4 脳梗塞の抗凝固・抗血小板薬治療
―これで非専門医でも脳梗塞処方ができる

前項では脳梗塞の治療適応について学びましたが，本項では脳梗塞の初診時投薬治療について学びます。どの薬をどれくらい使うか，主治医になったつもりで処方していきましょう。本項でいよいよ最終項，この治療をマスターすれば脳卒中の診断から治療まで完結できますので，let's try！　では，今回もクイズを解きながら学習していきます。

Q 1　次の患者さんの治療について答えて下さい。

- 70歳男性
- 一過性脳虚血発作（transient ischemic attack：TIA）と診断，$ABCD_2$スコアは6点とハイリスクであった
- TIAの治療として内服処方はどうすべきか？（基礎疾患はすべてコントロール済みとする）

第一選択は？

TIAの治療に関しては抗血小板薬のアスピリンがファーストチョイスとなります[1)2)]。クロピドグレルも選択肢として挙がりますが，どちらかを選ぶのであればエビデンスのあるアスピリンに軍配が上がります。

ところで心筋梗塞では，dual antiplatelet therapy（DAPT（ダプト））と呼ばれる抗血小板薬の2剤投与（アスピリン＋クロピドグレル）が用いられますが，脳梗塞でのDAPTの効果はどうなのでしょうか？

Wangらは軽症脳梗塞と，重症TIA患者に対してアスピリン単独投与とDAPT（アスピリン＋クロピドグレル）の2群で投与期間90日の脳卒中発生率を比較しました[3)]。アスピリン単剤の11.7%に対しDAPTでは8.2%と発生率が下がり，出血リスクは両群で差がなかったとしています。一方で，同研究の追試であるPOINT試験[4)]*ではDAPTでの予防効果が高かったものの，出血リスクも上がるとされました。

わが国のガイドラインでもアスピリン単剤が第一選択，DAPT（アスピリン＋クロピドグレル）は急性期限定で第二選択としており[1)]，クイズの答えは単剤でなく2剤投与（DAPT）も一応は正解です。どちらを選択するかは，専門医でも意見のわかれるところです。再発

のTIAで既にバイアスピリン®を服用していればDAPTを継続するなど症例ごとに選択する専門医も多く，迷った場合，非脳卒中医はコンサルトし確認してもよいでしょう。

＊：追試のPOINT試験：CHANCEと同様に急性期のDAPTがイベントを抑制した点は，非心原性脳梗塞および高リスクTIAに対するDAPTの推奨度を強固なものとしました。一方で，90日の併用で重篤な出血合併症が有意に増加したことから，7日以内ないし30日以内など，より早期の単剤投与への切り替えを考慮することが望まれます。ただし，本試験では頭蓋内脳動脈の狭窄・閉塞の評価がなく，病態に応じた配慮も必要で，今後の課題となっています

なぜ治療するかを考える

前項（☞Part 5-3参照）でも述べましたが，TIAや脳梗塞の急性期投薬治療における最大の目標は再発予防であり，神経症状の改善ではありません。華やかさに欠ける再発予防ですが，脳梗塞やTIAは無治療だと1周間で10%，1カ月で15%も再発します。しかし投薬により50%も再発率が減ると聞けば処方しないわけにはいきません[5]。

なお，非心原性のTIAの急性期以降（慢性）の治療は，慢性脳梗塞治療に準じます。具体的には抗血小板薬の1剤投与（バイアスピリン®100mg 1錠 分1など）となります。慢性期のDAPTは，予防効果は単剤と同様なのに出血のリスクが高く，一般的には単剤で十分です。

また心原性のTIAの急性期・慢性期治療は抗凝固薬となります（☞167頁参照）。

解答

TIA＊1の急性期＊2処方例

・アスピリン（バイアスピリン®）　100mg　2～3錠　分1

または

・アスピリン（バイアスピリン®）　100mg　1錠　分1
　＋ クロピドグレル（プラビックス®）75mg　1錠　分1

＊1 心原性のTIAは抗血小板薬でなく抗凝固薬を処方する
＊2 急性期以降は，アスピリン（バイアスピリン®）100mg 1錠 分1

Q 2　次の患者さんの入院時の点滴を処方して下さい。

- 70歳男性
- 発症から24時間経過して来院
- 右上肢麻痺と構音障害あり
- 心房細動はないと判断された。採血結果でCrは1.6mg/dL

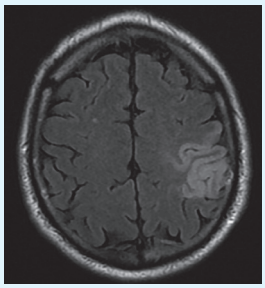

図1　MRI所見

日本独自の脳梗塞点滴治療をマスターせよ

非心原性のTIAではアスピリンや，加えてクロピドグレルのDAPTを内服治療しました。非心原性の急性期脳梗塞でも同様の抗血小板療法を開始します。早期に内服するほど治療効果が高いため，診断しだいで速やかな投与が望ましいです。また心原性の急性期脳梗塞治療は抗凝固薬の内服となります（☞168頁**表2**参照）。

