

## 抗凝固療法中に発症した虚血性脳卒中

井上 泰輝<sup>1)\*</sup> 稲富雄一郎<sup>1)</sup> 米原 敏郎<sup>1)</sup>  
橋本洋一郎<sup>2)</sup> 平野 照之<sup>3)</sup> 内野 誠<sup>3)</sup>

要旨：急性期虚血性脳卒中患者のうち、発症前にワルファリンを内服していた連続 197 例を、脳卒中治療ガイドライン 2004 の推奨値に基づき、来院時 PT-INR により治療域群と非治療域群に分け、臨床像を比較した。今回発症時病型では、心原性脳塞栓症は非治療域群 (61% vs 77% ; p=0.03)、ラクナ梗塞は治療域群 (17% vs 6% ; p=0.01) において、その比率が高かった。心原性脳塞栓症既往例では、治療域群において、入院時 NIHSS (10 vs 18 ; p=0.005)、退院時 Barthel index (54 vs 33 ; p=0.03) と modified Rankin Scale (3 vs 4 ; p=0.04) が良好であった。

(臨床神経 2010;50:455-460)

Key words : 脳梗塞, 抗凝固療法, 二次予防, 再発

## はじめに

心原性脳塞栓症の二次予防にはワルファリンによる抗凝固療法が有効であり<sup>1)2)</sup>、基礎疾患別に治療域が推奨されている<sup>3)4)</sup>。しかしワルファリン治療中にもかかわらず、脳梗塞を発症する患者がみられる<sup>4)~6)</sup>。この中には PT-INR が治療域にあった患者もしばしば経験する。このような PT-INR 治療域での発症例の検討は、二次予防方針の決定に有用である。ワルファリン内服患者の脳梗塞の年間発症率についての報告<sup>4)5)</sup>はあるが、PT-INR 治療域下での脳梗塞発症例について病型別に患者背景、臨床像、あるいは二次予防に関する報告はしらべえたかぎりではなかった。

今回われわれはワルファリン治療中に発症した虚血性脳卒中について検討した。とくに PT-INR 治療域群と非治療域群に分け、その臨床像を比較したので報告する。

## 方 法

対象は 2004 年 4 月から 2007 年 5 月までに済生会熊本病院神経内科に入院した発症 7 日以内急性期虚血性脳卒中 (脳梗塞および一過性脳虚血発作) 患者のうち、発症前に抗凝固療法としてワルファリンを内服していた者である。脳梗塞の既往の有無は不問とした。

全例に血液検査(白血球数, ヘマトクリット, 血小板数, 尿素窒素, クレアチニン, 総コレステロール, HDL コレステロール,

中性脂肪, LDL コレステロール, CRP, LRP : LDL receptor-related protein, 随時血糖値, HbA<sub>1c</sub>, PT-INR, フィブリノゲン, FDP : Fibrinogen degradation products, AT-III, SFMC : soluble fibrin monomer complex, D-dimer, TAT : Thrombin-antithrombin III complex, PIC : Plasmin- $\alpha$ 2 plasmininhibitor complex), 頭部単純 CT, 頸部血管エコー, 経胸壁心エコー, 24 時間心電図を施行し, 禁忌のない全例に対して頭部 MRI も施行し, 上記検査結果に基づいて病型診断をおこなった。以上の検査で脳塞栓症がうたがわれ, 明らかな塞栓源疾患がみつからないばあいは, 患者の同意と協力がえられたばあいは経食道心エコーや, occult cancer 特定のため胸部 CT などをおこなった。さらに 45 歳以下の若年者で脳卒中危険因子や動脈解離などがないばあいは, さらに抗リン脂質抗体, アンチトロンビン III, プロテイン C, S 抗原をふくむ血液凝固線溶系検査を追加した。入院中の抗凝固療法については, 症候性の脳梗塞内出血などの重篤な出血性合併症が回避できると判断された時点で, ワルファリンを開始した。開始時期や PT-INR の目標値設定については, 診療科内での方針統一は図っておらず, 主治医の判断に委ねられた。

本研究対象例について, 脳卒中治療ガイドライン 2004<sup>7)</sup> の推奨 PT-INR にしたがって 70 歳未満の NVAF (non-valvular atrial fibrillation) を有する脳梗塞, および一過性脳虚血発作の再発予防では 2.0~3.0, 器質的心疾患 (リウマチ性心臓病, 拡張型心筋症など) を有するばあいは 2.0~3.0, 70 歳以上の NVAF を有する脳梗塞, 一過性脳虚血発作の再発予防のばあ

