

J Hospitalist Network

『心原性脳塞栓症に対しての 急性期抗凝固治療の効果と安全性』

**Efficacy and Safety of Anticoagulant Treatment in Acute Cardioembolic Stroke: A
Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials**
Maurizio Paciaroni, Giancarlo Agnelli, Sara Micheli and Valeria Caso



2014年12月1日
東京ベイ浦安市川医療センター総合内科
担当者：中山由梨、岡本賢太郎
監修：山田徹

症例

高血圧、高脂血症、糖尿病の既往あるADLフルの70歳男性。起床時から突然の左上肢麻痺、構音障害あり救急要請。前日就眠時(9時間前)は特に症状はなかったとのこと。

身体所見

Vital signs: BP170/90mmHg、HR60/min不整、
RR18/min、BT36.8度、SpO2 99%(RA)

意識: JCS II -10、E3V5M6

頭頸部: 頸静脈怒張- 頸部血管雑音- 甲状腺腫大-

胸部: 肺音清、心音: 不整、雑音なし

腹部: 平坦軟 圧痛なし 雑音なし

四肢: 冷感なし、足背動脈触知良好

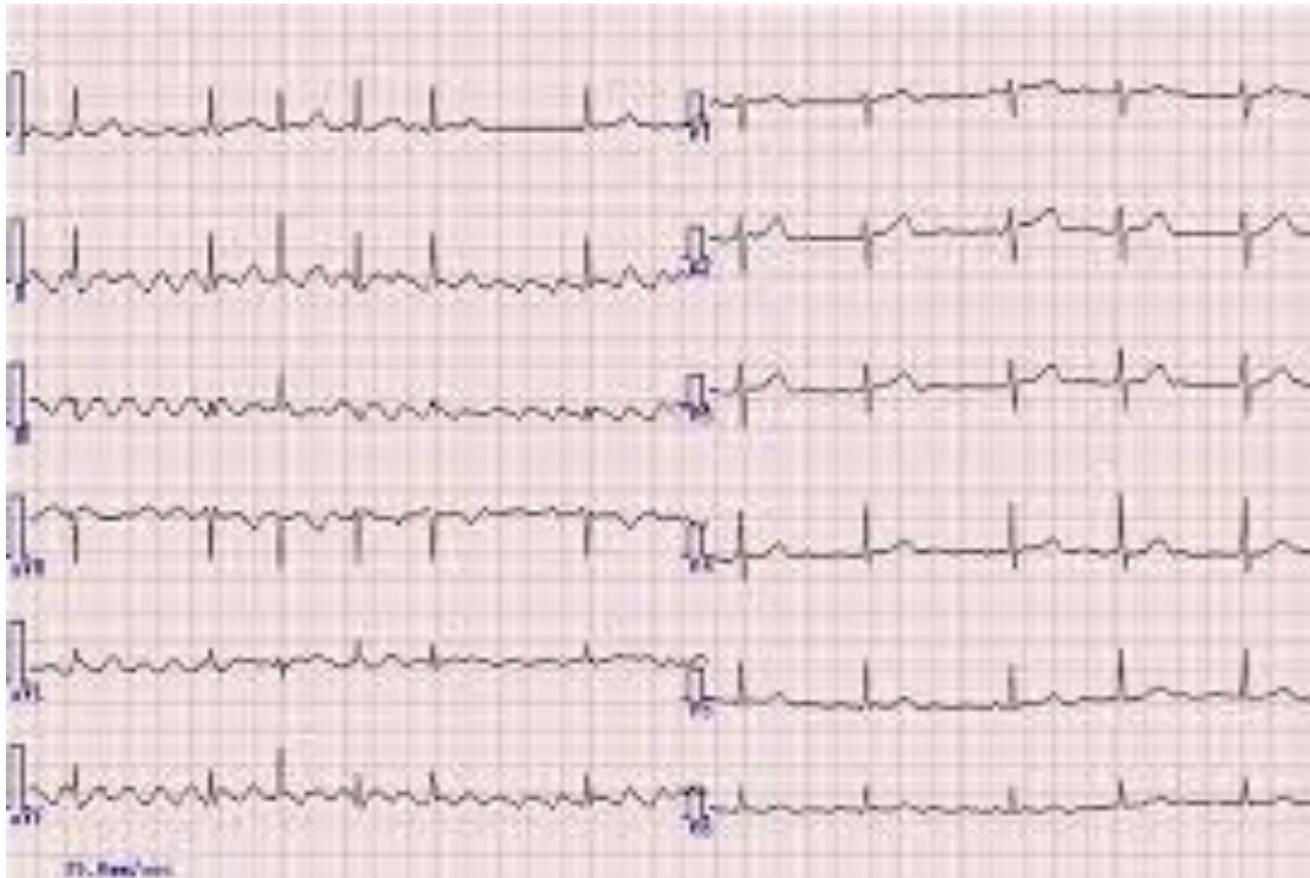
神経: 瞳孔3+/3+ 右共同偏視あり 左口角下垂あり

左上下肢MMT3/5 左Barre+ 左触覚障害+

左Babinski+

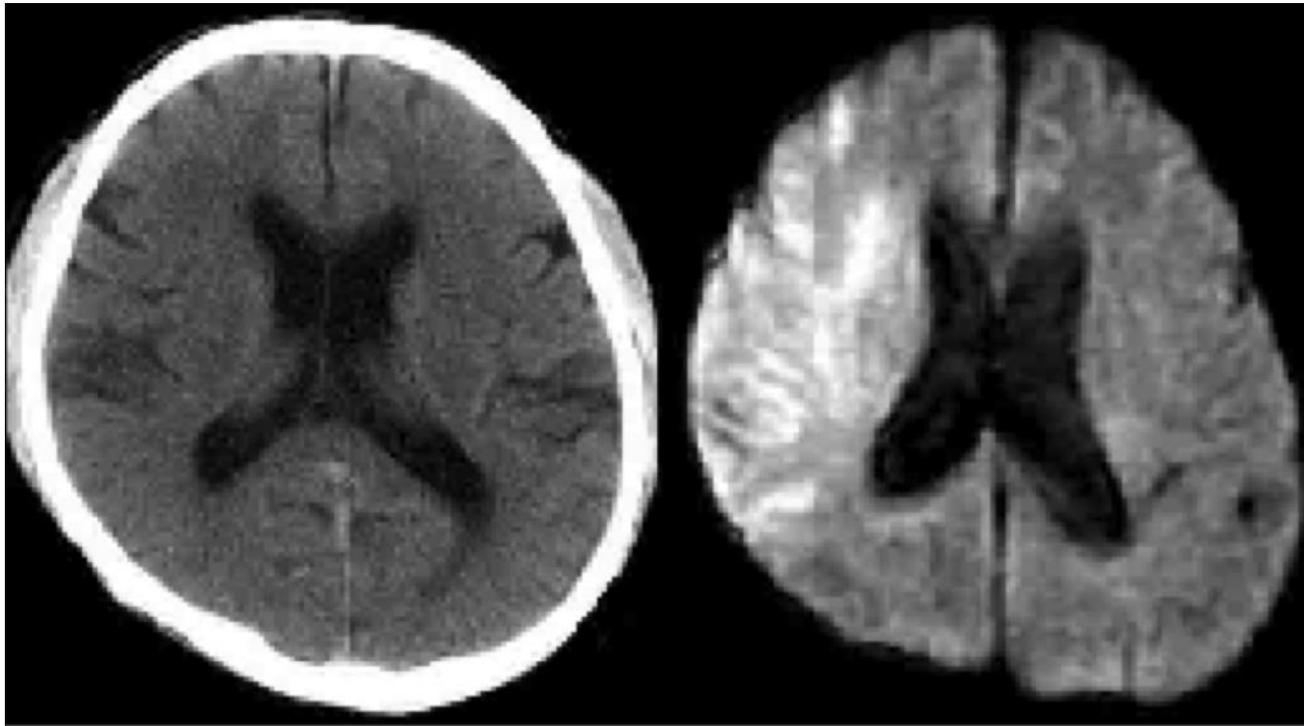
ECG

HR: 70/min、**不整**、正軸、ST変化なし



画像所見

頭部CTでは出血なし、頭部MRI-DWIで**右放線冠～皮質に高信号域あり**、同部にADCで低信号域あり
・T2で高信号域あり



診断

心原性脳塞栓症疑い

Clinical Question

今日では急性期の心原性脳梗塞に対しての脳梗塞二次予防として、すぐに抗凝固療法を行わないことは慣習化しつつあるが、その根拠となった論文について調べてみたいと考えた。

→心原性脳塞栓症の急性期での脳梗塞の二次予防としての抗凝固療法の効果は？

EBM実践の5つのSTEP

STEP1 問題の定式化

STEP2 論文の検索

STEP3 論文の批判的吟味

STEP4 情報の患者への適用

STEP5 1～4のSTEPの見直し

STEP1 問題の定式化

P: 心原性塞栓症急性期の患者

I: 抗凝固療法

C: 抗凝固しないこと

O: 脳梗塞再発率、脳出血率

→ 治療の論文を検索する

STEP2 論文の検索

PubMedでcardioembolic, stroke, anticoagulant
を入力してMeta-analysisを検索

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed

[RSS](#) [Save search](#) [Advanced](#) [Help](#)

[A systematic review of immediate anticoagulation for ischemic stroke of presumed cardioembolic origin.](#)
4. [Guedes LC, Ferro JM.](#)
Stroke. 2008 May;39(5):e81-2; author reply e83. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.513200. Epub 2008 Mar 27. No abstract available.
PMID: 18369164 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Free Article](#)
[Related citations](#)

[Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials.](#)
5. [Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V.](#)
Stroke. 2007 Feb;38(2):423-30. Epub 2007 Jan 4.
PMID: 17204681 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Free Article](#)
[Related citations](#)

[Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack.](#)
6. [Sandercock P, Mielke O, Liu M, Counsell C.](#)
Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD000248. Review. Update in: [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2009;(2):CD000248.
PMID: 12535394 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

