

図1 Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス²⁾
 高リスク患者(急性期脳卒中患者を除く)における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の間接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみ示す。
 * : いくつかの試験は1つ以上の比較に貢献している。
 ** : インドobufen, フルルピプロフェン, GR32191B, ダゾキシベン, トラビジールを含む。
 各試験群の対象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。

成績によれば、血管イベント低減効果はチクロピジンがアスピリンより12%高く、チクロピジンと同じチエノピリジン誘導体であるクロピドグレルもアスピリンより10%高かったが、これらの差は有意ではなかった(図2)²⁾。しかし、チクロピジンとクロピドグレルを同じチエノピリジンとして

一括してメタアナリシスにより解析し直すとアスピリンとの差は有意となる³⁾。したがって、チエノピリジンはアスピリンより血管イベント低減効果に有意に優れているといえる。

クロピドグレルはチクロピジンと同じチエノピリジン誘導体であり、脳梗塞・心筋梗塞・末梢動

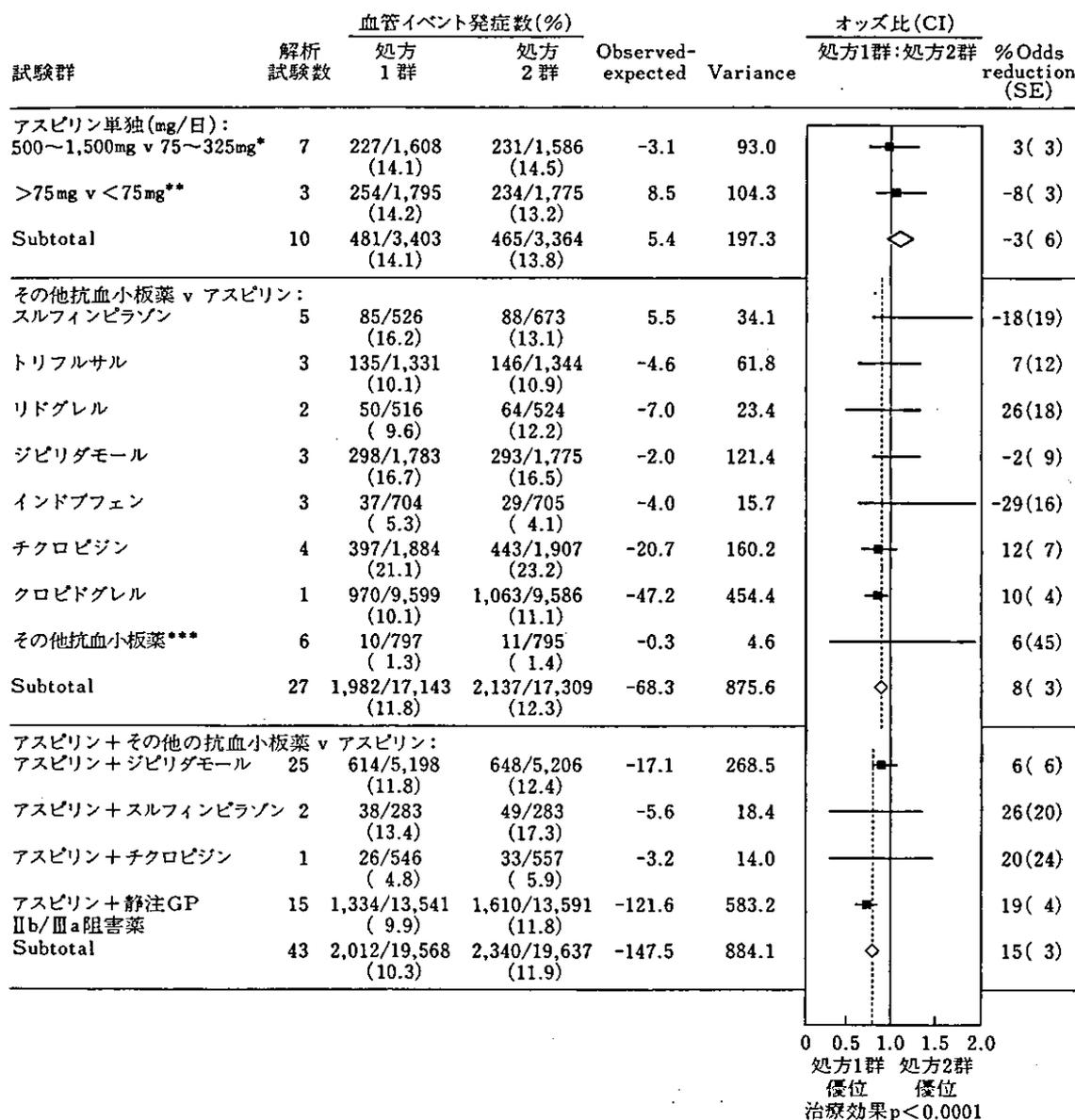


図2 Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス²⁾

高リスク患者における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の直接比較. 500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す.

* : 1,400mg/日と350mg/日と比較した試験とジピリダモールを投与された患者間で1,000mg/日と300mg/日と比較したもう1件の試験(急性期脳卒中患者を除外)を含む.

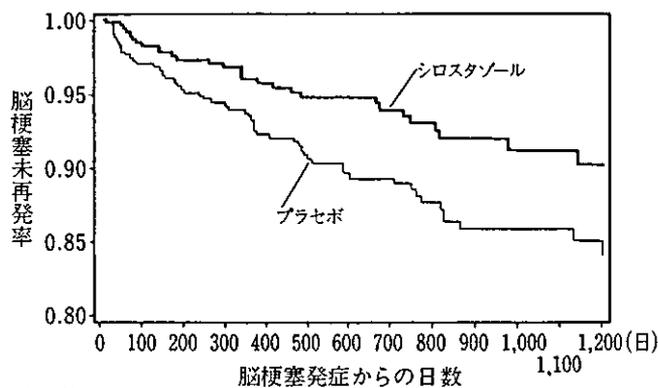
** : 75~325mg/日と<75mg/日と比較した2件の試験と500~2,500mg/日と<75mg/日と比較した1件の試験を含む.

*** : シロスタゾール, スロトロバン, トラピジール, E5510, エプチフィバチド, GR32191Bを含む.

各試験群の処方1群と処方2群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と95%信頼区間(水平線)を示す. 特定の比較に対する全試験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.

脈閉塞症においてアスピリンを上回る血管イベント(脳梗塞, 心筋梗塞, 血管死)低減効果を示し, チクロピジンより好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病など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いるが, 残念ながらまだ日本では承認されていない⁴⁾. しかし, 最近日本でも脳梗塞1,000例を対象としてクロピドグレとチクロピジンの安全性を比較する第3相臨床試験



リスク患者数	シロスタゾール	プラセボ
526	526	526
421	421	466
386	386	429
364	364	403
327	327	364
284	284	297
248	248	264
219	219	232
174	174	204
151	151	177
129	129	155
103	103	116
78	78	96

図3 Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)の成績⁶⁾
脳梗塞1,095において脳梗塞再発の相対リスクは、シロスタゾールにより41.7%減少した(p=0.0150)。

が行われ、クロピドグレルはチクロピジンより肝障害や好中球減少などの副作用が有意に少ないことが確認され、現在適応承認を申請中である。

著者らの検討によれば、生体内での血栓形成に重要な役割を果たしていると考えられる、ずり応力惹起血小板凝集(SIPA)はチクロピジンやクロピドグレルにより強力に抑制されるが、アスピリンによっては抑制されず、このようなチエノピリジンとアスピリンのSIPA抑制効果の差が血管イベント低減効果の差の一因であると考えられる⁵⁾。

3. シロスタゾール

シロスタゾールはジピリダモールと同じフォスフォジエステラーゼ(PDE)阻害薬であるが、ジピリダモールがサイクリックGMPに特異的なPDE5を主に抑制するのに対して、シロスタゾールはサイクリックAMPに特異的なPDE3を抑制する。最近、本邦で1,000例以上の脳梗塞患者を対象とし、プラセボを対照薬として用いたCilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)によりシロスタゾールの脳梗塞再発予防効果が示された(図3)⁶⁾。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、病型別のサブ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。シロスタゾールはこれまで末梢動脈疾患にのみ適応があったが、2003年4月に脳梗塞

にも適応が承認され、脳卒中治療ガイドラインにも、非心原性脳梗塞の再発予防のための抗血小板薬としてアスピリン、チクロピジンとともに推奨された。

4. アスピリンとジピリダモールの併用

ジピリダモールの血小板凝集抑制作用にはアデノシンの再取込み抑制作用も関与していると考えられ、アスピリンと併用した場合、これらの抗血小板作用とアスピリンのCOX阻害作用が同時に発揮されるため再発予防効果が高まると考えられる。ESPS-2⁷⁾ではアスピリンとジピリダモールの併用療法は相加的に脳梗塞再発予防効果を高めるという結果が示された。この併用効果を支持する根拠として、最近著者らの行った*in vitro*の実験によれば、全血中のSIPAはアスピリンによっては抑制されず、高濃度のジピリダモールにより抑制され、この抑制効果はアスピリンとの併用により増強された⁸⁾。ただし、今回のATTの成績によれば、ESPS-1を含めたメタアナリシスではアスピリン単独療法との血管イベント低減効果の差は証明されなかった(図2)²⁾。