\*Corresponding author: 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科 [〒861-4193 熊本市近見 5-3-1]

<sup>1)</sup> 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科

<sup>2)</sup> 熊本市立熊本市市民病院神経内科

<sup>3)</sup> 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

(受付日: 2009 年 3 月 23 日)

いは1.6~2.6,人工弁を有する患者ではINR 2.0~3.0を治療域群とし,治療域未満のものをすべてPT-INR非治療域群とした.その他の理由でワルファリンを内服しているものについては,前述のNVAFを有する患者の再発予防の推奨PT-INRを適用し分類した.なお,脳卒中治療ガイドラインは,本研究期間終了後に2009年版へ改訂されたが,PT-INR推奨量などワルファリン治療に関する内容は2004年版から変更はなかった.この2群については以下の項目について診療録によって後方視的調査を実施し,統計学的に群間比較をおこなった.まず,患者背景として年齢,性別,心疾患の既往,抗血小板薬内服,スタチン内服,人工弁,脳梗塞の既往の有無,脳梗塞の既往を有するばあいは開始前の脳梗塞の病型を比較した.入院時(第0病日)身体所見については収縮期血圧,拡張期血圧,体温,National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)<sup>8)</sup>,入院時血液検査として全血算,血液生化学検査,凝固系検査を検討した.またNational Institute of Neurological Disorder and StrokeのClassification of Cerebrovascular Disease第3版による臨床病型分類<sup>9)</sup>に基づいて病型分類をおこない,ラクナ梗塞については神経脱落症候に一致する1.5cm未満の病変が画像診断で確認され,古典的ラクナ症候群を呈するものをラクナ梗塞と分類した.また,奇異性塞栓症は心原性脳塞栓症にふくめた.前回発症時病型は,当時の当科入院診療録や他医からの診療情報提供書の病型診断にしたがい,明確な記載のないものについては,病歴,検査所見の記載を参照して,著者らが推定した.さらに転帰として第10病日NIHSS,退院時modified Rankin Scale (mRS)<sup>10)</sup>,退院時Barthel index (BI)<sup>11)</sup>,在院日数について群間比較をおこなった.またmRS $\geq$ 4を転帰不良例とした.当科における転退院基準は脳梗塞急性期治療の終了,確定病型診断に基づく二次予防方針決定,身体合併症の治癒である.

それぞれの患者背景,入院時バイタルサインと血液検査,入院経過と転帰に関する各因子の群間比較には単変量解析としてMann-Whitney U test,  $\chi^2$  二乗独立性検定をもちいた.統計ソフトウェアはStatview version 5.0 (SAS Institute Inc. USA) を使用し,  $p < 0.05$  をもって統計学的に有意とした.

## 結 果

調査期間中に虚血性脳卒中は2,171例入院した.このうちワルファリン内服中であったのは計197例,平均年齢75.3歳,男性55%であった.内訳はNVAFを有する:70例(今回発症時の脳梗塞臨床病型は心原性脳塞栓症56例,アテローム血栓性脳梗塞2例,ラクナ梗塞4例,一過性脳虚血発作6例,病型未同定2例),人工弁置換術後:6例,ペースメーカー植え込み術後:2例,心疾患の既往:6例,脳梗塞と一過性脳虚血発作の再発予防目的:111例(抗凝固療法開始前の病型は心原性脳塞栓症73例,アテローム血栓性脳梗塞3例,ラクナ梗塞3例,一過性脳虚血発作7例,病型未同定2例,病型確認不能23例),内服理由が不明:2例であった.

対象患者の背景をTable 1に示す.ワルファリン内服中に

虚血性脳卒中をきたした患者のうちPT-INR治療域であった患者は54例(27%)であり,両群の入院時血液検査(PT-INRは除く),既往の病型分布に差はなかった.入院時重症度,NIHSS 10以上の重症脳梗塞患者数においても,有意差はなかった.今回発症病型ではPT-INR治療域群,非治療域群ともに心原性脳塞栓症が多くみられ,臨床病型別に両群で比較すると,心原性脳塞栓症はPT-INR非治療域群において(61% vs 77%;  $p = 0.03$ ),ラクナ梗塞はPT-INR治療域群(17% vs 6%;  $p = 0.01$ )において,その比率が高かった.PT-INR治療域群におけるラクナ梗塞9例のうち再発は7例(心原性脳塞栓症5例,ラクナ梗塞1例,病型確認不能1例),6例が心房細動を有していた(Table 2).再発した7例ではワルファリンを二次予防として内服しており,抗血小板剤とワルファリンを併用していた患者は1例であった.

