

表1 「脳卒中治療ガイドライン2004」における高血圧の管理¹⁾

3. 脳卒中一般の発症予防 / 3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理
(1) 高血圧

推奨

高血圧患者では降圧療法が推奨される(グレードA)

グレードA: 行うように強く勧められる(少なくとも1つのレベルIの結果)

レベルI: RCTのメタアナリシスまたは少なくとも1つのRCT

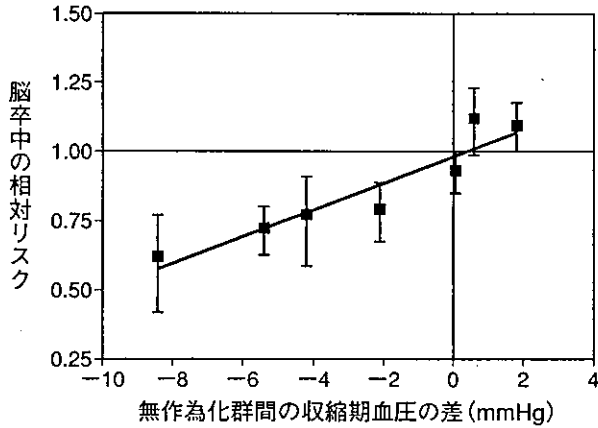


図1 血圧の下降度と脳卒中中の相対リスク⁷⁾

ボと比較してアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が0.72(95%信頼区間0.64~0.81), カルシウム(Ca)拮抗薬が0.62(0.47~0.82)であり, 利尿薬・β遮断薬と比較してACE阻害薬が1.09(1.00~1.18), Ca拮抗薬が0.93(0.86~1.10)であったが, Ca拮抗薬と直接比較したACE阻害薬は1.12(1.01~1.25)であり, 脳卒中予防効果はACE阻害薬が有意に劣っていた(Ca拮抗薬が有意に優れていた)(図3)⁷⁾。また, アンギオテンシンIIタイプ1受容体阻害薬(ARB)と他の降圧薬を比較したRCTをメタアナリシスにより解析した成績によれば, ARB投与群の脳卒中相対リスクは0.79

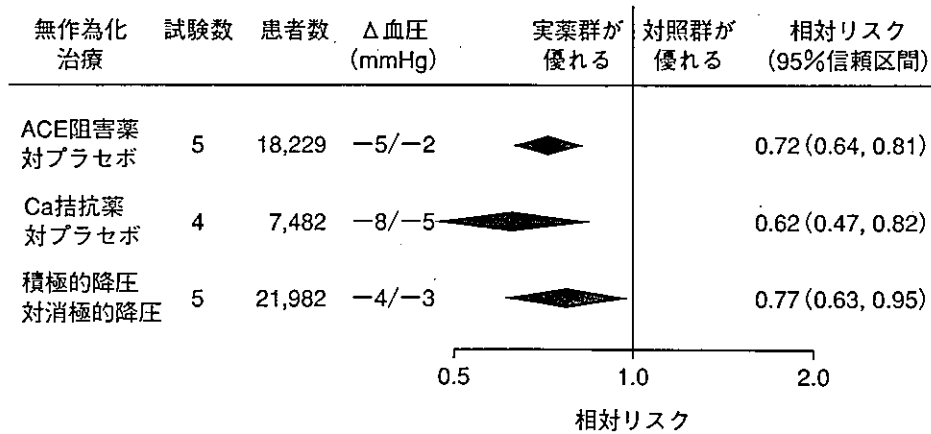


図2 実薬群と対照群の脳卒中発症率の比較⁷⁾

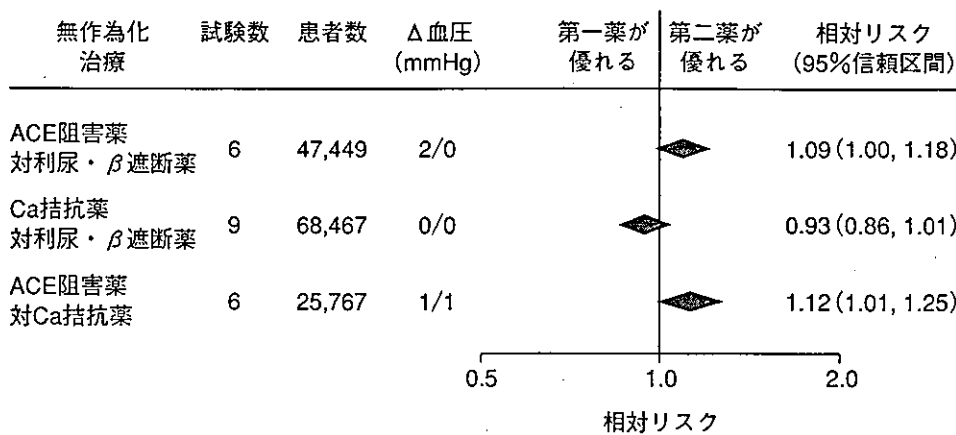


図3 異なる降圧薬の比較⁷⁾

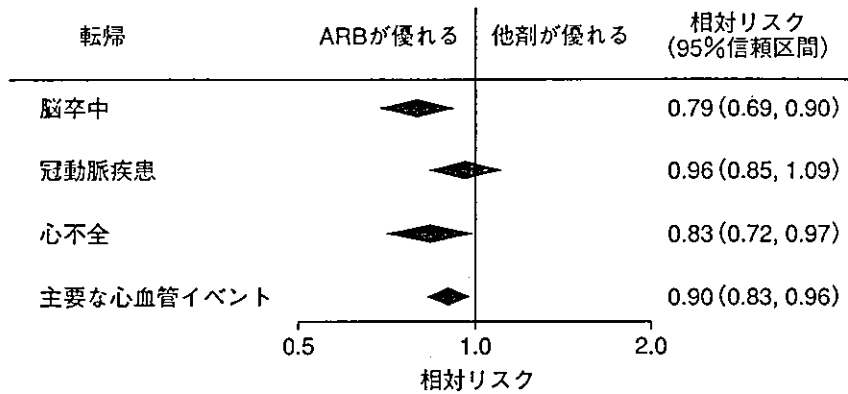


図4 アンギオテンシン受容体阻害薬(ARB)と他の降圧薬の比較 (16,791例; 2,478イベント; 血圧差-3/-2 mmHg)⁷⁾

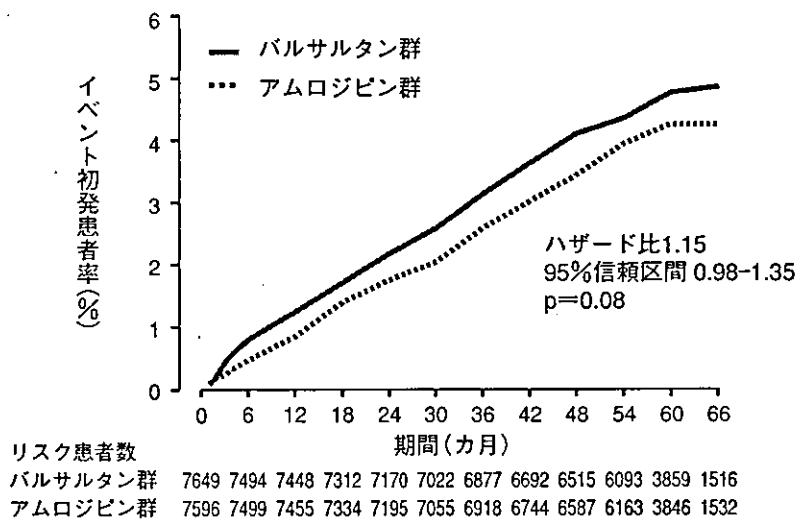


図5 VALUE試験におけるバルサルタン投与群とアムロジピン投与群の脳卒中発症率¹²⁾

(0.69 ~ 0.90)であり、ARBが脳卒中予防効果に有意に優れていた(図4)⁷⁾。さらに、最近発表された Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)試験によれば、ARB(バルサルタン)とCa拮抗薬(アムロジピン)の間には脳卒中発症率は有意差がなかった(図5)¹²⁾。

II. 糖尿病

「脳卒中治療ガイドライン2004」では、糖尿病患者の脳卒中予防には血糖のコントロールはもちろんであるが、同時に血圧のコントロールが重要であることが強調されている(表2)^{1,2)}。

これまでに海外で行われた多くの疫学研究^{13~15)}により、糖尿病は脳梗塞の危険因子であることが示されており、久山町研究でも、糖尿病のみならず耐糖能異常だけでも正常者より脳梗塞発症率は有意に高いという調査結果が示されている¹⁶⁾。わが国では食生活やライフスタイルの変化により糖尿病が著しく増加して

おり、脳梗塞患者における糖尿病の合併頻度も指数関数的に増加している⁴⁾。Japan Multicenter Stroke Investigators Collaboration (J-MUSIC)による発症後7日以内の脳梗塞入院患者の全国調査では、糖尿病の合併は24.3%にみられた¹⁷⁾。J-MUSICによれば、関東地方と近畿地方では他の地方に比べて脳梗塞の病型ではアテローム血栓性脳梗塞の比率が高く、危険因子では糖尿病と高脂血症の比率が高かったことから、糖尿病は高脂血症と並んで最近のアテローム血栓性脳梗塞の増加の大きな要因になっていることが示唆される¹⁷⁾。

最近の疫学調査や脳卒中データバンクの成績によれば、ラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞の糖尿病合併頻度は差がないという(表3)¹⁸⁾。ラクナ梗塞の成因は多彩である¹⁹⁾が、ラクナ症候群の主因と考えられる穿通枝近位部の微小粥腫(microatheroma)²⁰⁾や、穿通枝起始部の粥腫に起因する分枝粥腫病(branch atheromatous disease)²¹⁾、主幹動脈由来の微小血栓^{22,23)}にはいずれも糖尿病が危険因子として重要であると考

表2 「脳卒中治療ガイドライン2004」における糖尿病の管理¹⁾3. 脳卒中一般の発症予防 / 3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理
(2) 糖尿病

推奨

1. 糖尿病患者では血糖のコントロールが推奨される(グレードC1)
2. 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(グレードA)

グレードC1: 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない

表3 脳梗塞の病型と危険因子の頻度(脳卒中データバンク)¹⁸⁾

	アテローム血栓性 (1,710例)	ラクナ (1,642例)	心原性 (1,585例)	分類不能 (463例)
家族歴	246(14.4%)	213(13.0%)	183(11.5%)	66(14.3%)
既往歴	476(27.8%)	438(26.7%)	394(24.9%)	103(22.2%)
高血圧	1,016(59.4%)	1,059(64.5%)	763(48.1%)	199(43.0%)
糖尿病	490(28.7%)	461(28.1%)	256(16.1%)	77(16.6%)
高脂血症	404(23.6%)	421(25.6%)	196(12.4%)	85(18.3%)
心房細動	101(5.9%)	72(4.4%)	1,028(64.9%)	22(37.8%)
喫煙歴	554(32.4%)	564(34.3%)	396(25.0%)	175(37.8%)
飲酒歴	401(23.5%)	384(23.4%)	326(20.6%)	123(26.6%)

えられる。また、心原性脳塞栓症の3分の2は心房細動が原因であるが、心房細動患者における脳卒中の危険因子の一つとして糖尿病が挙げられている。このように、糖尿病は多かれ少なかれ脳梗塞のあらゆる病型の危険因子になっているといえる。

英国で行われたUK Prospective Diabetes Study (UK-PDS)によれば、血糖のコントロールにより細小血管症(網膜症、腎症、末梢神経障害)は予防できても大血管症である脳卒中は予防できなかったが、血圧を厳密にコントロールすれば、わずかな血糖の低下でも有意に脳卒中の発症率が減少するという成績が報告されている²⁴⁾。日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2004年版」では、米国で発表されたJNC7²⁵⁾の改定を受けて、糖尿病患者では130/80未満の非常に厳しい降圧目標が推奨された。

III. 高脂血症

「脳卒中治療ガイドライン2004」では、冠動脈疾患患者にHMGCoA還元酵素阻害薬(スタチン)の大量投与が脳梗塞の発症予防に推奨されている(表4)¹⁾。

これまで高脂血症は冠動脈疾患の危険因子として重視されてきたが、脳卒中の危険因子としてはそれほど注目されていなかった。高脂血症が脳卒中の有意な危険因子ではないという過去の否定的な報告では、脳卒中の病型を無視していたという反省の下に、最近の研究では脳卒中を脳梗塞と脳出血に分類して高脂血症との関係が解析されるようになった。アメリカで行われ

たMultiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)のデータに基づいて解析した成績によれば、総コレステロール値が高いほど脳梗塞の相対危険度は高くなるという結果が示されている²⁶⁾。本邦では久山町研究において、HDLが44 mg/dl以下では65 mg/dl以上より脳梗塞の発症率が有意に高いという成績が示されている⁴⁾。また、日本を含む東アジア諸国の疫学研究をメタアナリシスにより解析した成績によれば、非出血性脳卒中(脳梗塞)はコレステロール値が高いほど相対危険度が高くなり、出血性脳卒中ではそのような傾向が認められなかった²⁷⁾。

最近日本で行われたスタチンの大規模臨床試験(J-LIT)のサブ解析によれば、総コレステロールが240 mg/dl以上か、HDLが40 mg/dl未満になると虚血性脳血管イベントの相対危険度が有意に増加したという結果が示された。久山町研究によれば、脳梗塞患者における高脂血症の合併頻度は10年毎の調査で指数関数的に増加している⁴⁾。J-MUSICの調査でも脳梗塞急性期入院患者の17.1%に高脂血症を合併しており、アテローム血栓性脳梗塞の比率が高い関東地方と近畿地方で高脂血症の合併頻度が高いことから、高脂血症は最近のアテローム血栓性脳梗塞増加の大きな要因になっていると考えられる¹⁷⁾。

最近の疫学調査や脳卒中データバンクの成績によれば、糖尿病と同様に高脂血症の頻度もラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞で差がなく、多くのラクナ梗塞の成因にも高脂血症は関与していると考えられる(表

表4 「脳卒中治療ガイドライン2004」における高脂血症の管理¹⁾

脳卒中一般の発症予防 /3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理
(3)高脂血症

推奨

冠動脈疾患を伴う高脂血症患者には HMGCoA 還元酵素阻害薬(スタチン)の大量投与が脳梗塞発症予防に有効である(グレードA)

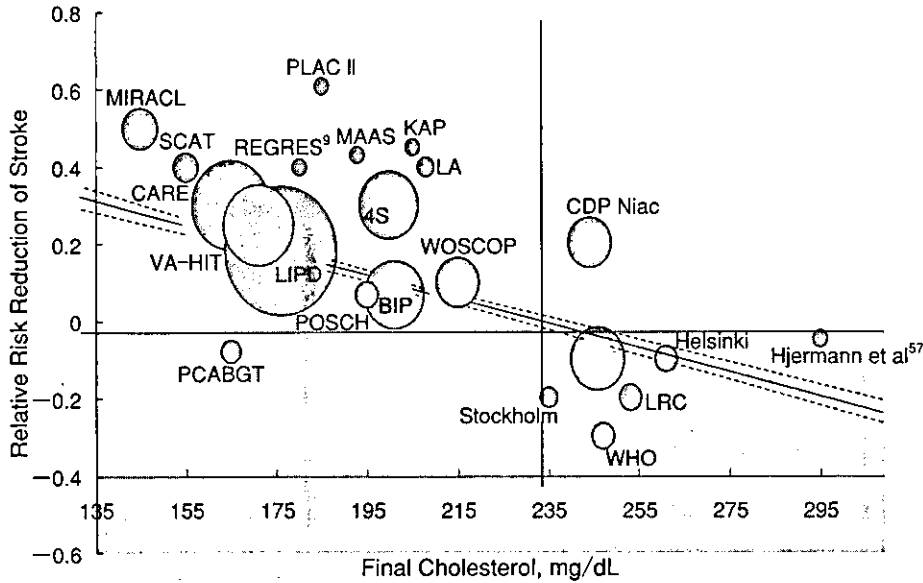


図6 最終コレステロール値と脳卒中の相対リスク減少率の相関³⁴⁾

3)¹⁹⁾。また、心房細動患者における脳卒中の危険因子として冠動脈疾患が挙げられており、いうまでもなく高脂血症は冠動脈疾患の強力な危険因子である²⁸⁾。このように、高脂血症は直接的、間接的に脳梗塞のすべての病型の危険因子になっていると考えられる。

これまでに行われたスタチン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れば、30%の有意なスタチンによる脳卒中予防効果が認められている³⁰⁻³²⁾。このスタチンによる脳卒中減少率はコレステロール低下作用から推定される脳卒中減少率を上回っていたことから、コレステロール低下作用以外の多面的な効果(pleiotropic effects)が脳卒中予防効果に関与しているのではないかと考えられるようになった^{32,33)}。スタチンはメバロン酸の合成を阻害するので、最終的な代謝産物であるコレステロールの生成のみならず、中間代謝産物であるイソプレノイドの生成をも阻害する。イソプレノイドはG蛋白、接着分子、細胞増殖を制御しているので、スタチンの pleiotropic effects にはイソプレノイドの生成抑制が関与している可能性が示唆される。また、スタチンの脳卒中予防効果には脳循環改善作用や脳保護作用も関与していると考えられる。スタチンには抗血栓作用、内皮保護作

用、抗炎症作用、抗酸化作用のあることが知られているが、これらの作用にはいずれも直接的または間接的にスタチンによる内皮型一酸化窒素(eNOS)の産生増加作用が関与していると推測される。しかしながら、最近報告されたメタアナリシスによれば、最終的なコレステロール値と脳卒中の相対リスク減少率の間には有意な相関があることから、スタチンの脳卒中予防効果にはやはりコレステロール低下作用がもっとも大きな影響を及ぼしていると考えられる(図6)³⁴⁾。

これまでのスタチンの大規模臨床試験は、ほとんどが冠動脈疾患を対象としていたことから、「卒中治療ガイドライン2004」では冠動脈疾患患者に限ってスタチンの大量投与が脳梗塞の発症予防に推奨されている(表4)¹⁾。今後は脳卒中患者を対象としてスタチンの再発予防効果を検討する必要があるが、発症後1~6カ月の脳梗塞または一過性脳虚血発作で、LDLコレステロールが100~190 mg/dlの患者4,700例を対象としてアトルバスタチン80 mgの再発予防効果を検討するRCT (Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Level; SPRACLE)が欧米で進行中である。また、日本でも発症後1カ月~3年以内の虚血性脳卒中で、コレステロールが180~240 mg/dlの患

表5 「脳卒中治療ガイドライン2004」における心房細動の管理

3. 脳卒中一般の発症予防 / 3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理
(4) 心房細動

推奨

1. 脳卒中の危険因子として、脳卒中・一過性脳虚血発作(TIA)の既往、高齢(70～75歳以上)、心不全、高血圧の既往、冠動脈疾患、糖尿病のいずれかを合併した非弁膜症性心房細動(NVAF)患者にはワルファリンが推奨される(グレードA)。
2. ワルファリン療法の強度は、一般的にはinternational normalized ratio(INR)2.0～3.0が推奨されるが、高齢のNVAF患者ではINRを1.6～2.6にとどめることが推奨される(グレードA)。
3. 脳卒中の既往や危険因子がないNVAF患者、もしくはワルファリンが禁忌のNVAF患者にはアスピリンが推奨される(グレードB)。

グレードB：行うよう勧められる(少なくともレベルIIの結果)

レベルIII：良くデザインされた比較研究(非ランダム化)または良くデザインされた準実験的研究

者3,000例を対象としてプラバスタチンの再発予防効果を検討するオープンラベルのRCT(Japan Statin Treatment against Recurrent Stroke; J-STARS)が開始された。

IV. 心房細動

心房細動は脳梗塞の明らかな危険因子である。非弁膜症性心房細動(NVAF)患者の脳梗塞発症率は平均5%/年であり、心房細動があると脳卒中のリスクは4～7倍高くなり、死亡率も2倍に増加する³⁵⁻³⁸⁾。心房細動は高齢者ほど発症しやすくなり、75歳以上では8人に一人発症するといわれており、本邦でも急激な高齢化社会の進行とともに心房細動による脳塞栓症が激増しており、大きな問題となっている。J-MUSICによれば、発症後7日以内に入院した脳梗塞患者の20.8%に心房細動を合併していた¹⁷⁾。

これまでに、NVAF患者を対象に、脳卒中の予防を目的として行われた抗血栓療法(RCT)をメタアナリシスにより解析した成績によれば、用量調節法によるワルファリン療法はきわめて有効であり、プラセボに対して62%の脳卒中予防効果がある³⁹⁾。アスピリンも22%ながら脳卒中予防効果がある³⁹⁾。しかし、ワルファリンとアスピリンを直接比較すると、ワルファリンが36%も上回っている³⁹⁾。心房細動患者の脳卒中リスクは一律ではなく、脳卒中・一過性脳虚血発作の既往、高齢(75歳以上)、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる⁴⁰⁾。これらの危険因子のいずれか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ず、ワルファリンが適応となる(表5)¹⁾。これらの危険因子がないか、ワルファリンが禁忌の心房細動患者にはアスピリンが適応と

なる(表5)¹⁾。

ワルファリンは脳卒中予防効果があり、なおかつ重篤な出血合併症を最小限にできる強度を治療域とすべきであるが、虚血性脳卒中と出血性脳卒中を最小限にできるワルファリンの強度はinternational normalized ratio(INR)が2.0～3.0の範囲なので、この範囲の強度のワルファリンが治療域として推奨される^{2,38)}。しかし、高齢者ではワルファリンによる出血性脳卒中のリスクが大きいため、ワルファリンの強度を1.6～2.6に下げることが推奨される(表5)^{1,2,41)}。

本邦では日本循環器学会の研究班が、NVAF患者1,000例を対象として、アスピリンの脳卒中予防効果を検討するオープンラベルのRCT(Japan Atrial Fibrillation and Stroke Trial; JAST)を行ったが、脳梗塞・TIAの発症率はアスピリン投与群と対照群(アスピリン非投与群)で差がなく、重篤な出血合併症(頭蓋内出血または頭蓋外大出血)はアスピリン投与群で対照群より有意に多く、これらの虚血性イベントと出血性イベントを合計した全イベントも、アスピリン投与群で対照群より有意に多かった⁴²⁾。したがって、現在までのところ、日本人のNVAF患者におけるアスピリンの脳卒中予防効果を支持するエビデンスはないといえる。

V. 喫煙

「脳卒中治療ガイドライン2004」では、脳卒中を予防するため喫煙者には禁煙が推奨されている(表6)^{1,2)}。

喫煙は脳卒中の危険因子であることが欧米の研究で報告されており^{43,44)}、日本の研究を含む各国で行われた32件の研究をメタアナリシスにより解析した成績によれば、喫煙は脳卒中の有意な危険因子であ

表6 「脳卒中治療ガイドライン2004」における喫煙の管理¹⁾

3. 脳卒中一般の発症予防 /3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理
(5) 喫煙

推奨

喫煙者には禁煙が推奨される(グレードA)。

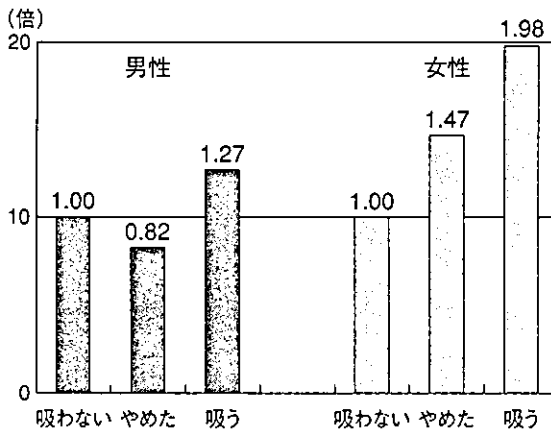


図7 男女別喫煙と脳卒中発症との関係⁴⁷⁾

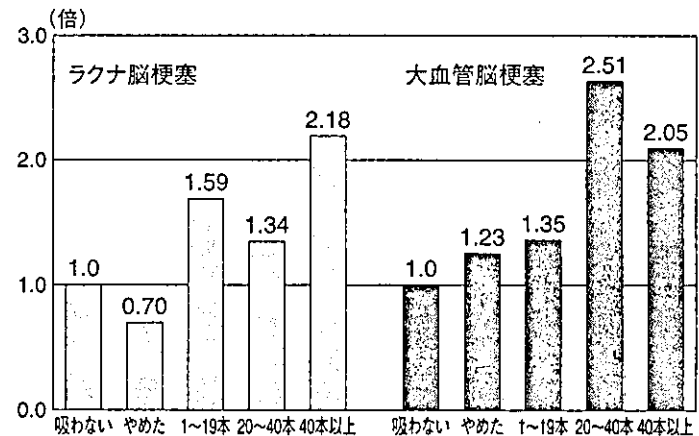


図8 喫煙とラクナ脳梗塞および大血管の脳梗塞の発症との関係(男性)⁴⁷⁾

る⁴⁵⁾。Framingham Study⁴⁴⁾によれば、男女を問わず脳卒中の相対危険度は喫煙本数が多いほど高くなり、禁煙により低下する⁴⁶⁾。

厚生労働省研究班の多目的コホート研究(JPHC研究)によれば、40～59歳の男性2万人、女性2万2千人を11年間追跡調査した結果、喫煙者は非喫煙者に比べて男性で1.3倍、女性で2.0倍脳卒中のリスクが高いことが最近報告された⁴⁷⁾。喫煙者の割合は女性では6%であり、男性の53%に比べると低いが、喫煙の影響は男性よりも強い傾向がうかがわれた(図7)⁴⁷⁾。脳卒中の中でも、喫煙とくも膜下出血の関係は強く、脳卒中のリスクは喫煙者で非喫煙者に比べて男性で3.6倍、女性で2.7倍高かった⁴⁷⁾。また、脳梗塞の病型別検討では、喫煙者は非喫煙者よりラクナ梗塞が1.5倍、アテローム血栓性脳梗塞が2.2倍リスクが高かった(図8)⁴⁷⁾。

喫煙が虚血性脳卒中の危険因子となる機序に関しては、フィブリノーゲンの増加⁴⁸⁾、血小板凝集能の亢進⁴⁹⁾、ヘマトクリットの増加⁵⁰⁾、線溶活性の低下⁵¹⁾、血管収縮による脳血流の減少⁵²⁾、HDLの低下⁵³⁾、直接的な内皮の傷害⁵⁴⁾などが考えられている。一方、喫煙がくも膜下出血の危険因子となる機序に関しては不明であるが、活性化した肺マクロファージからの蛋白分解酵素(proteinase)の遊離による脳動脈瘤の脆弱化⁵⁵⁾や、粥状硬化の進展によるウイルス動脈輪への血行動態性ストレスの増加⁵⁶⁾が示唆されている。

VI. 飲 酒

「脳卒中治療ガイドライン2004」では、脳卒中の予防には大量の飲酒を避けるべきであることが推奨されている(表7)¹⁾。

欧米での飲酒と脳卒中の関係を研究した報告を検索すると、飲酒量と出血性脳卒中の間には直線的な比例関係を示す成績が多い^{2,57-59)}。久山町研究でも、第一集団を26年間(1961～1987)追跡した成績によれば、高血圧者では飲酒量が多いほど脳出血の発症率が高いことが示されている⁶⁰⁾。また、厚生労働省の多目的コホート研究(JPHC Study)においても、出血性脳卒中の多変量相対リスクは飲酒量が多いほど高かった(図9)⁶¹⁾。なお、この研究では脳内出血とくも膜下出血の個別な解析もしているが、いずれも1週間に150グラム以上の飲酒で有意な相対リスクの増加を認めている。飲酒と脳卒中の関係を検討した53件の研究をメタアナリシスにより解析した成績によれば、出血性脳卒中の相対リスクはアルコール消費の増加とともに直線的に増加する(図10)⁶²⁾。

飲酒と虚血性脳卒中との関係は出血性脳卒中との関係ほど単純ではなく、少量飲酒では虚血性脳卒中のリスクがむしろ低くなり、大量飲酒では出血性脳卒中と同様に高くなるというJカーブ現象がみられるとの報告が多い^{2,57-59)}。前述の久山町研究でも、高血圧者では、脳梗塞の発症率は日本酒に換算して1日1.5合

表7 「脳卒中治療ガイドライン2004」における飲酒の管理¹⁾

3. 脳卒中一般の発症予防 / 3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理
(6) 飲酒

推奨

脳卒中の予防には大量の飲酒を避けるべきである(グレードB)

図9 飲酒量と脳卒中の相対リスク(厚生労働省多目的コホート研究)。飲酒量による出血性脳卒中と虚血性脳卒中中の多変量相対リスク。白丸は出血性脳卒中、黒丸は虚血性脳卒中を示す。直線は基準となる飲酒量を示す。破線は最近の飲酒量を用いたモデルを示す。
(文献61より引用)

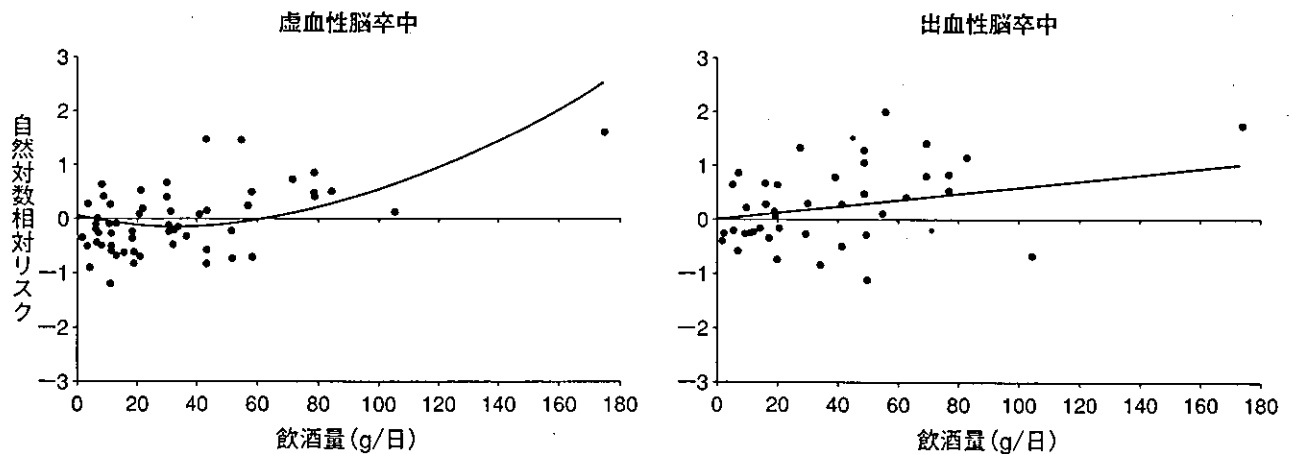
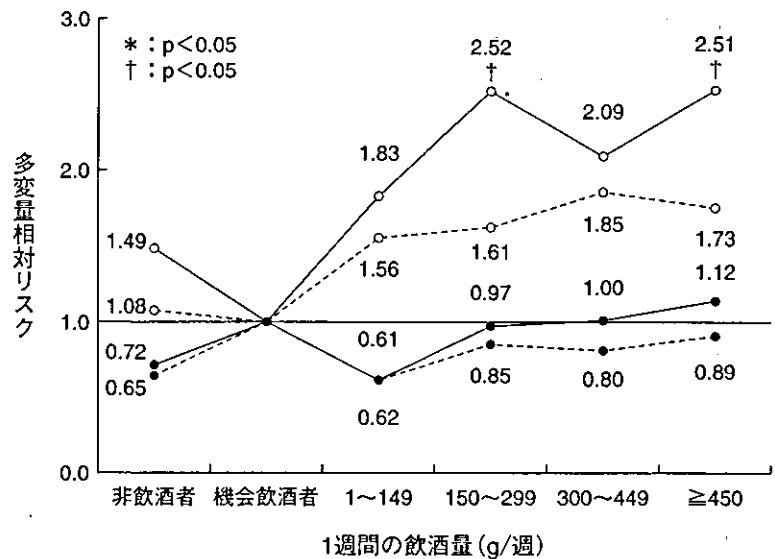


図10 飲酒量と脳卒中の相関についてのメタアナリシス。大部分の研究では、さまざまな飲酒量に対して1つ以上の相対リスクの評価を行っている。(文献62より引用)

未満の飲酒は飲酒しない場合より低い傾向があるが、1.5合以上の飲酒は1.5合未満の飲酒より有意に高いことが示されている⁶⁰⁾。また、前述した厚生労働省の多目的コホート研究(JPHC Study)においても、40~59歳の男性では虚血性脳卒中中の多変量相対リスクは1週間に1~149グラム(エタノール換算、たとえば1合の日本酒は23g)の少量飲酒者で機会飲酒者に比べて有意に低く、脳梗塞の病型別検討ではラクナ梗塞で有意に低いという成績が報告されている(図9)⁶¹⁾。

前述したメタアナリシスによれば、飲酒量と全脳卒中中の相対リスクの間には非直線的な相関があり、非飲酒者と比べて、12g/日未満の飲酒は全脳卒中中の有意な相対リスク低下に関連していた⁸⁾が、60g/日以上飲酒は全脳卒中中の有意なリスク増加に関連し、飲酒と虚血性脳卒中中の相対リスクの間の相関はJ型であり、12g/日未満および12~24g/日の飲酒でリスクがもっとも低く、60g/日以上飲酒でリスクがもっとも高かった(表8)⁶²⁾。

アルコールの種類と脳卒中中の関係を検討した研究は

表8 飲酒量と脳卒中の相対リスクに関するメタアナリシス

研究 件数	飲酒量(g/日)				p 値	
	< 12	12 ~ 24	24 ~ 60	> 60	直線相関 検定*	非直線 相関検定
合計	35	0.83(0.75-0.91)	0.91(0.78-1.06)	1.10(0.97-1.24)	1.64(1.39-1.93)	.002
〈脳卒中の病型〉						
虚血性	15	0.80(0.67-0.96)	0.72(0.57-0.91)	0.96(0.79-1.18)	1.69(1.34-2.15)	.004
出血性	12	0.79(0.60-1.05)	0.98(0.77-1.25)	1.19(0.80-1.79)	2.18(1.48-3.20)	.17
〈性〉						
男性	27	0.89(0.79-1.01)	0.94(0.84-1.05)	1.08(0.96-1.21)	1.76(1.57-1.98)	< .001
女性	16	0.66(0.61-0.71)	0.79(0.56-1.11)	0.80(0.49-1.30)	4.29(1.30-14.14)	< .001
〈研究デザイン〉						
コホート	19	0.82(0.73-0.92)	0.94(0.84-1.05)	1.06(0.90-1.23)	1.63(1.49-1.79)	.02
ケースコントロール	16	0.80(0.67-0.97)	0.65(0.44-0.96)	1.12(0.92-1.37)	1.98(1.35-2.92)	.03

*：非直線的な相関が統計学的に有意ではなかった場合のみ直線的な相関を検定している。

(文献62より引用)

少ない。Framingham Study⁶³⁾ではワインのみで虚血性脳卒中のリスク低減効果が認められ、ビールとスピリッツ(強い酒)では認められなかったと報告している。Copenhagen City Heart Study⁶⁴⁾では、心・脳血管障害による死亡は3~5杯のワインにより56%減少し、同量のビールにより28%減少したが、スピリッツによっては減少しなかったという。また、同研究のその後の報告ではワインのみが脳卒中の減少に関連していたという⁶⁵⁾。ケースコントロール研究でも、若年女性では虚血性脳卒中のオッズはワインでのみ低く、ビールやスピリッツでは有意な効果がなかったと報告している⁶⁶⁾。

このように、アルコールの種類別に脳卒中に及ぼす効果を検討した研究では、ワインで脳卒中予防効果が大きく、スピリッツでは予防効果が乏しい傾向がうかがわれる。しかし、多くの飲酒者は複数のアルコールを飲用しており、飲酒習慣のアンケート調査に基づいてアルコールの種類別に脳卒中予防効果を正確に分析するのは難しいように思われる。もし、ワインに脳卒中予防効果が大きいとすれば、アルコール以外の作用が関与していると考えられ、ワインに含まれるポリフェノールやタンニンなどの成分による抗動脈硬化作用や抗血栓作用が関与している可能性が考えられる²⁾。

飲酒の脳梗塞予防効果には多くの要因が関与していると考えられる。飲酒は脂質代謝に影響を及ぼし、抗動脈硬化作用のある高比重リポ蛋白コレステロール(HDL)を増加させる効果のあることが知られている⁶⁷⁾。特に、赤ワインはHDL増加作用のあることがよく知られている。また、アルコールは血小板凝集能を抑制し、凝固因子にも影響することが血栓止血学の分野では以前からよく知られていた。この血小板凝集

の抑制には、血管内皮細胞からのプロスタサイクリン(PGI₂)の産生増加も関与しており、PGI₂は血管弛緩作用のあることも脳梗塞発症には予防的に作用するであろう⁶⁸⁾。また、少量の飲酒は血小板フィブリノーゲン低下作用もあることが知られている⁶⁸⁾。さらに、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)や一酸化窒素(NO)の産生も飲酒に影響されることが報告されている⁶⁹⁾。われわれは、フィンランドのOulu大学神経内科のHillbom教授らと、ずり応力惹起血小板凝集(SIPA)と凝血学的因子に及ぼす飲酒の影響を検討したところ、SIPAは食事の有無にかかわらず赤ワイン(エタノール60g)摂取後有意に低下した(図11)⁷⁰⁾。

一方、大量飲酒による虚血性脳卒中のリスク増加には血管攣縮、不整脈の誘発、心筋障害、線溶の抑制などの関与が指摘されている⁵⁸⁾。急性大量飲酒(binge drinking)の脳梗塞誘発効果には、心房細動発作の誘発⁷¹⁾や、急激な血流の増加による塞栓子の遊離⁷²⁾が要因として挙げられている。われわれは、前述したHillbom教授らとの共同研究において、中等量のワイン摂取によりplasminogen activator inhibitor 1(PAI-1)活性が有意に上昇することを報告した⁷⁰⁾。急性大量飲酒では、PAI-1活性が急峻に上昇することにより線溶が抑制されることが、脳梗塞の発症の引き金になることも危惧される。

これに対して、大量飲酒による出血性脳卒中のリスク増加に関しては、血液凝固の低下、血圧の上昇、直接的な血管損傷などが関与している可能性が示唆されている⁷³⁾。大量のアルコールは穿通枝動脈の脆弱化をもたらし、高血圧を介してさらにフィブリノイド壊死や微小動脈瘤の形成を助長すると考えられる⁷⁴⁾。また、飲酒による血圧上昇には、東洋人の飲酒による

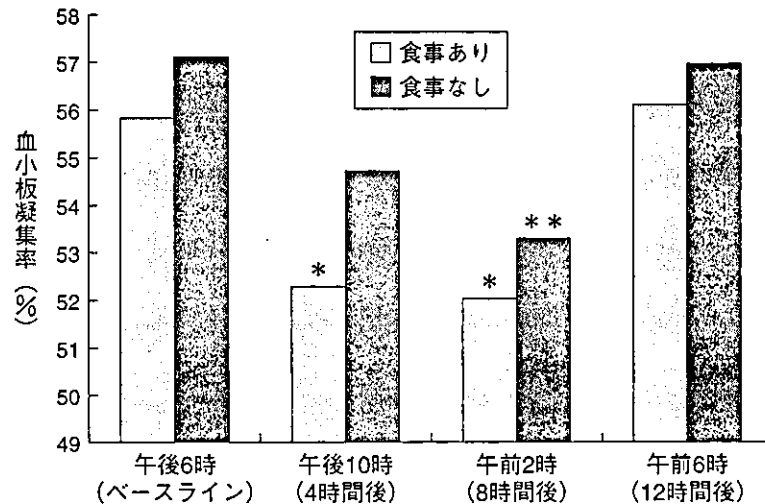


図11 ずり応力惹起血小板凝集に及ぼす赤ワイン(エタノール60g)の効果
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (文献70より改変引用)

顔面紅潮に関与しているアルデヒド脱水素酵素の遺伝子多型が関係することを示唆する研究もみられる⁷⁵⁾。

American Heart Association (AHA) の Stroke Council による、脳卒中・一過性脳虚血発作患者における虚血性脳卒中予防のガイドライン⁷⁶⁾では、飲酒は中等量まで(2杯以下、一杯=12g)が目標として掲げられており、過量飲酒を中止するよう患者や家族を励ますか、公式な禁酒プログラムを配布することを推奨している。心血管疾患と脳卒中の一次予防のためのAHAのガイドライン2002年版⁷⁷⁾では、飲酒は男性では2杯以下、女性では1杯以下に制限することが推奨されている。European Union Stroke Initiative のガイドライン⁷⁸⁾では、大量飲酒は止めるよう説得すべきであり、少量～中等量は脳卒中予防効果があるであろうとの推奨がなされている。

これらのガイドラインで共通しているのは、大量飲酒は出血性脳卒中のみならず虚血性脳卒中のリスクも増加させ、脳卒中全体のリスクを増加させることから止めるよう生活指導することが強く推奨されていることである。

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。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、篠原幸人、吉本高志、福内靖男、石神重信編、協和企画、東京、2004
- 2) 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
- 3) MacMahon H, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J: 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
- 4) 藤島正敏：日本人の脳血管障害。日内会誌85：1407-1418, 1996
- 5) Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH: 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
- 6) Staessen JA, Ji-Guang Wang, Thijs L: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358: 1305-1315, 2001
- 7) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362: 1527-1535, 2003
- 8) MacMahon S, Neal B, Chapman N, Cutler J, Fagard R, Whelton P, Yusuf S, Agodoa L, Baigent C, Black H, Boissei P, Brenner B, Brown M, Bulpitt C, Byington R, Chalmers J, Collins R, Dahlof B, Davis B, Estacio R, Fox K, Hansson L, Holman R, Hunsicker L, Kostis J, Kuramoto K, Kusek J, Lees R, Lewis E, Lindholm LH, Liu L, Lubsen J, Malacco E, Mancia G, Martin I, Pepine C, Pfeffer M, Pitt B, Poole-Wilson P, Remuzzi G, Rodgers A, Ruggerenti P, Schrier R, Sever P, Sleight P, Staessen J, Teo K, Turner R, Wing L, Zanchetti A: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 355: 1955-1964, 2000
- 9) Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines

- for the management of hypertension. *J Hypertens* 17 : 151-183, 1999
- 10) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン 2000 年版, 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編, 日本高血圧学会, 東京, 2000
 - 11) Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D : Differential control of systolic and diastolic blood pressure : factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 36 : 594-599, 2000
 - 12) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A for the VALUE trial group : Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial. *Lancet* 363 : 2022-2031, 2004
 - 13) Kannel WB, McGee DL : Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 241 : 2035-2038, 1979
 - 14) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K : Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 257 : 949-952, 1987
 - 15) Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC : Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 41 : 202-208, 1992
 - 16) 大村隆夫, 上田一雄, 清原 裕 : 一般住民の 22 年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連. 久山町研究. *糖尿病* 36 : 17-24, 1993
 - 17) 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究班 (主任研究者 : 山口武典) : 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 健康科学総合研究事業研究報告書, 2001
 - 18) 小林祥泰編 : 脳卒中データバンク. 中山書店, 東京, 2003
 - 19) Millikan C, Futrell N : The fallacy of the lacune hypothesis. *Stroke* 23 : 1251-1257, 1990
 - 20) Mohr JP : Lacunes. *Stroke : Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. 3rd edition (ed Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM), Churchill Livingstone, New York, 1998, pp 913-928
 - 21) Caplan LR : Intracranial branch atheromatous disease : A neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 39 : 1246-1250, 1989
 - 22) Tei H, Uchiyama S, Maruyama S : Capsular infarcts : location, size and etiology of pure motor hemiparesis, sensorimotor stroke and ataxic hemiparesis. *Acta Neurol Scand* 88 : 269-273, 1993
 - 23) 内山真一郎, 堤由紀子 : 脳血管障害における超音波. *脳神経* 50 : 1059-1070, 1998
 - 24) 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
 - 25) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee : The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 289 : 2560-2572, 2003
 - 26) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD : Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,997 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 320 : 904-910, 1989
 - 27) Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group : Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 352 : 1801-1807, 1998
 - 28) 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
 - 29) Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ : Stroke, statins, and cholesterol : a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 28 : 946-950, 1997
 - 30) Crouse JR III, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD : Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 157 : 1305-1310, 1997
 - 31) 内山真一郎 : 脳卒中の二次予防. 後藤文男, 編 : *Annual Review 神経*, p115-127, 中外医学社, 東京, 2000
 - 32) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH : Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke : a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 128 : 89-95, 1998
 - 33) Vaughan CJ, Delanty N : Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 30 : 1969-1973, 1999
 - 34) Corvol J-C, Bouzamonto A, Sirol Metal : Differential effects of lipid lowering therapy on stroke prevention. *Arch Intern Med* 163 : 669-676, 2003
 - 35) Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB : Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke* 22 : 983-988, 1991
 - 36) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TF : The natural history of atrial fibrillation : incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 98 : 476-484, 1995
 - 37) Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A on behalf of the college of French cardiologists : Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. *Circulation* 99 : 3028-3035, 1999
 - 38) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijs HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. A

- report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practical Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practical Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 104 : 2118-2150, 2001
- 39) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA : Anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131 : 492-501, 1999
- 40) 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
- 41) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1166-1167, 2001
- 42) 日本循環器学会学術委員会 : 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
- 43) Abott RD, Reed DM, Yano K : Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 315 : 717-720, 1986
- 44) Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ : Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 259 : 1025-1029, 1988
- 45) Shinton R, Beevers G : Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 298 : 789-794, 1989
- 46) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M : Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 274 : 155-160, 1995
- 47) Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S for Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Group : Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women. The JPHC Study Cohort I. *Stroke* 35 : 1248-1253, 2004
- 48) Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengsten K, Larsson B, Welin L, Tibblin G : Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311 : 501-505, 1984
- 49) Renaud S, Blache D, Dumont E, Thevenon C, Wissendanger T : Platelet function after cigarette smoking in relation to nicotine and carbon monoxide. *Clin Pharmacol Ther* 36 : 389-395, 1984
- 50) Smith JR, Landau SA : Smoker's polycythemia. *N Engl J Med* 298 : 6-10, 1978
- 51) Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KAA, Boon NA, Webb DJ : Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking, a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 99 : 1411-1415, 1999
- 52) Rogers RL, Meyer JS, Shaw TG, Mortel KP : Abstention from cigarette smoking improves cerebral perfusion among elderly chronic smokers. *JAMA* 235 : 2970-2974, 1985
- 53) Ginsberg HN : Nonpharmacologic management of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 86 : 41 L-45 L, 2000
- 54) Nagy J, Demaster E, Wittmann I, Shultz P, Raji L : Induction of endothelial injury by cigarette smoking. *Endothelium* 5 : 251-263, 1997
- 55) Weitz JL, Crowley KA, Landman SL, Lipman BI, Yu J : Increased neutrophil elastase activity cigarette smokers. *Ann Intern Med* 107 : 680-682, 1987
- 56) Handa H, Hashimoto N, Nagata I, Hazama F : Saccular cerebral aneurysm in rats : a newly developed animal model of the disease. *Stroke* 14 : 847-866, 1983
- 57) Hillbom M, Juvela S, Numminen H : Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk* 6 : 223-228, 1999
- 58) Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L : Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal stroke : a systematic review. *Addiction* 96 : 1743-1756, 2001
- 59) Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD : Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology* 21 : 115-122, 2002
- 60) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M : The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 26 : 368-372, 1995
- 61) Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S : Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men : The JPHC Study Cohort I. *Stroke* 35 : 1124-1129, 2004
- 62) Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL : Alcohol consumption and risk of stroke. A meta-analysis. *JAMA* 289 : 579-588, 2003
- 63) Djousse L, Ellison C, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA : Alcohol consumption and risk of ischemic stroke. The Framingham Study. *Stroke* 33 : 907-912, 2002
- 64) Trelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G : Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke : the Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 29 : 2467-2472, 1998
- 65) Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G : Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ* 310 : 1165-1169, 1995
- 66) Malarcher AM, Giles WH, Croft JB, Wozniak MA, Wityk RJ, Stolley PD, Stern BJ, Sloan MA, Sherwin R, Price TR, Macko RF, Jhonson CJ, Earley CJ, Buchholz DW, Kittner SJ : Alcohol intake, type of beverage, and risk of cerebral infarction in young women. *Stroke* 32 : 77-83, 2001
- 67) Renaud S, Lorgery M : Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 339 : 1523-1526, 1992
- 68) Gorelick PB : The status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke* 20 : 1607-1610, 1989

- 69) Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glynn RJ, Hennekens CH : Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA* 272 : 929-933, 1994
- 70) Numminen H, Kobayashi M, Uchiyama S, Iwata M, Ikeda Y, Riutta A, Syrjala M, Kekomaki R, Hillbom M : Effects of alcohol and the evening meal on shear-induced platelet aggregation and urinary excretion of prostanoids. *Alcohol & Alcoholism* 35 : 594-600, 2000
- 71) Lip GY, Beevers DG, Singh SP, Watsoson RDS : ABC of atrial fibrillation. Aetiology, pathophysiology, and clinical features. *BMJ* 311 : 1425-1428, 1995
- 72) Hillbom M, Numminen H, Juvela S : Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 30 : 2307-2312, 1999
- 73) Jackson VA, Sesso HD, Burning JE, Gaziano M : Alcohol consumption and mortality in men with preexisting cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 163 : 1189-1193, 2003
- 74) MacMahon S : Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension* 9 : 111-121, 1987
- 75) Itoh T, Matsumoto M, Nakamura M, Okada A, Shirahashi N, Hougaku H, Hashimoto H, Sakaguchi M, Handa N, Takeshita T, Morimoto K, Hori M : Effects of daily alcohol intake on the blood pressure differ depending on an individual's sensitivity to alcohol : oriental flushing as a sign to stop drinking for health reasons. *J Hypertens* 15 : 1211-1217, 1997
- 76) Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, Goldstein LB, Gorelick PB, Kelly-Hayes M, Sacco RL, Whisnant JP : 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
- 77) Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franlin BA, Goldstein LB, Greenlan P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF, Smith SC, Stone NJ, Taubert KA : AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke : 2002 update. *Circulation* 106 : 388-391, 2002
- 78) Leys D, Kwiecinski H, Bogouslavsky J, Bath P, Brainin M, Diener HC, Kaste M, Sivenius J, Hennerici MG, Hacke W for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee : Prevention. *Cerebrovasc Dis* 17 (suppl 2): 15-29, 2004

ガイドライン国際比較

連載

第4回

最終回

Antithrombotic Therapy for Acute Ischemic Stroke

脳梗塞急性期の抗血栓療法

- 内山真一郎
- UCHIYAMA Sinichiro
- 東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科

脳梗塞急性期の血栓溶解療法、抗凝固療法、抗血小板療法について日米両国のガイドラインを比較し、一致点と相違点を取り上げ、それらの意味するところを私見を交えて考察した。組織プラスミノゲンアクチベーターは米国では承認されているが、日本では承認されておらずアルガトロバンとオザグレレルは日本では承認されているが、米国では承認されていないなど薬剤の相違も少なくなく、根拠となったエビデンスレベルも異なる。ヘパリン系薬剤の予後改善効果はエビデンスがないが、特定の病型における適応は今後の課題である。

はじめに

2004年初頭にわが国ではじめての脳卒中治療ガイドラインが発表された¹⁾。このガイドラインは冒頭にも述べられているように、日本人による日本人のための日本人のエビデンスを重視した内容になっており、必然的に海外で発表されているガイドラインとは異なった記載がかなりみられる。筆者も当ガイドライン作成委員の一人として関与しているが、本稿では脳梗塞急性期における血栓溶解療法、抗凝固療法、抗血小板療法の推奨内容を昨年発表されたAmerican Stroke Association (ASA) の推奨内容と対比させて相違点をピックアップし、それら

の意味するところについて私見を交えて考えてみたい。

1. 経静脈的血栓溶解療法

脳卒中治療ガイドライン2004では、脳梗塞急性期の血栓溶解療法を静脈内投与と経動脈的投与に分けて記載しているが、血栓溶解薬の静脈内投与に関しては、まず現時点で最も有効性に関するエビデンスがある組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) について保険適応外であることをこことわったうえで、医師と施設を限定して適応基準を厳格化した条件のもとに、最も強いグレードAのレベルで推奨している(表①)¹⁾。遺伝子組換えt-PA (rt-PA) の適応基準に関しては、1994年に発表されたAmerican Heart Association (AHA) のガイドライン²⁾を註として記載している。

これに対して、ASAが昨年、機関誌【Stroke】に発表したガイドライン³⁾では、表②に示したように、発症後3時間以内の脳梗塞症例にはt-PAの使用を強く推奨しているが、NIHSS22点以上の重症例には治療効果が

KEY WORDS

脳梗塞急性期
血栓溶解療法
抗凝固療法
抗血小板療法
ガイドライン

109 (475)

分子脳血管病 vol. 3 no. 4 2004

表① 日本における脳梗塞急性期の血栓溶解療法（静脈内投与）のガイドライン
（脳卒中治療ガイドライン2004¹⁾より引用）

1. 組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA、保険適応外）の静脈内投与は、経験を積んだ専門医師が適切な設備を有する施設で、適応基準（脳梗塞発症3時間以内、CTで早期虚血所見がないかまたは軽微、など）を十分に満たす場合については、脳梗塞急性期の治療法として有効性が期待される（グレードA）。ただし、上記の条件を満たさない場合、予後を悪化させる可能性があるため、その使用は専門的施設で行なわれるべきである。
2. 低用量（60,000単位/日）ウロキナーゼの点滴静脈内投与は、急性期（5日以内）の脳血栓症患者に治療法として行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない（グレードC1）。
3. ストレプトキナーゼ（保険適応外）の静脈内投与は、脳梗塞の急性期に行わないよう勧められる（グレードD）。

表② 米国における脳梗塞急性期の経静脈的血栓溶解療法のガイドライン
（American Stroke Association, 2003³⁾より引用）

1. 虚血性脳卒中発症後3時間以内の注意深く選択した患者にはrt-PAの経静脈投与が強く推奨される（グレードA）。
2. 重症（NIHSS>22）の脳卒中患者はrt-PAで治療しようがしまいが予後はきわめて不良であり、出血のリスクが大きいことも考慮すべきである。
3. 担当医は治療開始前に血圧の安定化を確認すべきである。
承諾書をもらう必要はないが、他の治療と同様に患者と家族には危険性と有効性を説明すべきである。
4. 現在までのところ、rt-PAほどの安全性と有効性が確立されている他の血栓溶解薬はなく、ストレプトキナーゼとアンクロッドの使用を支持するデータはない（グレードA）。

期待できないと述べており、家族には有効性のみならず危険性についても説明しておくことを推奨し、t-PA以外の血栓溶解薬は推奨できないとしている。

日米のガイドラインで共通して推奨できないとされているストレプトキナーゼ（SK）については、ASAはエビデンスがないという表現にとどまっているのに対して、日本のガイドラインではおこなわないよう奨められるという強い否定的表現になっているが、そもそもSKは日本では用いられていない。また、ASAのガイドラインではアンクロッドのエビデンスがないとしているが、そもそもこの薬剤はフィブリノーゲン低下薬であり、薬理学的には血栓溶解薬ではなく、むしろ抗凝固薬に分類されるべきである。

ウロキナーゼ（UK）の持続点滴静注療法に関しては、日本のガイドラインでは保険適応が承認されているにもかかわらず、十分なエビデンスがないと述べられており、ASAのガイドラインにいたっては、このような投与量と投与方法によるUKの治験が海外でおこなわれていないためガイドラインで議論する対象にもされていない。しかし、本来ならば有効か無効かの決着をつけるには国際的