5. アスピリンとチエノピリジンの併用

アスピリンとチクロピジンの併用療法はアスピリンによるシクロオキシゲナーゼ阻害作用とチク

ロピジンによるADP受容体阻害作用が同時に発揮されるので、各々の単独療法よりも強力な抗血小板療法であることを著者らは報告してきた⁹⁾¹⁰⁾。しかし、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(図2)²⁾。ただし、その後行われた急性冠症候群のステント留置例を対象とした1件の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¹¹⁾。

海外ではチエノピリジンの中では主にクロピドグレルが用いられているが、最近ではアスピリンかクロピドグレルかという選択よりもアスピリンとクロピドグレルの併用療法に関心が向けられており、多くの大規模臨床試験が行われている。たとえば、何らかの危険因子を有する軽症脳梗塞またはTIA 7,600例を対象にクロピドグレル(75mg)単独療法とクロピドグレル(75mg)・アスピリン(75mg)併用療法の血管イベント低減効果を比較するManagement of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH)が行われ、最近その最終成績が発表された。18ヵ月間の虚血性イベントはクロピドグレル単独投与群(16.7%)とクロピドグレル・アスピリン併用投与群(15.7%)の間に有意差はなかったが、出血性イベントはクロピドグレル単独投与群(1.3%)に比べてクロピドグレル・アスピリン併用投与群(2.6%)で2倍多く、両群間には有意差があった¹²⁾。この成績は、併用療法に際してはリスク・ベネフィット比を十分に考慮して適応を考える必要のあることを示唆している。

6. アスピリンと糖蛋白Ⅱb/Ⅲa阻害薬の併用

血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa阻害薬はあらゆる血小板受容体アゴニストによる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

ンの結合を阻害する強力な抗血小板薬である¹³⁾。ATTの解析ではアスピリンとGPⅡb/Ⅲa阻害薬の併用療法はアスピリン単独療法より有意に血管イベント低減効果が大きかった(図2)²⁾。しかし、これまでに行われたRCTはいずれも急性冠症候群を対象としており、まだ虚血性脳卒中を対象としたRCTは行われておらず、本併用療法はアスピリン単独療法より出血合併症が多かったことも今後の課題である²⁾。また、長期の再発予防に用いることができるような経口のGPⅡb/Ⅲa阻害薬の開発はこれまでのところ残念ながらすべて失敗に終わっている。

II. 心原性脳塞栓症

1. ワルファリン

心房細動は高齢者ほど発症率が高くなるので、急激に高齢化社会が進行している日本では心房細動による脳塞栓症が激増しており、その予防対策が緊急課題となっている。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のRCTをメタアナリシスにより解析した成績によると、脳卒中の発症はワルファリンにより62%も減少し、きわめて有効である(図4)¹⁴⁾。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある(図5)¹⁴⁾。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36%劣っていた(図6)¹⁴⁾。

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、加齢、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる¹⁵⁾。欧米のガイドラインによれば、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ルファリンが適応となり、いずれの危険因子もない65~75歳のNVAF患者にはアスピリンでもワルファリンでもよく、60~65歳の患者にはアスピリンが第一選択となり、60歳未満の孤立性心房細動(lone af)は通常無治療でよいとされている(図7)¹⁶⁾¹⁷⁾。

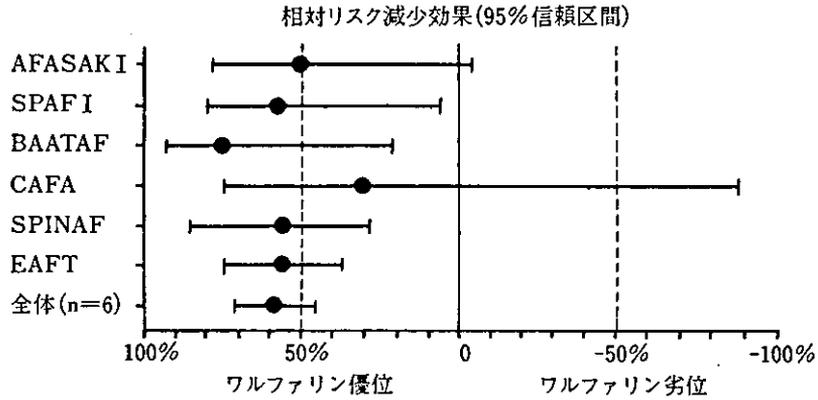


図4 非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹⁴⁾ 調節した用量のワルファリンとプラセボの比較

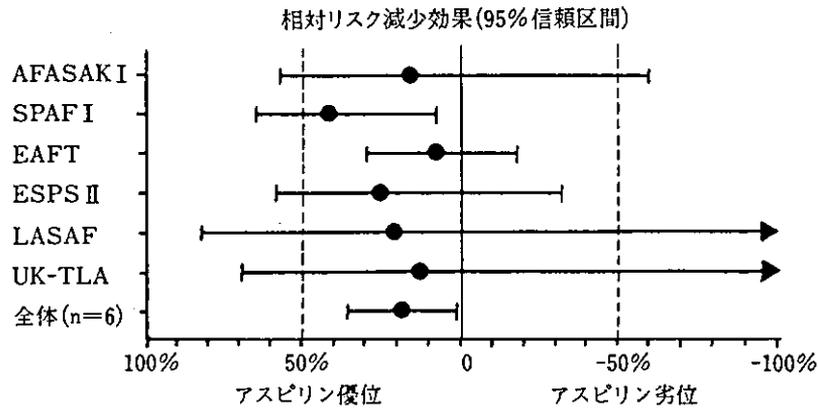


図5 NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹⁴⁾ 調節した用量のアスピリンとプラセボの比較

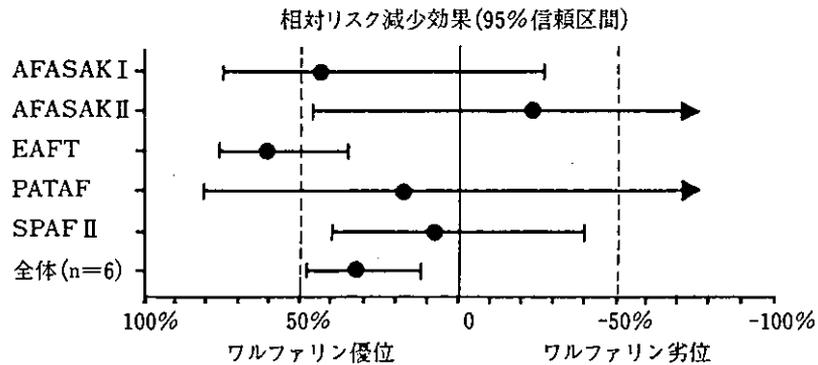


図6 NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹⁴⁾ 調節した用量のワルファリンとアスピリンの比較

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ルファリンが必要となるが、同時にワル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¹⁸⁾。厚生省循環器病研究班が脳塞栓症を生じたNVAF 115例に interna-

tional normalized ratio (INR) 2.2~3.5 (目標値 2.5) (55例)のワルファリン療法と INR1.5~2.1 (目標値1.9) (60例)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

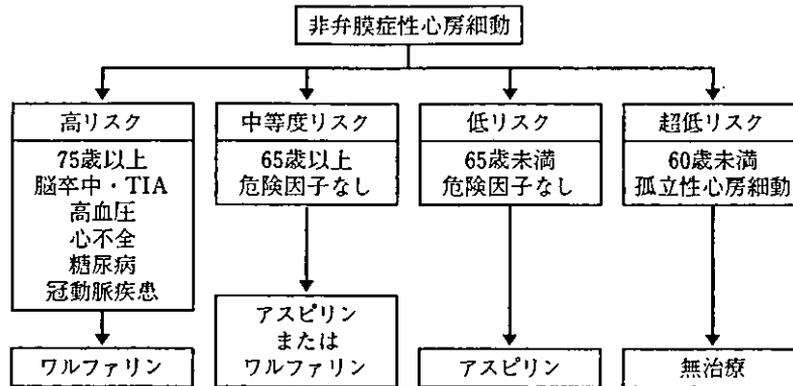


図7 NVAF患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン¹⁶⁾¹⁷⁾

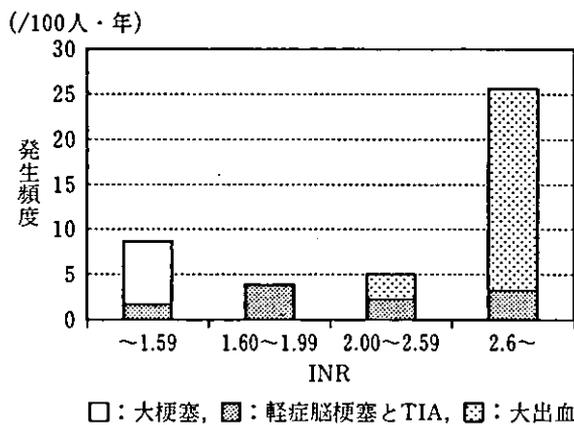


図8 INRと脳卒中・大出血の関係²⁰⁾

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¹⁸⁾。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。