Review Personalized approach to primary and secondary prevention of ischemic [EPMA J. 2014]
[See all \(25\)...](#)

Find related data
Database:

Search details
(cardioembolic[All Fields] AND ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields]) AND ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR
 [See more...](#)

Recent Activity

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Efficacy and Safety of Anticoagulant Treatment in Acute Cardioembolic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Maurizio Paciaroni, Giancarlo Agnelli, Sara Micheli and Valeria Caso

Stroke. 2007;38:423-430; originally published online January 4, 2007;

doi: 10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2007 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

STEP3 論文の批判的吟味

論文の背景(当時)

- 脳梗塞の少なくとも20%を心原性塞栓症が占めており、NVAf(非弁膜症性心房細動)は心原性塞栓症の最も多い原因で、80歳以上の脳梗塞患者の25%に見られる。

Stroke. 1991;22:312-318. *Neurology.* 1978;28:973-977.

- 急性期の脳梗塞再発で塞栓が原因と推定される新規脳梗塞は発症後2週間以内に起こり、NVAfの患者の方が、他の原因の脳梗塞患者に比べ発症リスクが高い(発症率0.1-0.3%/日)。

Stroke. 1983;14:688-693. *Neurology.* 1984;34:1285-1291.

- 急性期心原性塞栓症に対する初期治療としての抗凝固療法の役割については明らかではなかった。

論文の目的

- Paciaroniらは、急性期心原性塞栓症に対する初期治療としての抗凝固療法(UFH、LMWH、heparinoid)の有用性と安全性について評価するために、脳梗塞発症48時間以内で抗凝固療法と他の治療(プラシーボかアスピリン)と比較した全てのRCTでの最新(当時)のメタアナリシスを行った。

論文のPICO

- P: 発症48時間以内の心原性脳梗塞の患者
- I: ヘパリン(UFH、LMWH、heparinoids)での治療
- C: プラセボまたはアスピリンでの治療
- O: 死亡と最終的な神経障害の複合アウトカム、
14日間以内の全ての脳卒中(脳出血＋脳梗塞)、
14日間以内の脳梗塞の再発、肺塞栓症、
症候性の脳出血

- 結果は妥当か

- ① 関連する研究の検索は、詳細かつ網羅的か？
- ② レビューは明確でかつ適切な適格基準を採用していたか？
- ③ 研究において選択バイアスや報告バイアスの可能性はあるか？
- ④ 一次研究は方法論的に質が高かったか？
- ⑤ 研究の評価は再現可能か？

- 結果は何か

- ⑥ 結果は研究同士で似ていたか？
- ⑦ レビューの全体的な結果は何か？
- ⑧ 結果はどれくらい精確か？

①関連する研究の検索は、詳細かつ網羅的か？

検索した研究の条件

- ①脳梗塞発症から48時間以内にランダム化されている。
- ②客観的に心原性塞栓症による脳梗塞が疑われている。
- ③心原性脳梗塞の初期治療として抗凝固療法（UFH、LMWH、heparinoid）と他の治療（placebo、aspirin）を比較している。
- ④単一もしくは複数のアウトカムの評価に客観的方法を使用している。

検索方法

- MEDLINE、EMBASEを用いて1980年2月～2006年2月までに出版された文献、Cochrane Library(2006、Issue1)を用いて『脳梗塞、心原性塞栓、ヘパリン、ヘパリン様物質、抗凝固療法』といったキーワードからの文献を検索した。
- 学術論文雑誌も検索した。
- 主要学会からの要約も確認し、出版されていない文献も検索した。

- 個々の論文の参考文献まで追跡して調べた。
- RCT(ランダム化比較試験)、CCT(臨床対照試験)を検索した。
- 個々の研究者や専門家に連絡をとっている。
- 同じ研究が複数報告されていないかは不明である。
- 英語以外で書かれた研究も探したかは不明である。

検索結果

- 766 件の記事が集められた。
- 766 件中743件の記事はタイトルとアブストラクトより除外された。
- 23件の論文より、以下の理由で16件が除外された。
 - 9件は心原性塞栓症の記載なし
 - 1件はコントロールグループがない
 - 2件はランダム化していない
 - 2件は発症48時間後にランダム化された
 - 3件は心原性を除外
 - 1件:ランダム化される前にCT撮影されていない

- 最終的に7件のRCTが採用された。
⇒研究の検索は、詳細かつ網羅的と考える。

Figure 1.

