

Alterations of Platelet, Coagulation, and Fibrinolysis Markers in Patients with Ischemic Stroke

Subtype	Phase	Molecular markers				
		β -TG/PF4	F _{1,2}	TAT	FM	DD
Atherothrombotic	Acute	↑↑	↑	↑	↑	↑
	Subacute	↑	↑	→	→	→
	Chronic	↑	→	→	→	→
Cardioembolic	Acute	↑↑	↑	↑↑	↑	↑
	Subacute	→	↑	↑	↑↑	↑↑
Lacunar		→	→	→	→	→

↑ = increased; ↑↑ = extremely increased; → = unchanged

Uchiyama S et al: *Semin Thromb Hemost* Vol 23, No 6, 1997

表 1

ーム血栓性梗塞の危険因子の頻度には高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙のいずれも本質的に差のないことが報告されるようになりました。

虚血性脳卒中のメカニズムは、アテローム血栓性梗塞と心原性脳塞栓症及びラクナ梗塞の病型と対応させますと、アテローム血栓性梗塞の多くの原因は頸動脈病変にあり、かなり急性冠症候群と共通の病態であると考えられます。このことは、局所の血管閉塞というよりも塞栓性メカニズムが非常に重要であることを示唆しています。塞栓源となるプラークから塞栓子が頭蓋内に流れて行くことにより血管腔を閉塞して起こす梗塞が多いと考えられます。これが典型的なアテローム血栓性梗塞の成立機序だと思えます。

もう一つのタイプとして境界域梗塞あるいは終末域梗塞がありますが、高度の狭窄性病変を生じ、血行動態が変化して灌流圧が低下することによって各動脈の末梢に当る部位の虚血を生じるというタイプであります。

ラクナ梗塞は穿通枝そのものに問題があつて、深部の小梗塞を起こす場合と、アテローム血栓性梗塞のミニチュア版ともいふべき頭蓋内の動脈の粥状硬化によって、深部小梗塞をおこ

すタイプ (microatheroma) があると考えられます。

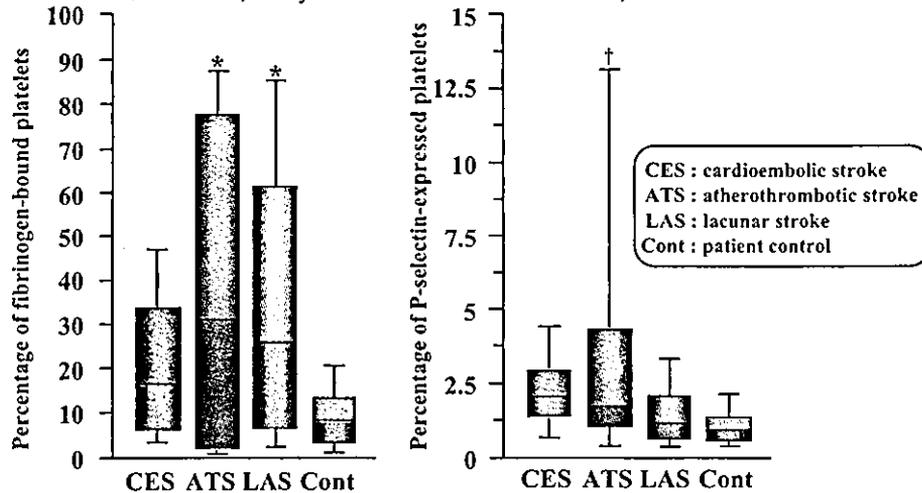
心原性脳塞栓症は、心房細動とか弁膜症あるいは左室血栓によって、何れもフィブリンを主体とする血栓が塞栓源になって脳梗塞を起こします。

虚血性脳血管障害患者の急性例における血小板凝固線溶系の分子マーカーを測定した結果を、病型、病期別に要約すると、アテローム血栓性梗塞の特徴は、全期間を通じて常に血小板活性化が認められ、恐らく underlying condition として血管壁と血小板との相互作用が反映されていると考えられます (表 1)。しかし、急性期に最も顕著な血小板の活性化が認められます。またアテローム血栓性脳梗塞、特に進行性脳卒中例では、しばしば軽度から中等症の凝固線溶系の活性化を伴います。即ち、凝固の亢進を伴うタイプの脳梗塞の診療をどうするか、今、問題になっています。

また、心原性脳塞栓症の最大の特徴は、顕著な凝固線溶系の活性化があることですが、まず凝固系の活性化が起き、その後遅れて線溶系の活性化がピークを迎えるという時間経過をとるのが特徴です (表 1)。しかしながら、このよ

Platelet Fibrinogen Binding and P-Selectin Expression in Patients With Subtypes of Cerebral Infarction and Controls

Yamazaki M, Uchiyama S et al. *Thromb Res* 2001;104:197-205



The box plots display median values with 25th and 75th percentiles, and bar chart shows 10th and 90th percentiles. * $p < 0.05$ compared with control † $p < 0.05$ compared with lacunar stroke

図 1

うな凝固活性化を伴うと、必ず血小板活性化を伴います。血小板の活性化を生じるような病態では、必ずしも凝固活性化を伴わないが、凝固活性化を伴うような脳卒中の病型の場合は、必ず同時に血小板の活性化を伴います。恐らくこのことはトロンビンが鍵を握っているのではないかと思います。

さらに、ラクナ梗塞は一部の症例で例外はありますが、グループとして見た場合は血小板凝固線溶系の活性化所見に乏しいといえます（表 1）。

In¹¹¹ tropolone という放射性同位元素を血小板にラベルして血小板寿命を測定した成績は、生体内での血栓形成の指標になると我々は考えております。アテローム血栓性脳梗塞や心原性脳塞栓症では異常に血小板寿命が短縮した症例が高率に認められ、動脈内あるいは心腔内での血栓形成による血小板の消費を反映していると考えられます。それに対し、ラクナ梗塞は一部の症例でごく僅かな短縮を認めるのみであります。

In¹¹¹ tropolone を使った血小板寿命の測定は、多量の採血が必要で放射性同位元素でラベルし

た自家血小板をまた患者さんに戻さなければならないため、臨床的に広く普及するような方法ではありませんが、最近我々はフローサイトメトリーを用いて網状血小板比率の測定を行い、血小板の kinetics の評価に使っています。

対照群に比べてラクナ梗塞群では明らかな傾向は認められませんが、アテローム血栓性脳梗塞では一部の患者さんに網状血小板の増加が認められます。しかし、このような所見が最も顕著に認められるのは、心原性脳塞栓症であり、対照群のみならず他の病型と比べても有意に網状血小板比率が増加しております。このことは、心腔内での活発な血栓形成による血小板消費を反映している所見ではないかと思っております。

最近、生体内での血栓形成にはずり応力による血小板の活性化が重要な役割を果たしていると考えられています。脳虚血患者のずり応力惹起血小板凝集 (SIPA) を測定した成績では、アテローム血栓性脳梗塞や TIA で有意に亢進が認められましたが、心原性脳塞栓症やラクナ梗塞では認められませんでした。

