

高木 症例Bはこれもよくあるケースだと思いますが、心原性脳塞栓症が疑われ、心房細動が指摘されている患者さんで、1時間前に突発完成型の言語障害、左半身麻痺という

ことで、右の中大脳動脈領域の虚血が疑われる方です。入院時、NIH stroke scale が10点で、頭部CTでは明らかな異常所見はなかったということです。

Point. 1 血栓溶解療法の適応は？

高木 このケースでは発症3時間以内に来院した脳梗塞の症例ということで、現在、日本ではまだ保険の適用は承認されていませんが、国際的には血栓溶解療法の適応ということがまず考えられる症例ではないかと思えます。峰松先生、いかがでしょうか。

峰松 この方は76歳とやや高齢ですが、特に年齢制限があるわけではないし、まだ1時間ちょっとしか経っていなくて、重症度もNIH stroke scaleで10点ということですから、大きくカテゴリー化すると中等症と言っていい症例です。非常に効果が期待できますし、出血性脳梗塞の危険性もそれほど高くないだろうと思えます。一番大事なポイントはCTではっきりとしたものが見えない。血圧はやや高めですが、ガイドラインで言われているかなり重症のレベルには達していないということで、アメリカではまず間違いなく「CTで何も出ていないから、t-PA」というケースだろうと思えます。

内山 私も全く同じ意見です。

ただ、こういう症例は、日本では脳外科医も診ているという特質にも関連しており状況が異なると思うのですが、やはりファーストチョイスの治療法は峰松先生が言われたように経静脈的な血栓溶解療法であるべきだと思います。

アメリカではそういう適応になる患者さんにあえて経動脈的な血栓溶解療法を行ってはいけないということがはっきりとガイドラインに書かれていますが、日本の場合にはまだ経静脈投与との優劣がRCTで証明されていない段階で、頸動脈的な血栓溶解療法が濫用されているという傾向があります。しかし、このような症例はやはりまず経静脈的な血栓溶解療法を優先すべきではないかと思えます。

峰松 脳卒中治療の合同ガイドラインでは、t-PAを使った経静脈的な血栓溶解療法は、リコメンデーションのグレードAなんです。まさにこの症例はそれに該当すると思えます。

Point. 2 血栓溶解療法を行う際の注意点は？

高木 アメリカのガイドラインではCTを行って明らかな所見がなければそれだけでよいということになっていると思うのですが、血栓溶解療法を行う場合にCT以外の検査、特にMRIをやったほうがよいのかどうかということも議論のあるところだと思うのですが、どうでしょうか。

峰松 CT以上のものについては、学問的な論争的になっています。CTで虚血性病変がないといっても、CTの機種によって、良い機械でちゃんとした条件であれば少し広い範囲に病巣が出ていたりする場合があります。CTで問題がないといった時に、本当に問題がないのかどうかということになります。

その辺りをもう少しクリアカットに議論できるのは、先程も話が出ていた diffusion MRI です。これで治療効果が期待できないような梗塞巣がどのくらいあるかということがだいたい出てきますので、それがある程度の範囲内であれば、まず安心して使えるだろうとなります。さらに血流値まで測ったほうが、後で起こる出血の危険性をより回避できるという人もいます。

そういった情報を集めようとする、それだけ時間がかかって治療のタイミングを失ってしまうというジレンマもあります。いろいろな情報を得るために失う時間と、きちんと適応のある症例を選びとれるかということの功罪、本当にどちらが良いのかというのは結論が出ていなくて、いま学問的研究の対象になっています。

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？

高木 近い将来、日本でも経静脈性の血栓溶解療法が使えるようになる可能性はあると思うのですが、現時点では残念ながらまだ血栓溶解療法は一般的には行えないわけです。そうするとそれ以外の治療ということで、現時点では急性期のこのようなケースでは、他にどういう治療をされますか。

内山 一般的な心原性脳塞栓症の特徴として、早期に再発が多いと言われているので、早期再発を予防することが結局長期の予後を改善する効果があるかもしれないということをおねらって、早期の抗凝固療法の適応が考えられてきたと思います。

ただ、この場合も International Stroke Trial という大規模臨床試験で示されているように、大脳半球性の大梗塞の場合にはむしろ出血性梗塞を助長して予後を悪くするということがありますので、例えば中大脳動脈の分枝

ですからアメリカのガイドラインも CT 以外のことに全く触れていないと思います。CT 上で非常に広範囲に淡い低信号域とか虚血が広がりつつあるような、いわゆる early CT signs があまり広い場合はやるな、とは書いてあるのですが、人によってはその所見も無視してよいと極論する人もいます。むしろそういうのは脳卒中スケールなどの臨床所見で判断できるというのです。

高木 現時点では治療の time window ということを考えると、臨床所見と CT の所見を重視して治療の方針を決めるということですね。

峰松 1時間ということですから、CT で出血がなければすぐ行ったほうが良いと思います。

閉塞例のような、中等症までの症例を対象にしたほうが良いのではないかと思います。

ただ、心原性脳塞栓症といっても心房細動の場合には必ずしも早期の再発が高くなく、アテローム血栓性梗塞と有意差がないという報告もありますし、最近の欧米での傾向をみると、最初から経静脈的な抗凝固療法をやらなくて、経口的なワーファリンによる再発予防をはかるという意見もずいぶん出てきています。確かにヘパリンのエビデンスはありませんし、今度出された「脳卒中治療ガイドライン」でも、抗凝固療法に関しては否定的なリコメンデーションになっています。

高木 では、このケースではとりあえず、すぐには抗凝固療法は見合わせるということですか。

内山 ガイドラインではそういうことになっていますが、この症例は条件をみてる

と、抗凝固療法の禁忌と考えられるような病態ではないと思います。ですからそういう意味では抗凝固療法を考えてもよいのではないのでしょうか。実際にこういう症例では、我々のところではまだ抗凝固療法はかなりの症例でやっています。

峰松 やはり血管閉塞しているかどうかというのが一番ポイントになるので、多分この症例は t-PA を使うか使わないかに限らず、閉塞部位を確認する必要があります。血管撮影でも MRA でもいいと思います。

根元に血管閉塞がある場合、特に中大脳動脈の穿通枝より以前に閉塞がある場合には、血栓溶解療法をやった時もそうですが、塞栓子が動いて再灌流で穿通枝領域に大出血を起こすことがあります。それがはっきりわからないうちは、24時間ぐらいはヘパリン、ワーファリンといった治療法はちょっと待機するということになると思います。

血管閉塞部位が末梢であればそういった危険性は低いので、そういう意味では数時間経ってからでもヘパリンを使い始めるというのは現実問題としてはやっています。果たしてそれが効いているかどうかということになってくると、確かにきちんとしたエビデンスがない、しかし実際は使っております。

経験的にはヘパリンを全く使っていなかった時期に比べると、ヘパリン、ワーファリン

をかなり早く使うようになった最近のほうが、再発を起こして困ったという経験がはるかに少ないです。

高木 血管を調べてからヘパリンを使ったほうが良いというのは、やはり太い血管が詰まっていると、塞栓子の移動で再開通で出血性梗塞を起こしやすいということですか。

峰松 いわゆる症候性の頭蓋内出血、場合によっては緊急開頭術を必要とするようなひどい大出血を起こすことも稀にあります。しかもそれは最初の24時間以内に起こりやすいと言われていて、24時間以内は何も使わずに様子を見ているケースが多いと思います。

内山 我々のところでも24時間以内にヘパリンを使わないケースがあります。それはどういうケースかといいますと、この症例でもCTで明らかに異常所見がないとなつていますが、心原性塞栓の場合は突発発症という発症様式だけが問題にされますけれども、その後、急速に意識障害および神経症状が悪化するような大脳半球性の大梗塞の可能性もあります。いわゆるOCSP分類でいうところのtotal anterior circulation infarctionです。ですから神経症状とその推移ということも非常に重要で、そういう症例には我々のところでも抗凝固療法は見合わせるようにしています。

