

循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）

循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年改訂版）

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

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

班 長	堀 正 二	大阪府立成人病センター	協力員	岩 出 和 徳	国立病院機構横浜医療センター循環器科
班 員	池 田 康 夫	早稲田大学先進理工学部		上 塚 芳 郎	東京女子医科大学循環器内科
	石 丸 新	戸田中央総合病院血管内治療センター		海 北 幸 一	熊本大学循環器病態学
	井 上 博	富山大学第二内科		後 藤 信 哉	東海大学内科学系（循環器内科）
	内 山 真一郎	東京女子医科大学神経内科		坂 田 泰 彦	大阪大学循環器内科
	小 川 久 雄	熊本大学循環器病態学		坂 本 知 浩	済生会熊本病院循環器科
	川 副 浩 平	聖路加国際病院ハートセンター		佐 藤 直 樹	日本医科大学集中治療室
	米 田 正 始	豊橋ハートセンター		篠 原 徳 子	東京女子医科大学循環器小児科
	住 吉 徹 哉	榊原記念病院循環器内科		中 居 賢 司	岩手医科大学歯学部歯科内科分野
	中 澤 誠	脳神経疾患研究所附属総合南東北病院小児科		宮 田 茂 樹	国立循環器病研究センター臨床検査科
	中 谷 武 嗣	国立循環器病研究センター移植部		村 崎 かがり	東京女子医科大学循環器内科
	野々木 宏	国立循環器病研究センター心臓血管内科部門		矢 坂 正 弘	国立病院機構九州医療センター脳血管神経内科
協力員	浅 野 竜 太	榊原記念病院循環器内科		山 内 孝	大阪大学心臓血管外科
外部評価委員					
	島 田 和 幸	自治医科大学循環器内科		友 池 仁 暢	国立循環器病研究センター
	高 本 眞 一	三井記念病院		永 井 良 三	東京大学循環器科

(構成員の所属は2010年7月現在)

目 次

改訂にあたって	2	3. 虚血性心疾患	23
I. 序 文	2	4. 心不全	33
II. 総論 血栓形成と抗血栓薬	5	5. 末梢動脈疾患	36
1. 血栓形成機序	5	6. 心房細動	38
2. 抗血栓薬の作用機序と薬物選択	7	7. 心房細動以外の不整脈	41
III. 各疾患における抗凝固・抗血小板療法	16	8. 脳梗塞および一過性脳虚血発作 (心原性脳塞栓症を除く)	43
1. 弁膜症	16	9. 心原性脳塞栓症（一過性脳虚血発作を含む）	48
2. 心臓外科手術	19		

10. 小児領域	50	4. 妊娠時の抗血栓療法	57
11. 心血管疾患高リスク症例の一次予防	52	5. PT-INRの抱える問題点	60
IV. 補 足	54	6. ヘパリン起因性血小板減少症	60
1. 出血性合併症への対応	54	7. 抗血小板療法と消化管合併症	61
2. 抜歯や手術時の対応	55	V. 主な抗凝固・抗血小板薬の用法・用量	65
3. 補助循環 [IABP, PCPS (ECMO), VAS] 装着時の 対応	56	文 献	72

（無断転載を禁ずる）

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

改訂にあたって

日本循環器学会「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」の1つとして、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2002 - 2003年度合同研究班報告）〈循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン2004年度版〉が出版されてからはや5年が経過した。その間の循環器医療におけるエビデンスの集積は著しく、前ガイドラインに記した循環器領域における抗血栓療法の知見もその一部が改訂の必要性を迫られている。そのため今回、新しい知見に沿って「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン2009年度改訂版」を作成した。今回の改訂における主な改訂・変更点は、以下に集約される。

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

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

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

I 序 文

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

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

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

血栓症発症の概念は血管壁の性状の変化、血液成分の変化および血流の変化が互いに密接に影響を与えるという19世紀のVirchow's 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応も急速な進歩を遂げ、欧米では多くの大規模試験が行われ高レベル

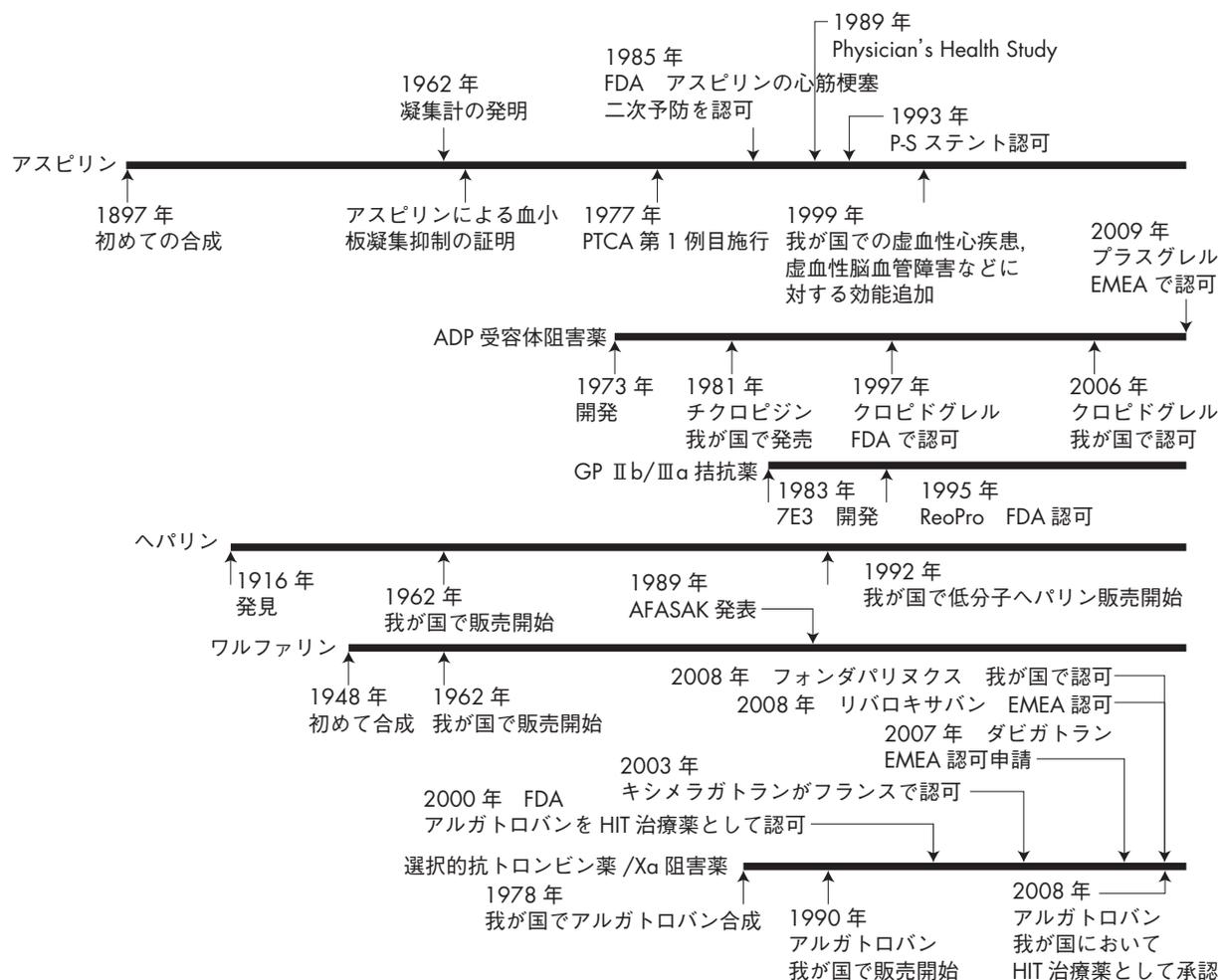
のエビデンスが存在する。しかしながら我が国では循環器疾患における抗凝固／抗血小板薬に関するエビデンスの蓄積が欧米に比較して少ないことに加えて、我が国における開発治験の質の高い臨床データは医薬品医療機器総合機構（PMDA：<http://www.pmda.go.jp/>）から公開されているものの、英文化されていないため、欧米人と同一の基盤において日本人の特色を論じることが困難である。また薬剤効果における人種差の問題も指摘されており、事実、日本人を対象として施行した臨床試験の結果は既に公開されている欧米人中心の試験結果とは必ずしも一致していない。図1に世界および日本における抗凝固薬、および主な抗血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

ではこうした我が国における実情も考慮して改訂を行った。

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

1. 抗血栓療法において病態生理学的薬剤選択の考え方を導入した。従来のフィブリン血栓に対する抗凝固薬および血小板血栓に対する抗血小板薬という選択から、最新の血栓形成の考え方を基盤とした各薬剤の病態生理学的薬剤選択への転換を試みた。
2. ガイドライン作成という目的から可能な限りACC／AHAガイドラインのクラス（クラスI、II a、II b、III）にならひ分類した。ただし、一部II aに準じる分類としてII a'を用いた。ガイドラインはエビデンスに基づく基準作成であるが、我が国における抗血栓療法に関するエビデンスは欧米に比較して少ないため、まず欧米にお

図1 抗血栓薬開発の歴史



けるエビデンスに基づいた資料を調査し、ついでエビデンスの水準を批判的に吟味し、さらに日本における情報を収集し、それらをエキスパートの経験と意見に基づき以下のクラス分類を行った。

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

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

3. 日本の専門家のコンセンサスを可能な限り反映した。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以下のものが大半を占め、中でも無作為割り付け試験はJAMIS¹⁾、JMIC-M²⁾、JAST³⁾、JPAD⁴⁾をはじめとして幾報かみられるがまだ数は少ない。

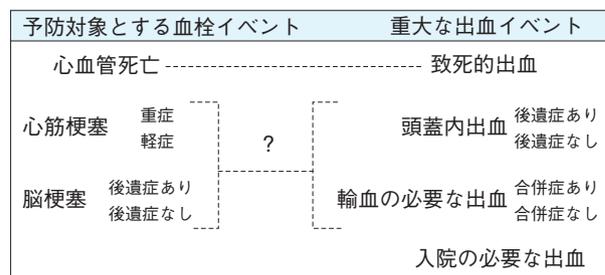
4. 前回のガイドライン（2004年度版）では、心血管イベントの二次予防としての抗血栓療法に加えて一次予防の観点を導入し、冠動脈疾患の一次予防としてのアスピリンを取り上げた。しかしながらその後、日米欧においてアスピリンの意義は限局的というエビデンスが得られつつあり^{4),5)}、記載を一部修正した。すなわち、これまでは久山町研究、J-LIT⁶⁾のデータを基に日本人症例における一次予防試験の主解析に基づいてアスピリンの一次予防効果をクラスⅡと分類し、本ガイドラインもそれを踏襲したが、今後検討が必要である。日本人ではハイリスク症例においても冠動脈疾患発症頻度は欧米に比較して低いことから、今後日本人における冠動脈疾患一次予防の戦略が問われる。

5. 凝固能、線溶系、血小板機能に関する人種差、地域差が明らかでないことにも留意した。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はない。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、地域差が大きいとの意見が聞かれるが、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値は、日本では欧米に比べて低いと考えられているが、その科学的根

拠を検証したエビデンスは乏しく、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。そのためワルファリン投与時の至適PT-INR値に関しては、欧米のエビデンスを参考としつつ我が国のガイドラインおよび治療の実情との整合性に配慮してその値を呈示した。また日本人におけるアスピリンジレンマ、アスピリン抵抗性、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。

また、遺伝的要因と強く関連する人種差以外に、生活習慣などを中心とする地域差の問題も大きい⁷⁾。遺伝的には同じ日本人であっても日本に居住する日本人と、ハワイ、カリフォルニア在住の日本人では心血管イベントの発症率が異なることが報告されている⁸⁾。抗血栓薬適応の決定は、薬剤介入前後の血栓性イベント発現率X、X'、介入前後の重篤な出血性イベント発現率Y、Y'として $(X+Y) - (X'+Y') > 0$ であれば妥当と理解される。本ガイドラインで参照としたデータの多くが欧米のデータを参考にしているため、日本人の血栓イベントリスクが欧米人と同等でない場合には、ガイドラインの推奨は日本人にとっての最適の治療を意味しない。そのためガイドラインの推奨の実践にあたって海外との地域差を十分に認識する必要がある。また、図2に示したように、予防すべき血栓イベントと、惹起される出血イベントともに臨床的重篤度には大きなばらつきがある。安全性を重視する日本社会では医療介入により惹起されたイベントに対する医師、患者両者に対する心理的インパクトが欧米人と異なる可能性もある。すなわち、地域差はイベント発症率そのもののみならず、イベントにより惹起される心理的インパクトについても考慮されるべきである。そのため本ガイドラインにて推奨する治療を標準としつつも、適応決定は個別の医師-患者関係の中での十分なインフォームドコンセントに基づいて行われるべきである。いずれにせよ血栓形成における人種差、地域差の解明は今後の重大な課題であると考えられる。

図2 血栓イベントと出血イベントの重篤度の対比



6. 疾患ではないが、臨床現場において重要な事項（出

血性合併症への対応、抜歯や手術時の対応、補助循環時と妊娠時の抗血栓療法、PT-INRに関連する問題点、ヘパリン起因性血小板減少症、抗血小板療法と消化管合併症)については補足として取り上げた。この中で、無作為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た。また我が国では抗血栓療法施行例における出血、胃潰瘍などの副作用の頻度も明らかではなく、risk/benefitを論じるデータも不十分であるため、さらに胃潰瘍の予防薬の使用などを含めたcost/benefitを考慮した評価には現時点では限界があると考えられる。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。

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用が認められていない場合が少なくない。これらの事実は我が国のガイドラインと欧米のガイドラインの整合を困難にしている。例えば冠動脈ステント留置術後のチクロピジン投与は2004年の薬剤溶出性ステントの導入に当たり保険適用が認められたが、チクロピジンに比較して比較的副作用の少ないクロピドグレルの薬事承認は経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を予定している非ST上昇型急性冠症候群および虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制に限定されている。また血栓形成の最終過程に作用し、欧米ではPCI時に使用されているGP II b/III a拮抗薬は日本ではその有用性が確認できていないこともあり、薬事承認される予定はない。体外循環、整形外科手術後の深部静脈血栓症に保険適応を有する低分子ヘパリン、整形外科領域に保険適応を有する選択的Xa阻害薬フォンダパリヌクスナトリウム、慢性動脈閉塞症、脳血栓症に保険適用が認められている我が国で開発された世界初の静注用トロンビン阻害薬アルガトロバンなどもその使用は限定されている。なお現在、ワルファリン以外の初めての経口薬として期待されている直接トロンビン阻害薬、抗Xa薬についてはその多くが臨床試験進行中であるが、一部で心房細動症例に対する直接トロンビン阻害薬の心原性脳塞栓抑制効果が報告され⁹⁾、今後ワルファリンに代わる抗凝固薬として期待されている。本ガイドラインではこうした事実にも配慮して記載を行った。

8. ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT)

近年、ヘパリン起因性血小板減少症に対する関心が高まっている。HITは、ヘパリンの重大な副作用であり、時に致命的となることから、本ガイドライン改訂版におい

ても新たに項目を作成し、記載を行った。

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

II 総論 血栓形成と抗血栓薬

1 血栓形成機序

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

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

血栓症、あるいは塞栓症は最終的には血栓形成により血管の閉塞が発生することによって引き起こされる病態であるが、血栓症は多くの場合、閉塞した血管そのものに問題があると考えられる。すなわち、このような場合には動脈内の速い血流内で血栓が形成されることとなるが、速い血流内での血栓形成には血小板が血管壁に粘着し血栓形成の足場を作ることが必要である。一方、塞栓症の場合、多くの場合血栓は閉塞した血管とは異なる場所で形成される。例えば、心房内、静脈内などでの血液のうっ滞によって血栓が形成され、それらが脳血管、肺動脈に流れて閉塞することにより発症する。このような血栓症による血流うっ滞により血液凝固が一次的に亢進し、そこにフィブリンが作られ、血小板、赤血球などの血球成分が絡み合って血栓が大きく成長して塞栓症を発生させる。

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

進展したプラークでは多数の泡沫化マクロファージが集積し、凝固系の組織因子を過剰に発現して、強大な組織因子のプールをもたらす。いったんプラークが破綻して組織因子が循環血液に曝露されると、組織因子は血液中の凝固第Ⅶ因子と作用して組織因子-Ⅶa複合体が形成され、強力な凝固カスケードが始動され、トロンビンの産生をもたらす。動脈硬化巣破綻部位に集積した血小板も局所の凝固系活性化に寄与し、血小板、凝固系の活性化（positive feedback）に寄与する（図3）。

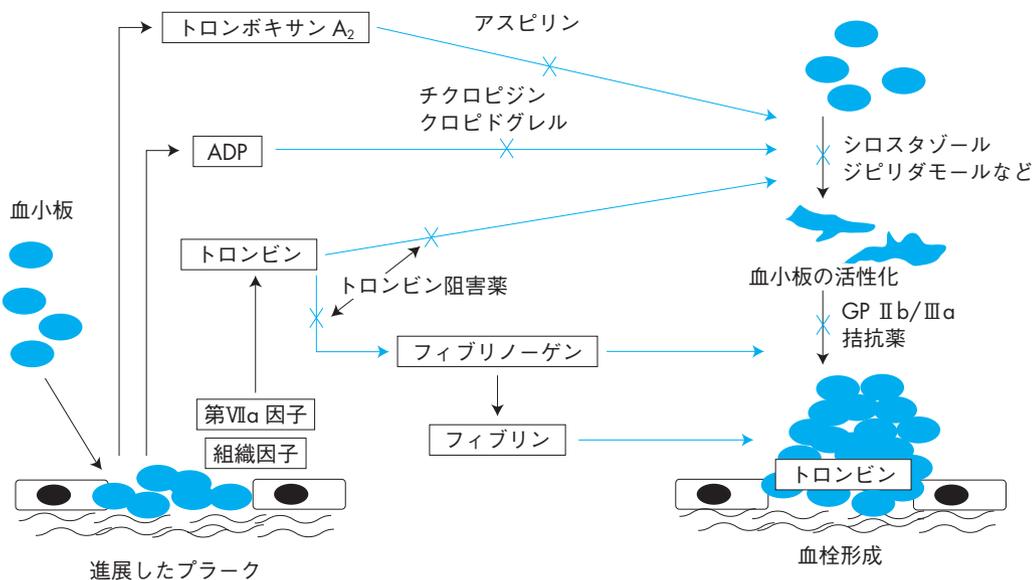
プラークの破綻後は速やかにトロンビンが形成される。循環血中の抗トロンビン因子では急性冠症候群下の大量のトロンビンを処理し得ない。プラークの破綻部位では、コラーゲン、von Willebrand因子、フィブロネクチンなどの血栓性マトリックスが血流に曝露される。血管壁と擦れ合いながら全身を循環している血小板は、これらのマトリックスに接着、停止して活性化される^{10) - 13)}。動脈血流により惹起される高ずり速度の条件における血小板の活性化、血栓形成にはvon Willebrand因子(vWf)と、血小板の受容体であるGPIIb/IIIaの相互作用が必須の役割を演じる^{14), 15)}。vWf依存性に活性化された

血小板は、血小板血栓の形成に寄与するのみならず、細胞表面にて凝固系の活性化に寄与し¹⁶⁾、またP-selectin, CD40 ligandに代表される炎症調節物質を局所放出して局所の炎症調節¹⁷⁾にも関与する。心筋梗塞急性期症例より採取した冠動脈閉塞血栓中には大量の血小板、フィブリンとともに炎症性細胞の存在が確認されている¹⁸⁾。血小板、凝固系、炎症は閉塞血栓の形成において一定の役割を演じると理解されている。

トロンビンは凝固系同様、血小板活性化惹起物質として重要性を有するものである。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。複数のPAR-1阻害薬が臨床開発の途上にあり、例えば急性冠症候群に対してアスピリン/クロピドグレルの標準治療にPAR-1阻害薬を追加すると、心筋逸脱酵素の上昇により示される血栓イベントは減少するが、出血性合併症は増加しないことが我が国から先行的に発表され注目された¹⁹⁾。諸外国でも安定した冠動脈疾患の症例を対象としてphase II試験が施行され、PAR-1阻害薬の安全性が確認されている²⁰⁾。トロンビンは血小板を活性化させ、ADPとトロンボキサンA₂を介し、さらに血小板の活性化を増幅させる。最終的には血小板とフィブリンは重合し血栓を形成する。

血栓形成には、血小板と凝固過程の活性化の両方が寄与する。しかし、どちらが主たる役割を果たすのかは、

図3 破綻したプラークにおける血栓形成過程



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

各々の病態により異なっている。各種病態における血小板、凝固系の活性化の原因も多様である。

2 抗血栓薬の作用機序と薬物選択

1 抗血栓薬の介入におけるリスク／ベネフィットの評価と地域差

①抗血栓薬介入のリスク／ベネフィットの評価

止血機能を阻害する抗血栓薬はいずれも出血性合併症を増加させる。血栓イベントを重視する欧米では、薬剤介入前後の血栓性イベント発現率 X 、 X' として、 $X > X'$ を目指した抗血栓薬の開発が行われた。その結果、血栓イベント発症率の低減とともに出血イベントの増加が問題となった^{21)–24)}。すなわち、強力な抗血小板薬を用いて急性期に出血が起こると、多くの抗血小板薬を中止するためその後の血栓イベントも増加してしまう²¹⁾。そのため出血性イベントの増加を考慮して抗血栓薬の介入の前後の出血性合併症の発症率を Y 、 Y' とした場合、 $(X+Y) - (X'+Y')$ を血栓イベントの低減効果としてとらえる必要がある。事実、現在の抗血栓薬の開発は、 $(X+Y) - (X'+Y') > 0$ を指標とする方向に転換しつつある。問題点としては血栓イベント、出血イベントともに臨床的重症度に差異があり単純比較が困難であることが挙げられる。血栓イベントとしての心血管死亡を避けるためであれば、相対的に死亡に至る出血性合併症が若干増加しても、絶対リスクとして $(X+Y) - (X'+Y') > 0$ である限り抗血栓薬介入は正当化されるかもしれない。また心筋梗塞、脳梗塞など一般的にはハードエンドポイントとされる血栓性イベントであっても、心不全を合併する重篤な広範囲の心筋梗塞と、一過性のトロポニンの上昇を主体とする非Q波梗塞では臨床的重篤度には大きな差異があるので同一には扱えない。重篤な出血性のハードエンドポイントである頭蓋内出血も、神経学的に後遺症を残し将来のquality of lifeを障害する頭蓋内出血と後遺症を残さない頭蓋内出血を同一に扱うことは困難である。イベント内の重篤度の多様性を考慮すれば、ハードエンドポイントとされる死亡や心筋梗塞、脳梗塞などの血栓性イベントとハードな出血性エンドポイントとされる頭蓋内出血、輸血を要する出血などの比較において、 $(X+Y) - (X'+Y') > 0$ 故に抗血栓薬介入を推奨すると単純に結論することは困難であろう。さらに、自然発症によるイベント X 、 Y に対して、 X' 、特に Y' には薬剤介入により惹起されたイベントも一部含まれている、ある

いはその可能性があることも考慮すべきである。安全性を重視する日本社会では医療介入により惹起されたイベントに対する医師、患者双方への心理的インパクトは、自然発症のイベントにより惹起される心理的インパクトよりも大きい。心理的インパクトに対する係数を a とすれば、 a は欧米人では1に近く、日本人は個人差があるが社会全体としては1よりも大きいと理解すべきである。 $(X+Y) - a(X'+Y') > 0$ 、または $(X+Y) - (X'+aY') > 0$ を適切な介入適応の指標とすれば、日本社会における抗血栓薬の適応は欧米社会よりも狭い可能性がある。個別の症例に対して抗血栓薬による介入を施行するか否かは、本ガイドラインの推奨の有無にかかわらず十分なインフォームド Consentのもとに個別に決定されるべきであり、ガイドラインの推奨を一律にすべての症例に適応すべきではない。

②地域差の評価の重要性

抗血栓薬の介入の適応を $(X+Y) - a(X'+Y') > 0$ により科学的に決定するとしても、主に欧米データベースにより得られた X 、 X' 、 Y 、 Y' などを日本人症例に適用できるか否かも重要な問題である。Framingham研究と久山町研究など一次予防コホートの研究成果を比較すると、欧米人と日本人の出血／血栓イベント発症率には大きな差異がある⁷⁾。そのため一次予防の症例群に対しては、欧米データベースを用いて日本人症例における抗血栓薬介入の適応を決定することは困難であると理解すべきであろう。日本人と欧米人を同一の登録基準、同一のプロトコルにて比較する介入研究も近年、積極的に施行されるようになった。介入研究以外に、前向きコホート研究としては、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患およびそのhigh risk症例を対象とする国際共同前向き調査研究REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registryが施行され²⁵⁾、基礎疾患、リスク因子、薬剤介入²⁶⁾、1年間の観察期間における心血管イベント発症リスク²⁷⁾の地域差に関する情報が公開された(表1)。REACH registryに登録された世界44か国からの68,000例以上の症例のうち、5,000例以上が日本からの登録である²⁶⁾。欧米から登録された症例の多くが冠動脈疾患であったのに対して²¹⁾、日本から登録された症例は冠動脈疾患と脳血管疾患がほぼ同数であった²⁸⁾。登録バイアスは考慮すべきではあるが、一次予防コホート研究の比較において示唆されていた、日本人では脳血管疾患の有病率が高いという観察を裏付けた結果であった。冠動脈、脳血管、末梢血管疾患の症例におけるリスク因子の合併率は日本人も欧米人も肥満以外には大きな差異は

表1 REACH研究で示された心血管事故発生の地域格差*

Event	Percentage of Population (95% Confidence Interval)†								
	Global Population (n = 64 977)	North America (n = 25 999)	Latin America (n = 1835)	Western Europe (n = 17 142)	Eastern Europe (n = 5622)	Middle East (n = 840)	Asia (n = 5671)	Australia (n = 2847)	Japan (n = 5021)
All-cause mortality	2.58 (2.37-2.79)	2.51 (2.26-2.77)	3.30 (2.41-4.19)	2.68 (2.37-3.00)	3.63 (2.96-4.30)	3.07 (1.66-4.44)	2.95 (2.38-3.52)	2.40 (1.64-3.16)	1.48 (1.07-1.88)
CV death	1.65 (1.48-1.82)	1.50 (1.30-1.70)	2.23 (1.48-2.98)	1.75 (1.49-2.01)	2.90 (2.28-3.52)	2.71 (1.39-4.00)	2.04 (1.56-2.52)	1.41 (0.84-1.97)	0.74 (0.44-1.04)
Nonfatal MI	1.14 (1.00-1.28)	1.29 (1.09-1.49)	0.96 (0.47-1.45)	1.07 (0.87-1.27)	1.25 (0.91-1.60)	2.66 (1.44-3.87)	0.82 (0.53-1.11)	0.91 (0.56-1.27)	0.80 (0.43-1.17)
Nonfatal stroke	1.66 (1.49-1.84)	1.18 (1.01-1.35)	2.74 (1.89-3.58)	1.53 (1.28-1.77)	3.78 (3.10-4.45)	2.21 (1.01-3.39)	2.60 (2.06-3.13)	0.94 (0.59-1.29)	1.80 (1.36-2.25)
CV death, MI, or stroke	4.24 (3.97-4.51)	3.70 (3.40-4.01)	5.76 (4.57-6.93)	4.14 (3.74-4.53)	7.62 (6.70-8.53)	6.99 (5.01-8.92)	5.27 (4.53-6.01)	3.13 (2.39-3.86)	3.22 (2.59-3.84)
CV death, MI, stroke, or hospitalization for atherothrombotic event(s)‡	12.81 (12.38-13.23)	11.64 (11.13-12.15)	13.09 (11.56-14.58)	14.15 (13.52-14.77)	21.68 (20.54-22.81)	18.07 (15.59-20.47)	10.11 (9.28-10.93)	10.96 (9.82-12.08)	6.33 (5.66-7.00)

Abbreviations: CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction.

*Calculated on the basis of the sample of patients with nonmissing outcomes and nonmissing covariates.

†Covariates missing precluding adjustment: 228 were missing from the global population; 126, North America; 9, Latin America; 75, Western Europe; 2, Eastern Europe; 6, the Middle East; 9, Asia; 1, Australia; and 0, Japan.

‡Transient ischemic attack, unstable angina, or worsening of peripheral arterial disease.

なかった²⁶⁾。高血圧、糖尿病、喫煙歴などが世界共通のリスク因子であった。欧米の定義による肥満の合併率は日本人では著しく低い。また高コレステロール血症の合併率も低いことが特徴であった²⁶⁾。抗血小板薬の使用率の地域差は少ないが、日本から登録された症例ではアスピリンの使用率が²⁶⁾、特に脳血管疾患、末梢血管疾患の症例において他地域に比較して低かった²⁸⁾。1年間の観察期間内における心血管死亡、非致死性心筋梗塞、脳梗塞の発症率にも地域差があった²⁷⁾。日本から登録された症例の心血管死亡率は世界平均の半分、非致死性心筋梗塞の発症率は8割程度、登録症例中に脳血管疾患の比率が高かったにもかかわらず非致死性脳卒中の発症率は世界平均程度であった²⁷⁾。また日本から登録された症例の年間の心血管死亡/心筋梗塞/脳卒中の発症率3.22%は世界平均の4.24%よりも低かった。すなわち、日本人における血栓イベントリスクXはREACH Registryに登録された二次予防の症例でも欧米人と同一ではないことが示唆されており²⁷⁾、日本人症例に対する抗血栓介入を欧米データベースに基づいて行う時には十分な検討が必要である。

出血リスクYについても従来、感覚的に日本人では出血性合併症、特に頭蓋内出血の発症率が高いとされていた。最近施行された抗血栓薬使用中の出血性合併症に関する日本人データベースとして、脳血管疾患の症例に対する出血性合併症の発症率を調査したBAT研究²⁴⁾にて、抗血小板薬単独投与群においてさえ、生命にかかわる出血または大出血の初発が日本人では1.21%に起こると報告され、その率は欧米人とほぼ同等であった。また同研

究では抗血小板薬単独投与群に比較して抗血小板薬2剤併用例やワルファリンとの併用例では出血事故がさらに増大することが示された。また、REACH Registryに登録された日本人の症例の73%が抗血小板薬を服用していた^{21), 22)}。抗血小板薬による心血管イベント発症低減効果は欧米を中心に施行されたランダム化比較試験の結果ではいずれも25~30%程度であることを示唆している。BAT試験は観察研究であるため、出血性合併症は「抗血小板薬の介入により惹起されたイベント」と「自然発症の出血イベント」が混在していることを留意する必要があるが、同試験にて示された抗血小板薬単独投与症例における重篤な出血性合併症の発症頻度を考慮した場合、心血管死亡/心筋梗塞/脳卒中の発症率は3.22%と欧米よりも低かった日本において、REACH Registryの登録基準に示されたアテローム血栓症ないしそのhigh risk症例の73%に抗血小板薬が使用されていた日本の抗血小板薬使用の実態は既に過剰介入である可能性もあり得る。国民皆保険制度により均質な医療供給体制が確立されている我が国の特徴を生かしたデータベースの作成、その継続的な評価によりRCT重視の欧米とは異なる視点における日本人への抗血栓介入の最適化の科学的評価システムの構築が期待される。

2 抗凝固薬

①ワルファリン

1) ワルファリンの作用機序

ワルファリンなどビタミンK依存性凝固因子はその

生物活性を得るためにビタミンKによるカルボキシル化を必要とする。クマリン誘導体であるワルファリンはビタミンKの変換周期を阻害することにより肝で部分的に脱カルボキシル化されて凝固活性が低下した凝固因子（PIVKA：Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist）を産生させ、プロテインCとSのカルボキシル化も阻害する^{29), 30)}。つまり、ワルファリンは循環血液中の血液凝固因子を直接抑制して効果を示す薬剤ではなく、ビタミンKの代謝サイクルを阻害し、ビタミンKの肝における再利用を止めることによって効果を発揮する薬剤である。そのため、効果発現が遅く、かつ*in vivo*でしか効果を発揮しない。

2) ワルファリンの薬物動態と薬力学

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

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

3) ワルファリンのモニタリング

経口抗凝固薬のモニタリングにはプロトロンビン（PT）時間の測定が多用される。プロトロンビン時間はII、VII、IX、Xの4つのビタミンK依存性凝固因子のうち、II、VII、Xの低下により延長するからである。プロトロンビン時間の測定にはトロンボプラスチンを用いるが、トロンボプラスチンはその原材料となる動物種、組織または調整法により反応性が大きく異なるため、WHOが標準品としたヒト脳トロンボプラスチンを基準とし、国際感度指標（ISI）に変換することで標準化する。これがPT-INR値である。我が国ではトロンボテストをワル

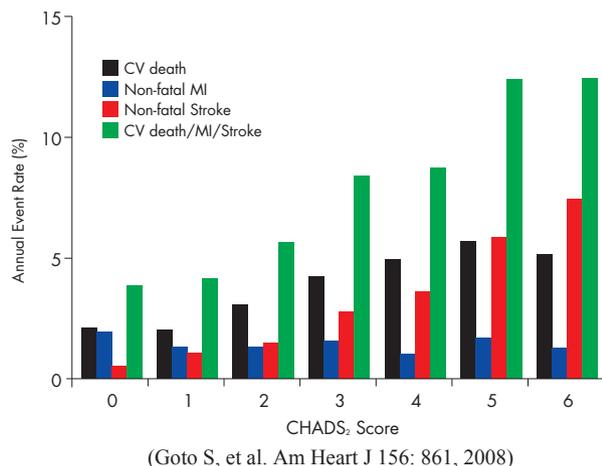
ファリン治療のモニタリングとして長く使用してきた歴史がある。トロンボテストはPTが因子を反映しない欠点を補って、ビタミンK依存性凝固因子すべての活性を総合的に判断するために開発された検査法である。トロンボテスト、プロトロンビン時間ともに利点、欠点があるが、国際的に標準化の努力が進んでおり、今後PT-INR値でのモニタリングが広く行われるようになると考えられるため、本ガイドラインではPT-INRでの表記に統一した。