前回病型が心原性脳塞栓症73例のうち,PT-INR治療域群における再発病型は心原性脳塞栓症14例(19%),非心原性脳梗塞6例(8.2%),一過性脳虚血発作3例(4.1%)であった.転帰指標については,第10病日NIHSS,退院時BI,退院時mRS,死亡率,在院日数のいずれについても,統計学的に有意差をみとめなかった(Table 3).同項目について,一次予防例,二次予防例,心原性脳塞栓症既往例,NVAF既往例,さらに今回発症時の脳梗塞臨床病型毎に層別解析をおこなったところ,心原性脳塞栓症の既往を有する患者の入院時NIHSS,退院時BI,退院時mRSがPT-INR治療域群で有意に良好であったが,それ以外の層別解析では2群間で有意差はなかった(Table 4).また,血液凝固異常症をきたす抗リン脂質抗体症候群,DIC,Trousseau症候群,先天性血栓性素因については診療録よりしらべえたかぎりではみられなかった.

## 考 察

本研究ではワルファリン内服中の虚血性脳卒中患者を脳卒中治療ガイドライン2004の推奨PT-INRに基づき治療域群,非治療域群に分け,その患者背景,臨床像,予後について検討した.主要な結果として以下の3点がえられた.すなわち(1)今回発症病型の両群間での比較では,心原性脳塞栓症はPT-INR非治療域群で,ラクナ梗塞はPT-INR治療域群での比率が高かったこと,(2)心原性脳塞栓症既往例ではPT-INR治療域群の入院時NIHSS,退院時BIおよび退院時mRSが有意差をもって良好であったこと,(3)一次予防例,二次予防例,NVAF既往例,今回発症時の脳梗塞臨床病型ごとの比較では,入院時重症度,転帰指標について2群間で有意差をみとめなかったこと,であった.

本研究では発症時ワルファリン内服中であった患者の27%がPT-INR治療域であった.ワルファリン内服中の脳梗塞については一定数の発症がみられることが報告されており<sup>5)12)</sup>,Hylekらの検討では脳梗塞の二次予防目的でワルファリンを内服している患者の脳梗塞の年間発症率は7.7%(PT-INR<1.5),1.9%(1.5~1.9),0.4%(2.0~2.5),0.9%(2.6~3.0),0.7%(3.1~3.5),0.4%(3.6~3.9),1.4%(4.0~4.5),2.6%

**Table 1** Demographic feature of patients under anti-coagulant therapy.

	All subjects n = 197	adequate INR n = 54	inadequate INR n = 143	p value
Age mean (median)	75 (77)	76 (77)	75 (76)	0.55
Male gender	109 (55%)	31 (57%)	78 (55%)	0.72
Atrial fibrillation	158 (76%)	44 (81%)	114 (80%)	0.78
Hypertension	132 (67%)	35 (65%)	97 (68%)	0.71
Diabetes mellitus	37 (19%)	9 (17%)	28 (20%)	0.80
Dyslipidemia	36 (18%)	10 (19%)	26 (18%)	0.96
Past ischemic stroke	111 (56%)	33 (61%)	78 (55%)	0.36
Subtype of past stroke				0.59
Cardioembolic	73 (66%)	23 (70%)	50 (64%)	
Atherothrombotic	3 ( 3%)	2 ( 6%)	1 ( 1%)	
Lacunar	3 ( 3%)	1 ( 3%)	2 ( 3%)	
Transient ischemic attack	7 ( 6%)	2 ( 6%)	5 ( 6%)	
Undetermined or other	2 ( 2%)	0 ( 0%)	2 ( 3%)	
Unknown	23 (21%)	5 (15%)	18 (23%)	
Past history of IHD	30 (15%)	8 (15%)	22 (15%)	0.50
Taking statin	21 (11%)	6 (11%)	15 (10%)	0.90
Taking anti-platelet agent	38 (19%)	10 (19%)	28 (20%)	0.57
Valve replacement	18 ( 9%)	9 (17%)	9 ( 6%)	0.25
Systolic blood pressure (mmHg)	155 ± 28	152 ± 27	157 ± 28	0.27
Diastolic blood pressure (mmHg)	87 ± 22	84 ± 16	88 ± 24	0.29
Body temperature (°C)	36.7 ± 3.9	36.4 ± 0.6	36.8 ± 4.6	0.46
NIHSS on day 0 (median)	12 (9)	11 (7)	13 (10)	0.18
NIHSS on day 0 ≥ 10	93 (47%)	20 (37%)	73 (51%)	0.08
Subtype of present stroke				
Cardioembolic	143 (73%)	33 (61%)	110 (77%)	0.03
Atherothrombotic	14 ( 7%)	3 ( 6%)	11 ( 8%)	0.60
Lacunar	17 ( 9%)	9 (17%)	8 ( 6%)	0.01
Transient ischemic attack	18 ( 9%)	7 (13%)	11 ( 8%)	0.25
Undetermined or other	5 ( 3%)	2 ( 4%)	3 ( 2%)	0.52