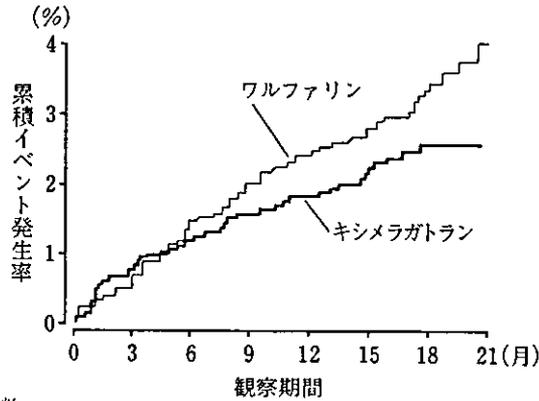
このRCTと、それ以前に国立循環器病センターで行われた後ろ向き研究の結果を統合して解析すると、軽症脳梗塞とTIAはINRと一定の相関がなかったが、大梗塞はすべてINR 1.6未満で生じており、大出血はINR 2.6以上で頻発していた(図8)²⁰⁾。この成績は欧米のガイドラインで高齢のNVAF患者に治療オプションとして推奨されているINR 1.6~2.5(目標値2.0)とほとんど一致している¹⁶⁾¹⁷⁾。

2. アスピリン

日本循環器学会の研究班はNVAF 1,000例を対象としてアスピリン(150~200mg)の脳塞栓症一次予防効果を検討するJapanese Atrial Fibrillation Stroke Study (JAST)²¹⁾を行ったが、896例の段階で中止され、2002年の日本心臓病学会で発表された。脳梗塞とTIAはアスピリン群(429例)24例、対照群(アスピリン無投与)(467例)20例で有意差がなく、大出血はアスピリン群が7例で、対照群の2例より有意に多く、虚血性と出血性の全イベントもアスピリン群(3.10%/年)で対照群(2.29%/年)より有意に多かった。したがって、NVAF患者における脳卒中の一次予防についても、少なくとも日本人においてはアスピリンが有効であるとのエビデンスはないことになる。

3. トロンビン阻害薬

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(ximelagatran)とワルファリン(INR 2~3)を比較するメガスタディー(Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation; SPORTIF)が行われた。日本からも200例以上が登録されたオープンラベルのSPORTIF-III(3,410例)と、ダミーのINRを用いた二重盲検のSPORTIF-V(3,922例)が行われたが、先行していたSPORTIF-IIIの結果が先に発表された。脳卒中と全身塞栓はximelagatran群(1.6%)でワルファリン群(2.3%)



リスク患者数	観察期間				
ワルファリン	1,703	1,633	1,576	864	318
キシメラガトラン	1,704	1,630	1,575	865	358

図9 Stroke Prevention with the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran Compared with Warfarin in Patients with Non Valvular Atrial Fibrillation (SPORTIF III)の成績²³⁾

少なくとも1つ以上の脳卒中の危険因子をもった非弁膜症性心房細動3,410例において、脳卒中または全身塞栓の発症率はキシメラガトラン投与群でワルファリン投与群より少ない傾向があった(p=0.1000)。

表1 非心原性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞など)の再発予防のための抗血小板療法(脳卒中治療ガイドライン2004)¹⁾

1. 非心原性脳梗塞の再発予防には、抗血小板薬の投与が推奨される(グレードA)。
2. 現段階で非心原性脳梗塞の再発予防上、最も有効な抗血小板療法(本邦で使用可能なもの)はアスピリン75~150mg/日, チクロピジン200mg/日8(以上グレードA)およびシロスタゾール200mg/日, 2分服(グレードB)である。
3. 非心原性脳梗塞のうち、ラクナ梗塞の二次予防にも抗血小板薬の使用が奨められる(グレードB)。ただし十分な血圧のコントロールを行う必要がある。

より少ない傾向があり(P=0.10), 大出血も ximelagatran 群(1.3%)でワルファリン群(1.8%)と同等以下であった(図9)²³⁾。SPORTIF-Vの結果も最近発表され、本剤がワルファリンと同等の有効性と安全性を有することが確認された(論文未発表)。近い将来、本剤が承認されれば、ワル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し、本来抗凝固療法の適応となるべき心房細動患者に適正に用いられる薬剤になると期待されている。

Ⅲ. 抗血栓療法のガイドライン

脳卒中治療ガイドライン2004では、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞を含む非心原性脳梗塞には抗血小板療法の適応があるとされた(表1)¹⁾。ただし、ラクナ梗塞では脳出血の危険性を回避す

るため血圧のコントロールが前提となることが明記されている。抗血小板薬の選択枝としては、アスピリン、チクロピジン、シロスタゾールがあげられている。これに対して、心原性脳塞栓症には抗凝固療法が第一選択となることが明記された¹⁾。NVAf 患者における再発予防の抗凝固療法にはワルファリンが用いられ、通常はINR 2.0~3.0が治療域となるが、高齢者(70歳以上)では重篤な出血合併症を回避するため、それより低いINR 1.6~2.6が推奨されている(表2)¹⁾。

米国心臓協会脳卒中評議会のガイドラインによれば、アテローム血栓性脳梗塞では頸動脈病変の程度にかかわらず、すべての症例に抗血小板療法の適応があり、ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞にも抗血小板療法の適応があり、心原性脳塞栓症では心房細動、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では抗凝固療法の適応があるが、その他の塞栓源となる心疾患を合併した

表2 抗凝固療法(脳卒中治療ガイドライン2004)¹⁾

1. 弁膜症を伴わない心房細動(NVAF)のある脳梗塞または一過性脳虚血発作(TIA)の再発予防では、ワルファリンが第一であり、international normalized ratio (INR)2.0~3.0が推奨される(グレードA)。
2. リウマチ性心臓病、拡張型心筋症などの器質的心疾患を有する症例にはINR2.0~3.0が推奨される(グレードA)。70歳以上のNVAFのある脳梗塞またはTIA患者では、INR1.6~2.6が推奨される(グレードB)。出血性合併症はINR 2.6を超えると急増する(グレードB)。
3. 人工弁を持つ患者では、INR 2.0~3.0以下にならぬようにコントロールすることが推奨される(グレードA)。

表3 米国内臓協会脳卒中評議会による脳梗塞・TIA患者における再発予防のガイドライン

虚血性脳卒中の病型	治療方針
粥状硬化性頸動脈疾患	
≥70%狭窄	合併症が6%未満なら頸動脈内膜摘除術, 抗血小板薬*
50~60%狭窄	危険因子によって頸動脈内膜摘除術, 抗血小板薬*
<50%狭窄	頸動脈内膜摘除術の適応なし, 抗血小板薬*
脳塞栓症	
明らかな塞栓源	抗凝固薬
NVAF	INR 2~3 (目標2.5)
左室血栓, AMI	INR 2~3 (目標2.5)
人工弁置換	INR 3~4 (目標3.5)
可能な塞栓源	抗血小板薬*(抗凝血薬は検討中)
他の病型	抗血小板薬*(抗凝血薬は検討中)
ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む	

*: アスピリン, クロピドグレル, ジピリダモール徐放錠とアスピリンの併用, チクロピジン (文献23より改変引用)

脳梗塞患者には抗血小板療法でよいとされていた(表3)²³⁾。その後、心房細動、急性心筋梗塞、人工弁置換、左室血栓合併例を除く、非心原性脳梗塞患者を対象としてワルファリンとアスピリンの再発予防効果を検討する Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study が行われたが、結果はこのガイドラインを支持するものであった²⁴⁾。すなわち、ワルファリン投与群とアスピリン投与群の脳梗塞再発率の差は11%であり、有意ではなかったが、ワルファリン投与群で高く、全観察期間を通じてワルファリン投与群の再発率が上回っていた。また、このガイドラインでは抗血小板薬の選

択枝としてアスピリン、チクロピジンの他にクロピドグレルとアスピリン・ジピリダモールの併用があげられている。重篤な副作用の発現頻度の差を考慮してチクロピジンよりクロピドグレルの優先順位が上になっているが、本邦でもクロピドグレルの適応承認が待たれるところである。また、欧米では ESPS-2 の結果を受け、アスピリン(25mg)とジピリダモール(200mg)の合剤が発売されているが、本邦では承認されていないので、用いるとすればアスピリン製剤とジピリダモール徐放錠(150mg, 保険適用外)を組み合わせることになる。