さらに、SIPA の強さと larger vWF マルチマ

Platelet Activation Markers and Carotid Plaques

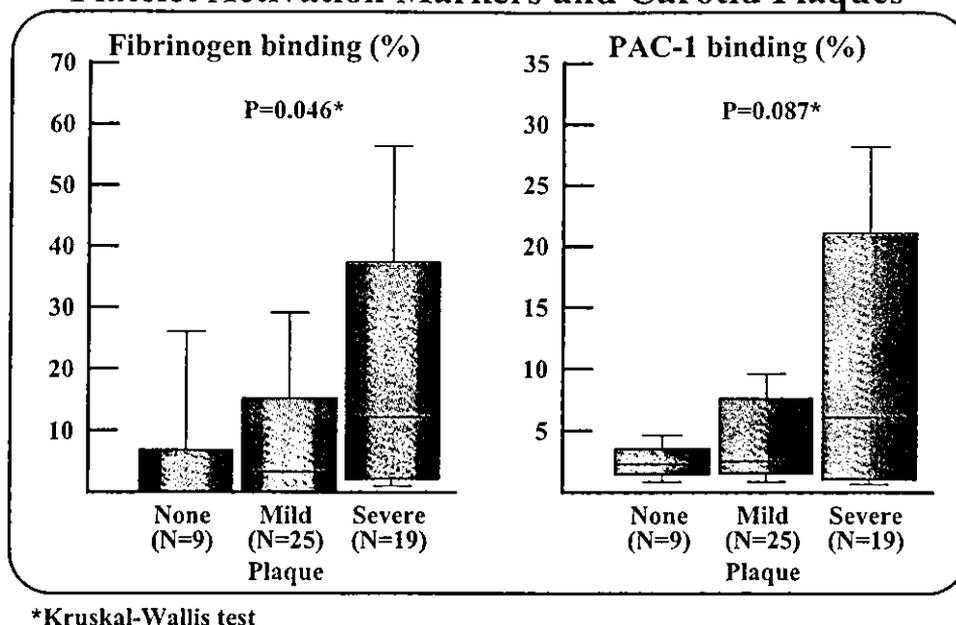


図2

一の間には正相関する傾向が認められました。即ち、アテローム血栓性脳梗塞やTIAではSIPAが亢進していると共に、larger vWF マルチマーも増えていました。これがどうして増えるのかが今後の課題だと思いますが、一つには血管内皮細胞障害によるvWFの血中への放出量の増加が考えられますし、ずり応力そのものや生成されたトロンビンによって内皮が刺激されてvWFの放出が増えている可能性もあると思います。これに関しましては、最近TTPという病気が問題となっております。チクロピジンの副作用でも問題になりましたが、このような病態ではvWFを分解するcleaving protease (vWFPCP) に対する抗体ができるためにvWFが分解されなくなり、larger vWF マルチマーが増えSIPAが亢進して血栓形成が起こり血小板が消費されるのではないかとということが分ってきました。また、国立循環器病センターの疫学調査により、このvWF cleaving proteaseの遺伝子多型が脳梗塞の危険因子になっているのではないかと報告がなされて注目されております。

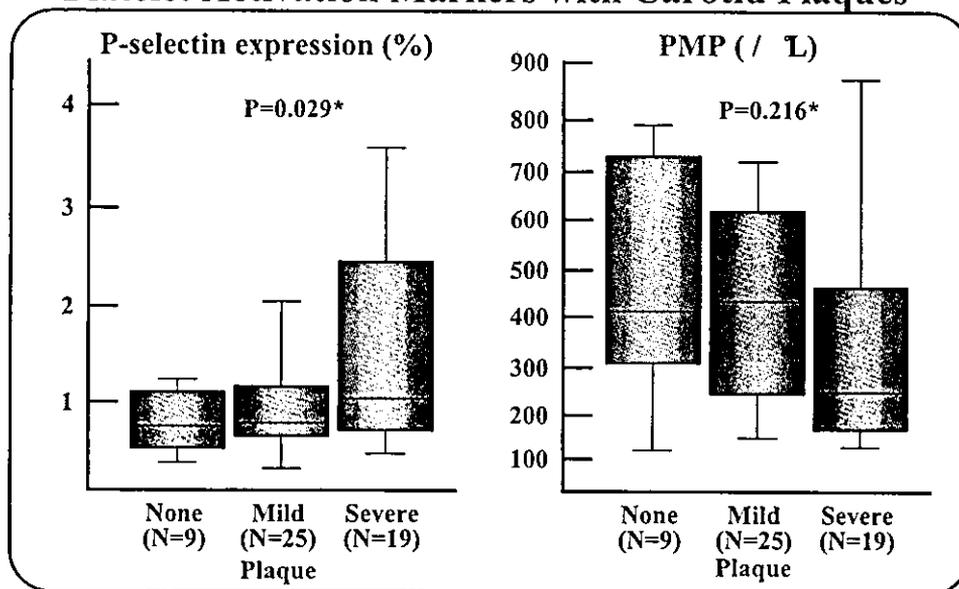
各脳虚血患者における血小板のフィブリノ

ゲン結合率とP-セレクトリン発現率をフローサイトメトリーによって測定した成績であります。フィブリノゲン結合率はアテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞で有意に亢進しています(図1)。

従来の血小板機能検査では発見されませんでした。接着分子をターゲットにした感度と特異度に優れた個々の血小板の機能を測定することのできる方法が開発されていますが、このような測定法によりますと、ラクナ梗塞でも活性化血小板が検出できます(図1)。また、P-セレクトリンの発現率を測定した結果、アテローム血栓性脳梗塞で最も有意に発現が認められ、血小板依存性疾患病態であることが分ります(図1)。

かつては、欧米人と違う日本人の特徴は、頸動脈病変は少なく頭蓋内病変が多いといわれていたのですが、最近日本でも急速に頸動脈病変が増えています。これは高齢者が増え、生活習慣病である高脂血症、糖尿病が増えることと相関していると思います。頸動脈のDuplex Scanという装置を使い、B-modeの頸動脈エコーの縦断像と横断像ですが、この部分

Platelet Activation Markers with Carotid Plaques



*Kruskal-Wallis test

図3

にプラークが認められます。約60%の狭窄がある症例で、低輝度病変、ハイポエコーイックプラークがあります。このようなプラークはマクロファージの浸潤が豊富であるとか、粥腫内出血であるとか、炎症が起こっているような所見を反映していると考えられ、ラプチャーし易い不安定な、脳虚血イベントにも関連が深いプラークであることが指摘されております。

血小板と白血球の活性化マーカーをフローサイトメトリーで測定しておりますが、我々はその指標として、まず血小板のフィブリノゲン結合率、それからGP IIb/IIIaの活性化の指標であるPAC-1の結合率、血小板放出反応の指標であるP-セレクトチンの発現率と血小板procoagulant活性の指標でありますマイクロパーティクル(PMP)の生成量、そして白血球の活性化の指標として顆粒球上のP-セレクトチンの発現と顆粒球そのものの活性化を反映するMAC-1の発現率を測定しております。この成績は、血小板・白血球の活性化マーカーと頸動脈病変の存在の有無、あるいはその程度との相関を解析したわけではありますが、血小板・フィブリノゲン結合率に関しましては、シ

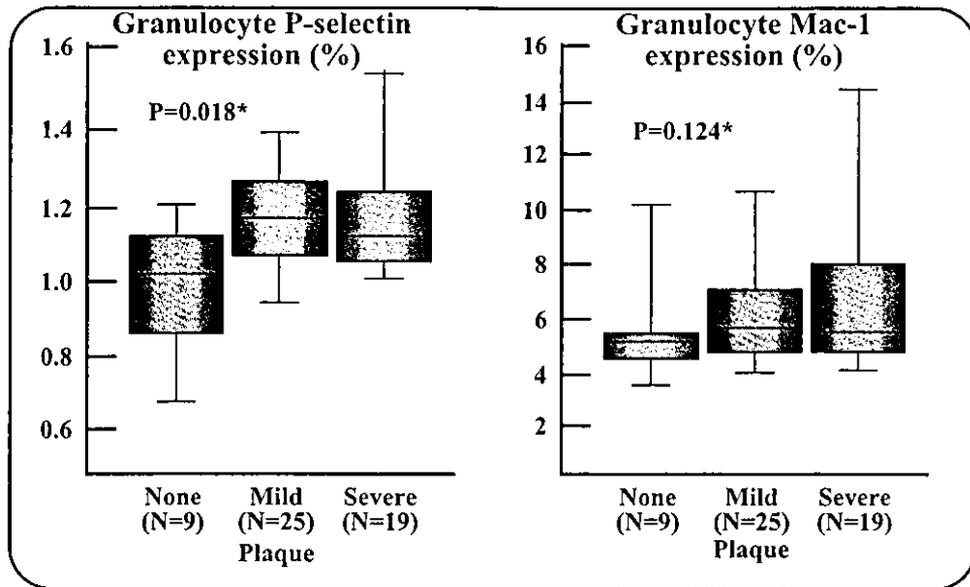
ビアークの定義は70%以上の狭窄か、ハイポエコーイックリージョンがあるか、潰瘍を形成している病変と定義しておりますが、1.1mm以上のIMTの肥厚があるがシビアではないマイルドなプラークが認められる症例でも、フィブリノゲン結合率が高まっているという有意な相関が認められました(図2)。また、PAC-1の結合率もプラークの程度と共に結合率が上昇しているという傾向を認めております(図2)。