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, CVD: Cerebrovascular disease, IHD: Ischemic heart disease

**Table 2** Characteristics of patients with lacunar stroke under therapeutic range.

Age/sex	PT-INR	Af	Anti-platelet agents before onset	Arterial territory of infarcts	Past history of ischemic stroke (NINDS CVD III classification)	NIHSS on Admission	NIHSS on Day10
72/M	2.17	+	-	Lt. MCA	+ (cardioembolic)	7	5
73/M	1.75	-	-	Lt. MCA	+ (cardioembolic)	2	1
76/M	2.09	-	+	BA	+ (cardioembolic)	2	2
81/M	2.09	-	-	Lt. MCA	+ (cardioembolic)	3	2
85/M	2.75	+	-	Rt. MCA	+ (cardioembolic)	6	4
72/M	2.61	+	-	Rt. MCA	+ (lacunar)	4	3
77/M	2.60	+	-	BA	+ (unknown)	6	7
82/F	1.73	+	-	Lt. MCA	-	3	2
88/F †	2.99	+	-	Lt. MCA	-	7	14

Af: atrial fibrillation, MCA: middle cerebral artery, BA: basilar artery, Rt: right, Lt: left

†: In this case, neurological symptoms progressed without hemorrhagic complication. Follow up MRI revealed infarction of corona radiata enlarged, so 2 and 1 points were added to NIHSS subscore of right arm and leg, respectively. She could not extend nor flex her left knee joint, so 3 points were added due to complicated arthritis in the left knee.

(4.5<), また SPAFIII における脳梗塞の年間発症率は 2.0% (PT-INR 1.5~1.9), 1.6% (2.0~2.4), 1.5% (2.5<) と PT-INR 治療域内での発症例が報告されている。しかし発症要因として INR 以外の患者背景などについて検討した報告はしらべえたかぎりではなかった。

本研究では、今回発症病型のうちラクナ梗塞は PT-INR 治療域群での比率が高かった。治療域群でラクナ梗塞が多かった原因として、ワルファリンでは穿通動脈の血栓形成を予防する効果が不十分である可能性が考えられる。心房細動患者に発症する脳梗塞は、必ずしも心原性脳塞栓症とは限らな

Table 3 Patients outcomes under anti-coagulant therapy.

	All subjects n = 197	adequate INR n = 54	inadequate INR n = 143	p value
NIHSS on day 10 (median)	11 (5)	10 (4.5)	11 (5)	0.87
BI on discharge (median)	48 (45)	50 (55)	46 (35)	0.19
mRS on discharge (median)	3 (4)	3 (3)	3 (4)	0.39
Death	15 (8%)	6 (11%)	9 (6%)	0.40
Hospital stay, day (median)	19 (15)	17 (13.5)	19 (15)	0.29

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, BI: Barthel index, mRS: modified Rankin Scale

Table 4 Stratified-analysis of patient outcomes under anti-coagulant therapy.