4) 日本人とワルファリン

従来、日本人の抗凝固療法の強度は欧米のものよりも弱いレベルで行われることが多かった。その理由は経験的にその強度で十分な効果を得てきた、あるいは同等の強度での出血事故の頻度が日本人で高いとされ、日本人と欧米人の間に治療域の差があるのではないかと考えられてきたためである。近年、ワルファリンの代謝にチトクロームP450 2C9（CYP2C9）³¹⁾および標的分子であるビタミンKエポキシド還元酵素複合体1（VKORC1）^{32)–34)}の遺伝子多型存在が大きく影響していることが明らかとされてきている。TakahashiらによるCYP2C9（1075A>C, Ile359Leu）の検討では、野生型（Ile/Ile）と比較しヘテロ変異型（Ile/Leu359）ではワルファリンS体の代謝が50%以上低下し、ホモ変異型（Leu359/Leu359）では10%程度にまで低下する³¹⁾。またNakaiらの日本人における検討では、VKORC1イントロン領域の遺伝子一塩基多型（1173 C>T）であるホモ変異型（T/T）のワルファリン維持量は、ヘテロ変異型（C/T）と野生型（C/C）とに比べて有意に少ない³⁴⁾。こうしたワルファリン代謝に関する遺伝子レベルでの検討が進行中であり、我が国でのSNP解析研究も含めて人種間での効果の差について解明が進んでいる。そうした中で、ワルファリン代謝にかかわるCYP2C9とビタミンK還元酵素複合体の遺伝子多型を事前に知ることができれば、至適PT-INR値へ達するまでの時間が短縮できると期待されたが、臨床試験では未だ結論は出ていない^{35), 36)}。開始量のみならず維持量についても遺伝子多型との関連に関して日本人での検討も進んでおり³⁷⁾、遺伝子型に基づいた個別医療は近未来の重要な課題であろう。

止血機能にかかわる凝固因子の機能を阻害するワルファリン介入は出血性合併症を増加させる治療介入手段である。世界の多くの国々の診療ガイドラインにおいて心血管イベントのhigh risk症例におけるワルファリン介入が推奨されているにもかかわらず、REACH Registryに登録された冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患およびそのhigh risk症例68,236例中、心房細動を合併した

図4 心房細動症例におけるCHADS₂スコアと心血管事故発生率：REACH研究のサブ解析結果



CHADS₂ scoreの高い症例では心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントおよび脳卒中の年間イベント発症率が高かった。

6,814例の約50%しかワルファリンによる予防介入を受けていなかった²⁹⁾。ワルファリンの使用率はCHADS₂ scoreの高い症例でも70%を超えることはなかった³⁸⁾。しかし、CHADS₂ scoreの増加に応じて心血管死亡/心筋梗塞/脳卒中の発症、非致死性脳卒中の発症率が増加することは臨床実態においても事実であった（図4）。約50%程度しかワルファリンによる介入を受けていないにもかかわらず、心房細動合併症例では、輸血を要する、そして入院を要する重篤な出血性合併症が年間1.5%に発現した。この値は、ワルファリン介入を受けている症例をほとんど含まない心房細動非合併症例の出血性イベント発現率0.7%よりも高かった。また、心房細動合併症例の心血管死亡/心筋梗塞/脳梗塞の年間発症率6.7%は、心房細動非合併症例の3.9%よりも高かった。すなわち、血栓リスクの高い心房細動合併症例が実世界では出血性合併症のhigh risk症例でもあることが抗血栓介入の適応決定を難しくしている。厳密な登録基準、除外基準を設定し、併用薬の使用を厳しく制限したランダム化比較試験の結果は、心房細動症例がワルファリン介入によりメリットを得ることを示している。しかし、登録基準、除外基準、併用薬の制限のない実世界におけるワルファリン介入のメリットは必ずしもランダム化比較試験の結果と同一ではない。実世界におけるワルファリン服用時の出血性合併症の発症率を、(1) 致死性の出血、(2) 頭蓋内出血に代表される非可逆的にquality of lifeを障害させる出血、(3) その他の重篤な出血、などに分類し、我が国の各種疾病においてワルファリン介入を受けている症例の出血性合併症の実態を日本人において明確

にすることが重要である。抗血栓効果とのrisk/benefitの案分を可能とする日本人データベースの構築が必須である。

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³⁹⁾。ヘパリンはアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）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⁴⁰⁾。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状の分子である。構造上、2～6番目の5糖がATⅢとの結合に必要な場所である。ATⅢ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^{41)–43)}。また、凝固過程のうちヘパリンは、トロンビンによるV因子、Ⅷ因子の活性化を阻害する^{44)–46)}。ヘパリンがトロンビンを阻害するためには、ヘパリンとATⅢの両方がトロンビンに結合しなくてはならない。Xa因子の阻害にはヘパリンとATⅢとの結合は必須であるが、必ずしもXa自体と結合する必要はない。このためヘパリンがトロンビンを阻害するためには18糖以上の構造が必要であるが、Xa因子の阻害には最低6糖あれば阻害することが可能である。分子量5,000前後の低分子ヘパリンの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^{47)–50)}。

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ATⅢと結合する部分が約1/3であること、また、ヘパリンのクリアランスは高分子のものの方が速く、低分子のものは緩やかであるためである。ヘパリンが血流内に入るとヘパリン結合タンパク、内皮細胞、マクロファージ、von Willebrand因子、ATⅢ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がみられ、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倍程度となるところを治療域とするが、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。また、人工心肺下、カテーテルインターベンション中などヘパリンを大量に使用する時にはAPTTでは測定可能域を超えるため、ACT (activated coagulation time) を用いてモニタリングする。ACTは測定手技、測定に使用した機器により得られる値に大きな差があることに注意する必要がある。

③その他の薬剤による抗凝固療法

我が国の循環器領域では、経静脈的投与の未分画ヘパリン、経口投与のワルファリンが抗凝固効果、抗血栓効果を有する薬剤として使用されてきた。しかし、いずれの薬物も投与量と薬効の関係に大きな個体差があり、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いという欠点を有していた。

近年、ワルファリンとは異なり、モニタリングを施行しなくても一定の抗凝固効果が得られるとされる抗トロンビン薬、Xa阻害薬が次々と開発されている^{9),51)}。我が国において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。また最近、経口トロンビン阻害薬ダビガトランが非弁膜症性心房細動症例の心原性脳塞栓症の発症抑制に優れた効果を示した⁹⁾。今後、実臨床における抗トロンビン薬、Xa阻害薬のさらなる展開に期待が持たれる。

3 | 抗血小板薬

急性冠症候群 (ACS) などの動脈硬化における血栓性疾患の基本病態は、(1) プラークの破綻、(2) 血小板凝集塊を主成分とする血栓の形成、(3) 血管内腔の狭窄／閉塞である。したがって血小板の凝集を阻止すれば、血栓の形成／拡大を阻止することになり治療法として役立つことが期待された。しかし、血小板凝集を完全に阻害する経口GP II b/ III a受容体阻害薬が効率的に血栓イベントを予防できないことが示され⁵²⁾、症候性閉塞性血栓の形成における血小板凝集の意義の限界が示された³⁵⁾。症候性の血栓形成における血小板の役割には不明の点が多い。

①血小板の集積、活性化過程

循環血中の血小板の多くは非活性化状態にある。動脈

硬化巣が破綻し、コラーゲンなどの血栓性マトリックスが血流に曝露されると、血小板はマトリックス上に結合したvon Willebrand因子 (vWf) を介して血管壁損傷部位に接着する^{11) - 13)}。高ずり速度下のvWfとの相互作用により血小板には一過性にカルシウムイオンが流入し活性化反応が開始する⁵³⁾。vWfと血小板の相互作用は瞬時に起こる反応で持続性がない¹²⁾。血小板表面上の α_2 -カテコラミン受容体⁵⁴⁾、ADP受容体^{55) - 58)}、トロンビン受容体、その他の受容体刺激を同時に受けることにより継続的な活性化反応が起こることになる。直径 $2\mu\text{m}$ に過ぎない血小板の集積のみで直径 2mm 以上の冠動脈を閉塞することは極めて困難である。集積した血小板は、凝固系活性化^{16), 59), 60)}、微小血管収縮^{61), 62)}、炎症調節¹⁴⁾など、閉塞血栓の形成にかかわる数多くの生理活性物質を局所放出しつつ血栓形成の中心として働く。動脈硬化巣に蓄積され閉塞血栓にも含まれる組織因子^{18), 63)}、組織因子の作用により局所産生されたトロンビンは、閉塞血栓の形成において必須の役割を演じることになる。

1) 集積と活性化の初期段階

①動脈硬化巣破綻部位への血小板の集積

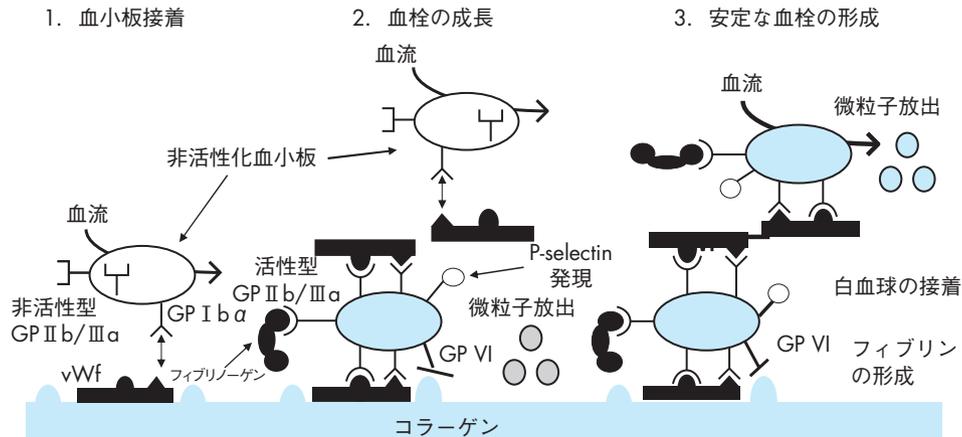
プラークの破綻部位では血流に曝露されたマトリックスに血小板が接着、停止するが^{11) - 13)}、高速で流れる血小板を停止させるためには強力な接着力が必要である。この力はvWfと、その血小板の受容体であるGPIIb/aの相互作用により惹起される (図5)^{10), 12)}。GPIIb/aはvWfとの接着において瞬時に強力な接着力を発揮する。その後、GPIIb/IIIaの高次構造変化により安定的に接着する^{10) - 12)}。高ずり応力下では血小板同士の接着 (いわゆる血小板凝集) においてもvWfとGPIIb/aの相互作用が必須の役割を演じる¹⁰⁾。vWfとGPIIb/aの接着による血小板の活性化反応は、vWfと局在を一にするコラーゲンからのGPVIを介するシグナルによっても増強されることとなる⁶⁴⁾。

②トロンビンとの相互作用

プラークが破綻すると、速やかにトロンビンが形成される。血管内皮細胞を含む血管生物学におけるトロンビンの重要性はますます増大しつつあるが⁶⁵⁾、急性冠症候群でも血小板凝集を惹起させるアゴニストとしてはこのトロンビンが重要である^{65), 66)}。

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得る。トロンビンは血小板膜表面上のトロンビン受容体に結合する。本受容体はG蛋白結合性の7回膜貫通の膜蛋白で、トロンビンにより細胞外部分の41個のアミノ酸残基からなるN末部分が切断され、新たなN末部分が活性を有

図5 動脈硬化プラーク破綻部位における血小板集積と血栓形成の基本メカニズム



(Goto S. Clinical Laboratory, 2002より改変)

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、血小板を活性化し有効な signaling を生じさせる。

2) 集積した血小板細胞内での反応

各種受容体刺激から生じた活性化シグナルは複合的に血小板の活性化に関与する。その過程にて細胞内情報としては phospholipase-C γ (PL-C γ) の活性化による細胞膜 phosphoinositide turnover の発動、細胞外からの取り込みと細胞内貯蔵小器官からの動員による細胞内 Ca²⁺ の上昇、PL-A2 によるアラキドン酸の遊離と cyclooxygenase-1 (COX-1) を介するトロンボキサン A₂ (TXA₂) 産生、protein kinase などの活性化に伴う各種蛋白（細胞内伝達系の種々の伝達分子）のリン酸化、などが関与する。各種シグナル蛋白のリン酸化が血小板の活性化反応において必須の役割を演じると想定されるが⁶⁴⁾、血栓形成の過程における直視は困難である。細胞内カルシウムイオン濃度はビデオレートでのイメージングが可能である^{56), 67)}。細胞内カルシウムイオン濃度の経時的イメージングにより血小板活性化反応は継続的、持続的反応であることが理解できる。古典的な抗血小板薬であるアスピリンは細胞内シグナルにかかわる COX-1 の阻害薬として知られる。細胞内の cyclic AMP (cAMP) も血小板活性化に関与する。

3) 血小板の活性化

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

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

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

代表である。

インテグリンは生体内に広く分布し、細胞-細胞または substrate の間の接着と情報伝達を仲介する接着性受容体群である。GP II b/III a は血小板が非活性の時は血液中のフィブリノゲンに対する親和性は極めて低いので結合しない⁶⁸⁾。ところが、血小板が活性化され GP II b/III a の細胞外ドメインの不活性な構造が活性型の構造に変化すると、フィブリノゲン、vWf への親和性が劇的に増大する⁶⁸⁾。細胞内からも GP II b/III a の細胞表面への移動が起こり、血小板表面に発現した GP II b/III a 分子数も増加することになる^{15), 69)}。フィブリノゲン、vWf を挟んで血小板同士が結合して血小板血栓を形成する。

②血小板の分泌反応

活性化の刺激により血小板内の濃染顆粒・ α 顆粒などの分泌顆粒から分泌反応が生じる。顆粒分泌に至る血小板活性化反応は vWf と血小板膜糖蛋白 GPIb α 、GP II b/III a の相互作用から始まる。vWf には GPIb α と A1 domain と、活性化 GP II b/III a を認識する RGD サイトがある。コラーゲン受容体刺激も血小板活性化に寄与する。分泌される内容物には血小板へのアゴニスト (ADP, セロトニン) なども含まれるので、活性化の刺激伝達のみならず増幅も行われる⁵⁶⁾。活性化血小板と血管内皮細胞から分泌される vWf にも同様の血栓増幅作用がある⁷⁰⁾。CD40 ligand に代表される炎症調節蛋白の分泌も極めて重要である^{17), 71)}。血漿中の CD40 ligand 濃度は急性冠症候群発症の予測因子であるとも報告されている⁷²⁾。また、未知の炎症調節蛋白の存在も知られている¹⁷⁾。放出反応には血小板膜の一部が切り出された microparticle としての放出^{15), 16), 55), 59)} も含まれる。Microparticle は、血小板活性化に伴い細胞内に流入するカルシウムイオンにより

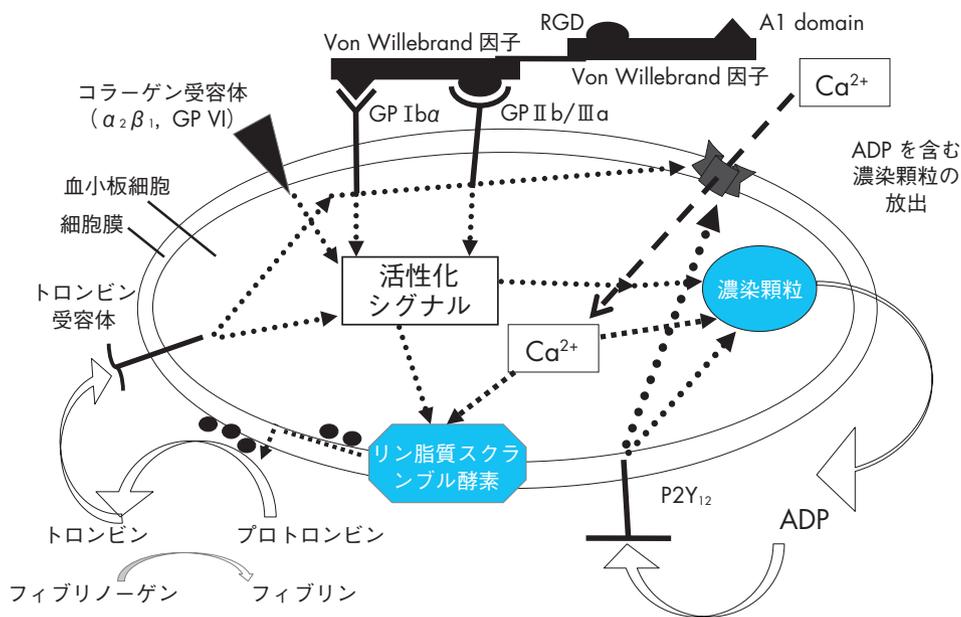
調節されるリン脂質スクランブル酵素による、陰性荷電したリン脂質の血小板膜への発現とともに、活性化血小板由来凝固系活性化にも寄与する。また、活性化血小板上に産生されたトロンビンは、トロンビン受容体刺激を介してさらに血小板の活性化に寄与する（図6）。

4) 血小板活性化過程の阻害と抗血小板薬

血小板の機能を阻害すれば冠動脈閉塞血栓の成長阻害が期待できる。しかし、抗血栓効果に相応した出血性合併症の問題もある。GP IIb/IIIaは出血と血栓のバランスをとるためには必ずしも適切な標的とはいえない⁵²⁾。アスピリンについては、欧米人ではリスク／ベネフィットの評価に十分な臨床データベースの蓄積がある⁷³⁾。我が国におけるデータベースも整備されつつある⁴⁾。チエノピリジン誘導体チクロピジンとクロピドグレル、プラスグレルおよびATPと構造の類似したAZD化合物、AR-C 69931MXなどの薬物は、血小板膜上のADP受容体群の1つであるP2Y₁₂を特異的に阻害する⁷⁴⁾。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、血栓形成を抑制し得る。クロピドグレルは、欧米を中心に75mgの投与量にてアスピリンよりも出血／血栓バランスがよいとされた⁷⁵⁾。CAPRIEの試験結果が1996年に発表された時点では、クロピドグレルの薬効標的は不明であった。P2Y₁₂は2001年にクローニングされ、クロピドグレルの作用メカニズムはその後に明らかにされた⁷⁴⁾。急性冠症候群の症例においてアスピリンにクロピドグレルを追加すれば、血栓イベントリスクを

20%程度減少させることができるが、出血性合併症のリスクは1.5倍程度に増加する⁷⁶⁾。チエノピリジン系抗血小板薬に伴う日本人の特徴として肝障害の問題がある⁷⁷⁾。クロピドグレルも日本人の臨床試験における肝機能傷害が報告されている⁷⁷⁾。また、ステント留置例では、欧米では500mgのチクロピジンと比較して75mgのクロピドグレルは300mgのローディングの施行の有無にかかわらず、同等の有効性と安全性が確認された。しかし我が国では、800例以上の症例を対象とした急性冠症候群に対する日本人の試験で、1か月の観察期間内ではクロピドグレルの使用によってもチクロピジンに比較して有意な安全性は示されなかった〔医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページ：<http://www.pmda.go.jp/>〕。一方、我が国で行われた脳梗塞患者における2件のランダム化比較試験を統合解析したUchiyamaらの報告では、クロピドグレル投与群とチクロピジン投与群では脳梗塞、心筋梗塞、血管死亡の複合エンドポイント発生率には差は認めなかったが、随伴症状や検査値異常など安全性判定イベント回避率はチクロピジン投与例では47.9%（928例中452例）であったのに対してクロピドグレル投与例では35%（941例中329例）と低く、投与後12か月時点での安全性判定イベント回避のハザード比は0.61と、クロピドグレルが安全性においてチクロピジンに優ることが示された。2010年3月現在、循環器領域におけるクロピドグレルの保険適用は虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制と、冠動脈イン

図6 血小板における活性化シグナル伝達の調節機構



(Tamura N, et al. Circ J 2009 より引用改変)

ターベンションを予定する非ST上昇型急性冠症候群に限られているが、今後我が国においてもクロピドグレルの使用が増加する可能性がある。プロドラッグであるクロピドグレルの活性体産生には、肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450が関与するが、その1つであるCYP2C19に活性体産生能力の低い遺伝子多型を有する症例では、クロピドグレルによるADP惹起血小板凝集抑制が減弱が観察されており⁷⁸⁾、FDA、厚生労働省などの規制当局からの警告文書も発表されている。また同多型を有する頻度は欧米人に比較して日本人などアジア人では高いため^{79),80)}注意が必要である。しかしながら同遺伝子多型による血小板凝集阻害の減弱と、クロピドグレル使用時の出血、血栓イベントなどの臨床イベントの関連については未だに明確ではなく、今後も注意深い検討・観察が必要である。プラスグレルはクロピドグレルよりも用量反応性の優れた薬剤とされたが、血栓イベントの減少と同時に出血性合併症が増加する点では同様の性質があった⁷⁸⁾。特に、死亡に至る出血イベントが増加する点は、欧米にて施行された第三相試験の用量設定の実臨床への適用に注意が必要である⁸¹⁾。P2Y₁₂受容体阻害も、出血イベント増加というコストに応じて抗血栓効果を発揮する薬効標的であることが経験の蓄積により明らかになった。今後、トロンビン受容体阻害について経験の蓄積が期待される。

②アスピリン

1) アスピリンの薬理学

アスピリンは抗炎症薬として1899年に市場に出てから100年以上を経ているが、約50年前には抗血栓作用が示唆された。現在では抗血小板薬の中ではアスピリンの費用対効果が最も安価で、100年以上の試練に耐えてきた薬剤である⁸²⁾。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く。

アスピリンは血小板のcyclooxygenase-1 (COX-1)の529番 (COX-2では516番)のセリン残基を不可逆的にアセチル化して酵素活性を減じ、もってTXA₂の産生を抑制する⁶⁰⁾。作用は急速であるので、急性冠症候群の治療にも適する。血小板は無核であるので、新しいCOX-1の蛋白合成はなく、いったんアセチル化されたCOX-1を持つ血小板はその細胞寿命 (8~10日間)の間そのままである。逆に服用を中止しても、その薬効は新たに産生された血小板が大勢を占めるまで数日以上続く。アスピリンによりTXA₂の産生がほぼ完全に阻害されても、トロンビンはもちろん、その他の凝集惹起剤

(ADPやコラーゲンなど)による血小板の凝集が(若干低下しながらも)生じることは忘れてはならない。TXA₂の産生は血小板内の多数の刺激伝達経路の中の一つに過ぎない。また当然ながら凝集能の抑制と臨床効果とは併行するとは限らないことに留意すべきである。

2) アスピリンの臨床効果

1988年、ISIS-2 (the Second International Study of Infarct Survival) 試験において急性心筋梗塞症例におけるアスピリン (162mg/日)の投与が死亡率を改善することが示された⁶¹⁾。最近のメタ解析の成績もほぼ同様で、中等量 (75~325mg/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%下げるというものであった⁸²⁾。

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。GP IIb/III a阻害薬の使用の場合も、原則としてアスピリンとヘパリンの併用を前提としている。

3) アスピリンの用量に関する問題

通常量は81~330mg/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 (500mg以上/日)によりその産生が阻害され血小板凝集の抑制がなくなるとされ、かつてはアスピリンの低用量 (75mg以下/日)投与が勧められたことがあった。しかし最近では単球/マクロファージのCOX-2を介して産生されたプロスタグランジンH₂ (PGH₂)を血小板が取り込んでTXA₂を産生する経路も考えられるに至り、COX-2をも抑制し得る大量のアスピリンを勧める考えもでてきた。最近のメタ解析の成績⁷⁹⁾を勘案しても、アスピリンの用量の問題は次項のアスピリン抵抗性とも関連して未解決である部分がある。

4) アスピリン抵抗性

アスピリンの*in vitro*および*ex vivo*の血小板への抑制的影響が期待されるほどにはみられない場合を「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%が急性冠症候群、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⁸³⁾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。彼ら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

325mg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増加したと報告した⁸⁴⁾。

COX-1はアスピリンの80～325mg/日で十分阻害されるが、COX-2の阻害には500mg以上/日が必要といわれたり、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によって起こ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（50～80mg/日）のアスピリンの数日間の服用では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を産生し得ると予想される。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^{83), 84)}。一方、最近報告されたメタ解析の結果では血小板機能検査によりアスピリン抵抗性とされた症例は、アスピリン以外の薬物を追加投与しても血栓リスクが低下しないことが示されており⁸⁵⁾、アスピリン抵抗性概念が臨床的に意味を持つ概念であるか、一種のノイズであるかの判定は今後の課題である。

③アスピリン以外の刺激伝達系の阻害薬

抗血小板薬として最も早くから注目されてきたものにジピリダモールがある。cAMPの分解酵素を阻害して細胞内cAMPの減少を阻止するとされた。しかし最近の臨床成績のメタ解析では本剤自体の臨床的効果は否定されており⁸²⁾、欧米人を中心に施行された大規模臨床試験における有用性の否定が日本人症例にも適応できるか否かは議論が必要である。

その他に、我が国で開発されたシロスタゾールがある。シロスタゾールはcyclic AMP phosphodiesteraseの特異的阻害薬であり、血小板の細胞内cAMP濃度を上昇させることにより血小板凝集を抑制する。末梢動脈疾患ではメタ解析で虚血症状の改善効果が既に確認されている。また、我が国では脳梗塞再発予防における有効性も日本

人症例を対象としたランダム化比較試験により確認されている。最近、アジア諸国から冠動脈疾患における本剤の有用性を示唆するランダム化比較試験の成果が報告されており、日本人の脳梗塞、末梢血管疾患以外の冠動脈疾患における有用性の検証が期待される⁸⁶⁾。

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

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

④その他の抗血小板薬

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

その後、我が国で世界に先駆けて薬剤としてEPA製剤（イコサペンタエン酸エチル）が開発された。抗血小板効果は、血小板膜リン脂質中のEPA含有量を増加させ血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害することにより、TXA₂産生を抑制し血小板凝集を抑制すると考えられている。我が国では、閉塞性動脈硬化症と高脂血症に対し適応を有している。また、二重盲検ではないものの日本人症例に対するランダム化比較試験が行われ、心血管イベントリスク低減効果が確認された⁸⁷⁾。

その他に、トラピジルがあるが、これはTXA₂の合成および作用を抑制し、さらにプロスタサイクリンの産生を促進し抗血小板効果を有すると考えられている。古くからある薬剤であり、我が国では狭心症に対し適応を有している。最近、open-labelではあるが、我が国での多施設研究が行われ、冠患症例での心事故抑制効果が確認されている²⁾。また同様に、我が国で急性心筋梗塞症例について再梗塞などの心事故抑制効果が認められた¹⁾。

4

海外で導入されている抗凝固・抗血小板薬の有効性と安全性

欧米では既に効果は立証されているにもかかわらず、我が国への導入がなされていない、あるいは、我が国で

はその治療に保険適応がない薬剤は多数存在する。日本人と欧米人の出血／血栓リスクの差異，医療供給システムの差異を考慮すれば，欧米で認可承認されているからといって日本人に有効，安全であるとはいいい切れない。最近の抗血栓薬の臨床開発は欧米のみならず，日本，アジアを含む国際共同開発が選択されることが多く，そのため対象症例の血栓リスク，出血リスクのばらつきが大きくなっている。このような臨床試験は試験対象薬剤が「代表的な人類」に対して有効，安全かを検証する役には立つが，日本人症例における有効性，安全性を保證するものでない。「日本人患者」における有効性と安全性を個別の薬剤について丁寧に検証する仕組みが必要である⁷⁾。

Ⅲ

各疾患における抗凝固・抗血小板療法

1 弁膜症

1 僧帽弁膜症

僧帽弁狭窄症

クラス I

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

クラス II a

- 適切なワルファリン療法が行われていたにもかかわらず，血栓塞栓症を生じたか，左房内血栓を生じた心房細動症例に対するアスピリンの併用。
- 適切なワルファリン療法が行われていたにもかかわらず，血栓塞栓症を生じた症例に対するより高用量でのワルファリン投与。ただし出血のリスクに注意する。
- 経食道エコーで左房内血栓が明らかな PTMC 予定症例におけるワルファリン投与。ただしワルファリン投与にても血栓が消失しない場合は PTMC は施行しない。

クラス II b

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

僧帽弁閉鎖不全症と僧帽弁逸脱症

クラス I

- TIAの既往のある僧帽弁逸脱症例に対するアスピリン50～100mg/日の投与。
- 心不全を合併する65歳以上の僧帽弁閉鎖不全症例に対するPT-INR 2.0～2.5でのワルファリン投与。
- 血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与。

クラス II a

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

僧帽弁輪部石灰化（Mitral Annular Calcification：MAC）

クラス I

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

クラス II b

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

2 大動脈弁疾患

クラス I

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

1 僧帽弁膜症

①リウマチ性僧帽弁疾患^{88)～90)}

リウマチ性心疾患自体，我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⁸⁹⁾。しかし，塞栓症はいったん合併すると約25%の例で致命的となり^{91)・92)}，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%はその経過中に血栓塞栓症を合併するとされる^{92)・93)}。我が国のリウマチ性僧帽弁疾患でのその頻度は19.7%⁹⁴⁾，僧帽弁狭窄症では28%⁹⁵⁾とされる。Deverallら⁹⁶⁾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、Wood⁹⁷⁾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^{95), 97) - 99)}。その他、肺塞栓症の合併も比較的多い⁹²⁾。

3) 血栓塞栓症の危険因子

血栓塞栓症は僧帽弁膜症では純粹の僧帽弁狭窄症をはじめ狭窄の優位な例で生じやすく⁹⁵⁾、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^{92), 100) - 103)}。

この他に、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、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^{89), 94), 97), 98), 102)}。左房の大きさについては、従来あまり重視されてこなかったが、最近、経食道エコー（TEE）が広く行われるようになり、最近の報告によれば左房径の大きさと左房内血栓やモヤモヤエコーの間に関連があるとされている¹⁰⁴⁾。

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^{95), 97)}。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⁹²⁾。

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か月以内に生じている^{97), 100), 101), 105)}。

僧帽弁形成術は塞栓症のリスクをなしにすることはできないようである⁸⁹⁾。

4) 経皮的僧帽弁形成術（PTMC）

近年の治療法の進歩に伴い、洞調律で左房内血栓の存在しない僧帽弁狭窄症例に対し、PTMCを施行することにより、血栓塞栓症のリスクが減少するといわれている。

5) 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、ほぼ疑いない⁸⁹⁾。Szekely¹⁰¹⁾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⁹⁹⁾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。

したがって、心房細動を伴うか、血栓塞栓症の既往のある僧帽弁狭窄症例に対してワルファリンを投与すべきである（クラスI）。我が国におけるガイドラインは、

ACC/AHAのそれ⁸⁸⁾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⁸⁹⁾。

なお、我が国では後述する理由から、一般に欧米でのINRの治療域に比較して緩やかな治療域でよいとも思われるが、今後、大規模臨床試験により我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⁸⁹⁾。

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^{96), 102)}。しかし、リスクは比較的低いので、2008年のACCPのガイドラインでは、洞調律の僧帽弁膜症例で左房径が55mm以下の症例に対するワルファリン投与は他に理由がない限り勧められないとしている⁸⁹⁾（クラスII b）。

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⁸⁸⁾。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¹⁰⁵⁾にもワルファリン療法の適応が望ましい^{106), 107)}。経皮的僧帽弁形成術（PTMC）施行前には、直流除細動の実施前と同様に、TEEにて左房内血栓の有無を検査し、もし左房内血栓が存在する場合はいったんPTMCを延期し、ワルファリン療法を行う（クラスII a）。3週間程度ワルファリンを投与しても左房内血栓が消失しない場合には、PTMCを施行すべきでない⁸⁹⁾。

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⁸⁹⁾。アスピリンが禁忌の症例に対しては、代わりに我が国では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⁸⁹⁾。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。

6) 我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

欧米では経口抗凝固療法の推奨治療域をINR 2.0～3.0としているが、我が国では、いまだ疾患別のINRの明確な治療域は確立していない。我が国では、経口抗凝固療法の治療域を、欧米に比べてやや緩やかにおいてもよいのではないかとされているが、十分な根拠はない。人工弁症例に関しては、十分な症例数とはいえないが、緩やかなコントロールでもよいとする少数の報告があ

る^{108),109)}。一方、Yamaguchiらの非弁膜性心房細動例における多施設研究の結果、我が国の70歳以上の高齢者には出血の合併症が生じやすいので、INRが2.6を超えないほうがよいとしている³⁾。

今後、我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。

7) 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する抗血小板薬の血栓塞栓症の予防効果は、明らかではない⁸⁹⁾。しかし、ワルファリン禁忌の例では、抗血小板薬療法が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⁸⁸⁾。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⁸⁸⁾。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⁸⁹⁾。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⁸⁹⁾。