一方、P-セレクトチンの発現率は、マイルドなプラークでは明らかな傾向を示しませんが、シビアなプラークは、有意に高まっているという傾向を認めております(図3)。PMPは、明らかな傾向が認められませんでした。

次に、白血球活性化マーカーは、プラークのない症例に比べて顆粒球のP-セレクトチンの発現率が有意に高いという傾向が認められております(図4)。さらに、顆粒球のMAC-1の発現は有意ではありませんが、プラークの進展に従って白血球の活性化傾向が認められます(図4)。

このような観点から、先程の矢崎先生のイン

Leukocyte Activation Markers and Carotid Plaques



*Kruskal-Wallis test

図4

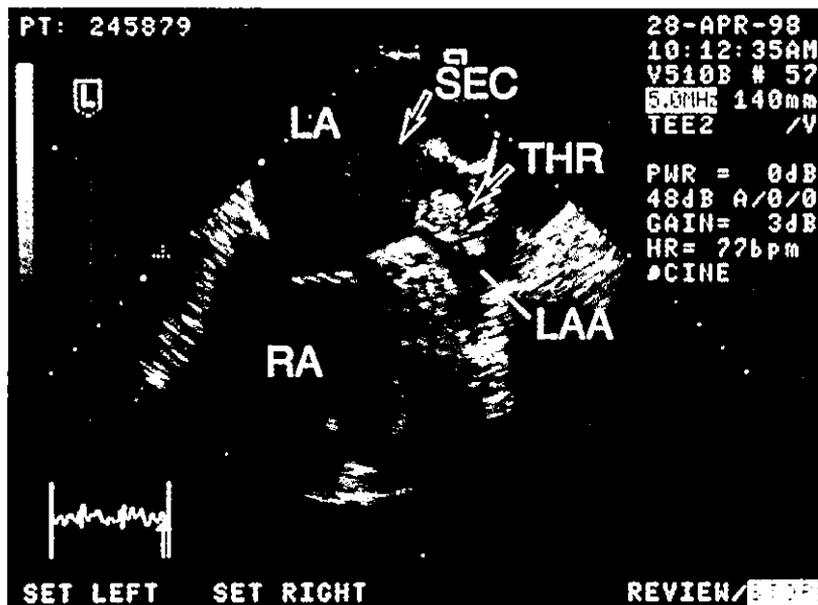


図5

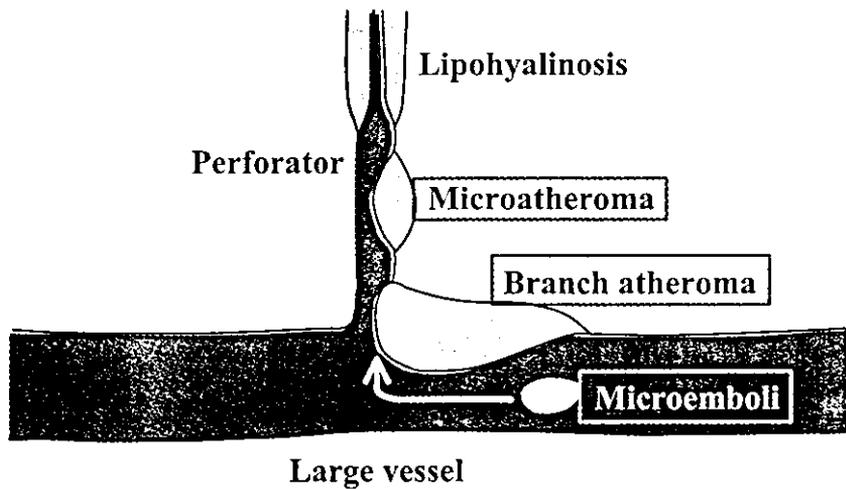
トログクシオンでも話がありましたように、血栓形成と炎症反応とは非常に密接な関係があつて、両者のプロセスには、恐らく共通のパスウェイが存在すると思います。両方の病態が相俟ってプラークの成長、不安定化に繋がっている可能性があるのではないかと考えております。

次いで、心原性脳塞栓症の原因となる心疾患の3分の2以上を占めるのは、非弁膜症性心

房細動であります。それから最近、原因不明の脳卒中、特に若年性の脳卒中の原因として注目されているのが卵円孔開存であります。深部静脈血栓が増え、エコノミークラス症候群のように肺塞栓症を起こす人が問題となっておりますが、卵円孔開存がありますと、さらに起こすはずのない脳塞栓症まで起こしてしまいます。

画像診断の進歩によって、経食道心エコーで

Mechanism of Lacunar Stroke



S Uchiyama 1994

図6

次々と新しい心内血栓源が発見されてきたわけですが、脳梗塞を起こした心房細動患者では、左心耳内にこのように鑄型のようにはまり込んだ血栓が認められます(図5)。左心耳は袋状構造物をしておりますので、血流鬱滞が起こり易く、血栓の好発部位になります。

ラクナ梗塞の成因に関しましては最近病因の多様性が問題となっておりますが、脳ドックで発見される無症候性の深部小梗塞は、リポヒアリノーシス、あるいはフィブリノイドネクロシスというような穿通枝遠位部の問題があると思います(図6)。また、最近の病理学的な研究によりますと、症候性のいわゆるラクナ症候群を起こすような急性虚血性脳卒中の原因となるラクナ梗塞は、むしろ穿通枝近位部の microatheroma、即ち、主幹動脈病変のミニチュア版のような病変、あるいは穿通枝の起始部に粥腫が形成されて穿通枝全長に梗塞を生じるような branch atheromatous disease が見直されていますし、最近の非侵襲的な画像検査によって主幹動脈由来の微小血栓がラクナ梗塞の原因になっている症例も多いのではないかといわれるようになってきています(図6)。

このような microatheroma, branch atheromatous disease あるいは microembolism というような

病態に関しては、血小板血栓の関与が考えられることから、抗血栓療法の予防効果が期待できるように思われます。

我々の外来で画像上、皮質下小梗塞が認められた患者さんで、血小板活性化との関連を解析した成績ですが、梗塞を5mmで区切って、6mm以上か5mm以下で解析したところ、 β -トロンボグロブリンと血小板第4因子に有意差があり、皮質下小梗塞の中でも大きめの梗塞ほど活性化を伴い易いということから、このような病態は恐らくアテローム血栓性脳梗塞と同一スペクトラム上にあるのではないかとことが、血栓止血学的な観点からいえるように思われます。

最近、EBMの時代になり、エビデンスが重視されるようになりましたが、そのEBMの総本山ともいべき国際共同研究組織に Cochrane Collaboration があります。この組織には約50の共同研究組織がありますが、草分け的な存在で最も活発な活動を展開してきたのが、Cochrane Stroke Group であります。私もこのグループに参加して活動しており、毎月のように Cochrane ニュースが送られてくるのですが、その一つのデータによりますと、1951～2000年のメタアナリシスの対象となった脳

卒中のクリニカルトライアルの年次推移は指数関数的に増えております。EBMの時代になってRCTの重要性が強調されるようになったということもありますが、もう一つは研究者達の関心が心臓から脳へと向いていることも大きく反映しているのではないかと思います。

抗血栓療法について述べますが、初期の粥状硬化に伴う血小板血栓の形成を予防するのが抗血小板療法です。血小板の活性化によって二次的に血小板のprocoagulant活性が高まり、血小板血栓の形成によって血流鬱滞が起こることによって、フィブリン血栓が出来て血栓が成長するプロセスを抑制するのが抗凝固療法であります。完成された血栓が血管腔内を閉塞するわけですが、その閉塞した血栓を溶かして血流再開を図り、神経症状を改善しようというのが血栓溶解療法であります。