文 献

- 1) 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(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, 協和企画, 東京, 2004.
- 2) 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.
- 3) 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 : 1779-1784, 2000.
- 4) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348 : 1329-1339, 1996.
 - 5) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, et al : Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke* 25 : 1547-1551, 1994.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) Nakamura T, Uchiyama S, Yamazaki M, et al : Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma. *Cerebrovasc Dis* 14 : 264-282, 2002.
 - 9) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, et al : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20 : 1643-1647, 1989.
 - 10) Yamazaki M, Uchiyama S, Iwata M, et al : Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104 : 197-205, 2001.
 - 11) 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.
 - 12) Diener HC, Bogouslavsky J, Brass L, 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* 364 : 331-337, 2004.
 - 13) 内山真一郎, 山崎昌子 : 新しい抗血小板療法—GP IIb/IIIa 阻害薬—. 脳血管障害とその治療. 神経・筋疾患の最新医療, 先端医療シリーズ14 : 神経・筋疾患, 杉田秀夫, 福内靖男, 柴崎 浩 監, 先端医療技術研究所, 東京, 2001, p78-82.
 - 14) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131 : 492-501, 1999.
 - 15) 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.
 - 16) 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 : 1112-1120, 1999.
 - 17) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. *Circulation* 104 : 2118-2150, 2001.
 - 18) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1166-1167, 2001.
 - 19) 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.
 - 20) 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, 2001.
 - 21) 堀 正二, 石川欽司, 内山真一郎, ほか : 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 III) : 993-1005, 2000.
 - 22) Executive 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) : randomized controlled trial. *Lancet* 362 : 1691-1698, 2003.
 - 23) Wolf PA, Clagett P, Easton JD, et al : Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30 : 1991-1994, 1999.
 - 24) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group : A comparison of warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345 : 1444-1451, 2001.

●心臓財団虚血性心疾患セミナー

心房細動と脳血管障害

内山真一郎

(東京女子医科大学神経内科学・教授)

最近、長嶋茂雄監督が心房細動による脳塞栓症を起こし、大きな話題を呼びました。私が長嶋監督の主治医であったこともご存知の方が多いと思います。本日は、この心房細動による脳塞栓症のお話をしたいと存じます。

心房細動は高齢になるほど発症しやすくなるため、急激に高齢者が増加している我が国においては心房細動患者が激増しています。また、心房細動の増加と並行して脳塞栓症が増加していることが大きな問題になっています。心房細動による脳塞栓症は心臓の中で形成された大きなフィブリン血栓が頸動脈を通じて脳の中に流れていき、脳動脈を閉塞させることにより生じ、脳の太い動脈を閉塞させやすく、その結果として大きな脳梗塞を生じやすいので、生命のおよび機能的な予後が悪い傾向が強いといえます。したがって、心房細動患者では再発予防のみならず、脳卒中の発症を未然に防ぐ一次予防の重要性が強調されています。

脳梗塞は臨床概念により、大血管の閉塞により生じるアテローム血栓性脳梗塞、心疾患に起因する心原性脳塞栓症、小血管の閉塞により生じるラクナ梗塞、その他の原因による脳梗塞の4病型に分類されます。このうち、心原性脳塞栓症は1980年代には脳梗塞の15%または1/6を占めるといわれていましたが、最近ではもっと多く、脳梗塞の20-30%を占めるようになりました。心原性脳塞栓症の原因となる心疾患の2/3は心房細動ですので、最近のこのような心原性脳塞栓症の増加には高齢者の増加による心房細動の増加がもっとも大きく寄与していると考えられます。

心房細動患者に対してこれまでに行われた抗血栓療法の大規模臨床試験をメタアナリシスにより解析した成績によりますと、ワーファリンは年間の虚血性脳卒中の発症を1/3に減らすことができ、きわめて有効であるという結果が示されています。これに対してアス

ピリンも有意に年間二十数%脳卒中の発症を減らすことが示されていますが、ワーファリンとアスピリンの効果を直接比較した臨床試験をメタアナリシスにより解析すると、ワーファリンがアスピリンよりはるかに有効であるという結果も示されています。

心房細動では、アテローム血栓性脳梗塞のように動脈内にできた血小板血栓が原因ではなく、心臓内にできたフィブリン血栓が原因なので、ワーファリンとアスピリンの効果の差は当然の結果といえるでしょう。また、心房細動患者に生じる脳梗塞の大多数は心原性脳塞栓症であると考えられますが、心房細動患者は高齢者が多いため、動脈硬化の危険因子を持っている人も多いため、アスピリンの効果は心原性脳塞栓症を予防しているのではなく、合併した動脈内の血小板血栓の形成を抑制してアテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞を予防しているだけなのではないかと考えられています。

心房細動患者の脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中または一過性脳虚血発作の既往、75歳以上の高齢、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患の合併を有する症例が脳卒中を生じやすいことが知られており、これらの危険因子を有する心房細動患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果は期待できないので、ワーファリンを投与する必要があります。一方、これらの危険因子がない心房細動患者ではアスピリンでもよいとされています。しかしながら、我が国で行われたJAST研究では、心房細動患者に対するアスピリンの脳卒中一次予防効果は証明されませんでした。したがって、日本人の心房細動にアスピリンが有効であるというエビデンスはまだないといえます。

ワーファリンの投与量は毎回、血液凝固検査を行い、その結果によって調節する必要があります。血液凝固検査としては、世界共通の指標としてINRを用

いることが国際的に義務付けられています。しかしながら、私たちが一昨年実施した全国調査では、神経内科の先生方はINRをよく用いていましたが、循環器内科や一般内科の先生方は今でもINRではなく、トロンボテストを用いている場合が多いという結果でした。

トロンボテストは、ワーファリンの効果が発揮されるほど感度が鈍くなるので、過剰投与による出血性合併症の監視には危険を伴うことから、用いてはならないとされています。ワーファリン療法の指標にINRとトロンボテストのどちらを用いているかは、その施設と医師の診療水準のパロメーターになるといえます。

ワーファリンは効果が不十分ですと脳卒中予防効果がなく、効果が強すぎると出血を起こしやすくなります。INRが2以下になると脳卒中の発症率が高くなり、INRが3以上になると出血を起こしやすくなります。したがって、脳卒中の予防効果があり、出血も起こりにくいのはINRが2~3ということになり、通常はINR 2~3が標準的なワーファリン療法の治療域であるとされています。

しかし、心房細動患者では高齢になるほど脳卒中のリスクが大きくなるのでワーファリンが必要となりますが、高齢になるほどワーファリンによる出血を起こしやすくなるというジレンマがあります。そこで、高齢の心房細動患者ではINRの指標を少し下方修正してINR 1.6~2.6の範囲に調節することが推奨されています。この範囲に調節すれば、高齢者でも重症の脳卒中を予防でき、重症の出血も起こさないで済むと考えられます。

ワーファリンを内服する場合には、食品や薬剤との相互作用に注意する必要があります。ワーファリンはビタミンKの存在下で作られる血液凝固因子の合成を妨げて血液凝固抑制作用を発揮する薬剤ですので、ビタミンKを多く含む食品を摂取しますと、せっかく内服したワーファリンの作用が失われてしまいます。納豆菌にはビタミンK合成作用がありますので、納豆を食べてはいけません。緑黄色野菜もビタミンKが豊富に含まれていますので、食べる量を制限する必要があります。その他、クロレラや青汁にもビタミンKが大量に含まれていますので、服用を禁止する必要があります。

ちなみに、バッファリンという薬があり、ワーファリンと名前が似ているので、患者さんは間違えやすいのですが、バッファリンはアスピリンであり、血小板凝集抑制薬ですので、バッファリンを内服している人は納豆を食べても問題なく、納豆には血小板凝集抑制作用もあるといわれていますので、むしろバッファリンの効果を高める作用が期待できるかもしれません。

また、ワーファリンは多くの薬剤と相互作用があり、その作用が弱くなったり、強くなったりしますので、他の薬を内服する場合には必ず主治医に知らせる必要があります。主治医もその薬にワーファリンとの相互作用がないかどうかをチェックする必要があります。

ワーファリンにはこのように、毎回血液検査をして服用量を調節しなければならず、ビタミンK摂取制限を行わなければならず、他剤との相互作用をチェックしなければいけないという煩雑さがあるため、本来ワーファリンを投与しなければいけない患者さんにも十分に投与されていないという現状があります。

これに対して、最近経口投与が可能なトロンビン阻害薬が開発され、日本人の心房細動患者も参加して脳卒中の一次予防効果をワーファリンと比較する大規模な国際共同研究SPORTIFが行われました。その結果、脳卒中の危険因子を伴う心房細動患者において、この薬剤はワーファリンと同等な有効性と安全性のあることが示されました。