	Primary prevention group n = 84			Secondary prevention group n = 111			Past history of cardioembolic stroke n = 73			Past history of NVAf n = 158		
	adequate INR n = 20	inadequate INR n = 64	p value	adequate INR n = 33	inadequate INR n = 78	p value	adequate INR n = 23	inadequate INR n = 50	p value	adequate INR n = 44	inadequate INR n = 114	p value
NIHSS on admission (median)	11 (8)	10 (7)	0.82	11 (6)	15 (12)	0.06	10 (6)	18 (18)	0.005	11 (9)	14 (12)	0.19
NIHSS on day 10 (median)	8 (4)	8 (2)	0.84	12 (5)	13 (8)	0.66	10 (4)	15 (9)	0.16	11 (6)	12 (7)	0.71
BI on discharge (median)	55 (58)	55 (63)	0.98	52 (55)	38 (20)	0.08	54 (55)	33 (18)	0.03	50 (50)	42 (23)	0.23
mRS on discharge (median)	3 (4)	3 (3)	0.97	3 (3)	4 (4)	0.22	3 (3)	4 (4)	0.04	3 (4)	3 (4)	0.56
Death	1 (5%)	3 (5%)	0.95	5 (15%)	6 (8%)	0.22	2 (9%)	4 (8%)	0.92	5 (11%)	9 (8%)	0.50
Hospital stay, day (median)	18 (14)	18 (15)	0.97	16 (14)	20 (16)	0.17	16 (13)	20 (17)	0.11	18 (14)	20 (16)	0.41

い<sup>13,14)</sup>. Evans らは、至適抗凝固療法を受けていた心房細動患者に発症した脳梗塞の1/4がラクナ梗塞であり、その後の再発病型もほとんどが非心原性であった、と報告している<sup>13)</sup>. われわれの研究でも、治療域に達していながらラクナ梗塞を発症した患者では、ワルファリンでは十分な予防効果を発揮しえなかったのかもしれない。

もう一つ推測される原因として、ワルファリンを二次予防薬に選択した脳梗塞患者の中に、そもそも初回発症病型が非心原性脳塞栓症の者が一定数存在していた可能性が考えられる。Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study では、非心原性脳塞栓症患者に対する二次予防効果が、アスピリンとワルファリンで差がなかったことが示されている<sup>15)</sup>. また、large vessel disease と small vessel disease は、発症早期に拡散強調画像と MRA を導入することにより、病型診断精度が向上した、とする研究報告がある<sup>16)</sup>. われわれの研究対象患者の中にも、前回、脳梗塞発症時に十分な血管評価ができていないものがふくまれている。当時心原性脳塞栓症と診断された患者の中に、ことなる病型のものが存在し、ワルファリンが導入されていた可能性も考えられる。

また本研究では、心原性脳塞栓症既往例では PT-INR 治療域群の入院時 NIHSS, 退院時 BI および退院時 mRS が良好であった。まず入院時 NIHSS が良好であった理由として、ワルファリンが治療域にあると、その効果により塞栓症は再発したばあいも軽症化する可能性が考えられる。Hylek らは NVAf のワルファリンによる一次予防の前向き調査で、INR

2.0 未満の患者では、INR 2.0 以上の患者とくらべて、脳卒中発症率が高いばかりでなく、脳梗塞発症時の退院時要介助は 1.9 倍、30 日以内死亡率が 3.4 倍と重症度が高いことを報告した<sup>12)</sup>. この原因として、十分な抗凝固管理下では大きな栓子ができにくい、あるいは塞栓症をおこした後でも再開通による spectacular shrinking deficit (SSD)<sup>17)</sup>をきたしやすい可能性が、考えられた。われわれの研究においても、心原性脳塞栓症既往例においては、今回発症時に十分なワルファリン管理下にあった患者において上述の機序で軽症化が生じたと推測された。

なお、一次予防例、二次予防例、NVAf 既往例、および今回発症時の脳梗塞臨床病型毎の層別解析で PT-INR 治療域群、非治療域群間で、入院時重症度、転帰指標において、有意差はみとめなかった。この理由として、これらの層別解析では、PT-INR 至適治療による軽症化の関与が少なかった可能性がある。本検討のように、心原性脳塞栓症の既往を有するなど、PT-INR 至適治療域で軽症化する群の背景因子についての検討が、今後、必要と考える。

本研究では、入院時 NIHSS 10 以上の重症患者が、PT-INR 治療域群においてすら 37% と多くみとめた。この理由として、加齢は NVAf を有する患者の脳梗塞重症度の予測因子である<sup>12)</sup>ことが指摘されており、われわれの研究でも平均年齢 75.3 歳と年齢層が高いことが、今回発症時重症患者の増加に関与した可能性が考えられる。