昨年、American Stroke Association (ASA) が、機関誌Strokeに発表した急性虚血性脳卒中患者のガイドラインでは、経静脈的な血栓溶解療法は虚血性脳卒中発症後3時間以内の患者にはt-PAが推奨され、グレードAとなっております。現在までのところ、t-PAほど安全性が確立されている血栓溶解薬は他にないと思います。さらに血栓の溶解性を高めて血流の再開を図る効率的な方法として今後考えられる手段の一つは、血管内治療があげられます。メカニカルにclotを取り除いてしまうか、あるいは超音波で血栓にひびを生じさせて、血栓溶解薬による溶解性を高めるという治療戦略も考えられております。さらに、簡便なt-PAの静注を行い、それからt-PAの動注をやるという併用療法も考えられております。血栓溶解薬のこれ以上新しい薬剤の開発はなされないと思いますが、今後は他の抗血栓薬との併用療法に関心が移っており、具体的にはGP IIb/IIIa阻害剤と静注または動注の血栓溶解薬の併用療法が模索されております。

抗凝固療法に関しましては、低分子ヘパリンが出て来ましたが、本質的にヘパリンの問題点

が解決されていない薬剤であったわけです。最近ではトロンビン分子だけを標的にしたダイレクトのトロンビンインヒビターが、根本的にヘパリンの欠点を除去した薬剤として開発されました。その先鞭をつけたのが、日本で開発されたアルガトロバンであります。

ASAでは、急性虚血性脳卒中患者に神経学的転帰の改善を目的とした緊急の抗凝固療法は推奨されておられません。現時点では、残念ながらCochrane Stroke Groupのメタアナリシスでも明らかに有効であるという抗凝固療法は一つ存在しないというのが現状であります。しかしながら、アテローム血栓性梗塞をターゲットとしたアルガトロバンについては、病型を特定した治療戦略、あるいは塞栓症の再発のリスクが高い患者さん、心腔内血栓を認めるような患者さん、急性心筋梗塞に伴った先程、由谷先生が「心脳卒中」という言葉が使われた患者さんを対象にし、有効であるか否かについて今後の研究が必要であるとされております。

アスピリンは未だに最も標準的な抗血小板薬であります。日本では急性期の脳梗塞の治療薬としては、アラキドン酸カスケードのより下流に作用するオザグレルというトロンボキサンA₂合成酵素阻害薬が使われ、PGI₂に関しては、その安定誘導体がASOの治療薬として使われています(図7)。しかし、急性期の脳梗塞の治療薬としての開発は失敗しております。

チクロピジンとクロピドグレル、これは最近クローニングされたP2Y₁₂という血小板のADP受容体の阻害薬であります。最近、ADP受容体阻害薬の開発競争が世界中で展開されております(図7)。それから、血小板のセロトニン2受容体阻害薬であるサルポグレラートは、従来ASOの治療薬として使われていましたが、現在SACCESSと呼ばれている、脳梗塞患者1,000例を対照としてアスピリンと比較する第III相試験が進行中であり(図7)、PDE3阻害薬であるシロスタゾールは、従来ASOの治療薬として使われてきましたが、

抗血小板薬の作用機序

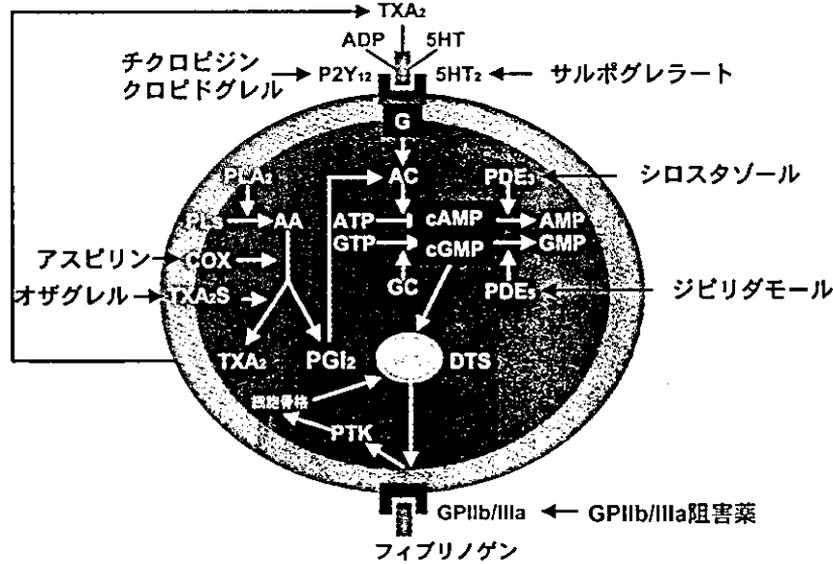


図7

昨年から脳梗塞の治療薬としても使われるようになり、急性期治療に関しましても模索されております(図7)。ジピリダモール、これはアスピリン、チクロピジンと並ぶ古い抗血小板薬であります。シロスタゾールと違うのは同じPDE阻害薬であります。cyclic GMP dependentのPDE5阻害薬であります(図7)。

そして最後に、GPIIb/IIIa阻害薬は、現在までに知られたあらゆる血小板受容体アゴニストによる血小板凝集を、血小板凝集の最終共通経路であるGPIIb/IIIaへのフィブリノゲンの結合を阻止することによって抑制する極めて強力な抗血小板薬であります(図7)。ある意味では究極の抗血小板薬と考えられてきたわけですが、最近、脳梗塞急性期の治療薬としても脚光を浴びております。

抗血小板療法に関するASAの推奨は、発症後24～48時間以内の大多数の患者にはアスピリンを投与すべきであるとグレードAで推奨されており、他の血小板凝集抑制薬の急性期投与は推奨できないとされております。

6時間以内の脳梗塞患者400例をランダムマイズし、GPIIb/IIIa阻害薬のモノクローナル抗

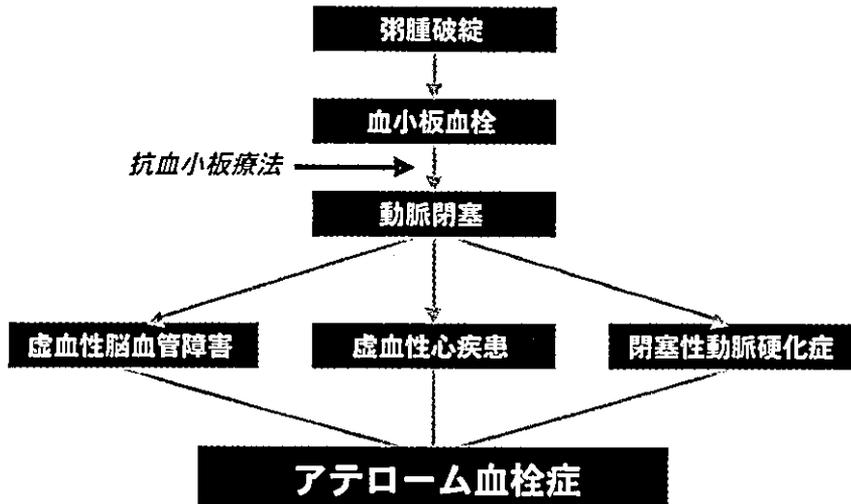
体であるAbciximabの安全性と有効性を検討した第III相試験が最近発表されました。その結果では、modified Rankin Scale Scoreのresponderとneurological recoveryに関しましては、実薬群が偽薬群よりも有意に多かったという成績が示されました。

最近のコンセプトは、粥腫破綻を契機に血小板血栓が形成され、それが動脈を閉塞するという病態は、虚血性脳血管障害や虚血性心疾患、末梢動脈閉塞症に共通のメカニズムであることから、これらはアテローム血栓症と総称され、抗血小板療法による再発予防効果が期待出来る病態と考えられます(図8)。