もしこの薬剤が近い将来、日本でも使えるようになれば、半世紀にわたって使われてきたワーファリンの時代に終止符が打たれ、血液凝固検査、ビタミンK摂取制限、他剤との相互作用といったワーファリンにまつわる煩雑さのすべてから解放される画期的な治療法なので、本来抗凝固療法の適応となる心房細動患者さんにより広く用いられる薬剤になるのではないかと期待されています。

追伸：最近このトロンビン阻害薬は米国食品医薬品局(FDA)が副作用としての肝機能障害を問題視し、承認を見送りました。しかし、他のトロンビン阻害薬やXa阻害薬も心房細動患者を対象としてワーファリンとの比較試験を計画しており、近い将来にワーファリンに代りうる経口薬が登場するのはまちがいないと思います。

(ラジオ NIKKEI 心臓財団虚血性心疾患セミナーより)

13. 脳梗塞患者の血圧管理

内山真一郎

東京女子医科大学附属脳神経センター 神経内科

最近、わが国でも初の脳卒中治療ガイドラインが発表されたが、本ガイドラインで推奨する根拠となったエビデンスを紹介し、現時点でのコンセンサスについて私見を交えてレビューしてみたい。

危険因子としての高血圧と
降圧療法による予防効果

日本脳卒中学会を中心として脳卒中の診療に携わる5学会の主要メンバーで構成された脳卒中合同ガイドライン委員会による脳卒中治療ガイドラインが発表されたが、本ガイドラインで筆者は脳卒中の発症予防（1次予防）の作成を担当した¹⁾。その中で脳卒中の危険因子としてエビデンスの確立されている8つの因子を取り上げたが、中でも高血圧は脳卒中の最大の危険因子として最初に取り上げた。

脳卒中と高血圧の関係を解析したメタアナリシスによれば、脳卒中の相対リスクと拡張期血圧の間には直線的な正相関のあることが示されており、血圧が高ければ高いほど脳卒中のリスクは高くなり、血圧が低ければ低いほど脳卒中のリスクは低くなる。この関係は正常範囲の血圧にも当てはまり、正常範囲の中でも血圧が低いほど脳卒中のリスクは低くなる²⁾。すなわち、「血圧は低ければ低いほどよい (the lower, the better)」といえる。久山町研究でも男性と女性のいずれにおいても収縮期血圧が高いほど脳梗塞の発症率は高くなることが示されている³⁾。したがって、脳卒中治療ガイドラインでは、脳卒中を予防するため「高血圧患者では降圧療法が推奨される」と記載されることとなった⁴⁾。

高血圧患者に対してこれまでに行われた降圧療法の介入試験をメタアナリシスにより解析した成績によれば、降圧療法は脳卒中をきわめて有意に40%近く減らす効果のあることが示されていることから、降圧療法は脳卒中の発症予防にきわめて有用であると考えられる⁴⁾。しかしながら、世界共通の降圧目標値とされている140/90 mmHg以下にコントロールされている患者は実際には全体の半数にも満たないという研究結果もみられる⁵⁾。

世界保健機関と国際高血圧学会のメタアナリシスによれば、積極的な降圧療法は消極的な降圧療法より脳卒中予防効果が有意に大きいという結果が示されている⁶⁾。すなわち、ここでも再び血圧は「the lower, the better」であることが示されたといえる。また、脳梗塞の第2の危険因子である糖尿病に関しても、UKPDSによれば、II型糖尿病患者では血糖をコントロールしても脳卒中は減少しないが、厳格に血圧を管理すれば、ゆるやかな血糖コントロールでも脳卒中はきわめて有意に減少することが示されている^{7,8)}。これらのエビデンスに基づき、脳卒中治療ガイドラインでは、脳卒中を予防するため、まず「糖尿病患者では血糖のコントロールが推奨される」が、それ以上に「II型糖尿病患者では血圧の厳格なコントロールが推奨される」こととなった¹⁾。

降圧療法による再発予防効果とJカーブ現象

前述したように、降圧療法による脳梗塞の1次予防効果は確立されているが、これまで降圧療法に脳梗塞の再発予防効果もあるかどうかはエビデンスとして確立されていなかった。そこで、脳卒

中（脳梗塞と脳出血）の既往を有する患者を対象としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ペリンドプリル）の単独または利尿薬（インダパミド）との併用による再発予防効果を検討する国際共同研究（PROGRESS）⁹⁾が日本も参加して行われた。その結果、降圧治療群ではプラセボ群に比べて28%の有意な脳梗塞（および脳出血）の再発予防効果のあることが初めて確認された。このエビデンスに基づき、脳卒中治療ガイドラインでは「脳梗塞の再発予防には降圧療法が推奨される」こととなった。

ここで問題となるのは降圧療法のJカーブ効果である。すなわち、脳梗塞患者では過度の降圧は脳梗塞の再発を誘発するため一定の血圧レベル以下には下げるべきではないという意見があった。特に、主幹動脈病変を有するアテローム血栓性脳梗塞患者では血行動態性梗塞を誘発する危険性があることを示唆する観察研究も報告されていた¹⁰⁾。しかしながら、PROGRESSではこのような現象は観察されなかった。また、脳卒中の相対リスクと収縮期血圧の関係を解析したメタアナリシスにおいてもJカーブ効果は否定されている¹¹⁾。したがって、脳梗塞既往患者の降圧療法にも「the lower, the better」の法則は適用できるように思われる。確かに、高度の主幹動脈病変を有する脳梗塞患者では慎重な降圧が常識であるが、脳梗塞患者全体としてみれば不十分な降圧による再発リスクのほうが大きいと考えられる。

脳梗塞急性期の降圧療法

脳梗塞急性期の降圧療法については十分なエビデンスがなく、コンセンサスが得られていなかったが、最近、アメリカ脳卒中協会の脳卒中評議会は虚血性脳卒中患者初期管理のガイドラインを発表した¹²⁾。その中で、高血圧に関しては、脳卒中後は高率に高血圧がみられるにもかかわらず、その適正な管理については確立されていないとした上で、血圧上昇は脳卒中によるストレス、膀胱充満、既存の高血圧、低酸素に対する生理的反応、頭蓋内圧亢進によって生じると述べており、降圧の理論的根拠は脳浮腫の軽減、出血性梗塞の抑制、さらなる血管損傷の予防、早期再発の予防にあるとしている。しかしながら、血圧上昇に対す

る積極的な治療は虚血領域の血流低下をもたらす、梗塞巣を拡大する危険性があるとも述べている。

高血圧対策としては、患者を静かな部屋に移し、膀胱を空にし、痛みをコントロールし、安静を保てば多くの場合血圧は自然に低下することを指摘し、さらに、頭蓋内圧亢進の治療は血圧低下をもたらすと述べている。緊急に降圧療法を行う必要がある場合としては、高血圧性脳症、大動脈解離、急性腎不全、急性肺水腫、急性心筋梗塞を挙げている。原則として、拡張期血圧 >120 mmHg、収縮期血圧 >220 mmHgでないかぎり降圧療法は行わないことがコンセンサスとなっていると述べているが、エビデンスがあるわけではない。

実際の方法としては、降圧療法の適応がある場合、降圧薬の点滴静注は血圧のコントロールがしやすく、ACE阻害薬やカルシウム拮抗薬の経口投与も適応になるが、ニフェジピンの舌下は血圧の急激な下降を生じるので避けるべきであるとしている。また、収縮期血圧 >185 mmHg、拡張期血圧 >110 mmHgの患者には血栓溶解療法を行ってはならないとしている。

わが国の脳卒中治療ガイドライン¹³⁾では、「脳卒中発症直後の高血圧に対する管理は高血圧性脳症、くも膜下出血が強く疑われる場合以外は病型診断が確定してから行う」とし、「著しい低血圧（ショック）は速やかに是正する」としている。そして、「脳梗塞急性期では、収縮期血圧220 mmHgまたは拡張期血圧130 mmHg以上の極度の高血圧が持続する場合や、解離性大動脈瘤、急性心筋梗塞、心不全、腎不全などを合併している場合に限り、慎重な降圧療法が推奨される」としている。また、「血栓溶解療法を予定する患者では、収縮期血圧 >180 mmHg、拡張期血圧 >105 mmHgの場合に静脈投与による降圧療法が推奨される」としている。

脳梗塞急性期降圧療法の新たなコンセプト

最近、脳梗塞急性期の降圧療法に関して従来の常識を覆すような臨床試験の成績が発表され、話題を呼んでいる。これはACCESSというトライアルであり、脳卒中の早期治療においてアンジオ

テンシン受容体阻害薬 (ARB) (カンデサルタン) による軽度の降圧の安全性を評価するために計画され、500 例の脳梗塞急性期患者を対象としてプラセボ対照 2 重盲検ランダム化比較試験が行われたが、12 か月間の累積死亡率と血管イベント数はカンデサルタン群でプラセボ群より有意に少ないという結果が示された¹³⁾。