これら内服薬に加え，国内には急性期脳梗塞の点滴治療薬として，①アルガトロバン，②オザグレルNa，③ヘパリンの3つがあります。このうち①②は非心原性脳梗塞で，③は心原性脳梗塞で適応となります。

アルガトロバン，オザグレルNaの使いわけは？

わが国のガイドラインには以下のように記載があります。

●「脳卒中治療ガイドライン2015」[1]における記載

アルガトロバン（抗凝固薬）

発症48時間以内で病変最大径が1.5cmを超すような脳梗塞（心原性脳塞栓を除く）には，アルガトロバンが勧められる（グレードB）

オザグレルNa（抗血小板薬）

オザグレルNa 160mg/日の点滴投与は，急性期（発症5日以内に開始）の脳血栓症（心原性脳塞栓を除く脳梗塞）患者の治療として勧められる（グレードB）

発症2日以内で1.5cm以上あればアルガトロバンの適応がありますが，そこまで大きくない場合や3日以上経過している場合は適応外となります。オザグレルNaは梗塞の大きさによらず，発症から5日以内であれば使用可能であり，適応範囲がより広くなります。

これら2剤の効果について国内のガイドラインはグレードB（行うよう勧められる）です。ここで注意が必要なのはグレードBがランダム化比較試験1つでも条件を満たしてしまうことです[1]。実際にこれら2剤に関する臨床研究は国内で小規模な研究がわずかにあるだけです。そのためエビデンスが十分でないとして，使用しない専門医もいます。よりストロングエビデンスであるアスピリン経口投与（グレードA）を選択することもあります。

ちなみに米国のガイドラインでは，アルガトロバンは「十分に確立していない。さらなる臨床研究が必要」と記され，オザグレルNaについては言及されていません[2]。

日米での温度差は，これら2剤が日本で開発され使われ続けているという背景がありま

す。代用となる薬もないため国内では使用頻度が高いのが現状です。

また，これら2つの薬において，実際にどちらがよいかを示す大規模な研究はありません。そのため非専門医としては，国内のガイドラインの額面通りに「大きさ」と「経過時間」以外に，上記2つの点滴を使いわける根拠はありません。ストロングエビデンスがないなら“使いわけにこだわりすぎない”というのが筆者の意見です。一方で，こだわりを持って使いわける専門医の先生がコンサルトの対象であれば，その嗜好を事前に確認しておくとよいでしょう。

もう1つの治療薬

エダラボン（ラジカット®）はフリーラジカルスカベンジャーと呼ばれる，近年，日本で開発使用が始まった薬です。脳梗塞では，虚血によりフリーラジカルが細胞を構成している脂質を過酸化することで脳機能障害が起こるとされます。エダラボンはこのフリーラジカルを取り除くことで脳梗塞の増悪を減らすと考えられています。ちなみに米国のガイドラインは，2013では記載がありましたが，2018では言及されていません[2)]。

抗凝固薬や抗血小板薬とはまったく作用機序が違い，心原性・非心原性ともに適応となります。留意点としては腎機能を必ず確認してから使用することです。Cr＞1.6またはeGFR＜30mL/minなど腎機能障害があるときは使用しません。日本国内ではエダラボンを使用した場合にDPC加算が高くなるため医療費を意識する必要もあります。

最後に，これらの薬の処方例を次頁に記載します。TIAや脳梗塞の内服の抗血小板薬とは異なり，これらの点滴治療はエビデンスに乏しく，使用に関しては日本独特の文化もありますので，主治医と相談して使用するようにしましょう。