Anti-thrombotic Trialists' Collaboration (ATT)のメタアナリシスが、一昨年BMJに発表されました。年間3%以上の血管イベントが発生する患者さんにおける脳卒中や心筋梗塞、血管死に対する抗血小板薬のRCTの試験で、287件のRCTが対象となり、このうち日本のトリアルは6件含まれており、いずれも虚血性脳血管障害で合計1,458例でした。

ATTのメタアナリシスによって、血栓性疾患のカテゴリー別に抗血小板療法の有効性を判

アテローム血栓症と抗血小板療法のコンセプト



内山真一郎 2003

図8

定した結果、心筋梗塞、脳梗塞、TIA、その他の血栓性疾患などは、いずれも抗血小板療法によって有意に血管イベントが抑制されることが示されています。しかしながら、全部合わせましても22%の血管イベント低減効果しか現時点ではないということであり、決して満足するレベルに到達しているとはいえないのが現状だと思います。

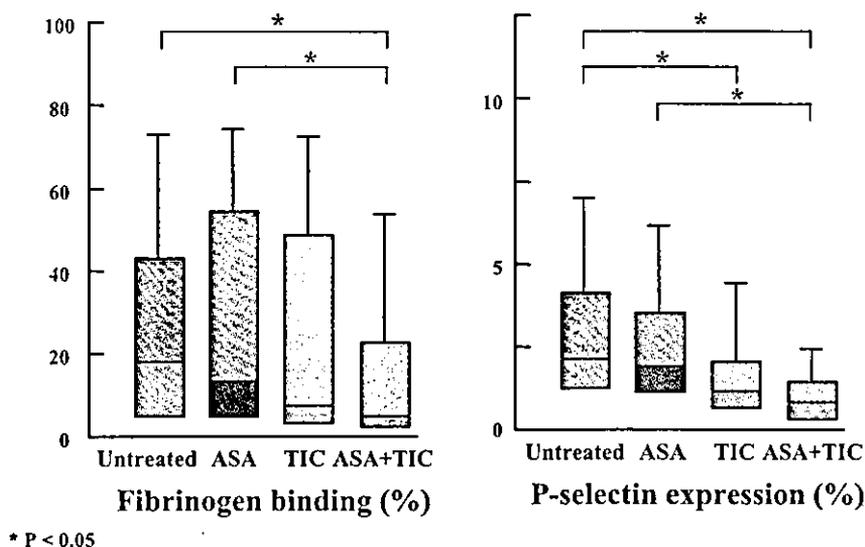
最近、アスピリンの治療効果の限界に関し、アスピリン抵抗性が問題となっております。アスピリンを投与しても血管イベントが生じ、アスピリンを増量しても効果がない症例があります。頻度は用いるアッセイ法により異なりますが、5～40%存在すると報告されています。血小板機能解析で評価したアスピリン抵抗性患者は、将来の血管イベント発症率が3倍高いということも報告されています。アスピリン内服下で尿中の11-dehydro TXB₂が高値の症例は、将来血管イベントを発症し易いという報告も見られます。将来的には、血小板膜受容体の遺伝子多型がアスピリン抵抗性に関与している可能性があるかどうかを検討する必要があると思います。アスピリン抵抗性の解決策としましては、アスピリンの自己変革として既に臨床的な段階

に入っていますが、NO遊離型のアスピリン誘導体が開発されております。

それから、先程から話に出ているGP IIb/IIIa阻害薬やチエノピリジンのようなADP受容体阻害薬、アスピリンと他の抗血小板薬の併用などが考えられると思います。GP IIb/IIIa阻害薬につき、我々がin vitroで行った検討結果ですが、一連のGP IIb/IIIa阻害薬はADPで刺激した血小板のフィブリノゲン結合率やPAC-1の結合をごく低濃度から極めて強力で阻害します。しかしながら、ADPで刺激したP-セレクチンの発現やCa-ionophore (A23187)による血小板由来PMPの生成に関しては、高濃度に至っても抑制が見られません。しかも、ずり応力によるP-セレクチンの発現やPMPの形成は、高濃度ではむしろ増強してしまうという現象が認められます。このような現象は、ある意味でGP IIb/IIIa阻害薬のダークサイドを反映しているような成績であります。実際、急性冠動脈症候群で経口のGP IIb/IIIa阻害薬の開発が何れも失敗に終わっているというのは、このような現象に関与している可能性があり、今後の検討課題であるように思われます。

併用療法に関しましては、すでにESPS2と

Effects of Antiplatelet Agents on Platelet Fibrinogen Binding and P-Selectin Expression



Yamazaki M, Uchiyama S et al. *Thromb Res* 2001;104:197205

図9

いうトライアルで、アスピリンとジピリダモールの単独よりも併用によって脳梗塞の再発予防効果が高まることが報告されています。我々はそれに関連し、in vitroの実験を行い、ジピリダモールはSIPAを単独でも有意に高濃度では抑制しますが、アスピリンは低濃度でも、高濃度でも抑制しません。しかしながら、アスピリンをジピリダモールと併用すると、ジピリダモールのSIPA抑制効果を増強する相乗効果が認められます。このような成績は、ESPS2による脳梗塞再発予防効果の併用療法による増強作用に関連しているように思われます。また、以前より我々は、少量のアスピリン、チクロピジン併用療法が各々の単独療法よりも血小板凝集のmulti-pathwayを阻害することによって、血小板の放出反応、消費、破壊を抑制する強力な抗血小板療法になることから、各々の単独療法よりも有効性が期待できるのではないかとこのことを主張してまいりました。例えば、これは最近フローサイトメトリーを使って行った成績であります。フィブリノゲン結合率は、アスピリンでは抑制されず、チクロピジンでは若干抑制されますが、アスピリンとチクロピジン

を併用しますと、顕著に抑制されます(図9)。P-セレクトインの発現も同様で、アスピリンでは抑制しなくてチクロピジンでは抑制しますが、両剤の併用療法時に最も顕著に抑制するという成績が得られております(図9)。

最近、海外ではチクロピジンの副作用の問題から同じチエノピリジンであるクロピドグレルが使われるようになっております。さらに、海外での関心は、アスピリンかクロピドグレルかという問題ではなく、アスピリンとクロピドグレルの併用療法がいかに安全で、血管イベントの低減効果があるのかどうかということに関心が向けられております。そのようなコンセプトに基づいて、現在、MATCHというトライアルが行われていて、昨年、患者さんのフォローアップが終了しました。このようなリスクファクターを持ったハイリスクの虚血性脳血管障害患者を対象にし、7,600例をランダム化してクロピドグレルとアスピリンの併用とクロピドグレル単独で血管イベントを比較するというトライアルが行われ、今年中に次々と主要な国際学会でこの結果が発表されるものと思われます。

それからもう一つ、さらにスケールの大き

な、まさにアテローム血栓症全体をターゲットにした CHARISMA というトライアルがあります。このトライアルは、虚血性脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患など先程のコンセプトにあったアテローム血栓症の代表的な三疾患とそれ以外にも、一定のクライテリアを満たす動脈硬化の危険因子を持った患者さん、例えばメタボリックシンドローム、あるいは頸動脈狭窄を伴った患者さんなどを対象に 15,000 例以上を無作為化し、アスピリンとクロピドグレルの併用、またはアスピリン単独療法を行い、血管イベントの発生率を比較するという大規模臨床試験であります。

それから、心房細動に関しましては、堀先生を研究代表者とする循環器病研究班の JAST というトライアルでは、残念ながらアスピリンの脳卒中一次予防効果に否定的な見解が示されましたが、抗血小板療法もまだまだ諦めてはおりません。ACTIVE というトライアルが現在進行中です。このトライアルは、血管疾患の危険因子を持った心房細動患者、14,000 例を対象にしたスタディーであります。ワーファリンの適応となる患者さんに関しましては、クロピドグレルとアスピリンの併用療法をワーファリンと比較し、ワーファリンの適応とならない患者さんに関しましては、クロピドグレルとアスピリンの併用療法とアスピリン単独療法を比較するという複雑なトライアルですが、ARB であるイルベサルタンを併用することによって、イベントがさらに減るかどうかを 3 年間フォローアップする極めて興味あるスタディーであります。