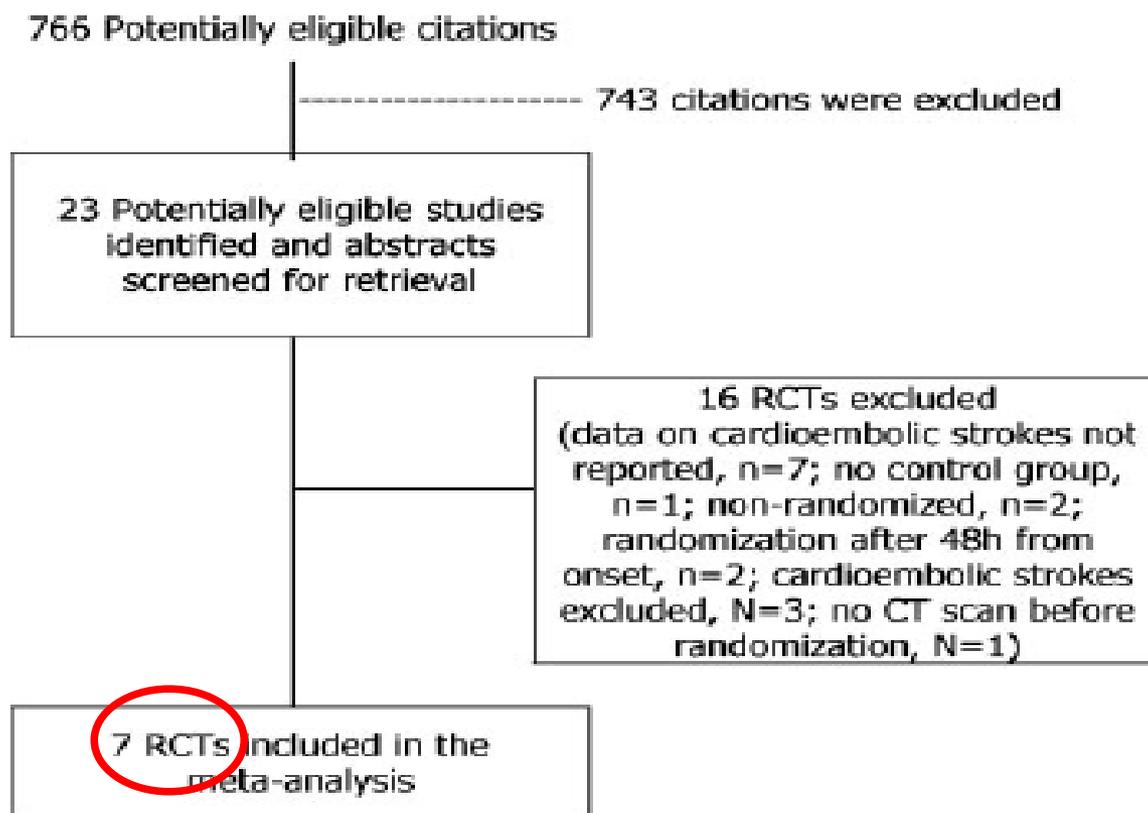


Figure 1. Process of study selection.

7件のRCT

TABLE 1.

TABLE 1. Randomized Trials With Anticoagulants in Patients With Cardioembolic Stroke

Trial	Trials on Cardioembolism		Subgroups From Larger Trials				
	HAEST (2000)	CESG (1983)	Camerlingo et al (2005)	IST (1997)	TOAST (1998)	FISS-bis (1998)	TAIST (2001)
Blinding	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Treatment	Dalteparin (LMWH) 100 IU/kg subcutaneous/twice a day (n=224); aspirin 160 mg/d (n=225)	Heparin intravenously (n=24); no heparin (n=21)	Heparin intravenously 24 000 IU (n=94) Placebo (n=85)	Heparin –12 500 IU subcutaneous/twice a day (n=784); 5000 IU subcutaneous/twice a day (n=773); no heparin (n=1612)	Danaparoid intravenously (n=143); placebo (n=123)	Nadroparin 85 anti-Xa IU/kg subcutaneous once or twice a day (n=86); placebo (n=62)	Tinzaparin 175 anti-Xa IU/kg (n=121); 100 anti-Xa IU/kg (n=135); aspirin (n=112)
Interval to treatment	<30 hours	<48 hours	<3 hours	<48 hours	<24 hours	<24 hours	<48 hours
Duration of treatment	14 days	14 days	5 days	14 days	7 days	10 days	10 days
Loading dose	No	NR	No	No	Yes	No	No
Monitoring of anticoagulation	No	NR	Yes	No	Yes	No	No

NR indicates not reported.

Statistical Analysis

- 選択された研究の臨床的多様性によって起こりうる統計学的異質性について、個々の研究の結果を統合するために Mantel-Haenszel method*をもとにしたrandom effects modelを用いた。
- オッズ比と95%信頼区間を計算した。
- 異質性の試験も Mantel-Haenszel methodを使用し計算した。
- 統計学的有意差がP値0.1以下とした異質性試験を除いて、P値<0.05が統計学的に有意差ありと定義した。
- 全ての統計学的計算はReview Managerによって行った。

*Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959;22:719-748

②レビューは明確でかつ適切な適格基準を採用していたか？

- 組み込まれた患者の範囲(年齢の高い患者と低い患者、重症度の高い患者と低い患者など)は全般を通して似たような結果だといえるか。

⇒各種RCTの患者の範囲は似ている。

- 研究の介入または曝露の範囲(高い投与量と低い投与量、専門家による検査の解釈と非専門家による検査の解釈など)は全般を通して似たような結果だと言えるか。

⇒介入内容・期間等は全般的に似ている。

- アウトカムを測定するための方法の範囲(追跡期間が短期と長期など)は全般を通して似たような結果だといえるか。

⇒最低3カ月の追跡期間があり、似たような結果である。

- 結果として、実際に患者、介入およびアウトカムの範囲全般を通じて似たような結果だったか(すべての研究が似たような結果だったかなど)

⇒多少ばらつきはあるが、概ね似たような結果である。

③研究において選択バイアスや報告バイアスの可能性はないか？

評価者バイアス(選択バイアス)

- 2人の研究者が個別に論文を抽出。
- 2人の研究者が個別に適格基準と合致するかを検討した。
- 意見が違った場合は2人の合意または3人目の評価者によって決定された。

⇒評価者バイアスは少ないと判断する。

出版バイアス(報告バイアス)

- ファンネルプロットを用いた検証はされていない。ただし一次研究の著者に連絡をとり未発表データを入手している。

⇒出版バイアスは否定できない。

④一次研究は方法論的に質が高かったか？

- 7つのRCTの下記の部分で妥当性を評価した。

(1)治療期間:5-14日とばらつきがある

(2)隠蔽化:全ての論文で行われている

(3)盲検化:2つ(CESG、IST)で行われていない。

(4)フォローアップ:FISS-bisでは報告なし。残り6つのLost to follow-upは少ない。

⇒一次研究の質はそこまで高いわけではないと判断する。

⑤研究の評価は再現可能か？

以下③より再度掲載

- 2人の研究者が個別に論文を抽出。
- 2人の研究者が個別に適格基準と合致するかを検討した。
- 意見が違った場合は2人の合意または3人目の評価者によって決定された。

⇒複数名で評価されており、再現可能と考える。

⑥結果は研究同士で似ていたか？

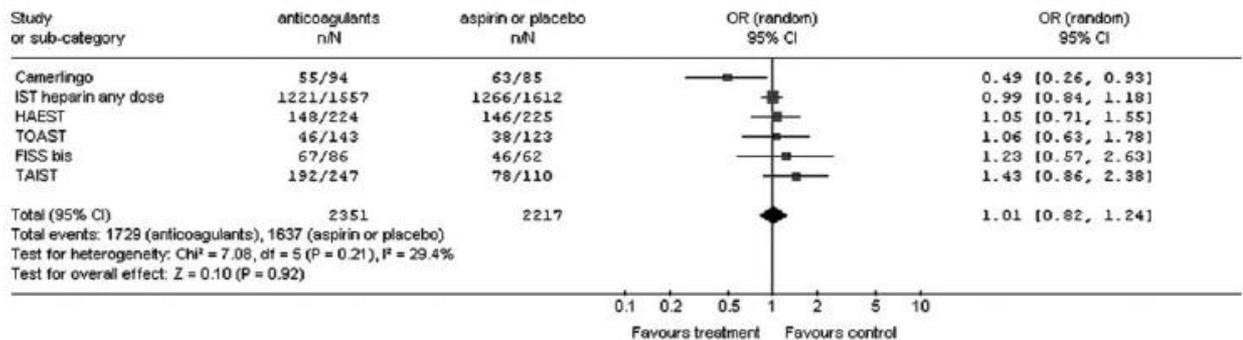
研究結果のばらつきを評価する

- ばらつきの視覚的評価
 - 点推定値はどの程度似ているか
 - 信頼区間の重なりはどの程度か
- ばらつきを評価するための統計的検定
 - 異質性検定 (YesかNoかの判定、 p 値で示される)
 - I^2 検定 (研究間の結果の違いで説明されるばらつきを定量化する)

Figure2.

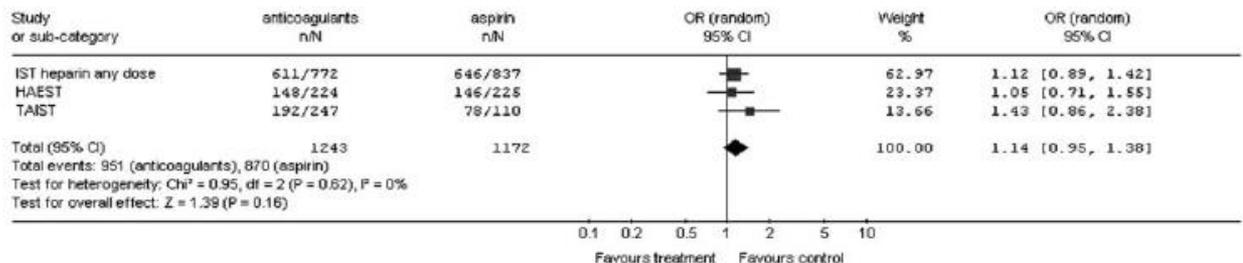
異質性の評価

a Outcome: O1 Mortality and disability (anticoagulants vs aspirin or placebo)



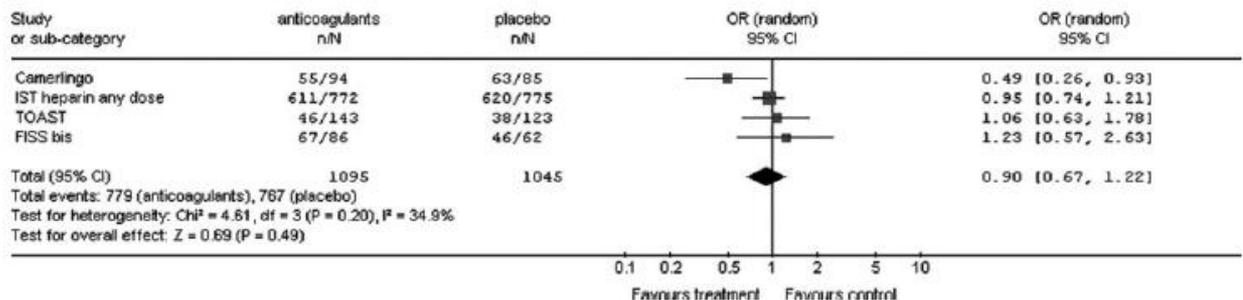
- ばらつきあり
- $P=0.21$ 有意差なし
- I^2 検定=29.4% 中程度

b Outcome: O2 Mortality or disability (anticoagulants vs aspirin)



- ばらつきなし
- $P=0.62$ 有意差なし
- I^2 検定=0% 低い

c Outcome: O1 Mortality and disability (anticoagulants vs placebo)

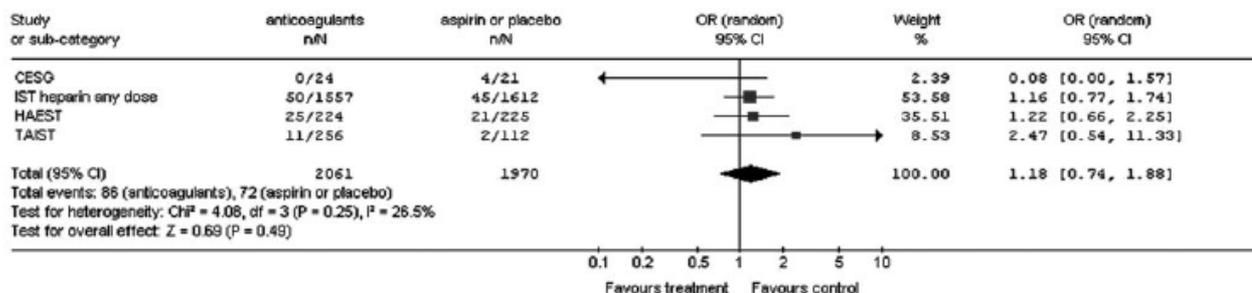


- ばらつきあり
- $P=0.20$ 有意差なし
- I^2 検定=34.9% 中程度

Figure 3.

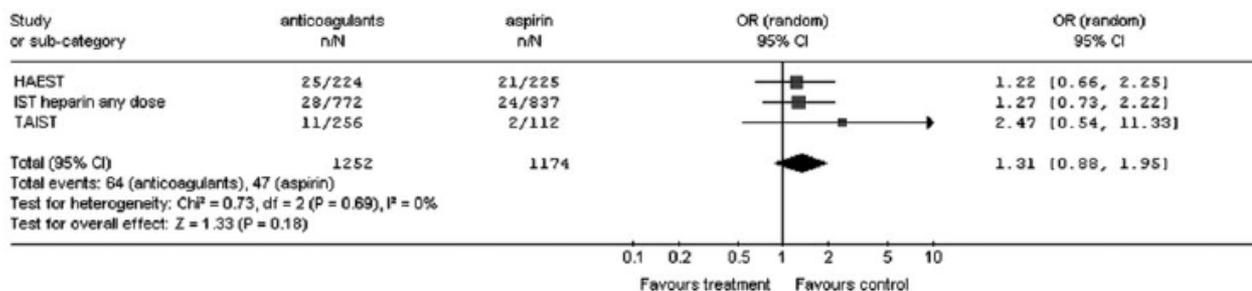
異質性の評価

a Outcome: 09 All strokes (anticoagulants vs aspirin or placebo)



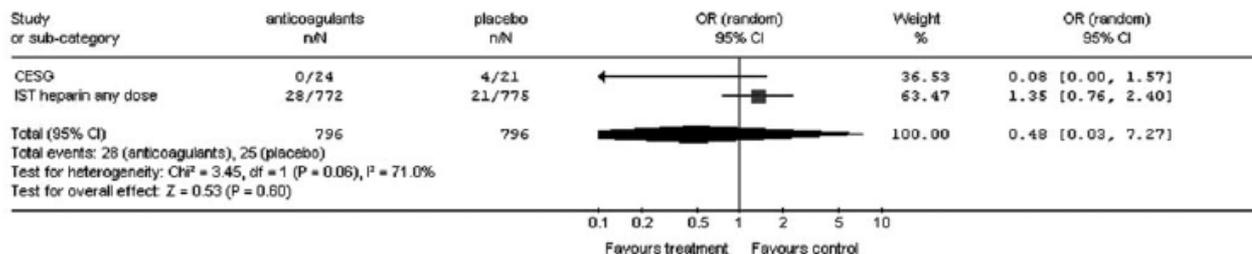
- ばらつきあり
- $P=0.25$ 有意差なし
- I^2 検定 = 26.5% 中程度

b Outcome: 08 All strokes (anticoagulants vs aspirin)



- ばらつきなし
- $P=0.69$ 有意差なし
- I^2 検定 = 0% 低い

c Outcome: 07 All strokes (anticoagulants vs placebo)



- ばらつきあり
- $P=0.06$ 有意差あり
- I^2 検定 = 71.0% 高い

Figure 3. All strokes (ischemic and hemorrhagic) in trials comparing anticoagulants with other treatments (a, anticoagulants versus placebo or aspirin; b, anticoagulants versus aspirin; c, anticoagulants versus placebo) for the initial treatment of acute cardioembolic stroke.

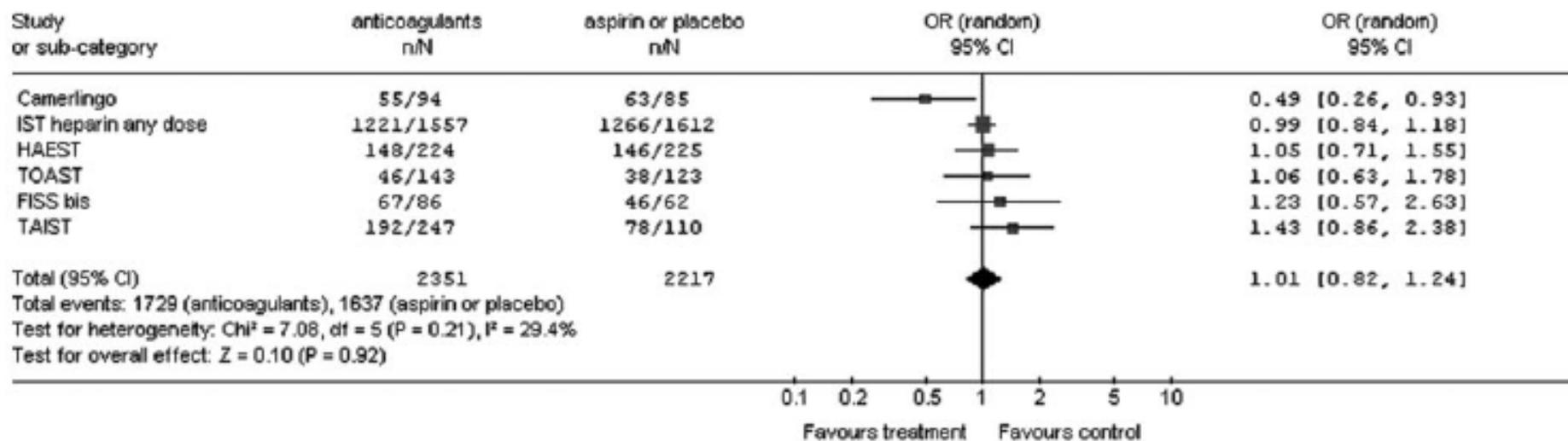
- ⑦レビューの全体的な結果は何か？
- ⑧結果はどれくらい精確か？

Figure 2. a

死亡率と機能予後

抗凝固療法 vs アスピリンorプラセボ

a Outcome: 01 Mortality and disability (anticoagulants vs aspirin or placebo)

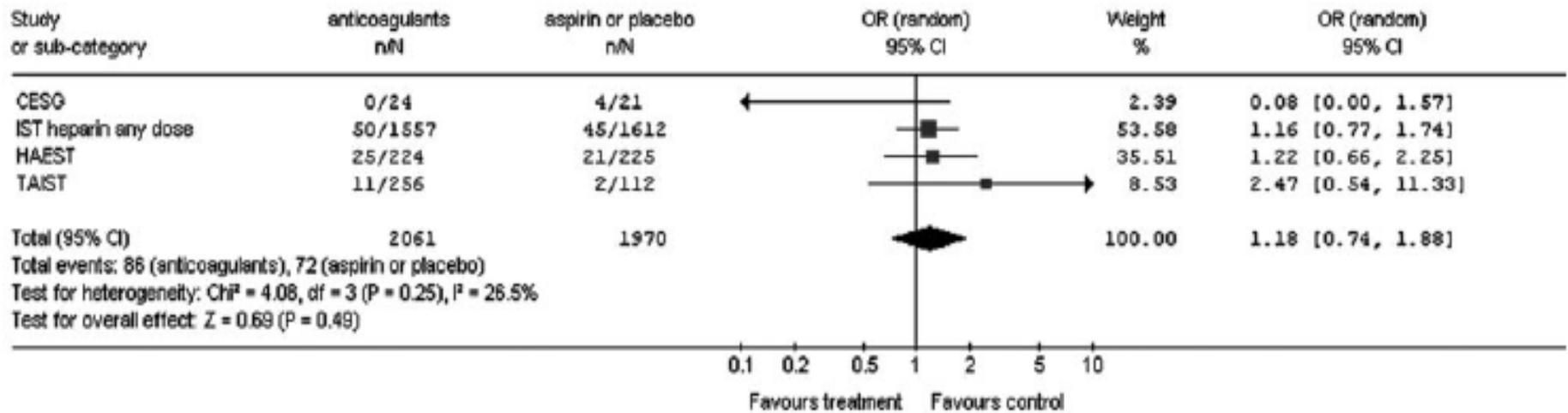


- 異質性: $P=0.21$ 有意差なし
- I^2 検定=29.4% 中等度
- 統合結果: OR 1.01 ($P=0.92$) 有意差なし
- 信頼区間: 95%CI 0.82-1.24 精確

Figure 3. a

脳卒中(虚血性・出血性) 抗凝固療法 vs アスピリンorプラセボ

a Outcome: 09 All strokes (anticoagulants vs aspirin or placebo)



- 異質性: $P=0.25$ 有意差なし
- I^2 検定=26.5% 中等度
- 統合結果: OR 1.10 ($P=0.49$) 有意差なし
- 信頼区間: 95%CI 0.74-1.88 精確ではない

Table2

脳出血、脳梗塞再発、肺塞栓症発症の比較

TABLE 2. Pooled Estimated of Effects of Anticoagulants versus Placebo or Aspirin on Hemorrhagic Stroke, Recurrent Ischemic Stroke, and Pulmonary Embolism

Outcomes	Anticoagulants vs placebo or aspirin		Anticoagulants vs aspirin		Anticoagulants vs placebo	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Hemorrhagic stroke						
Camertingo	4.94 (1.05–23.23)		...		4.94 (1.05–23.23)	
IST	4.81 (2.12–10.93)		3.28 (1.19–9.06)		7.66 (1.75–33.60)	
HAEST	1.52 (0.42–5.46)		
TOAST	
FISS bis	
TAIST	6.76 (0.38–119.45)		6.76 (0.38–119.45)		...	
CESG	0.16 (0.01–3.51)		...		0.16 (0.01–3.51)	
Overall	<u>2.89 (1.19–7.01)</u>	0.02	2.62 (1.22–5.64)	0.01	2.94 (0.52–16.60)	0.22
Heterogeneity	$P=0.17$		$P=0.51$		$P=0.08$	
Recurrent ischemic stroke						
Camertingo	
IST	0.56 (0.39–0.82)		0.74 (0.36–1.50)		0.68 (0.33–1.39)	
HAEST	1.13 (0.57–2.24)		1.13 (0.57–2.24)		...	
TOAST	0.17 (0.01–3.56)		...		0.17 (0.01–3.56)	
FISS bis	
TAIST	0.87 (0.16–4.84)		0.87 (0.16–4.84)		...	
CESG	0.16 (0.01–3.51)		...		0.16 (0.01–3.51)	
Overall	0.68 (0.44–1.06)	0.09	0.92 (0.57–1.48)	0.73	0.59 (0.30–1.17)	0.13
Heterogeneity	$P=0.31$		$P=0.74$		$P=0.47$	
Pulmonary embolism						
IST	...		0.84 (0.31–2.27)		...	
TAIST	...		1.10 (0.21–5.73)		...	
HAEST	...		1.10 (0.21–5.73)		...	
Overall	...		0.94 (0.44–2.00)	0.87	...	
Heterogeneity			$P=0.94$			

- 出血性脳卒中

抗凝固療法 VS プラセボ or
アスピリンで有意な増加あり

- 再発性脳梗塞

有意差なし

- 肺塞栓症

有意差なし

統合結果のまとめ

- 他の治療(アスピリンorプラセボ)と比較して、急性期抗凝固療法(UFH、LMWH、heparinoid)は**死亡と最終的な神経障害の複合アウトカムに有意差がなかった。**
(73.5% vs 74.1%, OR1.01, 95%CI: 0.82-1.24, P=0.9, P for heterogeneity=0.21)
- **14日間以内の全ての脳卒中(脳出血+脳梗塞)についても有意差はなかった。**(73.5% vs 74.1%, OR1.18, 95%CI: 0.74-1.88, P=0.49, P for heterogeneity=0.25)

- 14日間以内の脳梗塞の再発率についても有意差がなかった。(3.0% vs 4.9%, OR0.68, 95%CI:0.44-1.06, P=0.09)
- 症候性の脳出血に関しては有意に増加させた。(2.5% vs 0.7%, OR2.89, 95%CI:1.19-7.01, P=0.02, Number Needed to harm 55)

STEP4 情報の患者への適用

- 結果を患者のケアにどのように適用できるか
- ①患者にとって重要なアウトカムของすべてが考慮されたか？
- ②いずれかの想定されるサブグループ効果は信頼できるか？
- ③全体的なエビデンスの質はどれほどか？
- ④利益はコストや考えられるリスクに見合うか？

①患者にとって重要なアウトカムのすべてが
考慮されたか？

- 死亡と最終的な神経障害の複合アウトカム
- 14日間以内の全ての脳卒中(脳出血＋脳梗塞)
- 14日間以内の脳梗塞の再発
- 肺塞栓症
- 症候性の脳出血

⇒重要なアウトカムは十分考慮されていると考える。

②いずれかの想定されるサブグループ効果は信頼できるか？

サブグループの反応における見かけ上の差が真の差なのかどうかを判断するためのガイドライン

- 仮説は解析の後ではなく解析の前に設定されたか？
⇒仮説がいつ設定されたかの記載はなし。
- サブグループの差は、検定された数少ない仮説効果のうち1つか？
⇒検定が行われたサブグループの数に関する記載はなし。
- サブグループの差は、複数の研究間ではなく研究内の比較によって示唆されるか？
⇒研究内の比較によって示唆される。

- サブグループの差は、大きいか？
⇒抗凝固療法 VS アスピリンの脳出血に関しては大きい。
(OR 2.62, 95%CI:1.22-5.64, p=0.05, Heterogeneity:P=0.51)
- サブグループの差は、研究全般にわたり一貫しているか？
⇒研究全般にわたり一貫している。
- サブグループの差は、統計的に有意か？
⇒抗凝固療法 VS アスピリンの脳出血に関しては有意差あり。
(OR 2.62, 95%CI:1.22-5.64, p=0.05, Heterogeneity:P=0.51)
- 仮説されたサブグループの差を指示する外部のエビデンスはあるか？
⇒本文中には記載なし。

③全体的なエビデンスの質はどれほどか？

GRADEシステム

- 複数のランダム化試験は「高」でスタートするが、以下の場合下がる
 - 問題にしている疑問に関する非直接的なエビデンスしかない
 - 研究デザインやその遂行に問題がある
 - 不精確である(信頼区間が広い)
 - 結果が一貫していない(効果のばらつき)
 - 出版バイアスの確率が高い

⇒本論文は上記に当てはまらず、全体的なエビデンスの質は高いと考える。

- 複数の観察研究は「低」でスタートするが、以下の場合上がる
 - 治療効果が大きい

④利益はコストや考えられるリスクに見合うか？

- 死亡と最終的な神経障害の複合アウトカム、14日間以内の全ての脳卒中(脳出血＋脳梗塞)、14日間以内の脳梗塞の再発を減らさないため、急性期抗凝固療法をする利益がない。
- コスト面では、バイアスピリン5.6円/日に比べて、ヘパリンNa注射液204円(ノボ・ヘパリン5000単位[®]1本)⇒816円(4本換算)/日とより高額となる。
- 症候性脳出血を有意に増やす可能性が示唆されている。

実際の症例への適応

- 早期の抗凝固療法はこの患者にとって利益がなく、脳出血のリスクもあるため、バイアスピリン200mg、アトルバスタチン10mgでの内服治療を行った。

STEP5 1~4のSTEPの評価

Step1

- 臨床的に意味のある疑問の定式化を行うことができた。

Step2

- Pubmedを用いて、現在心原性脳塞栓症の急性期に抗凝固療法を行わない根拠となっているメタアナリシスを検索することができた。

Step3

- JAMA user's guideを用いて批判的吟味を行い、内的妥当性のある文献と判断した。

Step4

- 本症例に対して外的妥当性があると判断し、本文献の情報を症例に適応し診療にあたった。

論文のまとめ

- 心原性塞栓性脳梗塞の急性期において、抗凝固療法群は、プラセボorアスピリン群に比べて、死亡と最終的な神経障害の複合アウトカム、14日間以内の全ての脳卒中(脳出血＋脳梗塞)、14日間以内の脳梗塞の再発率には有意差がない。また同時に症候性脳出血を増やす可能性がある。

AHA/ASA Guideline 2014

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



AHA/ASA Guideline

Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Stroke. published online May 1, 2014;

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2014 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

心房細動による心原性脳塞栓 に対する治療推奨の要約

- 原因が明らかでない急性期脳梗塞やTIAを発症した患者にとって発症6ヶ月以内に30日間のモニター観察を行いAFを診断することは、理にかなっている。(class II a;エビデンスレベルC)
- VitK拮抗薬(class I;エビデンスレベルA)、アピキサバン(class I;エビデンスレベルA)、ダビガトラン(class I;エビデンスレベルB)は全て非弁膜症性AF(発作性、持続性)に対して脳梗塞再発の予防効果が示唆されている。使用方法は個人化するべきである。
- リバロキサバン(class II a;エビデンスレベルB)は非弁膜症性AFに対して、脳梗塞再発の予防効果が示唆されている。

- AFによる心原性脳梗塞やTIAを発症した患者に対して、VitK拮抗薬の治療域はINR2.5(2.0-3.0)が推奨されている。
(class I;エビデンスレベルA)
- 経口抗凝固薬と抗血小板薬の併用については全ての脳塞栓やTIA患者には薦められないが、臨床的に明らかな冠動脈疾患合併時や、特にACS、ステント留置後であれば理にかなっている。
(class II b;エビデンスレベルC)
- 経口抗凝固薬内服困難なAFと脳塞栓・TIAの患者にとってはアスピリン単独使用が推奨される。(class I ;エビデンスレベルA)
- AFをもつ多くの脳卒中やTIAの患者では、神経学的徴候が出現してから14日以内に経口抗凝固薬内服開始が望ましい。
(class I II a;エビデンスレベルB)

- 梗塞後出血のハイリスク(広範囲虚血、初期画像で出血の要素あり、コントロール不良の高血圧、出血傾向)の場合は、経口抗凝固薬開始を14日以上待ってから開始する。

(class II a; エビデンスレベルB)

- AFや過去の脳塞栓やTIAの既往により、内服中の抗凝固薬を中止しなければならないとき、低分子ヘパリンでのブリッジングは血栓塞栓と出血のリスクの兼ね合いによっては行ってもよい。

(class I II a; エビデンスレベルC)

Take home message

- 心原性脳梗塞の急性期での抗凝固療法は脳出血のリスクがあり、死亡と最終的な神経障害、急性期の脳梗塞再発率を改善しないため薦められない。
- ラクナ、アテローム、心原性の病型によらず、脳梗塞の急性期にはアスピリン投与を行うべき。
- 梗塞後出血のハイリスクでなければ、抗凝固療法は発症14日以内に開始するべき。

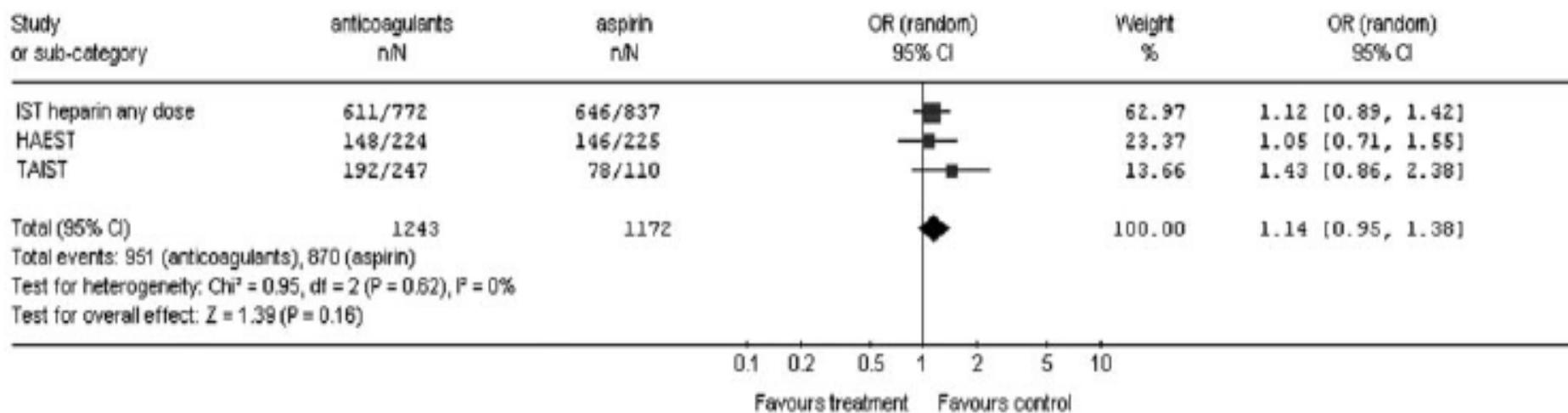
Appendix

サブグループ解析の結果

Figure 2. b

死亡率と機能予後 抗凝固療法 vs アスピリン

b Outcome: 02 Mortality or disability (anticoagulants vs aspirin)

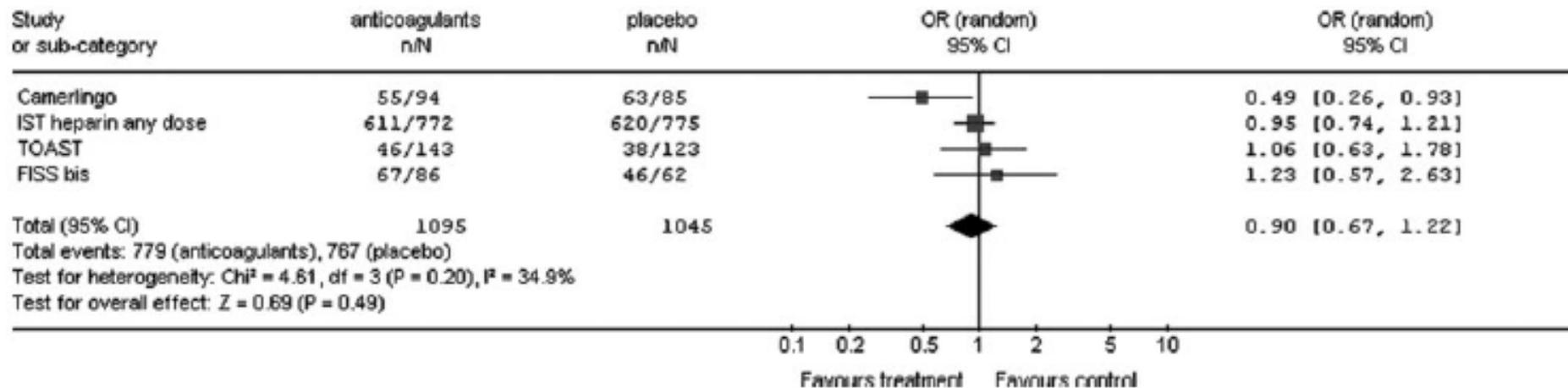


- 異質性: $P = 0.62$ 有意差なし
- I^2 検定 = 0% 低い
- 統合結果: OR 1.14 ($P = 0.16$) 有意差なし
- 信頼区間: 95%CI 0.95-1.38 精確

Figure 2. c

死亡率と機能予後 抗凝固療法 vs プラセボ

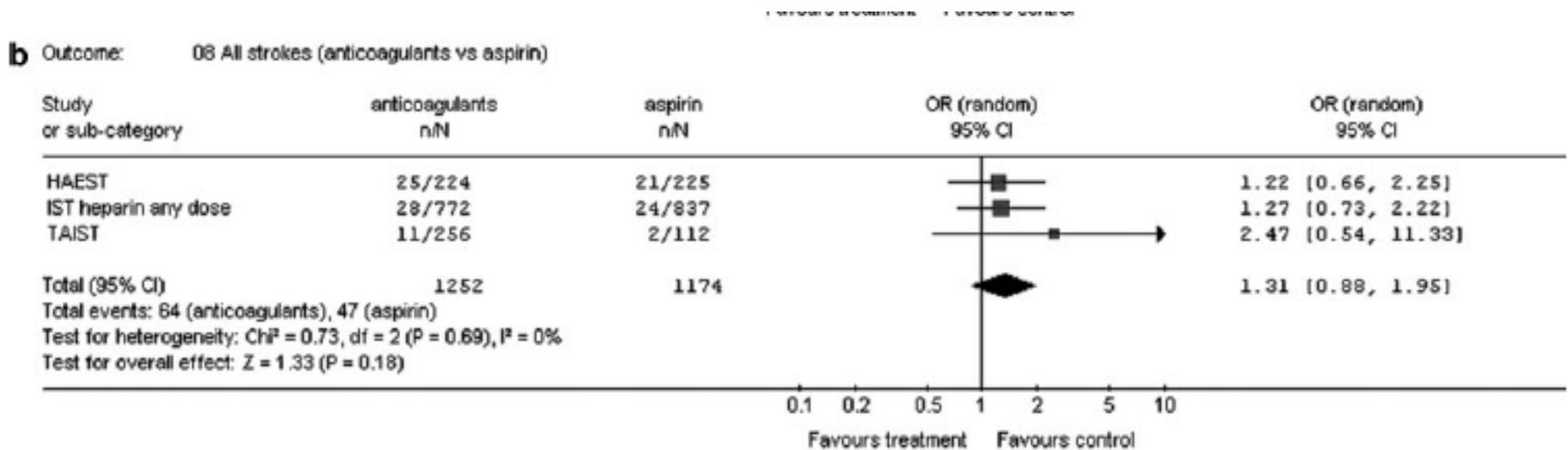
C Outcome: 01 Mortality and disability (anticoagulants vs placebo)



- 異質性: $P=0.20$ 有意差なし
- I^2 検定=34.9% 中等度
- 統合結果: OR 0.90 ($P=0.49$) 有意差なし
- 信頼区間: 95%CI 0.67-1.22 精確

Figure 3. b

脳卒中(虚血性・出血性) 抗凝固療法 vs アスピリン



- 異質性: $P=0.69$ 有意差なし
- I^2 検定=0% 低い
- 統合結果: OR 1.31 ($P=0.18$) 有意差なし
- 信頼区間: 95%CI 0.88-1.95 精確ではない

脳卒中(虚血性・出血性) 抗凝固療法 vs プラセボ

C Outcome: 07 All strokes (anticoagulants vs placebo)

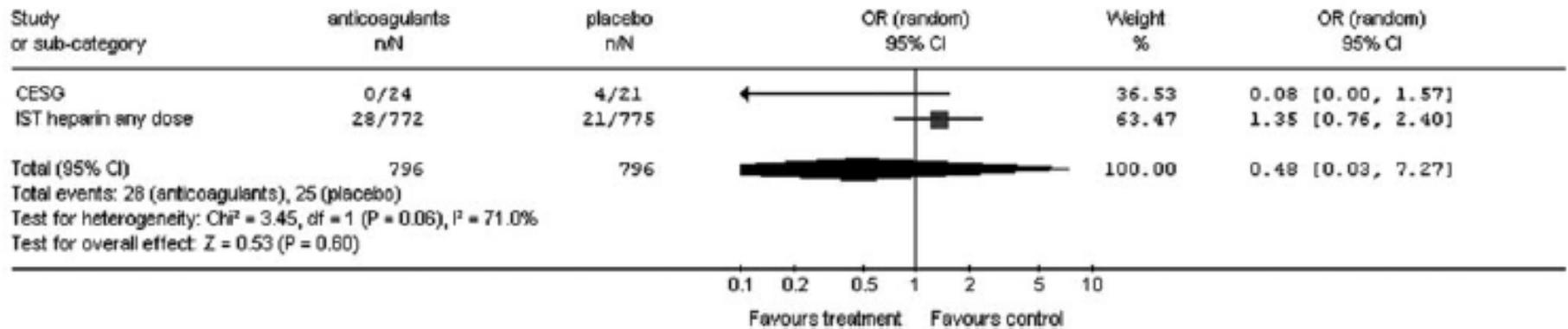


Figure 3. All strokes [ischemic and hemorrhagic] in trials comparing anticoagulants with other treatments (a, anticoagulants versus placebo or aspirin; b, anticoagulants versus aspirin; c, anticoagulants versus placebo) for the initial treatment of acute cardioembolic stroke.

- 異質性: $P=0.06$ 有意差あり
- I^2 検定=71.0% 高度
- 統合結果: OR 0.48 ($P=0.60$) 有意差なし
- 信頼区間: 95%CI 0.03-7.27 精確ではない

Table2

脳出血、脳梗塞再発、肺塞栓症発症の比較

TABLE 2. Pooled Estimated of Effects of Anticoagulants versus Placebo or Aspirin on Hemorrhagic Stroke, Recurrent Ischemic Stroke, and Pulmonary Embolism

Outcomes	Anticoagulants vs placebo or aspirin		Anticoagulants vs aspirin		Anticoagulants vs placebo	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Hemorrhagic stroke						
Camertingo	4.94 (1.05–23.23)		...		4.94 (1.05–23.23)	
IST	4.81 (2.12–10.93)		3.28 (1.19–9.06)		7.66 (1.75–33.60)	
HAEST	1.52 (0.42–5.46)		
TOAST	
FISS bis	
TAIST	6.76 (0.38–119.45)		6.76 (0.38–119.45)		...	
CESG	0.16 (0.01–3.51)		...		0.16 (0.01–3.51)	
Overall	2.89 (1.19–7.01)	0.02	<u>2.62 (1.22–5.64)</u>	0.01	2.94 (0.52–16.60)	0.22
Heterogeneity	P=0.17		P=0.51		P=0.08	
Recurrent ischemic stroke						
Camertingo	
IST	0.56 (0.39–0.82)		0.74 (0.36–1.50)		0.68 (0.33–1.39)	
HAEST	1.13 (0.57–2.24)		1.13 (0.57–2.24)		...	
TOAST	0.17 (0.01–3.56)		...		0.17 (0.01–3.56)	
FISS bis	
TAIST	0.87 (0.16–4.84)		0.87 (0.16–4.84)		...	
CESG	0.16 (0.01–3.51)		...		0.16 (0.01–3.51)	
Overall	0.68 (0.44–1.06)	0.09	0.92 (0.57–1.48)	0.73	0.59 (0.30–1.17)	0.13
Heterogeneity	P=0.31		P=0.74		P=0.47	
Pulmonary embolism						
IST	...		0.84 (0.31–2.27)		...	
TAIST	...		1.10 (0.21–5.73)		...	
HAEST	...		1.10 (0.21–5.73)		...	
Overall	...		0.94 (0.44–2.00)	0.87	...	
Heterogeneity			P=0.94			

• 出血性脳卒中
抗凝固療法 VS アスピリン
で有意に増加あり

• 再発性脳梗塞
有意差なし

• 肺塞栓症
有意差なし