解答

●処方例（脳梗塞治療例）

【内服治療例】

•アスピリン（バイアスピリン®）　100mg　2〜3錠　分1

または

•アスピリン（バイアスピリン®）　100mg　1錠　分1
　＋ クロピドグレル（プラビックス®）　75mg　1錠　分1

【点滴治療例】

発症時間と大きさから，オザグレルNaとアルガトロバンのどちらかを選択

•オザグレルNa（オザグレルNa注射用）使用時

〈入院時から2週間まで投与可能〉

オザグレルNa注射用40mg　2バイアルを生食100mLに溶解し，朝・夕に50mL/hrで点滴

•アルガトロバン（ノバスタン®）使用時

〈入院日から2日間〉

ノバスタン®10mg　6管を生食500mLに溶解し，20mL/hrで持続点滴

〈入院日から3〜7日目〉

ノバスタン®10mg　1管を生食100mLに溶解し，朝・夕2回に1回3時間かけて点滴

上記に加え腎機能に問題がなければ*，エダラボン使用も考慮

*Cr＜1.6mg/dL，eGFR＞30mL/minの場合

•エダラボン（ラジカット®）追加時

〈入院日から2週間まで使用可能〉

ラジカット®点滴静注バッグ　30mgを朝・夕2回に30分かけて点滴

では次に，心原性脳塞栓症の「入院時処方」を確認していきましょう。

Q3 図1の入院時の脳梗塞点滴治療薬の処方を答えて下さい。

- 70歳男性
- 発症から24時間経過して来院
- 右上肢麻痺と構音障害あり
- 来院時の心電図で心房細動が見つかった。採血結果でCrは0.8mg/dL

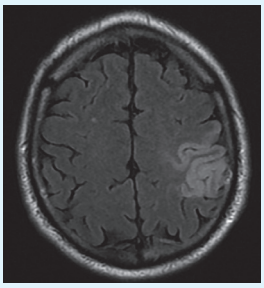

図1　MRI所見（再掲）

ヘパリンは日米で対立意見？

心原性の場合は点滴治療薬として利用できる薬はヘパリン1剤のみとなります。ヘパリンについて日米のガイドラインを比べてみましょう。

●日米のガイドラインにおける比較

日本（2015年）

・48時間以内の脳梗塞にヘパリンを使用することを考慮してもよい（グレードC1）

AHA（2018年）[2)]

・脳梗塞患者に対して早期の再発防止を目的とした緊急の抗凝固療法は，脳卒中，神経学的悪化の停止，または，その後の転帰の改善として推奨されない（Ⅲ No benefit エビデンスレベルA）

ヘパリンによる治療は脳梗塞でのストロングエビデンスがないのが現状です。それでも心原性脳梗塞の点滴治療薬がヘパリンしかなく，国内では長い間使用されてきた経緯から，心原性脳梗塞の急性期では使用することもあります。

解答

以下の処方とする

●脳梗塞（心原性）点滴治療の処方例

ヘパリン12,000単位を生食250mLに混注　20mL/hr　持続点滴

エダラボン（ラジカット®）追加時

〈入院日から2週間まで使用可能〉

ラジカット®点滴静注バッグ　30mgを朝・夕2回に30分かけて点滴

結局処方する？

「脳梗塞の点滴治療薬にストロングエビデンスなし」というのは知っておくべきです。エビデンスが弱いから何も使わないという米国のスタイルに対し，なんとか患者さんをよくするため，エビデンスが弱く多少高価な薬であっても点滴投与してみようという国内のスタイルも，考えようによっては“あり”かもしれません。またエビデンス以外の留意点として，エダラボンはDPC加算がつくため病院収益をもたらす一方で，医療保険を圧迫する可能性があることも記載しておきます。

Q 4 最終問題　次のうち正しいのはどれか？

- 60 歳男性
- 左麻痺症状で来院し，頭部 CT で脳出血を認め軽度だが脳ヘルニア所見があると判断した

A：ワルファリン内服時は INR ＜ 1.50 になるようにする
B：ワルファリン内服時は拮抗薬としてケイセントラ®を使用し，その後，ケイツー® N を使用する
C：プラザキサ®内服中では国内に拮抗薬はないため，FFP の使用を考慮してもよい
D：リクシアナ®内服中では国内に拮抗薬はないため，FFP の使用を考慮してもよい

非専門医に求められる抗凝固薬の知識

心房細動の抗凝固薬の使いわけは奥深いです。国内でも心房細動だけの医学書が多数出版されており，詳しい使いわけについてはそちらの通読をお勧めします。一方で，本書は非専門医のための医学書であることから，心房細動に対する抗凝固薬について以下のようにポイントをまとめてみました。

●心房細動の抗凝固薬について，非専門医に求められること

①名前を見てDOACsとわかる。**〈必須！！！〉**
②リバースができる。**〈必須！〉**
③処方の適応を決め，可能なら使いわけて処方ができる。〈できれば……〉

