

＜シンポジウム 16—2＞心房細動患者の抗凝固療法—新時代への対応—

## 心房細動と脳塞栓症：急性期治療の実際と問題点

矢坂 正弘

(臨床神経 2011;51:1001-1003)

Key words : 心原性脳塞栓症, 心房細動, rt-PA血栓溶解療法, ワルファリン, ダビガトラン

### はじめに

心原性脳塞栓症の基礎心疾患は約7割が非弁膜症性心房細動である。本稿では遺伝子組み替え組織プラスミノゲン・アクチベータ (rt-PA) 血栓溶解療法と急性期抗凝固療法を中心に、心原性脳塞栓症の急性期治療を概説する。

### 急性期治療の実際

急性脳梗塞患者が搬入されたら、病型にかかわらず救急処置として脈拍、呼吸、体温、血圧などのバイタルサインを迅速に把握するとともに、意識障害をともなう症例では気道と静脈ラインの確保に務める。Rt-PA 血栓溶解療法の可否を念頭において問診や検査を進めながら、救急処置を並行しておこなう。

急性期の時間経過とともに選択できる治療法を考慮すると、脳梗塞急性期で発症3時間以内なら rt-PA 血栓溶解療法の良い適応である (脳卒中治療ガイドライン グレード A) (Table 1)。中大脳動脈閉塞にともなう中等症以下の症候で頭部 CT にて梗塞巣がないか軽微な症例では、6時間以内のウロキナーゼをもちいた経動脈的選択的血栓溶解療法が推奨される (グレード B)。発症8時間以内のばあい、カテーテル法による血栓除去術 (Merci リトリーバー) を考慮できるが十分な科学的根拠はない (グレード C1)。発症24時間以内ではエタラボン 30mg 1日2回点滴静注による脳保護療法を考慮する (グレード B)。発症後の時間経過の制限なく急性期には抗脳浮腫療法としてグリセロール静脈内投与 (10~12ml/kg を1日数回の分割投与) をおこなう (グレード B)。脳浮腫のピークは通常第3~5日頃にみられる。急性期抗凝固療法の可否やタイミングは個々の症例毎に判断する (Table 2)。

### 急性期血栓溶解療法

心原性脳塞栓症超急性期は超急性期 rt-PA 血栓溶解療法の良い適応である。rt-PA は血漿中のプラスミノゲンへの作用が少なく、フィブリン塊と結合してはじめて作用が発揮されるフィブリン親和性を有し、ウロキナーゼより出血性合併

症の頻度が低いと期待される薬剤である。本邦ではアルテプラーゼ 0.6mg/kg の静脈内投与 (10% ボーラス投与, 90% を1時間で点滴静注) が認可されている。ただし本治療法は、重篤な頭蓋内出血の頻度を増加させるため、経験を積んだ専門医師が適切な施設を有する施設で、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) を満たすばあいに脳梗塞急性期の治療法として有効性が期待されることを銘記し、その適応や禁忌に精通しておく必要がある。心原性脳塞栓症にともなう内頸動脈閉塞は再開通しにくく予後不良なことが多いが、中大脳動脈水平部や分枝閉塞は再開通しやすく、良い適応である。

本邦の942施設7,492例でおこなわれた rt-PA 血栓溶解療法症例を解析した結果、認可後2年間に1,095施設で8,334例に rt-PA が投与された結果、発症3カ月後の modified Rankin scale score (mRS) 0 もしくは1の症例の割合は33.1%で、18歳から80歳までの発症前 NIHSS25点未満の症例にかぎると39%に達したという<sup>1)</sup>。症候性頭蓋内出血は3.5%、頭蓋内出血による死亡は0.9%に留まった。Rt-PA 血栓溶解療法を成功させるためには発症後短時間に脳卒中専門病院へ搬送されることが必要であり、一般住民への啓発や救急隊員への PSLS (Prehospital Stroke Life Support, 病院前脳卒中救護) プログラムの普及が重要である。欧米では最近の研究結果に基づいて発症後4.5時間までの経静脈的 tPA 血栓溶解療法が実践されている<sup>2)</sup>。Diffusion-perfusion ミスマッチの評価、脳保護薬との併用療法、効率的な動注療法、新たな血栓溶解薬の開発、椎骨脳底動脈領域のみでの検討などの研究を通して therapeutic time window をさらに延長させる試みがおこなわれている。

経動脈的血栓溶解療法は静脈内投与と比較して、閉塞血管を確認した上で少量の投与で効果が期待されることから、出血性合併症の抑制や閉塞血管再開の確認が可能となるメリットがある。しかし、侵襲的であり、投与開始まで時間がかかるデメリットがある。本邦では発症6時間以内の塞栓性中大脳動脈閉塞症を対象としたウロキナーゼ (総用量60万単位まで) の選択的局所血栓溶解療法ランダム化比較試験 (プラセボ対照) (MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial, MELT Japan) 結果を受けて、中大脳動脈閉塞にともなう中等症以下の症候で頭部 CT にて梗塞巣がないか軽微な症例で

Table 1 急性心原性脳塞栓症における発症後経過時間と治療法.

経過時間	治療方法	脳卒中治療ガイドライン グレード
3時間以内	rt-PA 血栓溶解療法	A
6時間以内	経動脈的血栓溶解療法	B
8時間以内	Merci リトリーバー	C1
24時間以内	エタラボン 30mg 1日2回点滴静注開始	B
時間制限なし	高張グリセロール (10%) 静脈内投与	B
時間制限なし	急性期抗凝固療法	C1

Table 2 脳塞栓症急性期の抗凝固療法マニュアル (九州医療センター 2011年3月14日版).

- (1) 基本確認事項を満足すれば抗凝固療法開始の可否を考慮する.
  - ・非感染性であること (感染性心内膜炎がないこと).
  - ・急性期の著しい高血圧 (180/100mmHg 以上) がないこと.
  - ・出血性素因がないこと.
- (2) MRI や CT 上の梗塞巣の大きさと抗凝固療法投与の可否を判断する.
  - ①小梗塞 MCA 領域の 1/3 未満  
当日から (1) ヘパリン開始+ワルファリン開始, もしくは (2) プラザキ単独で開始
  - ②中梗塞 MCA1/3 ~ 1/2  
翌日の CT で出血なければ (1) ヘパリン開始+ワルファリン開始, もしくは (2) プラザキ単独で開始
  - ③大梗塞 MCA1/2 以上  
3日後の CT ヘルニア (中脳圧迫所見) なければ, (1) ヘパリン開始+ワルファリン開始, もしくは (2) プラザキ単独で開始
  - ④大脳半球の他血管領域 (ACA や PCA 領域) の梗塞は, 大きさが①もしくは②に相当する場合, その治療方針に準じる
  - ⑤脳幹小脳梗塞の場合  
小脳梗塞の大きさに注目し一側半球 1/2 未満であれば, 当日から (1) ヘパリン開始+ワルファリン開始, もしくは (2) プラザキ単独で開始  
小脳梗塞の大きさに注目し一側半球 1/2 以上であれば, 3日後の CT で脳幹圧排所見がなければ, (1) ヘパリン開始+ワルファリン開始, もしくは (2) プラザキ単独で開始
- (3) 出血性梗塞の発現を神経所見と CT でモニタリングする. (図 3)
  - ①神経所見増悪時, もしくは抗凝固療法開始後 2 ~ 4 日後に CT 撮像
  - ②出血性梗塞が軽度の場合は抗凝固療法を続行する.
  - ③出血性梗塞で血腫タイプの場合は, 数日間抗凝固療法を中止もしくは減量する.
- (4) ヘパリン投与量
  - ①機械弁やリウマチ性僧帽弁狭窄症: ヘパリンを 20 単位/kg/時間 (1.5 ~ 3.0 万単位/日) で持続投与し, APTT もしくは全血凝固時間が正常の約 1.5 ~ 2 倍程度になるようにヘパリン量を調整する.
  - ②非弁膜性心房細動: 低用量のヘパリン (1 日量として 10,000 単位程度) を用いる. もしくはカプロシン 5,000 単位を朝夕 2 回皮下注.
- (5) ワルファリンの用量調節/プラザキサ
 

ワルファリンを用いる場合

  - ①虚血性脳血管障害急性期は軽症例であってもワルファリン単独で抗凝固療法を開始してはならない. 即効のヘパリン単独もしくはワルファリン併用で開始する.
  - ②目標 INR が 2.0 ~ 3.0 の場合は 4.0mg/day より開始
  - ③目標 INR が 1.6 ~ 2.6 の場合は 3.0mg/day より開始
  - ④投与開始後 1 週目と 2 週目は INR を週 2 回測定, 3 週目と 4 週目は週 1 回測定, 安定したら月に 1 回測定する.

プラザキサを用いる場合

  - ①吸収が早いのでヘパリン併用は不要
  - ②1 回 150mg (75mg カプセル 2 個) の 1 日 2 回内服が原則.
  - ③1 回 110mg (110mg カプセル 1 個) の 1 日 2 回内服を考慮する場合: (1) 中等度の腎機能障害, (2) P 糖たんぱく阻害薬内服中, (3) 70 歳以上の高齢, (4) 消化管出血の既往. 禁忌: 高度の腎不全例やイトラコナゾール内服例, 頭蓋内出血 6 カ月以内

は, 6 時間以内の経動脈的選択的血栓溶解療法がグレード B で推奨されている<sup>3)</sup>.

### 急性期抗凝固療法開始のタイミングと注意点

#### (1) 実地的な対応

心原性脳塞栓症急性期は脳塞栓症の再発率が 5 ~ 14% と高いため, この時期に抗凝固療法をおこなえば, 再発率を低下させることが期待されるが, 一方で栓子溶解による閉塞血管の

再開通現象と関連した出血性梗塞もこの時期に高頻度に見られる. したがって, 抗凝固療法がかえって病態を悪化させるのではないかという懸念もある. この問題はまだ解決されていないので, 現時点では, 脳塞栓症急性期の再発助長因子や, 抗凝固療法による出血性合併症に関するこれまでの報告を考慮して, 個々の症例毎に脳塞栓症急性期における抗凝固療法の適応を判断せざるをえない. 再発助長因子としてリウマチ性心疾患, 人工弁, 心内血栓検出例, 利尿薬使用, 脱水傾向, anti-thrombin III 活性低値などが報告されている<sup>4)</sup>. 一方, 出血性

梗塞発症関連因子として大梗塞, 高血圧, 高齢者, および過度の抗凝固療法などが知られている。

われわれの施設では症例ごとに再発のおこりやすさと出血性合併症の可能性を検討して, 抗凝固療法の適応を決定している。具体的には感染性心内膜炎, いちじるしい高血圧および出血性素因がないことを確認し, 画像上の梗塞巣の大きさや部位でヘパリン療法開始時期を調整している (Table 2)。急性期抗凝固療法としてワルファリンを投与するばあいは抗凝固療法が安定するまでに時間を要するため, 必ず即効性のヘパリンを併用するが, ダビガトランを投与するばあいは吸収が早く抗凝固作用発現時間が短いためヘパリンの併用は不要であろう。抗凝固療法中は出血性梗塞の発現は神経所見と CT でモニタリングする。軽度の出血性梗塞では抗凝固療法を継続し, 血腫型や広範囲な出血性梗塞では抗凝固薬投与量を減じたり, 数日中止し, 増悪がなければ再開する<sup>5)</sup>。

上記の方法にしたがうと, 発症後 24 時間までの確実な再発予防は困難で, とくに高齢者, 高血圧症例, 大梗塞例, 出血性梗塞例では急性期の抗凝固療法はおこなえないことになる。これらに対処する方法として, 心内血栓成長因子である脱水を避けること, 低用量ヘパリンや出血性副作用がなく抗凝固作用のある antithrombin 製剤の使用が考えられる<sup>6)</sup>。低容量ヘパリンや antithrombin 製剤の効果に関する prospective study はなされていないのでそれらを積極的に勧めることはできないが, 次善の策として考慮する価値があると思われる。なお, 脳梗塞急性期に rt-PA 血栓溶解療法をおこなった症例では, 軽症例であっても血栓溶解療法後 24 時間は出血性合併

症を避ける観点から抗凝固療法を控える。

## 文 献

- 1) Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al; J-MARS Investigators. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 2010;41:1984-1989.
- 2) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
- 3) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al; MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007;38:2627.
- 4) Yasaka M, Yamaguchi T, Oita J, et al. Clinical features of recurrent embolization in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1993;24:1681.
- 5) Pessin MS, Estol CJ, Lafranchise F, et al. Safety of anticoagulation after hemorrhagic infarction. *Neurology* 1993;43:1298.
- 6) Yasaka M, Yamaguchi T, Moriyasu H, et al. Antithrombin III and Low Dose Heparin in Acute Cardioembolic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:35.

## Abstract

### Atrial fibrillation and cardioembolic stroke. Treatment and issue in acute phase

Masahiro Yasaka

Cerebrovascular Medicine, Kyushu Medical Center

In addition to the general treatment, rt-PA intravenous thrombolysis, intraarterial thrombolysis, brain protecting therapy with edaravone, glycerol treatment against brain edema, and immediate anticoagulant therapy should be considered in acute phase of cardioembolic stroke. The rt-PA intravenous thrombolysis within three hours of onset is recommended in acute stroke patients who meet criteria for the therapy. Because the efficacy of immediate anticoagulation in acute cardioembolic stroke has not been established yet, it depends on balance of risk and benefit in each patient whether immediate anticoagulant therapy should be commenced or not. When we start anticoagulation with warfarin, heparin which has rapid action should be administered at the same time until PT-INR increases into therapeutic range to avoid acute recurrent stroke. However when we start with dabigatran which has rapid action, heparin is usually not required.

(*Clin Neurol* 2011;51:1001-1003)

**Key words:** cardioembolic stroke, atrial fibrillation, rt-PA thrombolysis, warfarin, dabigatran