抗血小板薬の今後の分子標的として、ADP 受容体をターゲットにした戦略がまず一つ考えられます。それからプロテアーゼ活性化受容体 PAR を対象にしたもの、CD40-CD40 リガンド系をターゲットにしたもの、その他に P-セレクチンあるいは CD39/ADPDase という、血小板を活性化する ADP を分解するリコンビナントの酵素ですが、それによって ADP を除去

してしまおうという戦略であります。それから、GPIb-V-IX 複合体と vWF、これは血小板の粘着凝集に関連した接着分子と血小板の反応系、さらに Arp2/3 複合体という、これも血小板粘着に関連した複合体ですが、これらをターゲットにした治療法などが考えられております。

まず ADP 受容体のサブタイプとしては、血小板の形態変化を伝達する P2X₁ と、形態変化と可逆凝集を伝達する P2Y₁ と、それから形態変化と不可逆凝集を伝達する P2Y₁₂ が知られております。特にこのうちの P2Y₁ と P2Y₁₂ をターゲットとした抗血小板薬が開発されており、さらに特異的な多数の ADP 受容体阻害薬が経静脈投与、即ち、急性脳梗塞をターゲットとした開発が現在模索されているところであります。

それから、トロンビン受容体 PAR に関しましては現在まで PAR1、その後発見された PAR4 が知られておりますが、PAR4 に対する阻害薬が現在抗血栓薬としての臨床応用が模索されているところであります。

最後に、炎症のメディエーターとして注目されている CD40 のリガンドは、実は 90% 以上が血小板由来といわれています。この CD40 リガンドは、その受容体である CD40 を介して血小板がマクロファージ、内皮細胞、あるいは T 細胞と結合することによって炎症をプロモートすることによって凝固の活性化、あるいはプラークの不安定化を招くというストーリーが最近注目されております。抗血小板薬もこのような観点から見直す必要があるのではないかと、あるいはこのような分子病態をターゲットにした新しい抗血小板薬の開発が注目されているところであります。

一方、抗凝固薬に関しましては、SPORTIF というトライアルが最近行われ、その結果が発表されましたが、半世紀近く続いたヘパリン、ワーファリンの時代はようやく終幕を迎えそうであります。21 世紀は抗トロンビン薬の時代

SPORTIF III Stroke and Systemic Embolism Primary Analysis (Intention-to-Treat)

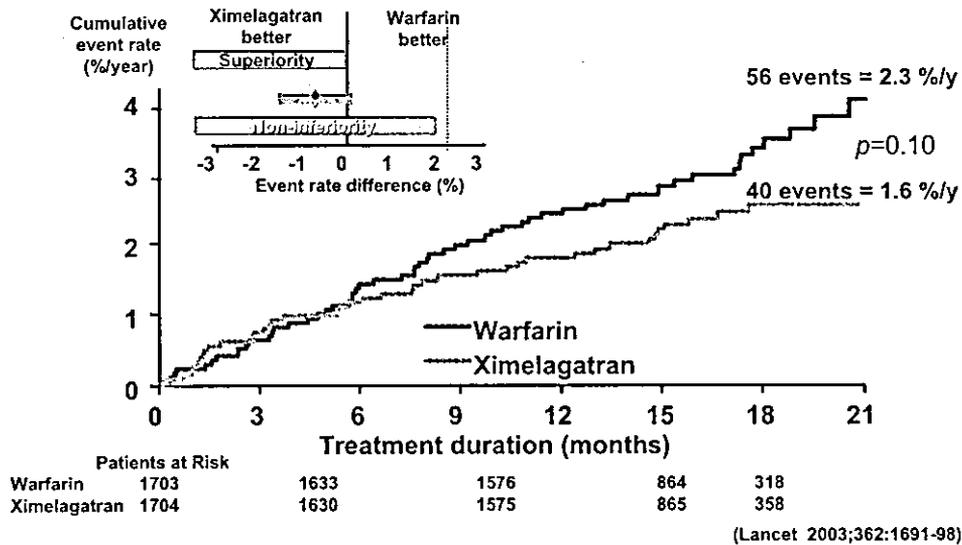


図 10

になるであろうと多くの研究者が予測しております。

昨年末に Lancet 誌に一部の結果が発表されましたが、7,300 例の危険因子を持った心房細動患者を対象とし、従来のワーファリン療法と ximelagatran（経口トロンビン阻害薬）を比較したトライアルであります。一つは日本も参加したオープンラベルの RCT, SPORTIF III であり、もう一つは、北米で行われたダミーの INR を用いたダブルブラインドの SPORTIF V で、同時進行で行われました。そのうち、SPORTIF III の結果は、ワーファリン群と ximelagatran 群の脳卒中と全身塞栓の発生率を解析した結果、両群間に ITT 解析で有意差はなかったものの ximelagatran で少ない傾向が認められました（図 10）。少なくとも、ワーファリンとの間にこの薬剤の非劣性が証明されました。さらに、まだ論文化されておりませんが、

昨秋の AHA で発表された SPORTIF V の結果においても基本的には同様でありまして、若干、ワーファリンと ximelagatran のイベント発生率の差に SPORTIF III と違いはありますが、本質的には両群間に ITT 解析で有意差がないという結果が示されました。

現在 2 つのトライアルを合わせてメタアナリシスを行い、投稿準備中ですが、心房細動に対する抗凝固療法に関しましても、新しい時代を迎えつつあり、治療のパラダイムシフトが起こりつつあると思います。

このような新しい分子標的から開発された特異的な抗血栓薬が今後開発されると共に、血栓形成のメカニズムが明らかになり、さらにその血栓メカニズムの分子病態の研究が進歩することによって、より有効な抗血栓薬の開発が期待されるのではないかと思います。

座談会

●この症例をどうするか？

脳梗塞の治療

—急性期治療から再発予防まで—

うちやましんいちろう

内山真一郎

みねまつ かず お

峰松 一夫

東京女子医科大学医学部教授 神経内科

国立循環器病センター 内科脳血管部門

司会

たかぎ

高木

まこと

誠

東京都済生会中央病院 副院長/神経内科

症例A：TIAを繰返す頸動脈狭窄…………… 26

症例B：発症3時間以内の心原性脳塞栓症…………… 32

症例C：入院後、片麻痺が進行性に増悪する穿通枝領域梗塞…………… 37

(2004年1月 東京にて)



0918-614X/04/¥400/論文/JCLS

Profile

高木 誠 (たかぎ まこと)
東京都済生会中央病院 副院長/神経内科

昭和54年慶應義塾大学医学部卒業
昭和59年東京都済生会中央病院内科
平成5年東京都済生会中央病院内科医長
平成14年東京都済生会中央病院内科部長
平成16年現職

主研究領域

神経内科, 脳血管障害



高木 本日は「脳梗塞の治療—急性期治療から再発予防まで—」というテーマで、東京女子医科大学 神経内科の内山先生と、国立循環器病センター 内科脳血管部門の峰松先生という日本の脳卒中界ではトップリーダーのお二人の先生にお集まり頂き、座談会をさせて頂くことになりました。読者の方にとっ

て、大変有益なお話が伺えるのではないかと楽しみにしております。

症例検討ということで、比較的脳卒中の臨床の現場で遭遇することが多いと思われるケースを私のほうで3例選ばせて頂き、その症例に沿って主に治療についてお話し合いをして頂きたいと思います。

■症例 A

TIA を繰り返す頸動脈狭窄

● 68 歳 男性

5年前より高血圧、糖尿病を指摘され近医にて内服加療中。3日前に急に右上肢の脱力が出現するも数分間で消失。昨日も同様の発作が2回みられたため、近医より勧められ当院神経内科外来を受診した。

来院時神経学的に明らかな異常所見はなかったが、左頸部に血管雑音を聴取。頭部CTは異常なし。緊急で行った頸動脈超音波検査で内頸動脈起始部に左90%、右50%の狭窄を認めた。

➔ あなたはどう考えますか？

Point. 1 入院の適応は？

Point. 2 まず行うべき治療は何か？

Point. 3 治療方針決定のために行うべき検査は？

Point. 4 CEA または血管内治療の適応は？

Point. 5 再発予防対策は？

Point. 1 入院の適応は？

高木 症例 A は頸動脈の高度狭窄を原因とする TIA の症例ですが、このようなケースが外来に来た場合、まず入院させるべきかどうかということが問題になると思います。こういうケースが来た場合の入院の適応ということに関して、内山先生からお願いします。

内山 この症例は 3 日前に最初の発作を起こし、1 日前に 2 回目の発作を起こしており、TIA 発作を反復している multiple TIA の症例です。crescend TIA とまで言えるかどうかわかりませんが、発症後 1 週間以内の TIA はエマージェンシーの対象になるということが一般に認識されています。特にこの症例では 2 回繰返していますので、脳梗塞に移行するリスクがかなり高いことから、それを監視するためにも入院の適応があるのでは

ないかと思います。

高木 こういう TIA のケースは比較的症状がすぐに良くなってしまうので、大したことはないといって外来で治療される先生方もいらっしゃるかもしれませんが、こういうケースは基本的にはやはり入院させるべきだというお考えですね。峰松先生はいかがでしょう。

峰松 私も同じ考えです。この症例は TIA 2 回ですが、1 回でも普通 2～3 割は治らない脳卒中に移行すると言われていていますし、短期間に立て続けというのはさらにその危険性が高い。しかも 2 回目の発作からまだ 1 日しか経っていないということで、これは必ず緊急入院という扱いにしなければいけない症例だと思います。

Point. 2 まず行うべき治療は何か？

高木 そこで入院治療の適応ということになりますが、まずこのケースに対して行うべき治療は何かという点でどうでしょうか。

内山 緊急入院させるような患者さんであるということと、multiple にエピソードをもっていますので、impending stroke と考えれば抗凝固療法の適応があるというのが教科書的な考え方だと思います。

ただし、最も古典的な治療法としてはヘパリンの持続点滴静注療法ということになるかもしれませんが、エビデンスがあるわけではありません。しかし、欧米のガイドラインでもこのような症例にはヘパリンを使うということが記載されておりますので、やはりヘパリンの対象になるのではないかと思います。

それから日本ではこの他にアルガトロバンというトロンビン阻害薬がありますので、

それを使うという方法も考えられると思います。時間が経った TIA で再発予防のために行うようなアスピリンやチクロピジンを用いた抗血小板療法では、やや不十分な可能性がありますので、入院している患者さんですから、経静脈的な抗凝固療法を行うことになるのではないかと思います。

高木 ヘパリンによる持続点滴ということですが、ヘパリンの用量に関してはどのようにしたらよいでしょうか。

内山 これは欧米では少し意見が分かれるところですが、心原性脳塞栓症の早期再発予防には、低用量のヘパリンをブラインドで APTT のコントロールなしに投与するということがむしろ最近は一般的になっていますが、このような impending stroke あるいは進行性脳卒中のような症例では、凝固の活性

Profile

内山真一郎 (うちやま しんいちろう)
東京女子医科大学医学部教授 神経内科

昭和49年北海道大学医学部卒業
昭和62年東京女子医科大学神経内科講師
平成7年東京女子医科大学神経内科助教授
平成13年現職

主研究領域

脳卒中学, 血栓止血学,
臨床神経学



化による血栓の進展というメカニズムもかなり関与している可能性がありますので、そういう意味では少しアグレッシブな治療法を選んでもよいのではないかと思います。

高木 それはAPTTをモニターしながら用量調節するという意味ですか？

内山 従来から古典的な方法として教科書に記載されているAPTTで、例えば対象の1.5～2.0倍になるような用量、full doseのヘパリン療法を行う。それ以降、順調な経過をたどった場合にはそれを長期に行う必要はないと思いますが、まず初期治療としてはそのようなことを考えてもよいのではないかと思います。

高木 峰松先生は、まず行うべき治療についてはいかがですか。

峰松 その辺は少し考え方が違うかなと思います。我々は普通はまずアスピリンを経口投与させるという選択肢を選んでいきます。もちろんこれ以降の検索によって、例えば血管撮影をして、さらに狭窄部より遠位の状態を把握するとか、場合によっては心臓その他を検索すると心房細動などがあり得るかもしれない、といったことまで評価したうえで、ヘパリンを上乗せで使うということが半々でしようか。

つまりアスピリン単独で行くケースと、さらに検索の結果によってはヘパリンを上乗せする。ヘパリンも当院では1日数万単位とい

うのはあまりやっていません。1万単位の範囲で、少しAPTTをのばすというぐらいで経過を観察することが多いと思います。

高木 その場合、アスピリンの用量はどのぐらいですか。

峰松 普通、慢性期は100mg前後が一般的ですが、急性期は血小板活性がかなり亢進している可能性があります。急性期アスピリン療法の有効性を示したランダム化比較試験は200～300mgが使用されていますので、普通はそういった投与量を指導しています。しばしば勘違いして81～100mgで治療しているレジデントが多いので、急性期にはもう少し量を増やしたほうが良い、そういうエビデンスはちゃんとあるんだと話しています。

高木 この場合、抗血小板薬としてはチクロピジンとかシロスタゾールという選択もあると思うのですが、こういうTIAのケースではやはりアスピリンを選ぶべきだということですね。その根拠は作用発現までの時間とかでしょうか。

峰松 そうです。使ってすぐ効果が期待できる。パナルジンあたりだと効果発現までにちょっと時間がかかるということで……。できるだけ早く抑制をかける、抗凝固療法をやるうえでも、それが一つのポイントになると思います。

高木 ヘパリンの持続点滴でいくか、アスピリンの経口投与でいくかという2つの選択

肢があるということですが、いずれにしてもエマージェンシーとして早期に治療開始しな

ければいけないということが重要であると思います。

Point. 3 治療方針決定のために行うべき検査は？

高木 さて治療を開始した後、当然この頸動脈のケースでは外科的な治療の可能性も出てくると思うのですが、入院後、さらに治療方針を決めていくために行うべき検査に関してはいかがでしょうか。

内山 この症例をみると、血管雑音があ

り、頭部 CT、頸動脈超音波検査を行っているわけですが、微小梗塞がないかどうかについては MRI を撮る必要があると思いますし、頭蓋内の血管も評価するという意味では MRA を施行すべきではないかと思っています。

Point. 4 CEA または血管内治療の適応は？

高木 血管造影に関してはいかがでしょうか。

内山 70% 以上の狭窄例で multiple の TIA の症例であるということから CEA の適応はあると思います。CEA を前提とした場合には、一昔前までは脳血管撮影をして正確に評価するというコンセプトになっていたわけですが、最近では MRA にしてもあるいは 3D-CT にしても非侵襲的な血管の画像検査が非常に進歩していますし、超音波検査を含めてすでにそういう動きは欧米で起こっていたわけですが、日本でもコンベンショナルな脳血管撮影をやらないうで、非侵襲的な画像検査および超音波検査で狭窄率を評価して、そのまま CEA にもっていくという考え方がかなり普及してきているのではないかと思います。

高木 峰松先生は血管造影の適応に関してはいかがでしょうか。

峰松 頸だけのレベルで血管評価を終えてしまうというのは問題があると思います。これは一応、症候的には頸動脈系の TIA だと思っていますけれども、椎骨脳底動脈系を含めて全体を評価するというのがポイントだろうと

思います。MRA が一番使われると思いますが、血管撮影がやりやすければそちらでいいと思いますし、CT アンギオを選択する場合もあると思います。

それから最近では、同じ MRI でも非常に早い時期の虚血病巣を検出できる diffusion MRI というのもあります。これは必ずしもすべての病院で使えるわけではないと思いますが、もしそれが利用可能なところであれば、CT あるいは普通の MRI で所見がなくても、たとえ TIA であっても、diffusion MRI を撮れば、場合によっては半数ぐらいはそれに関連する虚血病巣が検出されます。

これを頸動脈の症候だと思っても、場合によっては真犯人は椎骨脳底動脈系というのもあり得ます。その辺りの判断に diffusion MRI は非常に役に立つと思います。

私が経験した例に、確かに頸動脈系にも病巣があったのですが、椎骨脳底動脈系にもほぼ同時期の病巣が見つかったものがあります。塞栓源は頸動脈病変ではなくて、実は心臓あるいは大動脈由来の塞栓症だったわけです。画像を撮ってみてびっくりするようなケースが時々混じっていますね。



Profile

峰松 一夫 (みねまつ かずお)
国立循環器病センター 内科脳血管部門 部長

昭和52年九州大学医学部卒業
昭和57年国立循環器病センター
平成元年国立循環器病センター研究所室長
平成7年現職

主研究領域

脳血管障害, 脳循環代謝

高木 今のお話も非常に重要だと思うのですが、頸動脈に狭窄があるからといって、それが原因だと決めつけてはいけないということですね。

峰松 確率的には9割5分ぐらいは頸動脈由来と考えて間違いないと思うんですけども……。

高木 一応、他の可能性も考えてきちっと検査しておくべきだということですね。このケースでは頸動脈の70%以上の高度狭窄で、症候性であるということで、一般的にはCEAの適応と考えてよいと思うのですが、峰松先生のところではCEAの適応と思われるケースについては血管造影は全例にやるわけではないですか。

峰松 最終的にCEAにもっていく時にはやっています。適応を検討する段階で、すでにアンギオの所見がある場合もありますし、MRAのみで、さてどうするかという場合もあります。CEAの場合に必ず検索しておかなければいけないのは虚血性心疾患の有無です。まずその評価をして、それもクリアできれば脳血管撮影のデータも欲しいというのが外科の立場のようです。

高木 このケースではCEAを考慮した場合、あとは虚血性心疾患があるかどうかということが確かにひとつ問題になると思います。このケースでは全く既往がないのです

が、こういうケースでも心電図以外に、もう少し虚血性心疾患の有無についての検索はすべきなのではないでしょうか。

内山 やはりこれだけの高度の頸動脈病変があって、高血圧、糖尿病と、multipleなmacroangiopathyを起こしやすいリスクファクターをもっているわけですから、無症候性の心筋虚血を含めた病変のある可能性はありますし、perioperativeなリスクにも関係してくることなので、やはりきちんと評価すべきではないかと思います。

それからこのようなりスクファクターをもっているのです、これは多分アテローム血栓性のTIAだろうと考えられますが、場合によっては心疾患がひそんでいて、心原性脳塞栓症という可能性も否定はできませんので、そういう意味でもやはり心臓の評価は重要ではないかと思います。

高木 具体的には心筋シンチぐらいまではやっておいたほうがいいでしょうか。

内山 心筋シンチは無症候性心筋虚血をみるという意味では可能であればやったほうが良いと思いますし、場合によってはやや侵襲的になりますが、大動脈弓粥腫と心原性塞栓源を網羅的に評価するという意味では経食道心エコーを施行したほうが良いのではないかと思います。

あるアメリカのオピニオンリーダーの先生

によれば、CEAを前提とする場合には、先程、峰松先生のお話にありましたように、ここが絶対に真犯人で、他には疑わしい塞栓源はないのだということを示しておく必要があるという意味では、そこまでやるべきだと言われています。

高木 このケースで無症候性心筋虚血の検査をして、もしそういうものが見つかった場合は、CEAの方針に関しては心臓に対する治療を優先するかどうかという話も出てくると思います。そういう場合も結構あると思うのですが、峰松先生のところでは治療の方針としてはいかがでしょうか。

峰松 冠動脈病変合併例にCEAを先にやってしまうと心筋梗塞を起こす確率が高いと言われていています。同時手術が一番良いと言われた時もありましたが、今はステントという選択肢があります。よほど重症の冠動脈疾患がなければステントを入れて頂いて、CEA

にもっていく。

それから心臓のほうもかなり厳しいという時は、ハイリスクの患者さんということになります。従来のCEAのランダム化比較試験での対象例の基準から全くはずれてしまいます。最近はその方には頸動脈のステントのほうがCEAよりもより安全だという話もあります。CEAかステントかという選択をするうえでも、心臓の評価をきっちりやっておくべきだと思います。

高木 心臓と頸動脈と両方合併しているケースに関しては、どちらを優先するか、どういう治療を選択するかということはケースバイケースで考えていくということでしょうか。

峰松 昔はCABGかCEAかということでしたが、ステントなどの侵襲性の低い治療法が増えてきていますので、治療法の選択についてもう一回考え直すような時期にきているのではないのでしょうか。

Point.5 再発予防対策は？

高木 このケースでは実際にはCEAを行って、特に問題なくいったケースではありますが、この症例でのその後の再発予防対策という点についてはどうでしょうか。

内山 高度の頸動脈病変をもったTIA患者をハイリスクのグループとして認識して、強力な抗血小板療法をやるほうが良いというエビデンスがあるわけではないのですが、一昨年、抗血栓療法と血栓性疾患に関する全国調査をやりましたところ、一般的な傾向としては脳外科医を含めた脳卒中の専門医の間では急性冠症候群に対するインターベンション後の患者さんと同様に、ハイリスクとみなして複数の抗血小板薬の併用療法を行うという回答が多くみられました。

海外ではアスピリンとクロピドグレルとい

うことになると思いますが、日本ではそういう患者さんではアスピリンとチクロピジンの併用療法がかなり高率に行われています。実際、私自身もこういう症例では最初から併用療法を行っています。

高木 今ですとアスピリンとチクロピジンかシロスタゾールということですね。

峰松 先生はいかがですか。

峰松 そこまではやっていませんが、少なくとも高血圧や糖尿病などのリスクのコントロールをきっちりやるということ。これは全ての症例に言えることです。

抗血小板薬をきっちり使うというのは疑いのないところで、普通のあまり高度病変のない症例に比べると、ちゃんと血小板凝集能が抑制されているか調べたり、場合によっては

さらに2剤併用という形でいくのが普通ではないかと思えます。単に頭だけの問題ではなくて、こういうケースは冠動脈疾患あるいはASOといったものも合併している率が非常に高く、そういう意味でも必須ではないかと思えます。

高木 右の50%の狭窄については、内科的、保存的治療で様子を見ろということではないでしょうか。

峰松 経過観察ですね。

高木 このケースは高脂血症はないのですが、頸動脈病変ということで、スタチンなどの適応についてはどうでしょうか。

内山 保険適用のしほりもありますし、高脂血症を伴っていない日本人の高度の頸動脈病変患者でスタチンが有効かどうかというこ

とはまだエビデンスがないわけですから、現時点では高脂血症がない患者さんには使っていません。

ただし、欧米ではハイリスクの糖尿病性の大血管症とか、metabolic syndromeの患者さんにはprimary preventionとしてアスピリンとスタチンの併用療法が行われており、すでにアスピリンとプラバスタチンの合剤が使われるという時代になりつつあります。日本でもそういう時代になってくるかもしれないとは思いますが、現時点では私は使っていません。スタチンの脳卒中再発予防効果に関してはこれから日本でも大規模臨床試験が行われますので、その成績が参考になるのではないかと思います。

■症例B

発症3時間以内の心原性脳塞栓症

●76歳 女性

10年前から高血圧治療中。また昨年の検診で不整脈(心房細動)を指摘され、アスピリン100mg内服中。1時間前に自宅にて突然言語障害、左半身麻痺が出現したため、家人が救急車を要請し、救急外来受診。

来院時血圧160/90mmHg。脈拍86/分不整。神経学的に意識はほぼ清明、構音障害、左同名半盲、顔面を含む左半身の不全片麻痺を認めた(NIHSS:10点)。緊急で行った頭部CTでは明らかな異常所見なし。

➔ あなたはどう考えますか？

Point. 1 血栓溶解療法の適応は？

Point. 2 血栓溶解療法を行う際の注意点は？

Point. 3 血栓溶解療法を行わない場合の急性期の治療方針は？

Point. 4 脳保護薬エダラボンの効果と使用上の注意点は？

Point. 5 再発予防対策は？