血圧の推移はカンデサルタン群とプラセボ群で差がなかったことから、死亡と血管イベントの予防効果は降圧以外の作用によると考えられ、臓器保護作用などの ARB の多面的効果 (pleiotropic effects) によりもたらされた可能性が示唆されている。ただし、血管イベントの内訳をみると、有意に減少しているのは心血管イベントのみであり、脳血管イベントは減少したものの有意ではなく、血管イベントの絶対数も少ないことから、統計学的第 1 種の過誤 (タイプ 1 エラー) の可能性も否定できず、3 か月後の Barthel index も両群間で有意差がなかったことから、脳梗塞の再発予防効果や転帰改善効果が証明されたわけではない。

しかしながら、ACCESS の結果は、脳梗塞急性期の ARB による降圧療法が少なくとも予後を悪化させることはなく、心血管イベントの予防効果があることを示唆しており、これまでの降圧療法のコンセプトを覆すパラダイムシフトをもたらす可能性を秘めており、今後のエビデンスの集積が期待される。

文 献

- 1) 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, 2004
- 2) MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-774, 1990
- 3) 藤島正敏：日本人の脳血管障害. 日内会誌 85: 1407-1418, 1996
- 4) Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335: 827-838, 1990
- 5) Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al: Differential control for systolic and diastolic blood pressure. Factors associated with lack of blood pressure control in community. *Hypertension* 36: 594-599, 2000
- 6) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 356: 1955-1964, 2000
- 7) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-pressure control with sulphonyl urea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998
- 8) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J* 317: 703-713, 1998
- 9) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001
- 10) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24: 1844-1849, 1993
- 11) Staessen JA, Ji-Guang Wang, Thijs L: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358: 1305-1315, 2001
- 12) Adams HP, Adams RJ, Brott TB, et al: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34: 1056-1083, 2003
- 13) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al: The ACCESS Study. Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 34: 1699-1703, 2003

血栓症治療のメタアナリシス(ATT)

内山真一郎

ポイント

- ▶ 心筋梗塞の既往、急性心筋梗塞、脳卒中・TIAの既往、急性虚血性脳卒中、その他の高リスク患者では、抗血小板療法により血管イベント(脳卒中、心筋梗塞、血管死)は有意に減少する。
- ▶ 抗血小板療法により出血性脳卒中と頭蓋外大出血は有意に増加するが、血管イベント減少効果はるかに上回るため、これら的高リスク患者には抗血小板療法の適応が正当化される。

閉塞性血管障害の高リスク患者において、抗血小板療法がきわめて有意な血管イベント低減効果のあることはすでに1994年に発表されたAntiplatelet Trialists' Collaboration (APT)¹⁾のメタアナリシスにより証明されている。最近、APTを引き継いだAntithrombotic Trialists' Collaboration(ATT)^{2,3)}は、さらに多数の抗血小板療法の無作為化比較試験(RCT)をメタアナリシスにより解析した成績を発表した。筆者はAPTとATTの共同研究者であるが、本稿ではATTのメタアナリシスにより示された抗血小板療法に関する最新のエビデンスを紹介する。

解析対象

ATT^{2,3)}では、前回のAPT¹⁾の約2倍の症例数とイベント数の解析が行われ、287件のRCTに登録された約20万症例が解析対象となった。このうち、日本の貢献は6件のRCTに登録された1,458例で、いずれも脳血管障害を対象にしたものであり、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、深部静脈血栓症・肺塞栓症の分野は残念ながら皆無であった。

解析対象となったのは1997年7月までに報告された、血管障害の既往または危険因子を有し、血管イベントの年間発症リスクが高い(>3%)患者において抗血小板薬とコントロールを比較する

か、異なった2つの抗血小板療法を比較した試験であった。

重篤な血管イベントに及ぼす効果

195試験の135,640例において重篤な血管イベント(非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、血管死)は抗血小板療法群(71,912例)では7,705例(10.7%)、対照群(72,139例)では9,502例(13.2%)に生じたが、高リスク患者を5つの主要なカテゴリーに分類すると、重篤な血管イベントの減少はいずれのカテゴリーにおいてもきわめて有意であった(図1)^{2,3)}。

非致死性心筋梗塞の相対減少率は34%であり、いずれのカテゴリーにおいてもきわめて有意であった。非致死性脳卒中の相対減少率は25%であり、5カテゴリー間の相対減少率は有意差がなかった。出血性脳卒中の相対増加率は22%($p < 0.01$)、虚血性脳卒中の相対減少率は30%($p < 0.0001$)であり、いずれのカテゴリーにおいても脳卒中全体のリスクは有意に減少した。血管死の相対減少率は15%であり($p < 0.0001$)、5つの高リスクカテゴリーでの相対減少率は同程度であった。

症候性肺塞栓症のリスクは有意に減少した(抗血小板療法群150/32,777(0.46%)対補正対照群200/32,758(0.61%)、オッズ減少率25%、 $p <$

うちやま しんいちろう：東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科 ☎ 162-8666 東京都新宿区河田町8-1

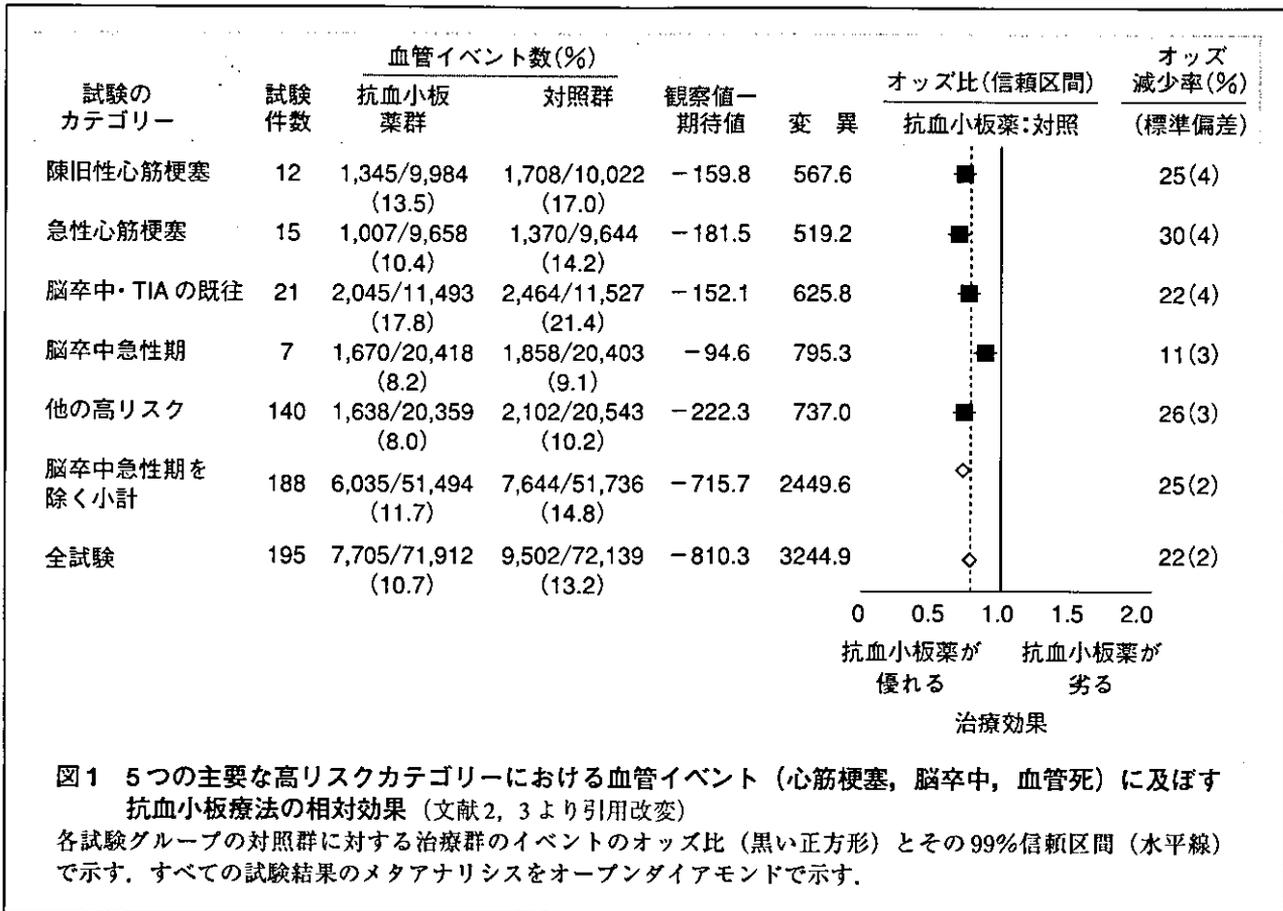


図1 5つの主要な高リスクカテゴリーにおける血管イベント（心筋梗塞，脳卒中，血管死）に及ぼす抗血小板療法の相対効果（文献2，3より引用改変）
各試験グループの対照群に対する治療群のイベントのオッズ比（黒い正方形）とその95%信頼区間（水平線）で示す。すべての試験結果のメタアナリシスをオープンダイヤモンドで示す。