Point. 4 脳保護薬エダラボンの効果と使用上の注意点は？

高木 急性期の抗凝固療法もまだいろいろと難しい点はあるということだとは思いますが、最近比較的良好に使われるようになった脳保護薬で、発症24時間以内の脳梗塞に対して、free radical scavengerのエダラボンが日本で承認されて、かなり広く使われるようになってきました。最近はその副作用の点でも

また一部注目はされていますが、このケースでは峰松先生の施設ではエダラボンは使われませんか。

峰松 急性期の治療方針ということだと思いますが、まず100%使うのはグリセオールですね。これはrecommendation grade Bということで、エダラボンも一応grade Bとい

うことになっています。ただし、我々の施設での施行率は半分ぐらいでしょうか。

私はエダラボンという薬に関しては少し批判的なところがあるんです。確かにRCTでポジティブに出っていますが、対象となった症例は意識障害の軽い人がメインになっています。こういった中等症あるいは重症の症例でエダラボンが同じような効果を発揮できるかというのは実はまだデータがないんです。今からそれを明らかにしていかなければいけない。

確かにエダラボンを使っている症例で、急性期から亜急性期にかけての脳浮腫が軽いのではないと思われる症例がいることはいるので、もし効果があるとすると、その点ではないかと思います。これはグリセオールと同じで、急性期の脳浮腫を抑制したことが果たして慢性期の転帰の改善につながっているかということ、これははっきりしないところもあると思います。

それからエダラボンに関しては実際に市場に出て使われてみると、いろいろ副作用の問題があるということで、やたらに使う薬ではないという新しい注意書も出ました。非常に重症な症例とか肝機能あるいは腎機能障害を疑われる症例、あるいは感染症の徴候があったり、重症で今後合併症として感染症を起こしそうな人は少し避ける。使っても非常に頻回に検査をして、それをクリアしていかなければいけない。

エダラボンに関しては、一定条件の対象例

にエダラボンを使った場合と使わない場合との比較試験などが計画されています。こうした試験の成績が出てくれば、より適応がはっきりしてくるのではないかと思います。

内山 私も峰松先生とほぼ同じ意見です。非常に経過が良くて、恐らく可逆性の脳虚血で終わってしまうのではないかという症例にも使われたり、心原性塞栓でNIHSSで示されるような重症例にも使われており、確かにそのような症例でのコンセンサスが得られていないので、保険適用が通っているということから安心して盲目的に使っているという風潮があります。いま峰松先生が指摘されたような致命的な急性腎不全を起こす危険因子として抽出されている要因をもった患者さんでは十分注意しなければならないと思います。

高木 それは重要な点だと思います。非常に使いやすいということもあって、多分日本ではかなり広範囲に使われていると思うのですが、その結果、思いがけない副作用等も出てくるようになったということです。基本的にきちんとした適応と使い方をすれば、そんなに副作用が多いとは思えないのですが、あまり無差別に使ってしまったために悪い点が出たということではないかと思います。

峰松 この症例ははっきりとした悪い背景がなさそうなので、先程言ったような脳浮腫を抑制する効果は期待しても良いのではないかと感じます。

Point. 5 再発予防対策は？

高木 このケースは一応経過は順調にいったとすると、当然再発予防対策としての抗凝固療法、現状ではワーファリンの適応になると思うのですが、その辺についてはいかがでしょうか。

内山 もちろんこの方は心原性脳塞栓症を起こしたわけですから、再発予防には抗凝固療法の絶対的適応があるということです。

さらにこの症例のヒストリーを振り返ってみると、すでに10年前から高血圧で治療さ

れています。それから昨年の検診ですでに心房細動を指摘されていたにもかかわらず、アスピリンが投与されているわけです。しかもこの女性は76歳ですから脳卒中の危険因子である75歳以上の高齢者で、高血圧を合併しているという事実があります。

この方の場合には、そもそも一次予防のためにワーファリンの適応があったのではないかと思います。

高木 少なくともリスクが2つ以上あった場合にはアスピリンよりもワーファリンのほうを選択すべきだということですね。

■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

●64歳 女性

検診にて高血圧、糖尿病、高脂血症を指摘されるも放置していた。2日前起床時に左半身の軽度の脱力に気づき、同日午後救急外来を受診。頭部CTでは明らかな異常は認めなかったが、脳梗塞の診断にて入院した(NIHSS:3点)。入院後行ったMRI拡散強調画像で右放線冠に小高信号域を認めたが、頸動脈超音波検査、頭蓋内MRAでは主幹動脈に明らかな狭窄、閉塞はみられなかった。ラクナ梗塞の診断にてオザグレルの点滴静注を開始。しかし、昨日、本日の意識は清明であるも、構音障害、左半身麻痺が進行性に増悪した(NIHSS:7点)。MRIを再検したところ穿通枝領域の梗塞巣の拡大がみられた。

➔ あなたはどう考えますか？

Point. 1 初期治療(オザグレルの点滴静注)の選択は正しいか？

Point. 2 branch atheromatous disease とは？

Point. 3 進行性脳梗塞に対する治療方針は？

Point. 4 再発予防対策は？

高木 症例Cのケースも、最近、比較的よく経験されて、臨床の現場で困っておられる先生も多いと思います。

64歳の男性でいろいろなリスクのある方ですが、入院時に拡散強調画像までやって、

右の放線冠に小さい梗塞があったが、MRAと頸動脈超音波で異常がなかった。ラクナ梗塞という診断で、我々の施設ではオザグレルの点滴静注を開始しましたが、その後、症状が進行したというケースです。

Point. 1 初期治療(オザグレルの点滴静注)の選択は正しいか？

高木 まず、血栓症型の脳梗塞が疑われるケースでの、初期の抗血栓薬の選択というこ

ともいろいろ問題になると思います。このケースではオザグレルの点滴静注を選択した

のですが、最初の入院時の時点での治療方針についてはいかがでしょうか。

峰松 私もやはりオザグレルの点滴とか、エビデンスレベルがあまり高くないと言われますが、デキストランの点滴をします。脱水がありそうであれば、そういったものを点滴静注するという形がメインになると思います。

高木 アスピリンはどうですか。

峰松 IST や CAS といった急性期アスピリン療法の大規模試験の成績に基づくと、こういう例もアスピリンということになるのでしょうか。

高木 施設によっては脳梗塞はアスピリンを全例投与しているところもあるようです

が、峰松先生のところでは必ずしもそうではないですか。

峰松 ピュアな穿通枝梗塞であれば、アスピリンの全例投与はしていないですね。やはり高血圧がメインの原因になっている場合には、微小脳出血の検出感度に優れる T2* MRI を実施すると、結構あちこちに出血の跡があるということもあります。

ただ、この症例Cに関して言えば、それ以外に糖尿病、高脂血症といかにもアテローム血栓症を起こしそうな背景因子がそろっていますので、当初は別にして、しばらくしてから落ち着いた段階でアスピリン投与、あるいは他の抗血小板薬を使うことが多いと思います。

Point. 2 branch atheromatous disease とは？

高木 このケースではオザグレル点滴静注を始めたけれども、麻痺が徐々に翌日、翌々日という形で進行して、MRA で穿通枝の梗塞巣が拡大して、具体的には3スライスに及びました。皮質枝領域にはないけれども、穿通枝領域の大型のラクナ梗塞といってもいいかもしれませんが、最近はこういうケースでは branch atheromatous disease と診断されることもあると思います（注：branch atheromatous disease については17頁、足立論文も参照のこと）。

branch atheromatous disease というのは読者の中にはあまり知らない方もいると思いますので、ご説明頂けますか。

内山 それに関してはラクナ梗塞の定義に関する歴史的な変遷があると思うのですが、一般的な最も広い意味では皮質下の直径 15 mm 未満の梗塞で、主幹動脈病変も心原性塞栓源もないという患者さんはすべてラクナ梗塞という診断になると思います。