若年成人例での脳卒中のリスクは1/6,000/年に過ぎない¹¹⁰⁾ので、血栓塞栓症や原因不明のTIAの既往がなく、心房細動もない僧帽弁逸脱症例に対しては、いかなる抗血栓療法も行うべきではない^{86),89),110)}（クラスII a）。TIAの既往のある僧帽弁逸脱症例に対しては、アスピリン50～100mg/日の投与が推奨される（クラスI）。

③僧帽弁輪部石灰化（Mitral Annular Calcification : MAC）

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^{89),111),112)}。Framingham Heart研究のコホートによれば、僧帽弁輪部石灰化のある症例の脳卒中の相対危険度は僧帽弁輪部石灰化のない症例の2.1倍であった¹¹²⁾。

血栓塞栓症や、原因不明のTIAを生じた心房細動のないMAC症例に対しては、抗血小板薬療法を行うことが推奨される（クラスI）。抗凝固療法の適応は、出血性のリスクについても考慮し⁸⁹⁾、石灰塞栓によらない体循環系塞栓症の既往歴、あるいは抗血小板薬投与にもかかわらず原因不明のTIAの再発のみられた症例に対してワルファリン療法を行う（クラスII b）、心房細動を有す

るMAC例に対して長期ワルファリン療法を検討する⁸⁹⁾（本編III-6. 心房細動の項参照）。

④非リウマチ性僧帽弁閉鎖不全症⁸⁹⁾

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。

2 | 大動脈弁疾患

大動脈弁疾患では他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⁸⁹⁾。虚血性脳卒中の既往のある動脈硬化性の大動脈弁病変例に対しては、アスピリン50～100mg/日の投与が推奨される⁸⁹⁾。

3 | その他の弁膜・心膜関連疾患

①卵円孔開存（Patent Foramen Ovale : PFO）¹¹³⁾、心房中隔瘤（Atrial Septal Aneurysm）

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⁸⁹⁾。不明な体循環系塞栓症あるいは一過性脳虚血発作、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、静脈離断あるいは卵円孔閉鎖術が行われない場合、長期ワルファリン療法が勧められる⁸⁹⁾。詳細は「心原性脳塞栓症」の項を参照されたい。

②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¹¹⁴⁾、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^{89),115)}。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⁸⁹⁾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⁸⁹⁾。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、期待されてはいる¹¹⁴⁾が、明らかではない。

③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¹¹⁶⁾⁻¹¹⁸⁾。我が国のAPS 41例の成績¹¹⁹⁾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¹¹⁹⁾。

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¹²⁰⁾。アスピリン (1日量75mg) のみでの再発予防効果は比較的少ない¹²⁰⁾。血栓症既往例での再発予防¹¹⁹⁾、Libman-Sacks 症候群¹²¹⁾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。

以上、弁膜症、およびその他の弁膜・心膜関連疾患における抗血栓療法について記述した。これら疾患には心房細動を合併することが多いが、その際の抗血栓療法はⅢ-6. 「心房細動」の項を参照されたい。

2 心臓外科手術

1 人工弁置換術, 弁形成術

クラス I

- 人工弁置換術後 (3か月未満) の症例に対する PT-INR 2.0~3.0でのワルファリン療法。
- 僧帽弁形成術後 (3か月未満) の症例に対する PT-INR 2.0~2.5でのワルファリン療法。
- 以下の症例 (術後3か月以降) に対するワルファリン療法。
 - 機械弁
 - AVR + 低リスク*

二葉弁または Medtronic Hall 弁	PT-INR 2.0~2.5
他のディスク弁または Starr-Edwards 弁	PT-INR 2.0~3.0
 - AVR + 高リスク*

	PT-INR 2.0~3.0
--	----------------
 - MVR

	PT-INR 2.0~3.0
--	----------------
 - 生体弁
 - AVR + 高リスク

	PT-INR 2.0~2.5
--	----------------
 - MVR + 高リスク

	PT-INR 2.0~2.5
--	----------------
 - 弁形成術
 - 僧帽弁形成術 + 高リスク

	PT-INR 2.0~2.5
--	----------------

クラス II

- 適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず、血栓塞栓症を発症した症例に対する PT-INR 2.0~3.0でのワルファリン投与。
- 適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず、血栓塞栓症を発症した症例に対するアスピリン、またはジピリダモールの併用。

クラス III

- 機械弁症例にワルファリンを投与しない。
- 機械弁症例にアスピリンのみ投与する。
- 生体弁症例にワルファリン、アスピリンいずれも投与しない。

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

一般に弁膜症術後には抗凝固療法が必要である。機械弁置換後は言うまでもなく、生体弁を用いてもまた弁形成術後であっても、それぞれの患者が抱えるリスクに応じて抗凝固療法が行われる。2006年に報告されたACC/AHAの抗凝固療法に関するガイドラインでは、弁膜症術後のすべての患者にアスピリンが推奨され、その上でリスク別にワルファリンによる抗凝固療法の推奨域が設定されている¹²²⁾。最もリスクの低いグループではアスピリン75~100mgの単独投与、それ以上のリスクが考えられる場合はワルファリンによる抗凝固療法を併用して、中等度のリスク例ではPT-INR 2.0~3.0を、高度のリスク例ではPT-INR 2.5~3.5を治療域としている。また、アスピリン服用困難な高リスク例では、クロピドグレルの併用が推奨されている¹²²⁾。

一方、日本人における抗凝固療法については、欧米におけるよりも低いコントロール値で、血栓塞栓症に対する予防効果が得られることが経験的に知られている。しかし人工弁置換術、弁形成術での抗凝固療法に関する大規模な臨床研究がほとんど見当たらず、エビデンスに乏しいのが現状である。日本人のPT-INR設定については、今後、多数例での前向き試験が必要である。また近年の欧米のガイドライン¹²²⁾では心臓弁膜症手術後のアスピリン投与がクラスIレベルで推奨されているが、我が国においても今後、アスピリンの取り扱いについて議論が必要である。

本ガイドラインでは、ACC/AHAのガイドライン¹²⁴⁾をもとに、散見される我が国の報告を参考にして改訂を行った。

①人工弁置換術後の抗凝固療法 (表2)

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) のように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序で弁口台座と結合する構造であ

表2 人工弁置換術および弁形成術症例における抗凝固療法

術式	ワルファリン PT-INR 2.0～2.5	ワルファリン PT-INR 2.0～3.0	非ワルファリン
弁置換術（機械弁） A. AVR 低リスク ・3か月未満 ・3か月以降 B. AVR 高リスク C. MVR	class I class I*	class I class I class I	
弁置換術（生体弁） A. AVR 低リスク ・3か月未満 ・3か月以降 B. AVR 高リスク ・3か月未満 ・3か月以降 C. MVR 低リスク ・3か月未満 ・3か月以降 D. MVR 高リスク ・3か月未満 ・3か月以降	class I class I class I	class I class I class I	class II a class II a
弁形成術 ・3か月未満 ・3か月以降 ・MVP 低リスク ・MVP 高リスク	class I class I		class II a

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

*大動脈弁ディスク型一葉弁やStarr-Edwards弁では、PT-INRを2.0～3.0に維持すべきである
 AVR：大動脈弁置換術，MVR：僧帽弁置換術，MVP：僧帽弁形成術

る¹²³⁾。

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。特に若年患者の大動脈弁置換には、抗凝固療法を避けて長期の耐久性を期待する上でホモグラフト（同種弁）の使用が望まれるが、我が国では入手が極めて困難で現実的ではない。

1) 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^{124)～126)}。

日本人での血栓塞栓症発生率はこれより低いことが知られており、抗凝固療法についてもやや低めのPT-INR値が推奨されている。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¹²⁷⁾。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¹²⁸⁾。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り、うち2.9%には致死的な出血を認めたため、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¹²⁹⁾。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 2.0～2.5が推奨され、その範囲内で置換弁位や心不全の有無などにより多少の調整が必要と報告している¹³⁰⁾。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¹²⁹⁾。最近Tominagaらは、Carbomedics弁置換術症例を至適目標PT-INR（僧帽弁

置換術群1.8～2.8, 大動脈弁置換術群1.6～2.1) 下に10年間経過観察では, 総死亡率は2.8% (大動脈弁置換術群1.2%, 僧帽弁置換術群3.6%, 両弁膜症置換術群3.8%) であったと報告している¹³¹⁾。

以上の我が国の結果を考慮すれば, 大動脈弁置換に二葉機械弁や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 (Starr-Edwards弁とMedtronic Hall弁以外のディスク弁) の場合はPT-INRを2.0～3.0に維持し, 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, 左室機能不全症など) では, PT-INRを2.0～3.0に維持することが勧められる¹³²⁾。

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, あるいは出血リスクに注意しつつ2.5～3.0に維持すべきである^{124), 125), 133)}。多くの研究で, 僧帽弁置換 (機械弁, 生体弁を問わず) の方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^{124), 133)}。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～数か月の方が高いと思われる¹³⁴⁾。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。

2) 生体弁

生体弁植込み後3か月未満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¹³⁴⁾。術後数日間は特にリスクが高く, 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, ヘパリン投与を開始して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, PT-INRが2.0～2.5になった時点でヘパリンを中止する。3か月以降は, ワルファリンを中止できる^{124), 125)}。心房細動による血栓塞栓症既往, 凝固亢進状態, 左室機能不全症など血栓塞栓の危険因子を持つ患者にはワルファリンを生涯投与してPT-INR 2.0～2.5を維持すべきである。

②弁形成術後の抗凝固療法 (表2)

僧帽弁形成術後の抗凝固療法については, 生体弁植込みの場合に準ずる。3か月以降は, 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持つ患者にはワルファリンを生涯投与してPT-INR 2.0～2.5を維持するのがよい。

③人工弁血栓症や人工弁閉塞の原因

人工弁が血栓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, 無効であることが多い。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^{135), 136)}。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ⅢまたはⅣ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¹³⁶⁾。

2 | 冠動脈バイパス術

クラス I

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

クラス II a

アスピリン禁忌症例でのチクロピジン, クロピドグレル投与。

クラス II b

ワルファリンの投与。

我が国における冠動脈バイパス術 (CABG) 術後の抗血小板・抗凝固療法についての最初のガイドラインは2004年度に報告され, 同年にAHA/ACCのCABGにおけるガイドライン¹³⁷⁾も報告された。また, 当時は国内で使用できなかったクロピドグレルも使用可能となった。以上を踏まえ今回ガイドライン改訂に関して, 現在使用されている冠動脈バイパス術後の抗凝固療法, 抗血小板療法の (1) グraft開存性に対する効果, (2) 術後に生じる新たな心筋梗塞や脳梗塞などに対する二次予防効果, (3) それぞれの出血リスクを再考する必要があると考えられる。我が国で主に用いられている抗血小板剤であるアスピリンならびに抗凝血薬であるワルファリン, またその他の薬剤としてチクロピジン, クロピドグレル, ジピリダモールに関して上記の内容を中心に, 2004年度のAHA/ACCガイドラインや2006年度の日本循環器学会の心筋梗塞二次予防ガイドライン¹³⁸⁾, ならびに他の海外からの報告を参考に改訂を行った。

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。アスピリンのグラフト開存率に対する効果で大伏在静脈グラフト (SVG) に関しては, 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¹³⁹⁾⁻¹⁴²⁾, アスピリン100～

325mg/日の投与で、CABG術後のグラフト閉塞率が減少したと結論付けている。また投与のタイミングに関しては術後48時間以内の投与が推奨され、48時間以上経過した後の投与はSVGの閉塞率に差がないと報告されている¹⁴³⁾。2004年度のAHA/ACCガイドラインにおいてもSVGの開存性に関してクラスIに分類されている¹⁾。また動脈グラフトの開存性に対してのアスピリンの効果に関しては、内胸動脈のグラフト開存率は術後10年で90%と良好^{144), 145)}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¹⁴⁶⁾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られなかった。

CABG術後のアスピリン使用は、グラフト開存性だけでなく、術後発症し得る脳、心臓の虚血性イベントの二次予防も念頭において広く行われ、その有用性も報告されている。前述のManganoら¹⁴³⁾の報告では、術後48時間以内のアスピリンの投与は、術後心筋梗塞、脳梗塞、腎不全、消化管虚血などのイベントを合併症の増加なく有意に減少させたと報告している。2004年度のAHA/ACCガイドラインにおいても¹³⁷⁾、SVGの開存性に加えて、術後イベントの抑制の観点からもクラスIに分類されている。またCABG後ではないが、日本循環器学会の2006年度改訂版心筋梗塞二次予防ガイドラインでは¹³⁸⁾、禁忌がない場合のアスピリン（50～162mg/日）の永続的投与がクラスI（エビデンスA）となっている。CABGを必要とする患者の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、冠動脈疾患などに対する二次予防の観点からも有用であると考えられる。用量に関しては本ガイドライン内の整合性を鑑み81～162mg/日とした。（本編Ⅲ-3. 虚血性心疾患（2）虚血性心疾患慢性期の項参照）

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 Trial¹⁴⁷⁾によると、低用量のワルファリン（1～4mg/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¹⁴⁸⁾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。2004年度のCABGにおけるAHA/ACCガイドラインでも¹³⁷⁾、ワルファリンのSVGの開存における効果は明らかでないとしており、また動脈グラフトに対するグラフト開存率に対する効果も明らかではない。

ワルファリンの二次予防効果に関してはKnatterud

ら¹⁴⁹⁾が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いるが、その遠隔期において対象群の大部分の症例がワルファリンを休薬しており、その効果がワルファリンによるものであるかどうか明らかでないとしている。またCABG術後ではないが、45～69歳の虚血性心疾患高リスク症例5,499例を対象にしたThrombosis Prevention Trial¹⁵⁰⁾の解析では、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報告されている。一方、出血リスクに関しては、1960年から1999年7月までの臨床試験におけるメタアナリシスにより¹⁵¹⁾、CABG術後ではないが心筋梗塞二次予防における中用量ワルファリンとアスピリンとの併用効果について、アスピリンと中～高用量ワルファリン（INR \geq 2.0）の併用にて、アスピリン単独に比べ死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞のいずれかの発症を有意に抑える一方で、出血性合併症は1.9倍に増加したと報告されている。次に1990年から2004年10月までの5,938症例のメタアナリシスの報告においても¹⁵²⁾、アスピリンと中～高用量ワルファリン（INR \geq 2.0）の併用は、アスピリン単独に比べ、心筋梗塞、脳梗塞、再血行再建術の施行を、それぞれ単独のエンドポイントとして44%、54%、20%と有意に抑制したが、死亡率には差はなく、同様に出血性合併症は2.5倍に増加させることが報告されている。また低用量ワルファリンに関しては心筋梗塞二次予防に関しての効果は明らかでない。2004年度のCABGにおけるAHA/ACCガイドラインにおいても、ワルファリンの投与は抗血小板療法と比べ出血リスクを上げる可能性があるとして¹³⁷⁾、2008年度のAmerican College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice GuidelinesにおいてもCABG術後、弁置換術後や心房細動などでワルファリン服用が必要な患者以外でのワルファリン使用は推奨されていない¹⁵³⁾。

以上より、CABG術後のワルファリン服用に関しては、アスピリンがほぼ全例で服用されている現況を考慮すると、ワルファリン服用がグラフト開存、secondary preventionにおいて、出血リスクを超えたbenefitを有するか否かは現在のところ明らかでなく、使用する場合には出血性合併症のリスクを考慮する必要がある。

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、クロピドグレル、ジピリダモール、シロスタゾールなどが挙げられるが、我が国でCABG術後の

有用性を示した大規模臨床研究報告はなく、海外での報告が中心である。

チクロピジンとはCABG術後のグラフト（SVG）閉塞率を改善したとLimetら¹⁵⁴⁾や、Chevigneら¹⁵⁵⁾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まれながら認めるため、その使用には注意が必要である。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おり、近年日本でも一部使用可能となった。クロピドグレルの二次予防効果も、脳梗塞や心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患を持つ患者に対してのアスピリンとクロピドグレルの効果を比較したCAPRIE Trialでは、クロピドグレルがより有用と報告され⁷⁵⁾、またそのサブグループ解析にて、CABG術後の患者においてもアスピリンよりもクロピドグレルが心筋梗塞や脳梗塞などのリスクを低下させると報告されている¹⁵⁶⁾。

ジピリダモールに関する検討として、アスピリンとジピリダモールの併用にてCABG術後のSVG閉塞率は術後早期および術後1年の遠隔期にも有用であったとの報告^{157), 158)}がある一方、ジピリダ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^{159) - 161)}もある。以上より、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は、チクロピジンまたはクロピドグレルの使用が望ましいと考えられるが、チクロピジンの使用に関しては、その副作用の出現に十分留意が必要である。

④まとめ

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、術後の生活の質（Quality of Life：QOL）を向上させる目的も有すると思われる。今回のガイドライン改訂では、我が国でのデータが少なく、海外でのエビデンスが中心であり、抗血小板薬や抗凝固薬に対する出血の合併症に関しても欧米人と日本人ではその頻度に差があるものと考えられ、海外のデータをそのまま日本のガイドラインに当てはめることには、議論の余地がある。今後、我が国においての大規模な無作為割り付け試験が望まれる。

3 虚血性心疾患

1 不安定狭心症

クラス I

1. 可及的速やかなアスピリン162～330mg/日の投与、およびその後の81～162mg/日の長期継続投与。
2. アスピリンの使用が困難な場合のチクロピジンあるいはクロピドグレルの投与。
3. スtent治療時のアスピリンとクロピドグレル（あるいはチクロピジン）の併用。
4. 中等度以上のリスクを有する症例における抗血小板薬に加えたヘパリン静脈内投与。

クラス II

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

クラス III

ジピリダモールの投与。

冠動脈不安定プラークの破綻を契機とするという発症機序において急性冠症候群に分類される各疾患には共通点がある¹⁶²⁾とされるが、各々の病態は一様ではなく、治療に対する反応性も異なる。例えば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症例では血栓溶解療法に対する反応性が不良であり、むしろその使用により病態が増悪することもあるため、血栓溶解療法の適応はクラスIIIとされている¹⁶³⁾。また、これら非ST上昇型心筋梗塞や不安定狭心症の症例では責任冠動脈が完全閉塞を呈することは少なく、抗血栓薬を含めた薬物治療により安定化を図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ている¹⁶⁴⁾。

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¹⁶⁵⁾。不安定¹⁶⁶⁾狭心症や非Q波梗塞例を対象としたRISC試験¹⁶⁶⁾（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か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¹⁶⁶⁾。アスピリンの時間依存性効果はエビデンスによっては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、不安定狭心症すべ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I）。プレホスピタルにおいてアスピリンを投与すべきか、十分なエビデンスは今のところない。初回の緊急投与時には吸収が速いため咀嚼服用することが勧められている。その場合には非腸溶剤の使用が勧められている¹⁶⁷⁾。初期投与時に用量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。そのため本ガイドラインでは我が国の実情も考慮して162～330mg/日を初期投与とし、81～162mg/日を維持量として継続的に使用することを推奨した（クラスI）。

さて、急性冠症候群を対象としたCURE試験では、用量依存性に出血の頻度が増加し、アスピリン100mg以下であれば出血事故が2%以下であるのに対し、100～200mgで2.3%、200mg以上では4.0%と報告されている¹⁶⁸⁾。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が示されており¹⁾、出血性リスクの高い症例では81mg隔日投与も考慮可能である。

2007年に発表されたAHA/ACCガイドラインでは、不安定狭心症および非ST上昇型心筋梗塞症の治療に対するステント治療後には、血栓閉塞防止のためクロピドグレルあるいはチクロピジンとともに、アスピリン初期投与量（162mg～325mg/日）をベアメタルステントでは少なくとも1か月間、シリムスステントでは3か月間、パクリタクセルステントでは6か月間使用し、その後維持量として75～162mg/日を無期限に投与することが勧告されている¹⁶⁹⁾。また、投与期間については海外では出血リスクが高い場合を除き、薬剤溶出性ステント留置例では最低12か月、ベアメタルステント留置例では最低1か月のクロピドグレルあるいはチクロピジンとアスピリンの併用投与が推奨されている。しかしながら、こうしたステント留置例におけるクロピドグレルあるいはチクロピジンとアスピリンを併用投与すべき期間、またその併用期間におけるアスピリンの投与量に関する我が国におけるエビデンスは十分ではない。

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

チクロピジンに関しては、不安定狭心症652例に対する無作為比較試験において心事故発生率が投与群では対照群に比べ有意に低率であり¹⁷⁰⁾、また42試験のメタ解析から心血管性事故を減少させることが報告されている⁸²⁾。そのため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I）。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用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、その後の重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250mgを1日2回の併用療法が勧告され、通常のステントには2～4週間、薬物溶出性ステントの場合には、3～6か月の併用療法が適応され、遅発性血栓性閉塞の防止に1年以上の使用も勧告されている^{171),172)}。チクロピジンには、まれではあるが白血球減少や肝障害、血栓性血小板減少性紫斑病などの合併症があり、致命的となることがあるため、初期2～3か月間は2週ごとの血液検査が必要である。チクロピジンはステント治療に使用が勧告され、バルーン単独治療では勧告されていない。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^{75),173)}。その結果、アスピリンが服用できない場合には、クロピドグレルを代替薬として使用することがクラスI勧告となった¹⁶⁹⁾。欧米のガイドラインでは、チクロピジンはすべてクロピドグレルに置換されている¹⁶⁹⁾。また、早期血行再建をせず薬物治療を選択した場合には、アスピリンとクロピドグレル75mg/日を少なくとも1か月間併用することが勧められている^{82),169)}。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勧告され、初期量として300mgの使用が勧告されている（クラスI）。その後、通常ステントではクロピドグレル75mg/日を少なくとも1か月間、薬物溶出性ステントでは当初3～6か月間の勧告から変更され、少なくとも1年間の投与が勧められている。ただし、クロピドグレルの我が国における保険適用は、経皮的冠動脈形成術（PCI）が適応される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）に限られ、ST上昇心筋梗塞やPCIを適応しない不安定狭心症、安定狭心症におけるPCI時や虚血性心疾患の2次予防に使用できず、欧米のガイドラインとは齟齬があり、今後の適応拡大が待たれる。クロピドグレルの合併症の頻度は、チクロピジンに比較すると低率であるが、血栓性血小板減少性紫斑病がまれではあるが発生するため、初期には定期的な血液検査が必要である。

以上のように、ステント治療の普及に伴い、抗血小板

薬の長期併用療法が求められるようになっており、また、その治療中断により晩期血栓閉塞が生じることが報告されている^{174),175)}。そのため、長期間にわたり、2種類の抗血小板薬を継続する必要性とそれに伴うリスクを患者に、ステント使用を念頭に置いたPCI治療前に十分説明する必要がある。また出血などの合併症による抗血小板薬の中断が生じないように配慮する必要がある。消化性潰瘍の既往例では、予防的な抗潰瘍薬（プロトンポンプ阻害薬など）の投与が勧められている（クラスI）^{169),176)}。

不安定狭心症におけるクロピドグレルの導入に関しては、初期投与量である300mgをいつ開始すれば効果的であるか、まだ定まっていない。また、初期量に600mgや900mgの高用量を使用する方が安定した血小板凝集抑制が得られるといわれているが、臨床での有用性については確定されていない。またクロピドグレル開始5日以内の冠動脈バイパス術施行には出血のリスクを伴うため、その使用にあたっては注意が必要である。現時点では、PCIの適用が確定した時点で初期量投与を開始するのが妥当であろう。冠動脈バイパス術が決定されれば、緊急でない限り、クロピドグレルを5日以上中止してから手術施行とすることが勧められる¹⁶⁹⁾。またクロピドグレルには、反応性に個体差があり、治療抵抗性を示す例がある。その欠点を補うものとして我が国においてプラスグレルが開発され、現在試験が進行中である。急性冠症候群のPCI実施例においてはクロピドグレルとプラスグレルの効果を比較した無作為試験が実施され、プラスグレル群における心事故発生頻度が少ない反面、出血事故が増加したと報告されている⁸¹⁾。

AHA/ACCガイドラインでは、早期侵襲的治療方針となった場合には、カテーテル治療直前からGP II b/III a阻害薬（abciximab, eptifibatide, tirofiban）の使用がクラスIとして勧められている^{163),169)}。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の補完を目的としていると考えられるが、我が国ではGP II b/III a阻害薬は認可されていない。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ビジルの効果が報告されているが¹⁾、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

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、トロンビ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GP II b/III aを阻害するabciximab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。その後に関発された低分子合成ペプチドの半減期は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30,323例におけるメタ解析の結果では、GP II b/III a拮抗薬使用例において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¹⁷⁷⁾。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¹⁷⁸⁾⁻¹⁸⁰⁾、これらの結果からST非上昇型心筋梗塞または高リスクの不安定狭心症の患者について、GP II b/III a阻害薬の使用がクラスIとして勧められた。しかしながら早期血行再建術を実施しない例を対象とした試験GUSTO試験（Global Utilization of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries）IV-ACS試験ではabciximabの予後改善効果は得られず、むしろ死亡率が高値となった¹⁸¹⁾。この結果を受けてACC/AHAガイドラインでは、GP II b/III 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）、24時間以内にPCIを実施する場合には、abciximabの使用、24時間以降にPCIを実施する場合にはそれ以外の薬物の使用が勧められている¹⁶⁹⁾。またカテーテル治療を予定しない場合にabciximabの使用はクラスIIIとなり¹⁶⁹⁾、早期薬物治療適応例では、冠動脈造影実施前にabciximab以外の薬物使用が勧められている（クラスII a）。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までに時間を要することを考慮すると、カテーテル治療前後におけるGP II b/III a阻害薬の使用は急性冠閉塞を防止する上で重要であると考えられる。しかしながら我が国においてPrimary PCIを施行した急性心筋梗塞および不安定狭心症症例を対象とした前向き割り付け研究ではabciximabの有用性は証明されなかった¹⁸²⁾。しかしながら同試験はバルーン形成術をPrimary PCIの主体とした時期の報告であり、ステント使用もベイルアウト目的に限定されて全体の約1/4の症例に使用されたのみであり、かつアスピリン以外の抗血小板薬の使用も制限されていたため、現在のPrimary PCIとは若干状況が異なっている。いずれにせよabciximabをはじめとしたGP II b/III a阻害薬は我が国では未承認であり、今後の検討課題である。

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¹⁸³⁾、これまで早期保存的治療に比べて治療成績が不良であった。しかし、FRISC II試験（the Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease II trial）にみられるように、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。また最近報告された不安定狭心症を含む非ST上昇型急性冠症候群の患者における検討により、高リスク症例では侵襲的治療による早期介入により死亡、心筋梗塞、治療抵抗性虚血の副次的複合転帰の発生率が低下することが示されており¹⁸⁴⁾、今後は不安定狭心症における早期侵襲的治療の頻度が増えることが予想される。我が国では、GP II b/III a拮抗薬、低分子ヘパリンは認可されていないため、現在使用可能な未分画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) 未分画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たと報告し、その有効性を明らかにした¹⁸⁵⁾。一方、アスピリンの有効性を明らかにした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¹⁸⁶⁾。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報告のメタ解析では、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¹⁸⁶⁾。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¹⁸⁷⁾。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I）¹⁸⁸⁾。ただし、我が国ではヘパリンの効能は血管カテーテル挿入時の血液凝固防止であり、不安定狭心症に対する使用は保険適用外である。我が国において後続の抗血栓薬の治験を実施する上で比較対照薬が存在しないことは現在大きな問題となっており、国際ガイドラインに合わせて低分子ヘパリンの使用も含めたヘパリン治療における適応拡大が必要である。

脳出血発生を防止するため低用量のヘパリン使用が勧められる。その際は活性化凝固時間（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。初期投与量として60U/kg（最大4,000U）をボラス投与し、維持量としては12U/kg/時（最大1,000U/時）を使用する。未分画ヘパリンには、(1)ヘパリンが作用を発揮するためにはAT IIIを必要とし、その複合体でトロンビンを不活化するため単独では効果がない、(2)ヘパリンが阻害するのは遊離トロンビンのみで、フィブリン結合トロンピンには作用をしない、(3)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、(4)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。そのため未分画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、DICあるいは深部静脈血栓症に対して承認されている低分子ヘパリンのダルテパリンやエノキサパリンがある。欧米では、これらの低分子ヘパリンが通常のヘパリンと同様に不安定狭心症に使用されている（クラスI）¹⁶³⁾が、我が国では承認されていない。

2) ワルファリン

長期使用が勧められているのは、心房細動併発例、左室内血栓を有する症例、人工弁置換術後症例である（クラスI）。不安定狭心症におけるワルファリンの効果に関しては、OASIS（Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes）パイロット試験（197症例）において、PT-INR値を2.0～2.5に維持した群においてのみ低用量群に比較して心事故発生を抑制することが示され¹⁸⁹⁾、日本循環器学会におけるACSに関するガイドラインにおいてクラスII aに分類された¹⁸⁸⁾。しかしながらその後実施された大規模試験OASIS-2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¹⁹⁰⁾。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検討の余地がある。またワルファリンを含めて3種類（アスピリン、クロピドグレル、ワルファリン）の抗血栓薬を使用する場合は出血リスクが高くなるため、INRを2.0～2.5までとし、厳格なコントロールが必要である¹⁶⁹⁾。

3) 抗トロンピン薬

選択的に単独でトロンビンを阻害する薬物として、ヒルジン、ヒルログ、アルガトロバン、キシメガラトラン、ビバルルジンがある。これらはフィブリン結合のトロンビンを不活化し、トロンピンの血小板活性化も抑制する作用を有する。ACSに対して、未分画ヘパリンあるいはエノキサパリン治療からビバルルジンへの移行を検討したACUITY（Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy）試験では、未分画ヘパリンあるいはエノキサパリン治療継続群に比較してビバルルジンへの治療移行群においても心事故抑制効果は同等で、出血合併症は半減することが示された¹⁹¹⁾。また、クロピドグレルをPCI実施前に使用した場合には、未分画ヘパリンとビバルルジンの無作為比較試験では、心事故には差は認めず、出血事故はビバルルジンで少なかっ

た¹⁹²⁾。これらの抗トロンビン薬の不安定狭心症に対する適応は、我が国では承認されていないため、今後の検討が待たれる。

4) 抗Xa薬

凝固カスケードのトロンビンの上流にあたる凝固因子活性化第10因子(Xa)を阻害する合成薬物として、フォンダパリヌクスがある。我が国では深部静脈血栓症の予防薬として皮下注が承認されている。大規模無作為比較試験であるOASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes)で、急性冠症候群に対するPCI時のエノキサパリンとフォンダパリヌクス静注の比較試験が実施され、心事故軽減効果は同等で、後者で出血合併症が少ないと報告された¹⁹³⁾。

我が国では、不安定狭心症に対する抗血栓薬はまだ未承認薬が多い。不安定狭心症では動脈硬化の破綻により血管内皮に血小板が粘着する状態が惹起されており(activation)、それを粘着・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考えられる。我が国における抗血栓薬の今後の適応拡大と開発承認が待たれる。

2 | 虚血性心疾患慢性期

安定労作狭心症

クラス I

1. アスピリン81～162mg/日の投与。
2. 発作性および慢性心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例、人工弁の症例に対するワルファリンの併用。

クラス II a

1. アスピリン禁忌例でのクロピドグレルの投与。
2. アスピリンとPT-INR 2.0以下でのワルファリン併用投与。

クラス II b

1. アスピリン禁忌例でのチクロピジンの投与。
2. アスピリンおよびチクロピジン禁忌例でのシロスタゾール、サルボグレラートの投与。
3. アスピリン禁忌例でのPT-INR 2.0以下でのワルファリン単独投与。

クラス III

ジピリダモールの単独投与。

心筋梗塞 (非急性期)

クラス I

1. 禁忌がない場合のアスピリン81～162mg/日の永続

的投与。

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

クラス II a

1. 低用量アスピリン(81mg/日)とジピリダモール(150mg/日)またはチクロピジン(200mg/日)との併用。
2. 閉塞性動脈硬化症または脳梗塞を合併する場合のクロピドグレルの単独投与。
3. 出血性の合併症のリスクが低いと考えられる場合のアスピリンとPT-INR 2.0～2.5でのワルファリン併用投与。ただし出血性事故には十分注意する。

クラス II b

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

クラス III

ジピリダモールの単独投与。

2009年版のATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration) のメタ解析⁵⁾の結果を含め、2009年5月末時点で入手可能な文献に基づき、安定狭心症および心筋梗塞(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。本項の策定にあたり、主に心筋梗塞新規発症および再発の予防、心臓突然死および血栓塞栓症発症予防のエビデンスを引用した。なお心筋梗塞(非急性期)においては2006年改訂の「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン」¹³⁸⁾との整合性にも配慮した。

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ATTでは明らかにされなかったが、前回、2002年の報告においてSwedish Angina Pectoris Aspirin Trial¹⁹⁴⁾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75mg/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血管イベントの二次予防の効果は、今回のATTでは、前回の報

告の12試験中、個人データが利用可能な心筋梗塞既往6試験についてメタアナリシスがなされた（前回の2002年の報告以降に新たに行われた二次予防試験は存在しない）。主要冠動脈イベント発生率は脳卒中や一過性脳虚血発作の既往の二次予防10試験も含めてアスピリン群4.30%/年、対照群5.30%/年と、アスピリン群で抑制された（RR 0.80, 95% CI 0.73-0.88, $p < 0.00001$ ）⁵⁾。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75～150mg/日が想定されている。我が国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81～162mg/日と読み替えることが現実的であると思われる。