0.01]。頭蓋外大出血の相対リスクの増加は約1.5倍であり，5つの高リスクカテゴリー間に有意差はなかった。

各カテゴリーにおける効果

心筋梗塞の既往患者では平均27カ月間の抗血小板療法により重篤な血管イベントは1,000例当たり36例減少した。これらの効果は頭蓋外大出血のリスクの増加よりはるかに大きかった。急性心筋梗塞患者において，平均1カ月間の抗血小板療法により重篤な血管イベントは1,000例当たり38例減少した。この効果は，抗血小板療法により1,000例当たり1～2例増加する頭蓋外大出血のリスクの増加よりはるかに大きかった。

脳卒中またはTIA(一過性脳虚血発作)の既往患者では，平均29カ月の抗血小板療法により重篤な血管イベントは1,000例当たり36例減少し，1,000例当たり1～2例の頭蓋外大出血の増加を

はるかに上回っていた。急性虚血性脳卒中患者では，平均3週間の抗血小板療法により血管イベントの相対リスクは11%減少し，絶対リスク減少は1,000例当たり9例であった。出血性脳卒中は1,000例当たり1.9例増加したが，虚血性脳卒中は1,000例当たり6.9例減少し，全脳卒中のリスクは1,000例当たり5.4例減少した。

他の高リスクカテゴリーでは，冠動脈疾患患者において重篤な血管イベントの相対リスク減少率は37%であり，きわめて有意であった。不安定狭心症，冠血管形成術，安定狭心症患者では，個別にも有意な効果が認められた。心房細動，心臓弁膜症，人工弁置換といった塞栓症高リスク患者において，重篤な血管イベントはきわめて有意に26%減少し，心房細動患者では重篤な血管イベントが24%減少した。

末梢動脈疾患患者では，重篤な血管イベントは23%減少した。間欠性跛行患者，末梢グラフト施

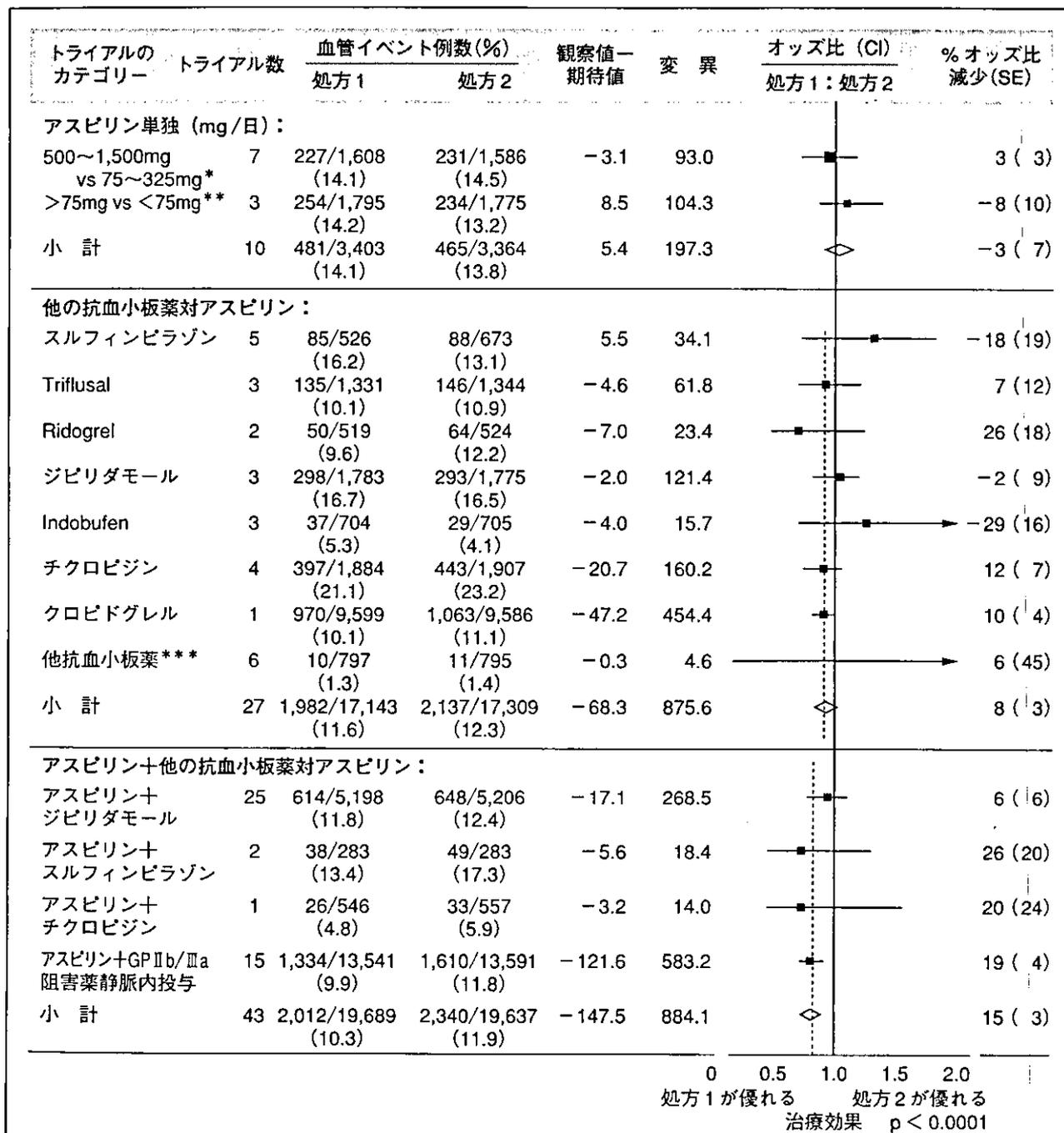


図2 Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス (文献2, 3より引用改変)
高リスク患者における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の直接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。

*: 1,400mg/日と300mg/日を比較した試験とジピリダモールも投与された患者群で1,000mg/日と300mg/日を比較したもう1件の試験(急性期脳卒中を除外)を含む。

** : 75~325mg/日と<75mg/日を比較した2件の試験と500~2,500mg/日と<75mg/日を比較した1件の試験を含む。

*** : シロスタゾール, Sulotroban, トラビジール, E5510, eptifibatide, GR32191Bを含む。

各試験群の処方1群と2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。特定の比較に対する全試験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。