次に、ワルファリン治療域での再発例に対する、再々発予防

対策について検討する。NVAFにともなう脳梗塞の再発予防における抗凝固療法の有用性が randomized control trial (RCT) として European Atrial Fibrillation Trial (EAFIT) によっても明らかにされている<sup>1)</sup>。しかし、再発患者に対しての明確なガイドラインは存在せず、患者の年齢や出血のリスクに応じて個別におこなっているのが現状である。本研究では PT-INR 治療域群におけるラクナ梗塞の比率が非治療域群にくらべて多くみられ、ワルファリンでの他病型発症予防の限界について検討の余地がある。このような患者に対しては、抗血小板薬の併用が考慮されるところだが、ラクナ梗塞の原因血管である small vessel に対する抗凝固療法は、同時に頭蓋内出血の増加にも関連しているとする報告がある<sup>14)18)19)</sup>。他方、PT-INR 治療域内発症の心原性脳塞栓症に対し、推奨治療域をどれだけ高めるべきかの方針については統一した見解がえられておらず、次回予防策に対して今後、病型別に RCT をふくむ知見の集積が望まれる。

最後に、本研究の問題点について検討した。本研究では血液検査における欠測値がとくに凝固系において多くみられ、十分な検討がおこなわれたとはいえない。これらについては、さらに多くの症例経験を集積する必要がある。また本研究は retrospective study であり、治療方針については検討をおこなっていない。今回の結果をふまえ、今後、虚血性脳卒中の初回発症時にデータベースへの登録をおこない、はがき、電話などをもちいて経過のフォローアップをおこなうなど prospective な検討が必要と考えられる。

## 文 献

- 1) EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
- 2) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
- 3) Yamaguchi T for Japanese nonvalvular atrial fibrillation-embolism secondary prevention cooperative study group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 2000;31:817-821.
- 4) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Inter Med* 2001;40:1183-1188.
- 5) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-638.
- 6) Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
- 7) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男ら. 脳卒中治療ガイドライン 2004. 東京: 協和企画; 2004. p. 81-85.
- 8) Lyden PD, Lu M, Levine SR, et al. A modified national institutes of health stroke scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke* 2001;32:1310-1317.
- 9) National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990;21:637-676.
- 10) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-607.
- 11) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md Med State J* 1965;14:61-65.
- 12) Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-1026.
- 13) Evans A, Perez I, Yu G, et al. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke* 2001;32:2828-2832.
- 14) Evans A, Perez I, Yu G, et al. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation. Lessons from clinical practice. *Stroke* 2000;32:2106-2111.
- 15) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
- 16) Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, et al. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 2000;31:1081-1089.
- 17) Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T. 'Spectacular shrinking deficit': rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* 1992;42:157-162.
- 18) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
- 19) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease. A prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008;39:1740-1745.

**Abstract****Ischemic stroke under anticoagulant therapy**

Yasuteru Inoue, M.D.<sup>1)</sup>, Yuichiro Inatomi, M.D.<sup>1)</sup>, Toshiro Yonehara, M.D.<sup>1)</sup>,  
Yoichiro Hashimoto, M.D.<sup>2)</sup>, Teruyuki Hirano, M.D.<sup>3)</sup> and Makoto Uchino, M.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Stroke Center, Saiseikai Kumamoto Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kumamoto City Hospital

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

In order to determine predictive factors of stroke recurrence during anticoagulant therapy and to estimate prognosis, we retrospectively examined clinical data of 197 consecutive patients with acute ischemic stroke. The subjects were divided into two groups, within the therapeutic range group and below therapeutic range group, based on Japanese guidelines for the management of stroke 2004.

Univariate analysis revealed that cardioembolic stroke patients were less frequent in the therapeutic range group (61% vs 77%;  $p = 0.03$ ), while more lacunar stroke patients were experienced (17% vs 6%;  $p = 0.01$ ). In patients with past history of cardioembolic stroke, significant favorable outcomes as of Barthel index (54 vs 33;  $p = 0.03$ ) and modified Rankin Scale (3 vs 4;  $p = 0.04$ ) were found within the therapeutic range group. There is a possibility that adequate anticoagulation prevents thrombogenesis or lead to early recanalization, especially in patients with past history of cardioembolic stroke.

(Clin Neurol 2010;50:455-460)

**Key words:** brain infarction, anticoagulant therapy, secondary prevention, recurrence

---