一方、我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、JAMIS (Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study)¹⁾ およびJMIC-M (Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-Mochida)²⁾ の非常によくコントロールされた2つの多施設無作為化臨床試験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、日本人を対象として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、欧米でのメタ解析の結果にも比肩し得るものと考えられる。JAMISでは心筋梗塞後の比較的早期の患者において、アスピリン81mg/日の隔日投与が、162mgの連日投与と同様に心筋梗塞の再発を抑制することが示された。すなわち本ガイドライン改訂版では我が国におけるアスピリン使用量の実情を鑑み、心筋梗塞症例における81～162mg/日のアスピリン投与をクラスIとしたが、症例に応じてアスピリン81mgの隔日投与も考慮できることが示されている。またこの試験では心筋梗塞後慢性期においてトラピジル300mg/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回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300mg/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。

その他、単一施設での臨床試験ではあるが、我が国の心筋梗塞既往患者1,083例を対象にした試験¹⁹⁵⁾において、低用量アスピリン（50mg/日）とジピリダモール（150mg/日）またはチクロピジン（200mg/日）との併用群が、対照群や各抗血小板剤の単独使用群に比し、有意に心血管イベントを抑制することが明らかとなっ

た。^{*} この研究において症例数は少ないもののアスピリンとチクロピジンの効果の比較が行われ、アスピリン使用例では91例中5例（5.5%）にイベントが発生したのに対し、チクロピジン群では108例中3例（2.8%）であった（有意差なし）。欧米で行われた血栓溶解療法後の心筋梗塞症例での同様の検討¹⁹⁶⁾では、総心血管イベントは両群間で差がなかった（アスピリン群736例中59例、チクロピジン群734例中59例）ものの、非致死性心筋梗塞の発症はアスピリン群で18例（2.4%）、チクロピジン群で8例（1.1%）とチクロピジン群で有意に低かった。我が国では適応が限定されているが、チクロピジンと同じチエノピリジン系薬剤にクロピドグレルがある。安全性においてチクロピジンより優れているため、虚血性心疾患全般において欧米で広く用いられている。CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) 試験⁷⁵⁾では、19,815例の動脈硬化性疾患患者において、クロピドグレル75mg/日はアスピリン325mg/日に比較して有意に心血管イベントの発生を抑制し、末梢動脈病変や脳卒中を有する心筋梗塞既往の患者で特に有用であった。両者の併用療法についてCHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) 試験の結果から、一次予防においてはアスピリン単独の効果を上回らなかった¹⁹⁷⁾ものの、心筋梗塞、脳梗塞既往例、症候性末梢動脈疾患症例では有意に併用が優れていた¹⁹⁸⁾。

^{*}本ガイドラインではアスピリン（81mg/日）とジピリダモール（150mg/日）またはチクロピジン（200mg/日）との併用をクラスII aとした。

シロスタゾールは我が国で開発された抗血小板剤で、PDE IIIを阻害し、血小板内のcAMP濃度を増加させることにより抗血小板作用を発揮する。シロスタゾールは主に冠動脈ステント留置後に、ステント内再狭窄予防を期待して使用されることの多い薬剤である。急性心筋梗塞既往の患者の再発予防に対して有効であるとする明白なエビデンスは存在しないが、心筋梗塞既往症例がシロスタゾール使用群で48%、チクロピジン使用群で29%含まれる冠動脈ステント留置後のトライアル¹⁹⁹⁾において、シロスタゾールはチクロピジンに比し有意にステント留置後の再狭窄を抑制した。急性心筋梗塞の急性期に積極的にステント留置が行われている現状を鑑みれば、シロスタゾールの使用はこれらの患者群における心血管イベント再発予防に有効である可能性がある。ステント留置後の亜急性ステント血栓症 (subacute stent thrombosis: SAT) 予防に関して、シロスタゾールとア

スピリンの併用は、チクロピジンとアスピリンの併用と同等であるとするメタ解析²⁰⁰の結果と、シロスタゾール併用で有意にSATが増加したとする報告²⁰¹がある。前者のメタ解析では、慢性心筋虚血症例を対象とすれば、シロスタゾールとアスピリンの併用はSAT予防に有効であった²⁰⁰。シロスタゾールは心拍数を上昇させ、心筋虚血を誘発する可能性があるため、冠動脈に有意な残存狭窄がある症例では使用に際して注意を要する。

サルボグレラートは、セロトニン2型受容体(5-HT₂受容体)に対する拮抗作用により血小板凝集抑制作用、血管収縮抑制作用などを示すユニークな抗血小板薬である。冠動脈ステント留置症例において、チクロピジンとの無作為化比較試験において、サルボグレラートはより安全にステント血栓症の発症を予防した²⁰²。

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引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単独で使用すべきでない²⁰³。

安定労作狭心症例において、アスピリンと組み合わせるあるいは単独で用いるワルファリンによる抗凝固療法にいくつかのエビデンスは存在するものの、それらは心筋梗塞後の症例におけるほど一般的ではない。ただし慢性心房細動や肺動脈血栓塞栓既往などを有する場合は、別に適応を考える必要がある。5,499症例の高リスクの男性患者に行われたThrombosis Prevention Trial²⁰⁴では、平均PT-INR値が1.47であった低用量のワルファリン療法は、出血性や致死性の脳卒中を増加させたものの、単独の使用にてアスピリン75mg/日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た。また同試験よりアスピリンとワルファリンとの併用効果は、それぞれの単独での効果を上回ることも示された。二次予防におけるワルファリンとアスピリンとの併用効果については、1960年から1999年7月までの臨床試験におけるメタ解析¹⁵¹と、1990年から2004年10月までの10の臨床試験における5,938症例のメタ解析¹⁵²が報告されている。前者では、アスピリンとPT-INR 2.0以上でのワルファリン併用投与は、アスピリン単独に比較し死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞のいずれかの発症を56%と有意に抑えた。しかしながら出血性の合併症は併用群で1.9倍に増加した。後者においてもアスピリンとPT-INR 2.0以上でのワルファリンの併用は、アスピリン単独に比較し、心筋梗塞、脳梗塞、再血行再建術の施行を単独のエンドポイントとしてそれぞれのリ

スクを44%、54%、20%有意に抑制したが死亡率には差はなく、また同時に出血性合併症が2.5倍に増加した。以上の結果より、消化性潰瘍の既往や血算の異常、肝腎障害などを有する症例ではワルファリンの適応とPT-INR管理基準を慎重に判断する必要がある。一般に日本人では欧米人と比較して脳卒中における脳出血の頻度が高いことが報告されていることから²⁰⁵、ワルファリンを投与する場合には出血性合併症の出現に十分な注意が必要である^{**}。そのため本ガイドラインでは安定狭心症症例においてワルファリンを使用する際は心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例、人工弁置換術後の症例を除いてPT-INR 2.0以下を推奨した。なお肺動脈血栓塞栓症症例に関しては、日本循環器学会の循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告)「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)」²⁰⁶ではPT-INR 1.5~2.5でのワルファリン投与が推奨されている。心房細動合併および人工弁置換術後の症例におけるPT-INR値の管理目標は本ガイドライン他項を参照されたい。また冠動脈ステントを使用した症例におけるエビデンスは十分ではないことにも注意が必要である。

これらの報告以外にHurlenらは欧米の心筋梗塞症例における無作為化臨床試験²⁰⁷において、アスピリン単独投与に比較してアスピリンとPT-INR 2.0~2.5でのワルファリン併用投与が有意に心筋梗塞再発を抑制することを報告している。そこで本ガイドラインでは心筋梗塞(非急性期)症例において出血性合併症のリスクが低い症例においてはアスピリンとPT-INR 2.0~2.5でのワルファリンの併用投与をクラスII a適応とした。しかしながら、こうしたアスピリンとワルファリンの併用投与時には前述の如く出血性リスクへの十分な配慮が必要である。

さて、心筋梗塞症例においてアスピリン投与が困難な場合、ワルファリン単独投与を考慮する場合がある。前述のHurlenらの報告²⁰⁷によるとPT-INR 2.8~4.2でのワルファリン単独投与はアスピリン単独投与に比較し有意に心筋梗塞再発を抑制することが示されている。しかしながら我が国において同様の検討はなく、日本人における出血リスクを考慮した場合、アスピリン禁忌例におけるワルファリン投与時に同試験において示されたPT-INR 2.8~4.2と同程度の高強度を目標とするべきかどうかは議論が必要である。また同試験においてワルファリン単独投与と比較したアスピリン用量が160mg/日であったことを考慮すると、我が国で有用性が示されているアスピリンの最小用量である81mg隔日投与の効果に

匹敵するワルファリン投与時のPT-INRは必ずしも2.8～4.2ほど高強度である必要がない可能性がある。そこで本ガイドラインではエビデンスの少なさと日本人における出血性リスクを考慮し、アスピリン投与が禁忌あるいは困難な心筋梗塞（非急性期）症例においてはPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン単独投与をクラスII b適応とした。しかしながらその一方でアスピリン禁忌症例におけるワルファリン単独投与時には場合によりPT-INR 2.0～3.0より高いPT-INR管理が望ましい可能性が残ることもここに付記しておく。

冠攣縮性狭心症における抗血小板療法は、冠攣縮発作後の血小板活性化や、凝固能亢進に起因する冠動脈内血栓に対して予防効果が期待できる可能性はあるが、現時点でその有効性は確立されていない。2008年に発刊された「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」²⁰⁵⁾においても治療薬としての抗血小板剤の記載はないが、有意な器質的狭窄を合併した冠攣縮性狭心症においては、安定労作狭心症における抗血小板療法に準じて治療がなされるべきである。

* *日本人では欧米人と比較して脳卒中における脳出血の頻度が高い²⁰⁵⁾とされ、ワルファリン投与によりPT-INRを管理する場合には出血性合併症の出現に十分に注意する必要がある。実際に日本で行われた非弁膜症性心房細動症例の脳梗塞二次予防の前向き無作為化大規模臨床試験では、重篤な出血性の合併症の発現は、PT-INR 2.2～3.5にコントロールした群では、55症例中6例であったのに対して、PT-INR 1.5～2.1にコントロールした群で60症例中0例と、前者で有意($p = 0.0103$)に増加していた³⁾。前項でも触れられている通り、欧米のガイドラインでは複数の抗血小板薬とワルファリンとの併用では、出血リスクが増えるためPT-INRを2.0～2.5までとし、厳格なコントロールが必要としている²⁰⁸⁾。実際、我が国の多施設共同前向き登録研究であるBleeding with Antithrombotic Therapy研究²⁴⁾では、4,009例の脳血管あるいは心血管疾患のために経口抗血小板薬またはワルファリンの投与を受けている患者群において、生命にかかわる出血または大出血の初発は抗血小板薬単独投与群32例(1.21%/年)、抗血小板薬併用群10例(2.00%/年)、ワルファリン単独投与群40例(2.06%/年)、ワルファリン+抗血小板薬併用群26例(3.56%/年)と有意差が認められた($p < 0.001$)。

3 | カテーテルインターベンション

クラス I

1. PCIに際し活性化凝固時間(ACT)250秒以上を目標としたヘパリン(未分画)の静脈内投与。
2. 禁忌のない症例に対するアスピリン(81～330mg/日)投与。
3. ステント留置例に対するチクロピジンもしくはクロピドグレルの、アスピリンとの併用投与。
ただし副作用(白血球減少, 血小板減少, 肝障害)に十分注意

する。投与期間については海外では出血リスクが高い場合を除き、薬剤溶出性ステント留置例では最低12か月、ベアメタルステント留置例では最低1か月の併用投与が推奨されているが我が国におけるエビデンスは十分ではない。なおクロピドグレルは2010年3月現在、冠動脈疾患に対してはPCIを前提とした急性冠症候群(不安定狭心症, 非ST上昇型心筋梗塞)に対してのみ保険適応がある。

4. ヘパリン起因性血小板減少症の症例に対するアルガトロバン投与。

クラス II b

1. ステント留置例に対するワルファリンのアスピリンとの併用投与。
2. ステント留置例に対するシロスタゾールのアスピリンとの併用投与。
3. アスピリンおよびチエノピリジン系抗血小板薬の使用不能例に対するシロスタゾールの投与。

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(percutaneous coronary intervention: 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が^{209), 210)}、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タブレードなどの特殊なデバイスを除いてはまれで、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、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬を併用する方が、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、必須薬ではなくなっている²¹¹⁾。

我が国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^{212) - 214)}、我が国ではPCI施行時の使用は保険上未承認である。

ヘパリンの副作用としては出血の他にヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia: HIT)がある。PCIに関連し血栓塞栓症を引き起こすことがあるため、注意が必要である(IV-6。「ヘパリン起因性血

小板減少症」の項参照)。ヘパリン投与中、もしくは投与後に、原因が明確でない血栓塞栓症に遭遇した場合には、HITを疑う必要がある。そのためにPCI前の血小板数の測定を行っておくことが望ましい²¹⁵⁾。HITまたはHIT発症リスクのある患者におけるPCI施行時の血液凝固防止に対してアルガトロバンが米国FDAによって承認されている。我が国ではHIT治療薬としてアルガトロバンが保険承認されているが、現時点においてPCIに対する国内の承認用法はないことに留意が必要である。我が国ではPCI時のアルガトロバン投与量について一定の見解は得られていないが、米国での承認用量²¹⁶⁾よりも少ない投与量で有効であったという報告がある^{217), 218)}。PCI時の抗凝固薬として用いる場合には、その投与量に十分配慮する必要がある。これまでの経験から我が国での最適投与量は米国での投与量の1/3程度であると思われる。以下に、現時点での推奨投与量を示す。100 μ g/kgを3～5分かけてbolus投与後、6 μ g/kg/分で持続投与開始。投与開始から10分程度で、ACTを測定し、250～450秒をターゲットとして適宜調節する。術後4時間まで6 μ g/kg/分、あるいはACTが250～450秒となるよう調節した場合はその用量を持続した後に0.7 μ g/kg/分に減量する^{217), 218)}。この後はAPTTが基準値の1.5倍から3倍程度となるよう適宜調節する。HIT患者ではPCI時にヘパリン加生食の代わりにアルガトロバン生食を使用する(アルガトロバン1～5mg/生食100mL)。ただし、アルガトロバンは、肝代謝であるため肝機能障害患者では投与量を減じる必要がある。通常のHIT治療で用いるアルガトロバンの承認投与開始量は0.7 μ g/kg/分であるが、肝機能障害患者では、約1/4に下げ、0.2 μ g/kg/分で投与を開始することが推奨されている。しかしながら、肝機能障害がある患者におけるPCI中のアルガトロバンの最適投与量に関するデータがないことに、留意する必要がある。またアルガトロバン使用時にはヘパリンコーティングされた機材も使用できないことにも注意が必要である。

②抗血小板療法

PCIの合併症の1つである急性冠閉塞は機械的に生じる内膜剥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²¹⁹⁾。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²²⁰⁾。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

～243mg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²²¹⁾。ステント導入当初は、急性、亜急性血栓性閉塞が临床上重要な問題であったが、バルーンで高圧拡張することによりステントの適切な拡がり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か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²²²⁾、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²¹¹⁾、今日ではアスピリン81～330mg/日とチエノピリジン系抗血小板薬(チクロピジン200mg/日もしくはクロピドグレル75mg/日)の併用が一般的となっている。2004年ガイドライン作成のために合同研究班で行ったアンケート調査では、当時のbare-metal stent (BMS)留置37,307症例におけるステント血栓症発生率は0.76%であった²²³⁾。このようにチエノピリジン系抗血小板薬は冠動脈ステント留置症例には必須の薬物となったが、まれに無顆粒球症、血小板減少や重篤な肝障害などの副作用がみられ、チクロピジンでは投与開始から2か月間は2週毎の血液検査を行うことが勧告されている。クロピドグレルはチクロピジン類似のADP凝集抑制作用を発揮する第二世代のチエノピリジン系抗血小板薬で、当初、虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制に対して認可されたが、2007年11月より、PCIが適応予定の急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞)患者に対して適応拡大となった²²⁴⁾。即効性があり、その副作用発現率はチクロピジンの約半分といわれているが^{225), 226)}、日本人においても同様に副作用の減少することが、近年の脳血管疾患領域の検討で明らかにされた²²⁷⁾。クロピドグレルは300mgの初回loading dose投与により2時間後からADP惹起血小板凝集が抑制される。CREDO試験などでPCIの6時間以上前よりクロピドグレルを投与することで28日までの早期心血管イベント(死亡、心筋梗塞、緊急再血行再建術)の抑制効果がみられており^{228), 229)}、急性冠症候群を対象とした我が国の臨床治験も初回投与300mg、維持量75mg/日で行われ、その安全性が確認されている。ただし、至適なloading doseと投与時期に関しては議論の余地があり^{230), 231)}、特に我が国におけるエビデンスの収集も重要な課題として残されている。またクロピドグレル

の反応性には個体差があり、通常量では抗血小板作用が不十分な例がある²³²⁾。そのような例ではステント血栓症のリスクが高いため、投与量の増量もしくはチクロピジンへの変更を考慮する。

チクロピジンは効果発現までに60～72時間を要するため、緊急使用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。シロスタゾールは我が国で開発された抗血小板薬であり、我が国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^{233)～235)}、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ものではない²³⁶⁾。近年、薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent：DES）を留置した25mm以上の長い冠動脈病変に対して、アスピリン、クロピドグレルの2剤併用群とさらにシロスタゾールを加えた3剤併用群の多施設無作為比較試験が行われ、3剤併用群の慢性期ステント内径損失（late loss）が有意に小さく、再血行再建（target lesion revascularization：TLR）をはじめとした心血管事故も低率であったと報告されている²³⁷⁾。

血小板糖蛋白（GP）Ⅱb/Ⅲa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、von Willebrand因子のGPⅡb/Ⅲa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。しかしながら、我が国においてはこれまで多くの臨床試験が行われたが、GPⅡb/Ⅲa受容体阻害薬の有用性を報告した論文はなく¹⁸²⁾、保険適用も認められていない。

③薬剤溶出性ステント（DES）とステント血栓症

我が国でも2004年3月よりDESが認可され、2010年3月現在ではSirolimus-Eluting Stent（SES：Cypher[®]）、Paclitaxel-Eluting Stent（PES：TAXUS[®]）、（Zotarolimus-Eluting Stent（ZES：Endeavor[®]）、Everolimus-Eluting Stent（EES：XienceTMV / PROMUS[®]）が使用されている。これらのデバイスは従来用いられてきたBMSと比べ再狭窄が極めて低率であり、現在国内で使用されている冠動脈ステントの約70%を占めるとされている。DESを使用する際の注意点の1つとして適切な抗血小板療法〔アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬を併用するdual antiplatelet therapy（DAPT）〕を行うことの重要性が強調されており、患者が長期にわたり抗血小板薬服用を継続できるかどうかは、DESの適応を考える上での重要な要素である。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（late stent thrombosis：LST）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、我が国ではDES導入当初、Cypherステント留置後はSIRIUS試験に準じて無期限のアスピリンと3か月間のチクロピジン服用が推奨された²³⁸⁾。またその当時欧米ではDES留置に際しては前述のクロピドグレルを3～6か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も従来のBMSと同等であるとされていた²³⁹⁾。しかし2004年に、ステント留置後300日以上経過した後に抗血小板薬を中止しステント血栓症による心筋梗塞を発症した4症例が報告され²⁴⁰⁾、LSTあるいは超遅発性ステント血栓症（very late stent thrombosis：VLST）に対する懸念が高まった。BASKET-LATE試験はDES群とBMS群を2：1に無作為に割り付け、術後6か月でクロピドグレルを中止し、その後の心事故（死亡／心筋梗塞発症）を比較したもので、18か月における心事故は両群で差はなかったが、7か月から18か月の時期に限ると死亡／心筋梗塞発症はBMSと比較してDES群において高率であったとしている²⁴¹⁾。またDESとBMSを比較した無作為試験における複数のメタ解析でも1年以降のVLSTはDES群においてわずかではあるが高い傾向を示していた^{172)、242)、243)}。このような経緯から2007年に発表されたACC/AHA/SCAIのPCIガイドライン改訂版では、DES使用後の無期限のアスピリン使用と少なくとも1年間のクロピドグレル使用を推奨している²⁴⁴⁾。クロピドグレルを1年以上使用することの利点は前述のCREDO試験やPCI-CURE試験において示されているが^{228)、229)}、いつまで服用を続けるべきかについてのエビデンスはほとんどない。DaemenらはBern/Rotterdamの8,146例におけるDES留置症例の追跡結果から、臨床イベントを伴う造影で確認されたステント血栓症は30日から3年までの間、年率0.6%の頻度で発症したとしている²⁴⁵⁾。我が国ではCypherステントの薬事承認に際して2,000例の5年間追跡調査が義務づけられ、現在も調査進行中であるが、それによると2年次の調査が終了した967例中ARC（Academic Research Consortium）定義²⁴⁶⁾に基づくステント血栓症（確定／疑い）の頻度は0.41%であり、1年以降のVLSTも0.1%と海外よりも低い頻度であった。また国内で10,000例以上が登録されているj-Cypher RegistryにおけるARCステント血栓症（確定／疑い）の頻度も1年で0.68%、1年から2年では0.23%の増加であり、Daemenらの報告と比べて低率であった²⁴⁷⁾。

手術など観血的処置を受ける症例の周術期にステント

治療を行う症例には注意が必要である。すなわち治療上必要とされる各科にまたがるすべての観血的処置にかかわるリスクとベネフィットを総合的に検討し、薬物治療、外科的治療と比較検討してPCIの適応、時期、抗血栓療法の内容を決定することが望ましい。その上でPCIが適応と判断された場合、周術期に抗血小板薬を中止せざるを得ない外科手術などの観血的処置はステント留置前に行うか、ステント留置後早期には行わないことが望ましい。観血的処置の必要性に関する情報があらかじめ分かっている場合には、BMSあるいはステントを用いないバルーン形成術の選択も考慮されるべきである。またステント留置後に抗血小板薬を中止せざるを得ない場合の抗血小板薬管理に関する研究は十分に行われておらず、観血的処置の緊急性や抗血小板薬休薬の可否を個々の症例で慎重に判断をせざるを得ない。j-Cypher Registryの検討ではステント留置から1か月以上経過した場合にはチエノピリジン系抗血小板薬単独投与の中断は血栓症のリスクとはならないことを報告している。ただし2剤の中止はステント留置後のいかなる時期においてもステント血栓症のリスクを高める。また抗血小板薬中断からステント血栓症発生までの時期を検討した結果、大半の症例で1週間以降に発生している。このことから観血的処置に際して抗血小板薬を中止した場合でも早期に再開することの重要性が示唆される。

ステント血栓症については外国のデータが必ずしも日本人にそのまま当てはまるわけではなく、今後も我が国において精密なデータを蓄積する姿勢が重要である。また患者に対しては十分な情報を提供し、ステント血栓症や薬物副作用を回避すると同時に十分なインフォームドコンセントを行うよう努めなければならない。

4 心不全

クラス I

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

クラス II a

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

ロピジン（クロピドグレル）の投与。

クラス II b

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

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、心不全症例において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）^{248), 249)}、血管壁性状の変化²⁵⁰⁾の“Virchowの3徴”を満たす易血栓性の環境が形成されるためである。実際、心筋梗塞後の左室駆出率低下例（ $\leq 40\%$ ）を対象としたSAVE (Survival and Ventricular Enlargement) 試験のサブ解析によると、左室駆出率が最も独立した脳卒中発症の予測因子であり、左室駆出率28%以下の例では、左室駆出率 $> 35\%$ の群に比較して発症率が1.86倍と有意に高く、左室駆出率が5%低下するごとに、脳卒中発症率は18%上昇したと報告されている²⁵¹⁾。主にNYHA II, III度を呈する左室駆出率35%以下の慢性心不全症例を対象にACE阻害薬治療が心不全の予後を改善することを示したSOLVD (the Studies of Left Ventricular Dysfunction) 試験²⁵²⁾の後ろ向き解析では、洞調律の慢性心不全症例では女性において左室駆出率と血栓塞栓症発症頻度の相関を認め、左室駆出率が10%減少するごとに血栓塞栓症のリスクが58%増加すると報告されている²⁵³⁾。

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。一方、洞調律の心不全で、抗凝固・抗血小板療法の適応については、WASH試験²⁵⁴⁾、WATCH試験²⁵⁵⁾、HELAS試験²⁵⁶⁾と無作為臨床試験によるエビデンスが示されつつあるものの、まだ一定の見解は得られていない。欧米では左室駆出率低下を伴う心不全に合併する脳卒中発症頻度は、1.3~3.5%/年²⁵⁷⁾と報告されている。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も示唆されているが、心房細動を伴わない場合、心不全に合併する脳卒中発症頻度は年間1%と低率であるとの報告もある²⁵⁸⁾。この心不全における脳卒中発症率がそれほど高率ではないことが、現在進行中の臨床試験も含めて、心不全症例における薬物介入が脳卒中抑制効果を示し得ない理由の1つになっているとも考えられる。

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、以下に取り上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。前ガイドライン作成時に行われたアンケート調査については、参考として残した。この中で、必要な結果は本文中に適宜記載している。

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 β -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²⁵⁹。そのため血栓症予防に際して、抗血小板薬の投与が議論されてきた。洞調律の心不全に対する抗血小板療法の有用性について、3つの大規模臨床試験のサブ解析と3つ無作為臨床試験について解説する。

V-HeFTI (the ventricular affairs cooperative studies on Vasodilator-for Heart failure I, 左室駆出率は $30.0 \pm 12.9\%$ で心房細動例15.7%, 虚血性心疾患症例44.2%を含む)、およびV-HeFT II (左室駆出率は $29.0 \pm 11.2\%$ で心房細動例13.2%, 虚血性心疾患症例53.1%を含む)試験における後ろ向き解析²⁶⁰によれば、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-HeFTI, 4.9/100 vs. 1.6/100人年, $p = 0.01$; V-HeFT II)と報告されている。SOLVD試験における洞調律症例のみを対象としたサブ解析²⁵³(対象に虚血性を男性で79%, 女性で65%含む)では、抗血小板療法による突然死の有意な減少は認めなかったものの、女性では53%の血栓塞栓症リスク減少を認めた。

WATCH試験(Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure)²⁵⁵のパイロット試験として行われたWASH試験(the Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure)²⁵⁴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(300mg/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)を主要評価項目として検討を行った。その結果, プラセボ群とアスピリン群では, 総死亡, 非致死的心筋梗塞および脳卒中の頻度にいずれも差を認めず, 逆に心不全を中心とした入院率はアスピリン投与群で有意に高かった(24%増加)。その後行われたWATCH試験²⁵⁵でも, アスピリン群, ワルファリン群, クロピドグレル群における総死亡, 非致死的心筋梗塞および脳卒中を含む主要評価項目には有意差がなく, 心不全入院に関してはWASH試験と同様にアスピリン群において他の2群に比して有意に高率であ

った。また197例の慢性心不全症例を対象としたHELAS (Heart Failure Long-Term Antithrombotic Study)試験²⁵⁶では虚血性心不全においてアスピリン投与群とワルファリン投与群における血栓性事故発生率が比較検討されたが, 血栓症自体の発生が低率で, その効果に有意差を認めなかった。したがって, 洞調律の収縮不全患者に対する血栓塞栓症を含む予後改善目的での抗血小板療法の有効性はクラスII bと考えられる。また, 抗凝固薬との比較は, 現在進行中のWARCEF (warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction)試験²⁶¹の結果を加味して再検討する必要がある。

以上の見解を解釈する上で, 以下の点が憂慮される。アンジオテンシン変換酵素阻害薬にアスピリンを併用するとその効果を減少させるとの報告²⁶²があること, 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²⁶³があることである。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, アンジオテンシン変換酵素阻害薬とアスピリンの併用は十分に検討を要し, その結果を基にさらなるエビデンス構築が必要になると考えられる。

我が国では主な抗血小板薬としてアスピリン, チクロピジン, クロピドグレル, シロスタゾールが用いられているが, WATCH試験結果からは, アスピリンとクロピドグレルで一次エンドポイント(死亡および非致死性心筋梗塞と脳卒中)に関して有意な差は認められず, 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。2009年に発表されたAntithrombotic Trialists' Collaborationのメタ解析⁵の報告を参考にすると, 出血性合併症のデメリットを考慮した場合, 心血管事故一次予防を目的とした安易なアスピリンの使用は積極的には推奨されない。また, 他の抗血小板薬については, まず血小板GP IIb/III a阻害薬に関しては心不全に関するエビデンスはなく, 今後の検討を要する。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アスピリン単独投与に比較してさらに血小板凝集能を抑制し得ることも示されている²⁶⁴。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⁷⁵もあり, その有用性は十分に期待し得るが, 証明されていない。チクロピジンに関しては, クロピドグレルと作用機序が同等であり, 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チクロピジン200mg/日あるいは

クロピドグレル75mg/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、他の抗血小板薬に比して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、心不全を対象とした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が、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Iの適応となる。当然、最近の出血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に関するエビデンスとして、過去のサブ解析と無作為試験であるWASH試験²⁵⁴⁾、WATCH²⁵⁵⁾、HELAS試験²⁵⁶⁾の結果を解説する。

1950年代の小規模（症例180～465例）非無作為対照試験^{265)～267)}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ことが示された²⁶⁶⁾。しかしながら、2つのV-HeFT試験の後ろ向き解析によると、V-HeFTI、V-HeFTIIそれぞれの試験において、抗血小板薬・抗凝固薬非投与群における血栓塞栓症（脳卒中と末梢・肺血栓塞栓症）の発症頻度は2.7/100人年、2.1/100人年と低率であり、ワルファリン投与による血栓塞栓症発症頻度の低下は認められなかった²⁶⁰⁾。さらに中規模の臨床試験の結果^{268)～272)}でも血栓塞栓症の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。

無作為試験であるWASH試験²⁵⁴⁾の結果では、ワルファリン投与群（INR 2.5が目標）で、アスピリン群に比して心不全を中心とした再入院率は低値であったが、対照群との差はなかった。この結果は、WATCH試験²⁵⁵⁾でも同様であった。HELAS試験²⁵⁶⁾では、脳卒中、心筋梗塞、心不全悪化、総死亡を含む評価で、虚血性心不全においては、アスピリン群と差がなかった。ただし、有意差はないものの、出血の合併症は、アスピリン群で0%、ワルファリン群で4.8%であった。

一方、拡張型心筋症に関して小規模の3つの報告^{271)～273)}とHELAS試験²⁵⁶⁾の結果を解説する。Mayo Clinicからの報告²⁷³⁾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>15mmHgが全体の78%、心係数<2.5L/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。38例（左室内径短縮率<0.28）の拡張型心筋症症例において検討したKyrleらの報告²⁷¹⁾では、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²⁷²⁾では、40例（左室駆出率32.1±10.4%）の拡張型心筋症症例中、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。一方HELAS試験²⁵⁶⁾では、拡張型心筋症を対象にプラセボ群（n=44）とワルファリン群（n=38）に割り付けて、主要評価項目（脳卒中、心筋梗塞、心不全悪化、総死亡）において比較検討を行ったが、両群間で有意差がなかった。

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IIbの適応と考えられる。

心房細動合併例、血栓塞栓症既往例においては、抗血栓療法がクラスIの適応であることは明らかである。虚血性心疾患を有する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する必要があることを付記しておく。

心腔内壁に血栓を有する症例に関しては、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I）とされており、実地診療では、既に抗凝固療法が施行されていることが多い。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取り上げられている壁内血栓に関する大規模臨床試験^{260), 267), 274), 275)}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（器質化血栓が多く含まれると考えられる）を有する症例を対象としている。したがって、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に血栓を有する場合の抗凝固療法はクラスIIaとした。

急性心不全における抗凝固療法については、明確なエビデンスは存在せず、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る場合は、まずヘパリンを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されたい。

③アンケート調査の概要

心房細動合併例と比し、洞調律性心不全での抗凝固・抗血小板療法に関してはエビデンスが不足している。我が国での現況を調査するために、前回、2002～2003年度

合同研究班報告作成時に、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（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 \leq 35%）で原則的に抗血小板療法を行うが23%であり、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時に行うが52%と最も多かった。また抗凝固療法に関しては、血栓塞栓症の既往、虚血性心疾患など必要と判断した時のみ施行するが最も多く83.5%であり、原則的に施行するは9.7%、原則的に施行しないは6.8%であった。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、禁忌がない限り施行するが93%で、可動性があるなど危険性が高い時のみ施行するが6.7%、施行しないが0.3%であった。

5 末梢動脈疾患

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みられる。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基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、閉塞を来す疾患として、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（パージャール病など）に代わり、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。

欧米においては、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（TransAtlantic Inter-Society Consensus）²⁷⁶⁾ や、The Sixth（2000）ACCP Guidelines

for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis, Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease²⁷⁷⁾などが作成され、その日本語版「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針」²⁷⁸⁾がある。しかし我が国では、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、我が国においても上述した欧米のガイドラインおよびその後に表示されたACC/AHA Practice Guidelines²⁷⁹⁾、またオーストラリア、南アフリカ、日本が参加して改訂され2007年に公表されたTASC II²⁸⁰⁾とその日本語版である下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療II²⁸¹⁾および2009年12月に発行された日本循環器学会「循環器疾患の診断と治療に関するガイドライン末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン」を参考とし、かつ我が国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

クラス I

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

クラス II a

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

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²⁸²⁾、それら疾患を合併する症例で心血管イベント発生リスクが高くなることが明らかとなっている²⁸³⁾。したがって、我が国でのエビデンスはないが、欧米の複数のメタ解析^{5), 284)}の結果からアスピリンをクラス I とした。しかしながらアスピリンの出血性合併症