しかし逆に皮質下の梗塞であっても 15 mm

を超えるとその定義からはずれてしまう。MRI のスライスのとり方にもよるわけですが、この症例のように3スライス以上にわたって小梗塞が認められれば、確かに軸位断では 15 mm 未満かもしれませんが、前額断や矢状断を撮った場合は、長い径はすでにそのクライテリアをはずれるということから、ラクナ梗塞という診断にはならなくなってしまいます。

それから血管のテリトリーから深部穿通枝の単一閉塞によると考えられる小梗塞のみをラクナ梗塞と呼ぶべきだという非常に狭義のラクナ梗塞に限定する立場に立っている人たちもいるわけです。

そうするとそういう狭義のラクナ梗塞からはずれるような、特にこの症例では頭蓋内外の主幹動脈病変はなかったようですが、例えば M1 の狭窄性病変があって、大きめの、あるいは穿通枝に沿った細長い梗塞を起こす。脳幹部で言えば、脳表に達するような形の梗塞を起こしているというような病態を branch

atheromatous disease と呼んでいるわけです。

ラクナ梗塞に関しては最近では少し考え方が変わってきて、高血圧だけではなくて糖尿病とか高脂血症などの頻度もアテローム血栓性梗塞と変わらないなどという話になっていますが、特にこの BAD と呼ばれるようなタイプは、高血圧によるリポヒアリノーシスあるいは fibrinoid necrosis ではなくて、糖尿病や高脂血症といった主幹動脈の粥状硬化の原因になるリスクファクターをもっている症例が多いと言われています。

ですからある意味ではアテローム血栓性梗塞のミニチュア版のようなものが、穿通枝の近位部あるいは起始部に起こっているという認識があって、アテローム血栓性梗塞と同じように病態の把握、予後の推定、治療方針を立てるべきではないかと言われています。

実際、この症例も進行性脳卒中を起こしているわけで、先程言った狭義のラクナ梗塞の場合には穿通枝という終末枝の閉塞ですのでほとんど短時間の間に症状が完成してしまうということから、進行性脳卒中を呈する患者さんは少ないと言われているのですが、そういう意味でもアテローム血栓性梗塞に準じて治療を考えるべきではないかということが強調されています。

高木 すると branch atheromatous disease と診断するには、主幹動脈に狭窄があるケースに限定したほうが良いということでしょうか。

内山 そもそも私自身は branch atheromatous disease を一つの疾患概念として病型分類の中で独立させるべきであるという立場はとっておりませんので、それ以前の問題になってしまうのですが、強いてこの branch atheromatous disease を一つの概念としてと

らえるとすれば、主幹動脈に狭窄あるいは閉塞がある患者さんということが、かなりコンビンシングな条件にはなると思います。

しかし実際の臨床では、皮質下の 15 mm 以上の梗塞であっても主幹動脈に閉塞が認められなくて、このようなプロフィールを示す患者さんはかなりの頻度でいるわけです。ですからそういう場合にこの病名を使うのは非常に便利だと思うのですが、まだその辺のところはコンセンサスが得られていないと思います。ですからこれからそういう病態をどう定義して扱っていくかという課題が残っていると思います。

峰松 もともと branch atheromatous disease は、Caplan が 1970 年代にあった病理学研究の成果をみんなが無視していたので、もう一回リバイバルさせたものです。穿通枝梗塞がアテローム硬化と無関係なところで議論されているが、意外とそうでないものもあることを我々は病理学的に観察したことがあると言ったんです。その時は underused とか、underrecognized entity という表現をしています。日本人は、少し読み間違えているのかどうか知りませんが、要するに原因不明の皮質下穿通枝領域の比較的大きな梗塞に対して、全て branch atheromatous disease という名前を当てはめて論じている人がいます。私はこれは overused だという立場でいつも議論しております。

だからこの branch atheromatous disease という病理名は、何か別の概念、名称に置き換えたほうが実際の今の日本で使用されている意味に近いと思います。つまるところは、アテローム血栓性梗塞に準じて治療を行っているというだけのことと思うのですが、どうでしょうか。

Point. 3 進行性脳梗塞に対する治療方針は？

高木 確かに本当に branch が atheromatous に詰まっているかどうかという証拠は Caplan のわずかな剖検例しかない、臨床的に証明のしようがない、というところが一番問題だと思います。ただ、実際にこういうケースにはかなりの頻度で遭遇します。オザグレルで治療を開始して、症状が進行した場合は、峰松先生のところではどのような治療方針をとられますか。

峰松 進行しはじめるとアルガトロバンに切り換えて、それでも効かなければさらにヘパリンを入れたりアスピリンを使ったり。みんなこれには苦労していますね。

以前、日本脳卒中学会の日本脳卒中スケール (Japan stroke scale) の開発段階で、経時的なデータがとられています。ラクナも進行する例が多く、それからアテローム血栓性梗塞もさらに進行する例があって、あるところでピークを迎えています。むしろいわゆる脳血栓症と従来言われていたものの多くが、数日ないし1週間ぐらいまで進行するケースが非常に多いということを我々は知っているんです。進行しはじめてから、あわてて治療方針を切り換える。いつもここを何とかできないかと思っているのですが、これは内山先生にもお聞きしたいんですけども、恐らく血小板活性化とか、非常に微小な循環レベルでの凝固系の問題とか、これが病態を悪化させていて、しかもそれを的確に抑える手段を我々はもっていないというのが現状ではないかと思っています。

内山 その点に関しては我々も以前、血液凝固マーカーを連続症例で測定して、NINDS III分類での temporal profile による分類によりグループ化して解析したデータを発表していますが、stable stroke あるいは

improving stroke のグループに比べて progressing stroke のグループでは血小板の活性化だけではなくて凝固の活性化も起きている症例が多いという結果が得られました。そういう症例では stroke in evolution が thrombosis in evolution によって起こっている可能性があるというコンセプトからすると、抗凝固療法の適応と考えてもよいのではないのでしょうか。

確かに虚血性脳卒中全体をとってみると、今までの大規模臨床試験で抗凝固療法の長期予後改善効果に関しては全部ネガティブな成績が出ています。しかし唯一 TOAST というトライアルがあって、そこでは病型別の解析も行われているのですが、その成績によると3ヵ月後の転帰に関してはアテローム血栓性梗塞では心原性塞栓やラクナ梗塞と違って、転帰「きわめて良好」並びに「良好」例が有意にプラセボ群より多かったという成績が出ています。

ですから虚血性脳卒中全体では確かに抗凝固療法の効果に関しては否定的だと思うのですが、そういうサブタイプに関しては、必ずしも最初からそういうサブタイプをねらった大規模臨床試験はまだ行われていないので、今後そういうスタディを行って検証する必要もあるのではないかと思います。

峰松 アルガトロバンもいわゆるラクナ梗塞を除く脳血栓症が対象ですね。

内山 そうですね。

峰松 まさにそういう概念でやられた結果で、国内の RCT ではあっても一応差がついていると……。

内山 それも第二のエビデンスになり得ると思います。ちょっと弱いエビデンスですが。

峰松 TOASTの主要評価項目としては出なかったけれども、副次的解析では決してネガティブではなかった。やはり私は、非常に強力な凝固抑制法が開発されたり、さらに抗血小板薬との併用がうまくいけば、進行性脳卒中ももう少しうまくコントロールできるのではと期待をもちています。今の段階では試行錯誤しながら日常診療をやっているというのが現状です。

高木 我々のところでもオザグレルで進行すると、だいたいアルガトロバンかヘパリンに変えるということをやりますが、進行してから変えても一般的には遅いというか、なかなか止まらないことが多いので、いかにそういう進行しそうなケースを早く見極めるかということだと思のですが、その辺がまだなかなか良い方法がないと思います。