CI: 信頼区間, SE: 標準誤差

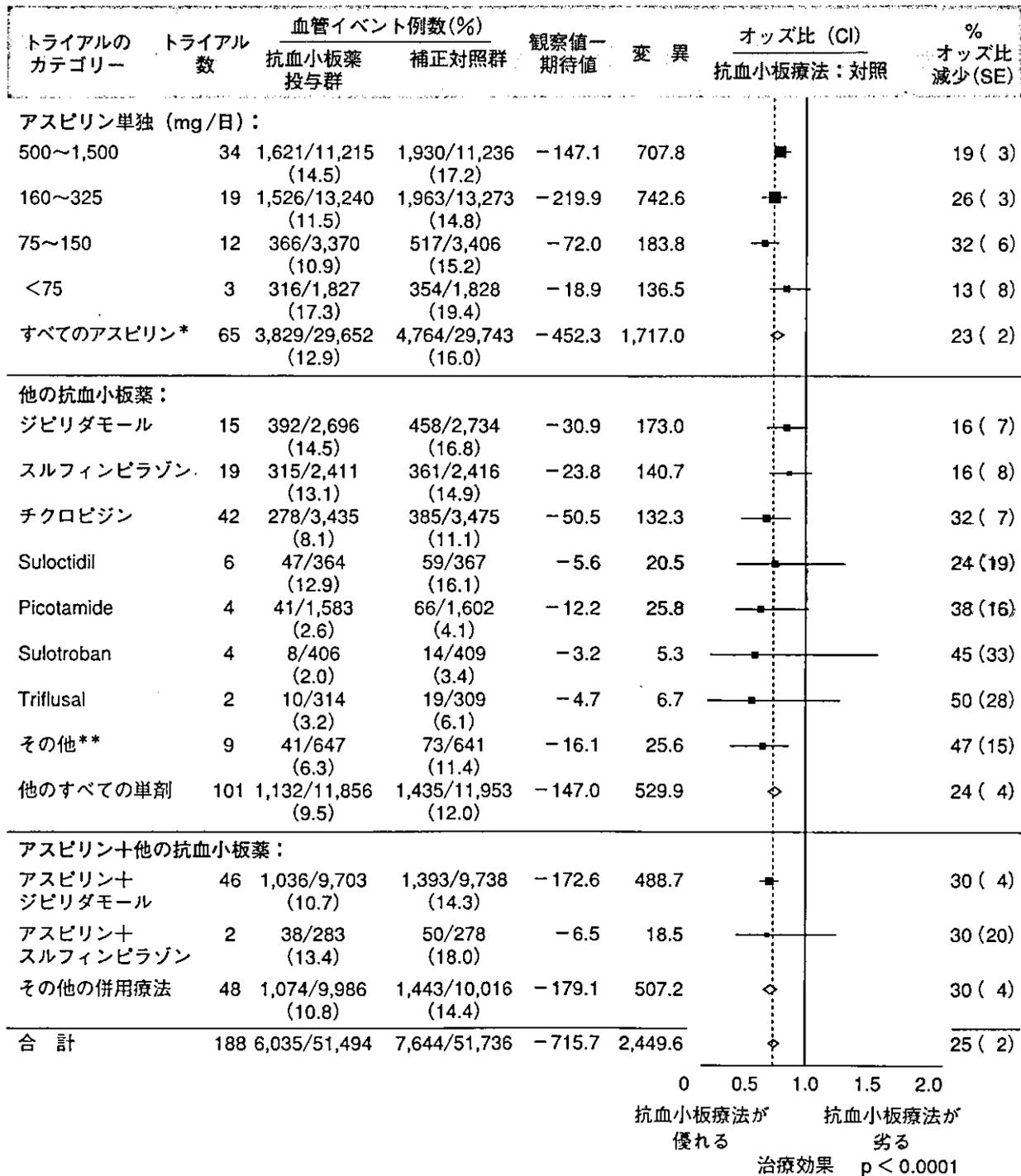


図3 Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス (文献2, 3より引用改変)
 高リスク患者 (急性期脳卒中患者を除く) における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の間接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。
 *：いくつかの試験は1つ以上の比較に貢献している。
 **：indobufen, フルルピプロフェン, GR32191B, ダゾキシベン, トラビジールを含む。
 各試験群の対照群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比 (黒い正方形) と99%信頼区間 (水平線) を示す。各比較に対する結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。
 CI：信頼区間, SE：標準誤差

行患者、末梢血管形成術施行患者では、同じような効果が認められた。他の閉塞性動脈疾患としてはシャント術を施行された血液透析患者、糖尿病患者、頸動脈内膜切除術(CEA)施行患者、無症候性頸動脈狭窄患者が含まれ、抗血小板療法による相対減少率は41%であった。糖尿病患者では、抗血小板療法により重篤な血管イベントは7%しか減少しなかった。

異なる抗血小板療法の比較

75 mg 以上のアスピリンと 75 mg 未満の両用量間に有意差はなかった(図2)^{2,3)}。75 mg より高用量のアスピリン投与とアスピリン無投与を比較した試験では、特別な用量のアスピリンが重篤な血管イベントの予防効果に好ましいという結果は得られなかった(図3)^{2,3)}。血管イベントの相対減少率は500~1,500 mg で19%、160~325 mg で26%、75~150 mg で32%であり、1日75 mg 未満は効果がやや小さかった(相対減少率13%、 $p=0.05$) (図3)^{2,3)}。アスピリンを対照と比較した試験において、頭蓋外大出血の相対リスクの増加は、325 mg 未満のすべてのアスピリンの用量で同程度であった。

異なる抗血小板薬の間接的な比較では、重篤な血管イベントに及ぼす効果に明らかな差はなかった(図3)^{2,3)}。異なる抗血小板薬の直接的な比較でも、アスピリンと他の抗血小板薬に明らかな差はなかった(図2)^{2,3)}。重篤な血管イベントはクロピドグレルでアスピリンよりも10%多く減少し、チクロピジンの試験におけるアスピリンに対する12%の相対減少率に類似していた。

アスピリンとジピリダモールの併用とアスピリンの単独が比較されたが、重篤な血管イベントの減少は併用により6%多くなるだけであり、有意ではなかった(図2)^{2,3)}。チクロピジンとアスピリ

ンの併用療法は冠動脈ステント施行患者で検討され、チクロピジンをアスピリンに併用することにより重篤な血管イベントはさらに20%減少したが、頭蓋外大出血が有意ではないが増加した(併用群2.8%対単独群1.4%)。さらに、最近CURE試験により、急性冠動脈閉塞の高リスク患者でのチエノピリジンとアスピリンの併用効果が示されたが、これらの結果は1997年9月以後に報告されたため含まれていない。

経静脈的な GP IIb/IIIa 阻害薬のアスピリンとの併用による、アスピリン単独と比べた場合の重篤な血管イベントの相対減少率は19%であり、1カ月間に血管イベントを1,000 当たり20件回避したことになる(図2)^{2,3)}。血管イベントの相対減少率は、経皮的冠動脈形成術(PTCA)施行患者で未施行患者より有意に高かった(32%対12%、 $p=0.003$)。PTCA 未施行の急性冠症候群患者でも血管イベントのリスクが高いため、GP IIb/IIIa 阻害薬の追加は有効であった(1カ月間に1,000 例当たり15例血管イベントを回避、 $p<0.02$)。ただし、これらの効果は1,000 例当たり23例の頭蓋外大出血の増加により相殺されてしまった。

文献

- 1) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy; I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 308: 81-106, 1994
- 2) 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: 71-96, 2002
- 3) 内山真一郎: Antithrombotic Trialists' Collaboration による meta-analysis. *血栓止血誌* 14: 44-47, 2003

特集/脳卒中治療ガイドライン2004—内科医からみたコンセンサス—

1. 脳卒中の一次予防*

内山 真一郎** 中村 智実 赫 洋美

Key words : stroke, risk factor, primary prevention, guidelines

はじめに

2004年初頭にわが国で初めて脳卒中の治療に関するガイドラインが発表された。この「脳卒中治療ガイドライン2004」¹⁾は、日本脳卒中学会が中心となり、脳卒中の診療に関与する日本脳神経外科学会、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から選ばれた委員により脳卒中合同ガイドライン委員会が組織され、膨大なエビデンスが収集され、それらが吟味され、吟味されたエビデンスに基づいて推奨内容と推奨レベルが委員会のコンセンサスにより決定された。

筆者はこのガイドラインの中で脳卒中一般の発症予防、すなわち脳卒中の一次予防のガイドライン作成を担当した。この分野はカバーする範囲が非常に広く、収集された情報は膨大な量に達したが、今回のガイドラインではこれらの中からエビデンスとして確立されている危険因子として高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動、喫煙、飲酒を取り上げた。本稿では、これらの危険因子についてガイドラインでの推奨内容と、根拠となったエビデンスについて概説する。なお、図として供覧すべき成績は数多くあるが、誌面の制約があることから、ガイドラインの作成以後に発表された最新のコホート研究やメタアナリシスの成績を中心に掲載する。

I. 高血圧

脳卒中治療ガイドラインでは、グレードAのもっとも強いレベルで、高血圧患者には降圧療法が推奨されている(表1)¹⁾。

高血圧は脳出血のみならず脳梗塞の最大の危険因子

でもある²⁾。血圧値と脳卒中の間には直線的な相関関係があり、血圧が高いほど脳卒中の発症率は高まる³⁾。久山町研究においても、男女ともに収縮期血圧が高いほど、脳出血のみならず脳梗塞も発症率が高いという結果が示されている⁴⁾。高血圧患者においてこれまでに行われた介入試験のメタアナリシスによれば、降圧療法はきわめて有意な脳卒中予防効果がある⁵⁾。また、脳卒中の発症リスクは、降圧療法による収縮期血圧の低下度が大きいほど低下することが降圧療法介入試験のメタアナリシスにより示されている(図1)^{6,7)}。また、これらのメタアナリシスによれば、積極的な(aggressive)降圧療法は消極的な(mild)降圧療法よりも脳卒中予防効果が大きいことが示されている(図2)^{7,8)}。これらのエビデンスから、脳卒中の予防には血圧は低ければ低いほどよい(The lower, the better)というコンセプトが最近のコンセンサスとなっている²⁾。

WHOとISHのガイドライン⁹⁾に呼応して2000年に発表された日本高血圧学会のガイドライン¹⁰⁾では、脳卒中の予防には従来よりも厳しく、最終目標値として少なくとも140/90 mmHg未満に血圧を維持することを推奨している。しかしながら、実際には140/90 mmHgの降圧目標を達成している患者は半分にも満たないと報告¹¹⁾もみられ、脳卒中の予防にはさらなる降圧療法の徹底が望まれる。また、つい最近発表された日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2004年版」では、高齢者の降圧目標は従来の年齢に応じた段階的な降圧目標が廃止され、一律に140/90 mmHg未満とされ、若年・中年者ではさらに厳しい130/85 mmHg未満が降圧目標として推奨された。

降圧薬の種類別に脳卒中予防効果をメタアナリシスにより解析した成績によれば、相対リスクは、プラセ

* Primary Prevention of Stroke

** 東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1) Shinichiro Uchiyama, Tomomi Nakamura, Hiromi Terashi : Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan