係する CYP2C9 の遺伝子多型がワルファリン投与中の出血事故に関与すると報告された⁷⁾。ワルファリン代謝に関する遺伝子レベルでの検討が進んでおり、本邦での SNP の報告も行われており⁸⁾ 人種間での効果の差について説明が進んでいる。

(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⁹⁾。ヘパリンはアンチトロンビン (AT) と結合することにより Xa, VIIa, XIa, IX 因子を不活化させ、抗凝固効果を発揮する¹⁰⁾。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 との結合に必要な場所である。AT 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¹¹⁻¹³⁾。また、凝固過程のうちヘパリンは、トロンビンによる 因子、因子の活性化を阻害する¹⁴⁻¹⁶⁾。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 の両方にトロンビンが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 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、18 糖以上のヘパリンがトロンビンを阻害することができ、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¹⁷⁻²⁰⁾。

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 と結合する部分が約 1/3 であること、また、ヘパリンは高分子のものの方がクリアランスが速く、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 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を知っておくべきである。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。

4) ヘパリン起因性血小板減少症

ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) は、ヘパリンの重大な副作用である。

HIT は Ⅰ型と Ⅱ型に分類される。HIT の Ⅰ型は、非免疫機序で発生し、ヘパリン投与 2~3 日後に 10~30% の血小板減少がみられるが、臨床症状や血栓の合併はみられない。Ⅱ型の発生機序は、ヘパリン自体の物理生物学的特性による一過性の血小板減少で、ヘパリンを中止することなく、血小板数は自然に回復する。しかし、ヘパリン依存性の自己抗体が出現する Ⅱ型の HIT の特徴は、ヘパリン投与 5~14 日後 (平均 10 日位) に発症し、ヘパリンを継続する限り血小板減少は進行する。血小板減

少に伴い、出血ではなく動静脈血栓を合併する。HIT では、血小板の活性化とトロンビン産生の増加が見られ、プロトロンビンフラグメント F1+2、トロンビン・アンチトロンビン複合体、D-dimer などの分子マーカーが増加する。血小板減少症はヘパリン・抗体複合体が血小板膜表面の Fc 受容体に結合するために発生する。血小板顆粒から放出される血小板第 4 因子が、強力にヘパリンと結合し、ヘパリンを血小板上および内皮細胞表面に固定、さらに、血小板第 4 因子ヘパリン複合体は主要な抗原となる。Ⅱ型の HIT の診断には、このような凝固亢進状態の確認の他に、ヘパリン惹起血小板凝集能、ヘパリン依存性抗体の測定を行うことによって行う。

治療は直ちにヘパリンを中止し、ヘパリン以外の抗トロンビン薬の投与を行う。欧米ではヒルジシ、アルガトロバンが使用されているが、本邦で使用可能な抗トロンビン薬はアルガトロバンのみである。現在日本医師会治療促進センターにより、医師主導型治験として HIT 治療薬として、アルガトロバンの有用性の検討が進められている。

(3) その他の薬剤による抗凝固療法

本邦の循環器領域では、経静脈的に使用する未分画ヘパリン、経口薬としてのワルファリンしか抗凝固療法の選択肢のない状態が続いていた。これらの薬物はいずれも前述のとおり抗凝固効果を発揮し、抗血栓効果を有する。しかし、いずれの薬物も問題点がある。即ち、投与量と薬効の関係に大きな個体差があることである。このため、薬効のモニタリングを行わなくては安全かつ十分な効果を上げることができなかった。このため、本邦では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。その他に抗 Xa 薬などの特異的凝固因子阻害薬も各国で複数開発され臨床評価の結果が待たれている。最近、経口抗トロンビン薬であるキシメガラトランが開発された。キシメガラトランは、一日 2 回の内服で、抗凝固効果を発揮し、本邦からも 22 施設 217 人が参加した、SPORTIF III (stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation III) では、ワルファリンと比較検討したところ、モニタリングを施行しなくても安全かつ確実な抗凝固効果が得られるとされている²¹⁾。今後、新たな経口抗凝固薬として適応が拡大することが期待されている。

2-2 抗血小板薬

急性冠動脈症候群 (ACS) などの動脈硬化における血栓性疾患の基本病態は、プラークが破綻し、その上に血

血小板凝集塊を主成分とする血栓が形成され、血管内腔を狭窄/閉塞することである。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期待される²²⁾。本章ではまず血小板の凝集の過程(活性化過程)を4段階に分けて略述し、次いで抗血小板薬を各々の段階を阻害する薬物として述べ臨床効果をも解説する。

(1) 血小板の凝集過程, 活性化過程

循環血中の血小板は、非活性化状態であり、仮に接触しても凝集(血小板相互の粘着)は生じない。血小板が凝集に至るには適当なアゴニストによる刺激を受けて、引き続き生じる活性化過程を経ねばならない。ACSの血栓形成ではトロンビンによる血小板凝集が基本的病態であるので、これを例にとって血小板の活性化過程を4段階に簡略化して説明する。

1) 受容体段階

血小板が適当な刺激(アゴニスト)をその受容体で受けとる段階である。

(a) アゴニスト(トロンビン)の発生

プラークが破綻すると、別章にて前述したように、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²³⁾、ACS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もっとも重要である^{23, 24)}。

(b) アゴニストと受容体の反応

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(PAR, 前述²⁴⁾)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(42番目のアミノ酸から始まるSFLLRN---)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²³⁾。

チエノピリジン誘導体チクロピジンとクロピドグレル²⁵⁾は血小板膜上のADP受容体群の一つであるP2Y₁₂を特異的に阻害する。そこで動脈硬化性病変においてトロンビンと同様にADPも重要なアゴニストとして働いているとの推測がされうるが、そうではない。トロンビン凝集においても、その活性化過程の第3段階で細胞内の濃染顆粒に貯蔵されていたADPが分泌される。このADPがそれ自体あるいは他の血小板を刺激して次々に

活性化させ、活性化情報が伝達かつ増幅されていく。この分泌された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(図2)。ADPは血小板活性化第3段階の分泌反応の結果で出現するアゴニストであり、第1段階の病巣から出現するものではないのである。

2) 細胞内刺激伝達の段階

トロンビン受容体とGTP蛋白との複合体から発せられたsignalingは、おそらくは複数の細胞内シグナルに変換され、複数の刺激伝達経路を介して、最終的に細胞機能遂行を担う細胞作業装置(cell machinery)すなわち膜糖蛋白GP b/ aなどにまで伝達される。

この段階での細胞内情報としてはphospholipase-C(PL-C)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cyclo-oxygenase-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、等々のsignalingの形で伝達されると考えられる。アスピリンはCox-1の阻害薬としてよく知られている。

この細胞内伝達の経路は現在もお不明の点が多い。おそらくはアゴニストの多くに共通した経路と各アゴニストに特異的な経路とが複雑に絡み合っているこの細胞内刺激伝達系が成り立っていると考えられる。血液細胞の刺激伝達系は多様性と重複性に富むと言われるが、血小板の場合もその例にもれない²²⁾。この第2段階では、1個の血小板の中での刺激伝達のみでなく、例えばTXA₂(分泌されたADPも同じであるが)は細胞外へも遊離して隣接の別の(非活性の)血小板をも刺激して活性化を起させるわけで、刺激の伝達のみならず増幅も行われる。

特記すべきことは、この伝達の際に細胞内のcyclic AMP(cAMP)が濃度依存性これらのsignalingの伝達を抑制していることで、このために細胞内cAMPを増大させる(あるいはcAMPの減少を阻止する)薬物は抗血小板薬として関心を持たれている。

3) 細胞反応の段階

刺激伝達系の複雑なsignalingを受けとった細胞作業装置が、以下のようにいくつかの細胞反応(細胞が外に対してみせる応答)を生じる。

(a) 凝集と血小板膜糖蛋白 GP b/ a (インテグリン b 3)

血小板表面には、アゴニストの受容体のみならず接着性蛋白に対する受容体も多数発現されている。後者の中でもっとも多数のコピー数(1個の血小板あたり5~8万ペア)を有するのがフィブリノゲンに対する受容体の糖蛋白 GP b/ a である。本蛋白は当初 Phillips らにより GP b/ a と命名されたが、後に生体内に広く存在する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なものとして知られるに至った。

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 b/ 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²²⁾。ところが血小板が活性化され情報が細胞内を駆け巡って GP b/ a に伝わると(インテグリンに対するかかる情報伝達を inside-out signaling と特別に呼ぶ。つまり膜表面にあるインテグリンの機能は細胞の内側からの情報で巧妙にコントロールされている)、そ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して、フィブリノゲンへの親和性が劇的に増大する²⁶⁾。

フィブリノゲンは(A鎖B鎖鎖)の2量体分子であるが、凝集時にはこの分子の半分が1個の血小板の GP b/ a に結合し、別の半分が隣接する別の血小板の GP b/ a に結合する。フィブリノゲン A 鎖の RGD ペプチドが GP a の MIDAS モチーフに結合し、同じくフィブリノゲンの鎖の C 側最末端の 12 個のアミノ酸からなるペプチド(H12 ペプチド)が GP b の N 末端から 2 番目の Ca 結合部位に結合すると考えられる²²⁾。かくして結合したフィブリノゲンがいわば糊(ペースト)となって血小板相互がくっ付き合うことになる。これが血小板凝集である。実はかかる分子レベルの結合様式の知識がもとになっていわゆる低分子 GP b/ a 阻害薬が開発されてきた。

トロンピンは他方ではフィブリノゲンをフィブリンへ変換し血小板凝集塊の中や表面でフィブリンのネットワークを形成して血小板凝集塊をより強固にする。フィブリンに結合したトロンピンはアンチトロンピン/ヘパリン複合体によって不活性化されず、凝集塊の拡大の一因にもなり、さらに分裂血栓の際にも生体に不利に働くことは前述した。

(b) 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・顆粒などの分泌顆粒から分泌反応が生じる。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なわれることは前述した。

血小板の活性化の第3段階としては他にもいくつかがあるが、紙面の都合で項目のみ列挙すると、(3)血小板の変形反応(粘着/伸展反応)、(4)血小板膜脂質2重層の変化(凝固の促進)、(5)血餅収縮、なども血小板の細胞反応であるが、血管の閉塞をひき起こす space-occupying の血栓はもちろん血小板の凝集塊が主要な成分である。凝集の阻害がもっとも有効かつ重要であるから、凝集阻害薬が抗血小板薬と呼ばれる。

4) 血小板 GP b/ a の outside-in signaling の段階

隣接する活性化血小板の各々の表面の GP b/ a の間にフィブリノゲンが接着して凝集が生じるが、他方ではこの凝集の情報が outside-in signaling として細胞内に伝えられるのが血小板の活性化過程の第4段階である。例えば ADP 刺激の場合には、前述とは異なり分泌反応は第3段階ではなく、第4段階で起るとされる。これまでこの段階はややもすれば等閑に付されがちであったが、最近凝集阻害薬として低分子 GP b/ a 阻害薬を使用すると、予想に反してこの outside-in signaling を発動して血小板をむしろ活性化させるおそれと考えられるに至って、にわかに注目されるようになった²⁷⁾(後述)。

5) 血小板活性化過程の阻害と抗血小板薬

ACS などにおいては、前項のように血小板の活性化過程が1) 2) 3) 4)と進行し、この第3段階で血小板凝集が起こり、その凝集塊が主体となって血管腔内で space-occupying の血栓を形成し、管腔の狭窄/閉塞をもたらす。これらのいずれの段階においてもある薬物によって反応を減弱させ得れば、それ以降の反応も同様に減弱されて、血栓形成を減弱させる作用が期待される。

(2) 抗血小板薬の作用機序と薬物選択

1) 受容体レベルでの阻害

(a) トロンピンの阻害

活性化の第1段階の阻害として、まず最も重要なアゴニストであるトロンピンの阻害薬を取り上げる。トロンピンに対する生理的な抗トロンピン作用を有する血液蛋白はアンチトロンピン(AT)であるが、それ自体の作用は極めて弱く、ヘパリンがATと結合するとその立体構造が変化して、ATとトロンピン(の活性中心)との反応が飛躍的に増大し、トロンピンの酵素活性が阻害されて抗トロンピン作用が発揮される。不安定狭心症の治療では、アスピリン単独に比較してアスピリン+ヘ

パリンの治療群では、死亡と心筋梗塞を臨床転帰とした場合では 33 % の減少を示すとのメタ解析の報告もある²⁸⁾。現在ではヘパリンはアスピリンと並んで、すでに臨床的には ACS の内科的薬物療法としても、また経皮的冠動脈インターベンション (PCI) における付加的な治療としても、必須の薬物とされる。しかしこのヘパリン + AT もフィブリンに結合したトロンビン (血小板凝集塊の中にも存在する) を不活性化することはできないので、特に急性期の治療上の難点とされてきた。

ワルファリンもトロンビン生成を減少させるので、ブランク破綻部における血小板凝集の阻害作用を有し、慢性安定狭心症の治療、心筋梗塞後の二次予防などでは効果を認められている²⁹⁾。

最近トロンビンの直接的な阻害薬 (DTI)、特に経口投与可能なキシメラガトランが脚光を浴びている³⁰⁾。ワルファリンとは異なり、本剤はモニターのための凝固テストを要しないという大きな利点を有する。他の薬物や食物との相互作用がなく、長期間にわたって一定の抗凝固作用が維持しうることも安全性が高い。また本剤はフィブリンに結合したトロンビンをも不活性化しうる点で、ヘパリンに優る利点を有する。これまでの臨床治験は静脈性血栓性疾患を中心に行われ優れた成績が報告されてきた³⁰⁻³³⁾。ACS などへの治験も 2003 年 9 月になってようやく Phase 段階の ESTEEM (efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with recent myocardial damage) で、心筋梗塞の後の臨床転帰に有益性を示したと報告された³⁴⁾。

(b) 受容体レベルの阻害

トロンビン受容体 (PAR) 自体への阻害薬は臨床治験にまでは至っていない。

チエノピリジン系化合物 (チクロピジンとクロピドグレル) は ADP 受容体 (P2Y₁₂) の阻害薬と考えられている。アスピリンに次ぐ抗血小板薬として広く用いられている抗血小板薬である。本邦では現在チクロピジンのみが使用可能である。

チクロピジンとアスピリンの併用は経皮的冠動脈内ステント留置術における付加的治療としてその有効な臨床的効果は確認され多用されているが、効果の発現が遅いという重要な限界もある²⁵⁾。臨床試験の meta-analysis では血栓性疾患の患者の二次予防ではアスピリンよりも良好な成績であったものもある³⁵⁾。チクロピジンについては、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、無顆粒球症、および重篤な肝障害という重大な副作用が発現することが知られている。投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 1 回 2 週間分を処方する。本剤による重大な副作用を回避

するため、定期的な血液検査を実施する必要がある。チクロピジン関連血栓性血小板減少性紫斑病の発症率は、投与患者 1,600 ~ 5,000 人当たり 1 人と推定されているが、クロピドグレル関連血栓性血小板減少性紫斑病については、第 相臨床試験およびコホート研究においてクロピドグレルの治療を受けて慎重にモニターされた 20,000 例の患者では 1 例も観察されなかった³⁶⁾。チクロピジンの使用には、血栓性血小板減少性紫斑病および他の有害作用との関連が認められているために 欧米では、チクロピジンからクロピドグレルへの切り替えが進んでいる。しかし、血栓性血小板減少性紫斑病は、クロピドグレルでもチクロピジンよりも頻度は格段に減少したが、発症する可能性があり³⁶⁾、治療開始後 2 週間以内に発症することが多い。クロピドグレルはチクロピジンに比べ副作用の発現が少なく、期待されているが、本邦では未認可である。

その他の受容体阻害薬として、セロトニン受容体、トロンボキサン A₂ に対する拮抗薬がある。本邦で開発された 5HT₂ 受容体拮抗薬、塩酸サルボグレラートはセロトニン受容体拮抗薬である。本邦では慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷間などの虚血症状の改善に適応を有している。トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬としてはアゴニスト活性を持たない薬剤が開発されているが、現時点では抗アレルギー薬として認可されている。

2) 血小板のシグナル伝達の阻害

血小板凝集の第 2 段階では、シグナル伝達系が多様な経路であることを反映して多様な阻害方法が理論的には存在しうる。しかしながら臨床的応用に耐えてきた薬物はアスピリンのみである。

(a) アスピリン

(i) 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 年以上を経てさらに、約 50 年前に抗血栓作用をも示唆され始めた。現在では抗血小板薬の中ではアスピリンの費用対効果ももっとも安価で 100 年以上の試験に耐えてきた薬剤である³⁵⁾。

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 cyclo-oxygenase-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³⁷⁾。作用は急速であるので、ACS 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 をも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ピ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一つに過ぎない。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。

(ii) アスピリンの臨床効果

ISIS-2 (the second international study of infarct survival) の成績（1988 年）が発表され、アメリカ心臓病協会（AHA）はアスピリン（162 mg/日）の有用性を認識した^{38）}。最近の meta-analysis 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% 下げるといったものであった^{35）}。

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。後述の GP IIb/IIIa 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。

(iii) アスピリンの用量に関する問題

通常量はいわゆる中等量の 75～325 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）によってその産生も阻害され血小板凝集の抑制がなくなるとされて、かつてはアスピリンの低用量（75 mg 以下/日）が薦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 meta-analysis の成績^{35）}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。

(iv) 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る。ハイリスク患者を対象とした大規模治療試験で、アスピリン服用にもかかわらず服用者の 10～20% が ACS、脳卒中などの血管性イベントを再発するが、彼らは漠然とアスピリン抵抗者であるとされた。

Eikelboom ら^{39）}は本抵抗性を「通常量のアスピリンによる TXB₂ 産生の抑制の欠如」と定義した。彼等はアスピリン抵抗性を示すハイリスクの患者群では、心臓血管疾患の再発の危険が高いことを示した。他方 Gum らは 325 mg のアスピリンを 7 日以上服用したにもかかわらずあるレベルの凝集能の低下を示さなかった者を本抵抗性と定義して、アスピリン服用者を長期追跡すると、本抵抗性の患者に血管性イベントが有意に多数出現したという^{40）}。このような症例ではアスピリンとは異なる作用機序を持つ別の抗血小板薬（例えば、ticlopidine）を併用することを検討することとなる。

COX-1 はアスピリンの 80～325 mg/日で阻害されるが、COX-2 の阻害には 500 mg 以上/日が必要とされたり、あるいは *in vitro* の成績では COX-2 を阻害するアスピリンの濃度は、COX-1 のその濃度の 170 倍を要するとされるので、アスピリン抵抗性は単球/マクロファージや血管内皮細胞が COX-2 を介して産生する TXA₂ によって起されている可能性がある。COX-2 は炎症性疾患の場合には 10～20 倍にも産生が増加するが、プラークの形成にも炎症性の側面があることを考慮すると、プラークが重症であればあるほど、COX-2 を介する TXA₂ 産生が増大している可能性がある。血小板 COX-1 は低用量（50～80 mg/日）のアスピリンの数日間の服用でほぼ完全に阻害されるが、血小板以外の細胞（単球と内皮細胞）が COX-2 を介して TXA₂ を産生したり、あるいは中間生成物の PGH₂ などを細胞外へ出し、それを取り込んだ血小板が COX-1 より下流の酵素系（それらはアスピリンにより阻害されない）によって TXA₂ を産生しうると予想される。この場合はアスピリン服用によっても TXA₂ 産生は減少しない、つまりアスピリン抵抗性と考えられる^{39, 40）}。

(b) アスピリン以外の刺激伝達系の阻害薬

抗血小板薬としてもっとも早くから試みら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 meta-analysis では本剤自体の臨床的效果は否定されている^{35）}。

その他に、本邦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が、今後その他の循環器領域での適応の拡大が期待される薬剤である。

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。ペラプロストは本邦で開発されたプロスタグランジン I₂ 類似物質である。

アスピリン以外にトロンボキサン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。トロンボキサンの合成酵素選択的阻害薬として、これもやはり本邦で開発された薬剤である。循環器領域での適応はないが、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。

3) 血小板 GP b/ a (インテグリン b3) の阻害

(a) GP b/ a 阻害薬の基本的な作用点

血小板の凝集を惹起する生理的なアゴニストは、トロンビンの他に、ADP、コラーゲン、アドレナリン、TXA₂、セロトニン、等々多数あり、それらに対応する受容体も解明されている。これらのアゴニストによって発動された細胞内刺激伝達の段階は複雑多岐で必ずしも十分には解明されていない。しかしながらアゴニスト/受容体また、細胞内伝達経路の如何にかかわらず、最終の細胞反応(第3段階)としての凝集の担い手は GP b/ a のみである。そこでこのインテグリンを(凝集の) common final pathway (最終共通経路)と呼ぶ場合が多い。凝集を阻害するにはこの最終経路を抑制するのが最も効率的である。かかる思想のもとに GP b/ a 側のフィブリノゲン結合部位を予め占拠してその結合を阻害し、凝集を阻止して、以って血栓の形成/拡大を阻止しようとするのが、GP b/ a 阻害薬である。

(b) GP b/ a 阻害薬の適応

本剤の適応は現在三つとされる⁴¹⁾。第1番は草創期からの ACS に対する PCI を施行する際に付加的 (adjunctive) 治療法として本剤を用いて開通性と臨床転帰の向上を目指すということであった。第2番の適応は ACS における内科的 (保存的) 薬物療法として (それ以外に PCI などを当初は予定しないで) 本剤を用いて、治療効果を期待するものである。第3番はもっとも遅れた領域であるが、ST-elevation を伴う心筋梗塞に対しては再灌流療法 (線溶療法が最も多い) がもっとも多く、これには通常アスピリンとヘパリンを併用するのが普通であるが、これらに加えて GP b/ a 阻害薬を用いる試みである。しかしこの適応症への応用はなお少なく本稿では触れない。なおここで紹介する GP b/ a 阻害薬は日本ではいずれもなお未認可である。いくつかの GP b/ a 阻害薬が本邦でも臨床試験されているはずである。早い結論が待たれる。

(c) GP b/ a 阻害薬の種類と特徴^{22, 42-46)}

本阻害薬のうちアブシキシマブ (ReoPro) が約 48 kDa の分子量を有するが、それ以外の GP b/ a 阻害薬ははるかに小さい分子量であるので、一括して低分子阻害薬と呼ぶ。その非経口薬には環状 peptide 性としてエピチフィパチド (Integrilin)、非 peptide 性としてチロフィバン (Aggrastat) があり、これらの三者が代表的である。

GP b/ a 受容体の低分子阻害薬にはアブシキシマブと比較していくつかの特徴がある。まずアブシキシマブが GP b/ a のみではなくインテグリン v 3 (内皮細胞に存在)にもまたインテグリン M 2 (Mac-1、白血球に存在)へも結合しうるのである。これらのために何らかの悪影響も予想される (実際はこれまで確認のある報告はなく、むしろ臨床的な有益性を示唆する報告はある)。他方低分子阻害薬はいずれも GP b/ a に対して、きわめて特異性が高いと言われる。

低分子阻害薬は競合的 (濃度依存性) に結合するので、仮に出血が生じた時には投与を中止すれば速やかに血小板機能は回復することが期待される。アブシキシマブは抗原抗体反応に基づく結合であるので、投与中止しても血小板機能の回復にはアスピリンの中止の際と同様に) 新生の血小板が全体の血小板の数 % 以上になるまでを待たねばならず、それには数日以上を要する。

これらの低分子阻害薬は原則として抗原性がなく抗体産生のおそれはきわめて低いと考えられる。アブシキシマブは約 6 % の服用者に抗体の産生が認められ、二回目の投与は困難となる可能性がある⁴⁵⁾。

低分子阻害薬は GP b/ a に結合して、たしかに凝集阻害的に作用するが、一方では前述したように outside-in signaling を起して血小板を活性化する方向にも作用しうる。

さらに経口投与のものはその分きわめて便利であることはいまでもない。二次予防の際にも半年あるいは年余にわたる投与も可能になるのみならず一次予防にも使用可能となる可能性がある⁴⁵⁾。このように低分子阻害薬には利点が多いが、実地臨床の上からはアブシキシマブがまず最初に市場に現われ、より多くの大規模試験報告が相次いでいる。特に 1999 年初頭の米国での冠動脈インターベンションの約 45 % でアブシキシマブが使用されている⁴⁶⁾。

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きわめて低



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きわ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。

その後本邦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トロンボキサン A₂ 産生を抑制し血小板凝集を抑制するのではないかと考えられている。本邦では、閉塞性動脈硬化症高脂血症に対し適応を有している。

血清脂質効果作用も有しており、今後循環器領域での適応の拡大が期待される薬剤である。現在高脂血症症例を対象に、心血管事故予防について検討する JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) が進行しており結果が期待されている。

その他に、トラピジルがあるが、これはトロンボキサン A₂ の合成及び作用を抑制し、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薬剤であると考えられている。古くからある薬剤であり、本邦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、本邦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²⁾。また同様に、本邦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¹⁾。

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、血栓塞栓症を再発した症例に対し高用量でのワルファリン投与。

クラス b

1 重症僧帽弁狭窄症例で、左房径の拡大している症例に対するワルファリン投与。

クラス

1 すべての僧帽弁狭窄症例に対するワルファリン投与。

僧帽弁閉鎖不全症と僧帽弁逸脱症

クラス

1 TIA の既往のある僧帽弁逸脱症例に対するアスピリン 75~150 mg/日の投与。

2 僧帽弁閉鎖不全症が存在し、心房細動あるいは心不全のある、65 歳以上の症例に対する低用量でのワルファリン投与。

3 脳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 a

1 アスピリン投与下でも TIA の見られた僧帽弁閉鎖不全症例に対する低用量でのワルファリン投与。

2 脳塞栓症の既往があるが、ワルファリンが禁忌である症例に対するアスピリン投与。

各疾患における抗凝固・抗血小板療法

1 弁膜症

僧帽弁狭窄症

クラス

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 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、血栓塞栓症を再発した症例に対しアスピリンを併用する。アスピリン禁忌例についてはチクロピジン (クロピドグレル) の投与を検討する。

(1) リウマチ性僧帽弁疾患⁴⁷⁻⁴⁹⁾

リウマチ性心疾患自体わが国では減少傾向にあり、心臓手術と長期抗凝固療法により、血栓塞栓症の合併は減少してきている⁴⁸⁾。しかし、塞栓症は一旦合併すると約 25 % の例で致命的となり^{50, 51)}、肉体的・精神的障害を永く残す場合が少なくないので、その予防は重要である。

1) 血栓塞栓症の発症頻度

リウマチ性心疾患の少なくとも 20 % はいつかは一度血栓塞栓症を合併するとされる^{51, 52)}。わが国のリウマチ性僧帽弁疾患でのその頻度は 19.7 %⁵³⁾、僧帽弁狭窄症では 28 %⁵⁴⁾とされる。Deverall ら⁵⁵⁾ のリウマチ性疾患における 6 つの報告をまとめた成績では、患者・年 (patient-year) につき 1.5~4.7 % の頻度であった。

2) 血栓塞栓部位

塞栓症の部位は、Wood⁵⁶⁾によると少なくとも 60 % が脳で、10 % が内臓、30 % が四肢とされるように、脳に

多い^{54, 57-59}。このほか、肺塞栓症の合併も比較的多い⁵¹。

3) 血栓塞栓症の危険因子

僧帽弁膜症では純粋の僧帽弁狭窄症をはじめ狭窄の優位な例で生じやすく⁵⁴、心房細動を伴うと明らかに増加する。心房細動を有する僧帽弁膜症では、正常洞調律例に比べ、塞栓症のリスクは4~18倍となる^{51, 60-63}。

このほかに、塞栓症の危険因子には塞栓症の既往歴(特に最近1~2年間の)、うっ血性心不全(心係数の低下)、左房内血栓、高齢があるが、左房の大きさ、僧帽弁の石灰化、僧帽弁口面積、あるいはNYHAの心機能分類とは相関性が少ないとされる^{48, 53, 56-58, 62}。

約10%の例では塞栓症がリウマチ性僧帽弁疾患の初発症状である^{54, 56}。なお、肺塞栓症を生じやすい要因も、体循環系塞栓症の場合と同様であるが、うっ血性心不全の関与がより強いとされる⁵¹。

塞栓症の再発は30~60%の症例でみられ、うち66%は1年以内、大多数は3~6ヵ月以内に生じている^{56, 60, 61, 64}。

僧帽弁形成術は塞栓症のリスクを無しにすることはできないようである⁴⁸。

4) 抗凝固療法の効果と適応

長期抗凝固療法がリウマチ性心疾患における体循環系塞栓症を減少させることは、無作為化臨床試験がないとはいえず、ほぼ疑いない⁴⁸。Szekely⁶¹の僧帽弁疾患の観察研究での塞栓症の頻度は、ワルファリン療法群で3.4%/患者・年、無投与群で9.6%/患者・年であった。Flemingら⁶⁹は僧帽弁疾患500例での後ろ向き研究で125例(25%)に塞栓症を認めたのに対し、ワルファリン療法群217例では5例(0.8%/患者・年)に過ぎないとした。

リウマチ性僧帽弁狭窄症における抗凝固療法の適応を示す。わが国におけるガイドラインは、ACC/AHAのそれ⁴⁷に準拠して検討した。

欧米での推奨治療域はINRで目標2.5、範囲2.0~3.0である⁴⁸。

なお、本邦では後述する理由から、一般にINR1.6~2.8とより緩やかな治療域でよいとも思われる。そして、血栓塞栓症のハイリスク例では、この治療域の後半のINR2.2~2.8を、リスクの比較的高くない例などでは治療域前半のINR1.6~2.2を目標とすることも考えられる。今後、大規模臨床試験によりわが国独自の治療域が明らかにされることが期待される。

経口抗凝固療法の禁忌は妊婦、重症出血のリスクの高い例、格闘技や外傷での出血のリスクの高い患者、ワル

ファリン療法を理解できず凝固能の管理が困難な患者などである⁴⁸。

リウマチ性僧帽弁膜症、特に僧帽弁狭窄症では洞調律でも塞栓症のリスクがある^{55, 62}。正常洞調律でも塞栓症の既往歴を有する例では長期ワルファリン療法が勧められる⁴⁷。さらに、リウマチ性僧帽弁疾患では左房内血栓、左房内モヤモヤエコー、低心拍出量、うっ血性心不全を伴う例、中~高度の大動脈弁逆流症合併例⁶⁵にもワルファリン療法の適応が望ましい^{65, 66}。

適切なワルファリン療法にもかかわらず、塞栓症の再発をみた例には、欧米ではINRを目標3.0(範囲2.5~3.5)に増加するか、アスピリン1日量80~100mgを併用する⁴⁸。アスピリンが禁忌の症例に対しては、代わりにわが国では1日量ジピリダモール300mg、あるいはチクロピジン200~300mgを用いる⁴⁸。ジピリダモールも人工弁症例では、ワルファリンとの併用が適応となっている。抗血小板薬の併用はワルファリンとの併用により出血傾向が強まるので、注意が必要である。

5) わが国での経口抗凝固療法治療域の検討の必要性について

わが国での治療域は一般的にINRで1.6~2.8でよいかと思われる。欧米での推奨治療域のINR2.0~3.0は、わが国で従来よく用いられてきたトロンボテスト(TT)値では9~16%に相当し⁴⁹、わが国でのこれまでの経験と現状からみて相当に厳しいからである。一方、わが国におけるTTの一般的な治療域の10~25%はINRでは1.6~2.8に相当する⁴⁹からである。

このことはまた、血栓塞栓症合併のリスクが、弁膜症と同等かそれ以上である機械弁置換例でのわが国における成績で、TT値10~25%^{67, 68}あるいは10~20%(INR1.8~2.8)⁶⁹による治療域での成績で、欧米と変わらない良好な血栓塞栓症予防効果と当然少ない出血性合併症の成績が得られていることにもよる。

なお、わが国においても血栓塞栓症のリスクの高い例ではINR1.6~2.8の後半のINR2.2~2.8を、リスクの比較的高くない例、出血のリスクのより高い高齢者⁷⁰などでは、その前半のINR1.6~2.2を目標とすることでよいかと思われる。今後わが国での大規模臨床試験、多数の臨床成績による治療域の検討が期待される。

6) 抗血小板薬の血栓塞栓症予防効果

リウマチ性僧帽弁疾患に対しての抗血小板薬の血栓塞栓症の予防効果は、明らかではない⁴⁸。しかし、ワルファリン禁忌の例では、抗血小板薬をワルファリン療法に代わるものとして検討される。

(2) 僧帽弁逸脱症 (mitral valve prolapse, MVP)

MVP は最も多い心臓弁膜症で、人口の 2~6% にみられる⁴⁷⁾。僧帽弁閉鎖不全症が進行すると、徐々に左房は拡大し心房細動を生じるようになる⁴⁷⁾。MVP では塞栓症による再発性の一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack, TIA) あるいは部分的非進行性脳卒中 (partial nonprogressive stroke) を生じることがある⁴⁸⁾。MVP における血栓塞栓症発症の病理学的根拠としては、僧帽弁の線維性“心内膜炎”、粘液腫性変性を有する僧帽弁の内皮性剥落とフィブリンの沈着、逸脱僧帽弁と左房壁接合部の壁在性血栓などが報告されている⁴⁸⁾。

MVP における抗血栓療法についての研究はないようである⁴⁸⁾。したがって、抗血栓療法のガイドラインは経験的なもので、また、他の血栓塞栓症での経験から引用されたものである⁴⁸⁾。

わが国の MVP に対する抗血小板療法、抗凝固療法のガイドラインは ACC/AHA のそれ⁴⁷⁾ に準拠して行うこととしている。

若年成人例での脳卒中のリスクは 1/6,000/年にすぎない⁷¹⁾ ので、無症状の例には抗血栓療法は行わない^{48), 71)}。

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

大多数は高齢者 (平均年齢 73~75 歳) で、女性に多く、僧帽弁狭窄・逆流症、石灰化性大動脈弁狭窄症などを伴うことがある^{48), 72), 73)}。抗凝固療法の適応は、出血性のリスクについても考慮し⁴⁸⁾、石灰塞栓によらない体循環系塞栓症の既往歴、あるいは心房細動を有する例に長期ワルファリン療法を検討する⁴⁸⁾。

(4) 非リウマチ性僧帽弁閉鎖不全症⁴⁸⁾

心房細動あるいは体循環系塞栓症の既往歴のある例では長期ワルファリン療法を検討する。

(5) 大動脈弁疾患

大動脈弁疾患ではほかに抗凝固療法の適応となる疾患がなければ、長期ワルファリン療法は行わない⁴⁸⁾。

(6) 生来の弁の感染性心内膜炎 (native valve endocarditis, NVE)

抗凝固薬の投与は細菌性動脈瘤による頭蓋内出血の頻度を高め⁷⁴⁾、一方、予防的な投与によって塞栓症の頻度が減少するという明らかな根拠はないとして、通常行わない方がよいとする意見が多い^{48), 75)}。しかし、NVE の経過中に塞栓症を生じた例での抗凝固療法の適応については、明らかではない⁴⁸⁾ が、心房細動、左房内血栓、弁

疣贅の存在と大きさなどの塞栓症の危険因子と、特に抗生物質療法の効果とを考慮の上適応を決める⁴⁸⁾。ワルファリン療法時には、治療域の INR を若干低めに維持することも一方法と思われる。抗血小板薬の血栓塞栓症予防効果は、期待されてもいる⁷⁴⁾ が、明らかではない。

(7) 抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome, APS) に伴う弁膜症と血栓塞栓症

APS では弁膜症と血栓塞栓症の合併が多い^{76~78)}。わが国の APS 41 例の成績⁷⁹⁾ では、26 例 (63.4%) に動脈血栓症があり、そのうち 23 例 (88.5%) が脳梗塞で、虚血性心疾患は 2 例 (7.7%) と少なく、欧米と同じ傾向を示した。脳梗塞は心由来の血栓塞栓症による例が多いとされる⁷⁹⁾。

APS では高い INR (INR 3) による長期ワルファリン療法が塞栓症の再発を予防する上で有効とされる⁸⁰⁾。アスピリン (1 日量 75 mg) のみでの再発予防効果は比較的少ない⁸⁰⁾。血栓症既往例での再発予防⁷⁹⁾、Libman-Sacks 症候群⁸¹⁾ では十分な抗血栓療法 (抗凝固療法、抗血小板療法) が勧められる。

(8) 卵円孔開存、心房中隔瘤 atrial septal aneurysm⁸²⁾

卵円孔開存を通じての奇異性塞栓症と心房中隔瘤の動脈側での血栓形成が知られている⁴⁸⁾。不明な体循環系塞栓症あるいは TIA、明らかな深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症の認められた卵円孔開存あるいは心房中隔瘤では、長期ワルファリン療法が、静脈離断あるいは卵円孔閉鎖術が行われない場合、勧められる⁴⁸⁾。

2 心臓外科手術

2-1 人工弁置換術、弁形成術

クラス

- 人工弁置換術後 (3 ヶ月未満) の症例に対する PT-INR 2.0~3.0 でのワルファリン療法。
- 僧帽弁形成術後 (3 ヶ月未満) の症例に対する PT-INR 2.0~3.0 でのワルファリン療法。
- 以下の症例 (術後 3 ヶ月以降) に対するワルファリン療法。

機械弁

AVR (二葉弁または Medtronic Hall 弁),
危険因子*なし PT-INR 2.0~2.5

他のディスク弁, または Starr-Edwards 弁, 危険因子なし	PT-INR	2.0 ~ 3.0
AVR + 危険因子	PT-INR	2.0 ~ 3.0
MVR + 危険因子	PT-INR	2.0 ~ 3.0
生体弁		
AVR + 危険因子	PT-INR	2.0 ~ 3.0
MVR + 危険因子	PT-INR	2.0 ~ 3.0
弁形成術		
僧帽弁形成術 + 危険因子*	PT-INR	2.0 ~ 2.5

クラス a

- 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 2.5 ~ 3.5 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

- 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.

*危険因子

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

日本では環境衛生の向上によりリウマチ性弁膜症の新規発症は減少してきている. 一方, 高齢化社会に伴い, 動脈硬化に起因する大動脈弁硬化症や変性疾患である僧帽弁逸脱症候群や胸部大動脈瘤あるいは急性大動脈解離に伴う二次性の大動脈弁膜病変が増加するなど, 弁膜疾患の疾病構造に変化がみられる.

一般的に, 人工弁置換術を施行された患者では血栓塞栓症のリスクがあり, 臨床的に最も重篤な合併症は脳塞栓である. 重篤な脳合併症を防ぎ, 人工弁の長期使用のために日本人の特質やそれぞれの個人の体質に合った抗凝固療法ガイドラインが必要である.

2003 年, 米国では既に AHA より抗凝固療法に関するガイドラインが報告されている⁸³⁾. 日本では, 人工弁置換術, 弁形成術での抗凝固療法に関する大規模な臨床例でのエビデンスに乏しく, 少数例での報告が散見される^{68, 83-86)}.

(1) 人工弁術後の抗凝固療法

人工弁には機械弁と生体弁がある. 現在, 機械弁は二

葉弁のデザインに基づいて開発されている. 1977 年に St. Jude Medical 社が二葉弁を開発し, これまで 60 万例以上使用されている. 二葉弁では, ボール弁 (Starr-Edwards 弁) やディスク弁 (Medtronic Hall 弁) の自由に浮遊するオクルーダーとは異なり, 2 個の半円形の弁葉が蝶番機構で弁口台座と結合する構造である.

生体弁には, 患者自身の非弁膜組織より作製した自己由来弁, 同一動物種の同種弁, 他の動物種からの異種弁などがある. 生体弁を使用する目的は, 血栓塞栓症に伴う合併症と抗凝固療法の必要性を軽減させることである. とくに抗凝固療法が望ましくない若年患者の大動脈弁置換には同種弁の代用が好ましい.

・機械弁

ワルファリン投与時の機械弁植込み患者の血栓塞栓症リスクは年間 1 ~ 2 % ある. ワルファリンを投与しない場合のリスクは, より高い. 洞調律の生体弁植込み患者では, 臨床的血栓塞栓症リスクは年間約 0.7 % である⁸⁷⁻⁸⁹⁾.

大動脈弁置換に機械弁 (人工二葉弁と Medtronic Hall 弁) を用いた場合は PT-INR を 2.0 ~ 2.5 に, その他の機械弁 (ディスク弁と Starr-Edwards 弁) の場合は PT-INR を 2.0 ~ 3.0 に維持すべきである. 機械弁による AVR で血栓塞栓性合併症リスクの比較的高い患者 (心房細動, 血栓塞栓症既往, 凝固亢進状態など) では, PT-INR を 2.0 ~ 3.0 に維持すべきである⁸³⁾.

僧帽弁置換に機械弁を用いた場合は, いずれの場合も PT-INR を 2.0 ~ 3.0 に維持すべきである^{87, 88, 90)}. 多くの研究で, 僧帽弁置換 (機械弁, 生体弁を問わず) のほうが大動脈置換よりも塞栓リスクの高いことが示されている^{87, 90)}. またいずれの弁植込み部位でも塞栓リスクは, 弁が十分に内皮化する以前の弁置換術後数日 ~ 数ヶ月のほうが高いと思われる⁹¹⁾. 血栓塞栓リスクは, 人工弁植込み後早期に増大していることを認識しておくことが重要である.

日本人での人工弁に対する抗凝固療法について検討した報告を以下に示す.

Uetsuka らは人工弁置換術後に抗凝固療法を受けている 170 例中 9 例 (平均観察期間 2.44 年) で血栓性イベントを認め, これらのグループでの PT-INR は 1.53 (TT 26.4 %) であったと報告している⁶⁸⁾. Matsuyama らは 214 例の MVR 症例を検討して, PT-INR 1.5 ~ 2.5 で血栓性イベント (0.8/100 patient-years), 大出血 (0.5/100 patient-years) であり, PR-INR 1.5 ~ 2.5 が至適であると報告している⁸⁴⁾. Mori らは, 102 例の検討で PT-INR 2.5



~3.5で25.6%に出血性イベントがあったと報告している。2.9%には致命的な出血があり、日本人のPT-INRコントロールとして2.5以下が望ましいと報告している⁸⁵⁾。また、北村らも二葉ディスク機械弁を用いた人工弁置換術後の至適なワルファリン治療域として、PT-INR 1.2~3.0が推奨され、その範囲内で置換弁位や心不全の有無等により多少の調整が必要と報告している。特に心房細動や血栓塞栓症の既往など、血栓塞栓症に対するハイリスク症例ではPT-INR 2.0~3.0が望ましいと報告している⁸⁶⁾。日本人での人工弁置換術後の抗凝固療法例での至適PT-INRの設定については、今後、日本時での多くのエビデンスに基づいた検討が必要である。

・生体弁

生体弁植込み後3カ月以内は血栓塞栓リスクが増大しているため、ワルファリンによる抗凝固療法が推奨される⁹¹⁾。術後数日間はとくにリスクが高く、外科的出血の増大リスクが低下する術後24~48時間以内に、ヘパリンを開始してAPTTを55~70秒に維持する。ヘパリンとワルファリンを3~5日間併用したのち、INRが2.0~2.5になった時点でヘパリンを中止する。3カ月以降は、ワルファリンを中止できる^{87, 88)}。心房細動による血栓塞栓症既往、凝固亢進状態など血栓塞栓の危険因子をもつその他の患者にはワルファリンを生薬投与してPT-INR 2.0~3.0を維持すべきである。

・弁形成術

僧帽弁形成術後の抗凝固療法については、生体弁植込みに準ずる。3カ月以降は、ワルファリンを中止できる。心房細動による血栓塞栓症既往、凝固亢進状態など血栓塞栓の危険因子をもつその他の患者にはワルファリンを生薬投与してPT-INR 2.0~2.5を維持すべきである。

・人工弁血栓症や人工弁閉塞の原因

人工弁がパンヌスにより閉塞されている場合は、抗凝固療法は無効で弁置換術が必要となる。血栓により閉塞された人工弁への抗凝固療法には、有意のリスクがあり無効である場合が多い。左心系人工弁の血栓症に対する抗凝固療法を検討した論文では、16~18%では抗凝固療法が無効で、急性死亡率が6%であることが報告されている^{92, 93)}。大きな血栓を有する患者、弁閉塞所見を示す患者、人工弁血栓症のためにNYHA機能分類がまたは度となっている患者には、早期の再手術を実施すべきである。血栓溶解療法は、手術リスクの高い患者、手術が禁忌の症例にのみ適応される⁹³⁾。

2-2 冠動脈バイパス術

クラス

- 1 アスピリン 75~150 mg/日の投与。

クラス a

- 1 アスピリン禁忌症例でのチクロピジン投与。
- 2 静脈グラフトを用いた虚血性心疾患高リスク症例に対する低用量ワルファリン投与。

我が国における冠動脈バイパス術(CABG)症例は、年々増加しているが⁹⁴⁾、CABG術後の抗血小板・抗凝固療法についての明確な指針は未だ報告されていない。海外では、大規模臨床研究^{95, 96)}による報告はあるものの、手術施行時期が古く静脈グラフトを多用した症例に対する検討がほとんどである。現在、我が国でのCABGは動脈グラフトが中心⁹⁴⁾であり、また対象患者の高齢化、重症化など、患者背景も変化しつつある。これらの現況に一致した、ガイドライン作成が望まれている。

(1) アスピリン

アスピリンは、虚血性心疾患患者の抗血小板治療薬として一般的であり、心臓血管外科領域でも、CABG術後に広く使われている。エビデンスとして、海外にてアスピリンのCABG術後の有用性を示した報告は多く⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾、アスピリン100~325 mg/日の投与で、CABG術後のグラフト(SVG)閉塞率が減少したと結論付けている。しかし研究が実施された時期は1980年から90年代の静脈グラフトを多用したCABGが対象であり、現在の動脈グラフト使用が主なCABGとは状況が異なっているものの、現在においてもアンケート結果から分かるように、SVGは依然約半数の症例に使用されている。

グラフトの違いによる閉塞率を考えると、CABG術後のSVG閉塞率は術後1年で15%、術後10年で50%と高い閉塞率¹⁰¹⁻¹⁰³⁾に対し、動脈グラフト(内胸動脈)のグラフト開存率は術後10年で90%と良好^{104, 105)}であるため、動脈グラフトにおけるアスピリンの有用性を検討した研究¹⁰⁶⁾では、アスピリンの動脈グラフト閉塞率の改善効果は認めなかった。

アスピリンの投与量については、高用量にて消化管出血などの出血傾向のほか、胃腸障害などの副作用もあり、またGoldmanら⁹⁸⁾は、CABG周術期からのアスピリン325 mg/日投与にて術後出血が増加したとも報告している。Lorenzら⁹⁷⁾はCABG術後にアスピリン100 mg/日の投与で、グラフト閉塞率が減少し、副作用もなく低用

量のアスピリンが有用であると報告している。投与期間については Goldman ら¹⁰⁷⁾によると、アスピリン投与1年以上経過した後は、グラフト (SVG) 開存の維持には寄与しなかったと報告している。

CABG 術後のアスピリン使用にあたって、American Heart Association のガイドラインなどによる、CABG 後の抗血小板・抗凝固療法についての明確な指針はないが、Chronic stable angina 治療ガイドライン¹⁰⁸⁾では、アスピリン禁忌を除く症例に対し、アスピリンの投与はクラス に分類されている。Thrombosis Prevention trial¹⁰⁹⁾ や PPP (Primary prevention project)¹¹⁰⁾ など、虚血性心疾患の高リスク症例 (高血圧、家族歴、高脂血症、喫煙、肥満など) に対し、虚血性心疾患発症の一次予防にアスピリンが有用であるとの報告もあり、CABG を必要とする患者では、一般的に虚血性心疾患の危険因子が高く、アスピリンの服用はグラフト閉塞リスクの軽減という利点以外に、将来の新たな冠動脈病変出現の軽減にも寄与すると考えられる。

よって CABG 術後のアスピリン服用は、動脈グラフトによる CABG が主流の現状においても有用であり、その使用について見解が広く一致していると言えるためクラス I とした。投与量に関しては、日本循環器病学会のアスピリンに関するガイドラインに基づいて 75~150 mg/日とし、投与期間については患者の虚血性心疾患のリスクを考慮して使用することとした。

(2) ワルファリン

CABG 術後のワルファリン投与の効果を検討した Post-CABG Trial¹¹¹⁾によると、低用量のワルファリン (1~4 mg/日) は SVG を用いた CABG 術後のグラフト閉塞予防に効果はないと結論されている。McEnany らも¹¹²⁾ワルファリンの投与による CABG 術後の SVG 開存率に改善傾向はあるものの統計学的な有意差はなく、大出血の合併症が認められたとも報告している。しかし、Knatterud ら¹¹³⁾は Post-CABG Trial の追跡調査にて CABG 術後のワルファリン投与にて遠隔期の死亡率と、心筋梗塞発症率が減少したと報告しており、CABG 術後のワルファリン投与の有効性については賛否両論である。

CABG 術後ではないが、虚血性心疾患の高リスク症例を対象にした Thrombosis Prevention trial¹¹⁴⁾では、低用量のワルファリンが心血管イベントの抑制に寄与したとの報告がなされている。CABG 後に限定するとワルファリン投与の有効性は class b であるが、静脈グラフトを用いた虚血性心疾患高リスク症例では低用量ワルファリンは class a に分類されうと思われる。

(3) その他の薬剤

アスピリン、ワルファリン以外に我が国で用いられている CABG 術後の抗血小板・抗凝固療法薬として、チクロピジン、ジピリタモール、シロスタゾールなどが挙げられるが、我が国で大規模臨床研究により、CABG 術後の有用性を示した報告はなく、海外での報告が中心である。

塩酸チクロピジンは CABG 術後のグラフト (SVG) 閉塞率を改善したと Limet ら¹¹⁵⁾や、Chevigne ら¹¹⁶⁾は報告しているが、チクロピジンには無顆粒球症、血栓性血小板減少性紫斑病や重篤な肝障害などの副作用を稀ながら認めるため、その使用には注意が必要である。全症例でのチクロピジン使用は勧められず、アスピリンアレルギーなどのアスピリン禁忌症例に対して使用すべきである。第二世代のチクロピジンとも呼ばれているクロピドグレルは、副作用も少なく海外では汎用されているが、我が国ではまだ認可されておらず、使用することはできない。

ジピリタモールに関する検討として、アスピリンとジピリタモールの併用にて CABG 術後の SVG 閉塞率は術後早期及び術後 1 年の遠隔期にも有用であったとの報告^{117, 118)}がある一方、ジピリタモールは術後のグラフト閉塞の改善には寄与しなかったとの報告¹¹⁹⁻¹²¹⁾もある。

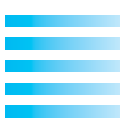
まとめ

今回のガイドラインには、本邦でのデータが少なく、海外でのエビデンスが中心となったが、静脈グラフトの閉塞予防を対象とした研究が多く、動脈グラフトが主流の CABG の状況とは一致できていない。しかしながら、現在でも約半数の症例に静脈グラフトが使用されているため、SVG の使用を前提に今回のガイドラインを作成した。

動脈グラフトは元来、良好な開存率を有しているため、動脈グラフトに対する CABG 術後の抗血小板・抗凝固療法で有意な開存率向上を示した薬剤は今のところ報告されていない。CABG 術後における抗血小板・抗凝固療法は、長期開存性に優れた動脈グラフトを得た現在、グラフト閉塞予防という観点のみではなく、個々の患者背景による冠動脈リスクを考慮して、新たな冠動脈病変の発症予防など、術後のクオリティー・オブ・ライフを向上させる目的も有すると思われる。

アンケート結果の概要

我が国における、CABG 症例と術後の抗血小板・抗



凝固療法の現況を知るためアンケートにて調査を行った。2003年3月の時点で、全国の心臓血管外科を有する施設のうち、成人開心術実施症例数の上位100施設にアンケート用紙を送付し76施設(76%)から回答を得た。

1) CABG のグラフト使用状況

動脈グラフトの使用が全症例で平均88%であり、静脈グラフト(SVG)の使用は平均43%であった。

2) 術後の抗血小板・抗凝固療法

CABG術後の抗血小板・抗凝固療法は100%の施設が行っており、第一選択薬としてアスピリンの使用が100%であった。投与量は全施設が81~100mg/dayとの回答であり、投与期間は95%の施設が永久的に投与している。

第二選択薬としてワルファリンが64%、塩酸チクロピジン(パナルジン等)が38%、ジピリタモール(ペルサンチン等)が18%、シロスタゾール(プレタール等)が17%であった。ワルファリンは静脈グラフト使用症例で使うことが多く、PT-INRを1.6~2.0程度にコントロールしている。投与期間は3ヵ月から1年との回答が多かった。

3) off-pump CABG について

近年我が国においては、手術の低侵襲化を目指してOff-pump CABG症例の割合が増加しており、アンケートでは全体のCABG症例のうち約37%がOff-pumpで実施されていたが、術後の抗血小板・抗凝固療法の基本的方針は87%の施設が、人工心肺を使用したCABGと同じであると回答した。海外でもD'Anconaら¹²²⁾によると、88%の施設が術後に人工心肺使用時と同様、アスピリンあるいはクロピドグレルを投与していると報告している。しかし、今のところoff-pump CABGを対象とした、術後の抗血小板・抗凝固療法を評価した大規模臨床研究は国内外ともない。

3 虚血性心疾患

3-1 不安定狭心症

クラス

- 1 不安定狭心症に対して、可及的速やかにアスピリン162~325mgを服用し、その後75~150mgを長期継続する。

- 2 アレルギーあるいは副作用のためアスピリンが使用できない場合には、チクロピジン(クロピドグレル)を使用する。ただし、チクロピジンは白血球減少や肝障害の発生に注意し、定期的な血液検査が必要である。

- 3 中等度リスク以上の症例には、抗血小板薬に加えヘパリンの静脈内投与を行う。

クラス b

アスピリンやチクロピジンが使用できない場合にシロスタゾール、トラピジル等を使用する。

急性冠症候群の発症機序に共通点がある¹⁵¹⁾とされたが、病態は一樣ではなく治療に対する反応性も異なる。ST上昇型心筋梗塞症に比べ、非ST上昇型心筋梗塞や不安定狭心症は血栓溶解療法の反応性が不良であり、むしろその使用により増悪することもあるため血栓溶解療法の適応はクラスとされている¹⁵²⁾。これらの症例は完全閉塞を示すことは少なく、抗血栓薬を含めた薬物治療により安定化をはかりながら早期血行再建術の適応を見極めることが重要とされる。

(1) 抗血小板薬

ATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration) のメタ解析データによれば、不安定狭心症12試験が検討され、抗血小板薬による予後の改善が示された³⁵⁾。

- 1) アスピリン: VA cooperative study では1,266例の不安定狭心症を対象としてアスピリン324mgを使用し、対照群に比べ1年後の死亡率、梗塞発症ともに51%の減少が報告された¹⁵³⁾。不安定狭心症や非Q波梗塞例を対象としたRISC試験 (research group on instability in coronary artery disease) では、アスピリン75mgを使用し、対照群に比し3ヵ月後の心筋梗塞再発と死亡率が半減し、4日間のヘパリン静注を併用することで入院初期の心事故が抑制された¹⁵⁴⁾。アスピリンの時間依存性効果はエビデンスによって裏付けられていないが、患者がアスピリンに対する過敏症や禁忌がない限り、不安定狭心症全ての患者にできるだけ早くアスピリンを投与すべきである(クラス)。特に腸溶剤では、初期投与時に咀嚼服用することが勧められている。用量162~325mgで、トロンボキサンA₂産生が迅速に、かつほぼ全面的に阻害されるため、この用量を初期投与し、維持量で継続的に使用する(クラス)。我が国では急性心筋梗塞発症後にアスピリン1日162mgと81mg隔日投与で心事故発生率には差がないこと、また1日81

mg で心事故予防作用があることから¹⁾, 不安定狭心症においても心筋梗塞症に準じて, アスピリン 1 錠 (81 mg あるいは 100 mg) が推奨される。日本循環器学会ガイドライン^{155, 156)}では, 50~100 mg の維持量がクラス として推奨されている。アスピリン使用の禁忌としては, 気管支喘息などのアスピリン過敏症, 未治療の高度高血圧例, 活動性出血性疾患 (消化管出血, 消化性潰瘍, 眼底出血, 泌尿器・生殖器出血など) がある。

2) アスピリン以外の抗血小板薬: チクロピジン²⁾は, 不安定狭心症 652 例に対する無作為比較試験で心事故発生率が対照群に比べ有意に低率であり¹⁵⁷⁾, また 42 試験のメタ分析から心血管性事故の減少が認められている³⁵⁾。アスピリンが使用できない場合に, チクロピジン使用が可能である (クラス)。我が国では, チクロピジンの虚血性心疾患に対する保険適応は認可されていないが, カテーテル治療において高率にステントが使用され, その後の亜急性血栓性閉塞を防止するため, アスピリンとチクロピジンの併用療法が勧告され 2~4 週間我が国でも併用療法が適用されている。チクロピジンは白血球減少や肝障害などの合併症があり致命的となることもあり, 2 週毎に血液検査が義務付けられている。チクロピジンはステント治療後に勧告され, バルーン単独治療では使用勧告されていない。そのため, 後述するクロピドグレルはカテーテル治療の実施前から開始することが勧告されているが, チクロピジンは有効治療域に達するまで数日かかるにも関わらず, ステント挿入後に使用開始されているのが現状である。ステント使用が予定されている場合には, 治療前からの開始が妥当と思われるが, 有効性に関するエビデンスはない。ACC/AHA ガイドラインでは, カテーテル治療直前から b/ a 阻害薬の使用がクラス として勧告されている¹⁵²⁾。これによりクロピドグレルあるいはチクロピジンが最大限に抗血小板効果を発揮するまでの間, 補充していると思われる。

他の抗血小板薬として, 我が国ではシロスタゾールやトラピジルの効果が報告されている¹⁾。しかし, 不安定狭心症に対する大規模試験は内外において実施されていない。

3) 我が国で認可されていない抗血小板薬: 欧米では, チクロピジンによる白血球減少や肝障害などの合併症を避けるため, クロピドグレルの有用性が検討された^{140, 158)}。その結果, アスピリンが服用できない場合には, クロピドグレルが不安定狭心症で入院した

場合のクラス の勧告となった。早期血行再建をしない場合にはアスピリンとの併用が勧められている³⁵⁾。またカテーテル治療が予定されている症例では, クロピドグレルを事前に開始し少なくとも 1 カ月間の使用が勧告された。しかし, クロピドグレルは, 我が国ではまだ認可されず, 虚血性心疾患に対する臨床試験も開始されていない。副作用が少なく速効性がある点から早期の認可, 導入が待たれる。アスピリンはサイクロオキシゲナーゼを阻害することにより効果を発現するが, ADP, トロンピンなどによる血小板活性化を抑制することはできない。そのため, 血小板凝集の最終段階に作用する血小板糖蛋白 b/ a を阻害するアブシキシマブが開発された。これによりほぼ完全に血小板凝集が抑制され, 半減期が長いことから中止後のリバウンド現象も低率であることが期待された。その後開発された低分子の合成ペプチドは半減期は 1.5~2.5 時間と短い。不安定狭心症や PTCA 実施例に対する大規模比較試験 9 報告をメタ解析した報告では, 30,323 例において b/ a 拮抗薬使用により 30 日間の死亡あるいは心筋梗塞発生が対照群に比べ 19% 低率であった¹⁵⁹⁾。不安定狭心症に対するこれらの薬物の効果は, 短期予後の改善とカテーテル治療の初期成績改善に有効と報告された^{42, 160, 161)}。これらの結果から ST 非上昇型 MI または高リスクの不安定狭心症の患者について, GP b/ a 阻害薬の使用がクラス として勧告されていた。大規模試験 GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) IV-ACS 試験は早期血行再建術を実施しない例を対象とし, アブシキシマブの予後改善効果は得られず, むしろ死亡率が高値であった¹⁶²⁾。この結果により 2002 年 ACC/AHA ガイドラインでは, b/ a 阻害薬の使用はカテーテル治療例のみに限られ (クラス I), アブシキシマブ以外の薬物は, 高リスク群ではクラス a, 低リスク群ではクラス b となった¹⁵²⁾。カテーテル治療を予定しない場合にアブシキシマブの使用はクラス となった。クロピドグレルやチクロピジンが抗血小板効果を最大限に発揮するのに時間を要するため, カテーテル治療前後における b/ a 阻害薬の使用は急性冠閉塞を防止する上で重要な薬物である。しかし, これらの薬物は, 我が国では未承認であり, 今後の検討が必要である。

(2) 抗凝固薬

不安定狭心症の薬物治療抵抗群には, 早期侵襲的治療

が選択されるが、これまで早期保守的治療に比べて治療成績が不良であった。しかし、FRISCH 試験 (the fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease II trial) に見られるように、侵襲的治療前に十分な抗血栓療法を使用し、ステント留置を行えば治療成績が良好となった¹⁶³⁾。我が国では、b/ a 拮抗薬、低分子ヘパリンは適応できないため、現在使用可能なヘパリンとアスピリンを十分に使用し、必要な症例には早期侵襲的治療を行っている。

1) ヘパリンと低分子ヘパリン: Theroux らは、不安定狭心症に対するヘパリン治療により対照群に比べ重症狭心症発作が減少し有効性を明らかにした¹⁶⁴⁾。一方、アスピリンの有用性を明らかにした RISC 試験では、ヘパリン単独投与では心事故低下は認められずアスピリンとの併用が必要であった¹⁶⁴⁾。不安定狭心症患者に対して両者の併用とアスピリン単独の効果を比較検討した 6 報告をメタ分析し、両者を併用した場合に心筋梗塞や死亡発生率が単独群に比べ 33% 低率であった²⁸⁾。これは、ヘパリン単独の場合には、中止後リバウンド現象が存在し、それをアスピリンが防止することを示しているものと考えられる¹⁶⁵⁾。したがって、安静時胸痛を有する中等度リスク以上の症例では、禁忌がない限り、ヘパリンとアスピリンの併用が勧められる (クラス)¹⁶⁵⁾。

脳出血発生を防止するため低用量のヘパリン使用が勧告され、活性化凝固時間 (ACT) や部分活性トロンボプラスチン時間 (APTT) をモニターして用量を決定することが望ましい。通常のヘパリンには、a) ヘパリンが作用を発揮するためには AT を必要とし、その複合体でトロンピンを不活化するため単独では効果がない、b) ヘパリンが阻害するのは遊離トロンピンのみで、フィブリン結合トロンピンには作用をしない、c) 血小板因子 4 やその他の血中蛋白により不活化されやすい、d) トロンピンが誘発する血小板活性化を阻害する作用はないなどの欠点がある。そのためヘパリンの効果は不安定で確実ではなく凝固系のモニタリングを要する。この欠点を改善したものに低分子ヘパリンがあり、高い生物学的活性と長い半減期、皮下注という利点があるが、フィブリン結合トロンピンへの作用は弱いという欠点はなお存在する。我が国では未承認であるが、欧米では低分子ヘパリンおよびヘパリノイドの効果が検討され、通常のヘパリンと同等に使用可能となっている¹⁶²⁾。

2) ワルファリン: 長期使用が勧められているのは、アスピリンが使用できない場合の心筋梗塞後 2 次予

防、心房細動併発例、左室内血栓を有する例である (クラス)。不安定狭心症での効果について、OASIS (organization to assess strategies for ischemic syndromes) パイロット試験 (197 症例) において、抗凝固作用を INR で 2.0~2.5 に維持した群でのみ低用量群に比較して心事故発生が抑制された¹⁶⁶⁾。そのエビデンスにより日本循環器学会 ACS に関するガイドラインではクラス a とされた¹⁵⁵⁾。しかし、その後実施された大規模試験 OASIS2 試験のサブ試験 (3,712 症例) では、ワルファリン使用群は対照群に比べ心事故発生に有意差は見られなかった¹⁶⁷⁾。そのため不安定狭心症に対するワルファリンの効果についてはなお明らかでなく、ACC/AHA ガイドライン勧告ではクラス分類にあげられていない¹⁵²⁾。

3) 抗トロンピン薬: 選択的に単独でトロンピンを阻害する薬物として、ヒルジン、ヒルローグ、アルガトロバン、キシメガラトランの 4 種類がある。これはフィブリン結合のトロンピンを不活化し、トロンピンの血小板活性化も抑制する作用を有する。また、最近、経口抗トロンピン薬であるキシメガラトランがワルファリンに替わる抗凝固薬として開発され、心房細動症例の脳塞栓予防に対する効果が報告された²¹⁾。しかし、これらの抗トロンピン薬の不安定狭心症に対する有用性は確立していない。

我が国では、まだ未承認薬が多く、不安定狭心症の成因である動脈硬化の破綻の結果、血管内皮に血小板が粘着する状態 (activation) を粘着・凝集しない状態 (passivation) にするためには、現在の抗血栓薬では不十分といえる。今後の開発承認が待たれる。

3-2 虚血性心疾患慢性期

安定労作狭心症

クラス

アスピリン 75~150 mg/日の投与。

クラス a

アスピリン禁忌例でのチクロピジン (クロピドグレル) の投与。

クラス b

- 1 アスピリン禁忌例でのワルファリン単独投与。
- 2 アスピリンとワルファリンの併用。

クラス

- 1 ジピリダモールの単独投与。

心筋梗塞 (非急性期)

クラス

アスピリン 75 ~ 150 mg/日の投与 .

クラス a

- 1 左室, 左房内血栓を有する心筋梗塞, 重症心不全, 左室瘤, 発作性頻拍, 肺血栓塞栓症を合併する症例に対するワルファリンの投与 .
- 2 トラピジル 300 mg/日の投与 .
- 3 アスピリン禁忌例でのチクロピジンの投与 .

クラス b

- 1 アスピリン禁忌症例でのワルファリンの単独投与 .
- 2 アスピリンとワルファリンの併用 .

2002 年 1 月に発表された ATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration) メタアナリシス³⁵⁾の結果を中心に, 2004 年 3 月末時点で入手可能な文献と日本循環器学会認定循環器専門医研修 500 施設に送付し回収し得た 301 施設 (回収率 60.2%) からのアンケート結果に基づき, 安定狭心症及び心筋梗塞 (非急性期) の抗血小板療法, 抗凝固療法についてガイドラインを作成した .

安定狭心症患者の心血管イベント (脳卒中, 心筋梗塞, 血管死) の抑制における抗血小板薬の効果は, 1994 年の前回の ATT では明らかにされなかったが, 今回 Swedish angina pectoris aspirin trial¹⁶⁸⁾ で得られた 2,035 症例の安定狭心症患者に対するアスピリン 75 mg/日の効果の結果が追加されたことにより「抗血小板療法は心筋梗塞または脳卒中の既往にかかわらず安定狭心症の心血管イベントを有意に抑制する」という結論が初めて明らかになった . アスピリン投与の心筋梗塞既往患者における心血管イベントの抑制効果は, ATT において 12 試験, 18,788 症例について平均 27 ヶ月のフォローの解析がなされ, イベント発生率はアスピリン投与群で 13.5%, 対照群で 17.0% であった ($p < 0.0001$, オッズ低下率 25%³⁵⁾). ATT におけるこれらのアスピリンの使用は, 「低用量アスピリン」として 75 ~ 150 mg/日が想定されている . 本邦において使用可能なアスピリン製剤の規格とアスピリン使用量の実態を考慮すれば, これを 81 ~ 162 mg/日と読み替えることが現実的であると思われる .

一方, わが国においては残念ながら大規模臨床試験そのものの絶対数が不足しており, 抗血小板療法, 抗凝固療法のメタアナリシスは存在しない . しかしながらそれぞれ単独の試験ではあるものの, 非常に良くコントロールされた 2 つの多施設無作為化臨床試験, JAMIS (Japanese Antiplatelet in Myocardial Infarction Study)³⁾ 及び

JMIC-M (Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-Mochida)³⁾の結果が利用可能である . これらの研究から得られるデータは, 日本人に行われた臨床試験の結果であることが極めて重要な意味を持ち, 欧米でのメタアナリシスの結果にも比肩しうるものであると考えられる . JAMIS では心筋梗塞既往患者において, アスピリン 81 mg/日の投与が心筋梗塞の再発を有意に抑制することが示された . またこの試験ではトラピジル 300 mg/日の投与によって心血管イベントの発生率が有意に低下し, この効果はアスピリンの効果を上まわる可能性があることが示された . 同様に JMIC-M では冠動脈造影にて確認された冠動脈疾患患者においてトラピジル 300 mg/日の投与が, 心血管イベントの発生を抑制し予後を改善することが示された . トラピジルの効果はエントリー患者のおよそ半数の心筋梗塞既往の患者群でより顕著であった .

本邦で未発売ではあるものの近い将来, 臨床で一般に使用が可能となるとみられている抗血小板薬にチエノピリジン誘導体であるクロピドグレルがある . 欧米で行われた無作為化臨床試験において, クロピドグレルは心筋梗塞既往患者においてアスピリンに比較して心血管イベントの抑制により高い効果を示した¹⁴⁰⁾. 一方, 同じチエノピリジン誘導体に分類されるチクロピジンは心血管イベントを減少させる効果は明らかとなっていないが, クロピドグレルが未認可の本邦では, 特に冠動脈ステントを留置した症例には, 急性期の血栓性閉塞予防の目的でほぼ全例で使用されており, アスピリンが使用できない際の代替薬としても広く用いられている . この他, わが国の専門施設において同様の目的で使用される薬剤にシロスタゾールがある . 本薬剤はわが国における臨床研究でアスピリンとの併用で冠動脈ステント留置後の, 単独で冠動脈アテレクトミー後の再狭窄を予防する効果が報告されている . また脳梗塞の再発を予防する効果なども確認されており注目に値する . 本薬剤には心拍数を増加させる作用があり心筋虚血の発現に注意を要する .

抗凝固療法では 5,499 症例の高リスクの男性患者に行われた Thrombosis Prevention Trial¹¹⁴⁾により, 低用量のワルファリンは, アスピリン 75 mg に比較し心血管イベントを抑制するのにより有用であることが証明されている . アスピリンとワルファリンとの併用効果は, 心筋梗塞急性期では比較的多く検討されているものの, 慢性心筋虚血での検討は行われていない . しかしながら心房細動や左心室壁在血栓合併症例など血栓塞栓症のハイリスク群では積極的にワルファリンの併用を検討する .

ジピリダモールは抗血小板効果を有する薬剤であるも



の、冠抵抗血管に対して拡張作用を有しており安定狭心症患者において経口常用量においても運動誘発性心筋虚血をひき起こす可能性があり、少なくとも有意な器質的病変を有する冠動脈疾患患者に抗血小板薬として使用すべきでない¹⁶⁹⁾。

アンケート結果の概要

本ガイドライン作成に当たり、平成 15 年 1 月に日本循環器学会認定循環器専門医研修施設の中から無作為に 500 施設を抽出し、アンケートを送付した。以下、回答を回収し得た 301 施設（回収率 60.2 %）の安定狭心症、急性心筋梗塞非急性期の抗血小板療法、抗凝固療法の実態について述べる。

安定狭心症についてアスピリンを第一選択薬として使用すると回答したのは 289 施設（96 %）に上った。うち 223 施設は全例に対してアスピリンを使用すると回答した。アスピリン以外を第一選択薬とするとした 12 施設中、11 施設でチクロピジンが、また残る 1 施設ではシロスタゾールが使用されていた。アスピリンの投与量に関して 288 施設で、81 mg または 100 mg と回答。162 mg、200 mg を使用していたのは各々 6 施設、5 施設のみであった。副作用などの理由によりアスピリンが使用できない場合、次に選択する抗血小板薬としてはチクロピジン（210 施設）、シロスタゾール（61 施設）との回答が目立った。以下ジピリダモール、トラニラスト、EPA の順であった。アスピリンとその他の薬剤を半数以上の症例で併用して用いると回答した施設は 42 施設に上り、パナルジン（35 施設）、シロスタゾール（6 施設）、ジピリダモール（1 施設）の順であった。

安定狭心症においてワルファリンを使用すると回答した施設は 43 施設であった。うち 12 施設は主に単独で使用すると回答し、残る 31 施設は他剤との併用と回答した。31 施設中 1 施設は全例に、もう 1 施設が半数例にワルファリンを併用すると回答した。ワルファリンを使用すると回答した大半の施設の抗凝固の目標レベルは PT (INR) で 1.5~2.5 を、3 施設で 3.0 を目標にすると回答した。

心筋梗塞非急性期でも安定狭心症とほぼ同様の結果であったが、アスピリンの使用頻度はより高い傾向が認められた。

何らかの副作用の出現でアスピリンの投与を中断した経験を持つと回答した施設は 244 施設に上った。その内訳としては消化器症状（出血を除く）が 34 %、活動性出血が 25 %、皮疹が 19 %、喘息が 10 %、肝障害が 6 % であった。以下、血小板減少、白血球減少、腎障害、好

酸球増多、頭痛が続いた。

3-3 カテーテルインターベンション

クラス

- 1 PCI に際し活性化凝固時間（ACT）250 秒以上を目標にヘパリン（未分画）を静脈内投与する。
- 2 禁忌が無ければアスピリン（75~325 mg）を全例に投与する。
- 3 スtent留置例に対して、副作用（白血球減少、血小板減少、肝障害）に注意しつつチクロピジンをアスピリンに併用する。
- 4 ヘパリン起因性血小板減少症の症例に対しアルガトロパンを用いる。

クラス b

- 1 スtent留置例に対してワルファリンをアスピリンに併用する。
- 2 スtent留置例にシロスタゾールをアスピリンに併用する。
- 3 アスピリンおよびチクロピジンが使用できない症例にはシロスタゾールを投与する。

(1) 抗凝固療法

ヘパリンは抗凝固薬として長く使用されてきた薬物であり、経皮的冠動脈形成術（PCI）を施行する際の血栓性合併症の予防に必須である。活性化凝固時間（activated clotting time : ACT）を 250 秒以上に保つようモニタリングしながら適切な量を投与することが推奨されている^{170, 171)}、多数例の PCI が施行されるようになった今日では ACT のモニタリングを行いながらヘパリン投与量を決定することはローテーブルなどの特殊なデバイスを除いては稀で、ルーチンに 5,000 単位から 10,000 単位静注が行われることが多い。

ワルファリンは冠動脈ステントが臨床応用され始めた当時は抗凝固薬として広く用いられていたが、抗血小板薬であるアスピリン、チクロピジン併用の方が、ステント血栓症予防に有効であることが証明されて以来¹⁷²⁾、必須薬ではなくなっている。

本邦で通常用いられている未分画ヘパリンの不利な点として、個々の患者における反応の違い、静脈内投与であることやモニタリングの必要性などが挙げられる。近年では未分画ヘパリンよりも効果のばらつきが少なく抗凝固作用が確実な低分子ヘパリンの有用性が示唆されて

いるが¹⁷³⁻¹⁷⁵、本邦では未承認である。

ヘパリンの副作用としては出血のほかヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia, 以下 HIT) に対する関心が高まっている。これはヘパリンの使用中に血小板減少を来す副作用であり、少なからず動脈血栓症を合併する。本邦では透析例を対象とした研究において 3.9% の頻度で認められたと報告されている¹⁷⁶。発症機序としてヘパリン依存性の自己抗体 (主に抗 PF4・ヘパリン複合体抗体) の関与がいわれており、発症例ではヘパリンの中止が必須である。海外では強力な抗トロンピン薬であるアルガトロバンやヒルジン誘導体であるビバリルジンが HIT 治療薬として推奨されており^{177, 178}、2002 年に FDA は HIT の高リスク症例に対する PCI 中のアルガトロバンの投与を認可している。本邦でも HIT 患者の PCI に際してアルガトロバンが有用であったと報告されている¹⁷⁹。

(2) 抗血小板療法

PCI の合併症の一つである急性冠閉塞は機械的に生じる内膜剝離と血栓形成が関与して発症するとされており、バルーンのみによる血管形成術 (plain old balloon angioplasty: POBA) 後の 6~7% に発生するとされている¹⁸⁰。POBA 後の抗血小板薬としてはアスピリン単独投与が一般的であり、術前から投与することで急性冠閉塞を減少させることが明らかとなっている¹⁸¹。心筋梗塞などの緊急症例に対しては PCI 前にアスピリン 81~243 mg を噛み砕いて服用することが推奨されている。冠動脈ステント留置術は急性冠閉塞や再狭窄予防に有効であることが証明されており、今日の PCI の主流となっているが、POBA に比べステント留置後には血小板凝集能が亢進しているため、アスピリン以外の抗血小板薬投与の重要性は高いとされている¹⁸²。ステント導入当初は、急性・亜急性血栓性閉塞が臨床的重要な問題であったが、バルーンによる高圧拡張によりステントの適切な拡張を確認できた例に対してはアスピリン、チクロピジンによる抗血小板療法のみで、6 ヶ月以内のステント閉塞率が 1.6% と低率であることが示されたこと¹⁸³、さらにアスピリン、チクロピジン併用による抗血小板療法はワルファリンによる抗凝固療法よりも有効であるという無作為比較試験の結果が報告されたことにより¹⁷²、今日ではアスピリン 81~325 mg とチクロピジン 200 mg の併用が一般的となっている。しかしチクロピジンには無顆粒球症、血小板減少や重篤な肝障害などの副作用が稀にみられ、投与開始後 2 ヶ月間は 2 週毎の血液検査を行うことが勧告されている。欧米ではチクロピジン類似の ADP

凝集抑制作用があり、即効性で副作用の少ないクロピドグレルが代替薬として汎用されており¹⁸⁴、本邦でも早期の認可が望まれる。チクロピジンは効果発現までに 60~72 時間を要するため、緊急時には作用発現が約 2 時間と速いシロスタゾールを併用する場合がある。シロスタゾールは本邦で開発された抗血小板薬であり、本邦や韓国で少数例を対象とした無作為比較試験で有効性が報告されているが¹⁸⁵⁻¹⁸⁷、ステント血栓症発生がチクロピジンと比較して多いという報告もあり、その効果は確立したのではない¹⁸⁸。

血小板糖蛋白 (GP) b/ a 受容体阻害薬は血小板凝集の最終段階であるフィブリノゲン、vonWillebrand 因子の GP b/ a 複合体への結合を完全に抑制する強力な抗血小板薬である。欧米ではモノクローナル抗体であるアブシキシマブ、ペプチドであるエプチフィバタイド、化合物であるチロフィバンの PCI における有用性が多くの大規模臨床試験で報告されている。本邦でも臨床試験が行なわれたが未だ認可されていない。

2004 年 3 月末本邦においても薬剤溶出性ステント (Drug-Eluting stent: DES) の一つである Sirolimus-Eluting Stent (Cypher TM) が認可された。本デバイスは従来用いられてきたステントと比べ再狭窄が極めて低率であり、今後の PCI の主流になると考えられている。DES を使用する際の注意点の一つとして適切な抗血小板療法を行なうことの重要性が強調されている。細胞増殖抑制効果のある薬剤を徐放する DES においては遅発性ステント血栓症予防のために抗血小板薬を従来のステントよりも長期間継続する必要があるとされており、本邦では Cypher TM 留置後は SIRIUS 試験 (sirolimus-eluting balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) に準じて無期限のアスピリンと 3 ヶ月間のチクロピジン服用が推奨されている¹⁸⁹。欧米では DES 留置に際しては前述のクロピドグレルを 3~6 ヶ月使用することが一般的で、各種臨床試験におけるステント血栓症の発生頻度は従来のステントと同等であることが示されている¹⁹⁰。クロピドグレルが認可されるまでは副作用に注意しつつチクロピジンを使用し、チクロピジンが使用できない場合には代替薬としてシロスタゾールを用いるよりほかないが、シロスタゾールの有効性はチクロピジンより劣る可能性も考えられることに留意する必要がある。

アンケート調査の概要

本邦におけるステント留置例の抗血小板薬使用の現状を調査する目的で日本心血管インターベンション学会認

定の研修施設および研修関連施設（計 234 施設）を対象にアンケート調査を行った（回収率 66 %）。ルーチンの抗血小板薬はアスピリン 81~200 mg とチクロピジン 200 mg の併用が全体の 63 % を占め、それに加えてシロスタゾールを併用する施設は 22 % であった。チクロピジンの代替薬としてシロスタゾールを併用している施設は 8 % であった。ほとんどの施設でアスピリンは副作用がない限り無期限に継続投与されており、チクロピジンは 62 % の施設が 1 ヶ月以内に中止していた。シロスタゾールは 7 日以内に中止する施設が 36 % と最も多いが、その一方で再狭窄予防効果を期待して 3~6 ヶ月間使用する施設が 34 % あった。また全ステント留置 37,307 症例におけるステント血栓症の発生率は 0.76 % であった。

4 心不全

クラス

- 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 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 b

洞調律で血栓塞栓症の既往のない症例に対する抗血小板療法。

心不全において抗凝固・抗血小板療法の適応が議論されるのは、心機能低下に伴う血流の変化、血液成分の変化（凝固線溶系異常）^{123, 124}、血管壁性状の変化¹²⁵の“Virchowの3徴”をみやす易血栓形成環境となるからである。実際、SAVE試験（the survival and ventricular enlargement, 心筋梗塞後の左室駆出率 < 40 % を対象）のサブ解析によると、左室駆出率がもっとも独立した脳卒中発症の独立因子であり、左室駆出率 28 % 以下の例は、左室駆出率 > 35 % の群に対して発症率が 1.86 倍と

有意に高い¹²⁶。さらに、左室駆出率が 5 % 低下すると、脳卒中発症率は 18 % 上昇すると報告されている。SOLVD試験（The Studies of Left Ventricular Dysfunction, 左室駆出率 < 35 % を対象）の後ろ向き解析でも、女性で左室駆出率と血栓塞栓症発症頻度の相関があり、10 % 減少すると 58 % の発症率が増加すると報告されている¹²⁷。

心不全に合併する脳卒中発症頻度は、最近の報告では、1.3~3.5 %/年¹²⁸である。しかし、これは一部抗血栓療法が施行されている状態での報告で、過少評価されている可能性がある。一方、心房細動を合併することで、血栓塞栓症発症頻度が異なるか否かについては、2つの報告^{129, 130}がある。このうち、抗凝固療法が施行されていない例の評価では、Fusterらの報告¹²⁹によると、心房細動群の血栓塞栓症発症が 33 %、洞調律群が 14 % であるという。また、心不全に合併する脳卒中発症頻度がそれほど高くないことが現在進行中の臨床試験も含めて、薬物介入の明確な有用性を示しえない理由になっている。エビデンスを検討するうえでこの点を考慮する必要がある。

心房細動あるいは血栓塞栓症既往のある例は、心不全の有無も含めて、抗凝固・抗血小板療法の適応が明確にされている。しかし、洞調律の心不全で、抗凝固・抗血小板療法の適応を判断しうる無作為臨床試験による根拠は存在しない。そこで、本章ではまず洞調律の心不全の抗凝固・抗血小板療法に関する過去の報告を集積し、心房細動の場合については他章を参考に追記した。なお、本指針の対象は、以下にとりあげる報告およびアメリカ心不全学会のガイドラインを参考に、左室駆出率 35 % 以下の収縮能不全とした。アンケート調査については、参考として付記した。この中で、必要な結果は本文中に適宜記載した。

(1) 抗血小板療法

心不全における血小板機能について、その活性化の指標である α -thromboglobulinの血中濃度の上昇をはじめ、いくつもの血小板機能亢進を示唆する報告があるため¹³¹、血栓症予防に際して、抗血小板薬の投与が議論されている。しかしながら、心不全の抗血小板療法の有用性は、現在、諸外国で無作為臨床試験が進行中であり、明らかな結果のでているものはない。したがって、3つの大規模臨床試験のサブ解析が、主なエビデンスである。V-HeFT I（the ventricular affairs cooperative studies' vasodilator-for heart failure, 左室駆出率は 30.0 ± 12.9 % で心房細動例 15.7 % を含む）、およびV-HeFT II（左室駆出率は 29.0 ± 11.2 % で心房細動例 13.2 % を含む）試

験¹³⁰⁾で、対象は虚血性が各々 44.2 % , 53.1 % 含まれるが、いずれにおいても抗血小板療法の対照群に対する有用性は示されなかった。しかし、ワルファリン療法に比べて、抗血小板療法は、血栓症発症率は減少させた (各々 2.9/100 vs. 0.53/100 人年, $p=0.07$: V-HeFT I, 4.9/100 vs. 1.6/100 人年, $p=0.01$: V-HeFT II) と報告されている。SOLVD試験の洞調律例のみのサブ解析¹²⁷⁾ (対象に虚血性を男性で 79 % , 女性で 65 % 含む) では、抗血小板療法により突然死は有意な減少は認めなかったものの、女性では 53 % 血栓塞栓症のリスクを減少させた。心筋梗塞後左室機能低下例 (左室駆出率 $31 \pm 6.7\%$) を対象とした SAVE 試験¹²⁶⁾ (心房細動あるいは心房粗動を 10 % 含む) では、対照群に比し脳卒中を有意に減少 (56 %) させた。なお、WATCH 試験¹³²⁾ (warfarin antiplatelet therapy in chronic heart failure) のパイロット試験として行われた WASH¹³³⁾ (the warfarin/aspirin study of heart failure) では、279 名の心不全患者 (約 60 % が虚血性, 15 % が拡張型心筋症, 男性が 75 %) を無作為に 3 群、すなわち、アスピリン (300 mg/日) 投与群、ワルファリン投与群 (INR 2.5 を目標)、抗血栓塞栓療法未施行群の 3 群に分けて死亡・血栓塞栓症 (心筋梗塞、脳梗塞) を主目的として検討された。その結果は、入院率はアスピリン投与群で有意に高かった (24 % 増加)。血栓塞栓症に関しては 3 群間で有意な差がなかった。この結果については、現在進行中の WATCH 試験の結果を待って検討されるべきものと考ええる。さらに、現在進行中の WARCEF¹³⁴⁾ warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction, warfarin and antiplatelet therapy in chronic heart failure¹³⁵⁾、HELAS (heart failure long term antithrombotic study)¹³⁶⁾ の結果も期待される。したがって、抗血小板療法の有効性はクラス b とするのが妥当である。

最近、アスピリンを併用するとアンジオテンシン変換酵素阻害薬の効果を減少させるとの報告があること¹³⁷⁾、また、非ステロイド性消炎鎮痛薬が心不全の再発頻度を上昇させるとの報告¹³⁸⁾もある。これには、プロスタグランジンおよび一酸化窒素の産生抑制が関与していると考えられている。よって、非虚血性心不全においては、クラス c となる可能性もあり、実際、WASH 試験の結果をこれにより解釈できるとの意見もあり、今後の検討を要する。

本邦では主な抗血小板薬としてアスピリン、チクロピジン、シロスタゾールが用いられているが、各薬剤のうちいずれが有効であるかについては、十分な見解は得られていない。Antithrombotic Trialists' Collaborationのメタ

解析³⁵⁾の報告を参考にするとアスピリンが妥当と考えられる。用量は 75 ~ 150 mg/日が推奨される。また、他の抗血小板薬については、まず血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬に関しては心不全に関するエビデンスはないので今後の検討を要する。クロピドグレルは WATCH, warfarin and antiplatelet therapy in chronic heart failure の 2 試験の結果が待たれる。最近、心不全症例を対象にアスピリンにクロピドグレルを併用すると重篤な合併症となり血小板凝集能を抑制しうることも示されている¹³⁹⁾。さらに、クロピドグレルは、心血管系疾患を持った症例の心血管死、脳卒中、および心筋梗塞の頻度をアスピリンより減少させたとの報告¹⁴⁰⁾もあり、その有用性は十分に期待しうる。チクロピジンに関しては、クロピドグレルと作用機序から同等であり、副作用 (特に肝機能障害) が多いことが問題となるが、クロピドグレルのエビデンスを参考にすると、アスピリン禁忌例に限って、副作用に注意しながら 200 mg/日の用量で投与することが推奨される。ジピリダモールは、他の抗血小板薬に抗血小板作用は弱くエビデンスも乏しく推奨されない。シロスタゾールは、心不全を対象としてエビデンスはないこと、および心不全に対して禁忌となっている。その適否については今後の検討を要する。なお、虚血性心疾患を有する場合は、2 次予防の観点からも抗血小板療法としてアスピリンがクラス c の適応となる。当然、最近の出血歴を有する例などの禁忌例は適応外である。

(2) 抗凝固療法

洞調律性心不全の抗凝固療法の適応は、本邦、欧米を問わず、根拠として十分に信頼のおける無作為臨床試験は存在せず明確でないため、エビデンスの集積が急がれている。非無作為試験、観察研究、後ろ向き研究を参考に判断せざるを得ず、現在進行中の WATCH¹³³⁾、WARCEF¹³⁴⁾、Warfarin and antiplatelet therapy in chronic heart failure¹³⁵⁾、HELAS試験の結果によっては、大きくその適応が変更になる可能性がある。

1950 年代の小規模 (症例 180 ~ 465 例) 非無作為対照試験^{141 - 143)}の結果より、抗凝固療法は全死亡率 (オッズ比 0.64, 95 % 信頼区間 0.45 ~ 0.90)、心血管事故 (オッズ比 0.26, 95 % 信頼区間 0.16 ~ 0.43) を有意に減少させる¹⁴²⁾。しかしながら、V-HeFT I 試験¹³⁰⁾では、血栓塞栓症 (脳卒中と末梢・肺血栓塞栓症) の発症頻度は抗血小板薬・抗凝固薬非投与群と有意差を認めず、V-HeFT II 試験¹³⁰⁾においては、抗血小板薬・抗凝固薬非投与群の 2.1/100 人年に対して、4.9/100 人年と有意に高率であった。さらに中規模の臨床試験の結果^{144 - 148)}でも血栓



塞栓症頻度が低率であることも関係して抗凝固療法の有用性は認められていない。前述した WATCH 試験のパイロット試験として行われた WASH¹³²⁾ では、ワルファリン投与群 (INR 2.5 を目標) で、入院期間の短縮が他の 2 群 (アスピリン群、抗塞栓療法未施行群) に比し認められた。血栓塞栓症の頻度はワルファリン群と他群とで有意な差はなかったが、脳梗塞の発症はワルファリン群で 0% であった (他の 2 群はいずれも 2%)。

一方、拡張型心筋症を対象とした 3 つの報告^{129), 147), 148)} は、いずれも少数例の報告ではあるが、抗凝固療法で血栓塞栓症発症を抑制したと報告されている。Mayo Clinic からの報告¹²⁹⁾ では、拡張型心筋症 104 例 (左室駆出率の記載なし、左室拡張終期圧 > 15 mmHg が全体の 78%、心係数 < 2.5 l/min/m² が全体の 62%) で塞栓症発症頻度は、抗凝固療法非施行例で 18%、抗凝固療法施行例では 0% であった。Kyrle らの報告¹⁴⁷⁾ では 38 例 (左室内径短縮率 < 0.28) で、抗凝固療法前は、44.7% に動脈・肺塞栓症を発症したが、抗凝固療法後の発症はなく、抗凝固療法を中止した 5 例中 4 例に動脈塞栓症が再発した。横田らの報告¹⁴⁸⁾ では、40 例 (左室駆出率 32.1 ± 10.4%) 中、抗凝固療法非施行例では塞栓症発症が 15% であったのに対して、施行例では 0 であった。拡張型心筋症例に対し、虚血性、非虚血性を混合した試験ではすべて有意差なく、抗凝固療法の有用性が証明されていない。この違いには、種々の病態において凝固・線溶系異常、び慢性左室壁運動低下の程度、左室および右室拡張の程度、経過中の心房細動発症頻度等の相違が関係していると推測される。

以上より、洞調律性心不全に対する抗凝固療法は、非虚血性心不全 (特に拡張型心筋症) においては、クラス a の適応と考えられる。

心房細動合併例、血栓塞栓症既往例は、クラス の適応であることは明らかである。虚血性心疾患を有し抗血小板療法の禁忌例は抗凝固療法の適応である。虚血性心疾患を有する場合は抗血小板療法との併用になる場合があるが、併用療法の有効性については根拠に乏しいこと、出血の合併症には十分注意を要することを付記しておく。

心腔内壁在血栓例に関しては、抗凝固療法の適応は明確でないが、ACC/AHA の急性心筋梗塞のガイドラインでも梗塞後の長期抗凝固療法の適応 (クラス) で、実地診療では、すでに抗凝固療法が施行されることが多い。しかしながら、AHA/ACC の急性心筋梗塞のガイドラインの中でとりあげられている壁在血栓に関する大規模臨床試験^{130), 143), 149), 150)} において、血栓塞栓症発症頻度の増加は明確でないと報告されている。ただし、これらの報告

の多くは平坦な血栓 (器質化しているものが多く含まれる) と考えられる) 例を対象としている。従って、血栓の状態に合わせてその適否が決定すべきとの見解もあると思われる。以上より、まだ十分なエビデンスがないため、現時点では心腔内壁在血栓を有する場合の抗凝固療法はクラス a とするのが妥当であると考えられる。

急性心不全における抗凝固療法については、エビデンスとして扱えるものはなく、今回の慢性心不全における指針を参考にして高リスクと判断すれば、ヘパリンをまず使用するのが妥当と考えられる。ただし、補助循環下での適応はその項を参照いただきたい。

アンケート調査の概要

心房細動合併例と比し、洞調律心不全での抗凝固・抗血小板療法に関してはエビデンスが不足している。本邦での現況を調査するために、今回、日本循環器学会認定研修施設 854 施設へのアンケート調査の結果 (578 施設、回答率 67.7%) を実施した。

その結果、洞調律の重症心不全 (左室駆出率 35%) で原則的に抗血小板療法を行なうが 23%、血栓症の既往、血栓症に関係する不整脈、虚血性心疾患を有するなど必要と判断したときに行うが 52% と最も多かった。また抗凝固療法に関しては、原則的に施行しないが 6.8%、血栓塞栓症の既往、虚血性心疾患等必要と判断したときのみ施行が最も多く 83.5% であり、原則的に施行するは 9.7% であった。この結果は、抗凝固療法の導入には抗血小板療法に比し、出血性合併症の懸念、患者側の理解が障害となっていることも関係していると思われる。なお、アンケート調査の結果で、抗凝固療法に抗血小板療法を併用すると回答したのが 42%、しないが 39%、無回答 19% であった。また、心腔内血栓例に関してもアンケート調査を行ったが、その結果、禁忌がないがぎり施行するが 93% で、可動性があるなど危険性が高いときのみ施行するが 6.7%、施行しないが 0.3% であった。

5 末梢動脈疾患

1) 慢性末梢動脈疾患

クラス

- 慢性末梢動脈疾患に対するアスピリン 75 ~ 150 mg の投与。
- 間欠性跛行などの虚血症状のある症例に対するシロスタゾールの投与。

クラス 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) 血行再建術後

クラス

- 1 アスピリン 75 ~ 150 mg の投与。

クラス 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 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

- 1 ヘパリンの投与。

クラス a

- 1 急性期 ~ 亜急性期の急性下肢虚血症例に対する血栓溶解療法。

我が国では、人口の高齢化や生活様式の欧米化に伴い、動脈硬化を基盤とする心臓血管疾患の増加が著しく、その傾向は末梢動脈疾患にも同様に見られる。従来、末梢動脈の狭窄・閉塞に起因する四肢血行障害に対しては、外科手術あるいは血管内治療による血行再建が適応され、一定の効果が認められている。他方、抗血小板薬あるいは抗凝固薬による薬物療法には急性期の血栓形成防止や慢性期における血流の改善、病変進行の抑制、血行再建後の血管内膜過形成抑制などが期待されている。しかし、我が国においては、これら薬物療法の適応、薬剤選択、投与方法、投与期間などについて必ずしも客観的な評価が行われてきたとはいえず、多くは個々の経験にもとづいた裁量に任されてきた。本ガイドラインでは、広く一般に容認される抗凝固・抗血小板療法の基本指針を示す。

末梢動脈の狭窄、閉塞をきたす疾患として、我が国では旧来よりアジア地域に多いとされてきた血管炎 (バージャー病など) に替わり、現在その多くが動脈硬化性血管閉塞 (閉塞性動脈硬化症, ASO) であるといっても過言ではない。このことから、本ガイドライン作成にあたっては、閉塞性動脈硬化症をその主たる治療対象とした。

閉塞性動脈硬化症の患者管理に関するコンセンサス報告 TASC (Trans Atlantic Inter-Society Consensus)⁹¹⁾ また、The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic therapy for prevention and treatment of Thrombosis, Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Occlusive

Disease¹⁹²⁾、下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針¹⁹³⁾ が作成されている。我が国では、これまで欧米のような大規模臨床試験が行われたことはなく、日本人のために独自の治療指針を策定することができるだけのエビデンスを有していない。しかし、今日の末梢動脈にみられる疾病構造は、欧米とほぼ同様もしくはこれに急速に近似しつつあると考えられることから、我が国においても欧米のガイドラインを参考とし且つ、本邦の血管疾患治療の専門家にアンケート調査を行い、その結果を勘案しながら本ガイドラインを作成した。また、今後のガイドライン作成における重要課題として、我が国で臨床使用が認められている多数の抗血小板薬について、それらの有効性について客観的に評価することが必要であると思われる。

(1) 慢性末梢動脈疾患

末梢動脈疾患症例における冠動脈疾患、脳血管疾患の合併は非常に多く¹⁹⁴⁾、それらの疾患の合併を伴う際もアスピリンがクラス a となる。またそれらの疾患を合併していなくても、末梢動脈疾患の心血管事故のリスクは非常に高い。本邦でのエビデンスはないが、欧米の複数のメタ解析^{35, 195)}の結果からアスピリンをクラス a とした。

また虚血症状のある症例に対してはシロスタゾールが運動耐容能を改善する¹⁹⁶⁾との結果が出ておりクラス a とした。しかし、シロスタゾールの投与群で副作用による脱落が多くみられており¹⁹⁶⁾、症候のない末梢動脈疾患に対しての投与に関しては慎重に考慮する必要がある。ペントキシフィリンは、広く使用されている薬剤ではあるが効果については議論があり¹⁹⁷⁾、本邦ではすでに市販が中止されている。また本邦のみで薬剤として開発されている、エイコサペンタエン酸 (EPA) 製剤も末梢動脈疾患の心血管事故予防効果が期待されており、現在 JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) が進行している。

その他にも本邦では数多くの薬剤が存在しており、それぞれ効果が期待されているが、エビデンスは未だ充分ではないが、今後の評価を期待したい。

(2) 血行再建術後

TASC, ACCP¹⁹¹⁻¹⁹³⁾ いずれのガイドラインでも、外科手術あるいは血管内治療後、禁忌がない限りアスピリンを長期にわたり継続すべきであるとしている。

ACCP のガイドライン¹⁹²⁾ では、血流が速く、血管抵抗が低く、6 mm より大きな血管径を持つ動脈 (腹部大動脈、腸骨動脈、腹腔動脈、腸管脈動脈、腎動脈、近位

部の腕頭動脈)では5~10年開存率が80~90%あり、血栓症が比較的起りにくいために、血管あるいはグラフトの開存を期待しての抗血栓療法は不要であるとされている。しかし、腋窩動脈-大腿動脈バイパス、血管径が小さく、血流が<200 ml/分の動脈、関節部をまたがるバイパスでは血栓症は高い頻度で発生するため、抗血栓療法を要するとしている。本邦では、血管再建術後の血管の開存を期待してワルファリンの投与も多く行われているが、これについても本邦でのエビデンスは充分ではない。

(3) 急性下肢虚血

慢性末梢動脈疾患にみられる急性動脈閉塞に対しては、出血合併症の危険がない限り、できるだけ早期のヘパリン静脈内投与が推奨されている¹⁹¹⁻¹⁹³。急性動脈閉塞に対する血栓溶解療法も本邦で行われている治療法はあるが、その他の血行再建法との比較についても十分な検討がなされておらず、且つ出血性合併症の増加が予想されることから¹⁹⁸、対象となる症例は十分検討されなくてはならない。

(4) 重症下肢虚血

慢性末梢動脈疾患に準じた治療に追加して、組織壊死に至っていない虚血状態で、血行再建が困難な場合、あるいは切断以外の治療選択がない場合には疼痛、潰瘍の改善を期待してプロスタグランジン製剤の投与が検討される。しかし、PGE₁については効果には疑問が生じている¹⁹⁹。PGE₂に関しては有効であるとの報告がある²⁰⁰。本邦ではリボプロスタグランジン製剤、その他の多くの薬剤が使用されている。そのうち、アルプロスタジールについては、閉塞性動脈硬化症 2,447 例を対象に日本人の国民標準 SF-36 スコアについての調査が行われている。この調査では、アルプロスタジールの投与により、医師による臨床評価だけでなく患者の精神面も含めた健康関連 QOL が有意に改善したと報告されている²⁰¹。しかし、これらの薬剤の疼痛に対する効果、潰瘍の改善、切断回避に対する効果については客観的な評価に耐えるエビデンスは未だ充分ではない。

アンケート調査の概要

全国の血管疾患専門医にアンケート調査を行い、抗血小板および抗凝固薬の治療効果について、後述するエビデンス評価基準に則った判定を依頼し、これをガイドライン作成に資することとした。

日本心臓血管外科学会および日本血管外科学会評議員

で末梢血管疾患の専門医にアンケート調査を依頼し、25名より回答を得た。各薬剤の有効性に関するエビデンス評価は、専門医 25 名のうちの 90% 以上の評価が一致したもの、あるいは 90% 以上を占める複数の評価のうちで 60% 以上を占めたものとした。また、90% 以上を占める複数の評価のいずれもが 60% に満たない場合には、そのうちの最多数を占めた評価を採用し、これには「期待」を付帯事項とした。

1) 間歇性跛行の改善

シロスタゾールのみがクラス a の評価を受けた。また、クラス a と評価されたのはチクロピジン、ペラプロストナトリウムおよびアルプロスタジールの 3 種類であるが、いずれも「期待」付きであった。

2) 血行再建 (PTA, 自家静脈バイパス, 人工血管バイパス) 術後開存率の向上

クラス a の評価を受けたのはヘパリンとワルファリンカリウムであり、いずれも「期待」付きであった。クラス a と評価されたのはワルファリンカリウム + アスピリンであり、「期待」付きクラス a はアスピリン、アスピリン + ジピリダモール、チクロピジン、シロスタゾール、ペラプロストナトリウム、アルプロスタジールアルファデクスおよびアルプロスタジールであった。

3) 慢性重症虚血肢あるいは虚血性潰瘍の治癒もしくは改善

クラス a の評価を受けたのは、アルプロスタジールアルファデクスであり、アルプロスタジールは「期待」付きであった。クラス a と評価されたのはアルガトロバンであり、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、ペラプロスト、リマプロストアルファデクス、塩酸サルボグレラートおよびバトロキソピンが「期待」付きであった。

6 心房細動

クラス

- 一つ以上のリスクのある症例に対するワルファリン投与。
- リスクはないが、60 歳以上の症例に対するワルファリン投与。
- 60~75 歳の症例に対するアスピリンの投与。

クラス a

- アスピリン禁忌症例に対するチクロピジンの投与。

クラス

- リスクのない 60 歳未満の症例に対する抗凝

固・抗血小板療法 .

危険因子 ; 一過性脳虚血発作や脳梗塞の既往 , 高血圧 , 糖尿病 , 冠動脈疾患 , うっ血性心不全

心房細動における抗凝固・抗血小板療法については , 2000 年に循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1999 ~ 2000 年度合同研究班報告) にとりまとめられている²⁰² . 本稿ではその後のエビデンスを加え 2003 年度時点でのガイドラインとしてとりまとめる .

非弁膜性心房細動では塞栓症のリスクに応じた抗凝固療法もしくは抗血小板薬療法が求められる^{3, 203-206} .

まず塞栓症のリスクの有無を判定する . 一過性脳虚血発作や脳梗塞の既往 , 高血圧 , 糖尿病 , 冠動脈疾患 , うっ血性心不全の合併があればリスクありとする .

1) いずれかのリスクに該当する場合は , ワルファリン療法を考慮する . 70 歳未満では INR 2.0 ~ 3.0 を目標とする . 70 歳以上では INR 2.2 を超えると重篤な出血性合併症がみられはじめ , 2.6 を超えると急激に増加する^{3, 203} . さらに INR 1.6 未満では大梗塞を予防できないので , INR 1.6 ~ 2.6 を目標とする低用量ワルファリン療法を行なう .

2) 非弁膜性心房細動症例でリスクを有さない場合は , 年齢階級別に分けて治療方針を決める . 60 歳未満では抗血栓療法は不要 . 60 ~ 75 歳では抗血小板薬や低用量のワルファリン療法を , 75 歳より高齢では INR 1.6 ~ 2.6 の低用量ワルファリン療法を考慮する . 本ガイドラインは欧米からの報告に本邦からのデータを加味して作成されている . 本邦では抗凝固療法 , 抗血小板療法とも塞栓症 1 次予防に有効という前向きデータの未だに得られていない .

コンプライアンスが不良であったり , ワルファリンによる出血性合併症のリスクが高い場合は , 次善の策として抗血小板療法を考慮する .

(1) ワルファリン

欧米の 5 試験 (AFASAK, second Copenhagen atrial fibrillation aspirin and anticoagulation study/SPAF, stroke prevention in atrial fibrillation study/BAATAF, Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation/SPINAF, stroke prevention in non-rheumatic atrial fibrillation/CAFA, Canadian atrial fibrillation anticoagulation study) の総合解析²⁰⁷ によると , ワルファリン投与群の脳梗塞発症率は 1.3 % /年であり , 対照群の 4.4 % /年と比較してきわめて有用であった (リスク低下率 68 %). 一方 , アスピリン

投与群でのリスク低下率は 36 % であり , その有効性はワルファリンほど顕著ではなかった . ワルファリン投与群とプラセボ群の間で脳梗塞発症率に有意差を認めなかったのは 65 歳以下で危険因子 (加齢 , 高血圧 , 糖尿病 , 一過性脳虚血発作または脳卒中の既往) のない患者に限られた . また脳梗塞発症症例では , PT-INR が 1.0 ~ 1.5 の不十分なコントロール下で発症していた²⁰⁸ . また , SPAF III において , ハイリスク群に対して低用量ワルファリン (PT-INR 1.2 ~ 1.5) にアスピリンを追加しても適用量ワルファリン (PT-INR 2.0 ~ 3.0) に及ばず , ハイリスク群では十分なワルファリンによるコントロールが必要であることが示された²⁰⁹ . 本邦では抗凝固薬が有効であることを示す無作為化試験のデータはない . 前向き観察試験ではワルファリン投与群の発症率は , 無投薬群や抗血小板薬群より低いことが報告されている^{210, 211} .

出血性合併症と抗凝固療法

抗血栓療法に伴う最も懸念される合併症は頭蓋内出血をはじめとする出血性合併症であり , その最も強力な予測因子は患者の年齢と抗血栓療法の強度である . ワルファリンによる抗凝固療法の最適強度は PT-INR 2.0 ~ 3.0 とされているが , 70 歳以上の症例では重篤な出血性合併症が PT-INR 2.2 以上でみられ始め , 2.6 を超えると急激に増加する . また , 年齢とワルファリンの設定用量についての検討では 70 歳以上のワルファリン使用量は 50 歳以下の約 56 ~ 64 % であり , 加齢とともにワルファリンの効果が増大するものと考えられている . 高齢者におけるワルファリン治療は治療域と危険域が近接していること , さらに服薬コンプライアンスが低下していることを充分念頭におく必要がある .

ACC/AHA/ESC ガイドライン²¹² では高齢者の脳梗塞および出血のリスクを考慮し , 75 歳以上 , 特に女性に対しては PT-INR 2.0 を目標とした抗凝固療法を薦めている . さらに , 抗凝固療法の開始中は週 1 回 , 安定期には月 1 回の PT-INR 測定を勧告している . 本邦では , 山口ら³⁾ による 2 次予防試験で PT-INR を 1.5 ~ 2.1 にコントロールした低用量群では PT-INR 2.2 ~ 3.5 の従来量群に比べ脳梗塞発症は同等であり , PT-INR 2.6 以上の例で出血性合併症が多いことを前向き試験で報告しており , 欧米と異なる PT-INR 値が推奨されている .

(2) アスピリン

The Copenhagen AFASAK (Atrial Fibrillation , Aspirin , Anticoagulation) Study²¹³ は比較的高齢者や心不全患者を多く含む慢性 NVAF 患者を対象にワルファリン , ア



スピリン 75 mg/日、プラセボ群の 3 群に分け 2 年間経過観察したものであるが、ワルファリンは塞栓予防効果を示し（ワルファリン 2.5 % vs プラセボ群 5.5 %），一方アスピリンでは効果を認めなかった．しかし SPAFI/SPAF II Study^{214, 215} では、アスピリン 325 mg でプラセボ群に比し明らかな塞栓症年間発症率の減少が認められた（プラセボ群 6.3 % vs アスピリン群 3.6 % vs ワルファリン群 2.3 %）．同時に 75 歳以上、心不全、高血圧合併患者がアスピリン無効のハイリスク群として認知された．したがって欧米ではリスク非合併患者に限りアスピリン 325 mg が治療法として推奨されている．本邦では抗血小板薬が有効であることを示す前向きデータはない．非無作為化前向き観察試験ではアスピリン投与群の発症率は無投薬群と有意差がないことが報告されている^{210, 211}．最近終了した JAST 試験²¹⁶ では比較的 low リスクの非弁膜症性心房細動に対するアスピリン 150~200 mg/日投与による塞栓症予防効果は、無投薬群と同等であり、むしろ重篤な出血性合併症の頻度が高率であった．その評価、その検証のためにも日本人における中等度リスクの非弁膜症性心房細動に対する、低用量アスピリンの有効性について、ランダム化試験が必要であろう．

（3）発作性心房細動

発作性心房細動における塞栓症発症率は持続性心房細動のそれと差がないことから、発作性心房細動でも持続性心房細動と同様の方法で抗血栓薬を考慮する²¹⁷．

（4）除細動時の抗凝固療法

1) 緊急的除細動

基礎疾患の如何に関わらず、心拍数が 100 拍/分以上の発作性心房細動例で、自覚症状が著しいか、血圧低下、心不全、狭心痛合併などの血行動態の著しい悪化がある場合には、緊急電氣的除細動の適応となる．除細動前にヘパリン静注（70~150 IU/kg）を用い、除細動後、ワルファリンによる抗凝固療法を 4 週間行なう．

2) 亜緊急的除細動

心拍数が 100 拍/分以下、あるいは血行動態が比較的保たれている発症 48 時間以内の発作性心房細動例、あるいは発症後 48 時間を超えているが経食道心エコー法により左房内血栓を認めない例で、除細動により自覚症状、血行動態の改善を期待できる場合、亜緊急的除細動の適応となる．除細動前にヘパリン静注（70~150 IU/kg）を用い、除細動後、ワルファリンによる抗凝固療法を 4 週間行なう．

3) 待機的除細動

心房細動発症後 48 時間を超えているか、経食道心エコー法により左房内血栓の有無を確認できない場合、あるいは同法で左房内血栓を認める場合、ワルファリンによる抗凝固療法を最低 3 週間行った上で除細動を行う．さらに除細動後、ワルファリンによる抗凝固療法を 4 週間行なう．

（5）他の抗凝固薬の有効性のエビデンスと本邦での保険適応

非弁膜症性心房細動における脳梗塞の予防を目的として、ワルファリンに代わる経口抗トロンビン薬キシメラガトラン 72 mg/日の有効性が SPORTIF（stroke prevention using oral thrombin inhibition in AF）研究で検討された．その結果、キシメラガトランの塞栓症予防効果はワルファリン投与による PT-INR 2.0~3.0 のコントロールと同等の有効性を有し、出血性合併症は低率であった²¹．本薬は、現時点で保険適応となっていないが、PT-INR の測定を必要とせず、本邦への導入が待たれる．



7 心房細動以外の不整脈

1. 心房粗動

クラス

- 1 洞調律化前 3 週間と後 2 週間のワルファリン投与．

クラス a

- 1 経食道心エコー検査で左房内血栓が認められた例に対するワルファリン投与（心房細動例に準じて行なう）．

- 2 経食道心エコー検査により左房内血栓のない場合、洞調律化前後の短期間のヘパリン投与．

クラス b

- 1 心房細動の合併、塞栓症の既往、器質的心疾患がない場合のワルファリン投与（洞調律化を試みる場合は Class a の項参照）．

2. 洞不全症候群

クラス

心房細動のある症例に対するワルファリン、アスピリンの投与（非弁膜症性心房細動の項を参照）．

クラス

心房細動を合併しない例に対する抗凝固療法．

3. ペースメーカー

クラス

- 1 心房細動のない、すべてのペースメーカー植え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 a

- 1 左心系のアブレーション術中のヘパリン投与。
- 2 カテテルアブレーション実施後 1 ヶ月間のアスピリン投与。
- 3 心房細動根治のための肺静脈へのアブレーションでは、術中および術後 24 時間のヘパリン投与、その後 1 ~ 3 ヶ月のワルファリン投与。

クラス

- 右心系のアブレーション術後のヘパリン投与。

血栓塞栓症が問題となる病態には、心房粗動、洞不全症候群、ペースメーカー治療、各種不整脈に対する高周波アブレーションがある。

(1) 心房粗動

心房粗動では心房細動に比べ心房の機械的興奮が保たれ、経食道心エコー図で評価した左房機能は良好である²¹⁸⁾。左房機能低下例では凝固能の亢進がみられ、塞栓症の危険が懸念される²¹⁸⁾。ただし、洞調律化直後には短期間ではあるが左房機能が低下しうる(気絶心筋)ので、この時期には塞栓症の危険性が増す可能性がある^{219, 220)}。

1) 追跡調査による塞栓症の頻度

メディケアの入院ファイルから抽出された心房細動例(337,428例)、粗動例(17,413例)、対照例(395,167例)を8年間後ろ向きに追跡した成績²²¹⁾では、心房粗動例では対照例に比べると脳梗塞の発生頻度は若干高いが、臨床的な意義は乏しいと考えられた。ただし、心房細動を合併した粗動例では、心房細動例と同程度の脳梗塞発生頻度であった(8年後に約30%)。

2) 洞調律化に伴う塞栓症

8つの報告から約450例(抗凝固療法なし)をまとめた成績²²²⁾では、洞調律化後に2~6%の頻度で塞栓症の発生がみられた。心房細動の除細動と同程度の発生頻度といえる。100例以上の症例を対象にした最近の成績^{223, 224)}でも、洞調律化後に同程度(1~6%)の塞栓症の発生をみている。塞栓症発生例に共通するのは、抗凝固療法を受けていないか抗凝固の程度が不十分なことで

ある。抗凝固療法を受けていない176例中2例(1%)に、また抗凝固療法が不十分であった(PT-INR < 2)127例中1例(1%)に塞栓症の発生をみている²²⁴⁾。基礎心疾患を合併する例でも塞栓症の危険が高くなる²²³⁾。

139例の粗動例を対象に、経食道心エコー検査で心房内血栓のないことを確認し、洞調律化の前24時間と後24時間だけヘパリンを投与して塞栓症発生の有無を4週間追跡した報告がある²²⁵⁾。この方法により、心房細動を合併していない粗動例では洞調律化後の塞栓症の発生はみられず、一般的な抗凝固療法は不要であることが示された。しかし、心房粗動を対象にした無作為前向き比較試験の成績がない限り心房細動の除細動に準じた抗凝固療法を行うべきとの批判がある²²²⁾。

アブレーションによって心房粗動を停止させた後、左房機能は2週間以内に回復するので、抗凝固療法を行うにしても2週間まででよいと考えられる²²⁰⁾。

(2) 洞不全症候群

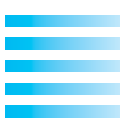
1970年代の後ろ向き調査²²⁶⁾によると、慢性の洞不全症候群100例(平均年齢64.7歳)では、対照とした年齢・性別を一致させた完全房室ブロック例に比べて塞栓症の発生は有意に高頻度であった(100例中16%対712例中1.3%, $p < 0.001$)。ただし洞不全症候群で塞栓症を合併した16例中15例は、徐脈頻脈症候群であった。同様に、持続性の心房細動・粗動に完全房室ブロックを合併した例(平均年齢73.7歳, 41例)では塞栓症の頻度は7.3%であり、対照例(年齢・性別を一致させた完全房室ブロックの328例、ただし心房は洞調律)の1.2%に比べ有意に高頻度であった($p < 0.05$)。

以上の成績²²⁶⁾は、心室拍数が遅いだけでは塞栓症の危険性は高くないこと、洞不全症候群では塞栓症の発生頻度が高まるがその大部分は徐脈頻脈症候群であることを示している。心房細動例の基礎疾患として洞不全症候群が血栓塞栓症の危険を高めることは、わが国の後ろ向き調査²²⁷⁾でも明らかにされている。

(3) ペースメーカー

後ろ向き検討では、洞不全症候群に対するVVIペースメーカーは生理的ペースメーカー(AAIを含む)に比べ、塞栓症発生率が高いことが示されている^{228, 229)}。しかし洞不全症候群例を無作為に心室ペーシング群(996例, 74歳(中央値))と二腔ペーシング群(1,014例, 74歳)に分けて33.1カ月(中央値)追跡した成績²³⁰⁾では、脳梗塞発生率に差はなかった(4.9%対4%)。

心房細動のない洞不全症候群の塞栓症の予知因子とし



て高齢 (>65 歳)、モヤモヤエコーを伴う左房拡大が挙げられているが²³¹⁾、この様な例に抗凝固療法を行うと塞栓症の発生が抑制されるか否かは不明である。

徐脈性不整脈例 (約半数は房室ブロック、約 1/3 は洞不全症候群) を、無作為に心室ペースング群 (1,474 例、平均年齢 73 歳) と生理的ペースング群 (1,094 例、73 歳) に分けて、効果を比較した試験でも、脳梗塞 + 心血管死の頻度には有意な差はみられなかった (5.5 %/年対 4.9 %/年)²³²⁾。

従って、心房細動を合併しない徐脈性不整脈に対するペースメーカー植え込み例では、積極的な抗凝固療法は必要ではない。以前は生理的ペースメーカーでは心室ペースメーカーに比べて塞栓症の発生率が低いことが強調されたが^{228, 229)}、前向き無作為比較試験の結果^{230, 232)} からペースング様式による差はないことが明らかになった。

(4) 各種不整脈に対する高周波カテテルアブレーション

高周波アブレーションでは術後 48 時間まで D-ダイマーの上昇がみられ²³³⁾、血栓形成傾向の存在が示唆される。診断としての電気生理検査でも D-ダイマーの有意な上昇がみられるが、正常範囲を大きく超えるものではない²³³⁾。アブレーション手技の持続時間が血栓形成傾向と関係があるとする報告²³⁴⁾ とないとする報告がある²³³⁾。

様々な頻脈性不整脈に対する高周波アブレーション後の塞栓症の頻度は 2~3 % とされている^{235, 236)}。台湾のグループの 2,500 例余りの約 4,000 回の手技 (診断用の電気生理検査を含む) を解析した成績²³⁵⁾ では、塞栓症は 0.21 % (電気生理検査では 0.04 %) であった。この成績を含め 8 つの報告をまとめて解析した成績²³⁶⁾ では、塞栓症は 8,029 回の手技で 49 回 (0.6 %) にみられた。注意すべき点として、左心系へのアブレーションでは 2 % に、心室頻拍例のアブレーションでは 2.8 % に塞栓症がみられることが、挙げられる。術中のヘパリン使用や温度コントロールを用いたアブレーションでも、塞栓症を完全に抑制することは出来ない²³⁶⁾。右心系へのアブレーションでは、一般に術中・術後の抗凝固療法、抗血小板療法は行われなくなっている。

アブレーション例を対象とした大規模比較試験のデータがないため、経験的に血栓塞栓症の予防が行われているのが実情である。塞栓症の発生頻度がそれ程多くないため、大規模比較試験を計画すること自体が不可能に近く²³⁶⁾、今後も経験的な予防法が行われることになる。

心房細動に対する肺静脈へのアブレーションでは、左心系であることや手技の時間が長くなることから積極的な抗凝固療法が経験的に行なわれている。台湾のグルー

プ²³⁷⁾ は、アブレーション後 24 時間はヘパリン (1,000 単位/時間) を投与し、その後はワルファリン (INR 2~3) を 2 ヶ月間投与している。米国のグループ²³⁸⁾ は、アブレーション後 24 時間はヘパリン、その後 1~3 ヶ月はワルファリンを投与している。

心室レートのコントロールが困難な例では、房室接合部へのアブレーションで房室ブロックを作製し心室ペースメーカーを植え込むことが行なわれる。本治療法自体が塞栓症の危険性を高めることはなく、通常の心房細動例と同様に管理すればよい²³⁹⁾。



8 脳梗塞 (心原性脳塞栓症を除く)

1. 無症候性頸動脈狭窄に伴う脳梗塞の予防

クラス b

無症候性頸動脈狭窄や潰瘍を伴うプラークに対してアスピリン、チクロピジン、もしくはシロスタゾールの投与を考慮するが、十分な科学的根拠はない。

2. 脳梗塞急性期の経静脈的血栓溶解療法

クラス

組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) の静脈内投与は、経験を積んだ専門医師が適切な設備を有する施設で、適応基準 (脳梗塞発症 3 時間以内、CT で早期虚血所見がないかまたは軽微、など) を十分に満たす場合については、脳梗塞急性期の治療法として有効性が期待される。ただし、上記の条件を満たさない場合、予後を悪化させる可能性があるため、その使用は専門的施設で行われるべきである。

クラス b

低用量 (60,000 単位/日) ウロキナーゼの点滴静脈内投与は、急性期 (5 日以内) の脳血栓症患者の治療法として行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない。

クラス

ストレプトキナーゼの静脈内投与は、脳梗塞の急性期に行わないよう勧められる。

3. 脳梗塞急性期の経動脈的血栓溶解療法

クラス a

神経脱落症候を有する中大脳動脈閉塞におい

ては、来院時の症状が軽症から中等症で、CT 上梗塞巣を認めず、発症から 6 時間以内に治療開始が可能な症例に対しては経動脈的な選択的局所血栓溶解療法が推奨される。

クラス

上記の条件下であっても、総頸動脈あるいは内頸動脈などの脳主幹動脈からの血栓溶解薬の動注は推奨されない。また、SPECT 等で残存血流量が 35 % 未満の症例においては血栓溶解療法は推奨されない。

4. 脳梗塞急性期の抗血小板薬療法

クラス

アスピリン 160~300 mg/日の経口投与は、発症早期 (48 時間以内) の脳梗塞患者の治療法として推奨される。

クラス a

オザグレルの点滴投与は、急性期 (発症 5 日以内) の脳血栓症 (心原性脳塞栓症を除く脳梗塞) 患者の治療法として推奨される。

5. 脳梗塞急性期の抗凝固療法

クラス a

発症 48 時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に選択的トロンビン阻害薬のアルガトロバンが推奨される。

クラス b

発症 48 時間以内の脳梗塞ではヘパリン 10,000~25,000 単位を使用することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない。

脳梗塞急性期に低分子ヘパリン、ヘパリノイドを使用することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない。

6. 脳梗塞慢性期の抗血小板薬療法

クラス

非心原性脳梗塞の再発予防には、アスピリン、チクロピジン、もしくはシロスタゾールの投与が推奨される。

現段階で非心原性脳梗塞の再発予防上、最も有効かつ出血性合併症などの副作用が少ない抗血小板療法 (本邦で使用可能なもの) はアスピリン 75~150 mg/日である。また、シロスタゾール (副作用として頭痛)、チクロピジン (副作用として好中球減少、血栓性血

小板減少性紫斑病、肝機能障害など)、およびアスピリン 50 mg/日とジピリダモール徐放剤 400 mg/日の併用も推奨される。

非心原性脳梗塞のうち、ラクナ梗塞の二次予防にはシロスタゾールの使用が奨められる。ただし十分な血圧のコントロールを行う必要がある。

クラス a

非心原性脳梗塞のうち、ラクナ梗塞の二次予防に抗血小板薬の使用が奨められる。ただし十分な血圧のコントロールを行なう必要がある。

本稿は脳卒中合同ガイドライン委員会による脳卒中治療ガイドライン 2004 (篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信 編, 協和企画, 東京, 2004) を参照し作成した。

(1) 無症候性頸動脈狭窄に伴う脳梗塞の予防

無症候性頸動脈狭窄に対する頸動脈内膜剥離術の有効性は、無作為振り分けによる前向き研究で示されているが²⁴⁰⁾、内科的治療との差が小さいことや、有効性が示されなかった前向き研究があることに注意が必要である²⁴¹⁻²⁴³⁾。

無症候性頸動脈狭窄に対してアスピリン 75~150 mg/日、チクロピジン 200 mg/日、もしくはシロスタゾール 200 mg/日 がしばしば投与されるが、それらの有効性を示す前向きに検討は行われていない。

(2) 脳梗塞急性期の経静脈的血栓溶解療法

t-PA の静脈内投与 (0.9 mg/kg, 10 % ボールス, 90 % 点滴 1 時間) は、超急性期 (発症 3 時間以内) の脳梗塞患者の転帰改善に有効であった²⁴⁴⁾。その一方、血栓溶解療法は、重篤な頭蓋内出血の頻度を増加させた²⁴⁵⁻²⁴⁷⁾。その至適患者選択、薬剤の種類、投与量、投与方法については、未だ明確な基準はない²⁴⁵⁻²⁴⁸⁾。発症 6 時間以内の比較的重症例を対象とした研究では有効性を証明できなかった^{249, 250)}。

低用量 (60,000 単位/日) ウロキナーゼの 7 日間点滴投与は、急性期 (5 日以内) 脳血栓症患者の臨床症候 (全般改善度) の改善に有効とされている²⁵¹⁾。しかし、客観的評価尺度を用いた多数例での検討はなされていない。ストレプトキナーゼの静脈内投与は、脳梗塞急性期患者の転帰改善に有効でなく、10 日および 3 ヶ月以内の死亡を増加させた²⁵²⁾。

現在 (2004 年 4 月)、本邦では米国 NINDS 試験の要領に沿って 0.6 mg/kg の用量で施行されたオープン試験

の結果を受けて承認申請準備中である。

(3) 脳梗塞急性期の経動脈的血栓溶解療法

中大脳動脈灌流域の新たな神経脱落症候を有し、来院時の NIH stroke scale が 4~29 と軽症から中等症で、CT 上梗塞巣がなく、発症 6 時間以内に治療開始可能な中大脳動脈血栓性閉塞においては、経動脈的な選択的局所血栓溶解療法（プロウロキナーゼ、t-PA）が有効とする報告がある²⁵³⁻²⁵⁵。

ただし、上記の条件下で総頸動脈あるいは内頸動脈からの血栓溶解薬の動注は勧められない^{256, 257}。

上記の条件で経動脈的に選択的局所血栓溶解療法を行なう際、SPECT 等で測定された相対的残存血流量が 35% 未満の場合は、再開通後脳内出血をきたす可能性があるため、発症 6 時間以内であっても血栓溶解療法は勧められない^{258, 259}。

現在、発症 6 時間以内の塞栓性中大脳動脈閉塞症を対象として、ウロキナーゼ（60 万単位/時間）の選択的局所血栓溶解療法の臨床試験（プラセボ対照、ランダム化比較試験）が行われている。

(4) 脳梗塞急性期の抗血小板薬療法

アスピリン 160~300 mg/日の経口投与は、発症早期（48 時間以内）の脳梗塞患者の転帰改善に有効である^{35, 260-262}。しかし、アスピリンの転帰改善効果は、number needed to treat (NNT) がおよそ 80 であり、また、症候性頭蓋内出血の頻度をわずかながら増加させる [number needed to harm (NNH)* はおよそ 500]。オザグレル 160 mg/日の点滴投与は、発症 5 日以内の脳血栓症患者の転帰改善に有効である²⁶³。プロスタサイクリンは、脳梗塞急性期の治療法としての有効性が、十分に検討されていない²⁶⁴。

*1 人の患者に治療効果を得るために、その治療を何人の患者に行う必要があるかを表した治療効果の指標。

**その治療によって何人につき 1 人の割合で有害事象をもたらすかを表した指標。

(5) 脳梗塞急性期の抗凝固療法

未分画ヘパリンに関する大規模な試験 International Stroke Trial (IST)²⁶⁵ では、中等量ヘパリン群（12,500 単位皮下注、1 日 2 回、2 週間投与）、少量のヘパリン群（5,000 単位）、ヘパリン非投与群で、2 週後と 6 ヶ月後に死亡、脳卒中の再発、機能予後、出血合併症を調査したが、ヘパリンの有効性は証明されなかった。米国 Cerebral Embolism Task Force^{266, 267} は、非細菌性心原性

脳塞栓症で発症後 24 時間以後の CT で、出血性脳梗塞がある場合、もしくは大梗塞または中等症以上の高血圧（180/100 mmHg 以上）合併例は、大出血を生じる危険性があるので早期抗凝固療法は避けるべきであり、発症後少なくとも 7 日間は見合わせ、follow up CT を施行して、開始の有無や時期を決定すべきであるとしている。しかし、IST 研究（international stroke trial）²⁶⁵ では心原性脳塞栓症の原因の大部分を占める非弁膜症性心房細動例（非ヘパリン投与群）の急性期 14 日以内の再発率は 4.9% と低かった。したがって、非弁膜症性心房細動例での早期抗凝固療法に否定的な意見もある。

低分子ヘパリンについては、fraxiparine で発症後 48 時間以内の脳梗塞患者に有効であるとする報告²⁶⁸ がなされたが、大規模試験では有効性が確認されなかった。米国で行われた発症 24 時間以内の脳梗塞を対象とした低分子ヘパリンノイド ORG 10172 (danaparoid) 7 日間静注の臨床試験 TOAST (Trial of ORG10172 in acute stroke treatment)^{269, 270} では、全体としては否定的な結果が示されたが、層別解析ではアテローム血栓性脳梗塞で 3 ヶ月後の転帰良好以上の症例が有意に増加し、この病型での有効性が示唆された。低分子ヘパリン、ヘパリンノイドのメタアナリシス²⁷¹ では、これらの有効性は確認されなかった。

選択的な抗トロンピン薬であるアルガトロバンは、発症 48 時間以内の脳血栓症（アテローム血栓性脳梗塞、または皮質枝梗塞）に有用であり、出血性合併症が少ないとの報告がある^{272, 273}。発症後 48 時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症急性期におけるアルガトロバンの有効性および安全性を、オザグレルナトリウムを対照とした無作為割付けによる群間比較試験では、アルガトロバンはオザグレルナトリウムと同等の臨床的効果を示した²⁷⁴。

Cochrane Review では、急性期脳梗塞症例に対する抗凝固療法の有用性を 21 試験、23,427 例を対象にメタアナリシス²⁷⁵ を施行しているが、抗凝固療法の有用性は確認されなかった。

(6) 脳梗塞慢性期の抗血小板薬療法

チクロピジンに代わる薬剤として、より安全性の高いクロピドグレルが欧米では使用されている。

1) 抗血小板薬の有効性

抗血小板薬は脳梗塞の再発を有意に低減する(23%)²⁷⁶。但し、その number needed to treat (NNT, 1 人を予防するために必要な投薬患者数) は 3 年間の観察で 26 である。

2) アスピリン単独

アスピリンの脳梗塞再発予防効果は 50~1,500 mg/日 いずれの用量であってもほぼ同等 (15% リスク低減) であるが²⁷⁷⁾ (Ia), 至適用量は 75~325 mg/日と考えられている²⁷⁶⁾. ATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration) の報告では, アスピリンは脳卒中や一過性脳虚血発作 (TIA) 例における血管イベント (心筋梗塞, 脳卒中, あるいは血管死) の発生を 22% 低減する. アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ現象の傾向がみられ 1 日 75~150 mg に最も大きな効果 (32% リスク低減) があり, 75 mg 未満では有意な効果はなかった.

アスピリン (平均 273 mg/日) により虚血性脳卒中の絶対リスクは 1 万人あたり 39 イベントまで低減し, 再発は有意に減少する. 同時に出血性脳卒中の絶対リスクは 1 万人あたり 12 イベントとなり有意に増加する. しかし, ほとんどの例でアスピリンの有用性 (再発予防効果) は出血性脳卒中のリスクを上まわるものと考えられている²⁷⁸⁾.

3) アスピリンとその他の薬剤の併用

ATT の報告では, ジピリダモールとアスピリンの血管イベント低減効果はほぼ同様であった. アスピリン単独とアスピリン・ジピリダモールの併用あるいはアスピリン・チクロピジンの併用との間に有意な差はなかった³⁵⁾.

低用量のアスピリン (50 mg/日, 2 分服) およびジピリダモール徐放剤 (400 mg/日, 2 分服) は, それぞれ単独でもプラセボ群に比し有意な脳卒中の再発低減効果を示したが (それぞれ 18%, 16%), 両者の併用により脳卒中の低減効果は 37% まで高まった^{279, 280)}. この併用により脳卒中再発の時期は遅くなるが, その重症度の軽減効果はなかった^{281, 282)}.

アスピリン (990~1,500 mg/日) は単独でもプラセボ群に比し脳卒中再発低減効果 (15%, 非有意) を示したが, アスピリン (800~990 mg/日) とスルフィンピラゾン (800 mg/日) またはジピリダモール (225 mg/日) の併用により, プラセボ群に比し有意な脳卒中再発低減効果 (39%) を示した²⁸³⁾. しかし併用群でのみ消化管出血または消化性潰瘍が 350% 増加した²⁸³⁾.

4) チェノピリジン [チクロピジン, クロピドグレル (未承認)]

ATT の報告では, チクロピジンとクロピドグレルはアスピリンと比べて血管イベント低減効果はそれぞれ 12%, 10% 優っているが, ともに有意な差はなかった²⁷⁶⁾. ただしチクロピジンとクロピドグレルを一括して

解析すると, アスピリンとの差は有意となる³⁵⁾.

クロピドグレル (75 mg/日, 1 分服) はアスピリン (325 mg/日, 1 分服) を 8.7% 上まわる有意の虚血性脳卒中の再発低減効果を示した¹⁴⁰⁾. 安全性についてもクロピドグレルはアスピリンを有意に上まわっていた²⁸⁴⁾.

5) シロスタゾール

シロスタゾール (200 mg/日, 2 分服) は, プラセボ群に比し有意な脳卒中の再発低減効果を示していた (プラセボ群に比し 41.7% 低減)³⁸⁵⁾.

6) アスピリンとワルファリンの比較

アスピリン群 (325 mg/日) とワルファリン群 (INR 1.4~2.8) でエンドポイント (非心原性脳梗塞再発またはあらゆる原因による死亡) に関して有意な差はなかった (16%, 17.8%)³⁸⁶⁾. 重篤な出血性合併症の頻度は両群ともに低かった [100 patient-years (人・年) について アスピリン群では 1.49, ワルファリン群では 2.22]³⁸⁶⁾. エンドポイントまたは重篤な出血性合併症発現の頻度またはそれに至るまでの期間に関して両群で差は無く, ワルファリンは非心原性脳梗塞に対してアスピリンの代用となり得る²⁸⁶⁾.

*: 以上の報告は脳梗塞の明確な亜病型分類がなされていないが, アテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞の両方が含まれると思われる.

7) ラクナ梗塞

シロスタゾール (200 mg/日, 2 分服) は, プラセボ群に比し有意な脳卒中の再発低減効果を有し (プラセボ群に比し 41.7% 低減), 層別解析ではラクナ梗塞の再発予防に有効であった²⁸⁵⁾.

抗血小板薬 [チクロピジン 200 mg/日またはアスピリン (500 mg/日未満)] により, ラクナ梗塞の再発は低減されなかった²⁸⁷⁾.

*: ラクナ梗塞のみを対象とした Yamaguchi らの報告では²⁸⁷⁾, 抗血小板薬 (アスピリン, チクロピジン) による治療群・対照群ともに再発率は低かった (それぞれ 3.4%, 2.9%) が, 対照群の多くの症例が抗血小板作用を有する脳循環改善薬を使用していた.

8) 頸動脈内膜剝離術

狭窄率 50% 以上すなわち高度ないし中等度の症候性頸動脈狭窄症に対しては, 内科的治療 (抗血小板療法を含む最良の内科的治療) + 頸動脈内膜剝離術は内科的治療単独に比べて脳卒中再発予防効果が優れている^{288~290)}. とりわけ 70% 以上の症候性頸動脈狭窄病変では, 双方の治療効果に関する差はより明らかである.

狭窄率 50 % 未満 (NASCET) の症候性頸動脈軽度狭窄病変あるいは無症候性中等度ないし軽度狭窄病変に対して、頸動脈内膜剝離術を推奨する根拠は明らかではない。

9 心原性脳塞栓

クラス

- 1 心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換を伴った脳梗塞症例に対するワルファリン投与。
- 2 アテローム血栓性脳梗塞に対するアスピリン 75~150 mg あるいはチクロピジン (クロピドグレル) の投与。

クラス a

- 1 ラクナ梗塞に対する抗血小板薬投与 (血圧の適切なコントロールが前提となる)。
- 2 原因不明の脳梗塞症例に対する抗血小板薬投与。
- 3 深部静脈血栓症を合併した卵円孔開存症例に対するワルファリン投与。
- 4 深部静脈血栓症を合併していない卵円孔開存症例に対する抗血小板薬投与。

クラス b

- 1 心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換以外の心内塞栓源を有する脳梗塞患者に対するワルファリン投与。
- 2 原因不明の脳梗塞に対する抗凝固薬投与。
- 3 深部静脈血栓症を合併した症例に対する抗血小板薬投与。
- 4 深部静脈血栓症を合併していない症例に対する抗凝固薬投与。

クラス

- 1 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きわめて重要である²⁹¹⁾。

(1) 心房細動

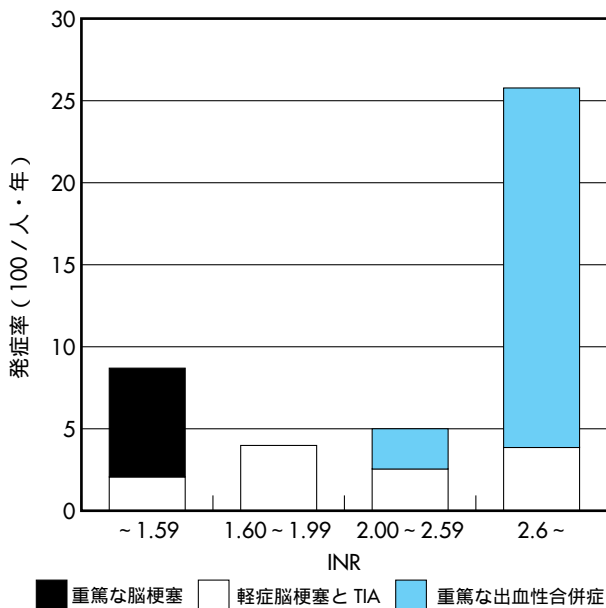
心原性脳塞栓症の原因の過半数は非弁膜症性心房細動 (NVAF) であるが、これまでに NVAF を対象として行われた抗血栓療法の無作為化比較試験 (RCT) をメタア

ナリシスにより解析した成績によれば、虚血性脳卒中の発症はワルファリンにより 62 % も減少し、きわめて有効である²⁰⁷⁾。また、アスピリンも 22 % ながら有意な減少効果がある²⁰⁷⁾。しかし、アスピリンはワルファリンと直接比較すると有意に 36 % 劣っていた²⁰⁷⁾。NVAF 患者における虚血性脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中・一過性脳虚血発作の既往、加齢 (75 歳以上)、高血圧 (収縮期血圧 > 160 mmHg)、心不全 (左室機能不全)、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる²⁰³⁾。これらの危険因子のいずれかを有する NVAF 患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果が期待できないのでワルファリンが適応となり、いずれの危険因子もない 65~75 歳の NVAF 患者にはアスピリンでもワルファリンでもよく、60~65 歳の患者にはアスピリンが第一選択となり、60 歳未満の孤立性心房細動 (lone af) は通常無治療でよい^{204, 292, 293)}。アスピリンの投与量に関しては、一連の Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) 研究では 325 mg が用いられた^{203, 204)} が、325 mg が低用量 (75~150 mg) より有効であるとのエビデンスはなく、副作用としての胃腸障害の発現頻度を考慮すると 75~150 mg でよいと考えられる。

ワルファリン療法の指標には PT-international normalized ratio (PT-INR) が用いられる。ワルファリン療法を施行されている NVAF 患者において INR と脳卒中の関係を見ると、INR が 2.0 未満になると虚血性脳卒中の頻度は指数関数的に増加し、INR が 3.0 以上になると出血性脳卒中の頻度は直線的に増加する。そのため、虚血性脳卒中と出血性脳卒中の頻度が最小になる INR 2.0~3.0 が標準的な治療域とされている。しかし、NVAF 患者では高齢になるほど脳卒中リスクは高まるのでワルファリンが必要となるが、同時にワルファリンによる出血性脳卒中のリスクも高まるというジレンマがある²⁹⁴⁾。

厚生省循環器病研究委託事業による共同研究班が脳塞栓症を生じた NVAF 115 例に INR 2.2~3.5 (目標値 2.5) (N=55) のワルファリン療法と INR 1.5~2.1 (目標値 1.9) (N=60) のワルファリン療法を比較する RCT を行ったところ、脳塞栓の発症は前者で 1 例、後者で 2 例であり有意差がなかったが、重篤な出血合併症は前者で 6 例にみられたのに対して後者では 1 例にもみられず、両群間には有意差があった³⁾。また、出血合併症のみられた 6 例中 5 例は 70 歳以上だったことから、高齢の NVAF 患者における脳塞栓症の再発予防には重篤な出血合併症を避けるためワルファリン療法を従来の強度よりやや下方修正して INR 1.5~2.1 にコントロールしたほうがよいと考えられる。さらに、本研究結果と国立循環器

図3 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 INR と虚血性および出血性イベント発症率の関係



病センターで以前に行われた後ろ向き調査の結果を統合して解析した成績によれば、軽症脳梗塞や TIA の発症は INR の強度によってあきらかな差がなかったが、大梗塞は INR 1.6 未満で多く、大出血は INR 2.6 以上で多かった (図3)²⁰⁶。

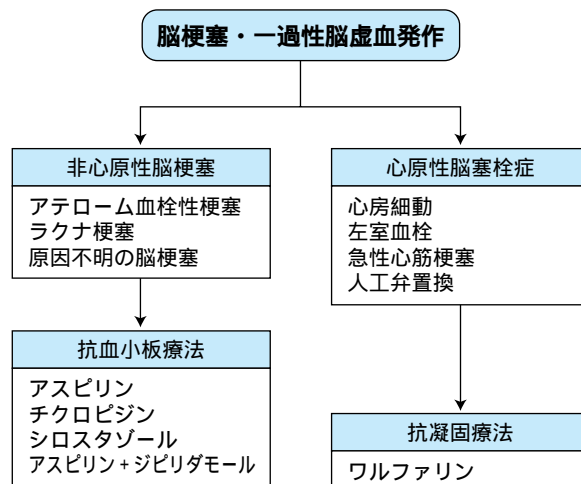
また、米国心臓学会 (ACC)・米国心臓協会 (AHA)・欧州心臓学会 (ESC) による合同ガイドラインでは高齢者の治療オプションとして INR 1.6~2.5 を推奨している²⁹³。これらを勘案すると、高齢の NVAF 患者には INR 1.6~2.6 (目標値 2.0) が推奨される。

(2) その他の心内塞栓源

明らかな心内塞栓源 (potential cardiac source) として NVAF の他に急性心筋梗塞、人工弁置換、左室血栓を合併した脳梗塞患者にはワルファリン療法の適応があるが、それ以外の弱い心内塞栓源 (possible cardiac source) を合併した脳梗塞患者は抗血小板療法 (アスピリンなど) でよいと考えられる (図4)^{286, 295}。

人工弁置換患者では NVAF 患者より強力なワルファリン療法が推奨されており、以前は海外では INR 3.0~4.0 が指標とされていたが、最近では重症な出血合併症を考慮して INR 2.5~3.5 (目標値 3.0) も指標として用いられるようになった。また、人工弁置換患者では抗血小板療法の併用も推奨されており、本邦では厚生労働省科学研究費により、アスピリン (100 mg) 併用療法をワルファリン (INR 2.0~3.0) 単独療法と比較する二重

図4 脳梗塞・一過性脳虚血発作患者における抗血栓療法の治療指針

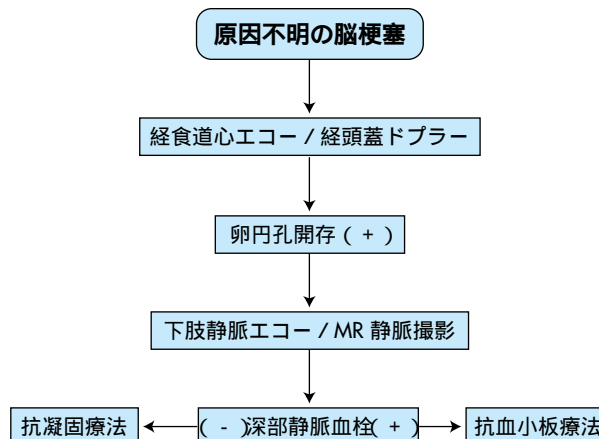


盲検プラセボ対照試験 (Japanese Study of Warfarin and Aspirin for Prevention of Thrombosis after Valve Replacement; JaSWAT) が開始された。適切なワルファリン療法で脳卒中や TIA を生じた既人工弁置換患者には、より強力なワルファリン療法が必要となる。

脳梗塞患者に経食道心エコーを施行すると、3分の1の患者に卵円孔開存 (PFO) が発見されるが、PFOを合併した脳梗塞患者でのワルファリンとアスピリンの投与による再発率は差がないことから、脳梗塞患者に PFO を認めただけではワルファリン療法の適応があるとはいえない²⁹⁶。しかしながら、原因不明の脳梗塞患者ではコントラスト経食道心エコーや経頭蓋ドップラーにより PFO を検索する必要があり、PFO が発見された脳梗塞患者では真の塞栓源である深部静脈血栓 (DVT) を下肢の静脈エコーや MR 静脈撮影などの非侵襲的なスクリーニング検査により検索する必要がある (図5)。

PFO を合併した脳梗塞患者に DVT が発見された症例

図5 原因不明の脳梗塞の診断と治療





にはワルファリンが推奨されるが、DVT が発見されなかった症例はアスピリンでよいと考えられる。また、PFO に心房中隔瘤 (ASA) を合併した脳梗塞患者ではアスピリンの再発予防効果が期待しにくいことを示唆する報告もみられる²⁹⁷⁾ が、ASA の合併例でもアスピリン療法とワルファリン療法に差はないとする成績もあり²⁹⁶⁾、コンセンサスは得られていない。

(3) 早期再発予防

心原性脳塞栓症では発症直後の再発が多いので、早期抗凝固療法 (immediate anticoagulation) が推奨されてきた²⁶⁷⁾。心原性脳塞栓症では発症後 2 週間以内の再発率は 12% と高いが、早期抗凝固療法を行うことにより再発率を 4% に減らすことができるとの報告もみられる²⁶⁷⁾。ただし、感染性心内膜炎は頭蓋内出血のリスクが大きいため適応から除外され、出血性梗塞や大梗塞 (大脳半球性梗塞)、さらには中等症以上の高血圧を合併している症例も脳内出血 (hemorrhagic transformation) を生じたときに大出血になる危険性があることから除外される²⁶⁷⁾。したがって、これらの除外項目を満たさない中等大以下の梗塞 (中大脳動脈分枝閉塞症など) が早期抗凝固療法の適応となる。

心原性脳塞栓症に抗凝固療法を行う場合には通常ヘパリンが用いられる。従来、ヘパリンは活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が 1.5~2.0 倍になるように用量を調節するのが古典的な使用方法であったが、発症後 48 時間以内の虚血性脳卒中を対象に行われた大規模臨床試験の成績に基づいて、最近では重篤な出血合併症を回避するため、低用量 (たとえば 1 万単位/日の持続点滴静注) のヘパリンを APTT による調節なしに投与する方法が推奨されるようになった²⁶⁵⁾。

しかしながら、最近の報告によれば、心原性脳塞栓症の過半数を占める NVAF 患者における脳梗塞発症後 2 週間の再発率は平均 5% と必ずしも高くなく、非心原性脳梗塞と区別して考える必要はないとの意見もみられるようになった²⁹⁸⁾。また、心原性脳塞栓症の早期抗凝固療法があきらかに予後を改善するというエビデンスは現在までのところ存在しない²⁶⁵⁾。現時点では、急性心筋梗塞や心内血栓を合併しているような再発のリスクが非常に高い場合にはヘパリンの静脈投与から開始してワルファリンの経口投与に切り替える方法が考えられるが、NVAF 単独例では発症の数日後 (24 時間以後) からワルファリンを開始する方法が、ヘパリンからワルファリンへ切り替える方法より安全なように思われ、再発のリスクが高まる恐れも少ないとの見解が有力になっている²⁹⁹⁾。

10 小児領域

弁疾患

クラス

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を行なう。

クラス a

- 1 人工弁置換術後のワルファリンとアスピリンの併用。
- 2 Ross 手術後半年から 1 年間のワルファリン投与。
- 3 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 b

年長児までの大動脈弁人工弁置換術後症例にワルファリンを投与しない。

心房細動、心房粗動

クラス

- 1 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。
- 2 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 b

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

Eisenmenger 症候群

クラス

その他に治療すべき病態のない Eisenmenger 症例に対する抗凝固・抗血小板療法。

ステント留置

クラス b

ステント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。

川崎病

クラス

- 1 有熱時 30~50 mg/kg/日のアスピリン投与。
- 2 解熱後 5~10 mg/kg/日のアスピリン投与。
- 3 急性期を過ぎた症例での 3 カ月間の 5~10

mg/kg/日のアスピリン投与。

- 4 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 a

- 1 高度狭窄病変及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。
- 2 アスピリン禁忌症例に対する急性期のフルビプロフェンの投与。

成人に比し、体重の問題ならびに機能的に発達段階であることを考慮する小児科領域で、複雑な病態である先天性心疾患を対象とした抗凝固・抗血小板療法のガイドラインはいまだ確立されていない。現実では、限られた情報と経験に基づき、個々の施設で独自の方法が選択されている状況である。したがって、この分野ではガイドライン作成において明らかなランク付けがなされたエビデンスを添付することは極めて困難であり、アンケート調査(平成15年2月施行)によるデータベースをエビデンス情報の一部とした。

(1) チアノーゼ性先天性心疾患

(チアノーゼ改善の心内修復術未施行あるいは手術施行後だが有意なチアノーゼが残存している場合)

慢性的に低酸素状態が持続すると、二次性赤血球増多症をきたし、血液粘稠度が上昇する。これに相対的鉄欠乏性貧血(小球性低色素性)も認められると、血栓症のリスクが高くなる^{300, 301}。また、もともと凝固系異常、血小板減少・血小板機能異常を伴うことがあるため、出血傾向も背景としてもっていることもあり、単純にヘマトクリット値の上昇のみで予防的に抗血小板・抗凝固療法を開始することは危険である。

血栓症の既往がない場合には、基本的には予防的内服はしないが、以下のような開始の条件で意見が分かれる。

二次性赤血球増多進行、高粘稠度症候群(鉄欠乏の治療も重要)、シャント(大動脈肺動脈短絡)術後、グレン術後、Fontan型血行動態±fenestration(開窓)、肺動脈の発達状況、年齢等の点において、各施設により独自の基準、独自の内服法で投与開始とされている。これら多彩な条件に対する確固たる推奨基準はまだ成立しておらず、またそのエビデンスは非常に少ないか、皆無である。

(2) 弁疾患

僧帽弁(人工弁)置換術後は年齢に関係なくワルファリンによる抗凝固療法を行う。大動脈弁(人工弁)置換

術後も年齢に関係なく基本的にはワルファリン。大動脈弁以外(共通房室弁なども含める)の人工弁置換術後も年齢に関係なくワルファリン療法を行う。

上記人工弁置換後のワルファリン内服にアスピリンを併用することは有用であるという見解に傾いている。これは、実践的に小児科領域ではワルファリン内服時に安定したPT-INR値の維持が困難であることが多く、アスピリンを併用しておくことでその抗血小板作用が重要な役割を果たすと期待するものである。

大動脈弁(人工弁)置換術後では年長児まではワルファリン不要とする施設もあり、意見が分かれている。弁形成術の場合は周術期から術後約半年を過ぎれば無投薬。自己肺動脈弁使用の大動脈弁置換術(Ross手術)の場合には基本的にはワルファリン不要。アスピリンも不要になる。周術期から約半年~1年のみワルファリンをアスピリンと併用することが多い。大動脈弁、僧帽弁位置に生体弁使用の場合も同様、あるいはアスピリン内服を継続する。

(3) 心房細動、心房粗動

先天性心疾患においては心内修復手術の有無にかかわらず心房細/粗動をきたすことがある。種々の疾患のなかでも、血栓形成傾向の強い循環動態であるFontan型手術後、またはチアノーゼを呈する病態の場合にはワランク強化した投薬内容を選択する。

ワルファリン療法のみまたは、アスピリン投与を追加した抗血栓療法を行う。INR 1.5~2.5を目標とするが、喀血など出血傾向のあるときは調整する。心房性不整脈の有無にかかわらずFontan型術後全例にワルファリンを投与している施設ではそのままワルファリン継続³⁰²。Fontan型術後、心房細/粗動がみられFontan回路内に血栓が形成された場合には線溶療法の適応を考慮する。新しい血栓であれば効果あり。心血行動態に破綻をきたすほどの血栓症の場合には緊急で外科的治療(再手術)を考慮する。

Fontan型術後以外で非チアノーゼの場合、心房細動あるいは心房粗動の再発を認めたら、ワルファリンを開始とする意見(初回での発見が早く、洞調律への変換が順調で血行動態も安定している場合等)もある。Fontan型術後でも、運動能良好、Fontan回路内の圧上昇がみられず、血栓もない場合には、心房細動あるいは心房粗動が反復しない限りアスピリン±他の抗血小板薬で経過観察することがある。ただし、血栓症の危険についての説明と理解が必要である。

(4) Eisenmenger 症候群

肺血流量減少性チアノーゼ性心疾患と比較して血栓症の発症は少ない。基本的に必要時以外は予防的抗血栓・抗凝固療法はしない³⁰³⁾。

(5) スtent留置(末梢肺動脈狭窄・大動脈縮窄など)

基本的には抗血栓・抗凝固療法はしない。ただし、施設独自の判断により、ある期間のみアスピリンあるいは他の抗血小板薬の投与を行うことが多い。肺動脈のstent留置後は肺血流量と肺動脈圧、血栓形成性素因の有無等を考慮している。

(6) 川崎病

1993年のAmerican Heart Association (AHA)の治療ガイドライン³⁰⁴⁾に対し、本邦での研究の結果、アスピリンの投与量等、わが国において現在推奨される治療法が発表されている³⁰⁵⁾。

アスピリンを有熱時30(～50)mg/kg/day分3、解熱後5～10mg/kg/day分1内服。肝機能障害があるときはフルルピプロフェンを使用する。急性期以降、冠動脈障害のない場合は2～3ヵ月まで5mg/kg/day分1内服した後、投薬不要であるが、冠動脈後遺症があればアスピリン5～10mg/kg/day分1の内服継続。狭窄病変の高度なもの及び閉塞病変のある場合はワルファリンやチクロピジン、ジピリダモール等の併用を考慮する。心筋梗塞発作時には経皮的冠動脈内血栓溶解療法や抗凝固療法を継続する。

(7) その他

特別な条件下での抗凝固・抗血小板療法のガイドラインの作成が必要とされているのは、小児科領域のみならず成人先天性心疾患の心臓カテーテル検査時の抗凝固療法(検査前の抗血小板・抗凝固薬内服の調整も含め、抜歯時(人工弁使用時など)、妊娠出産時、先天性心疾患での心不全との関連、他の薬剤、ワクチン等との関連、ウイルスその他感染症時の抗血小板・抗凝固に関する注意点等である。ただし、インフルエンザ及び水痘罹患時には、解熱薬としてのアスピリン使用は避けること(Rye症候群との関係)、また日常内服しているアスピリンの減量あるいは一時的中止を考慮することが望ましいことを親に説明、教育する必要がある³⁰⁶⁾。

11 心血管疾患高リスク症例の一次予防

クラス

高血圧、高脂血症、糖尿病(境界型糖代謝異常を含む)の3つの冠危険因子をもつ高齢者(男性60歳以上、女性65歳以上)に対しアスピリン投与を検討する。

クラス

若年者に対するアスピリンの投与。

日本人の死因の順位において、1981年以来第1位を占めているのは悪性新生物である。続く第2位、第3位には心疾患、脳血管疾患であり、その多くはいわゆる「動脈硬化性疾患」である。今後迎える高齢化社会において、動脈硬化性疾患の一次予防は重要な課題である。

動脈硬化性疾患の予防の基本は種々の危険因子の管理である。最近、欧米では高リスク症例に対し、動脈硬化性疾患の一次予防としてのアスピリンの投与が効果を示すとの報告がなされるようになった¹¹⁰⁾。欧米では過去の疫学研究をもとに、患者の危険因子を評価し、リスクをスコア化することが行われており、代表的なのはフラミンガム研究をもとに作成されたもので、今後10年間における冠疾患発症率を算出するスコア表がある³⁰⁷⁾。男女別になっており年齢、コレステロール値、HDLコレステロール値、血圧、糖尿病の有無、喫煙の既往により冠動脈疾患の発症リスクを測定することになっており、医療従事者が利用しやすく、正確に判定できるとして評価されている。AHA(American Heart Association)の2002年の一次予防に関するガイドライン³⁰⁸⁾では、このスコアから算出した、10 year cardiovascular risk 10%以上の症例にアスピリン投与を検討することが勧められている。

本ガイドラインでの危険因子は、久山町研究³⁰⁹⁾、山形県舟形町研究³¹⁰⁾、J-LIT(Japan Lipid Intervention Trial)³¹¹⁾、Honolulu Heart Program³¹¹⁾の結果、また動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年度版を踏まえ、高血圧、高脂血症、加齢、糖尿病/耐糖能異常、喫煙、早発性冠動脈疾患の家族歴とした。過去の疫学研究により本邦での動脈硬化性疾患の危険因子は欧米とほぼ同じである。しかし、相対危険度は同一であっても、絶対リスクは同じではない。ホノルル在住の日系アメリカ人を対象としたHonolulu Heart Programの結果では実際の冠疾患発症率は有意に少なく、フラミンガムスコアを用いて算出した発症率と実際の発症率には大きな差があり、フラミンガ

ムスコアを用いると発生率を高く評価しすぎてしまう問題が発生する³¹²⁾。実際に本邦での心筋梗塞の粗発生率 (対 10 万人) は北海道帯広での研究では男性 32.1 人/年, 女性 13.8 人/年であり³¹³⁾, 久山町でも男性 34.0 人/年, 女性 35.0 人/年と報告されており, 米国での発生率と比較すると非常に低い。また久山町研究の結果では, 肥満, 耐糖能異常, 脂質代謝異常, 高血圧, 高インシュリン血症を危険因子と考えた場合, 危険因子なしと比較し, 冠疾患発症頻度に統計学的有意差がでた群は危険因子を 4 ~ 5 個有する群のみであった。J-LIT でも危険因子数が 3 ~ 4 個以上の多危険因子群で冠疾患の発生リスクが上昇している。これらの結果から, 本邦では危険因子を 1 ~ 2 個もっている群では必ずしも動脈硬化性疾患の発生率が高くなく, 多数の危険因子が集積したいわゆるマルチプルリスクファクター群が動脈硬化性疾患の発症要因として重要であると考えられる。

一次予防を考える際, 薬物治療の介入により, 動脈硬化性疾患発症率の低下が, 治療薬による副作用を大きく上まわらなくては, 有用とはいえない。抗凝固, 抗血小板療法を行った場合は一定の率で出血による致命的な合併症が発生する。我が国での大規模試験に伴う抗凝固, 抗血小板療法に伴う出血等の副作用の報告はなく発生率は不明である。欧米での結果では投与を中止せざるを得ない出血等の副作用はアスピリンでは 5 % 前後であると報告されており, ワルファリン, ワルファリンとアスピリン併用ではさらに増加する²⁹⁾。

本邦では, J-LIT より得られたデータを元に各危険因子を組み合わせ, 冠疾患発生率の予測を行なう J-LIT チャートが唯一のリスク評価表である。J-LIT の結果では, 高血圧, 高脂血症, 糖尿病の 3 つの冠危険因子をもつ高齢者 (男性 60 歳以上, 女性 65 歳以上) は AHA の一次予防に関するガイドラインでアスピリン投与が勧められた, 10 year cardiovascular risk 10 % 以上に近い群であると考えられ, アスピリン投与の恩恵を受ける可能性がある群であると考えられる。しかし, 本邦におけるアスピリンの副作用, 特に胃潰瘍の頻度は欧米よりも高い可能性も指摘されている。胃潰瘍のリスクとして 65 歳以上, ヘリコバクターピロリ菌感染, NASID の使用等があるが, アスピリンによる抗血小板療法のターゲットとなる群も高齢者であり, 本邦では 50 歳以上の 70 ~ 80 % がピロリ菌に感染しているとされている³¹⁴⁾。このため, 現時点でのアスピリン投与による risk-benefit の検討はきわめて困難である。今後さらに質の高いコホート研究とアスピリン副作用の実態解明により日本人のエビデンスを検証する必要があると考え本ガイドラインで

は, クラス a とも b ともせず, 高リスク症例における一次予防としてのアスピリンの意義について記載するにとどめた。現在, 本邦での高リスク患者に対するアスピリンの一次予防効果の検討がなされているが, その結果を待ちたい。

また若年者に対するアスピリン投与は, Rye 症候群との関連が示唆されており, クラス c とした。今後, 本邦での心血管疾患発症のさらなる疫学的調査をした上で, 抗凝固・抗血小板療法による介入試験での一次予防試験が必要であろう。

補 足

1

出血性合併症への対応

クラス

- 1 出血性合併症毎に, 一般の救急処置を必要に応じて行なう。
- 2 ワルファリン療法中に出血性合併症が発生した場合, その程度が中等度から重度であれば, ワルファリンを減量 ~ 中止し, 必要に応じてビタミン K を投与する。
- 3 ヘパリン投与中の出血性合併症には, 程度に応じてヘパリンの減量や中止, および硫酸プロタミンによる中和で対応する。

クラス 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は, 乾燥人血液凝固第 Ⅲ 因子複合体製剤 (保険適応外) 500 ~ 1,000 単位や新鮮凍結血漿の投与を考慮する。是正効果は乾燥人血液凝固第 Ⅲ 因子複合体製剤の方がはるかに優れているが保険適応外である。
- 2 乾燥人血液凝固第 Ⅲ 因子複合体製剤によって是正された INR の再上昇を避けて INR を持続的に低下させるためには, 乾燥人血液凝固第 Ⅲ 因子複合体製剤 500 ~ 1,000 単位とともにビタミン K を投与する。

クラス 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, 遺伝子組み換え第 Ⅲ 因子製剤 (保険適応外) を投与する。



抗凝固療法の最大の有害事象は出血性合併症である。塞栓症予防を目的として抗凝固療法を用いる場合は、転倒の危険性や家族の協力を考慮に入れての内服薬管理能力を評価する必要がある。容易に転倒し頭を打ちやすい症例や、内服管理能力が低下している場合、出血性副作用を考慮するとワルファリンの投与は困難である。また、無症候性の胃潰瘍や出血性ポリープを有している場合もまれではないので、抗凝固療法や抗血小板薬療法の導入前に便潜血を調べるべきである。消化管出血が疑わしい場合は、まず、その精査と治療を行って抗凝固療法や抗血小板薬療法を考慮する。また、高血圧は脳出血のリスクとなるので血圧管理を十分行う。

抗凝固療法を行なう場合は定期的なモニタリングを行なう。ワルファリン投与時における PT のコントロール状態（ワルファリンコントロール）が安定している症例では 1 ヶ月に一度、不安定な症例では 2 週間に一度もしくはそれより短い期間でのモニタリングが必要となる。

このように注意を払った上でも出血性合併症は発生する。

PT-INR が過度に上昇している症例にビタミン K を投与すると、INR はプラセボ投与群より早く是正される³¹⁵⁾。

重篤な出血ではビタミン K、新鮮凍結血漿もしくは乾燥人血液凝固第 Ⅲ 因子製剤の投与が欧州で推奨されている^{316, 317)}。

乾燥人血液凝固第 Ⅲ 因子複合体製剤 500~1,000 単位を静注すると PT-INR (2.0~10 以上) は 10 分以内に是正される³¹⁸⁻³²¹⁾。PT-INR の是正に必要な投与量は PT-INR が 5.0 未満の場合は 500 単位で十分な場合が多いが、5.0 以上の場合は 1,000 単位を必要とすることが多い。PT-INR に応じて、それらの量を投与し、直後に INR を測定し、是正が不十分な場合は更に 500 単位を追加投与する。

乾燥人血液凝固第 Ⅲ 因子複合体の効果は新鮮凍結血漿と比較すると、前者の方が PT-INR 是正効果の発現が早く、かつ強力である³²²⁻³²⁴⁾。

ワルファリン内服中の症例が脳出血を発症し、発症 24 時間以内に INR 2.0 以上を示す場合は、血腫が増大し易いので、適切な血圧管理を行なうとともに乾燥人血液凝固第 Ⅲ 因子複合体製剤で早急に PT-INR を是正すべきである³¹⁹⁾。

乾燥人血液凝固第 Ⅲ 因子複合体製剤のみを投与すると、凝固因子の半減期に応じて、低下した PT-INR は 12~24 時間後に再上昇する。しかし、乾燥人血液凝固第 Ⅲ 因子複合体製剤とともにビタミン K を投与すると、その PT-INR の再上昇がなく、PT-INR を持続的に低下

させることができる³²¹⁾。

遺伝子組み換え第 Ⅲ 因子製剤の投与によって、早急にワルファリンの効果を是正する試みがなされている^{325, 326)}。

2 抜歯や手術時の対応

クラス a

- 1 抜歯はワルファリンを原疾患に対する至適治療域にコントロールした上で、ワルファリン内服継続下での施行が望ましい。
- 2 抜歯は抗血小板薬の内服継続下での施行が望ましい。
- 3 体表の小手術で、術後出血が起こった場合の対処が容易な場合は、ワルファリンや抗血小板薬内服継続下での施行が望ましい。
- 4 体表の小手術で出血性合併症が起こった場合の対処が困難な場合、ペースメーカーの植え込み、及び内視鏡による生検や切除術等への対処は大手術に準じる。
- 5 大手術の場合は、手術の 3~5 日前までにワルファリンを中止し、半減期の短いヘパリンに変更して術前の抗凝固療法を行なう。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。手術の 4~6 時間前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、INR が治療域に入ったらヘパリンを中止する。
- 6 大手術の場合、アスピリンは手術の 7 日前に、チクロピジン は手術の 10~14 日前に中止する。シロスタゾールは 3 日前に中止する。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。
- 7 緊急手術時の対処は、出血性合併症時の対処に準じる。

ワルファリンを休薬すると血栓性・塞栓性疾患発症のリスクが上昇し、一度発症すれば病態は重篤で予後不良である場合が多い^{327, 328)}。過去の報告をまとめた研究によれば、ワルファリン休薬 100 回につき約 1 回の割合で

血栓塞栓症が発症する³²⁸⁾。

PT-INR 2.0~4.0 であれば、ワルファリン継続下でも重篤な出血性合併症を伴わずに抜歯できることが前向き研究で示されている^{329, 330)}。また INR 2.5 以下での抜歯を勧める報告もある^{331~333)}。

抗凝固療法を突然中止すると、リバウンド現象として一過性に凝固系が亢進し、血栓塞栓症を誘発する可能性が示唆されている³³⁴⁾。このリバウンド現象の有無に関しては異論もあるが、少なくとも、ワルファリンを中止すれば、ワルファリン療法導入前に個々の患者が有していた凝固亢進状態が再現される可能性は高い^{334, 335)}。

本邦歯科医師より報告された最近の研究報告や総説には、抜歯時には抗凝固薬を含めて抗血栓薬を中止しないようにと記されている^{336~339)}。

本邦では依然として抜歯前にワルファリンの休薬を指示する医師が少なくないが³⁴⁰⁾、以上の報告を踏まえると、歯科医と連絡を取り合い、十分な情報提供を行ってワルファリン内服継続下での抜歯を依頼するべきであると考えられる。

日本消化器内視鏡学会のガイドラインには、内視鏡による切除術を行なう場合はワルファリンや抗血小板薬(アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール)を2週間程度休薬し、待機的に施行することが望ましいと記されている^{341, 342)}。

大手術の場合は、手術の3~5日前までにワルファリンを中止し、半減期の短いヘパリンに変更し術前の抗凝固療法を行う。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。手術の4~6時間前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の低下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、INRが治療域に入ったらヘパリンを中止する^{331~333)}。

アスピリンは1回の投与で血小板のシクロオキシゲナーゼを不可逆的に阻害し、血小板機能を抑制する。その効果は血小板寿命に相当する約10日間持続する。American College of Cardiology と American Heart Association の冠動脈バイパス術に関するガイドラインには、アスピリンや他の抗血小板薬を手術の7日前に中止するように記されている³⁴³⁾。チクロピジンはADPによる受容体を介したアデニレートシクラーゼの活性抑制を阻害することにより持続的に血小板抑制作用を呈する。パナルジンの添付文書や適正使用情報³⁴⁴⁾には手術の10~14日前に投与を中止する事と記されている。シロスタゾールは

cGMP-inhibited phospho-diesterase 活性を阻害することによって抗血小板作用を呈するが、その作用は濃度に依存し可逆性であり、通常48時間以内には体外へ排出される。出血量が多いと予測される手術では、アスピリンは7日前に³⁴³⁾、チクロピジンは10~14日前に³⁴⁴⁾、シロスタゾールは3日前に中止する³⁴⁵⁾。

3 補助循環 (IABP, PCPS (ECMO), VAS)

(1) IABP (大動脈内バルーンパンピング)

IABP 挿入後、ヘパリン(未分画)(1万単位/日)を投与する。なお、活性化凝固時間(ACT)を200秒前後に維持するのが望ましい。

(2) PCPS (ECMO)(経皮的心肺補助法(機械的呼吸補助))

PCPS 挿入時に全身ヘパリン化(100単位/kg)を行う。駆動開始後、ヘパリンコーティング回路を用いる場合にはACTを180~200秒前後に維持するようにヘパリンを投与する。通常回路を用いる場合にはACTを250~300秒に維持する。

なお、離脱を計るために流量を2L/min以下にする場合には、目標ACTを増加する。

(3) VAS (補助人工心臓)

VAS 装着手術時は、通常の体外循環を用いた手術と同様に行う。また、体外循環終了後は、プロタミンにてヘパリンの中和を行う。

装着手術後早期には、術前の心不全による影響、手術および体外循環により出血傾向にあることを留意し、システムに応じた抗凝固および抗血小板療法を開始する。安定状態に入れば、臨床症状に応じて維持期の抗凝固および抗血小板療法を行う。

1) 東洋紡製および日本ゼオン製

機械弁を有し、血液接触面はsmooth surfaceである。術中は、ヘパリンを用い、その後プロタミンで中和を行う。再手術時などではアプロチニンを併用する。装着早期には、外科的出血がコントロールされるまで原則的に抗凝固療法を行わない。

早期抜管が可能な場合には、初期からワーファリンによる抗凝固療法と抗血小板薬による抗血小板療法を行う。ワーファリン投与量は、初期にはPT-INR(PT-international normalized ratio)2前後を目標とし、循環動態および全身状態が安定してからはPT-INR3~4を目標



とする。経口摂取が遅れる場合には、ヘパリンを用いて ACT 150~170 秒前後に維持する。なお、ワーファリン投与中、PT-INR が 3 以下の場合には低分子ヘパリンを 5~10 単位/kg/時間投与し、PT-INR のコントロールを行う。また、PT-INR が亢進した場合には、出血の危険があるためワーファリンの減量あるいは休薬を行うと共に、必要に応じ凍結血漿を投与し、PT-INR のコントロールを目指す。通常ビタミン K 投与は行わない。これは、ビタミン K でリバースした場合、リバウンドがあり、さらに再度の PT-INR コントロールに難渋するためである。出血を伴った場合には、ワーファリン投与を中止し凍結血漿を投与することに加え、乾燥人血液凝固第

因子複合体製剤の使用を考慮する。また、ワーファリン投与中に、経口摂取不良となった場合、発熱・疼痛などにより鎮痛解熱薬を投与した場合あるいは感染症を伴った場合には PT-INR が亢進しやすいので注意する。

抗血小板薬としてはアスピリン 81 あるいは 100 mg/日を基本とし、血小板機能測定の結果を参考に調整する。

VAS のポンプ流量が少なくなると血液が凝固しやすくなり、血栓形成が促進されるため、ポンプ流量を 2 L/min 以上に保ち、ポンプを停止させることは行わない。ポンプ停止が起こった場合には、直ちに手動ポンプにより駆動を開始し、血栓形成を防止する。数分以上ポンプが停止した場合、ポンプ内に血栓形成が起こっている可能性が高く、再駆動は困難となる。

2) Novacor LVAS

生体弁を有し、血液接触面は smooth surface である。術中はヘパリンを用い、体外循環離脱後プロタミンで中和を行う。

A) 術後早期：外科的出血がコントロール（ドレーンからの出血量 < 60 ml/h）されてから抗凝固療法を開始する。

ヘパリン：活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）をコントロール値の 1.5 倍に維持する。

アスピリン：100~200 mg/日

B) 経口摂取開始後：

ワーファリン：PT-INR を 2.5~3.5 に維持する。ヘパリンから術後 3 週で移行する。

ヘパリン：ワーファリンにて PT-INR > 2.5 となるまで継続する。

（ヘパリンにより aPTT を 1.5~2 倍に維持する）

アスピリン：100~200 mg（状況により ~600 mg）/日（血小板数 > 40 万/mm³ や CRP 上昇時および血小板凝集能亢進時には増量）必要に応じて、ジピリ

ダモール（150 mg × 2~4 回/日）やチクロピジン（200~400 mg/日）を併用する。

C) 離脱後の抗血小板および抗凝固療法

術後 6 ヶ月は継続する。

ワーファリンにて、PT-INR を 3 前後にコントロールし、アスピリン 100 mg/日を併用する。

3) Thoratec HeartMate-VE

生体弁を有し血液接触面は rough surface である。

術中はヘパリンを用い、体外循環離脱後プロタミンで中和を行う。術後外科的出血がコントロール（ドレーンからの出血量 < 60 ml/h）されてから抗血小板療法を開始する。通常アスピリン（81~100 mg/日）で開始し、血小板機能測定の結果を参考に調整する。また、必要に応じてジピリダモール（75 mg × 3/日）を併用する。流量低下や経口摂取不良時など臨床所見に応じて、ヘパリンあるいはワーファリンによる抗凝固療法を併用する。

4 妊娠時の抗血栓療法

妊娠時においては、母体のみならず、児への影響も考慮しなければならないため、抗血栓療法の選択に苦慮するところである。妊娠中に限って抗血栓療法を中止できる病態もあるが、一方、機械式人工弁置換症例などの場合、生涯にわたり抗凝固療法が必要であり、妊娠時だからといって中断が不可能である。最初にワルファリン、ヘパリンの妊娠時使用における注意点を記載し、次に、疾患、病態ごとに抗血栓療法の必要性やその強度について論じる。

(1) ワルファリン

ワルファリンは非妊娠時における長期経口抗凝固療法薬として確立しているが、妊娠時におけるワルファリンの使用は奨められない。

ワルファリンは FDA の妊娠時における薬剤使用のカテゴリーでは D（妊娠時のリスクありのエビデンスあり）に分類されている。

分子量が小さく胎盤通過性がある³⁴⁶⁻³⁴⁸。レベル C

ワルファリンの催奇形性、胎児の出血合併症、催奇形性

妊娠 6~9 週間の期間にワルファリンを内服すると催奇形性がある。最も多い奇形は、骨形成、軟骨形成の異常である。次に多いのは、脳神経の発達の異常で、小脳症などがある。催奇形性は用量依存性といわれている³⁴⁹。

催奇形の危険率の高さについては一定していない。

胎児の出血性合併症

胎児は酵素系と、ビタミン K 依存性凝固因子が未発達のため、母親よりもワルファリンの影響が容易に出現する。このため、34~36 週目までにはワルファリンの投与は中止し、娩出中の胎児出血死を予防するため、経膈分娩の代わりに帝王切開で分娩すべきである³⁵⁰⁾。

授乳の胎児への影響

授乳中の場合、乳児へ悪影響はないといわれている^{351, 352)}。レベル C

乳汁中へはワルファリンの不活性な代謝物のみが移行されるとされる。

(2) ヘパリン

非分画ヘパリンは、分子量が大きく胎盤移行性がない。ヘパリンは FDA の妊娠時における薬剤使用のカテゴリーでは C (リスクがないとはいえないが使用のメリットが明らかであれば用いる) に分類される。

胎児への移行性がないため、胎児に害を及ぼすことはない³⁵³⁾。

ヘパリン療法の副作用

ヘパリンの長期間にわたる投与は、脱灰化を示し、骨折のリスクを大きくする^{354, 355)}。

ヘパリン療法の問題点

ヘパリン療法の問題点は、有効な治療域をどう維持するかという点である。妊娠時においては、ヘパリンの用量が非妊娠時に比べて多く必要である。これは、妊娠時におけるヘパリン結合タンパクの増加、循環血漿量の増加、凝固因子の増加、腎臓のクリアランスの問題などによる。

妊娠第 1 期中、ヘパリンによる抗凝固療法を行った場合と妊娠中を通してワルファリンによる経口抗凝固療法を行った場合を比較すると、有意にヘパリン群で血栓症の発生が多かった³⁵⁶⁾。

ヘパリン投与量の調節

ヘパリンの用量の調節は APTT による。一般に、5,000 単位/日を 2 回、12 時間おきに皮下注するのでは、間隙期の 0.05~0.25 単位/ml を達成できない。7,500 単位~10,000 単位を 12 時間毎の皮下注が必要と思われる^{357, 358)}。

ヘパリンの使用時の経膈分娩はそれほど出血の問題はないといわれているが、帝王切開の場合は、手術 4 時間前にヘパリンの点滴を中止すべきである。

分娩法

ヘパリンによる抗凝固療法を受けている妊婦の経膈分娩は、抗凝固薬非投与の場合に比べて出血量は変わらな

い。帝王切開の場合は、ヘパリンを滴下しながら行なうと多量の出血を生じることが知られているので、帝王切開の開始 4 時間前にヘパリンの点滴静注を中止すべきである。もし、ヘパリン投与中の妊婦が急に帝王切開の必要に迫られたときは、硫酸プロタミンを用いてヘパリンの作用の中和を行なう。

(3) 妊娠時の抗凝固療法についての米国のガイドライン

弁膜症と深部静脈血栓症など妊娠中にもかかわらず、抗凝固療法が必要な場合について米国において 2001 年に出された報告によれば、以下のような三つの方法が推奨されている〔第 6 回アメリカ胸部疾患学会コンセンサス会議 (ACCP)³⁵²⁾〕。

- 1) 強力な未分画ヘパリンを妊娠の全期間にわたって使用する。ヘパリンは 12 時間毎に間隙期の APTT をコントロールの 2 倍に延長するような投与量の皮下注射を行なう。投与量が決まったならば APTT は少なくとも 1 週間に 1 回は測定することとする。
- 2) 用量調節した低分子ヘパリンを妊娠全期間にわたって皮下注射。投与量は体重換算した用量とする。あるいは、皮下注射 4 時間後の血中濃度が 1.0 U/ml になるように用量を設定する。
- 3) 未分画ヘパリンまたは、低分子ヘパリンを妊娠 13 週間まで皮下注射を行い、その後妊娠第 3 期中期までワルファリンの内服投与を行い、分娩までは未分画、または低分子ヘパリンを投与する。

注 1) わが国においては、インスリンのようにヘパリンの皮下注射を患者自身が行なうことは保険診療上認められていない。

注 2) わが国においては、低分子ヘパリンの使用は、限られた保険適応しかなく、弁膜症や深部静脈血栓症の血栓塞栓症予防に用いることは認められていない。

注 3) 未分画ヘパリン使用時の合併症として、最近、ヘパリン惹起性血小板減少が報告されている。著しい血小板減少が認められた場合については、ヘパリンの点滴静注は困難である。

上記の米国の ACCP のガイドラインでみた場合、注にあげた理由などから、わが国で実行可能な方法は現実上 3 の方法に限られる。

(4) 人工弁置換術後の妊娠

わが国の実態にそった人工弁置換術後の妊娠時の抗凝固療法、人工弁置換術後症例の妊娠は、たとえ心機能が良好であったとしても、母体の血栓塞栓症のリスク、ワルファリン内服による胎児の頭蓋内出血のリスクが高いため、奨められないのでできるだけ避けるべきである³⁵⁹⁾。

レベルC

その上であえて妊娠を希望する場合は次のような方法が奨められる。

ワルファリンおよびヘパリンの項で記したように、妊娠第1期には、ワルファリンによる胎児奇形発生のおそれがあるため、ワルファリンからヘパリンまたは低分子ヘパリンへの変更が必要となってくる。この場合、ヘパリンの自己注射の練習および、ヘパリンの用量決定のため、短期間入院することが望ましい。

妊娠14週以降は、患者にヘパリンの皮下注射をそのまま使用し続けるか、ワルファリンの経口投与に変更するかの選択がある。ヘパリンは血栓症予防効果が不確実であり、ワルファリンの経口投与への変更が母体にとって望ましいと思われる³⁶⁰。

妊娠36週には、ワルファリンの経口投与は中止し、凝固能をモニタリングしながら用量を調節した未分画ヘパリンの点滴静注に切り替えなければならない。

分娩の方法は、人や施設の準備が事前に整いやすい予定帝王切開が望ましい。

(5) 深部静脈血栓症

深部静脈血栓症の予防としての抗凝固療法

妊娠中は凝固能の亢進がみられる。特に、深部静脈血栓は妊娠中に生じやすくなる³⁵²。プロテインCやSの異常やプロトロンビンの異常をもった症例では少なくとも8倍リスクが高いといわれる³⁶¹。

妊娠中に深部静脈血栓症を発症するリスクの高い場合は以下の場合

- 1) 体内の抗凝固能をもつ因子の先天性の異常
- 2) 深部静脈血栓症の既往
- 3) 抗リン脂質抗体症候群 (APS) で死産・流産の経験のあるもの

抗凝固療法としては、分娩まで未分画ヘパリンの皮下注投与とそれに引き続く産褥4~6週間のワルファリンによる経口抗凝固療法を行う³⁵²。

(6) 急性深部静脈血栓症の治療

妊娠時の急性深部静脈血栓症の治療は非妊娠時のそれと同じに行なわれる。すなわちAPTTがコントロールの1.5~2倍になるように調節したヘパリンの点滴静注を行なう。症状が安定したならば、ヘパリンの皮下注を分娩まで続け、産褥4~6週間の間ワルファリンによる経口抗凝固療法を行なう。

付録

抗血小板薬の妊婦に対する安全性

アスピリン FDAの妊娠時における薬剤使用のカテゴリーではC(リスクがないとはいえないが使用のメリットが明らかであれば用いる)/D(妊娠時のリスクありのエビデンスあり)。Dは妊娠第3期の高用量投与の場合。

ジピリダモール FDAの妊娠時における薬剤使用のカテゴリーではC(リスクのあるエビデンスはない)

チクロピジン FDAの妊娠時における薬剤使用のカテゴリーではB(リスクのあるエビデンスはない)

5 PT-INRの抱える問題点

プロトロンビン時間 (PT) は1935年にQuickにより考案された検査法で、クエン酸ナトリウム加血漿に組織トロンボプラスチンを加え、フィブリンが析出するまでの時間である。凝固因子では、 II 、 V 、 X 因子の活性とフィブリノゲンを反映する。これらの凝固因子のうち、 II 、 X 因子はビタミンK依存性凝固因子であり、ビタミンK拮抗作用のあるワルファリンの投与により、前駆蛋白のカルボキシル化による修飾が障害され protein induced by vitamin K absence or antagonists (PIVKA) となり、PTが延長する。

PT測定には組織トロンボプラスチンが不可欠であるが、使用する組織トロンボプラスチンの種類も様々(ウサギ脳由来、ヒト胎盤由来、サル脳由来、ウシ脳由来、リコピナント等)となり、試薬の違いや測定器によって凝固時間(秒)に差がみられる。この差は施設間差として、特に多国間移動の多いヨーロッパで問題視され、正常プール血漿を用いた活性値(%)方式を考案したものの、施設間差を解消するには至らなかった。一方、PT検査法は凝固時間(秒)が短く、ワルファリンのコントロール域幅が狭いばかりか、検体中の凝固因子活性低下が反映されにくいいため、ワルファリンのコントロールに都合の良い方法、すなわちトロンボテスト(TT)が開発された。ワルファリン治療域のTT 10~25%は、凝固時間(秒)にして70~120秒とPTの25~40秒と比べて長く、治療域での僅かな変化を鋭敏にとらえることが可能である。TT測定試薬がほぼ一社独占状態で、施設間差があまり問題とされなかったわが国ではワルファリン治療のモニタリング法として広く普及してきた。また欧米と比較し、ワルファリンによる治療強度を比較的弱く設定することが広く行われ、且つその効果が認識されていた本邦では、PT-INRでしか正確に計ることのできないTTの非常に低い状態を治療目標とすることはな

く、PT での測定の必要性は認識されることが少なかった。

一方、PT の問題点を解消するため、国際血液学標準化委員会、国際血栓止血学委員会によって、トロンボプラスチン試薬に WHO の定めた、脳トロンボプラスチンを国際感度指数 (ISI) 1 の標準として、各々の試薬との較差を ISI で標準化し、PT を標準化した INR を計算する標準化法が提案された。その後測定機器による差も指摘され、現在では測定機器にも ISI を設定するようになった。

PT-INR, 即ち、〔患者 PT (秒) / 基準対照 (秒)〕に ISI の累乗をしたものである。しかし、INR の導入によってすべての問題点が解決したわけではない。

INR 方式の問題点としては、測定比を算出するための標準血漿の標準化はされておらず、自動測定機器の原理や精度は一定ではなく、また ISI が 1 から大きく外れた試薬も販売されているのが現状である。

ISI の値が結果にどのような影響を与えるかを図に示す。

異なる国際感度指数 (ISI) 値を有するトロンボプラスチン試薬におけるプロトロンビン比 (PT 比) と国際標準比 (INR) との関係

得られた PT 比	A 病院 (ISI = 1.2)	B 病院 (ISI = 1.8)	C 病院 (ISI = 2.6)
1.3	INR = 1.3 ^{1.2} = 1.4	INR = 1.3 ^{1.8} = 1.6	INR = 1.3 ^{2.6} = 2.0
1.5	INR = 1.5 ^{1.2} = 1.4	INR = 1.5 ^{1.8} = 2.1	INR = 1.5 ^{2.6} = 2.9
2.0	INR = 2.0 ^{1.2} = 2.3	INR = 2.0 ^{1.8} = 3.5	INR = 2.0 ^{2.6} = 6.1

このように施設毎に使う試薬、機械により PT-INR 測定値にばらつきが発生する可能性があり、これらの問題点を除くために、キャリブラント血漿を用いた、各施設の機械と試薬に対応した ISI (ローカル ISI) を求め、PT の標準化に努めるべきである。

施設間差の是正で開発されたは PT-INR 法での抗凝固療法のモニタリングは世界中の主流となっており、今後本邦でも主流となる検査法となることは事実である。このため TT から PT-INR の測定に変更していく施設も多いと思われるが、TT (%) の場合、治療目標域の 10 ~ 25 % では PT-INR との相関は良くない。このため、TT (%) から PT-INR 法に乗り換える際、TT (%) と PT-INR の相関から、互い値を推察する方法は推奨できない。

PT-INR の導入により、ワルファリン治療のモニタリングがより良くなったとの印象を与えているが、PT-INR の限界と抱える問題点を意識して日常の診療にあたる必要がある。

本邦への導入が期待されている抗凝固・抗血小板薬

欧米では既に効果は立証されているにもかかわらず、本邦への導入がなされていない、あるいは、本邦ではその治療に保険適応がない薬剤は多数存在する。ここでは、抗凝固・抗血小板療法を行なう上で、本邦への導入が求められている薬剤について述べる。

(1) クロピドグレル

チクロピジンと同じチエノピリジン系化合物であるクロピドグレルは、欧米では既にパナルジンに替わる薬剤として広く使用されている。クロピドグレルによるエビデンスも集積しており、2002 年の European society of cardiology によるガイドライン³⁶²⁾では、急性冠症候群患者の治療として、アスピリンの投与に加え、クロピドグレルを 9 ~ 12 か月併用することを推奨しており、さらに同年 2 月にアメリカ食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration) が急性冠症候群患者の治療にクロピドグレルを承認しており、同年の American Heart Association ガイドライン¹⁵²⁾でも同様にアスピリンとクロピドグレルの併用による、不安定狭心症、および非 Q 波性心筋梗塞の治療を推奨している。しかし本邦では未だクロピドグレルは導入されておらず、より副作用の発現頻度の多いチクロピジンの使用を余儀なくされている。今後 Drug eluting stent の時代となり、長期間のチエノピリジン化合物の投与が必要となり、より安全なクロピドグレルの導入が望まれている。

(2) 低分子ヘパリン

未分画ヘパリンは分子量 5,000 ~ 30,000 の広い範囲のヘパリンを含んでいるが、低分子ヘパリンは分子量 5,000 前後の大きさのヘパリンで構成されている。低分子ヘパリンは、未分画ヘパリンとは異なり、抗 Xa 作用が優位なため出血の副作用が少ない。欧米では整形外科手術時などの深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症の予防に低分子ヘパリンが広く使用されている。更に低分子ヘパリンは不安定狭心症、急性心筋梗塞、カテーテルインターベンションの際にも有効であることが確認されている¹³⁾。本邦では血液透析等の体外循環の際、汎発性血管内凝固症候群に適応が認められているのみである。

(3) GP IIb/IIIa 拮抗薬

血小板凝集の final common pathway を阻害する抗血小板薬として開発され、1999 年には既に米国でのカテーテルインターベンションの約 45 % に使用されるようになってきている³⁶⁾。現在アブシキシマブ、エプチフィバタイド、チロフィバンが用いられているが、いずれも本邦では未だ使用不可能である。

(4) アルガトロバン

アルガトロバンは本邦で開発された世界初の直接トロンピン阻害薬である。本邦での適応は、慢性動脈閉塞症、発症 48 時間以内の脳血栓症、先天的アンチトロンピン欠乏症、あるいはアンチトロンピン低下を伴う症例における体外循環時の凝固防止である。アメリカ食品医薬品局ではヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 治療薬、HIT ハイリスク例のカテーテルインターベンションに認可されている。作用時間が短く且つ出血の合併症が少ない薬剤である³⁶³⁾。現在、本邦でも HIT に対する臨床試験が進められている。

(5) キシメガラトラン

アルガトロバンと同様に直接トロンピン阻害薬であり、経口投与が可能な唯一の直接トロンピン阻害薬である。その薬物動態は予測可能で安定しており、作用発現は迅速である。代謝には肝チトクローム P450 が関与しないため、薬物相互作用をひき起こす可能性が少ない。また凝固能のモニタリングも不要である。3,410 例中、日本人も 217 例が参加した SPORTIF III²¹⁾ の結果では、高リスク心房細動症例で用量を十分にコントロールしたワルファリンと同等の血栓塞栓症の予防効果が認められている。現在世界でも僅かな国でしか認可されていないが、ワルファリン以外の初めての経口抗凝固薬として期待は大きい。

おもな抗凝固・抗血小板薬の用法，用量

薬 剤 名	保 険 適 応	剤 形
ヘパリン ヘパリンナトリウム， ヘパリンカルシウム	汎発性血管内血液凝固症候群の治療，血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止，血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止，輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止，血栓塞栓症（静脈血栓症，心筋梗塞症，肺塞栓症，脳塞栓症，四肢動脈血栓塞栓症，手術中・術後の血栓塞栓症等）の治療及び予防	ヘパリンナトリウム 注：1,000 単位/ml， ヘパリンカルシウム 注：500 単位/ml
低分子ヘパリン ダルテパリンナトリウム， バルナパリンナトリウム， レビパリンナトリウム	血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析） 播種性血管内凝固症候群（ダルテパリンナトリウムのみ）	注：5,000 単位/5 ml
ワルファリンカリウム	血栓塞栓症（静脈血栓症，心筋梗塞症，肺塞栓症，脳塞栓症，緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防	錠：0.5 mg，1 mg，5 mg
アルガトロバン	発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期（ラクネを除く）とそれに伴う，神経症候（運動麻痺），日常生活動作（歩行，起立，坐位保持，食事）の改善，慢性動脈閉塞症（パージャー病・閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍，安静時疼痛ならびに冷感の改善，先天性アンチトロンピン 欠乏患者，あるいはアンチトロンピン 低下を伴う患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）	注：10 mg/20 ml



商 品 名	用 量, 用 法 (添付文書より)
ヘパリン ノボ・ヘパリン ヘパカリン カプロシン	本剤は通常静脈内点滴注射法, 静脈内間歇注射法, 皮下注射・筋肉内注射法の各投与法によって投与されるが, それらは症例又は適応領域, 目的によって決定される。 通常, 本剤投与後, 全血凝固時間 (Lee-White 法) 又は全血活性化部分トロンボプラスチン時間 (WBAPTT) が正常値の 2~3 倍になるように年齢, 症状に応じて適宜用量をコントロールする。 その他, 体外循環時 (血液透析・人工心肺), 輸血及び血液検査の際の血液凝固防止法 として用いる。体外循環後は, 術後出血を防止し, ヘパリンの作用を中和するために硫酸プロタミンを用いる。
低分子ヘパリン フラグミン ノーヘパ クリバリン ローモリン	1. 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析) 本剤を直接又は生理食塩液により希釈して投与する。 (1) 出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合 通常, 成人には体外循環開始時, 15~20 国際単位/kg を回路内に単回投与し, 体外循環開始後は毎時 6~10 国際単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 (2) 出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合 通常, 成人には体外循環開始時, 10~15 国際単位/kg を回路内に単回投与し, 体外循環開始後は毎時 7.5 国際単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 2. 汎発性血管内血液凝固症 (ダルテパリン) 通常, 成人には 1 日量 75 国際単位/kg を 24 時間かけて静脈内に持続投与する。なお, 症状に応じ適宜増減する。
ワーファリン アレファリン	投与量や投与回数コントロールに用いられるのは, プロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。治療域は前者では正常値に対する比が 2 倍前後, 活性に換算して 15~30% とするものが多く, 後者では 10% 前後とするものが多い。 投与法は, 成人初回 20~40 mg を経口投与し, 1 両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して 1~5 mg 程度の維持量を毎日 1 回経口投与する方法と, 初めから維持量を毎日 1 回経口投与し, 数日間をかけて治療域に入れる方法とがある。ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく, 同一個人でも変化することがあるので, プロトロンビン時間測定, トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い, 治療域を逸脱しないよう努力する。抗凝固効果の発現を急ぐ場合には, 初回投与時ヘパリンを併用する。
ノバスタン スロンノン	1. 発症後 48 時間以内の脳血栓症急性期 (ラクネを除く) 通常, 成人に, はじめの 2 日間は 1 日 6 管 (アルガトロバンとして 60 mg) を適量の輸液で希釈し, 24 時間かけて持続点滴静注する。その後の 5 日間は 1 回 1 管 (アルガトロバンとして 10 mg) を適量の輸液で希釈し 1 日朝夕 2 回, 1 回 3 時間かけて点滴静注する。なお, 年齢, 症状に応じて適宜増減する。 2. 慢性動脈閉塞症 (パージャー病・閉塞性動脈硬化症) における四肢潰瘍, 安静時疼痛ならびに冷感の改善 通常, 成人 1 回 1 管 (アルガトロバンとして 10 mg) を輸液で希釈し, 1 日 2 回, 1 回 2~3 時間かけて点滴静注する。なお, 年齢, 症状に応じて適宜増減する。 3. 先天性アンチトロンビン 欠乏患者 アンチトロンビン 低下を伴う患者 (アンチトロンビン が正常の 70% 以下に低下し, かつ, ヘパリンナトリウム, ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血 (残血) が改善しないと判断されたもの) 通常, 成人に, 体外循環開始時に 1 管 (アルガトロバンとして 10 mg) を回路内に投与し, 体外循環開始後は毎時 2.5 管 (アルガトロバンとして 25 mg) より投与を開始する。凝固時間の延長, 回路内凝血 (残血), 透析効率および透析終了時の止血状況等を指標に投与量を増減し, 患者毎の投与量を決定するが, 毎時 0.5~4 管 (アルガトロバンとして 5~40 mg) を目安とする。

薬 剤 名	保 険 適 応	剤 形
アスピリン	狭心症，心筋梗塞，虚血性脳血管障害，冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制	錠：81 mg，100 mg，250 mg，330 mg 坐剤：100 mg，200 mg，500 mg，750 mg アスピリン末 腸溶顆粒（50%）
塩酸チクロピジン	血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善，慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍，疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善，虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA），脳梗塞）に伴う血栓・塞栓の治療，クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善	錠：100 mg 細粒（10%）
シロスタゾール	慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍，疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善，脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制	錠：50 mg，100 mg
トラピジル	狭心症	錠：100 mg
ジピリダモール	狭心症，心筋梗塞（急性期を除く），その他の虚血性心疾患，うっ血性心不全，ワーファリンとの併用による心臓弁置換術後の血栓・塞栓の抑制，ステロイドに抵抗性を示すネフローゼ症候群における尿蛋白減少	錠：12.5 mg，25 mg，100 mg 注：10 mg/2 ml 散（12.5%） 徐放剤カプセル：150 mg
塩酸ジラゼップ	狭心症，その他の虚血性心疾患（心筋梗塞を除く），腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少	錠：50 mg，100 mg 顆粒（10%）
オザグレルナトリウム	クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善，脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善	注：20 mg，40 mg

商 品 名	用 量, 用 法 (添付文書より)
パファリン81 バイアスピリン	通常, 成人にはアスピリンとして 75~150 mg を 1 日 1 回経口投与する。 状態により増量する。
パナルジン	<ol style="list-style-type: none"> 1. 血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善には, 通常成人 1 日 200~300 mg を 2~3 回に分けて食後に経口投与する。年齢, 症状により適宜増減する。 2. 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍, 疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善には, 通常成人 1 日 300~600 mg を 2~3 回に分けて食後に経口投与する。年齢, 症状により適宜増減する。 3. 虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓の治療には, 通常成人 1 日 200~300 mg を 2~3 回に分けて食後に経口投与する。なお, 1 日 200 mg の場合には 1 回に投与することもできる。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 4. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善には, 通常成人 1 日 300 mg を 3 回に分けて食後に経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
プレタール	通常, 成人には, 1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお, 年齢・症状により適宜増減する。
ロコルナール エステルノール	トラピジルとして, 通常成人 1 回 100 mg を 1 日 3 回経口投与する。 なお, 症状により適宜増減する。
ベルサンチン アンギナール	<ol style="list-style-type: none"> 1. 狭心症, 心筋梗塞, その他の虚血性心疾患, うっ血性心不全の場合 ジピリダモールとして, 通常成人 1 回 25 mg を 1 日 3 回経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 2. 血栓・塞栓の抑制の場合 ジピリダモールとして, 通常成人 1 日 300~400 mg を 3~4 回に分割経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 3. 尿蛋白減少を目的とする場合 ジピリダモールとして, 通常成人 1 日 300 mg を 3 回に分割経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 投薬開始後, 4 週間を目標として投薬し, 尿蛋白量の測定を行い, 以後の投薬継続の可否を検討する。 尿蛋白量の減少が認められない場合は, 投薬を中止するなど適切な処置をとること。 尿蛋白量の減少が認められ投薬継続が必要な場合は, 以後定期的に尿蛋白量を測定しながら投薬すること。
コメリアン	狭心症, その他の虚血性心疾患 (心筋梗塞を除く) に用いる場合には 1 回塩酸ジラゼプとして 50 mg を 1 日 3 回経口投与する。 腎疾患に用いる場合には 1 回塩酸ジラゼプとして 100 mg を 1 日 3 回経口投与する。年齢及び症状により適宜増減する。
キサンボン カタクロット	<ol style="list-style-type: none"> 1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善 通常成人に, オザグレルナトリウムとして 1 日量 80 mg を適当量の電解質液または糖液に溶解し, 24 時間かけて静脈内に持続投与する。投与はクモ膜下出血術後早期に開始し, 2 週間持続投与することが望ましい。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 2. 脳血栓症 (急性期) に伴う運動障害の改善 通常成人に, オザグレルナトリウムとして 1 回量 80 mg を適当量の電解質液または糖液に溶解し, 2 時間かけて 1 日朝夕 2 回の持続静注を約 2 週間行う。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

薬 剤 名	保 険 適 応	剤 形
イコサペント酸エチル	閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍，疼痛及び冷感の改善，高脂血症	軟カプセル：300 mg，600 mg
リマプロスト アルファデクス	閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍，疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善，後天性の腰部脊柱管狭窄症（SLR 試験正常で，両側性の間欠跛行を呈する患者）に伴う自覚症状（下肢疼痛，下肢しびれ）および歩行能力の改善	錠：5 μg
アルプロスタジル アルファデクス	動脈内投与：慢性動脈閉塞症（バージャー病，閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善 静脈内投与：振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復，血行再建術後の血流維持，動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症（バージャー病，閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善，動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存	注：20 μg，500 μg
アルプロスタジル	慢性動脈閉塞症（バージャー病，閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善 皮膚潰瘍の改善（進行性全身性硬化症，全身性エリテマトーデス，糖尿病） 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復	注：5 μg/ml，10 μg/2 ml
ベラプロストナトリウム	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍，疼痛及び冷感の改善，原発性肺高血圧症	錠：20 μg
塩酸サルボグレラート	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍，疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善	錠：50 mg，100 mg 細粒（10%）
バトロキシピン	慢性動脈閉塞症（バージャー病，閉塞性動脈硬化症）に伴う虚血性諸症状の改善，振動病における末梢循環障害の改善，突発性難聴における聴力の回復並びに自覚症状の改善	注：10 バトロキシピン単位/1 ml

商 品 名	用 量, 用 法 (添付文書より)
エパデール エパデール S ソルミラン	<ol style="list-style-type: none"> 閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍, 疼痛及び冷感の改善 通常, 成人 1 回 600 mg を 1 日 3 回, 毎食直後に経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 高脂血症 通常, 成人 1 回 600 mg を 1 日 3 回, 毎食直後に経口投与する。 ただし, トリグリセリドの異常を呈する場合には, その程度により, 1 回 900 mg, 1 日 3 回まで増量できる。
オバルモン プロレナール	<ol style="list-style-type: none"> 閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍, 疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善 通常成人に, リマプロストとして 1 日 30 μg を 3 回に分けて経口投与する。 後天性の腰部脊柱管狭窄症 (SLR 試験正常で, 両側性の間欠跛行を呈する患者) に伴う自覚症状 (下肢疼痛, 下肢しびれ) および歩行能力の改善 通常成人に, リマプロストとして 1 日 15 μg を 3 回に分けて経口投与する。
プロスタンディン	<ol style="list-style-type: none"> 動脈内投与 (1) 成人 1 日量アルプロスタジルとして 10~15 μg (およそ 0.1~0.15 ng/kg/分) をインフュージョンポンプを用い持続的に動脈内へ注射投与する。症状により 0.05~0.2 ng/kg/分の間で適宜増減する。 静脈内投与 (1) 通常成人 1 回量本品 2~3 管 (アルプロスタジル 40~60 μg) を輸液 500 mL に溶解し, 2 時間かけて点滴静注する (5~10 ng/kg/分)。 なお, 投与速度は体重 1 kg 2 時間あたり 1.2 μg をこえないこと。投与回数は 1 日 1~2 回。症状により適宜増減する。 (2) 通常, アルプロスタジルとして 50~100 ng/kg/分の速度で静脈内投与を開始し, 症状に応じて適宜増減し, 有効最小量で持続投与する。
パルクス リブル	<ol style="list-style-type: none"> 慢性動脈閉塞症 (パージャー病, 閉塞性動脈硬化症), 進行性全身性硬化症, 全身性エリテマトーデス, 糖尿病, 振動病の場合 通常, 成人 1 日 1 回 5~10 μg をそのまま又は輸液に混和して緩徐に静注, 又は点滴静注する。なお, 症状により適宜増減する。 動脈管依存性先天性心疾患の場合 輸液に混和し, 開始時アルプロスタジル 5 ng/kg/min として持続静注し, その後は症状に応じて適宜増減して有効最小量とする。 経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善の場合 通常, 成人には 5 μg を生理食塩液で 10 mL に希釈し, 造影剤注入 30 秒前に 3~5 秒間で経カテーテル的に上腸間膜動脈内に投与する。
ドルナー プロサイリン	<ol style="list-style-type: none"> 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍, 疼痛及び冷感の改善 通常, 成人には, ベラプロストナトリウムとして 1 日 120 μg を 3 回に分けて食後に経口投与する。 原発性肺高血圧症 通常, 成人には, ベラプロストナトリウムとして 1 日 60 μg を 3 回に分けて食後に経口投与することから開始し, 症状 (副作用) を十分観察しながら漸次増量する。増量する場合には, 投与回数を 1 日 3~4 回とし, 最高用量を 1 日 180 μg とする。
アンブラーグ	塩酸サルボグレラートとして, 通常成人 1 回 100 mg を 1 日 3 回食後経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
ディフィブラーゼ	通常, 成人 1 日 1 回バトロキシピンとして 10 バトロキシピン単位 (BU) を輸液で用時希釈し, 隔日に 1 時間以上かけて点滴静注する。 ただし, 以下の場合には初回量を 20 BU とする。 (1) 治療前の血中フィブリノゲン濃度が 400 mg/dL 以上の場合 (2) 突発性難聴において急性効果を期待する場合 投与期間は 6 週間以内とする。

文 献

1. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. *Am J Cardiol* 1999; 83(9): 1308-13.
2. Hirayama A, Kodama K, Yui Y, et al. Effect of trapidil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease (results from the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-Mochida [JMICH-M]). *Am J Cardiol* 2003; 92(7): 789-93.
3. Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000; 31(4): 817-21.
4. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66(12): 1087-95.
5. Friedman PA, Rosenberg RD, Hauschka PV, Fitz-James A. A spectrum of partially carboxylated prothrombins in the plasmas of coumarin-treated patients. *Biochim Biophys Acta* 1977; 494(1): 271-6.
6. Malhotra OP, Nesheim ME, Mann KG. The kinetics of activation of normal and gamma-carboxyglutamic acid-deficient prothrombins. *J Biol Chem* 1985; 260(1): 279-87.
7. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287(13): 1690-8.
8. Takahashi H, Ieiri I, Wilkinson GR, et al. 5'-Flanking region polymorphisms of CYP2C9 and their relationship to S-warfarin metabolism in white and Japanese patients. *Blood* 2004; 103(8): 3055-7. Epub 2003 Dec 30.
9. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250-7.
10. Rosenberg RD, Lam L. Correlation between structure and function of heparin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76(3): 1218-22.
11. Lam LH, Silbert JE, Rosenberg RD. The separation of active and inactive forms of heparin. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 69(2): 570-7.
12. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GE. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976; 9(6): 575-83.
13. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103(24): 2994-3018.
14. Ofosu FA, Sie P, Modi GJ, et al. The inhibition of thrombin-dependent positive-feedback reactions is critical to the expression of the anticoagulant effect of heparin. *Biochem J* 1987; 243(2): 579-88.
15. Ofosu FA, Hirsh J, Esmon CT, et al. Unfractionated heparin inhibits thrombin-catalysed amplification reactions of coagulation more efficiently than those catalysed by factor Xa. *Biochem J* 1989; 257(1): 143-50.
16. Beguin S, Lindhout T, Hemker HC. The mode of action of heparin in plasma. *Thromb Haemost* 1988; 60(3): 457-62.
17. Lindahl U, Thunberg L, Backstrom G, Riesenfeld J, Nordling K, Bjork I. Extension and structural variability of the antithrombin-binding sequence in heparin. *J Biol Chem* 1984; 259(20): 12368-76.
18. Lane DA, Denton J, Flynn AM, Thunberg L, Lindahl U. Anticoagulant activities of heparin oligosaccharides and their neutralization by platelet factor 4. *Biochem J* 1984; 218(3): 725-32.
19. Oosta GM, Gardner WT, Beeler DL, Rosenberg RD. Multiple functional domains of the heparin molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78(2): 829-33.
20. Nesheim ME. A simple rate law that describes the kinetics of the heparin-catalyzed reaction between antithrombin III and thrombin. *J Biol Chem* 1983; 258(23): 14708-17.
21. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9397): 1691-8.
22. 田上憲次郎, 村崎かがり. 抗血栓薬の分類と作用機序. 目で見る循環器病シリーズ 13, 循環器病の薬物療法. 東京: メジカルビュー社; 1998: 223-33.
23. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407(6801): 258-64.
24. Sambrano GR, Weiss EJ, Zheng YW, Huang W, Coughlin SR. Role of thrombin signalling in platelets in haemostasis and thrombosis. *Nature* 2001; 413(6851): 74-8.
25. Lubbe D, Berger P. The thienopyridines. London: Martin Dunitz; 2003.
26. 高木淳一. シグナル伝達におけるインテグリンの構造変化. *血栓止血誌* 2003; 14: 3-10.
27. Satoh T, Kouns WC, Yamashita Y, Kamiyama T, Steiner B. Tetrafibrin, a novel non-peptide fibrinogen receptor antagonist, induces conformational changes in glycoprotein IIb/IIIa. *Biochem J* 1994; 301(Pt 3): 785-91.
28. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276(10): 811-5.
29. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 969-74.
30. Changing thrombosis management. *Thromb Res* 2003; 109(Suppl 1): S1-S37.
31. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003; 349(18): 1703-12.

32. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349(18): 1713-21.
33. Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics(SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003; 146(3): 431-8.
34. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 789-97.
35. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj* 2002; 324(7329): 71-86.
36. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 343(24): 1773-7.
37. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330(18): 1287-94.
38. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96(8): 2751-3.
39. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105(14): 1650-5.
40. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6): 961-5.
41. Madan M, Berkowitz SD, Tchong JE. Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade. *Circulation* 1998; 98(23): 2629-35.
42. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994; 330(14): 956-61.
43. Cannon C. Oral platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers. In: Ferguson J, III, Chronos N, Harrington R, eds. *Antiplatelet therapy in clinical practice*. London: Martin Dunitz; 2000: 163-80.
44. Ferguson J, Kim P. Abciximab. In: Ferguson J, III, Chronos N, Harrington R, eds. *Antiplatelet therapy in clinical practice*. London: Martin Dunitz; 2000: 113-43.
45. Lincoff A, Topol E. Overview of the GPIIb/IIIa international trials. In: Lincoff A, ed. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in cardiovascular disease*. 2nd Edition ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2003: 167-99.
46. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336(24): 1689-96.
47. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Jr., et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98(18): 1949-84.
48. Salem DN, Daudelin HD, Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH, Riff J. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 2001; 119(1 Suppl): 207S-19S.
49. 青崎正彦, 木全心一. 心臓. A 心疾患, ワーファリン, 第二版. 東京: メディカル・ジャーナル; 1998: 137-86.
50. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J* 1962; 24: 349-57.
51. Abernathy WS, Willis PW, III. Thromboembolic complications of rheumatic heart disease. *Cardiovascular Clinics*. Philadelphia: FA Davis; 1973: 131-75.
52. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med* 1960; 52: 741-9.
53. Beppu S, Park Y-D, Sakakibara H. Clinical features of intracardiac thrombosis based on echocardiographic observation. *Jpn Circ J* 1984; 48: 78-82.
54. 岩出和徳. 僧帽弁狭窄症における血栓塞栓症の発症要因に関する臨床的研究. *東女医大誌* 1987; 57(12): 1706-13.
55. Deverall PB, Olley PM, Smith DR, Watson DA, Whitaker W. Incidence of systemic embolism before and after mitral valvotomy. *Thorax* 1968; 23(5): 530-6.
56. Wood P. *Diseases of the heart and circulation*. 2nd edition London: Eyre & Spottiswoode; 1956: 515-60.
57. Daley R, Mattingly TW, Holt CL, Bland EF, White PD. Systemic arterial embolism in rheumatic heart disease. *Am Heart J* 1951; 42(4): 566-81.
58. Casella L, Abelmann WH, Ellis LB. Patients with mitral stenosis and systemic emboli. Hemodynamic and clinical observations. *Arch Intern Med* 1964; 114(6): 773-81.
59. Fleming HA, Bailey SM. Mitral valve disease, systemic embolism and anticoagulants. *Postgrad Med J* 1971; 47: 599-604.
60. Levine HJ. Which atrial fibrillation patients should be on chronic anticoagulation? *Cardiovasc Med* 1981; 6: 483-487.
61. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964; 5392: 1209-12.
62. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J* 1970; 32(1): 26-34.
63. 沢山俊民, 寒川昌信, 長谷川浩一. 最近の僧帽弁狭窄 500 例における加齢, 心房細動, 塞栓の関連について. *日内会誌* 1983; 72(4): 410-5.
64. Carter AB. Prognosis of cerebral embolism. *Lancet* 1965; 2(7411): 514-9.
65. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128(11): 885-9.
66. Gohlke-Barwolf C, Kremer R. Prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Acta Cardiol* 1996; 51(2): 129-42.
67. Nakano K, Koyanagi H, Hashimoto A, et al. Twelve years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(3): 697-702; discussion -3.
68. Uetsuka Y, Hosoda S, Kasanuki H, et al. Optimal therapeutic range for oral anticoagulants in Japanese patients with prosthetic

- heart valves: a preliminary report from a single institution using conversion from thrombotest to PT-INR. *Heart Vessels* 2000; 15 (3) 124-8.
- 69 . Hayashi J, Nakazawa S, Oguma F, Miyamura H, Eguchi S. Combined warfarin and antiplatelet therapy after St. Jude Medical valve replacement for mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(3) 672-7.
 - 70 . Chesebro JH, Fuster V. Valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Cardiovascular Thrombosis*, Vastrae M, Fuster V, Topol EJ eds. *Thrombocardiology and Thromboneurology*. 2nd edition . Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 365-94.
 - 71 . Hart RG, Easton JD. Mitral valve prolapse and cerebral infarction. *Stroke* 1982; 13(4) 429-30.
 - 72 . Korn D, DeSanctis RW, Sell S. Massive calcification of the mitral annulus. A clinicopathological study of fourteen cases. *N Engl J Med* 1962; 267(18) 900-9.
 - 73 . Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, Graber HL. Calcification of the mitral annulus: Etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am J Med* 1979; 66(6) 967-77.
 - 74 . Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57(4) 329-43.
 - 75 . Adams PC, Cohen M, Chesebro JH, Fuster V. Thrombosis and embolism from cardiac chambers and infected valves. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8(6 Suppl B) 76B-87B.
 - 76 . Brenner B, Blumenfeld Z, Markiewicz W, Reisner SA. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18(4) 931-6.
 - 77 . Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116(4) 293-8.
 - 78 . Neshet G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27(1) 27-35.
 - 79 . 酒井良江, 渥美達也, 小池隆夫. 抗リン脂質抗体症候群に伴う弁膜症. *Cardiac Practice* 2002; 13(1) 81-6.
 - 80 . Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332(15) 993-7.
 - 81 . Al-Ahmad AM, Daudelin DH, Salem DN. Antithrombotic therapy for valve disease: native and prosthetic valves. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2(1) 56-60.
 - 82 . Becker RC. Anticoagulation and the heart. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12(1) 41-52.
 - 83 . Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-711.
 - 84 . Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, et al. Anticoagulant therapy in Japanese patients with mechanical mitral valves. *Circ J* 2002; 66(7) 668-70.
 - 85 . Mori T, Asano M, Ohtake H, et al. Anticoagulant therapy after prosthetic valve replacement -optimal PT-INR in Japanese patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8(2) 83-7.
 - 86 . 北村昌也, 小柳 仁, 工藤龍彦. 二葉ディスク機械弁置換術後の至適な抗凝薬治療 - 多施設プロスペクティブ調査からの検討. *胸部外科* 1999; 52: 1001-4.
 - 87 . Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *N Engl J Med* 1991; 324(9) 573-9.
 - 88 . Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1993; 328(18) 1289-96.
 - 89 . Cobanoglu A, Fessler CL, Guvendik L, Grunkemeier G, Starr A. Aortic valve replacement with the Starr-Edwards prosthesis: a comparison of the first and second decades of follow-up. *Ann Thorac Surg* 1988; 45(3) 248-52.
 - 90 . Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333(1) 11-7.
 - 91 . Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(5) 1111-9.
 - 92 . Lengyel M, Fuster V, Keltai M, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(6) 1521-6.
 - 93 . Hurrell DG, Schaff HV, Tajik A. Thrombolytic therapy for obstruction of mechanical prosthetic valves. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(6) 605-13.
 - 94 . 竹下 彰. 我が国における冠動脈インターベンション治療の実態調査とガイドライン作成. 平成 10 ~ 12 年度厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業. 2001.
 - 95 . Stein PD, Dalen JE, Goldman S, Theroux P. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 1998; 114(5 Suppl) 658S-65S.
 - 96 . Domanski MJ, Borkowf CB, Campeau L, et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. Post-CABG Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(6) 1877-83.
 - 97 . Lorenz RL, Schacky CV, Weber M, et al. Improved aorto-coronary bypass patency by low-dose aspirin(100 mg daily). Effects on platelet aggregation and thromboxane formation. *Lancet* 1984; 1(8389) 1261-4.
 - 98 . Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1989; 80(5) 1190-7.
 - 99 . Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Bmj* 1994; 308(6922) 159-68.
 - 100 . Gavaghan TP, GebSKI V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation* 1991; 83(5) 1526-33.
 - 101 . Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, et al. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous-vein bypass grafts and the progression of disease in the native

- circulation. A study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1984; 31(21) 1329-32.
- 102 . Bourassa MG. Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(5) 1081-3.
- 103 . Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(3) 616-26.
- 104 . Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term(5 to 12 years)serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89(2) 248-58.
- 105 . Tector AJ, Schmahl TM, Janson B, Kallies JR, Johnson G. The internal mammary artery graft. Its longevity after coronary bypass. *JAMA* 1981; 246(19) 2181-3.
- 106 . Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Internal mammary artery and saphenous vein graft patency. Effects of aspirin. *Circulation* 1990; 82(5 Suppl) IV237-42.
- 107 . Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Long-term graft patency(3 years)after coronary artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA cooperative study. *Circulation* 1994; 89(3) 1138-43.
- 108 . Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7) 2092-197.
- 109 . Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council & General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351(9098) 233-41.
- 110 . de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357(9250) 89-95.
- 111 . The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336(3) 153-62.
- 112 . McEnany MT, Salzman EW, Mundth ED, et al. The effect of antithrombotic therapy on patency rates of saphenous vein coronary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83(1) 81-9.
- 113 . Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. Post CABG Investigators. *Circulation* 2000; 102(2) 157-65.
- 114 . Knottenbelt C, Brennan PJ, Meade TW. Antithrombotic treatment and the incidence of angina pectoris. *Arch Intern Med* 2002; 162(8) 881-6.
- 115 . Limet R, David JL, Magotteaux P, Larock MP, Rigo P. Prevention of aorta-coronary bypass graft occlusion. Beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts: a double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94(5) 773-83.
- 116 . Chevigne M, David JL, Rigo P, Limet R. Effect of ticlopidine on saphenous vein bypass patency rates: a double-blind study. *Ann Thorac Surg* 1984; 37(5) 371-8.
- 117 . Chesebro JH, Clements IP, Fuster V, et al. A platelet-inhibitor-drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. *N Engl J Med* 1982; 307(2) 73-8.
- 118 . Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med* 1984; 31(4) 209-14.
- 119 . Sharma GV, Khuri SF, Josa M, Folland ED, Parisi AF. The effect of antiplatelet therapy on saphenous vein coronary artery bypass graft patency. *Circulation* 1983; 68(3 Pt 2) II218-21.
- 120 . Brown BG, Cukingnan RA, DeRouen T, et al. Improved graft patency in patients treated with platelet-inhibiting therapy after coronary bypass surgery. *Circulation* 1985; 72(1) 138-46.
- 121 . Brooks N, Wright J, Sturridge M, et al. Randomised placebo controlled trial of aspirin and dipyridamole in the prevention of coronary vein graft occlusion. *Br Heart J* 1985; 53(2) 201-7.
- 122 . D Ancona G, Donias HW, Karamanoukian RL, Bergsland J, Karamanoukian HL. OPCAB therapy survey: off-pump clopidogrel, aspirin or both therapy survey. *Heart Surg Forum* 2001; 4(4) 354-8.
- 123 . Ikeda U, Yamamoto K, Shimada K. Biochemical markers of coagulation activation in mitral stenosis, atrial fibrillation, and cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1997; 20(1) 7-10.
- 124 . Yamamoto K, Ikeda U, Seino Y, et al. Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(1) 107-12.
- 125 . Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84(4) 1589-96.
- 126 . Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336(4) 251-7.
- 127 . Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(5) 1074-80.
- 128 . Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 2000; 54(2) 288-94.
- 129 . Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47(3) 525-31.
- 130 . Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(6 Suppl) VI94-101.
- 131 . Malinin AI, O Connor CM, Dzhanchashvili AI, Sane DC, Serebruanu VL. Platelet activation in patients with congestive heart failure: do we have enough evidence to consider clo-

- pidogrel? Am Heart J 2003; 145(3):397-403.
- 132 . Warfarin antiplatelet therapy in chronic heart failure (WATCH) unpublished: <http://clinicaltrials.gov>)
- 133 . Jones CG, Cleland JG. Meeting report - the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies. Heart Outcomes Prevention Evaluation. The Warfarin/Aspirin Study of Heart Failure. Eur J Heart Fail 1999; 1(4):425-31.
- 134 . Warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction (WARCEF) trial(unpublished: <http://clinicaltrials.gov>)
- 135 . Are aspirin, warfarin, and clopidogrel equally effective in the treatment of patients with symptomatic CHF and reduced ejection fraction.
- 136 . Cokkinos DV, Toutouzas PK. Antithrombotic therapy in heart failure: a randomized comparison of warfarin vs. aspirin (HELAS) Eur J Heart Fail 1999; 1(4):419-23.
- 137 . Cleland JG, John J, Houghton T. Does aspirin attenuate the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or heart failure? Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 10(5):625-31.
- 138 . Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. Arch Intern Med 2002; 162(3):265-70.
- 139 . Serebruany VL, Malinin AI, Jerome SD, et al. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: the Plavix Use for Treatment Of Congestive Heart Failure(PLUTO-CHF)trial. Am Heart J 2003; 146(4):713-20.
- 140 . A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events(CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348(9038):1329-39.
- 141 . Harvey WP, Finch CA. Dicumarol prophylaxis of thromboembolic disease in congestive heart failure. N Engl J Med 1950; 242:208-11.
- 142 . Anderson GM, Hull E. The effects of dicumarol upon the mortality and incidence of thromboembolic complications in congestive heart failure. Am Heart J 1950; 39:697-702.
- 143 . Griffith GC, Stragnell R, Levinson DC, Moore FJ, Ware AG. A study of the beneficial effects of anticoagulant therapy in congestive heart failure. Ann Intern Med 1952; 37(5):867-87.
- 144 . Cioffi G, Pozzoli M, Forni G, et al. Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients. Eur Heart J 1996; 17(9):1381-9.
- 145 . Katz SD, Marantz PR, Biasucci L, et al. Low incidence of stroke in ambulatory patients with heart failure: a prospective study. Am Heart J 1993; 126(1):141-6.
- 146 . Natterson PD, Stevenson WG, Saxon LA. Low risk of arterial embolization in outpatients awaiting cardiac transplantation. Circulation 1993; abstr, Suppl 1(88):1603.
- 147 . Kyrle PA, Korninger C, Gossinger H, et al. Prevention of arterial and pulmonary embolism by oral anticoagulants in patients with dilated cardiomyopathy. Thromb Haemost 1985; 54(2):521-3.
- 148 . Yokota Y, Kawanishi H, Hayakawa M, et al. Cardiac thrombus in dilated cardiomyopathy. Relationship between left ventricular pathophysiology and left ventricular thrombus. Jpn Heart J 1989; 30(1):1-11.
- 149 . Baker DW, Wright RF. Management of heart failure. IV. Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. JAMA 1994; 272(20):1614-8.
- 150 . Katz SD. Left ventricular thrombus and the incidence of thromboembolism in patients with congestive heart failure: can clinical factors identify patients at increased risk? J Cardiovasc Risk 1995; 2(2):97-102.
- 151 . Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92(3):657-71.
- 152 . Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) Circulation 2002; 106(14):1893-900.
- 153 . Lewis HD, Jr., Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1983; 309(7):396-403.
- 154 . Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. Lancet 1990; 336(8719):827-30.
- 155 . 循環器病の診断と治療に関するガイドライン研究班. 急性冠症候群の診療に関するガイドライン. Circ J 2002; 66(Supple IV):1123-76.
- 156 . 循環器病の診断と治療に関するガイドライン研究班. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン. Jpn Circ J 2000; 64(Suppl IV):1081-127.
- 157 . Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell' Angina Instabile Group. Circulation 1990; 82(1):17-26.
- 158 . Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. Circulation 2002; 106(13):1622-6.
- 159 . Kong DF, Califf RM, Miller DP, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. Circulation 1998; 98(25):2829-35.
- 160 . A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management(PRISM)Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338(21):1498-505.
- 161 . Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. N Engl J Med 1998; 339(7):436-43.
- 162 . Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. Lancet 2001; 357(9272):1915-24.

- 163 . Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354(9180) 708-15.
- 164 . Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319 (17) 1105-11.
- 165 . Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327(3) 141-5.
- 166 . Anand SS, Yusuf S, Pogue J, Weitz JI, Flather M. Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction: organization to assess strategies for ischemic syndromes(OASIS)pilot study results. *Circulation* 1998; 98(11) 1064-70.
- 167 . Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes(OASIS)Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(2) 475-84.
- 168 . Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial(SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340(8833) 1421-5.
- 169 . Tsuya T, Okada M, Horie H, Ishikawa K. Effect of dipyridamole at the usual oral dose on exercise-induced myocardial ischemia in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 66(3) 275-8.
- 170 . Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: assessment using activated clotting times. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18(4) 206-9.
- 171 . Narins CR, Hillegeass WB, Jr., Nelson CL, et al. Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. *Circulation* 1996; 93(4) 667-71.
- 172 . Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334 (17) 1084-9.
- 173 . Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(7) 447-52.
- 174 . Rabah MM, Premmereur J, Graham M, et al. Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84(12) 1391-5.
- 175 . Wong GC, Giugliano RP, Antman EM. Use of low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary artery syndromes and percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2003; 289(3) 331-42.
- 176 . Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(1) 82-5.
- 177 . Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359(9303) 294-302.
- 178 . Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289(7) 853-63.
- 179 . Suzuki S, Sakamoto S, Koide M, Matsuo M, Fujii K, Matsuo T. Effective anticoagulation by argatroban during coronary stent implantation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 1997; 88(6) 499-502.
- 180 . Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Hacker JA, Topol EJ. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(5) 926-35.
- 181 . Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 1987; 76 (1) 125-34.
- 182 . 一色高明, 江藤浩之, 落合正彦. 冠動脈内ステント植え込み後血小板機能は一過性に亢進する: 散乱光を用いた新しい血小板凝集測定装置による検討. *Jpn Circ J* 1997; 61 (suppl) 155.
- 183 . Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91(6) 1676-88.
- 184 . Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1) 9-14.
- 185 . Tsuchikane E, Fukuhara A, Kobayashi T, et al. Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 100(1) 21-6.
- 186 . Kozuma K, Hara K, Yamasaki M, et al. Effects of cilostazol on late lumen loss and repeat revascularization after Palmaz-Schatz coronary stent implantation. *Am Heart J* 2001; 141(1) 124-30.
- 187 . Ochiai M, Eto K, Takeshita S, et al. Impact of cilostazol on clinical and angiographic outcome after primary stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84(9) 1074-6, A6, A9.
- 188 . 浅野竜太, 住吉徹哉, 志賀太郎. 冠動脈ステント留置時の抗血小板薬使用状況と血栓性閉塞発生の現状. *J Cardiol* 2003; 42(suppl~) 352.
- 189 . Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349(14) 1315-23.
- 190 . Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103(15) 1967-71.
- 191 . Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease(PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus(TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31(1 Pt 2) S1-S296.
- 192 . Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001; 119(1 Suppl) 283S-99S.
- 193 . 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針. 東京: バイオメディスインターナショナル社; 2000.
- 194 . Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial

- disease and the aging process: a review. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(5):529-42.
195. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001; 88(6):787-800.
196. Regensteiner JG, Ware JE, Jr., McCarthy WJ, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(12):1939-46.
197. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109(7):523-30.
198. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339(16):1105-11.
199. Schuler JJ, Flanagan DP, Holcroft JW, Ursprung JJ, Mohrland JS, Pyke J. Efficacy of prostaglandin E1 in the treatment of lower extremity ischemic ulcers secondary to peripheral vascular occlusive disease. Results of a prospective randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *J Vasc Surg* 1984; 1(1):160-70.
200. Cronenwett JL, Zelenock GB, Whitehouse WM, Jr., Lindenauer SM, Graham LM, Stanley JC. Prostacyclin treatment of ischemic ulcers and rest pain in unreconstructible peripheral arterial occlusive disease. *Surgery* 1986; 100(2):369-75.
201. 江里健輔, 福原俊一. 慢性動脈閉塞症患者に対するリボPGE1製剤の薬剤疫学的調査 - 健康関連 QOL (SF-36) を中心にして -. *日血外会誌* 2003(12):571-80.
202. 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心電学会, 日本心臓ペースティング・電気生理学合同研究班. 心房細動治療(薬物)ガイドライン. *Japanese Circ J* 2001; 65(suppl V):931-98.
203. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154(13):1449-57.
204. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998; 51(3):674-81.
205. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32(3):803-8.
206. Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40(12):1183-8.
207. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131(7):492-501.
208. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994; 154(13):1443-8.
209. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348(9028):633-8.
210. 是恒之宏. COOPAT (Cooperative Osaka Platelet Anti-aggregation Trial) Study. *Therapeutics Research* 1996; 17:4429-33.
211. Tomita F, Kohya T, Sakurai M, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation: analysis of 20,000 cases in Japan. *Jpn Circ J* 2000; 64(9):653-8.
212. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22(20):1852-923.
213. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1(8631):175-9.
214. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84(2):527-39.
215. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343(8899):687-91.
216. 調査研究: 本邦における心房細動患者の脳梗塞と抗血栓療法の実態についての調査研究. *Jpn Circ J* 2000; 64(Suppl III):993-1005.
217. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(1):183-7.
218. Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K, et al. Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. *Chest* 2003; 124(5):1670-4.
219. Weiss R, Marcovitz P, Knight BP, et al. Acute changes in spontaneous echo contrast and atrial function after cardioversion of persistent atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82(9):1052-5.
220. Takami M, Suzuki M, Sugi K, Ikeda T. Time course for resolution of left atrial appendage stunning after catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12):2207-11.
221. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, Mackall JA, Rimm AA. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001; 87(3):346-9, A9.
222. Sparks PB, Kalman JM. Is atrial flutter a risk factor for stroke? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(3):785-8.
223. Lanzarotti CJ, Olshansky B. Thromboembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(6):1506-11.
224. Elhendy A, Gentile F, Khandheria BK, et al. Thromboembolic complications after electrical cardioversion in patients with atrial flutter. *Am J Med* 2001; 111(6):433-8.

- 225 . Schmidt H, von der Recke G, Illien S, et al. Prevalence of left atrial chamber and appendage thrombi in patients with atrial flutter and its clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (3) 778-84.
- 226 . Fairfax AJ, Lambert CD, Leatham A. Systemic embolism in chronic sinoatrial disorder. *N Engl J Med* 1976; 295(4) 190-2.
- 227 . 不整脈薬物療法研究会. 心房細動と血栓症 : 多施設共同調査. *J Cardiol* 1998; 31: 227-38.
- 228 . 千田宏司, 大川真一郎, 今井 保. 老年者洞不全症候群例の予後の検討 - 心房細動と血栓症および予後に関する生理的ペーシングと心室ペーシングの比較検討 -. *日老医誌* 1993; 30: 869-78.
- 229 . Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD, et al. Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome. Relevance of clinical characteristics and pacing modalities. *Circulation* 1993; 88(3) 1045-53.
- 230 . Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346(24) 1854-62.
- 231 . Mattioli AV, Tarabini Castellani E, Mattioli G. Stroke in paced patients with sick sinus syndrome: influence of left atrial function and size. *Cardiology* 1999; 91(3) 150-5.
- 232 . Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(19) 1385-91.
- 233 . Manolis AS, Melita-Manolis H, Vassilikos V, et al. Thrombogenicity of radiofrequency lesions: results with serial D-dimer determinations. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(5) 1257-61.
- 234 . Dorbala S, Cohen AJ, Hutchinson LA, Menchavez-Tan E, Steinberg JS. Does radiofrequency ablation induce a pre-thrombotic state? Analysis of coagulation system activation and comparison to electrophysiologic study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9(11) 1152-60.
- 235 . Chen SA, Chiang CE, Tai CT, et al. Complications of diagnostic electrophysiologic studies and radiofrequency catheter ablation in patients with tachyarrhythmias: an eight-year survey of 3,966 consecutive procedures in a tertiary referral center. *Am J Cardiol* 1996; 77(1) 41-6.
- 236 . Zhou L, Keane D, Reed G, Ruskin J. Thromboembolic complications of cardiac radiofrequency catheter ablation: a review of the reported incidence, pathogenesis and current research directions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10(4) 611-20.
- 237 . Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100(18) 1879-86.
- 238 . Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105(9) 1077-81.
- 239 . Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *N Engl J Med* 2001; 344 (14) 1043-51.
- 240 . Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273(18) 1421-8.
- 241 . Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. The CASANOVA Study Group. *Stroke* 1991; 22(10) 1229-35.
- 242 . Hobson RW, 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328(4) 221-7.
- 243 . Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998; 29(2) 554-62.
- 244 . Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(24) 1581-7.
- 245 . Wardlaw JM, Del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke(Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1999.
- 246 . Lees KR. Thrombolysis. *Br Med Bull* 2000; 56(2) 389-400.
- 247 . Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 350(9078) 607-14.
- 248 . Liu M, Wardlaw JM. Thrombolysis(different doses, routes of administration and agents)for acute ischaemic stroke(Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1998.
- 249 . Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS). *JAMA* 1995; 274(13) 1017-25.
- 250 . Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke(ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352(9136) 1245-51.
- 251 . 大友英一, 荒木五郎, 伊藤栄一. 脳血栓症におけるウロキナーゼの臨床的有用性について - Placebo を対照とした多施設群間二重盲検法による試験. *臨床評価* 1985; 13: 711-5.
- 252 . Cornu C, Boutitie F, Candelise L, et al. Streptokinase in acute ischemic stroke: an individual patient data meta-analysis: The Thrombolysis in Acute Stroke Pooling Project. *Stroke* 2000; 31 (7) 1555-60.
- 253 . del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Stroke* 1998; 29(1) 4-11.
- 254 . Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Stroke* 1999; 28(21) 2003-11.
- 255 . Yoneda Y, Mori E, Uehara T, Tabuchi M. Intracarotid regional infusion of recombinant tissue plasminogen activator

- for acute hemispheric stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(6): 357-9.
256. 玉谷真一, 小泉孝幸, 外山 孚. 超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の有用性及びその限界. *長岡赤十字病院医学雑誌* 1998; 11: 69-78.
257. 玉谷真一, 佐々木修, 小泉孝幸. 急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の有効性およびその限界. *脳卒中の外科* 1999; 27: 43-8.
258. Ueda T, Sakaki S, Yuh WT, Nochide I, Ohta S. Outcome in acute stroke with successful intra-arterial thrombolysis and predictive value of initial single-photon emission-computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19(1): 99-108.
259. Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T. Evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of patients for local fibrinolytic therapy of acute cerebral embolism. *Neurosurg Rev* 1996; 19(4): 231-6.
260. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000; 31(6): 1240-9.
261. Pereira AC, Brown MM. Aspirin or heparin in acute stroke. *Br Med Bull* 2000; 56(2): 413-21.
262. Gunbitz G, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1999.
263. 大友英一, 沓沢尚之, 小暮久也. 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性. プラセボを対象とした多施設二重盲検試験. *臨床医薬* 1991; 7: 353-88.
264. Bath PMW, Bath FJ. Prostacyclin and analogues for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1998; 7.
265. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349(9065): 1569-81.
266. Immediate anticoagulation of embolic stroke: a randomized trial. Cerebral Embolism Study Group. *Stroke* 1983; 14(5): 668-76.
267. Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1986; 43(1): 71-84.
268. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1588-93.
269. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid) and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998; 279(16): 1265-72.
270. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Leira E, et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53(1): 122-5.
271. Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000; 31(7): 1770-8.
272. 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫. 脳血栓症急性期に対する抗トロンピン薬 MD-805 の臨床的有用性 - プラセボを対象とした多施設二重盲検群間比較試験. *医学のあゆみ* 1992; 161: 887-907.
273. Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23(6): 531-4.
274. 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人. 脳血栓急性期における argatroban の効果 - sodium ozagrel との比較臨床試験 -. *神経治療学* 2001; 18: 273-82.
275. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1999.
276. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Bmj* 1994; 308(6921): 81-106.
277. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, 3rd, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159(11): 1248-53.
278. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; 280(22): 1930-5.
279. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143(1-2): 1-13.
280. Forbes CD. European stroke prevention study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Int J Clin Pract* 1997; 51(4): 205-8.
281. Sivenius J, Cunha L, Diener HC, et al. Second European Stroke Prevention Study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. ESPS2 Working Group. *Acta Neurol Scand* 1999; 99(1): 54-60.
282. Sivenius J, Cunha L, Diener HC, et al. Antiplatelet treatment does not reduce the severity of subsequent stroke. European Stroke Prevention Study 2 Working Group. *Neurology* 1999; 53(4): 825-9.
283. Sze PC, Reitman D, Pincus MM, Sacks HS, Chalmers TC. Antiplatelet agents in the secondary prevention of stroke: meta-analysis of the randomized control trials. *Stroke* 1988; 19(4): 436-42.
284. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med* 1998; 3(3): 257-60.
285. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147-57.
286. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345(20): 1444-51.
287. Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K. Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases. *脈管学* 1994; 34: 279-85.

- 288 . Cina CS, Clase CM, Haynes BR. Refining the indications for carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: A systematic review. *J Vasc Surg* 1999; 30(4) 606-17.
- 289 . Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial(NASCET) Group. *J Neurosurg* 1995; 83(5) 778-82.
- 290 . Barnett HJ. Status report on the North American symptomatic carotid surgery trial. *J Mal Vasc* 1993; 18(3) 202-8.
- 291 . 山口武典. 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究: 平成12年度厚生科学研究費補助金厚生科学研究事業研究報告書; 2001.
- 292 . Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281(12) 1112-20.
- 293 . Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104(17) 2118-50.
- 294 . Uchiyama S. Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40(12) 1166-7.
- 295 . Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1999; 30(9) 1991-4.
- 296 . Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105(22) 2625-31.
- 297 . Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345(24) 1740-6.
- 298 . Hart RG, Palacio S, Pearce LA. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy: analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2002; 33(11) 2722-7.
- 299 . Moonis M, Fisher M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33(7) 1927-33.
- 300 . Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(3) 768-72.
- 301 . Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87(6) 1954-9.
- 302 . Rosenthal DN, Friedman AH, Kleinman CS, Kopf GS, Rosenfeld LE, Hellenbrand WE. Thromboembolic complications after Fontan operations. *Circulation* 1995; 92(9 Suppl) II287-93.
- 303 . Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19(12) 1845-55.
- 304 . Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87(5) 1776-80.
- 305 . 衛 鮎. 川崎病治療の現状と未来. 日本小児循環器学会雑誌 2003; 19: S11-S5.
- 306 . Andrew M, De Veber G. Pediatric thromboembolism and stroke protocols. In: Andrew M, De Veber G, eds. 1st Edition ed. Ontario: Decker, B C; 1997: 33-45.
- 307 . Peter W. F. Wilson RBDA, Daniel Levy, Albert M. Belanger, Halit Silbershatz, and William B. Kannel. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998; 97: 1837 - 47.
- 308 . Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106(3) 388-91.
- 309 . 清原 裕, 藤島正敏. 心血管病危険因子としてのインシュリン抵抗性. *日老医誌* 1997; 34: 360-4.
- 310 . Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22(6) 920-4.
- 311 . Yano K, Reed DM, McGee DL. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984; 119(5) 653-66.
- 312 . D Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286(2) 180-7.
- 313 . 藤沢潤一, 齊藤重幸, 高木 覚. 北海道地方都市における循環器疾患の悉皆性を考慮した発症登録調査 < 第一報 > 急性心筋梗塞の発症率とその背景因子の検討. *日老医誌* 1998; 35(12) 910-7.
- 314 . 科学的根拠(evidence)に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班: EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン. *じほう* 2003; 163: 5-14.
- 315 . Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9241) 1551-3.
- 316 . Butler AC, Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 1998; 12(1) 35-44.
- 317 . Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998; 101(2) 374-87.
- 318 . 矢坂正弘, 永野恵子, 永金義成. ワーファリン内服中に発症した脳出血への対応. 乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体の血腫拡大抑制効果. *日医新報* 2001; 4018: 24-9.
- 319 . Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi T. Predisposing factors for enlargement of intracerebral

- hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2003; 83(2): 278-83.
320. Yasaka M, Oomura M, Ikeno K, Naritomi H, Minematsu K. Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. *Ann Hematol* 2003; 82(2): 121-3. *Epub* 2002 Nov 29.
321. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2002; 108(1): 25-30.
322. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992; 23(7): 972-7.
323. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45(5): 1113-8; discussion 8-9.
324. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14(5): 458-61.
325. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, Wang J. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg* 2003; 98(4): 737-40.
326. Berntorp E, Stigendal L, Lethagen S, Olofsson L, Hedner U. NovoSeven in warfarin-treated patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 Suppl 1: S113-5.
327. 矢坂正弘, 木村和美, 峰松一夫. ワルファリン療法中に発症した脳梗塞の検討. *老年医誌* 2003; 40(Supple): 122.
328. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158(15): 1610-6.
329. Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36(2): 107-11.
330. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40(3): 248-52.
331. Loeliger EA, Broekmans AW. Optimal therapeutic anticoagulation. *Haemostasis* 1985; 15(4): 283-92.
332. 青崎正彦, 岩出和徳. 抗凝血薬・抗血小板薬を服用中の患者に外科的処置をするには. *JIM* 1993; 3: 419-21.
333. 青崎正彦, 岩出和徳. ワーファリン訂正使用情報のQ&A.
334. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, et al. Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants - a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 72(2): 222-6.
335. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345(3): 165-9.
336. 藤本耕二, 菅原利夫, 高橋俊幸. ワルファリンによる抗凝固療法中の患者に対する口腔外科的処置. *阪大歯学雑誌* 1995; 40: 400-4.
337. 北村龍二, 肇鏡, 平沼勉. ワーファリン服用患者の抜歯. 非中止症例の検討. *日口外誌* 2001; 47: 1096.
338. 金田敏郎. 血液凝固異常患者の歯科治療. *日歯医師会誌* 1993; 46: 567-72.
339. 藤喜久夫. 介護保険と病診連携. *大歯会誌* 2000; 596: 2-14.
340. 矢坂正弘, 峰松一夫, 木村和美. 抜歯時のワルファリン管理に関するアンケート調査. *日医新報* 2003; 4124: 21-5.
341. 多田正弘, 竹越隆男, 藍田 潔. 早期胃癌内視鏡的粘膜切除術ガイドライン. In: 日本消化器内視鏡学会監修, ed. 消化器内視鏡ガイドライン. 第一版 ed. 東京: 医学書院; 1999: 230-9.
342. 安田健次朗, 田中雅夫, 藤田力也. ESTとその応用ガイドライン. In: 日本消化器内視鏡学会(監修) ed. 消化器内視鏡ガイドライン. 第2版 ed. 東京: 医学書院; 2002: 310-26.
343. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery) *Circulation* 1999; 100(13): 1464-80.
344. 第一製薬株式会社. パナルジンを安心してお使い頂くために. 池田康夫, 塚田理康, 原田敬之, eds. パナルジン適正使用情報. 東京: 第一製薬株式会社; 2002: 110.
345. Yasunaga K, Mase K. Antiaggregatory effect of oral cilostazol and recovery of platelet aggregability in patients with cerebrovascular disease. *Arzneimittelforschung* 1985; 35(7A): 1189-92.
346. Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, Taylor HA. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA* 1980; 243(15): 1549-51.
347. Chong MK, Harvey D, de Swiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91(11): 1070-3.
348. Whitfield MF. Chondrodysplasia punctata after warfarin in early pregnancy. Case report and summary of the literature. *Arch Dis Child* 1980; 55(2): 139-42.
349. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1): 35-40.
350. Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(3): 499-521.
351. Rivera-Calimlim L. The significance of drugs in breast milk. Pharmacokinetic considerations. *Clin Perinatol* 1987; 14(1): 51-70.
352. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119(1 Suppl): 122S-31S.
353. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989; 149(10): 2233-6.
354. de Swiet M, Ward PD, Fidler J, et al. Prolonged heparin therapy in pregnancy causes bone demineralization. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90(12): 1129-34.
355. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(4): 1265-70.
356. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant

- women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160(2) 191-6.
- 357 . Dahlman TC, Hellgren MS, Blomback M. Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(2) 420-5.
- 358 . Barbour LA, Smith JM, Marlar RA. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(6) 1869-73.
- 359 . 上塚芳郎, 東館紀子, 青崎正彦. 人工弁置換後妊娠・分娩例の 21 名, 24 妊娠の予後に関する研究. *Journal of Cardiology* 1990; 2(929)
- 360 . Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 315 (22) 1390-3.
- 361 . Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125(12) 955-60.
- 362 . Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23(23) 1809-40.
- 363 . Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; 103(14) 1838-43.