峰松 例えばアルガトロバンあたりは用量の条件がきつすぎます。症例によっては、保険承認で認められている量以上に使ったほうが効果を期待できるのではないかと。それを先ほど先生が言われたように進行が始まるか始まらないかのところで始めて、それがどうなるかというものをみるような研究をやらなければいけないのではないかと思います。

国内承認の量というのはどうですか。

内山 その一つの参考になるのはアメリカ

ではARGISS 1というトライアルが行われて、日本と違って5日間持続点滴静注療法でやるということと、もう一つはAPTTでタイトレーションをやっているんです。ですから明らかな抗凝固活性が発揮されているような用量を決めて、それで投与しています。

残念ながら長期の転帰改善効果は全体としては認められなかったのですが、有意ではありませんがアテローム血栓性梗塞だけを抽出すると効いている傾向があるという成績が出ています。ですから本当に凝固の活性化を抑えることによって血栓の成長を抑えるのであれば、今の日本のアルガトロバンの保険適用量は、かなり便宜的に臨床試験がやりやすいということで決められたので、血栓止血学的な理論的根拠が乏しいわけです。もし本当に効かせる気でやるのであれば、アメリカで行われたような治療法も考えてみるべきではないかと思えます。

峰松 ヘパリンに切り換えるというわけですが、ヘパリンだと凝固活性抑制の程度というのは主治医が決められるんですね。だからアルガトロバンの保険適用量では限度があるという判断で、もっと強力にということでヘパリンを使っている。薬としてはアルガトロバンのほうがはるかに洗練された薬なので、私はその点が少し残念だと思っています。

Point. 4 再発予防対策は？

高木 急性期の進行した場合の治療方針というのはなかなか難しいところがありますが、基本的な線は抗凝固療法への切り換えということで、お二人の先生のご意見も一致していると思います。

その後の再発予防対策ということに関して

はアテローム血栓性梗塞に準じた抗血小板療法ということでよいでしょうか。

内山 これについては抗血小板療法と考えて問題はないと思います。

峰松 あとはリスク・コントロールですね。

* * *

高木 今日は3つの症例を介して日常の臨床の現場で遭遇することが多いと思われるケースの治療の方針についてディスカッションして頂きました。

1例目と2例目は比較的ストレートフォワードなケースだと思うのですが、3例目のようなケースに関しては branch atheroma-

tous disease の概念であるとか、進行例への治療方針などについて、今後十分に検討しなければいけないことがたくさんあるということもおわかり頂けたのではないかと思います。

本日はどうもありがとうございました。

1. 病期別の抗血栓療法の進歩

慢性期の抗血栓療法の進歩

内山真一郎 東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科教授

Uchiyama, Shinichiro

論文のポイント

1. アテローム血栓性脳梗塞は血小板依存性疾患病態であり、再発予防には抗血小板療法の適応があり、抗血小板療法はアテローム血栓症による全血管イベント(脳卒中、心筋梗塞、血管死)の低減効果により評価されるべきである。
2. ラクナ梗塞の病因は多様であり、症候性ラクナ梗塞の成因には穿通枝遠位部のリポヒアノーシスよりも穿通枝近位部の微小粥腫、branch atheromatous disease、主幹動脈由来の微小塞栓が重要であり、これらによるラクナ梗塞の再発予防には抗血小板療法の適応がある。
3. 高リスクの心内塞栓源を有する脳梗塞の再発予防にはワーファリンによる抗凝固療法の適応があり、中等度リスクの心内塞栓源を有する脳梗塞でも塞栓症の特徴を有している場合には凝固療法を行うべきである。
4. 抗血小板薬の選択肢はアスピリン、チクロピジン、アスピリンとジピリダモールの併用、シロスタゾールであり、海外ではチクロピジンよりも副作用の少ないクロピドグレルが用いられている。
5. 高リスクの心房細動患者の脳卒中予防には今後ワーファリンに代わりうる薬剤として経口トロンピン阻害薬キシメラガトランが期待される。

キーワード

アテローム血栓性脳梗塞／心原性脳塞栓症／ラクナ梗塞／抗血小板療法／抗凝固療法

はじめに

脳梗塞は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので抗血栓療法は最も本質的な治療法であり、脳梗塞慢性期の再発予防には危険因子の管理と並ぶ2本柱の1つである^{1)~4)}。抗血栓療法には抗血小板療法と抗凝固療法があり、脳梗塞の病型により

使い分けが必要となる⁵⁾⁶⁾。脳卒中合同ガイドライン委員会や日本循環器学会の抗血小板・抗凝固療法に関するガイドライン委員会では脳梗塞における抗血栓療法のガイドラインを作成したが、著者は両方のガイドライン委員会の委員の一人として関与した^{7)~9)}。本稿では、このような背景を踏まえ、脳梗塞慢性期における抗血栓療法について、

抗血栓療法の適応根拠を述べた後、ガイドラインの根拠となったエビデンスと最近の進歩を述べてみたい。

脳梗塞の病型からみた抗血栓療法の適応根拠

1. アテローム血栓性脳梗塞

アテローム血栓性脳梗塞、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症(ASO)は不安定粥腫の破綻を契機に形成される血小板血栓による動脈の閉塞という病態を共有しており、アテローム血栓症(atherothrombosis)と総称されるようになった。アテローム血栓症は、血小板依存性疾患病態であり、抗血小板療法の適応がある¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。また、抗血小板療法は全身に作用する薬剤なので、たとえ脳梗塞の再発予防を目的に投与しても同時に心筋梗塞やASOの予防効果も期待できることから、抗血小板療法の効果は脳卒中、心筋梗塞、血管死のような、アテローム血栓症による血管イベント全体の低減効果により評価されるべきである。

2. ラクナ梗塞

ラクナ梗塞に対する抗血小板療法の適応については、特に本邦では異論が多かった。その根拠の1つとして抗血小板薬による効果が期待しにくく、脳出血のリスクが高いため、リスク対効果比が大きいのではないかという点が挙げられる。しかし、ラクナ梗塞の成因には脳出血と共通の基盤となるフィブリノイド壊死やリポヒアリノーシス以外に微小粥腫(microatheroma)、主幹動脈の粥腫斑に由来する微小塞栓、穿通枝起始部の粥腫に由来する分枝粥腫病(branch atheromatous disease)などの多様な病態が関与している¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。これらの皮質下小梗塞を生じる病態はいずれも血小板血栓の関与が考えられ、再発予防には抗血小板療法の有効性が期待され、ラクナ梗塞全体としては再発予防効果のほうが脳出血リスク増大効果よりはるかに大きいと考えられる。

実際、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙といった危険因子の頻度にはアテローム血栓性脳梗塞と

ラクナ梗塞の間に有意差がないという事実が国内外で共通して報告されるようになった。また、本邦ではシロスタゾールによるラクナ梗塞の再発予防効果も報告された。なお、海外では非心原性の脳梗塞はすべて抗血小板療法の適応があるとされており、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞を区別して考える習慣はない。

3. 心原性脳塞栓症

左心腔内に形成される血栓や、心腔内を通過する血栓の塞栓源である深部静脈血栓はいずれもフィブリン血栓であることから、心原性脳塞栓症の再発予防は本来すべて抗凝固療法の適応とならずである¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。実際、脳卒中治療ガイドラインでも心原性脳塞栓症の再発予防は抗凝固療法の適応となることが明記された¹⁰⁾。しかしながら、心内塞栓源を合併した脳梗塞が本当に心原性脳塞栓症であるかが問題となる。