非専門医であれば処方よりもリバース（中和）の必要性が高くなることを是非意識して下さい。上記の①②は専門にかかわらず要求されますが，“③実際に処方するか”は，読者の皆さんの立ち位置によります。

名前を見てDOACsとわかる

ワルファリンカリウム（ワーファリン）以外の新しい抗凝固薬はDOACs（ドアックス）*と呼ばれます。DOACsは作用機序の違いからXa（テンエー）因子阻害薬と直接トロンビン阻害薬の2つにわかれます。Xaは3種類ありますが，直接トロンビン阻害薬はダビガトラン（プラザキサ®）のみです。**図2**で作用機序を一度確認しましょう。

*新規の抗凝固薬に関する呼称については，これまでDOAC（direct oral anticoagulant）以外にもNOACs（novel/new oral anticoagulants）とも呼ばれていました。ただ，NOACは“non-VKA oral antagonists”と略語を変換され，これだと“No AntiCoagulation”＝「抗凝固薬でない」という意味にとられてします。そこで国際血栓止血学会から「NOACではなくDOACと呼ぼう」との推奨が出ており[11]，現在はDOACsが主流となっています

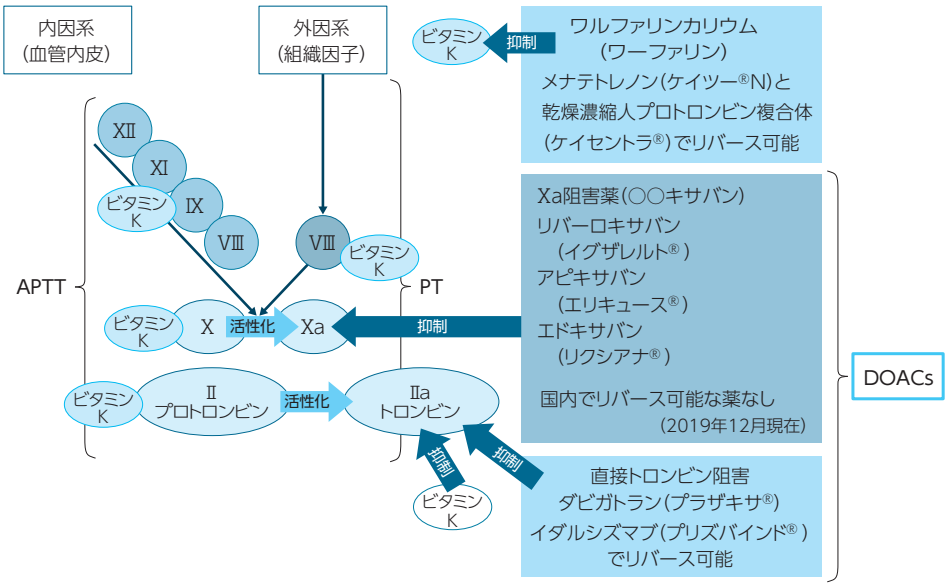

図2　抗凝固薬と凝固カスケード

PT：prothrombin time（プロトロンビン時間），APTT：activated partial thromboplastin time

1番手のワルファリンカリウムの長所は安価であること，リバースができることの2点です。ワルファリンカリウム1mgが約10円/日なのに対し，DOACsはいずれも約500～750円/日と，毎日服用すればかなりの金額になります。また，ワルファリンカリウムにはケイツー®N，ケイセントラ®という拮抗薬があり，出血時のリカバリーも可能です。

短所はモニタリングが必要なことで，採血でPT-INRの測定が必要ですが，一方で腎機能が悪くてもモニタリングしていれば処方調整できるといった処方戦略も取れます。

次に，ダビガトランはDOACsで唯一作用機序が異なり，特別扱いです。リバースのイダルシズマブ（プリズバインド®）は大変高価です。似たもの同士のDOACsでもダビガトランは腎機能に問題なければ第一選択とすることが多いです。

Xa阻害薬はリバーロキサバン（イグザレルト®），アピキサバン（エリキュース®），エドキサバン（リクシアナ®）の3つがあります。エドキサバンは1回投与であることと，出血リスクが抗凝固薬の中では相対的に低いとされるので，出血性潰瘍の既往では選択を考慮します。なお，Xa阻害薬の一般名は“○○xaban”で，綴りの真ん中に“xa”が入っており，“Xa”阻害薬の目印となります。

Xa阻害薬のリバースは将来的に開発販売予定があるようですが，2019年12月時点で国内では利用できません。そのため出血時にはFFPを輸注することで拮抗を期待しても構いません。なお，FFPは2～4単位投与すれば効果は十分なことが多いです。