のリスクには十分注意を払う必要がある⁵⁾。また、クロピドグレルについても、その長期投与における安全性と心血管事故予防の有効性が示されている⁷⁵⁾。

我が国のみでイコサペントエン酸（EPA）製剤として開発されている、イコサペント酸エチル製剤については、日本人の高コレステロール血症患者を対象とした大規模無作為比較試験JELIS（Japan EPA Lipid Intervention Study）が行われ、その5年成績においてイコサペント酸エチルが主要冠動脈事故の累積発症率を抑制することが示された⁸⁷⁾。さらに、末梢動脈疾患群についてのサブ解析によっても同様の効果を確認したとされることから²⁸⁵⁾、末梢動脈疾患の冠動脈事故予防をクラスⅠと評価した。

また歩行時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²⁸⁶⁾との結果が出ており、間欠性跛行の薬物療法として第一選択とされていることから²⁷⁹⁾クラスⅠ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²⁸⁶⁾、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²⁸⁷⁾、我が国では既に市販が中止されている。その他にも我が国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。選択的セロトニン5-HT₂受容体阻害薬であるサルボグレラートや経口プロスタグランジン₂（PGI₂）誘導体であるベラプロストはともに抗血小板凝集作用に加えて血管収縮抑制、あるいは血管拡張作用を有し、間欠性跛行を改善するとの報告もみられるが^{288) - 290)}、これらの薬剤に関するエビデンスは未だ十分ではない。今後の評価を期待したい。

2 血行再建術後

クラスⅠ

アスピリン81～162mg/日の投与による補助療法の継続。

クラスⅡa

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

TASC²⁷⁶⁾、ACCP²⁷⁷⁾、TASCⅡ^{280), 281)}、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の補助療法として、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²⁷⁷⁾では、血流が速く、血管抵

抗が低く、6mm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、腸管膜動脈、腎動脈、近位部の腕頭動脈）では5～10年開存率が80～90%あり、血栓症が比較的起こりにくいために、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<200mL/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。我が国では、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、これについても我が国でのエビデンスは十分ではない。

3 急性下肢虚血

クラスⅠ

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

クラスⅡa

急性期～亜急性期の血栓溶解療法。

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^{276) - 278), 280), 281)}。発症14日以内の急性期には経カテーテル的血栓溶解療法の有効性がいわれ²⁷⁹⁾クラスⅠとした。急性動脈閉塞に対する血栓溶解療法は我が国で行われている治療法ではあるが、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、かつ出血性合併症の増加が予想されることから²⁹¹⁾、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

クラスⅡb

プロスタグランジンE₁あるいはアルプロスタジルの静脈内投与。

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²⁹²⁾。PGI₂に関しては有効であるとの報告がある²⁹³⁾。ACC/AHAガイドライン2005²⁷⁹⁾ではクラスⅡbとして評価されている。我が国ではリポプロスタグラン

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，アルプロスタジルの投与により，医師による臨床評価だけでは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²⁹⁴。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十分ではない。

5 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で，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Ⅰの評価を受けた。また，クラスⅡaと評価されたのはチクロピジン，ベラプロストおよびアルプロスタジルの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Ⅰの評価を受けたのはヘパリンとワルファリンであり，いずれも「期待」付きであった。クラスⅡaと評価されたのはワルファリン+アスピリンであり，「期待」付きクラスⅡa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，ベラプロスト，アルプロスタジル アルファデクスおよびアルプロスタジルであった。

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Ⅰの評価を受けたのは，アルプロスタジル ア

ルファデクスであり，アルプロスタジルは「期待」付きであった。クラスⅡaと評価されたのはアルガトロバンであり，チクロピジン，シロスタゾール，ベラプロスト，リマプロスト アルファデクス，サルボグレラートおよびバトロキソビンが「期待」付きであった。

6 心房細動

クラスⅠ

1. 脳梗塞や出血のリスク評価に基づいた抗凝固療法の実施：

- 1-1 高リスク患者へのPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。
- 1-2 中等度リスクを2個以上有する患者へのPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。

クラスⅡa

1. 中等度リスクを1個有する患者へのPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。
2. 心筋症患者へのPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法
3. リスクとしての評価が一定していない65～74歳，女性，もしくは冠動脈疾患，甲状腺中毒患者へのPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。
4. ワルファリン療法の適応がある70歳以上の非弁膜症性心房細動患者でのPT-INR 1.6～2.6でのコントロール。
5. 抗凝固療法の適応に関する定期的再評価。
6. 心房粗動患者への心房細動に準じた抗凝固療法。

クラスⅡb

1. 冠動脈疾患患者に対する経皮的冠動脈形成術や外科的血行再建術の際の抗血小板療法と抗凝固療法の併用。
2. 経皮的冠動脈形成術で穿刺部位の出血を避けるための，ワルファリン療法の中断。
3. 60歳未満の孤立性心房細動患者への抗血栓療法。
4. PT-INR 2.0～3.0で治療中に虚血性脳血管障害や全身塞栓症を発症した場合の抗血小板薬の追加やPT-INR 2.5～3.5でのコントロール。
5. ワルファリンを投与できない場合の抗血小板薬の投与。

本ガイドラインは欧米からの報告に我が国からのデータを加味して作成されている。我が国では抗血栓療法が塞栓症一次予防に有効であるという前向きなデータは未だに得られていない。心房細動における抗凝固・抗血小

板療法については、2004年に循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2002-2003年度合同研究班報告）にとりまとめられている²⁹⁵⁾。本稿ではその後のエビデンスと、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007年度合同研究班報告）において2008年に改訂された心房細動治療（薬物）ガイドラインとの整合性を図りつつ、2009年度時点でのガイドラインとしてとりまとめる。

心房細動に対して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⁾。^{296) - 299)}。そのためにはまず塞栓症のリスク評価が必要である。高リスクとして脳梗塞、一過性脳虚血発作もしくは全身塞栓症の既往、僧帽弁狭窄、人工弁（機械弁）が挙げられる。中等度リスクは75歳以上、高血圧、心不全または左室収縮力低下（駆出率 $\leq 35\%$ もしくはfractional shortening $\leq 25\%$ ）、糖尿病である（エビデンスレベルA）。

近年、脳梗塞発症のリスクが集積すると脳梗塞の発症率が上昇することが注目され^{300), 301)}、CHADS₂スコアが提唱されている（表3）。Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 歳, Diabetes Mellitus, Stroke/TIAの頭文字をとって命名されたスコアで、前4つの項目には1点を、脳梗塞発症リスクの高いStroke/TIAの既往には2点を付与し、合算して算出する。

本ガイドラインでも非弁膜症性心房細動における中等度のリスク評価にCHADS₂スコアを取り入れ（表3）、2点以上のリスクに該当する場合は、ワルファリン療法を勧め、1点の場合は、同療法を考慮、リスクの程度が十分検討されていない4つの項目（心筋症、65～74歳の年齢、女性、冠動脈疾患もしくは甲状腺中毒）に関して

は、該当する場合は、同療法を考慮してもよいとした（図7）。なお、ここでいう非弁膜症性心房細動とはリウマチ性僧帽弁疾患、人工弁および僧帽弁修復術の既往を有さない心房細動である³⁰²⁾。

表3 CHADS₂スコアにおけるリスクと配点

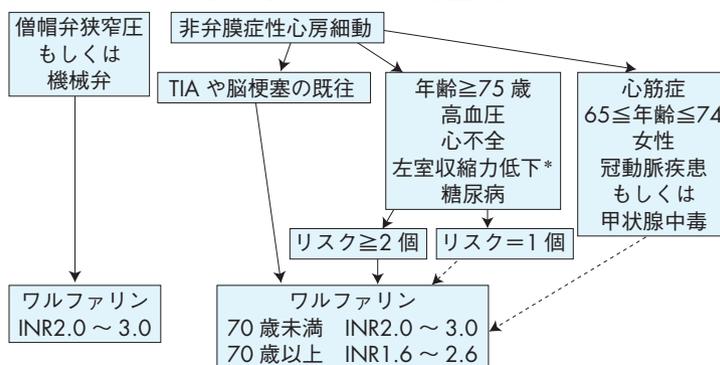
うっ血性心不全	1点
高血圧	1点
年齢75歳以上	1点
糖尿病	1点
脳梗塞／一過性脳虚血発作の既往	2点

服薬がきちんとできないなど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。しかしながらワルファリン療法の適応があり、かつワルファリンが禁忌でない症例に対しては、特段の事情がない限りワルファリン療法を施行するべきであり、抗血小板療法で代用することは避けるべきである。

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 Nonrheumatic Atrial Fibrillation, CAFA：Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study）の総合解析³⁰³⁾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%/年と比較して極めて有用であった（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

図7 心房細動における抗血栓療法



実線は推奨、破線は考慮可を指す。心房粗動や発作性心房細動例でも同様に治療する。単独の抗血小板療法はワルファリン禁忌時に考慮してもよい。ワルファリン療法への抗血小板薬の追加は以下の場合に考慮してもよい。①INR2.0～3.0でのコントロール中に血栓・塞栓症を発症した場合。②非塞栓性脳梗塞やTIA（一過性脳虚血発作）の既往があり抗血小板薬が必要な場合。③虚血性心疾患を合併している場合。④ステント療法後。
*左心室駆出率35%以下もしくはfractional shortening 25%以下

%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³⁰⁴。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³⁰⁵。我が国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^{306, 307}。

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。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十分念頭におく必要がある。

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。我が国では、Yamaguchi³、Yasaka²⁹⁹らによる報告において二次予防試験で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 1.59以下では脳梗塞や全身塞栓症など重症一次エンドポイントが散見され、また逆にPT-INR 2.6を超える例で出血性合併症が多いことが報告されている。そこで本ガイドラインでは70歳以上の非弁膜性心房細動症例では、欧米と異なるPT-INR値（1.6～2.6）をクラスII aで推奨とした。一方、60歳未満の非弁膜性心房細動症例においては、リスクを有さない場合は抗血栓療法は必ずしも必要ではない。この対象群では抗血栓療法なしでも血栓・塞栓症の発症率は低く、ワルファリンやアスピリンの出血性合併症を上回る血栓・塞栓症予防効果は不明である。抗血栓療法を行う場合は出血性合併症に十分注意を払う。

なお、PT-INR値の変動状況に応じてワルファリン導入期には週1回程度、INR安定期においては月1回程度を目安にINR測定を考慮する。

②抗血小板薬

The Copenhagen AFASAK (Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation) Study³⁰⁸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75mg/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SPAF I/SPAF II Study^{309, 310}では、アスピリン325mg/日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325mg/日が治療法として推奨されている。一方、我が国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脳虚血事故発生率は、無投薬群と有意差がないことが報告されている^{306, 307}。最近終了したJAST試験³¹¹では比較的低リスクの非弁膜性心房細動に対するアスピリン150～200mg/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。そのため低リスクの非弁膜性心房細動に対するアスピリン投与には慎重な姿勢が必要である。なお2009年春の米国心臓病学会において、ACTIVE-A試験の結果としてワルファリン不適応の高リスク心房細動症例においてアスピリンに加えてクロピドグレルを投与したところ、脳卒中を有意に抑制したものの出血のリスクを増大したとの結果が公表された³¹²。日本人の出血リスクは欧米に比べて高いと推定されることから、ワルファリン不適応症例における複数の抗血小板薬の使用に関しては我が国独自のエビデンスの集積が待たれる。

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³¹³。

④除細動時の抗凝固療法

1) 緊急的除細動

基礎疾患のいかんにかかわらず、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(70~150IU/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(70~150IU/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週間行う。

⑤他の抗凝固薬の有効性のエビデンスと我が国での保険適用

非弁膜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72mg/日の有効性がSPORTIF(Stroke Prevention Using Oral Thrombin Inhibitor in AF)試験で検討された。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⁵⁰⁾。しかしながら本薬は、我が国では心房細動に対する保険適応はない。

7 心房細動以外の不整脈

血栓塞栓症が問題となる不整脈は、心房細動以外には心房粗動、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

クラス I

心房細動合併例に対する抗血栓療法(心房細動に準じて行う)。

クラス II a

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

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、基礎心疾患のない場合、良好である^{314),315)}。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³¹⁴⁾。また、洞調律化直後には短期間ではあるが左房機能が低下し得るので(気絶心筋)、この時期には塞栓症の危険性が増す可能性がある^{316),317)}。

心房粗動例では、しばしば心房細動への移行をみることがあり、このような例では心房細動に準じた抗凝固療法を行う。最近提案された欧米のガイドライン³¹⁸⁾は、心房粗動例に対して心房細動と同様の塞栓症リスクに応じた抗血栓療法を推奨している。ただし、本学会の「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」³¹⁹⁾では、心房粗動例に対する心房細動に準じた抗凝固療法はクラス II aとされている。

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³²⁰⁾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³²¹⁾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。これは心房細動の除細動と同程度の発生頻度である。100例以上の症例を対象にした成績^{322),323)}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強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³²³⁾。基礎心疾患を

合併する例でも塞栓症の危険が高くなる³²²⁾。

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、洞調律化の前後それぞれ24時間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³²⁴⁾。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³²¹⁾。

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³¹⁷⁾。

②洞不全症候群

クラス I

心房細動のある症例に対するワルファリンの投与(心房細動に準じて行う)。

クラス III

心房細動を合併しない例に対する抗凝固療法。

1970年代の後ろ向き調査³²⁵⁾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% vs. 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³²⁵⁾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、我が国の後ろ向き調査³²⁶⁾でも明らかにされている。

③ペースメーカー

クラス III

心房細動のないペースメーカー植込み例に対する抗凝固療法。

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^{327), 328)}。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, 中央値:74歳)と二腔ペーシング群(1,014例, 中央値:74歳)に分けて33.1か月(中央値)追跡した成績³²⁹⁾では、脳梗塞発生率に差はなかった(4.9%対4%)。洞不全症候群例でAAIRとDDDRの効果を比較すると、血栓塞栓症発症には心室ペーシングの有無は影響せず、徐脈頻脈症候群と血栓塞栓症の既往が独立した危険因子となった³³⁰⁾。別の研究では、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³³¹⁾、このよう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。

高齢者(70歳以上)の高度房室ブロック例を対象に、VVI(R)と二腔ペーシングの効果を比較したUKPACE研究でも、血栓塞栓症の発生頻度に差はみられなかった(2.1%/年対1.7%/年)³³²⁾。また、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、無作為に心室ペーシング群(1,474例, 平均年齢73歳)と生理的ペーシング群(1,094例, 73歳)に分けて、6.4年間追跡した試験でも、脳梗塞+心血管死の頻度には有意な差はみられなかった(6.1%/年 vs. 5.5%/年)³³³⁾。

したがって、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^{327), 328)}、前向きの無作為比較試験の結果^{329), 330), 332), 333)}からペーシ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ーテルアブレーション

クラス I

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

クラス III

右心系のアブレーション術後のヘパリン投与。

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³³⁴⁾、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³³⁴⁾。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³³⁵⁾とないとする報告がある³³⁴⁾。

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、左心系へのアブレーションでは2%と報告されている³³⁶⁾。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できない³³⁶⁾が、十分なヘパリンによる抗凝固療法により左心系へのアブレーションでも発生率は低下しつつある。一方、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。

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われている。肺静脈へのアブレーション中はヘパリンを用いる。ヘパリンの投与量は経験的に決められることが多いが、活性化凝固時間(ACT)を300秒前後に維持するよう推奨するものもある³³⁷⁾。アブレーション後も抗凝固療法を継続する。例えば、台湾のグループ³³⁸⁾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か月間投与している。米国のグループ³³⁹⁾は、アブレーション後24時間はヘパリン、その後1~3か月はワルファリンを投与している。

8 脳梗塞および一過性脳虚血発作(心原性脳塞栓症を除く)

①はじめに

心原性脳塞栓症を除く(非心原性)脳梗塞および一過性脳虚血発作における抗血小板・抗凝固療法のガイドラインを、(1)発症予防、(2)脳梗塞および一過性脳虚血発作急性期治療および(3)慢性期治療に分けて記述した。本文中には抗血栓療法と関連深い血栓溶解療法や頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント留置術の記載を含めた。本ガイドライン作成にあたって、該当箇所に関連する文献を調査するとともに、「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン2004」、「脳卒中治療ガイドライン2004」、「脳卒中治療ガイドライン2009」、米国脳卒中協会ガイドラインAHA/ASAガイドライン、European Stroke Organization(ESO)ガイドラインを参照した^{340)~347)}。

②発症予防(心疾患や心房細動は他項を参照)

クラス I

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

クラス II a

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

心筋梗塞例における抗血小板薬の投与が、脳梗塞の発症を抑制することがランダム化比較試験のメタ解析などで示され^{348)~350)}、米国脳卒中協会のガイドラインで勧められている(レベルA)³⁴³⁾。

抗凝固療法が脳梗塞の発症を抑制することがRCTで示されている(レベルA)^{351)~354)}。心房細動、左室内血栓、もしくは左室機能低下を伴う心筋梗塞は、心原性脳塞栓症の塞栓源となり、その予防に抗凝固療法が有効である(レベルA)³⁵⁵⁾。

動脈硬化性病変を有する患者では心筋梗塞、脳卒中および心血管死のリスクが高い。無症候性頸動脈狭窄(≥50%、図8)に対するアスピリン+内膜剥離術群と内科的治療群の効果を比較したランダム化比較試験の再解析によるとアスピリンは無症候性頸動脈狭窄における心筋梗塞や脳梗塞と一過性脳虚血発作の発症率を下げたという³⁵⁶⁾。またメタ解析の結果、アスピリンは内膜剥離術後の脳卒中発症を抑制する³⁵⁷⁾。

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(レベルA)³⁵⁸⁾、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(レベルA)^{359)~361)}。

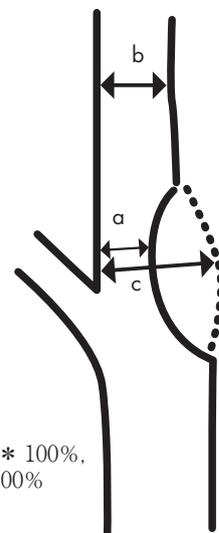
症候性50%以上狭窄、もしくは無症候性80%以上狭窄で頸動脈内膜剥離術のリスクが高い症例を対象とした頸動脈内膜剥離術と頸動脈ステント留置術の術後30日目までの死亡、脳卒中、心筋梗塞および術後31日~1年の死亡、治療側の脳卒中発症を主要終了点とするランダム化比較試験で頸動脈ステント留置術の非劣性が示された³⁶¹⁾。しかし、症候性60%以上もしくは50%以上の頸動脈狭窄例を対象とした試験では頸動脈ステント術の

頸動脈内膜剥離術に対する非劣性は証明されなかった^{363) - 364)}。頸動脈ステント留置術は頸動脈内膜剥離術の危険性の高い症例でのみ有効性と安全性が報告されていることから、AHA/ASAガイドラインや「脳卒中治療ガイドライン2009」では外科手術の危険性が高い場合や特殊な原因による場合（内膜剥離術後の再狭窄や放射線治療後狭窄など）に頸動脈ステント留置術を考慮してよいと記されている^{342), 344)}。しかし、頸動脈内膜剥離術の危険性の高い症例のみを対象とした頸動脈内膜剥離術もしくは頸動脈ステント留置術を保存的治療と比較したランダム化比較試験は行われていないことから³⁶⁵⁾、ESOでは無症候性頸動脈狭窄に対する頸動脈ステント留置術を勧めていない³⁴⁷⁾。

アスピリンの心血管事故一次予防効果には性差が指摘されている。アスピリンの心血管事故一次予防効果を検討した6つのランダム化比較試験^{366) - 371)}の解析結果を用いて冠動脈疾患、非致死性心筋梗塞、脳卒中、総心臓血管事故、心臓血管死亡、総死亡について、男女併せてメタ解析を行った報告（平均年齢64.4歳：アスピリン投与群47,293例、非投与群45,580例）によれば、アスピリンは冠動脈疾患、非致死性心筋梗塞、総心臓血管事故を減少させたが、脳卒中、心臓血管死亡、総死亡は減少させなかった³⁷²⁾。一方、同解析に含まれている6つの試験のうち、健康な45歳以上の女性39,876名を対象とした研究（WMS：Women's Health Study）では、アスピリン投与群で虚血性脳卒中（脳梗塞）が減少したが、心筋梗塞や心血管死は減少せず、出血性脳卒中が有意ではないが増加した³⁶⁷⁾（レベルA）。WMSを含め前述のメタ解析と同じ6つの試験^{366) - 371)}を対象に男女別にメタ解析を行った報告³⁷³⁾では、アスピリンは男女ともに心血管事故を抑制したが、その内訳は男性では心筋梗塞、女性では脳梗塞を抑制したためであり、男女ともに他のエンドポイントは抑制されず、また男女ともにアスピリン投与群において主要な出血事故が増加していた。また、2009年版のATT報告においても同じ6つの試験^{366) - 371)}を対象に心血管低リスク症例におけるアスピリンの重症血管事故一次予防効果が検討され（合計95,000例、66万・人・年）、女性においてアスピリンの脳梗塞一次予防効果を認めた（相対危険度0.77、95%信頼区間0.59-0.99）が、全体では有意な効果は認められなかった⁵⁾。しかしながら同報告においても女性におけるアスピリンの心血管事故全体の一次予防効果は証明されず、また男女ともに主要な出血事故が増加していた⁵⁾。以上より、現時点では脳梗塞一次予防を目的としたアスピリン投与は男女を問わず慎重な判断が必要であると考えられる。日本人

における脳梗塞一次予防に向けたアスピリン投与の有用性を検討した報告は少なく、日本人におけるエビデンスの集積が待たれる。現在脳および心血管危険因子を1つ以上有する高齢者14,466例においてアスピリンの一次予防効果を検討するJPPP（Japanese Primary Prevention Project with aspirin in the elderly with one or more risk factors of vascular events）³⁷⁴⁾試験が進行中であり、その結果が待たれるところである。また、アスピリン以外の抗血小板薬の脳梗塞一次予防に関する研究は行われていない。

図8 頸動脈の狭窄度算出法



NASCET方式の狭窄度算出法 $(b-a)/b * 100\%$ 、
ECST方式の狭窄度算出法 $(c-a)/c * 100\%$

③脳梗塞および一過性脳虚血発作急性期

クラス I

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

クラス II a

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

クラス II b

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

クラス III

tPA投与後24時間以内の抗血栓薬の投与。

脳梗塞の急性期治療では、すべての病型でrt-PA血栓溶解療法の可否を検討する。発症後3時間以内の脳梗塞624例を対象にした米国NINDS研究では、アルテプラゼ0.9mg/kg（上限90mg）の静脈内投与（10%ボラス投与、90%を1時間で点滴静注）の有効性が二重盲検試験で検討され、rt-PAが3か月目の転帰を有意に好転させることが証明された³⁷⁵⁾。我が国では0.6mg/kgの用量で米国NINDS試験の要領に沿って、簡素化した臨床試験（J-ACT）が行われ³⁷⁶⁾、その有用性が確認されたため2005年10月に治療方法として認可された。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）を十分に満たす場合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^{342), 343)}。心原性脳塞栓症に伴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。我が国では認可後2年間に1,095施設で8,334例にrt-PAが投与された結果、発症前NIHSS 25点未満の症例における発症3か月後のmodified Rankin Scale score（mRS）0もしくは1の症例の割合は38%に達し、症候性頭蓋内出血は4.6%、頭蓋内出血による死亡は1.1%に留まったという³⁷⁷⁾。アルテプラゼ以外のt-PA製剤を用いることはできない。

発症6時間以内の比較的重症例を対象とした研究ではt-PAの有効性を証明できなかった^{378), 379)}。しかし近年、発症3時間から4.5時間までの症例でt-PA（アルテプラゼ）の有用性が示された³⁸⁰⁾。ただし、本試験は欧州で行われ、用量も0.9mg/kgと我が国と異なるため、我が国の臨床現場に現時点で応用することはできない。

アスピリン160～300mg/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り（レベルA）^{82), 381) - 383)}、一過性脳虚血発作症例においても同様と考えられる。なお、本ガイドラインでは我が国の実情を考慮し、至適用量は81～330mg/日とした。しかし、アスピリンの転帰改善効果は、number needed to treat（NNT）111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³⁴¹⁾。オザグレレル160mg/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³⁸⁴⁾（レベルA）。サルポグレラート（300mg TID）のアスピリン（81mg/日）に対する脳梗塞再発予防効果の非劣性は証明されなかった³⁸⁵⁾（レベルA）。

経動脈的な選択的局所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³⁸⁶⁾。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もある。我が国では発症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（60万単位/時間）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 Japan（MELT Japan）が114例を対象に行われた結果、一次終了点の90日後のmRS ≤ 2の症例に有意差はなかったが、二次終了点のmRS ≤ 1の症例は有意にウロキナーゼ群で多く、出血性合併症の発症率に差異はなかったと報告し、その有用性が示唆された³⁸⁷⁾（レベルB）。発症後3時間を経て経静脈的血栓溶解療法の適応とならない場合に本法を考慮する。術直後にNIH stroke scale scoreが2点以上改善する例は長期予後が良い³⁸⁸⁾。SPECTなど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来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^{386), 389)}（レベルB）。

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）の改善に有効であった³⁹⁰⁾（レベルA）。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か月以内の死亡を増加させた³⁹¹⁾（レベルA）。

未分画ヘパリンに関する大規模な試験 International Stroke Trial（IST）³⁴⁰⁾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か月後に死亡、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³⁹²⁾（レベルA）。

低分子ヘパリンについては、nadroparine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³⁴³⁾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³⁹³⁾（レベルA）。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）^{394), 395)}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か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（レベルA）。低分子ヘパリン、ヘパリンノイドのメタアナリ

シス³⁹⁶⁾では、これらの有効性は確認されなかった（レベルA）。

選択的な抗トロンビ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（特に皮質梗塞*）に有用であり、出血性合併症が少ないとの報告がある^{397),398)}（レベルA）。発症後48時間以内の脳血栓症急性期（ラクナ梗塞を除く）におけるアルガトロバンの有効性および安全性については、オザグレネルナトリウムを対照とした無作為割り付けによる群間比較試験でオザグレネルナトリウムと同等の臨床的効果を示した³⁹⁹⁾。

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について21試験、23,427例を対象にメタアナリシス⁴⁰⁰⁾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（レベルA）。

*アテローム血栓性脳梗塞に相当する。

④脳梗塞および一過性脳虚血発作慢性期

クラス I

1. 非心原性脳梗塞および一過性脳虚血発作の再発予防を目的としたアスピリン81～162mg/日、クロピドグレル75mg/日（75歳以上、もしくは体重50kg未満では50mg/日）、もしくはシロスタゾール200mg/日の投与。

2. 頸動脈内膜剥離術前後における抗血小板療法の継続。
クラス II a

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

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

クラス II b

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

抗血小板薬は脳梗塞の再発を有意に低減する（23%⁷⁵⁾、レベルA）。ただし、そのnumber needed to treat (NNT)は26であった⁴⁰¹⁾。アスピリンの脳梗塞再発予防効果（15%リスク低減）は50～1,500mg/日いずれの用量でも認められるが⁴⁰¹⁾、至適用量は75～150mg/日（32%リスク低減）と考えられており^{75),82)}、本ガイドラインでは

我が国の実情を考慮し、至適用量は81～162mg/日とした（レベルA）。アスピリン（平均273mg/日）により出血性脳卒中の絶対リスクが1万人あたり12イベントに増加するものの、虚血性脳卒中再発の絶対リスクを1万人あたり39イベントまで低減するため⁴⁰²⁾、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回るものと考えられている⁴⁰²⁾（レベルA）。ATTによる2009年の報告によると、アスピリンの重症血管イベントの二次予防効果を心筋梗塞症例で検討した6つのトライアルと脳卒中症例で検討した10のトライアルを合わせてメタ解析した結果、アスピリンは出血性脳卒中を増加させることなく、脳卒中全体を約1/5減少させたという⁵⁾（レベルA）。

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³⁸⁴⁾（レベルA）。

低用量のアスピリン（50mg/日、2分服）およびジピリダモール徐放剤（400mg/日、2分服、保険適用外）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^{403),404)}（レベルA）。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^{405),406)}（レベルA）。ESPRIT試験ではアスピリン（30～325mg/日）の単独療法とジピリダモール徐放剤（400mg/日、保険適用外）との併用療法が比較され併用療法で心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、重篤な出血の複合終了点の発症が絶対値で年間1%低下したと報告された⁴⁰⁸⁾。

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%と10%で、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^{75),82)}（レベルA）。脳梗塞（発症1週間以上、6か月以内）、心筋梗塞、動脈硬化性末梢血管疾患を有する19,185例を対象としたRCTであるCAPRIE試験において、脳梗塞、心筋梗塞、血管死の年間発症率はクロピドグレル単独投与群（75mg/日、1分服）で5.32%、アスピリン単独投与群（325mg/日、1分服）で5.83%であり、クロピドグレル群のアスピリン群に対する相対的リスク低下率は8.7%であった⁴⁰⁸⁾（レベルA）。安全性についてはクロピドグレルではアスピリンより消化管出血が少なかった（0.49% vs. 0.71%, $p = 0.05$ ）が、発疹（6.0% vs. 4.6%、

$p < 0.001$) と下痢 (4.46% vs. 3.36%, $p < 0.001$) は逆に多かった⁴⁰⁹⁾(レベルA)。クロピドグレルとチクロピジンの虚血イベント抑制効果は同等であるが、副作用発現率はチクロピジンがクロピドグレルより約2倍高いことが明らかにされている⁴¹⁰⁾。

シロスタゾール (200mg/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た (プラセボ群に比し41.7%低減⁴¹¹⁾, レベルA)。同薬は層別解析でラクナ梗塞の再発予防に有効であった⁴¹¹⁾(レベルA)。一方、抗血小板薬 (チクロピジン200mg/日またはアスピリン500mg/日未満) により、ラクナ梗塞の再発は低減されなかった (治療群3.4%, 対照群2.9%⁴¹²⁾, レベルA)。我が国の慢性期脳梗塞患者2,757例を対象にシロスタゾール (200mg/日) とアスピリン (81mg/日) の脳卒中発症予防効果を調べるランダム化比較試験において、シロスタゾールの脳卒中発症率と重度の出血発症率はアスピリンのそれらより有意に低かった (レベルA)⁴¹³⁾。

抗血小板薬の併用は出血性合併症発現率を増すことが複数の研究で指摘されており、注意が必要である^{24), 197), 414)}。我が国での観察研究 (BAT研究) によれば頭蓋内出血の発現率は抗血小板薬単独、抗血小板薬併用、抗凝固療法単独、抗凝固療法と抗血小板薬併用でそれぞれ年間、0.3%, 0.6%, 0.6%, 1.0%であった²⁴⁾。

抗血小板薬を併用すると、全身の重篤な出血もしくは頭蓋内出血が増加する、もしくは増加傾向を示すとの前向き研究が複数ある (MATCH, CHARISMA, BAT, PRoFESS) ことから、併用療法は慎重に行うべきであろう^{24), 197), 414), 415)}。少なくとも併用を行う必要がある場合は十分な血圧管理が求められるよう。

MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent TIA or Ischemic Stroke) 試験では3か月以内にTIAまたは脳梗塞を発症し、他の血管危険因子を有する症例を対象にクロピドグレル (75mg/日) とアスピリン (75mg/日) の併用療法とクロピドグレル単剤 (75mg/日) 療法の効果がRCTで比較された結果、両群間で血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、もしくは急性虚血性イベントによる再入院の複合エンドポイントに差異はなかったが、生命を脅かす出血や大出血が併用群で有意に増加した⁴¹⁴⁾。

Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) 試験では虚血性脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患のいずれかの既往があるか、3個以上のアテローム血栓症のリスクを有する症例を対象にクロピドグレル (75mg/日) とアスピリン (75~162mg/日) の

併用療法とアスピリン単剤 (75~162mg/日) 療法の効果がRCTで比較され、両群間で血管イベント (脳卒中、心筋梗塞、血管死) の発症率には差がなかったが、併用群で出血性合併症が増加傾向を示した¹⁹⁷⁾。

アスピリンとジピリダモールの合剤は、ESPRIT試験ではアスピリンより出血性合併症が少ないと報告されたが、虚血性脳卒中発症90日以内の症例を対象にジピリダモールとアスピリンの合剤投与とクロピドグレル投与における再発予防効果をRCTで比較検討したPRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) 試験の結果、脳卒中の再発には両群間で差異がなく、頭蓋内出血はジピリダモールとアスピリン投与群でクロピドグレル投与群より有意に多い結果であった^{407), 415)}。

非心原性脳梗塞2,206例におけるアスピリン (325mg/日) とワルファリン (PT-INR 1.4~2.8) の脳梗塞再発予防効果を調べたRCTでは、両群間に死亡もしくは脳梗塞の再発率 (16.0% vs. 17.8%) に差異はなく、重篤な出血発症率も両群 (1.49%/100人年 vs. 2.22%/100人年) で低かった⁴¹⁶⁾(レベルA)。頭蓋内狭窄病変 (≥50%) による脳梗塞や一過性脳虚血性発作の患者569例を対象にアスピリン (1,300mg/日) とワルファリン (PT-INR 2.0~3.0) 療法の脳梗塞、脳出血および血管死を主要終了点としたRCT研究では主要終了点に差異 (22.1% vs. 21.8%) はなかったが、ワルファリン治療群で大出血例が多かったため (3.2% vs. 8.3%, $p = 0.01$) 本研究は途中で登録を終了した (レベルB)⁴¹⁷⁾。これらの研究からワルファリンは非心原性脳梗塞や頭蓋内狭窄病変例でアスピリンの代用になり得ると考えられるが、出血性合併症への注意が求められる。

狭窄率50%以上 (NASCET狭窄率) すなわち高度ないし中等度の症候性頸動脈狭窄病変に対しては、内科的治療 (抗血小板療法を含む最良の内科的治療) + 頸動脈内膜剥離術と内科的治療単独とを比較すると、前者の方が脳卒中再発予防効果が優れている^{418), 419), 341)~347)}(レベルA)。とりわけ70%以上 (NASCET) 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 (レベルA)。内膜剥離術は最終発作からできるだけ早く、できれば2週間以内に行うことが勧められる (レベルB)⁴²⁰⁾。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、頸動脈内膜剥離術を推奨する根拠は明らかではない。頸動脈内膜剥離術後の抗血小板療法や頸動脈ステント留置術に関するエビデンスは予防の項目を参照。

抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防にワルファリンが使用されるが、十分な科学的根拠はない³⁴¹⁾。

9 心原性脳塞栓症 （一過性脳虚血発作を含む）

クラス I

1. 心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換を伴う心原性脳塞栓症例に対するワルファリン投与。
2. 卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併した心原性脳塞栓症例に対するワルファリン投与。
3. 卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併していない心原性脳塞栓症例に対する抗血小板薬投与。

クラス II b

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

クラス III

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

心原性脳塞栓症は全脳梗塞の25～35%を占めるが、他の病型より再発率が高く、予後不良の傾向があり、再発予防のための抗血栓療法は極めて重要である⁴²¹⁾。

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）のメタ解析による最新の知見によれば、虚血性脳卒中の発症はワルファリンにより66%も減少し、極めて有効である⁴²²⁾。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある⁴²²⁾。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39%劣っていた⁴²²⁾。NVAF患者における虚血性脳卒中のリスクの層別化と抗血栓療法の適応決定にはCHADS₂スコアが用いられるようになった。Cはう

っ血性心不全、Hは高血圧、Aは75歳以上の年齢、Dは糖尿病、S₂は脳卒中またはTIAの頭文字であり、C・H・A・Dはそれぞれ1点、S₂は2点として、それらの合計点をCHADS₂スコアとしている。CHADS₂スコアが0点なら低リスクであり、アスピリンでもよいとしており、1点なら中等度リスクであり、アスピリンでもワルファリン（PT-INR 2.0～3.0）でもよく、2点以上はハイリスクであり、ワルファリン（PT-INR 2.0～3.0）の適応とされている⁴²³⁾。しかしながら、我が国において低リスクのNVAF患者においてアスピリンの脳卒中予防効果を検討したオープンラベルのランダム化比較試験（Japan Atrial Fibrillation and Stroke Trial：JAST）の成績によれば、アスピリンによる脳卒中予防効果はなく、重大な出血性合併症が増加する傾向が認められ、アスピリンの有用性は示されなかった³¹¹⁾。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325mg/日が用いられた²⁹⁷⁾、⁴²⁴⁾が、325mg/日が75～150mg/日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75～150mg/日、我が国の実情を考慮すると81～162mg/日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、PT-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、PT-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PT-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⁴²⁵⁾。

旧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PT-INR 2.2～3.5（目標値2.5、N = 55）のワルファリン療法とPT-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PT-INRの強度によって明らかな差がなかったが、大梗塞はPT-INR 1.6未満で多く、大出血はPT-INR 2.6以上で多かった²⁹⁹⁾。これらを勘案すると、高齢のNVAF患者にはPT-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9)^{344), 416), 426)}。

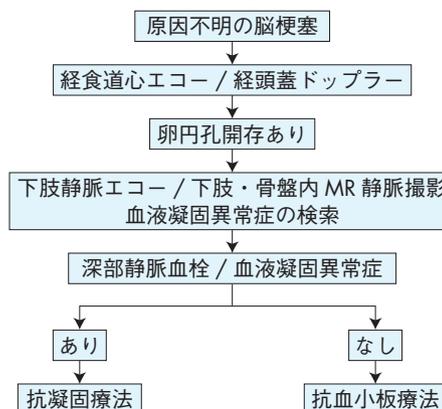
人工弁置換患者ではNVAF患者より強力なワルファリン療法が推奨されており、以前は海外ではPT-INR 3.0~4.0が指標とされていたが、最近では重篤な出血合併症を考慮してPT-INR 2.5~3.5 (目標値3.0) も指標として用いられるようになった。一般に我が国におけるワルファリン療法の出血性リスクは欧米と同等であるが、脳出血の比率が海外に比較して高いことから、本ガイドラインでは人工弁置換術症例におけるPT-INRの管理目標値は2.0~3.0の範囲内に設定している。詳細は本編 III-2. 心臓外科手術 (1) 人工弁置換術、弁形成術の項を参照されたい。適切なワルファリン療法で脳卒中やTIAを生じた人工弁置換患者には、より強力なワルファリン療法に加えて抗血小板薬の併用が必要となる⁴²⁷⁾。

脳梗塞患者に経食道心エコーを施行すると、1/4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

い⁴²⁶⁾。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10)。

PFOを合併した脳梗塞患者にDVTが発見された症例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⁴²⁷⁾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⁴²⁶⁾、コンセンサスは得られていない。また、血液凝固異常症を合併したPFO患者に脳梗塞を生じた場合には奇異性脳塞栓症の可能性が高いため抗凝固療法の適応がある³⁴⁴⁾。

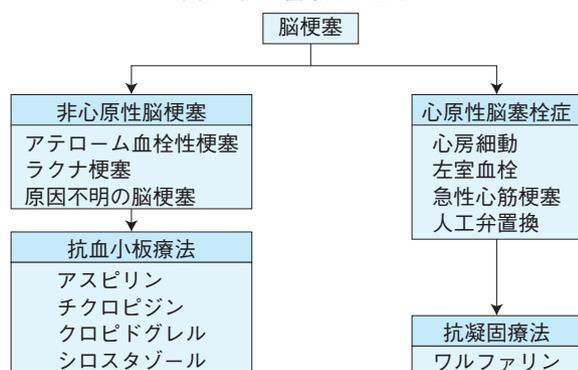
図10 原因不明の脳梗塞の診断と治療



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⁴²⁸⁾。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⁴²⁸⁾。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) を生じた時に大出血になる危険性があることから除外される⁴²⁸⁾。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) で、発症

図9 抗血栓療法の適応



直後の再発リスクが高い心疾患（急性心筋梗塞や心内血栓合併例など）が早期抗凝固療法の適応となる（図11）。

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性合併症を回避するため、低用量（例えば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も行われるようになった⁴²⁹⁾。

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⁴³⁰⁾。また、心原性脳塞栓症の早期抗凝固療法が明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⁴²⁹⁾。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（図11）⁴³¹⁾。

また、アルテプラゼの静脈投与による血栓溶解療法の適応がある場合には血栓溶解療法が優先され、血栓溶解療法を施行した場合には24時間以内の抗凝固療法は

禁忌となる（図11）⁴³²⁾。

10 小児領域

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。現状では、限られた情報と経験に基づき^{433), 434)}、個々の施設で独自の方法が選択されている。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（2003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、二次性赤血球增多症を来し、血液粘稠度が上昇する。これに相対的鉄欠乏性貧血（小球性低色素性貧血）も認められると、血栓症のリスクが高くなる^{435), 436)}。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持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。

- (1) 二次性赤血球增多進行、高粘稠度症候群（鉄欠乏の治療も重要）、
- (2) シャント（大動脈肺動脈短絡）術後、
- (3) グレン術後、
- (4) Fontan型血行動態±fenestration（開窓）^{437) - 440)}、
- (5) 肺動脈の発達状況、
- (6) 年齢などの点において、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

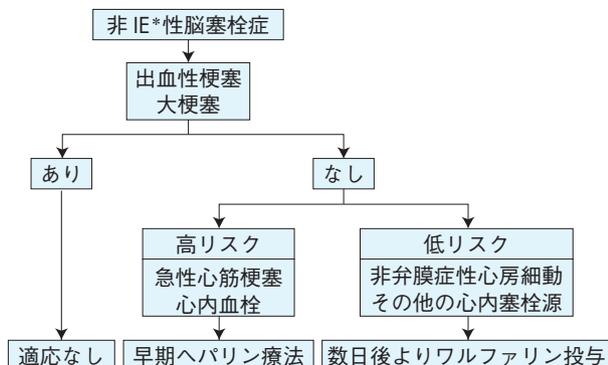
クラス I

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

クラス II a

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、約3か月～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

図11 心原性脳塞栓症における早期抗凝固療法



*IE：感染性心内膜炎

注：rt-PA（アルテプラゼ）静注療法の適応基準を満たす場合には血栓溶解療法が優先され、血栓溶解薬を使用した場合には24時間以内の抗凝固療法は禁止される。

例でのアスピリン投与。

クラス II b

年長児までの大動脈弁人工弁置換術後症例におけるワルファリン投与。

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を投与する。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。

上記人工弁置換術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とする。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。年齢、個々の病態により、周術期から約3か月～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

クラス I

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 II 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。

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動／粗動を来すことがある。種々の疾患の中でも、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、そして成人年齢に達した場合などには一段階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。PT-INR 1.5～2.5を目標とするが、咯血など出血傾向のある時は調整する。心房性不整

脈の有無にかかわらずFontan型手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を継続⁴⁴¹⁾する。Fontan型手術後、心房細動／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がある。心行動態に破綻を来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型手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心行動態も安定している場合などにはまずアスピリンのみ先に開始しておく）もある。ただし対象となる成人の高齢化が進んでいるため、投薬内容の強化と細やかな凝固系血液検査を必要とする。Fontan型手術後でも、成人年齢に達しておらず、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単独、もしくは他の抗血小板薬との併用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十分な説明が必要である。

④Eisenmenger症候群

クラス III

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

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。基本的に予防的抗血栓・抗凝固療法はしない^{442), 443)}。ただし、拡大した肺動脈壁内に血栓がみられることもあるが、抗凝固療法に関する一定の見解はない。

⑤ステント留置、経皮的心房中隔欠損孔閉鎖術

クラス II b

1. 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。
2. 経皮的心房中隔欠損孔閉鎖術前後のアスピリンあるいはクロピドグレルの投与。

カテーテルによる末梢肺動脈狭窄や大動脈縮窄などに対するステント留置では基本的には抗血栓・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。肺動脈のステント留置後は肺血流量や肺動脈圧、

血栓形成性素因の有無などを考慮する。

現在、我が国での経皮的心房中隔欠損孔閉鎖術前後の内服内容の規定は設定されていない。米国ではガイドラインに基づく画一使用はされていないものの、標準的投薬方法は確立されているため、我が国も同様の投薬基準を個々の施設で採用している^{444), 445)}。

成人の場合、アスピリンとクロピドグレルの併用内服が通常行われる。術前1～3日からアスピリン（低用量で、術前2～3日のことが多い）のみ内服開始、閉鎖術施行日夕方から、これにクロピドグレルを加える。初回から75mg錠を1錠（初日のみ300mg、翌日から75mg/日のこともある）とし、期間は3か月間である。一方アスピリンの継続期間は、術後6か月時点において遺残シャントの有無、年齢など個々の状況により継続の有無を判断するが、成人の場合はそのまま継続することが多い。慢性心房細動がありワルファリンを内服している場合はそのまま継続する。小児は、アスピリンのみで術前、術後ともに内服量は3～5mg/kg/日、最大81mgとし、少なくとも6か月は継続し、その後の心エコー検査で遺残シャントがなければ中止とする。

なお、経皮的心房中隔欠損孔閉鎖術に対するクロピドグレルの使用は保険未承認である。

我が国では、アスピリンと、クロピドグレル以外の抗血小板薬の併用も個々の施設基準に基づいて行われている。

⑥川崎病

クラス I

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

クラス II a

1. 高度狭窄病変および閉塞病変のある病変に対するアスピリンとワルファリンの併用。
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。

1993年のAmerican Heart Association（AHA）の治療ガイドライン⁴⁴⁶⁾に対し、我が国での研究の結果、アスピリンの投与量など、我が国において現在推奨される治療法が発表されている⁴⁴⁷⁾。

アスピリンを有熱時30（～50）mg/kg/日3分服、解

熱後5～10mg/kg/日1分服（内服）。肝機能障害がある時はフルビ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か月まで5mg/kg/日1分服（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/日1分服の内服継続。狭窄病変の高度なものおよび閉塞病変のある場合はワルファリンやチクロピジン、ジピリダモールなどの併用を考慮する。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

特別な条件下での配慮が必要であるのは、(1)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）、(2)抜歯時（人工弁使用時など）、(3)妊娠出産時、(4)先天性心疾患での心不全との関連、(5)他の薬剤やワクチンなどとの関連、(6)ウイルスその他による感染症時の抗血小板・抗凝固に関する注意点などである。インフルエンザおよび水痘罹患時には、解熱薬としてのアスピリン使用は避ける（Rye症候群との関係）、また日常内服しているアスピリンについてはどうか、親に説明、教育する必要がある⁴⁴⁸⁾。

11 心血管疾患高リスク症例の一次予防

クラス I

高リスクの脂質異常症におけるイコサペント酸エチル投与の考慮。

クラス II

複数の冠危険因子を持つ高齢者に対するアスピリン投与。

クラス III

若年者に対するアスピリン投与。

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。今後より一層高齢化する社会にあって、動脈硬化性疾患の一次予防は重要な課題である。その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。

近年、我が国ではJELIS研究^{87), 449)}の報告がなされた。JELISでは、総コレステロール250mg/dL以上の高脂血症患者を対象に、抗血小板効果を持つEPA製剤である

イコサペント酸エチルの併用が心血管イベントの総発症率、心血管死亡率、総死亡率、および安全性に与える影響をイコサペント酸エチル投与群（スタチンとイコサペント酸エチル併用）と対照群（スタチンのみ）との間で比較検討している。本研究では一次予防に相当する群も含まれており、サブ解析⁴⁴⁹⁾の結果も報告されている。その結果、一次予防症例で、冠動脈イベントのリスク因子（高脂血症、肥満、高トリグリセリド血症または低HDLコレステロール血症、糖尿病、高血圧の計5因子）について解析されており、リスク因子数が1～5個のいずれの群においても、イコサペント酸エチル投与群は非投与群よりも低い冠動脈イベント発症率を示した。また特に、高トリグリセリド血症（150mg/dL以上）や低HDLコレステロール血症（40mg/dL未満）を呈する群では、これらがともに正常域の群に比し、1.71倍と有意に高い冠動脈イベント発症リスクを示し、かつイコサペント酸エチルは、この53%の有意な冠動脈イベント抑制効果を示した。これらの結果と動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年度版でのステートメントを踏まえ今回の改訂でクラスIとして、高リスクの脂質異常症においては、イコサペント酸エチルの投与を考慮するとした。しかしながら、イコサペント酸エチルには抗血小板効果があるため、頻度は低いものの出血性合併症は発生する可能性がある。このため各々の症例により投与の是非を十分に検討する必要がある。

以前より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されている³⁷⁰⁾。欧米では過去の疫学研究を基に、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、その代表的なものはFramingham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⁴⁵⁰⁾。男女別になっており年齢、LDL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の2002年の一次予防に関するガイドライン⁴⁵¹⁾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⁴⁵²⁾、山形県舟形町研究⁴⁵³⁾、J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial)⁶⁾、Honolulu Heart Program⁴⁵⁴⁾、NIPPON DATA80⁴⁵⁵⁾の結果、また動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年度版を踏まえ、高血圧、脂質異常症、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我が国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、Framinghamスコアを用いて算出した発生率と実際の発生率には大きな差があり、Framinghamスコアを用いると発生率を高く評価し過ぎてしまう問題が発生する⁴⁵⁶⁾。実際に我が国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⁴⁵⁷⁾、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、危険因子なしの群と比較し、冠疾患発症頻度に統計学的有意差が出た群は危険因子を4～5個有する群のみであった。我が国でのその他の研究でも、危険因子数が複数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、我が国では危険因子を1～2個持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回らなくては、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死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など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などの副作用は、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²⁰⁷⁾。

我が国では、NIPPON DATA80⁴⁵⁵⁾により作成された、10-year probability of death due to coronary heart diseaseのチャートが使用可能である。この結果では、男女ともに70歳以上で、随時血糖200mg/dL以上では、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%以上に近い群か、あるいはさらにリスクが高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、我が国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

ーピロリ感染、NSAIDの使用などがあるが、アスピリンによる抗血小板療法ターゲットとなる群も高齢者であり、我が国では50歳以上の70～80%がヘリコバクターピロリに感染しているとされている⁴⁵⁸⁾。このため、現時点でのアスピリン投与によるリスク・ベネフィットの検討は極めて困難である。これについては、オーストラリアから極めて興味深い報告がされている⁴⁵⁹⁾。この検討では過去の疫学調査の結果からモデル化を行い、心血管疾患のない70歳以上に低用量アスピリンを予防的に投与した場合のリスクとベネフィットを計算した結果、Framingham研究での10 year cardiovascular risk 10%以上となるものが大多数を占める70歳以上の高齢者の男女に低用量アスピリンを投与した場合、計算上は冠疾患、脳梗塞の発症とそれらによる死亡は予防されるが、同時に消化管出血、頭蓋内出血の発症とそれらによる死亡は増加し、70歳以上の高齢者に対する低用量アスピリンの予防効果は副作用によりほぼ相殺されることが判明したという。これは実際の投与の結果を示すものではなく疫学モデルでの計算値の比較に過ぎないが、重要な意味を持つと考えられる。我が国でも、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現在進行しており、その1つであるJapanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trialの結果が発表された⁴⁾。欧米では冠動脈疾患の既往と同等のリスクと考えられている糖尿病患者のアスピリンによる一次予防効果が検討されたが、心血管イベントはアスピリン投与群、非投与群では有意な差はみられなかった。また2009年に発表されたAntithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)によるメタ解析においてもアスピリンの一次予防効果は限局的であるとの報告がなされている⁵⁾。そのため今後、冠動脈疾患一次予防目的におけるアスピリン投与はクラスII b以下に分類される可能性もあるが、今回の改訂では高リスク症例におけるアスピリン投与のクラス分類についてはあえてクラスIIにとどめ、Rye症候群との関連が示唆されている若年者に対するアスピリン投与のみクラスIIIとした。現在、動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者に及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究(JPPP)が進行中であるが、今後こうした試験結果(エビデンス)を蓄積し、日本人における適切なガイドラインを作成することが急務である。

IV 補足

1 出血性合併症への対応

クラス I

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

クラス II a

1. 早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合の新鮮凍結血漿や乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤の投与。
是正効果は乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤の方がはるかに優れているが、保険適用外である。
2. 乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤（保険適用外）によって是正されたPT-INRの再上昇を避けるための、乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤とビタミンK併用投与。

クラス II b

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

出血時の対応

我が国で抗血栓療法患者4,000例を登録して行われた観察研究によれば、抗血小板薬単独、抗血小板薬複数、ワルファリン療法およびワルファリンと抗血小板薬の併用における頭蓋内出血の発症率は、それぞれ0.3%/年、0.6%/年、0.6%/年、1.0%/年であった。頭蓋内出血を含む重篤な出血はそれぞれ頭蓋内出血の約2倍を呈した²⁴⁾。頻度は低いものの、抗血栓療法中は一定の頻度で重篤な出血が起こり得ることを認識し、その対応が求められる。

クラスIとして一般の救急処置、ワルファリン療法中のワルファリンの減量/中止、ビタミンK投与、ヘパリン療法中のヘパリン減量/中止およびプロタミンによる中和が勧められている³⁴⁰⁾。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、PT-INRはプラセボ投与群より早く是正される^{460)–462)}。

ワルファリン療法中の急速なPT-INRの是正に、クラスII aとして新鮮凍結血漿や乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体(500~1,000単位)が勧められる^{463)–467)}。

ワルファリン療法中の重篤な出血ではビタミンK、新鮮凍結血漿もしくは乾燥ヒト血液凝固第IX因子製剤の投与が推奨される^{340), 461)–467)}。乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤500単位を静注するとPT-INR(2.0~10以上)は10分以内には是正される^{463)–466)}。乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体の効果を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^{468)–470)}。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PT-INR 2.0以上を示す場合は、血腫が増大しやすいので、適切な血圧管理を行うとともに乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤で早急にPT-INRを是正するべきである⁴⁶⁴⁾。乾燥ヒト血液凝固第IX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、乾燥ヒト血液凝固第IX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⁴⁶⁵⁾。

ワルファリン療法中の急速なPT-INRの是正に、クラスII bとして遺伝子組み換え第VII因子製剤が勧められる^{471)–473)}。遺伝子組み換え第VII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^{474), 475)}。しかし、一方で適応外使用では血栓・塞栓症の発生を懸念する報告があり注意を要する⁴⁷⁶⁾。

2 抜歯や手術時の対応

クラス I

なし

クラス II a

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

クラス II a'

1. 消化管内視鏡による観察時の抗凝固療法や抗血小板療法の継続(エビデンスレベルC)。生検などの低危険手技時もポリペクトミーなどの高危険手技時もワルファリンを中止ないし減量しPT-INRを1.5以下に

調整(エビデンスレベルC)。低危険手技時の抗血小板薬の休薬期間はアスピリンで3日間、チクロピジンで5日間、両者の併用で7日間、高危険手技時の抗血小板薬休薬期間はアスピリンで7日間、チクロピジンで10~14日間(エビデンスレベルC)。血栓症や塞栓症のリスクの高い症例ではヘパリンによる代替療法を考慮。

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

クラス III

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

クラスII aとして、ワルファリンや抗血小板療法継続下での抜歯が勧められる^{340), 477)}。ワルファリンを中止すると約1%の頻度で重篤な血栓塞栓症を発症する^{478), 479)}。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⁴⁸⁰⁾。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^{480), 481)}。抗血小板薬継続下での抜歯の安全性はランダム化比較試験や観察

研究として報告されている^{482) - 488)}。我が国で行われた複数の観察研究によるとPT-INR 3.0以下であればワルファリン療法継続下での抜歯も安全に行えたという^{484) - 487)}。医師や歯科医師を対象としたアンケート調査によれば、抗血栓療法継続下での抜歯を支持する医師や歯科医師は増えてはいるものの（地域によっても差はあるが）、平均約4～6割の医師や歯科医師が支持しているに過ぎない^{489) - 491)}。本学会専門医400名を対象にアンケート調査を行った結果、146名（37%）から回答を得た。脳塞栓症歴がありワルファリンコントロール中の非弁膜症性心房細動患者に抜歯が必要となった際に、抗血栓療法継続下での抜歯を支持したのは51%、塞栓歴のある機械弁患者では66%、頸動脈狭窄に基づく脳梗塞の既往患者における抗血小板薬継続下での抜歯支持は62%であった。抗血栓療法継続下での安全な抜歯の基盤を構築するには、今後とも啓発活動、各学会間の調整、観察研究および医療連携が求められる。

体表の小手術で術後出血への対応が容易な場合は抜歯と同様の対策が望まれる。抗血小板薬療法継続下での白内障の手術時や手術後に出血を合併したとの症例報告もある⁴⁹²⁾が、抗血栓薬を術前に休薬すると血栓症や塞栓症を発症する恐れがあることと、角膜と水晶体には血管がないため通常の白内障手術では出血しないことから、休薬せずに出血の少ない方法で手術の方が安全であるとの意見が強い⁴⁹³⁾。国立病院機構の眼科医師を対象とした2007年のアンケート調査によれば、抗凝固療法や抗血小板薬療法継続下での白内障手術をそれぞれ眼科医師の87%と84%が支持していた⁴⁹⁴⁾。一方、脳卒中診療医師の抗血栓療法継続下での抜歯支持率は十分には高くはないことから⁴⁹¹⁾、眼科医が抗血栓薬継続下での白内障手術を受け入れている状況を他科の医師が十分には認識していないものと推察され、他科の医師への啓発活動が必要である。大手術の場合は、入院の上、ワルファリンを中止しヘパリンを開始する。ヘパリンは活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を対照の1.5～2.5倍に延長するように投与量を調整する。手術の4～6時間前にヘパリンを中止するかプロタミンでヘパリンの効果を中和し、術前にAPTTを確認する。術後は可及的速やかにヘパリンとワルファリンを再開し、PT-INRが治療域に入ったならヘパリンを中止する。抗血小板薬を中止せざるを得ない場合は、各薬剤の血小板への作用の可逆性、臨床経験、および各薬剤の治験結果に基づき、アスピリン、チクロピジン、およびクロピドグレルは7～14日前に、シロスタゾールは3日前に中止する^{495) - 499)}。その間、血栓や塞栓症のリスクの高い症例では脱水の回避、輸液、

ヘパリンの投与を考慮する。

内視鏡による生検や内視鏡下での観血的医学処置時には、日本消化器内視鏡学会よりの指針で抗血栓薬の中止が勧められていることから⁴⁹⁹⁾、内視鏡による観察のみを除いて観血的医学処置を伴う時には、抗血栓薬を中止せざるを得ない場合が多いと推定される。生検などの低危険手技時もポリペクトミーなどの高危険手技時もワルファリンを3～4日間中止ないし減量しPT-INRを1.5以下に調整する。低危険手技時の抗血小板薬の休薬期間はアスピリンで3日間、チクロピジンで5日間、両者の併用で7日間、高危険手技時の抗血小板薬休薬期間はアスピリンで7日間、チクロピジンで10～14日間である。血栓症や塞栓症のリスクの高い症例ではヘパリンによる代替療法を考慮する。

ステント療法後早期に抗血小板薬を中止すると重急性血栓性閉塞を来しやすいため、周術期に抗血小板薬を中止せざるを得ない観血処置はステント療法前に行うか、ステント療法後早期は行わないことが望ましい。ステント療法後早期に抗血小板薬を中止せざるを得ない観血的処置が必要になった場合の抗血小板薬管理に関する研究は十分に行われておらず、その場合、観血的処置施行や抗血小板薬休薬の可否を個々の症例でリスク・ベネフィットの観点から慎重に判断をせざるを得ない。

3 補助循環（IABP, PCPS (ECMO), VAS）装着時の対応

① IABP（大動脈内バルーンパンピング）

IABP挿入後、未分画ヘパリン（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（APTT 60秒前後）に維持するのが望ましい。

② PCPS〔ECMO、経皮的肺補助法（機械的呼吸補助）〕時の対応

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（APTT 50～60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、離脱を図るために流量を2L/分以下にする場合には、抗凝固療法の強化を検討する。

③ VAS（補助人工心臓）時の対応

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) 体外設置型東洋紡製

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。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、初期からワル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。ワルファリン投与量は、初期にはPT-INR 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-INR 3~4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APTTを50秒前後に維持する。なお、ワルファリン投与中、PT-INRが3以下の場合には低分子ヘパリン5~10単位/kg/時の投与を併用しながら、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ルファリンの減量あるいは休薬を行うとともに、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。ビタミンKを投与する場合には、ビタミンK投与後にリバウンドを来たし再度のPT-INRコントロールに難渋することがあるため注意が必要である。出血を伴った場合には、ワルファリン投与を中止し新鮮凍結血漿を投与することに加え、乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤（保険適用外）の使用を考慮する。また、ワルファリン投与中に、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（通常バファリン81mg錠[®]/日あるいはバイアスピリン[®]1錠/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2L/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、ただ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

る可能性が高く、再駆動は困難となる。

2) 拍動流植込み型Thoratec HeartMate[®] XVE

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<60mL/時）されてから抗血小板療法を開始する。通常アスピリン（通常バファリン81mg錠[®]/日あるいはバイアスピリン[®]1錠/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（75mg×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ルファリンによる抗凝固療法を併用する。

3) 無拍動流植込み型

人工弁を有さないロータリーポンプ（軸流ポンプおよび遠心ポンプがある）を用いたシステムである。これらの無拍動流植込み型における抗凝固療法においても、術中はヘパリンが用いられ、術後急性期は、出血がコントロールされてからヘパリン（APTT 50秒前後）あるいは低分子ヘパリンが用いられる。その後ワルファリンに切り替えられる。目標PT-INRはシステムにより異なるが、2.0~3.0あるいは2.5~3.5前後である。

また抗血小板療法として、通常アスピリン（バファリン81mg錠[®]/日あるいはバイアスピリン[®]1錠/日）が用いられる。血小板機能の抑制状況に応じてチクロピジン・クロピドグレル・シロスタズールが用いられる。血小板機能の評価法としては、thromboelastograph (TEG) のplatelet mappingあるいはずり応力下血小板血栓形成能検査などが用いられる。

4 妊娠時の抗血栓療法

クラス I

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

クラス II b

1. リスクファクターを持ち（先天性、後天性の血液異常など）、深部静脈血栓症の既往のある女性が妊娠した場合の妊娠中から低分子ヘパリンまたは中等度に調節した未分画ヘパリンの予防的投与と、産後4~6週間のワルファリン投与。
2. 深部静脈血栓症の既往のあるすべての症例における産前、産後の弾性ストッキングの着用。
3. 長期間のワルファリン療法が必要な患者が妊娠を希望する場合の、ワルファリン療法から用量調節した

ヘパリン療法に変更しての計画的妊娠。あるいは、妊娠反応の頻回検査による妊娠の早期把握による、ワルファリンから用量調節したヘパリン療法への速やかな変更。

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、抗血栓療法を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は不可能である。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説明し、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勧められない。

ワルファリンは米国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⁵⁰¹⁾⁻⁵⁰³⁾（レベルC）。

1) ワルファリンの催奇形性、胎児の出血性合併症

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⁵⁰⁴⁾。催奇形の危険率の高さについては一定していない。

2) 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⁵⁰⁵⁾。

3) 授乳の胎児への影響

授乳中の場合、乳児への悪影響はないといわれている^{506),507)}（レベルC）。

乳汁中にはワルファリンの不活性な代謝物のみが移行するとされる。

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⁵⁰⁸⁾。

1) 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^{509),510)}。

2) 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期中に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⁵¹¹⁾。

3) 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単位の12時間ごとの皮下注が必要と思われる^{512),513)}。

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。

4) 分娩時の対応

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時は、プロタミンを用いてヘパリン作用の中和を行う。

③妊娠時の抗凝固療法についての米国のガイドライン

妊娠中にもかかわらず、弁膜症や深部静脈血栓症などの抗凝固療法が必要な場合について米国において2004年に出された報告によれば、以下のような3つの方法が推奨されている〔第7回アメリカ胸部疾患学会コンセンサス会議（ACCP）⁵⁰⁷⁾〕。

(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時間ごとに、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する。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1.0U/mLになるように用量を設定する。
- (3) 妊娠13週まで未分画ヘパリンまたは、低分子ヘパリンの皮下注射を行い、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、さらに分娩までは未分画ヘパリン、または低分子ヘパリンを投与する。

注1) 我が国においては、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うことは保険診療上認められていない。

注2) 我が国においては、低分子ヘパリンの使用は、限られた保険適用しかなく、エノキサパリンの皮下注射が整形外科手術時の深部静脈血栓症予防に用いられるようになった。

注3) ヘパリン使用時の合併症として、ヘパリン起因性血小板減少症が報告されている。(IV-6「ヘパリン起因性血小板減少症」の項を参照)本症を発症した場合については、ヘパリン投与の継続は困難となる。

上記のACCPガイドラインでみた場合、注に挙げた理由などから、我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

我が国の実態に沿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ので勧められない。できるだけ避けるべきである⁵¹⁴⁾(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勧められる。

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恐れがあるため、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(ヘパリンの自己注射は保険適用外)。

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⁵¹⁵⁾。

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 (Deep Vein Thrombosis : DVT)

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⁵⁰⁷⁾。プロテインCやプロテインSの異常やプロトロンビンの異常を持った症例では少なくとも8倍リスクが高いといわれる⁵¹⁶⁾。

妊娠中に深部静脈血栓症を発症するリスクの高い状態は以下の通り。

- (1) 体内の抗凝固能を持つ因子の先天性の異常(AT欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症など)。
- (2) 過去の妊娠時に深部静脈血栓症を発症したもの。
- (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射とそれに引き続く産後4~6週間のワルファリンによる経口抗凝固療法を行う⁵⁰⁷⁾。本節始めのクラス分類を参照。

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う。症状が安定したならば、ヘパリンの皮下注射を分娩まで続け、産褥4~6週間の間はワルファリンによる経口抗凝固療法を行う。

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B(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、VII、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、VII、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、リコピナントなど）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、治療域でのわず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我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、かつその効果が認識されていた我が国では、PT-INRでしか正確に測ることのできない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を標準として、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は、すなわち、〔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がされておらず、自動測定機器の原理や精度も一定ではなく、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表4に示す。

このように施設ごとに使う試薬、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PT-INR法での抗凝固療法モニタリングは世界中の主流となっており、今後我が国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。

表4 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

6 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り、我が国においても2006年4月にヘパリンの添付文書が改訂され、その旨追加記載されている。HITは、

以前はtype Iとtype IIに分類されていた⁵¹⁷⁾。しかしながら、type Iは、臨床的な意義をほとんど持たないために⁵¹⁸⁾、現在では、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の用語は、type IIを意味するものとして用いられ、免疫学的機序によるヘパリン起因性血小板減少症(immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia)とも記載される。

Nonimmune HIT (type I)は、ヘパリン使用開始後早期(1~3日後)に陰性荷電を持つ大きな分子であるヘパリンの直接的な血小板凝集作用によって起こると推定されている。血小板減少の程度も軽度(10~30%程度の減少)であり、血栓症発症にも関与せず、ヘパリン投与の継続も可能である⁵¹⁸⁾。

一方、immune-mediated HIT (type II)では、ヘパリン投与が、活性化された血小板の α 顆粒から放出された血小板第4因子(PF4)とヘパリンとの複合体に対する抗体(抗PF4/ヘパリン抗体)の産生を誘導し、その一部に強い血小板活性化能を持つもの(HIT抗体)が存在し、この免疫複合体が、血小板レセプターFc γ RIIa依存性に血小板の活性化を引き起こし、マイクロパーティクルの放出を促し、凝固カスケードを活性化する⁵¹⁹⁾。さらに、血管内皮細胞や単球の活性化、組織因子を介した凝固因子の活性化が引き起こされる。トロンビンの過剰産生が生じ、血小板減少、さらには血栓塞栓症を誘発するものとされる。したがって、血小板減少症ではあるが、出血症状はまれで、逆に血栓塞栓症を引き起こす。通常、ヘパリン投与開始後5日から10日の間に発症する。HIT抗体が陰性化するまで100日程度必要なため⁵²⁰⁾、ヘパリン中止後、しばらくしてから発症し得る⁵²¹⁾。また、最近のヘパリン投与によりHIT抗体を保持している患者にヘパリン再投与を行った場合、1日以内に急激に発症し得る⁵²¹⁾。適切な診断、治療を行わなければ発症患者の30%から50%に血栓塞栓症を合併し、血栓症による死亡率は5%程度に及ぶとされる^{215), 522)}。

HITに対する治療として、まず、ヘパリンによって誘導されている免疫応答(HIT抗体の産生)を抑制するために、ヘパリンフラッシュなどを含むすべてのヘパリン投与をただちに中止する。さらに、過剰に誘導されたトロンビン活性の迅速な抑制のために選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバン(我が国における初めてのHIT治療薬として2008年7月に保険承認されている)や、Xa阻害薬であるダナパロイドナトリウム(HITに対して我が国では未承認)による抗凝固療法を、少なくとも血小板数が回復するまで継続することが推奨されている²¹⁶⁾。

血清学的診断として、ヘパリン-PF4複合体を抗原としたELISA法で抗PF4/ヘパリン抗体を測定する方法が、一般的に用いられている(我が国では未承認)。しかしながらELISA法による測定で陽性であってもHITを発症する患者はその一部であるため⁵²³⁾、HITをclinicopathologic syndromeとして認識し、臨床的診断(スコアリング法⁵²⁴⁾などを用いる)と血清学的診断(HIT抗体の検出)を組み合わせ十分に検討しHITを最終診断することが、過剰診断、過小診断を防ぐ上で重要である。より確実な血清学的診断法、すなわち抗PF4/ヘパリン抗体が血小板を強く活性化させる能力を持つかどうかを測定するfunctional assayとして、ヘパリン惹起血小板凝集測定(HIPA)、serotonin release assay(SRA)などが存在するが、実施可能な施設は非常に限られているのが現状である。

我が国におけるHITの実態を把握するために、様々な臨床疫学研究ならびに治験が実施されている。現時点での結果では、我が国におけるHITの発症頻度は、ヘパリン投与が行われる対象疾患によって異なるが、欧米の報告と同等もしくは若干少ない(発症頻度は、0.1~1%程度)と推定される^{525), 526)}。

7 抗血小板療法と消化管合併症

クラス I

アスピリン投与を必要とする高リスク*では、消化管合併症の予防を検討する。

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

循環器疾患に対する抗血小板療法はエビデンスの集積に伴い、より広く行われるようになった。

しかし、抗血小板療法には消化管の潰瘍およびそれに関連する出血といった消化管合併症を引き起こすリスクが内在する。また、このリスクは、消化管潰瘍の既往、抗凝固療法の併用、2剤以上の抗血小板薬の併用、加齢、ステロイド、OTC薬も含む消炎鎮痛薬の併用により増強する。特に、最近では薬剤溶出ステント留置後に抗血小板療法併用を長期間行うことが重要視されるようになり、長期間にわたる抗血小板薬の併用治療が広く行われるようになってきている。

このため、抗血小板療法を行う際にはその効果とリスクに対する理解が非常に重要である。

①アスピリンによる消化管への影響

動脈硬化性疾患は我が国でも主要な死因となり、罹患患者数も増多の一途をたどっている。これらの疾患の治療、予防は臨床上極めて重要である。

抗血小板療法による動脈硬化性疾患の予防効果は既に多くの試験で立証されており、さらにそれらのメタ解析であるAntiplatelet Trialists' Collaboration (ATT)⁸²⁾では、急性冠症候群から安定狭心症まで幅広く効果が確認された。この抗血小板療法で中心となる薬剤がアスピリンである。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75～150mg/日が想定されている。本ガイドラインでもほとんどの疾患でアスピリンが推奨されている。アスピリンは多数のエビデンスによって裏付けられた、現時点では、費用対効果の最も優れた抗血小板薬であり、通常は長期間（生涯）の投与が想定されている。

しかし、アスピリンが広く用いられるようになり、我が国でも低用量アスピリンによると考えられる消化管合併症は増加しているとされている⁵²⁷⁾。我が国でのアスピリン投与によるリスクは、Sakamotoら⁵²⁸⁾の報告では、全国14施設の病院に消化性潰瘍あるいは出血性胃炎による吐血あるいは黒色便で入院した患者をケースとして、居住地、性、年齢を一致させた住民コントロールを1:2の割合でマッチングさせた結果、アスピリンによるリスクは5.5倍とされている。これは海外からの報告と比しやや高いリスクを示しており⁵²⁹⁾、我が国ではアスピリンによる消化管合併症のリスクが高い可能性を示唆している。

また、低用量アスピリンによる消化管出血は、年齢を重ねるにつれ増加すると報告されて⁵³⁰⁾おり、アスピリン治療のターゲットとなる層も高齢であることから、アスピリンを安全に投与していくためには、消化管合併症の監視とその対策が重要であると考えられる。

②アスピリンとその他の抗血小板薬、抗凝固薬の併用による消化管への影響

急性冠症候群の初期治療などではしばしば、抗血小板薬と抗凝固療法が併用されるが、観察研究、複数のRCTいずれでも消化管合併症が増加することが報告されている。これらのメタ解析の結果⁵³¹⁾では、重大な出血事象がアスピリンとヘパリンの併用により50%増加することが明らかにされている。また、ワルファリンについてもメタ解析の結果が報告されているが⁵³²⁾、アスピリンとワルファリンの併用67例につき1例に重大な

頭蓋外（主として消化管）出血が出現するとされている。地域住民の観察研究によるHallasらの報告⁵²⁹⁾では、アスピリンの単独投与での消化管出血リスクは1.8倍であるが、アスピリンとワルファリンの併用では5.3倍、アスピリンとクロピドグレルの併用では7.4倍としている。我が国でのデータは少ないが、いずれにしても併用により出血リスクが増強すると考えられ、このような症例では消化管合併症の高リスクとして認識される必要がある。

最近では薬剤溶出性ステント使用の増加に伴い、抗血小板療法2剤併用と、ワルファリンによる抗凝固療法に加えて行われることも多くみられるようになってきている。

2008年に米国では複数の学会共同でのステートメント⁵³³⁾が発表された。このステートメントでは、アスピリンとチエノピリジン誘導体の併用による抗血小板療法と抗凝固療法の併用に際しては、出血リスク軽減を目的に抗凝固療法の強度を単独療法の際より低いPT-INRに設定することが推奨されている。我が国では欧米より低いPT-INRを目標としてワルファリン治療を行っている場合が多いが、これをさらに下げるべきかに関しては全く不明である。

③ヘリコバクターピロリ感染の合併とアスピリン

最近のメタ解析では、消化性潰瘍の主要な病因として、ヘリコバクターピロリ感染とNSAID（低用量アスピリンを含む）が重要であることが明らかにされている⁵³⁴⁾。この報告では、成人のNSAID服用者における消化性潰瘍の罹患率あるいは潰瘍出血患者におけるヘリコバクターピロリ感染陽性率およびNSAID使用に関する臨床研究の解析を行い、その結果、ヘリコバクターピロリ陽性であるNSAID投与症例では、ヘリコバクターピロリ陰性のNSAID非投与例と比し、潰瘍発生のリスクが61.1倍となるとしている。また潰瘍からの出血のリスクはヘリコバクターピロリにより1.79倍、NSAIDにより4.85倍、両因子により6.13倍増加することより、両者の間に共同的な相互作用が存在すると考えられている。2007年に発表された「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン 第2版」⁵³⁵⁾では、消化管出血の既往のある例に対し、アスピリン投与を行う際には、除菌後にPPIの投与により再発予防を図ることが妥当であるとされている。

④薬物療法による予防

我が国の「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン」⁵³⁵⁾では「NSAID潰瘍（低用量アスピリンも含む）の予防にプロスタグランディン（PG）製剤、プロトンポンプ

阻害薬（PPI）、高用量H₂受容体拮抗薬を使用する」とされているが、現在、NSAIDの長期服用による胃・十二指腸潰瘍に対して適応を有する抗潰瘍薬はPG製剤のミソプロストールのみである。米国のステートメント⁵³⁴⁾では、前述のような高リスク症例について予防的にPPIを投与することが強く推奨されているが、我が国では、予防的なPPI投与には保険適用はない。

循環器疾患では消化管合併症が起こっても、抗血小板療法中断に高いリスクがあり中止をためられる場合も多い。PPIはアスピリンの継続投与下においてもPG製剤と同等以上の有効性の報告があり、アスピリン継続投与を必要とする慢性期の胃潰瘍患者に対する治療薬として期待されている。最近、二重盲検ランダム化比較試験が行われ、急性期の消化性潰瘍出血時に関するPPI投与下でのアスピリン継続に関する報告がなされている。低用量アスピリン投与中の心血管疾患患者の活動性の上部消化管出血時に、止血後PPIを併用しながらアスピリン投与を継続したところ、アスピリンを中止した場合（プラセボ群）に比べ再出血リスクは高くなるものの、総死亡は有意に減少したとされている⁵³⁶⁾。

我が国でのエビデンスはまだ十分ではなく、抗血小板薬による消化管障害の予防や再発の防止をどのような症例を対象に行うべきか、またその費用対効果の問題について今後の検討が必要である。

⑤クロピドグレルとPPI併用に伴う問題点

薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent：DES）は冠動脈形成術後の新生内膜の過剰な肥厚を抑制するために、薬剤（シロリムス、パクリタキセルなど）を溶出するよう設計されており、再狭窄予防には非常に有用ではあるが、ステントの内皮化抑制に伴いステント血栓症のリスクがbare metal stent（BMS）と比べより晩期まで続き、長期間のアスピリンとチエノピリジン系薬（パナルジンあるいはクロピドグレル）の併用が必要である。米国で複数の学会（American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians）が合同で発表した勧告¹⁷⁵⁾では、アスピリンとチエノピリジン系薬（クロピドグレル）の併用は少なくともDES留置後12か月は継続すべきとしている。ところが前述のように、アスピリンとクロピドグレルの併用は、消化管出血のリスクが非常に高くなる。このため、抗血小板薬2剤併用（アスピリンとクロピドグレル併用）群

では積極的なPPIの併用が推奨されている⁵³³⁾。しかし、この併用には思わぬ問題点が指摘された。

クロピドグレルそのものに抗血小板効果はなく、生体内で代謝され初めて、その代謝産物が抗血小板効果を示す。クロピドグレルの肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種は、主にCYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6であるが、そのうちCYP2C19*2 genotypeを持つ群ではクロピドグレルのADP惹起血小板凝集の抑制効果が正常群と比し、減弱していることが報告された⁵³⁷⁾。当初は、「クロピドグレル抵抗性」の一部として認識されたが、その後、CYP2C19を阻害するオメプラゾールをクロピドグレルと併用すると、ADP受容体である血小板P2Y₁₂の抑制効果が減弱することが報告された^{538)–542)}。2008年以降には、クロピドグレルとPPI併用の臨床的効果を検討する報告が出始めた（表5）。2008年には、クロピドグレルとPPIの併用が、心血管イベントを増加させ予後に悪影響を与えるとの報告が多くみられたが、2009年以降は、併用による予後への悪影響については否定的なデータが多く報告されている。二重盲検ランダム無作為化試験の結果はただ1つCOGENT試験⁵⁴³⁾のみで、この試験では心血管死、非致死性心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、虚血性脳卒中の複合エンドポイントが設定されているが、ハザード比は1.02（95%信頼区間 0.70～1.51）であり、PPI（オメプラゾール）併用はこれらの心血管イベントを増加させていないことが確認された。

2009年11月17日には米国FDAから、クロピドグレルとPPI（オメプラゾール）併用によりクロピドグレルの抗血小板効果が減弱するとの警告がなされた⁵⁴⁴⁾。

現時点でのエビデンスでは、クロピドグレルとPPI（オメプラゾール）併用では*ex vivo*で評価された抗血小板効果を減弱すると考えられる。しかし、その抗血小板効果減弱作用が、心血管イベント増加にまで関与するかについては否定的なデータが集まりつつあるが、まだエビデンスは十分ではないと思われる。

前述のCOGENT試験では、PPI（オメプラゾール）併用で消化管出血は明らかに減少し、ハザード比0.55（95%信頼区間 0.36～0.85, *P* = 0.007）であった。アスピリンとクロピドグレル併用は消化管出血リスクを増強させる。このような消化管障害高リスク症例では、PPI投与を検討せざるを得ない場合も多い。クロピドグレル併用での各PPI投与群間の、予後への影響も検討されているが、いずれのPPIも悪影響があるとする報告^{545)–547)}、いずれも影響はないとの報告⁵⁴²⁾があり、一定の見解はない。現時点では、症例ごとの血栓形成リスク、消化管

表5 クロピドグレルとPPI併用の影響

報告者（年） 研究方法	対象	エンドポイント	対象数
クロピドグレルとPPI併用は予後に悪影響あり			
Pezallaら（2008） ⁵⁴⁸⁾ Retrospective Cohort	> 65歳	MI（1年）	No PPI：4800 Low PPI：712 High PPI：？
Juurlinkら（2009） ⁵⁴⁵⁾ Nested case-control	MI退院後 (> 65歳)	死亡/MI再入院	Case：734（PPI：194） Control：2057（PPI：424）
Dunnら（2008） ⁵⁴⁹⁾ RCTのRetrospective Cohort	PCI	死亡/MI/脳卒中	PPI：366 No PPI：1750
Hoら（2009） ⁵⁴⁶⁾ Retrospective Cohort	MI/U-AP 退院後	死亡/MI/u-AP	PPI：5244 No PPI：2961
Stanekら（2009） ⁵⁴⁷⁾ Retrospective Cohort	Stent留置後	MI/u-AP/TIA/ 血行再建/心血管死	PPI：6828 No PPI：9862
クロピドグレルとPPI併用は予後に悪影響なし			
Ramirezら（2009） ⁵⁵⁰⁾ Retrospective Cohort	PCI	MI/死亡/CABG/repeat PCI	PPI：397 No PPI：138
O'Donoghueら（2009） ⁵⁴²⁾ RCTのRetrospective Cohort	PCIを行うACS	MI/脳卒中/心血管死	PPI：2257 No PPI：4538
Simonら（2009） ⁵⁵¹⁾ Cohort	AMI	MI/脳卒中/死亡	PPI：1606 No PPI：602
Colletら（2009） ⁵⁵²⁾ Cohort	MI	MI/心血管死/ 緊急血行再建	PPI：83 No PPI：176
Bhattら（2009） ⁵⁴³⁾ Randomized, double-blind, placebo-controlled	PCIを行うACS	MI/脳卒中/CABG/PCI/ 心血管死	PPI:1801 Placebo:1826

障害リスクを慎重に検討し方針を決定していく必要があると思われる。

V 主な抗凝固・抗血小板薬の用法・用量

我が国で使用可能な主な抗凝固・抗血小板薬の薬剤名、用量を左右見開きで示した。
保険適応、剤形、商品名、添付文書より抜粋した用法・

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，輸血およ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・術後の血栓塞栓症など）の治療および予防	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/5mL
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など）の治療および予防	錠：0.5mg，1mg，5mg
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（バージャー病・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ビンⅢ欠乏患者，あるいはアンチトロンビンⅢ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），ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における血栓症の発症抑制	注：10mg/20mL，10mg/2mL HITⅡ型の治療薬として効能追加承認された薬剤ノバスタン [®] ならびにスロンノン [®] は10mg/2mLであり，HITに対して保険適用のない後発品（10mg/20mL）と比べて，濃度が10倍異なることに注意が必要
フォンダパリヌクスナトリウム	静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い，次の患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 ・下肢整形外科手術施行患者 ・腹部手術施行患者	注：1.5mg/0.3mL，2.5mg/0.5mL

商 品 名	用 量・用 法 (添付文書より)
ノボ・ヘパリン ヘパカリン カプロシン	<p>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方法によって投与されるが、それらは症例または適応領域、目的によって決定される。</p> <p>通常、本剤投与後、全血凝固時間 (Lee-White法) また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1.5～2.5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。</p> <p>その他、体外循環時 (血液透析・人工心肺)、輸血およ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プロタミン硫酸塩を用いる。</p>
フラグミン ローヘパ クリバリン ローモリン	<ol style="list-style-type: none"> 血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析) 本剤を直接または生理食塩液により希釈して投与する。 (1) 出血性病変また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) 出血性病変また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。 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。
ワルファリン (ワーファリン) アレファリン	<p>血液凝固能検査 (プロトロンビン時間およびトロンボテスト) などに基づき投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する。投与量や投与回数の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。プロトロンビン時間およびトロンボテストの測定値は、活性 (%) 以外の表示方法として、一般的にPT-INR (International Normalized Ratio: 国際標準比) が用いられている。PT-INRを用いる場合、本ガイドラインをはじめ国内外の学会のガイドラインなど、最新の情報を参考にし、年齢、疾患および併用薬などを勘案して治療域を決定することが望ましい。ワルファリンに対する感受性は個体差が大きく、出血リスクの高い患者が存在するため、リスクとベネフィットのバランスを考慮して初回投与量を慎重に決定する。なお、初回投与量は、高用量での出血リスク、年齢、疾患および併用薬などを勘案し、できる限り少量とすることが望ましい。またワルファリンに対する感受性は同一個人内でも変化することがあるので、モニタリングを適宜行い、PT-INR値が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 (2010年追記分より抜粋)。</p>
ノバスタンHJ スロンノンHI	<ol style="list-style-type: none"> 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、初期2日間は1日6管 (アルガトロバンとして60mg) 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10mg) 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。 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、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10mg) 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。 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者 アンチトロンビンⅢ低下を伴う患者 (アンチトロンビンⅢ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10mg) 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25mg) 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など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5～40mg) を目安とする。 ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型における血栓症の発症抑制 本剤を適量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として0.7μg/kg/分より点滴静注を開始し持続投与する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。
アリクストラ	<p>通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして2.5mgを1日1回皮下投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて1.5mg1日1回に減量する。</p>

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インターベンション（PCI）施行後における血栓・塞栓形成の抑制	錠：81mg, 100mg, 250mg, 330mg 坐剤：100mg, 200mg, 500mg, 750mg アスピリン末腸溶顆粒（50%）
チクロピジン塩酸塩	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：100mg 細粒（10%）
硫酸クロピドグレル	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適応される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）	錠：25mg, 75mg
シロスタゾール	慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛および冷感など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：50mg, 100mg
トラピジル	狭心症	錠：100mg
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、ワル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：12.5mg, 25mg, 100mg 注：10mg/2mL 散（12.5%） 徐放剤カプセル：150mg
ジラゼブ塩酸塩水和物	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：50mg, 100mg 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：20mg, 40mg
イコサペント酸エチル	閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善、高脂血症	軟カプセル：300mg, 600mg, 900mg/包

商 品 名	用 量・用 法 (添付文書より)
バファリン81mg錠 バイアスピリン	通常、成人にはアスピリンとして75～150mg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200～300mg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300～600mg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200～300mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。なお、1日200mg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300mg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。
ブラビックス	<ol style="list-style-type: none"> 1. 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして50mgを1日1回経口投与する。 2. 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適応される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）の場合、通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75mgを経口投与する。
プレタール	通常、成人には、1回100mg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100mgを1日3回経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。
ペルサンチン 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25mg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300～400mg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300mg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回ジラゼブ塩酸塩水和物として50mgを1日3回経口投与する。 腎疾患に用いる場合には1回ジラゼブ塩酸塩水和物として100mgを1日3回経口投与する。年齢およ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80mg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80mg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。
エバデール エバデールS ソルミラン	<ol style="list-style-type: none"> 1. 閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善 通常、成人1回600mg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。 2. 高脂血症 通常、成人1回600mg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900mg、1日3回まで増量できる。

薬 剤 名	保 険 適 応	剤 形
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 μ g
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 μ g, 500 μ g
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 μ g/1mL, 10 μ g/2mL
ベラプロストナトリウム	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善、原発性肺高血圧症	錠：20 μ g
サルボグレラート塩酸塩	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善	錠：50mg, 100mg 細粒（10%）
バトロキソビン	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ならびに自覚症状の改善	注：10バトロキソビン単位/1mL

商 品 名	用 量・用 法 (添付文書より)
オパルモン プロレナール	<ol style="list-style-type: none"> 1. 閉塞性血栓性血管炎に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善 通常成人に、リマプロストとして1日30μgを3回に分けて経口投与する。 2. 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15μg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"> 1. 動脈内投与 (1) 成人1日量アルプロスタジルとして10~15μg (およそ0.1~0.15ng/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0.05~0.2ng/kg/分の間で適宜増減する。 2. 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40~60μg) を輸液500mLに溶解し、2時間かけて点滴静注する (5~10ng/kg/分)。 なお、投与速度は体重1kg2時間あたり1.2μgを超えないこと。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50~100ng/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"> 1. 慢性動脈閉塞症 (バージャー病、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5~10μgをそのまままたは輸液に混和して緩徐に静注、または点滴静注する。なお、症状により適宜増減する。 2. 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5ng/kg/分として持続静注し、その後は症状に応じて適宜増減して有効最小量とする。 3. 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5μgを生理食塩液で10mL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"> 1. 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善 通常、成人には、ベラプロストナトリウムとして1日120μgを3回に分けて食後に経口投与する。 2. 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60μg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180μgとする。
アンプラーグ	サルボグレラート塩酸塩として、通常、成人1回100mg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。
デフィブラーゼ	<p>通常、成人1日1回バトロキソピンとして10バトロキソピン単位 (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、以下の場合は初回量を20BUとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 治療前の血中フィブリノゲン濃度が400mg/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: 1308-1313.
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 [JMIC-M]). *Am J Cardiol* 2003; 92: 789-793.
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. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al., for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-2141.
5. Antithrombotic trialists' (ATT) collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
6. 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: 1087-1095.
7. Goto S. Cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis: what can be learned from registries? *Thromb Haemost* 2008; 100: 611-613.
8. Worth RM, Kato H, Rhoads GG, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: mortality. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 481-490.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
10. Goto S, Ikeda Y, Saldivar E, et al. Distinct mechanisms of platelet aggregation as a consequence of different shearing flow conditions. *J Clin Invest* 1998; 101: 479-486.
11. Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM. Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell* 1998; 94: 657-666.
12. Savage B, Saldivar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell* 1996; 84: 289-297.
13. Ni H. Unveiling the new face of fibronectin in thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 940-942.
14. Ikeda Y, Handa M, Kawano K, et al. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *J Clin Invest* 1991; 87: 1234-1240.
15. Goto S, Salomon DR, Ikeda Y, et al. Characterization of the unique mechanism mediating the shear-dependent binding of soluble von Willebrand factor to platelets. *J Biol Chem* 1995; 270:23352-23361.
16. Goto S, Tamura N, Li M, et al. Different effects of various anti-GPIIb-IIIa agents on shear-induced platelet activation and expression of procoagulant activity. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2022-2030.
17. Hagihara M, Higuchi A, Tamura N, et al. Platelets, after exposure to a high shear stress, induce IL-10-producing, mature dendritic cells in vitro. *J Immunol* 2004; 172: 5297-5303.
18. Hoshiba Y, Hatakeyama K, Tanabe T, et al. Co-localization of von Willebrand factor with platelet thrombi, tissue factor and platelets with fibrin, and consistent presence of inflammatory cells in coronary thrombi obtained by an aspiration device from patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 114-120.
19. Goto S, Yamaguchi T, Ikeda Y, et al. Phase II trial of the novel antiplatelet agent, SCH 530348, in Japanese patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes (NSTE ACS). *Eur Heart J* 2008; 29 (Suppl): abstract P4767, 4829.
20. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, et al. TRA-PCI Investigators. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009; 373: 919-928.
21. Wang TY, Xiao L, Alexander KP, et al. Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction patients with in-hospital bleeding. *Circulation* 2008; 118: 2139-2145.
22. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007; 116: 2793-2801.
23. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004; 292: 2096-2104.
24. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al., for Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008; 39: 1740-1745.

25. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, et al. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J* 2006; 151: 786 e781-710.
26. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Jama* 2006; 295: 180-189.
27. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *Jama* 2007; 297: 1197-1206.
28. Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, et al. Prevalence, awareness and treatment of cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis in Japan. *Circ J* 2007; 71: 995-1003.
29. Friedman PA, Rosenberg RD, Hauschka PV, et al. A spectrum of partially carboxylated prothrombins in the plasmas of coumarin-treated patients. *Biochim Biophys Acta* 1977; 494: 271-276.
30. Malhotra OP, Nesheim ME, Mann KG. The kinetics of activation of normal and gamma-carboxyglutamic acid-deficient prothrombins. *J Biol Chem* 1985; 260: 279-287.
31. Takahashi H, Kashima T, Nomizo Y, et al. Metabolism of warfarin enantiomers in Japanese patients with heart disease having different CYP2C9 and CYP2C19 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 519-528.
32. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Perna PD, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105: 645-649.
33. Rieder, Reiner AP, BF Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-2293.
34. Nakai K, Tsuboi J, Okabayashi H, et al. Ethnic differences in the VKORC1 gene polymorphism and an association with warfarin dosage requirements in patients with cardiovascular surgery. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 713-719.
35. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Couma-Gen Investigators. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007; 116: 2563-2570.
36. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360: 753-764.
37. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenetics* 2006; 16: 101-110.
38. Goto S, Bhatt DL, Rother J, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008; 156: 855-863, 863 e852.
39. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250-257.
40. Rosenberg RD, Lam L. Correlation between structure and function of heparin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 1218-1222.
41. Lam LH, Silbert JE, Rosenberg RD. The separation of active and inactive forms of heparin. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 69: 570-577.
42. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, et al. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976; 9: 575-583.
43. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 2994-3018.
44. Ofosu FA, Sie P, Modi GJ, et al. The inhibition of thrombin-dependent positive-feedback reactions is critical to the ex-pression of the anticoagulant effect of heparin. *Biochem J* 1987; 243: 579-588.
45. 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: 143-150.
46. Beguin S, Lindhout T, Hemker HC. The mode of action of heparin in plasma. *Thromb Haemost* 1988; 60: 457-462.
47. Lindahl U, Thunberg L, Backstrom G, et al. Extension and structural variability of the antithrombin-binding sequence in heparin. *J Biol Chem* 1984; 259: 12368-12376.
48. 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: 725-732.
49. Oosta GM, Gardner WT, Beeler DL, et al. Multiple functional domains of the heparin molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 829-833.
50. 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: 14708-14717.
51. 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: 1691-1698.
52. Gurbel PA, Serebruany VL. Oral platelet IIb/IIIa inhibitors: from attractive theory to clinical failures. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 10: 217-220.
53. Mazzucato M, Pradella P, Cozzi MR, et al. Sequential cytoplasmic calcium signals in a 2-stage platelet activation process induced by the glycoprotein Ibalph mechanoreceptor. *Blood* 2002; 100: 2793-2800.
54. Goto S, Ikeda Y, Murata M, et al. Epinephrine augments von Willebrand factor-dependent shear-induced platelet aggregation. *Circulation* 1992; 86: 1859-1863.

55. Goto S, Tamura N, Eto K, et al. Functional significance of adenosine 5'-diphosphate receptor (P2Y (12)) in platelet activation initiated by binding of von Willebrand factor to platelet GP Iba1 induced by conditions of high shear rate. *Circulation* 2002; 105: 2531-2536.
56. Goto S, Tamura N, Ishida H, et al. Dependence of platelet thrombus stability on sustained glycoprotein IIb/IIIa activation through adenosine 5'-diphosphate receptor stimulation and cyclic calcium signaling. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 155-162.
57. Kamae T, Shiraga M, Kashiwagi H, et al. Critical role of ADP interaction with P2Y12 receptor in the maintenance of alpha (IIb) beta3 activation: association with Rap1B activation. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 1379-1387.
58. Shiraga M, Miyata S, Kato H, et al. Impaired platelet function in a patient with P2Y12 deficiency caused by a mutation in the translation initiation codon. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2315-2323.
59. Miyazaki Y, Nomura S, Miyake T, et al. High shear stress can initiate both platelet aggregation and shedding of procoagulant containing microparticles. *Blood* 1996; 88: 3456-3464.
60. Tamura N, Kitajima I, Kawamura Y, et al. Important regulatory role of activated platelet-derived procoagulant activity in the propagation of thrombi formed under arterial blood flow conditions. *Circ J* 2009; 73: 540-548.
61. Yamashita A, Furukoji E, Marutsuka K, et al. Increased vascular wall thrombogenicity combined with reduced blood flow promotes occlusive thrombus formation in rabbit femoral artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:2420-2424.
62. Goto S. Propagation of arterial thrombi: local and remote contributory factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2207-2208.
63. Yamashita A, Sumi T, Goto S, et al. Detection of von Willebrand factor and tissue factor in platelets-fibrin rich coronary thrombi in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 97: 26-28.
64. Goto S, Tamura N, Handa S, et al. Involvement of glycoprotein VI in platelet thrombus formation on both collagen and von Willebrand factor surfaces under flow conditions. *Circulation* 2002; 106: 266-272.
65. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407: 258-264.
66. Sambrano GR, Weiss EJ, Zheng YW, et al. Role of thrombin signalling in platelets in haemostasis and thrombosis. *Nature* 2001; 413: 74-78.
67. Nesbitt WS, Giuliano S, Kulkarni S, et al. Intercellular calcium communication regulates platelet aggregation and thrombus growth. *J Cell Biol* 2003; 160: 1151-1161.
68. Collier BS, Shattil SJ. The GP IIb/IIIa (integrin alphaIIb beta3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. *Blood* 2008; 112: 3011-3025.
69. Niiya K, Hodson E, Bader R, et al. Increased surface expression of the membrane glycoprotein IIb/IIIa complex induced by platelet activation. Relationship to the binding of fibrinogen and platelet aggregation. *Blood* 1987; 70: 475-483.
70. Goto S, Sakai H, Goto M, et al. Enhanced shear-induced platelet aggregation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 608-613.
71. Tamura N, Yoshida M, Ichikawa N, et al. Shear-induced von Willebrand factor-mediated platelet surface translocation of the CD40 ligand. *Thromb Res* 2002; 108: 311-315.
72. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104-1111.
73. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-2383.
74. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; 409: 202-207.
75. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
76. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 494-502.
77. Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudera T, et al. A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 40-49.
78. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-2247.
79. Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev* 2003; 35: 99-106.
80. Jinnai T, Horiuchi H, Makiyama T, et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the antiplatelet effect of clopidogrel in an actual clinical setting in Japan. *Circ J* 2009; 73: 1498-1503. Epub 2009 Jun 17.
81. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
82. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
83. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. 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: 1650-1655.
84. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A

- prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-965.
85. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195-198.
 86. Shinohara Y, Gotoh F, Tohgi H, et al. Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients: subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 63-70.
 87. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al., for the Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-1098.
 88. Bonow RO, Carabello B, Kanu C et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114: e84-231.
 89. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, et al. Valvular and Structural Heart Disease. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 8th Ed: ACCP Guideline CHEST 2008; 133: suppl 593S-629S.
 90. 青崎正彦, 木全心一. 心臓. A 心疾患, ワルファリン, 第二版. *メディカル・ジャーナル* 1998: 137-186.
 91. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J* 1962; 24: 349-357.
 92. Abernathy WS, Willis PW, III. Thromboembolic complications of rheumatic heart disease. *Cardiovascular Clinics*. Philadelphia: FA Davis 1973: 131-175.
 93. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, et al. The course of mitral stenosis without surgery: ten-and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med* 1960; 52: 741-749.
 94. Beppu S, Park Y-D, Sakakibara H. Clinical features of intracardiac thrombosis based on echocardiographic observation. *Jpn Circ J* 1984; 48: 78-82.
 95. 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. *東医大誌* 1987; 57: 1706-1713.
 96. Deverall PB, Olley PM, Smith DR, et al. Incidence of systemic embolism before and after mitral Valvotomy. *Thorax* 1968; 23: 530-536.
 97. Daley R, Mattingly TW, Holt CL, et al. Systemic arterial embolism in rheumatic heart disease. *Am Heart J* 1951; 42: 566-581.
 98. Casella L, Abelmann WH, Ellis LB. Patients with mitral stenosis and systemic emboli. Hemodynamic and clinical observations. *Arch Intern Med* 1964; 114: 773-781.
 99. Fleming HA, Bailey SM. Mitral valve disease, systemic embolism and anticoagulants. *Postgrad Med J* 1971; 47: 599-604.
 100. Levine HJ. Which atrial fibrillation patients should be on chronic anticoagulation? *Cardiovasc Med* 1981; 6: 483-487.
 101. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964; 5392: 1209-1212.
 102. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, et al. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J* 1970; 32: 26-34.
 103. 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: 410-415.
 104. Coswami KC, Yadav R, Rao MB, et al. Clinical and echocardiographic predictors of left atrial clot and spontaneous echo contrast in patients with severe rheumatic mitral stenosis; a prospective study in 200 patients by transesophageal echocardiography. *Int J Cardiol* 2000; 73: 273-279.
 105. Carter AB. Prognosis of cerebral embolism. *Lancet* 1965; 2: 514-519.
 106. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, et al. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 885-889.
 107. Gohlke-Barwolf C, Kremer R. Prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Acta Cardiol* 1996; 51: 129-142.
 108. 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: 124-128.
 109. Nakano K, Koyanagi H, Hashimoto A, et al. Twelve years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 697-702, discussion-3.
 110. Hart RG, Easton JD. Mitral valve prolapsed and cerebral infarction. *Stroke* 1982; 13: 429-430.
 111. Korn D, DeSanctis RW, Sell S. Massive calcification of the mitral annulus. A clinicopathological study of fourteen cases. *N Engl J Med* 1962; 267: 900-909.
 112. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, et al. Calcification of the mitral annulus: Etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am J Med* 1979; 66: 967-977.
 113. Becker RC. Anticoagulation and the heart. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12: 41-52.
 114. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992; 327: 374-379.
 115. Adams PC, Cohen M, Chesebro JH, et al. Thrombosis and embolism from cardiac chambers and infected valves. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8 (6 Suppl B): 76B-87B.
 116. Brenner B, Blumenfeld Z, Markiewicz W, et al. Cardiac

- involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 931-936.
117. Galve E, Ordi J, Barquinero J, et al. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116: 293-298.
 118. Neshet G, Ilany J, Rosenmann D, et al. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 27-35.
 119. 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: 81-86.
 120. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
 121. Al-Ahmad AM, Daudelin DH, Salem DN. Antithrombotic therapy for valve disease: native and prosthetic valves. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 56-60.
 122. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e1-e148.
 123. Tokunaga S, Tominaga R. Current status of the mechanical valve and bioprosthesis in Japan. *J Artif Organs* 2008; 11: 53-59.
 124. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, et al. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *N Engl J Med* 1991; 324: 573-579.
 125. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, et al. 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: 1289-1296.
 126. Cobanoglu A, Fessler CL, Guvendik L, et al. Aortic valve replacement with the Starr-Edwards prosthesis: a comparison of the first and second decades of follow-up. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 248-252.
 127. 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: 124-128.
 128. Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, et al. Anticoagulant therapy in Japanese patients with mechanical mitral valves. *Circ J* 2002; 66: 668-670.
 129. 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: 83-87.
 130. 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血薬療法—多施設プロスペクティブ調査からの検討—. *胸部外科* 1999; 52: 1001-1004.
 131. Tominaga R, Kurisu K, Ochiai Y, et al. A 10-Year experience with the carbomedics cardiac prosthesis. *The Annals of Thoracic Surgery* 2005; 79: 784-789.
 132. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
 133. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-17.
 134. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1111-1119.
 135. 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: 1521-1526.
 136. Hurrell DG, Schaff HV, Tajik A. Thrombolytic therapy for obstruction of mechanical prosthetic valves. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 605-613.
 137. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110: e340-437.
 138. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2006年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_ishikawa_h.pdf (2009年12月閲覧).
 139. 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: 1261-1264.
 140. 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: 1190-1197.
 141. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994; 308: 159-168.
 142. 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: 1526-1533.
 143. Mangano DT. Multicenter Study of Perioperative Ischemia

- Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309-1317.
144. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, et al. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 248-258.
 145. Tector AJ, Schmahl TM, Janson B, et al. The internal mammary artery graft. Its longevity after coronary bypass. *JAMA* 1981; 246: 2181-2183.
 146. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Internal mammary artery and saphenous vein graft patency. Effects of aspirin. *Circulation* 1990; 82 (5 Suppl): IV 237-242.
 147. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. 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. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-162.
 148. 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: 81-89.
 149. 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: 157-165.
 150. Knottenbelt C, Brennan PJ, Meade TW. Antithrombotic treatment and the incidence of angina pectoris. *Arch Intern Med* 2002; 162: 881-886.
 151. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 62S-69S.
 152. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241-250.
 153. Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al. American College of Chest Physicians. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 776S-814S.
 154. Limet R, David JL, Magotteaux P, et al. 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: 773-783.
 155. Chevigne M, David JL, Rigo P, et al. Effect of ticlopidine on saphenous vein bypass patency rates: a double-blind study. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 371-378.
 156. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, et al. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001; 103: 363-368.
 157. 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: 73-78.
 158. 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; 310: 209-214.
 159. Sharma GV, Khuri SF, Josa M, et al. The effect of antiplatelet therapy on saphenous vein coronary artery bypass graft patency. *Circulation* 1983; 68 (3 Pt 2): II218-221.
 160. 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: 138-146.
 161. 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: 201-207.
 162. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
 163. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-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). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-1374.
 164. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
 165. 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: 396-403.
 166. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
 167. Sagar KA, Smyth MR. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multi-dimensional chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1999; 21: 383-392.
 168. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 169. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-e157.
170. 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: 17-26.
 171. King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 261-295.
 172. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
 173. 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: 1622-1626.
 174. Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; 115: 1051-1058.
 175. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813-818.
 176. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-244.
 177. 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: 2829-2835.
 178. The EPIC Investigation. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.
 179. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-1505.
 180. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
 181. 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: 1915-1924.
 182. Nakagawa Y, Nobuyoshi M, Yamaguchi T, et al. Efficacy of abciximab for patients undergoing balloon angioplasty: data from Japanese evaluation of c7E3 Fab for elective and primary PCI organization in randomized trial (JEPPORT). *Circ J* 2009; 73: 145-151.
 183. F Ragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-715.
 184. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165-2175.
 185. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
 186. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *Jama* 1996; 276: 811-815.
 187. Theroux P, Waters D, Lam J, et al. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327: 141-145.
 188. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 急性冠症候群の診療に関するガイドライン. *Circ J* 2002; 66, Suppl. IV: 1123-1176.
 189. Anand SS, Yusuf S, Pogue J, et al. 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: 1064-1070.
 190. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 475-484.
 191. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial.

- J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1734-1741.
192. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008; 359: 688-696.
 193. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1742-1751.
 194. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. 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: 1421-1425.
 195. Ishikawa K, Kanamasa K, Hama J, et al. Aspirin plus either dipyridamole or ticlopidine is effective in preventing recurrent myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1997; 61: 38-45.
 196. Scrutinio D, Cimminiello C, Marubini E, et al. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1259-1265.
 197. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al., for CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006, 354: 1706-1717.
 198. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. for CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982-1988.
 199. 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: 124-130.
 200. Schleinitz MD, Olkin I, Heidenreich PA. Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent sub-acute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2004; 148: 990-997.
 201. Takeyasu N, Watanabe S, Noguchi Y, et al. Randomized comparison of cilostazol vs ticlopidine for antiplatelet therapy after coronary stenting. *Circ J* 2005; 69: 780-785.
 202. Tamura A, Watanabe T, Shinozaki K, et al. Comparison of sarpogrelate and ticlopidine in bare metal coronary stent implantation. *Int J Cardiol* 2008; 126: 79-83.
 203. Tsuya T, Okada M, Horie H, et al. Effect of dipyridamole at the usual oral dose on exercise-induced myocardial ischemia in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 66: 275-278.
 204. Knottenbelt C, Brennan PJ, Meade TW. Antithrombotic treatment and the incidence of angina pectoris. *Arch Intern Med* 2002; 162: 881-886.
 205. Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, et al. Intracerebral hemorrhage in a Japanese community, Hisayama : incidence, changing pattern during long-term followup, and related factors. *Stroke* 1988; 19: 48-52.
 206. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)。 http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf (2009年12月閲覧)。
 207. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969-974.
 208. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-e157.
 209. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, et al. Adequate heparinization during PTCA: assessment using activated clotting times. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 206-209.
 210. Narins CR, Hillegeass WB, Jr., Nelson CL, et al. Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. *Circulation* 1996; 93: 667-671.
 211. 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: 1084-1089.
 212. 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: 447-452.
 213. 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: 1391-1395.
 214. 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: 331-342.
 215. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American college of chest physicians evidenced-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 340-380.
 216. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005; 111: 2671-2683.
 217. Suzuki S, Sakamoto S, Koide M, et al. Effective anticoagulation by argatroban during coronary stent implantation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 1997; 88: 499-502.
 218. Sakamoto S, Hirase T, Suzuki S, et al. Inhibitory effect of

- argatroban on thrombin-antithrombin III complex after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Thromb Haemost* 1995; 74: 801-802.
219. Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, et al. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 926-935.
 220. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 1987; 76: 125-134.
 221. 一色高明, 江藤浩之, 落合正彦. 冠動脈内ステント植込み後血小板機能は一過性に亢進する一散乱光を用いた新しい血小板凝集測定装置による検討一. *Jpn Circ J* 1997; 61 (supple): 155.
 222. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-1688.
 223. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 循環器疾患における抗凝固・抗血小板薬に関するガイドライン. *Circ J* 2004; 68, Suppl. IV: 1153-1230.
 224. PMDA 医薬品関連情報. <http://www.info.pmda.go.jp/shin-yaku/g0710.html>. (2009年12月閲覧)
 225. 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: 9-14.
 226. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
 227. Fukuuchi Y, Tohgib H, Okudera T, et al. A Randomized, Double-Blind Study Comparing the Safety and Efficacy of Clopidogrel versus Ticlopidine in Japanese Patients with Noncardioembolic Cerebral Infarction. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 40-49.
 228. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420. Erratum in: *JAMA* 2003; 289: 987.
 229. Mehta SR, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
 230. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111: 2099-2106.
 231. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1339-1345.
 232. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1157-1164.
 233. Tsuchikane E, Fukuhara A, Kobayashi T, et al. Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 100: 21-26.
 234. 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: 124-130.
 235. 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: 1074-6, A6, A9.
 236. 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 (supple-): 352.
 237. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. Comparison of triple versus dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE-Long trial). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1103-1108.
 238. 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: 1315-1323.
 239. 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: 1967-1971.
 240. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-1521.
 241. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2584-2591.
 242. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-1029.
 243. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1030-1039.
 244. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 117: 261-295.
 245. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet* 2007; 369: 667-678.
 246. Food and Drug Administration. Circulatory System Devices Panel Meeting. (Accessed February 9, 2007, at <http://www>.

- fda.gov/ohrms/dockets/ac/cdrh06.html#circulatory).
247. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; 119: 987-995.
 248. Ikeda U, Yamamoto K, Shimada K. Biochemical markers of coagulation activation in mitral stenosis, atrial fibrillation, and cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1997; 20: 7-10.
 249. 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: 107-112.
 250. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, et al. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1589-1596.
 251. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-257.
 252. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
 253. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, et al. 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: 1074-1080.
 254. Cleland JGF, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): A randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 157-164.
 255. Massie BM, et al, for the WATCH trial investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the warfarin and antiplatelet therapy in chronic heart failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009; 119: 1616-1624.
 256. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, et al. HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 428-432.
 257. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 2000; 54: 288-294.
 258. Ahnert AM, Freudenberger RS. What do we know about anticoagulation in patients with heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 228-232.
 259. Malinin AI, O'Connor CM, Dzhanashvili AI, et al. Platelet activation in patients with congestive heart failure: do we have enough evidence to consider clo-pidogrel? *Am Heart J* 2003; 145: 397-403.
 260. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, et al. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (6 Suppl): VI 94-101.
 261. Warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction (WARCEF) trial (unpublished: <http://clinicaltrials.gov>).
 262. 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: 625-631.
 263. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, et al. 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: 265-270.
 264. 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: 713-720.
 265. Harvey WP, Finch CA. Dicumarol prophylaxis of thromboembolic disease in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1950; 242: 208-211.
 266. 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.
 267. Griffith GC, Stragnell R, Levinson DC, et al. A study of the beneficial effects of anticoagulant therapy in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1952; 37: 867-887.
 268. 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: 1381-1389.
 269. 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: 141-146.
 270. Natterson PD, Stevenson WG, Saxon LA. Low risk of arterial embolization in outpatients awaiting cardiac transplantation. *Circulation* 1993; abstr, Supple I: 1603.
 271. 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: 521-523.
 272. 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: 1-11.
 273. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-531.
 274. Baker DW, Wright RF. Management of heart failure. IV. Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272: 1614-1618.
 275. 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: 97-102.
 276. 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.

277. Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl): 283S-299S.
278. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針日本脈管学会編. バイオメディスインターナショナル社 2000.
279. Hirsch AT, Haskal Zj, Hetzer NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guideline for the management of patients with peripheral arterial disease (Lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circ* 2006; 113: e463-e465.
280. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45: S5-S67.
281. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療Ⅱ（日本脈管学会編）. メディカルトリビューン 2008.
282. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 529-542.
283. Cacouba PP, Abola MT, Baumgartner I, et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis* 2009; 204 (2) e86-92.
284. 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: 787-800.
285. Ishikawa Y, Yokoyama M, Saito Y, et al. The JELIS Investigators. Preventive Effects of Eicosapentaenoic Acid on Coronary Artery Disease in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circ J* 2010 May 18. [Epub ahead of print]
286. 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: 1939-1946.
287. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523-530.
288. Matsuo H, Shigematsu H. Effects of the 5-HT_{2A} antagonist sarpogrelate on walking ability in patients with intermittent claudication as measured using the walking impairment questionnaire. *Ann Vasc Dis* 2008; 1: 102-110.
289. Norgren L, Jawien A, Matyas L, et al. Sarpogrelate, a 5-HT_{2A} receptor antagonist in intermittent claudication. A Phase II European study. *Vasc Med* 2006; 11: 75-83.
290. Lievre M, Morand S, Besse B, et al. Oral beraprost sodium, a prostaglandin I-2 analogue, for intermittent claudication - A double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Circulation* 2000; 102: 426-431.
291. 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; 338: 1105-1111.
292. Schuler JJ, Flanigan DP, Holcroft JW, et al. 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: 160-170.
293. Cronenwett JL, Zelenock GB, Whitehouse WM, Jr., et al. Prostacyclin treatment of ischemic ulcers and rest pain in unreconstructible peripheral arterial occlusive disease. *Surgery* 1986 100: 369-375.
294. 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—。日血外会誌 2003; 571-580.
295. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心房細動治療（薬物）ガイドライン. *Jpn Circ J* 2001; 65, Suppl. V: 931-998.
296. 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: 1449-1457.
297. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998; 51: 674-681.
298. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32: 803-808.
299. 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: 1183-1188.
300. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
301. Inoue H, Nozawa T, Hirai T, et al. Accumulation of risk factors increases risk of thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2006; 70: 651-656.
302. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030.
303. 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.
304. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1443-1448.
305. 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: 633-638.
306. 是恒之宏. COOPAT (Cooperative Osaka Platelet Anti-aggregation Trial) Study. *Therapeutics Research* 1996; 17: 4429-4433.
307. 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: 653-658.
308. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
309. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
310. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
311. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al., on behalf of the Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial (JAST) Group. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation. Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37: 447-451.
312. The ACTIVE investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009.
313. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000 35: 183-187.
314. Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K, et al. Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. *Chest* 2003; 124: 1670-1674.
315. Corrado G, Sgalambro A, Mantero A, et al, for the FLASIEC investigators. Thromboembolic risk in atrial flutter. The FLASIEC (Flutter Atriale Societa Italiana di Ecografia Cardiovascolare) multicentre study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1042-1051.
316. 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: 1052-1055.
317. Takami M, Suzuki M, Sugi K, et al. Time course for resolution of left atrial appendage stunning after catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2207-2211.
318. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *CHEST* 2008; 133: 546S-592S.
319. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）。*Circ J* 2008; 72, Suppl. IV : 1581-1638.
320. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001; 87: 346-349, A9.
321. Sparks PB, Kalman JM. Is atrial flutter a risk factor for stroke? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 785-788.
322. Lanzarotti CJ, Olshansky B. Thromboembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1506-1511.
323. Elhendy A, Gentile F, Khandheria BK, et al. Thromboembolic complications after electrical cardioversion in patients with atrial flutter. *Am J Med* 2001; 111: 433-438.
324. 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: 778-784.
325. Fairfax AJ, Lambert CD, Leatham A. Systemic embolism in chronic sinoatrial disorder. *N Engl J Med* 1976; 295: 190-192.
326. 不整脈薬物療法研究会。心房細動と血栓塞栓症：多施設共同調査。 *J Cardiol* 1998; 31: 227-238.
327. 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—心房細動と塞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: 869-878.
328. 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: 1045-1053.
329. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854-1862.
330. Kristensen L, Nielsen JC, Mortensen PT, et al. Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomised trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome. *Heart* 2004; 90: 661-666.
331. 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: 150-155.
332. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD, for the United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events (UKPACE) trial investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005; 353: 145-155.
333. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, et al, for the Canadian Trial of Physiological Pacing (CTOPP) investigators. Canadian trial of physiological pacing. Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004; 109: 357-362.
334. 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: 1257-1261.
335. Dorbala S, Cohen AJ, Hutchinson LA, et al. Does radiofrequency ablation induce a pre-thrombotic state? Analysis of coagulation system activation and comparison to electrophysiologic study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1152-1160.
336. Zhou L, Keane D, Reed G, et al. Thromboembolic complications of cardiac radiofrequency catheter ablation: a review of the reported incidence, pathogenesis and current research directions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:

- 611-620.
337. Asirvatham SJ, Friedman PA. Silent cerebral thromboembolism with left atrial ablation: a lurking danger. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 8-10.
 338. 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: 1879-1886.
 339. Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1077-1081.
 340. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 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. *Circ J* 2004; 68, Suppl. IV: 1153-1219.
 341. 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 他(編). 脳卒中治療ガイドライン2004. 協和企画 2004.
 342. 篠原幸人, 他(編). 脳卒中治療ガイドライン2009. 協和企画 2009.
 343. Gorelick PB, Sacco RI, Smith DB, et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-1120.
 344. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
 345. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.
 346. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39: 1647-1652.
 347. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
 348. Antiplatelet trialists' collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
 349. Eccles M, Freemantle N, Mason J, for the North of England Aspirin Guideline Development Group. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. *BMJ* 1998; 316: 1303-1309.
 350. Matchar DB, McCrory DC, Barnett HJ, et al. Medical treatment for stroke prevention. *Ann Intern Med* 1994; 121: 41-53.
 351. Cairns JA, Theroux P, Lewis HD Jr, et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998; 114: 611s-633s.
 352. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-152.
 353. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1980; 2: 989-994.
 354. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
 355. Albers GW, Easton JD, Sacco RL, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischaemic stroke. *Chest* 1998; 114: 683s-698s.
 356. Hobson R, 2nd, Krupski W, Weiss D. Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg* 1993; 17: 257-263.
 357. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001458.
 358. Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428.
 359. The CASANOVA study group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991; 22: 1229-1235.
 360. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 221-227.
 361. 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: 554-562.
 362. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-1501.
 363. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660-1671.
 364. Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty

- versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239-1247.
365. Derdeyn CP. Carotid Stenting for Asymptomatic Carotid Stenosis: Trial It. *Stroke* 2007; 38: 715-720.
366. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ (Clin Res Ed)* 1988; 296: 313-316.
367. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304.
368. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292-1300.
369. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
370. 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: 89-95.
371. Iso H, Hennekens C, Stampfer M, et al. Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999; 30: 1764-1771.
372. Bartolucci A, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006; 98: 746-750.
373. Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.
374. Teramoto T, Shimada K, Uchiyama S, et al. Rationale, design, and baseline data of the Japanese Primary Prevention Project (JPPP)-a randomized, open-label, controlled trial of aspirin versus no aspirin in patients with multiple risk factors for vascular events. *Am Heart J* 2010; 3159: 61-369.
375. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
376. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006; 37: 1810-1815.
377. 田辺三菱製薬(株), 協和醗酵工業(株): グルトパ注(虚血性脳血管障害急性期)使用成績調査の中間集計. 第3回. 2008年3月.
378. 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: 1017-1025.
379. 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: 1245-1251.
380. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
381. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 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: 1240-1249.
382. Pereira AC, Brown MM. Aspirin or heparin in acute stroke. *Br Med Bull* 2000; 56: 413-421.
383. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1999.
384. 大友英一, 香沢尚之, 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: 353-388.
385. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, et al. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke* 2008; 39: 1827-1833.
386. Ueda T, Sakaki S, Yuh WT, et al. Outcome in acute stroke with successful intra-arterial thrombolysis and predictive value of initial single-photon emission-computed tomography. *J Cereb Metab* 1999; 19: 99-108.
387. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. 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: 2627-2628.
388. Takada T, Yasaka M, Minematsu K, et al. Predictors of clinical outcome in patients receiving local intra-arterial thrombolysis without subsequent symptomatic intracranial hemorrhage against acute middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1796-1801.
389. 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: 231-236.
390. 大友英一, 荒木五郎, 伊藤栄一, 他. 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: 711-751.
391. Cornu C, Boutitie F, Candelise L, et al. Streptokinase in acute ischemic stroke: an individual patient data metaanalysis: The Thrombolysis in Acute Stroke Pooling Project. *Stroke* 2000; 31: 1555-1560.
392. Sandercock PAG, Collins R, Counsell C, et al. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin,

- subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
393. 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: 1588-1593.
394. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. 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: 1265-1272.
395. 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: 122-125.
396. 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: 1770-1778.
397. 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 他. 脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬MD-805の臨床的有用性—プラセボを対照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.
398. Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 531-534.
399. 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人, 他. 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: 273-282.
400. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al. Anticoagulants for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1999.
401. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, et al. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1248-1253.
402. He J, Whelton PK, Vu B, et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; 280: 1930-1935.
403. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
404. Forbes CD. European stroke prevention study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Int J Clin Pract* 1997; 51: 205-208.
405. 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: 54-60.
406. 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: 825-829.
407. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665-1673.
408. Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
409. 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: 257-260.
410. 山崎昌子, 内山真一郎. クロピドグレルとチクロピジンとの薬効の違いと安全性について教えてください. *Thrombosis and circulation* 2007; 15: 122-124.
411. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147-157.
412. Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K. Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases. *脈管学* 1994; 34: 279-285.
413. Shinohara Y. Cilostazol shows superiority to aspirin for secondary stroke prevention: results of CSPS II International Stroke Conference, San Antonio, USA, 2010.
414. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337.
415. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238-1251.
416. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al., for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-1451.
417. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-1316.
418. NASCET Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-453.
419. ECST Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-1387.
420. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915-924.
421. 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.

422. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
423. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583-1633.
424. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1949-1957.
425. Uchiyama S. Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1166-1167.
426. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-1631.
427. Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, et al., for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-1746.
428. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986; 32: 71-86.
429. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
430. Hart RG, Palacio S, Pearce LA. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy. Analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2002; 33: 2722-2727.
431. Moonis M, Fisher M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1927-1933.
432. Coull BM, Williams MS, Goldstein LB, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guidelines Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (Division of the American Heart Association). *Neurology* 2002; 59: 13-22.
433. Rellur, MD. Congenital heart disease: current indications for antithrombotic therapy in pediatric patients. *Current Cardiology Reports* 2001; 3: 90-95.
434. Streiff W, Andrew M, Marzinotto V, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999; 94: 3007-3014.
435. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 768-772.
436. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1954-1959.
437. Tsang W, Johansson B, Salehian O, et al. Intracardiac thrombus in adults with the Fontan circulation. *Cardiology in the Young* 2007; 17: 646-651.
438. Walker HA, Gatzoulis MA. Prophylactic anticoagulation following Fontan operation. *Heart* 2005; 91: 854-856.
439. Kaulitz R, Ziemer G, Rauch R, et al. Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operation (total cavopulmonary anastomosis). *J of Thoracic & Cardiovascular Surg* 2005; 129: 569-575.
440. Varma C, Warr MR, Hendler AL, et al. Prevalence of "silent" pulmonary emboli in adults after the Fontan operation. *JACC* 2003; 41: 2252-2258.
441. Rosenthal DN, Friedman AH, Kleinman CS, et al. Thromboembolic complications after Fontan operations. *Circulation* 1995; 92 (9 Suppl): I1287-293.
442. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to derioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845-1855.
443. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-1066.
444. Burian M, Neumann T, Weber M, et al. Nickel release, a possible indicator for the duration of antiplatelet treatment, from a nickel cardiac device in vivo: a study in patients with atrial septal defects implanted with an Amplatzer occluder. *International J of Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2006; 44: 107-112.
445. Brandt RR, Neumann T, Neuzner J, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect and patent foramen ovale in adult patients using the Amplatzer occlusion device: no evidence for thrombus deposition with antiplatelet agents. *J of the American Society of Echocardiography* 2002; 15: 1094-1098.
446. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87: 1776-1780.
447. 衛 躰. 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.
448. Andrew M, De Veber G. Pediatric thromboembolism and stroke protocols. In: Andrew M, De Veber G, eds. 1st Edition ed. Ontario: Decker, BC; 1997: 33-45.
449. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: Sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008.
450. Peter WF Wilson RBDA, Daniel Levy, Albert M. Belanger, Halit Silbershatz, and William B. Kannel, et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
451. 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: 388-391.
452. 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: 360-364.
453. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
454. 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: 653-666.
455. NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J*. 2006; 70: 1249-1255.
456. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-187.
457. 藤沢潤一, 斉藤重幸, 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: 910-917.
458. 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.
459. Nelson MR, Liew D, Bertram M, et al. Epidemiological modelling of routine use of low dose aspirin for the primary prevention of coronary heart disease and stroke in those aged > or =70. *BMJ (Clinical research ed.)* 2005; 330: 1306.
460. Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarine-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1551-1553.
461. Butler AC, Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Reviews* 1998; 12: 35-44.
462. Guideline on oral anticoagulation, third edition. *Br J Haematol* 1998; 101: 374-387.
463. 矢坂正弘, 永野恵子, 永金義成, 他. ワル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: 24-29.
464. Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, et al. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2003; 89: 278-283.
465. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, et al. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2002; 108: 25-30.
466. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, et al. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2005; 115: 455-459.
467. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 82-92.
468. Fredriksson K, Norrving B, Strömlblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992; 23: 972-977.
469. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45: 1113-1119.
470. Carmill M, Dolan G, Byrne JL, et al. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14: 458-461.
471. Kenet G, Walden R, Eldada A, et al. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354: 1879.
472. Mayer SA, Brun NC, Beqtrup K, et al. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators: Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-785.
473. Mayer SA, Brun NC, Broderick J, et al. Europe/AustralAsia NovoSeven ICH Trial Investigators: Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005; 36: 74-79.
474. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, et al. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced in anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg* 2003; 98: 737-740.
475. Bertorp E, Stigendal L, Lethagen S, et al. NovoSeven in warfarin-treated patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 Suppl: S113-S115.
476. Abshire T, Kenet G. Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14: 898-902.
477. Perry DJ, Noaked TJ, Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007; 203: 389-393.
478. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Inter Med* 1998; 158: 1610-1616.
479. Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K. Ischemic stroke associated with brief cessation of warfarin. *Thromb Res* 2006; 118: 290.
480. 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: 222-226.
481. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-169.
482. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Result of a randomized

- controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40: 248-252.
483. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, et al. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: e18-21.
484. 森本佳成, 丹羽 均, 米田卓平, 他. 抗血栓療法施行患者の抜歯における出血管理に関する検討. *口科誌* 2004; 53: 74-80.
485. 牧浦倫子, 矢坂正弘, 峰松一夫. 抗凝固療法中患者の抜歯時の出血管理. *脳卒中* 2005; 27: 424-427.
486. 森本佳成, 丹羽均, 米田卓平, 他. 抗血栓療法施行患者の歯科治療における出血管理に関する研究. *日本歯科医学会誌* 2006; 25: 93-98.
487. 矢郷香, 白田慎, 朝波惣一郎. 抜歯と抗血栓療法. *呼吸と循環* 2006; 54: 993-1000.
488. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, et al. Does Low-Dose Aspirin Therapy Complicate Oral Surgical Procedures? *JADA* 2000; 131: 331-335.
489. 矢坂正弘, 峰松一夫, 木村和美, 他. 抜歯時のワルファリン管理に関するアンケート調査. *日本医事新報* 2003; 4124: 21-25.
490. 矢坂正弘, 岡田靖, 井上亨, 他. 福岡市内の病院勤務医師・歯科医師を対象とする抜歯時の抗血栓療法に関するアンケート調査. *脳と神経* 2006; 58: 857-863.
491. 矢坂正弘, 岡田靖, 井上亨, 他. 観血的な医学的処置時の抗血栓療法の管理に関する研究—全国アンケート調査結果—. *Brain and Nerve* 2007; 59: 871-876.
492. 山崎有加里, 南部裕之, 高橋寛二, 他. 眼科診療における抗血小板薬全身投与の問題点. *臨床眼科* 2002; 56: 141-146.
493. Katz J, Feldman MA, Bass EB, et al. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology* 2003; 110: 1784-1788.
494. 矢坂正弘, 岡田靖, 江内田寛, 他. 白内障手術時の抗血栓療法管理に関するアンケート調査. *日本医事新報* 2008; 4382: 74-75.
495. 矢坂正弘. アスピリン, 抗血小板薬休薬のタイミング. 抜歯, 手術など. *Progress in Medicine* 2005; 25: 404-410.
496. 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* 1991; 100: 1464-1480.
497. 森田優子, 瀧澤俊也, 小原さおり, 他. 脳梗塞患者における術前の抗血小板薬休薬に関する臨床的検討. *臨床神経学* 2003; 43: 946.
498. 第一製薬株式会社. パナルジンを安心してお使いいただくために. パナルジン適正使用情報. (池田康夫, 塚田理康, 原田敬之, 他監修). 第一製薬株式会社 2002: 110.
499. Yasunaga K, Mase K. Antiaggregatory effect of oral cilostazol and recovery of platelet aggregability in patients with cerebrovascular disease. *Arzneimittelforschung* 35 (7A): 1985; 1189-1192.
500. 小越和栄, 金子榮藏, 多田正大, 他. 内視鏡時の抗凝固, 抗血小板薬使用に関する指針. *Gastroenterological Endoscopy* 2005; 47: 2691-2695.
501. Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, et al. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA* 1980; 243: 1549-1551.
502. 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: 1070-1073.
503. Whitfield MF. Chondrodysplasia punctata after warfarin in early pregnancy. Case report and summary of the literature. *Arch Dis Child* 1980; 55: 139-142.
504. Cotrufo M, De Foo M, De Santo LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 35-40.
505. Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 499-521.
506. Rivera-Calimlim L. The significance of drugs in breast milk. Pharmacokinetic considerations. *Clin Preinatol* 1987; 14: 51-70.
507. Bates SM, Greer I, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 627S-644S.
508. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2233-2236.
509. de Swiet M, Ward PD, Fidler J, et al. Prolonged heparin therapy in pregnancy causes bone demineralization. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 1129-1134.
510. 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: 1265-1270.
511. 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: 191-196.
512. 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: 420-425.
513. Barbour LA, Smith JM, Marlar RA. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1869-1873.
514. 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妊娠の余後に関する研究. *Journal of Cardiology* 1990; 20.
515. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 315: 1390-1393.
516. 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: 955-960.
517. Chong BH, Berndt MC. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blut* 1989; 58: 53-57.
 518. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335.
 519. Reilly MP, Taylor SM, Hartman NK, et al. Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis in a transgenic mouse model requires human platelet factor 4 and platelet activation through FcγRIIA. *Blood* 2001; 98: 2442-2447.
 520. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286-1292.
 521. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 502-506.
 522. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502-507.
 523. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703-1708.
 524. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759-765.
 525. Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia clinical studies and the efficacy of argatroban in Japan. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34 (suppl 1): 37-47.
 526. Kawano H, Toyoda K, Miyata S, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A serious complication of heparin therapy for acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 641-649.
 527. Sugano K. [Current issues of NSAID-induced gastrointestinal ulcer in Japan]. *Nippon rinsho* 2007; 65: 1754-1758.
 528. Sakamoto C, Sugano K, Ota S, et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *European journal of clinical pharmacology* 2006; 62: 765-772.
 529. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006; 333: 726.
 530. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *Journal of clinical epidemiology* 2002; 55: 157-163.
 531. Collins R, MacMahon S, Flather M, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 1996; 313: 652-659.
 532. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *European heart journal.* 2006; 27: 519-526.
 533. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-1909.
 534. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
 535. 胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班/編. EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン 第2版. 2007.
 536. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1-9.
 537. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-2247.
 538. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-260.
 539. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-719.
 540. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148.e1-148.e5.
 541. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475-484.
 542. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989-997.
 543. Bhatt C, Contant COGENT. A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Omeprazole in Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel Transvascular Cardiovascular Therapeutics Annual Meeting, September 2009 (Abstract). 2009.
 544. Information for Healthcare Professionals. Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm>; 2009.
 545. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors

- and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-718.
546. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-944.
547. Stanek EJ AR, Flockhart DA, et al. National Study of the Effect of Individual Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Patients Treated with Clopidogrel Following Coronary Stenting: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. 2009; http://www.scai.org/pdf/20090506_Medcoabstract (Abstract).
548. Pezalla E, Day D, Pulliath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1038-1039; author reply 1039.
549. Dunn SP MT, Brennan DM. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO Trial. *Circulation* 2008; 118 Abstract.
550. Ramirez JF SF, Chakaprani R. Proton pump inhibitor and clopidogrel combination is not associated with adverse clinical outcomes after PCI: the NHLBI dynamic registry. *Journal of American College of Cardiology* 2009; 53 (Suppl 1) Abstract.
551. Simon T, Verstyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-375.
552. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-317.