例えば、Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study¹¹⁾によれば、脳梗塞患者の1/3以上に卵円孔開存(PFO)が合併していたが、ワーファリン治療群とアスピリン治療群の再発率には差がなかった。したがって、脳梗塞患者にPFOが発見されたら抗凝固療法の適応があるとはいえない。すなわち、それぞれの心疾患がどの程度心原性脳塞栓症を生じるリスクが高いかが問題となる。例えば、心房細動を合併した脳梗塞患者の少なくとも2/3以上は心原性脳塞栓症であると考えられており、このような高リスクの心疾患では非心原性脳梗塞も起こす可能性があるものの、よりリスクが高く、重篤な心原性脳塞栓症を予防するため抗凝固療法を行うべきである。それとは反対に、PFOのような脳塞栓リスクが中等度の心疾患であっても、心原性脳塞栓症の特徴を示している場合にはやはり抗凝固療法を選択すべきであろう。

抗血栓療法のエビデンス

1. 抗血小板療法

抗血小板療法が非心原性脳梗塞の再発予防に有効であることは、これまでに行われた多くの

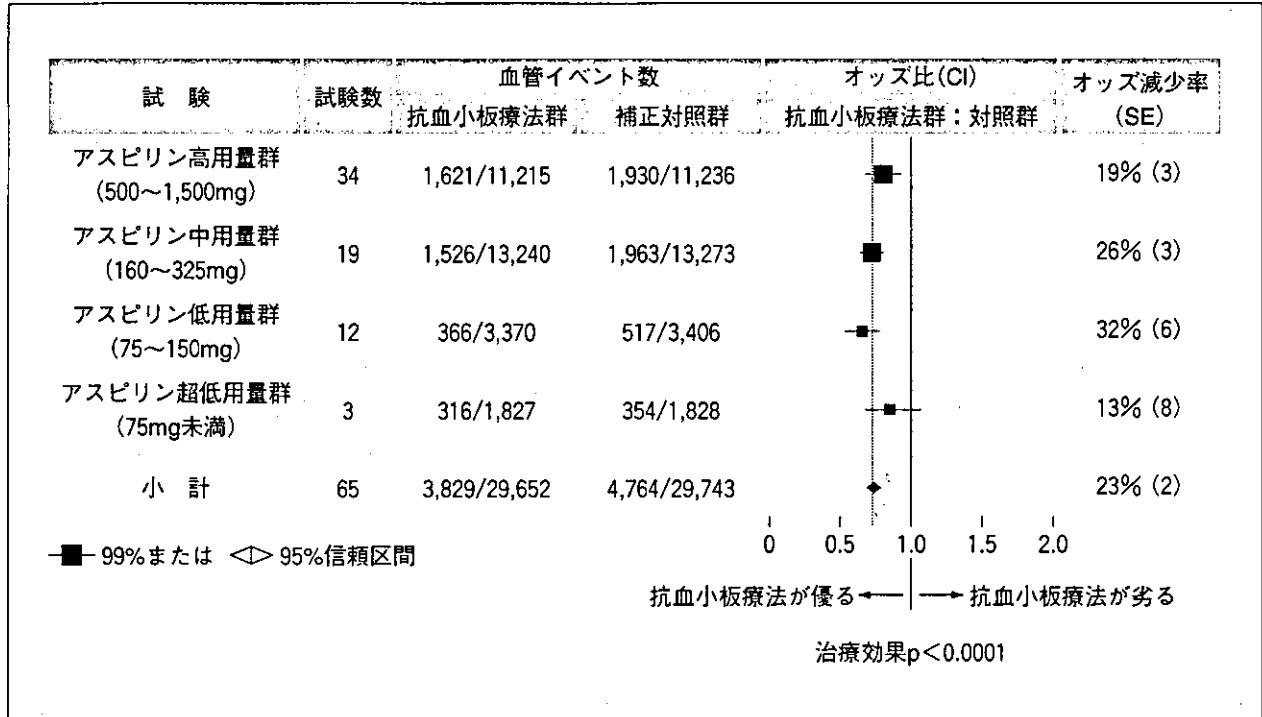


図1 閉塞性血管障害の高リスク患者における血管イベント(脳卒中, 心筋梗塞, 血管死)に及ぼすアスピリンの用量別効果を間接比較した Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス

各アスピリン群の対照群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と99%信頼区間(水平線)を示す。各比較に対する結果のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。(文献12より引用)

RCTやそれらのメタアナリシスにより証明されている¹²⁾。抗血小板薬の中で脳梗塞の再発予防効果が証明されているのは、アスピリン、チクロピジン、ジピリダモール、クロピドグレル、シロスタゾールである。

アスピリンに関しては、Antithrombotic Trialists' Collaborationのメタアナリシスに基づき、最も高い血管イベント低減効果を示した75~150mgの少量投与が推奨される(図1)¹²⁾。なお、胃腸障害の発現頻度を考慮した場合、緩衝錠よりも腸溶錠が推奨される¹³⁾。

チクロピジンやクロピドグレルのようなチエノピリジンは、アスピリンよりもやや血管イベント低減効果に優れている(図2)¹⁴⁾。しかし、日本で用いられているチクロピジンは肝障害、好中球減少、血小板減少性紫斑病といった副作用が問題となる。クロピドグレルはチクロピジンよりこれらの重篤な副作用が少ないことから海外では高い評

価を得ており、日本で行われ、最近開鍵されたチクロピジンとの比較試験でもこの事実が確認されたが、残念ながらもまだ日本では承認されていない。

ジピリダモールもアスピリン、チクロピジンと並ぶ古典的な抗血小板薬であるが、単独では脳梗塞再発予防効果がやや弱く、アスピリンとの併用による相加的な効果が示されている(図3)¹⁵⁾。したがって、脳梗塞の再発予防に用いる場合にはジピリダモールの徐放錠を少量のアスピリンと併用することが推奨される¹⁰⁾。実際欧米ではこのような合剤が用いられている。

シロスタゾールは、本邦で行われたRCTにより脳梗塞再発予防効果が証明されている(図4)¹⁶⁾。このRCTの対象となった患者の75%はMRI上、皮質下小梗塞であったが、病型別解析によりラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示された。脳卒中治療ガイドラインにも、層別解析でラクナ梗塞の再発予防効果が証明されたことが明記されてい

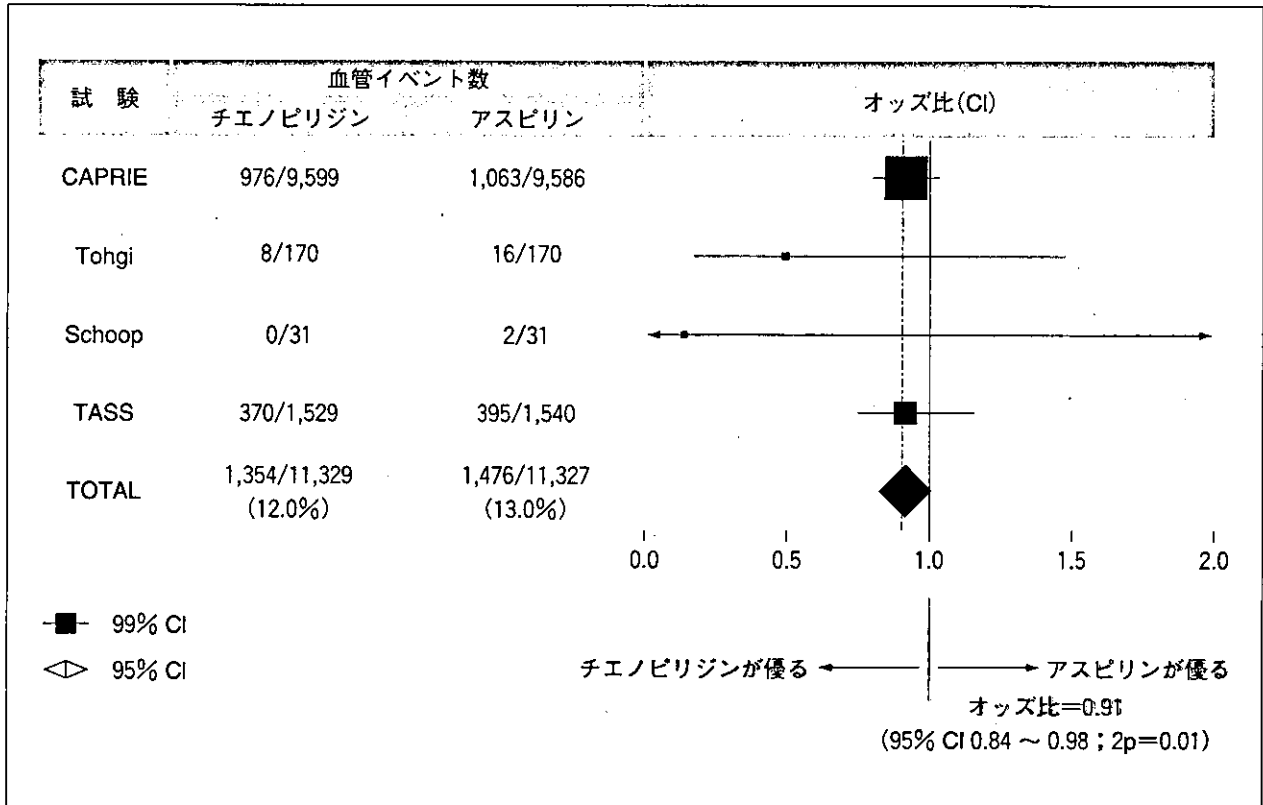


図2 閉塞性血管障害の高リスク患者における血管イベント(脳卒中, 心筋梗塞, 血管死)に及ぼすアスピリンとチエノピリジン(チクロピジンとクロピドグレル)の効果を直接比較した無作為化比較試験のAntithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス

各チエノピリジン群のアスピリン群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と99%信頼区間(水平線)を示す。各比較に対する結果のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。(文献14より引用)

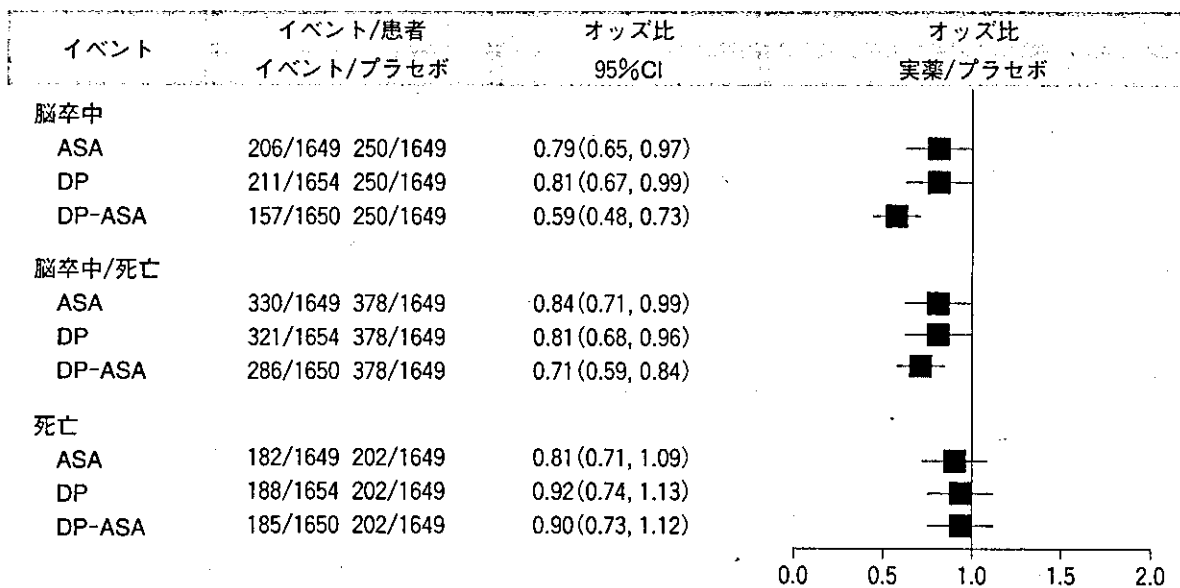
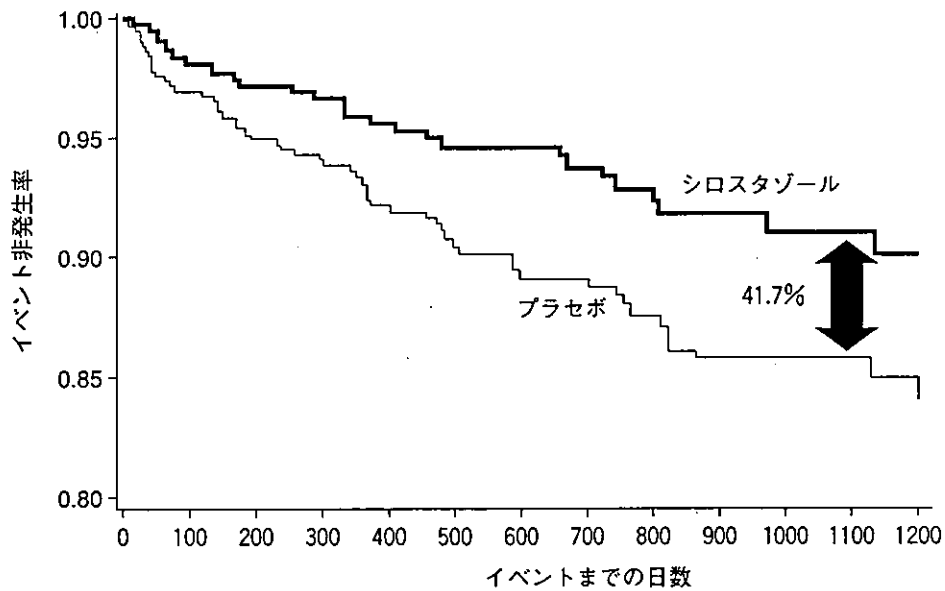


図3 European Stroke Prevention Study 2におけるアスピリンとジピリダモールの単独または併用の効果

ASA : aspirin, DP : dipyridamole

(文献15より引用)



患者数：

シロスタゾール	526	421	366	364	327	284	248	219	174	151	129	103	78
プラセボ	526	466	429	403	364	297	264	232	201	177	156	116	96

図4 Cilostazol Stroke Prevention Study におけるシロスタゾールの脳梗塞再発予防効果

(文献16より引用)

る¹⁰⁾。

アスピリンとチクロピジンの併用療法は、各々の単独療法よりも強力な抗血小板療法になりうることを著者らは報告してきた¹⁷⁾¹⁸⁾。アスピリンとチクロピジンの併用療法をアスピリン単独療法と直接比較したRCTをメタアナリシスにより解析したATTの成績では、血管イベント低減効果の差は証明されていないが、急性冠症候群のステント留置例を対象としたRCTでは併用療法で単独療法より血管イベントが有意に少なかったことから、このような症例ではアスピリンとチクロピジンの併用療法が世界的なコンセンサスとなっている¹⁹⁾。これに準じて頸動脈狭窄のステント留置例にもこの併用療法が行われることが多く、われわれが施行した全国調査では頸動脈内膜剥離術後にも両剤の併用療法が多く行われていた²⁰⁾。海外ではチクロピジンに代わりクロピドグレルが多く用いられており、アスピリンとクロピドグレルの併

用療法をいずれかの単独療法と比較する、多くの大規模臨床試験が進行中である²¹⁾。

2. 抗凝固療法

これまでに行われた非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における抗血栓療法(RCT)をメタアナリシスにより解析した成績によると、脳卒中の発症はワーファリンにより62%も減少し(図5)²²⁾、極めて有効であり、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある(図6)²²⁾が、アスピリンはワーファリンと直接比較すると有意に36%劣っている(図7)²²⁾。

NVAF患者における脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中・TIAの既往、高齢、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる²³⁾。これらの危険因子のいずれかを有するNVAF患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果が期待できないのでワーファリンが適応となり、いずれの

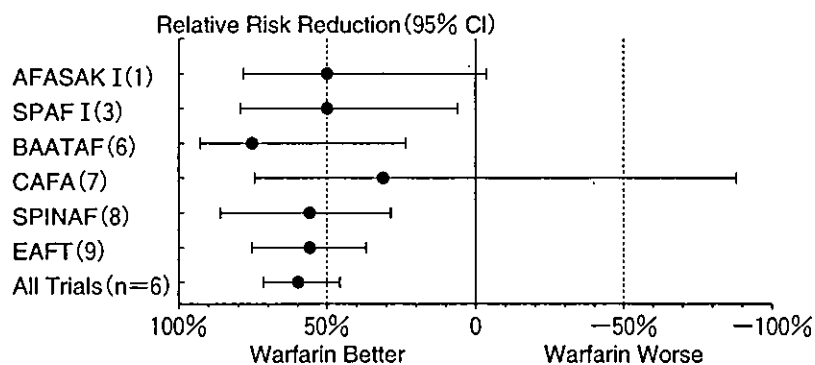


図5 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法:調節した用量のワーファリンとプラセボとの比較
(文献22より引用)

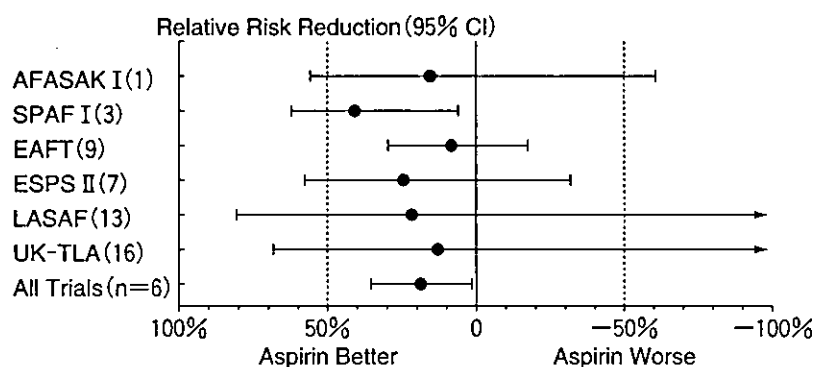


図6 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法:調節した用量のアスピリンとプラセボとの比較
(文献22より引用)

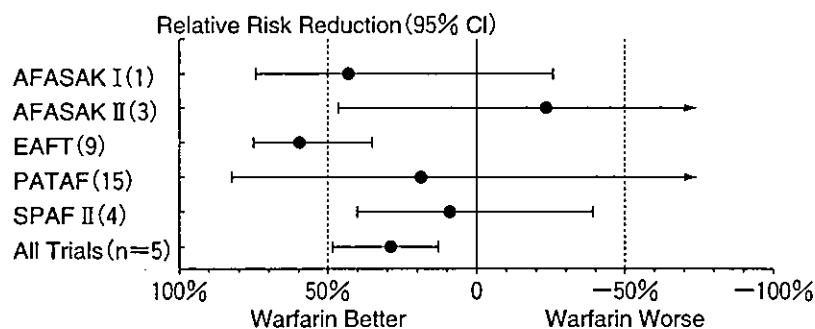


図7 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法:調節した用量のワーファリンとアスピリンとの比較
(文献22より引用)

危険因子もない75歳未満のNVAF患者にはアスピリンでもワーファリンでもよく、60歳未満の孤立性心房細動(lone af)は通常無治療でよい²⁴⁾。

NVAF患者では高齢になるほど脳卒中リスクが高まるのでワーファリンが必要となるが、同時にワーファリンによる頭蓋内出血のリスクも高まるというジレンマがある²⁵⁾。厚生省循環器病研究班が脳塞栓症を生じたNVAF 115例にINR 2.2～

3.5(目標値2.5)のワーファリン療法とINR 1.5～2.1(目標値1.9)のワー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²⁶⁾。また、大出血を生じた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

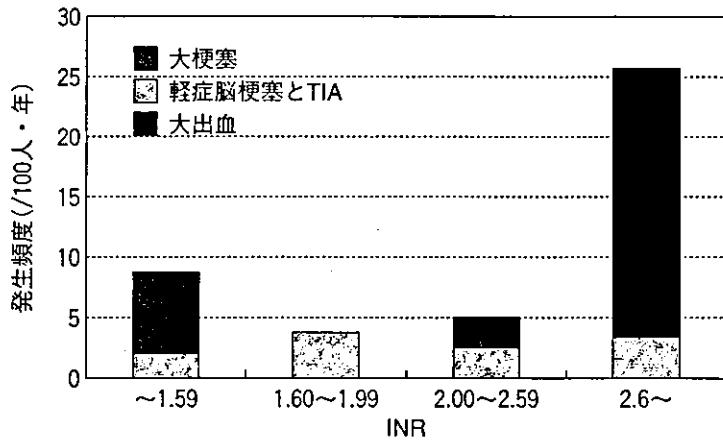


図8 ワーファリン療法施行中の非弁膜症性心房細動患者におけるINRと脳卒中・大出血の関係 (文献25より引用)

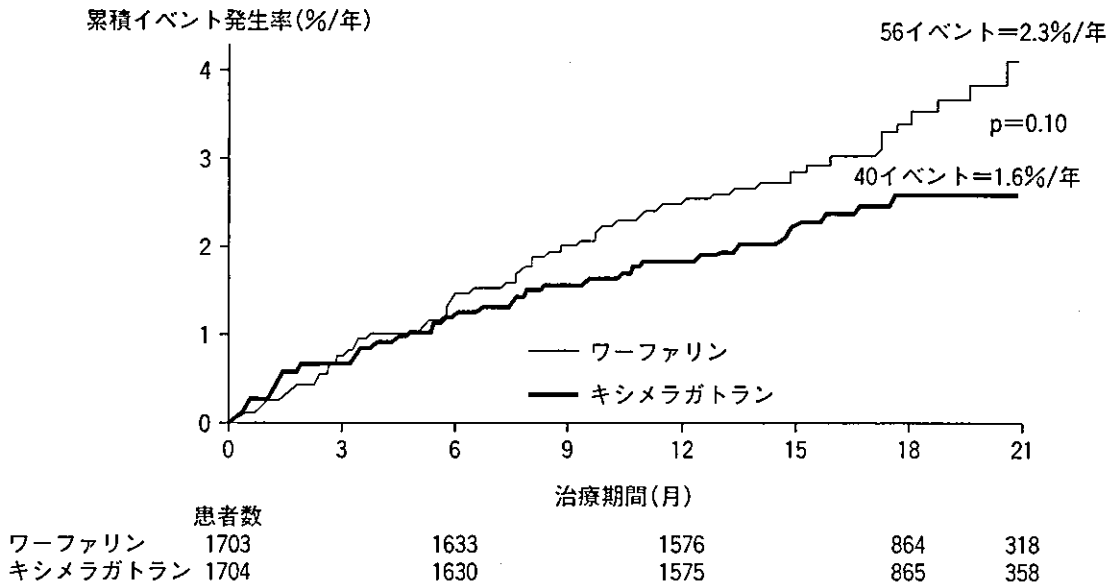


図9 SPORTIF-IIIの成績

脳卒中の危険因子を有する非弁膜症性心房細動患者におけるキシメラガトラン投与群とワーファリン投与群の脳卒中・全身塞栓発症率の比較 (文献30より引用)

INR 1.5 ~ 2.1 に下方修正したほうがよいというのがわれわれ研究班の結論であった。

このRCTと、それ以前に国立循環器病センターで行われた後ろ向き研究の結果を統合解析すると、軽症脳梗塞とTIAはINRと一定の相関が

なかったが、大梗塞はすべてINR 1.6未満で生じており、大出血はINR 2.6以上で頻発していた(図8)²⁷⁾。この成績は欧米のガイドラインで高齢のNVAF患者に治療オプションとして推奨されているINR 1.6 ~ 2.5(目標値2.0)と一致して

いる²⁸⁾。

日本循環器学会の研究班は NVAF 896 例を対象としてアスピリン(150～200 mg)の脳塞栓症一次予防効果を検討する RCT を行ったが、脳梗塞と TIA はアスピリン群と対照群(アスピリン無投与)で有意差がなく、大出血はアスピリン群で対照群より有意に多く、虚血性と出血性の全イベントもアスピリン群で対照群より有意に多かった²⁹⁾。したがって、少なくとも日本人の NVAF 患者ではアスピリンの脳卒中一次予防効果はまだエビデンスがないといえる。

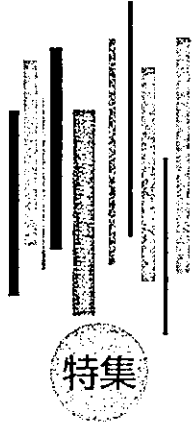
最近、脳卒中の危険因子を有する NVAF を対象として経口トロンビン阻害薬(キシメラガトラン)とワーファリン(INR 2～3)を比較するオープンラベルの RCT (APORTIF-III)が、日本人の 200 例以上を含む 3,410 例を無作為化して行われたが、脳卒中と全身塞栓はキシメラガトラン群でワーファリン群より少ない傾向があり、大出血もキシメラガトラン群でワーファリン群と同等以下であった(図 9)³⁰⁾。また、この RCT と並行して北米で行なわれた、ダミーの INR を用いた二重盲検による RCT (APORTIF-V)も発表され、脳卒中と全身塞栓の発症率と出血合併症の頻度はいずれもワーファリンと同等であるという結果が示された。これら 2 件の RCT によりキシメラガトランとワーファリンの同等性が示されたことから、本剤はワーファリンにまつわる血液凝固検査、ビタミン K 摂取制限、多剤との相互作用の煩雑さを解消する画期的なパラダイムシフトをもたらすと期待されている。

References

- 1) 内山真一郎, 山崎昌子, 岩田 誠: 脳梗塞の再発予防. 日内会誌 91 : 77-83, 2002
- 2) 内山真一郎: 閉塞性脳血管障害の再発予防. 脳外誌 : 402-409, 2002
- 3) 内山真一郎: 脳梗塞の危険因子—最近の話題と新展開—. 臨床神経 42 : 1064-1068, 2002
- 4) 内山真一郎: 脳卒中合併症の薬物治療はどうあるべきか. Modern Physician 22 : 1467-1474, 2002
- 5) 内山真一郎: 脳卒中の予防における抗血栓薬治

- 療の意義. 日本医事新報 4104 : 43-49, 2002
- 6) 内山真一郎: 脳血管障害における抗血栓療法. 血栓止血誌 13 : 141-150, 2002
 - 7) 内山真一郎, 永山正雄, 棚橋紀夫: 脳卒中治療ガイドラインの意義と動向. 臨床医 29 : 2-13, 2003
 - 8) 内山真一郎: EBM と脳卒中評価システム. Clin Neurosci 20 : 884-886, 2002
 - 9) 内山真一郎: Evidence Based Medicine における文献検索・吟味と IT 利用法. 臨床神経 42 : 1182-1185, 2002
 - 10) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン 2004, 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信編, 日本脳卒中学会/日本脳神経外科学会(日本脳卒中の外科学会)/日本神経学会/日本神経治療学会/日本リハビリテーション医学会: 東京, 2004
 - 11) Homma S, Sacco RL, Di Tillio MR, et al : Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale : Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation 105 : 2625-2631, 2002
 - 12) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Br Med J 324 : 71-86, 2002
 - 13) 内山真一郎: 抗血小板薬としてのアスピリン. 日病薬会誌 50 : 126-132, 2001
 - 14) Hankey GJ, Sudlow CLM, Danbabin DW, et al : Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. Stroke 31 : 1779, 2000
 - 15) 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 143 : 1-13, 1996
 - 16) 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 9 : 147-157, 2000
 - 17) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, et al : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. Stroke 20 : 643-

- 1647, 1989
- 18) Yamazaki Uchiyama S, Iwata M : Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104 : 197-205, 2001
 - 19) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al : A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 339 : 1665-1671, 1998
 - 20) 内山真一郎, 堀 正二, 中村好一: 我が国における抗血栓療法の実況に関する全国調査—日本心臓財団助成研究・抗血栓療法研究班—。第26回日本血栓止血学会学術集会, 平成15年11月29日, 東京
 - 21) 内山真一郎: 脳梗塞・一過性脳虚血発作。血液フロンティア 13 : 1079-1091, 2003
 - 22) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131 : 492-501, 1999
 - 23) 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* 154 : 1949-1957, 1994
 - 24) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al : Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 281 : 1112, 1999
 - 25) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1166-1167, 2001
 - 26) Yamaguchi T for Japanese Non Valvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Study Group : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 31 : 817-821, 2000
 - 27) 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* 40 : 1183-1188
 - 28) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. *Circulation* 104 : 2118, 2001
 - 29) 堀 正二, 石川欽司, 内山真一郎, 他: 本邦における心房細動患者の脳梗塞と抗血栓療法の実態についての調査研究. *Jpn Circulation J* 64 (suppl) : 993-1005, 2000
 - 30) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators : 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* 362 : 1691-1698, 2003



抗凝固薬・抗血小板薬

Anticoagulants and anti-platelet agents

内山 真一郎
UCHIYAMA Shinichiro

循環器系疾患—予防最前線

Key words 脳梗塞 再発予防 抗血小板療法 抗凝固療法 ガイドライン

脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので抗血栓療法はもっとも本質的な治療法であるといえる。抗血栓療法には抗血小板療法と抗凝固療法がある。脳梗塞は臨床概念によりアテローム血栓性、心原性、ラクナ、その他の4病型に分類され、各病型は血栓の関与や組成が異なるので、抗血小板療法と抗凝固療法のどちらが適応になるかは病型により異なる。脳卒中合同ガイドライン委員会¹⁾は脳梗塞における抗血栓療法のガイドラインを作成したが、著者は委員会のメンバーの一人としてガイドライン作成に関与した。本稿では、このような背景を踏まえ、虚血性脳血管障害における抗血小板療法と抗凝固療法のガイドラインを紹介し、その根拠となったエビデンスについて概説する。

I. 非心原性脳梗塞

1. アスピリン

著者も共同研究者の一人として関与している Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) が閉塞性血管障害の高リスク患者(血管イベントの年間発症率3%以上)を対象として行われた287件の無作為化比較試験(RCT)で無作為化された約20万症例をメタアナリシスにより解析した結果、脳梗塞・TIA患者におけるアスピリンを中心とした抗血小板療法の有効性が再確認された²⁾。抗血小板薬別の解析では、アスピリンが23%、チ

東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 教授

クロピジンが32%、アスピリンとジピリダモールの併用が30%の有意な血管イベント(脳卒中、心筋梗塞、血管死)低減効果を認めた(図1)²⁾。

アスピリンの用量別解析では、アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ効果がみられ、75~150mgがもっとも効果が大きく、75mg未満の効果は有意ではなかったという結果が示された(図1)²⁾。したがって、著者を含むATTの共同研究者間の新しい統一見解として脳梗塞の再発予防には75~150mgを推奨することとなった。

2. チエノピリジン

アスピリンと他の抗血小板薬を直接比較したRCTをメタアナリシスにより解析したATTの