な評価基準を用いた判定法により長期（たとえば3ヵ月後）のアウトカムに及ぼす効果を十分な症例数での無作為化比較試験（RCT）により再度検討すべきであろう。

◆ 2. 経動脈的血栓溶解療法

脳卒中治療ガイドラインの推奨内容を表③に示す¹⁾。本来ならば血栓溶解薬の薬剤名を明記すべきであるが、どの項目にもそのような記載はみられない。日本で保険適応が認められている血栓溶解薬はUKのみであるが、UKという名前が見当たらないばかりか、保険適応の有無も記載がない。実際には、血栓溶解薬の経動脈投与はわが国では保険適応が承認されていない。わが国ではこの点がこれまであいまいなままUKの経動脈投与がおこなわれてきた。

一方、ASAのガイドラインでは、pro-UKの経動脈投与は米国食品医薬品局（FDA）が認可していないことを明記している（表④³⁾。Pro-UKの動注療法を承認するにはPROACTII⁴⁾以外にもう1件のRCTで有効性を証明する必要がある、メタアナリシスでも有効性を示す必要があるというのがFDAの見解である。また、本ガ

イドラインではrt-PA静注療法の適応がある場合にはおこなってはならないとしている。これは、発症後3時間以内の脳梗塞患者においてpro-UKとrt-PAの有効性と安全性を比較したRCTがなく、pro-UKの動注療法がrt-PAの静注療法より有効であるとのエビデンスがないからである。無作為化していない比較試験や後ろ向きの比較試験はあるが、これらはエビデンスとなりえない。米国ではFDAがrt-PA静注療法を承認しているの、このような見解は至極当然である。わが国でもrt-PA静注療法が適応承認された場合には、UK動注療法は発症後3～6時間の脳梗塞に適応を限定すべきである。なぜなら、UKまたは他の血栓溶解薬の動注療法がrt-PA静注療法より明らかに有効でないかぎり、血管造影とカテーテルのリスクと経費を勘案した場合、動注療法は静注療法より優先順位が下になると考えられるからである。

脳卒中治療ガイドラインでは十分なエビデンスがないにもかかわらず、SPECTなどで残存血流量が35%未満の症例には経動脈的血栓溶解療法が推奨できないとしている¹⁾が、ASAのガイドラインではこのような記載はない³⁾。最近、AHAは脳虚血における灌流画像のガイドライン⁵⁾を発表したが、灌流画像が急性脳虚血に対する治療の危険性と有効性の判定に有用であるかどうかについてはコントロールされたアウトカム研究が必要であるとし、灌流画像検査をおこなうことによる治療開始の

遅れと費用に見合うデータがあるであろうかと疑問を投げかけている。筆者もこれらの点についてはまったく同感である。

◆ 3. 抗凝固療法

脳卒中治療ガイドラインでは発症後48時間以内の脳梗塞にはヘパリン静注療法を考慮してもよいが、十分な科学的根拠はなく、低分子ヘパリンやヘパリノイドについても同様であるとしている(表⑤)¹⁾。これは、これまでに海外を中心におこなわれた未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドの静注または皮下注投与のRCTやそれらのメタアナリシスで長期のアウトカムを有意に改善したというエビデンスがないことにもとづいている⁶⁾。

ASAのガイドラインでは、これらのヘパリン系薬剤が長期のアウトカムを有意に改善しなかったというメタアナリシスのエビデンスを根拠として、長期のアウトカム改善効果を目的とした抗凝固療法はグレードAのレベルで推奨できないと、わが国の脳卒中治療ガイドラインより強い否定的な表現になっている(表⑥)³⁾。すなわち、脳卒中治療ガイドラインの推奨レベルではグレードD(おこなわないよう勧められる)に相当する表現といえる。

これは、「有効ではない」というエビデンスに対する解釈や評価の相違を反映しているように思われる。脳卒

表⑤ 日本における血栓溶解療法(経動脈的投与)のガイドライン
(脳卒中治療ガイドライン2004¹⁾より引用)

1. 神経脱落症候を有する中大脳動脈血栓性閉塞においては、来院時の症状が軽症か中等症で、CT上梗塞巣を認めず、発症から6時間以内に治療開始が可能な症例に対しては経動脈的な選択的局所血栓溶解療法が推奨される(グレードB)。
2. しかし、上記の条件下であっても総頸動脈あるいは内頸動脈などからの血栓溶解薬の動注は推奨されない(グレードC2)。また、シングルフォトンエミッションCT(SPECT)などで残存血流量が35%未満の症例においては、経動脈的血栓溶解薬の投与は推奨されない(グレードD)。

表⑥ 米国における頸動脈的血栓溶解療法のガイドライン
(American Stroke Association, 2003³⁾より引用)

1. 経動脈的血栓溶解療法は中大脳動脈の大血管閉塞による6時間以内の脳梗塞患者に限定した治療法である(grade B)。
2. 経動脈的血栓溶解療法はFDAが認めておらず、rt-pro UKは臨床的に用いることはできないので、rt-PAを症例報告で支持されるようなコンセンサスに基づいて外挿する。
3. 治療は脳血管造影と脳血管内治療に熟達した脳卒中センターで行なう必要がある。
4. 重要なこととして、経静脈的なrt-PAの適応がある患者に経動脈的な血栓溶解療法を行うべきではない。

表⑤ 日本における抗凝固療法のガイドライン
(脳卒中治療ガイドライン2004¹⁾より引用)

1. 発症48時間以内の脳梗塞ではヘパリンを使用することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
2. 脳梗塞急性期に低分子ヘパリン(保険適応外)、ヘパリノイド(保険適応外)は使用することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
3. 発症48時間以内で病変最大径が1.5cmを超すような脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)には、選択的トロンピン阻害薬のアルガトロバンが推奨される(グレードB)。

表⑥ 米国における抗凝固療法のガイドライン
(American Stroke Association, 2003³⁾より引用)

1. 急性虚血性脳卒中患者に神経学的転帰の改善や早期の再発予防を目的とした緊急の抗凝固療法は推奨できない(grade A)。
2. 特定のサブグループ(アテローム血栓性脳梗塞、塞栓症再発の高リスク患者など)に早期抗凝固療法が有効であるかいはさらに研究が必要である。
3. 早期抗凝固療法は中等症から重症の患者には重篤な頭蓋内出血の危険性が高いので推奨できない(grade A)。
4. rt-PAの静脈内投与後24時間以内に抗凝固療法を開始すべきではない(grade A)。 経静脈的な抗凝固薬は画像検査で頭蓋内出血が否定されるまでは処方すべきではない。
5. 抗凝固のレベルは厳密にモニターすべきであり、治療域をはずれた場合は用量を調節すべきである。

中治療ガイドラインでは「有害である」というエビデンスのあるもののみをグレードDとしており、「有効ではない」というエビデンスはグレードCの推奨レベルに相当するという解釈であり、しかも「おこなうことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない(グレードC1)」という評価は、一部の症例には有効性が期待できるかもしれないという肯定的なニュアンスを含んでいる。

ASAのガイドラインでも、その点は含みを残しており、「特定のサブグループ(アテローム血栓性脳梗塞、塞栓症再発の高リスク患者など)に早期抗凝固療法が有効であるか否かはさらに研究が必要である。」と述べている(表⑥)³⁾。脳梗塞急性期の抗凝固療法については海外でも意見が一致しておらず、論争がつづいている⁷⁾。アテローム血栓性脳梗塞、塞栓症再発の高リスク患者の他にも、進行性脳卒中、脳底動脈血栓症などの椎骨脳底動脈系脳梗塞、抗リン脂質抗体症候群に伴った脳梗塞、動脈解離による脳梗塞、大動脈弓粥腫由来の脳梗塞などのサブグループは、エビデンスがないものの抗凝固療法の適応となる病態と考えられてきた⁸⁾ことから、今後これらのサブグループにおける抗凝固療法の大規模なRCTによる検討が望まれる。

さらに、ASAのガイドラインでは中等症から重症の脳

梗塞には抗凝固療法が推奨できないことや、抗凝固療法は活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)で厳密にコントロールすることを推奨している。これらの記載は脳卒中治療ガイドラインにはみられない。

発症後48時間以内の脳梗塞に対するヘパリンの有効性と安全性を検討したInternational Stroke Trial (IST)⁹⁾によれば、Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) 分類によるtotal anterior circulation infarction(全前循環梗塞)、すなわち大脳半球性大梗塞ではヘパリン療法をおこなうと6ヵ月後のアウトカム不良例がかえって増加してしまう傾向が認められた。これは、このような梗塞例は塞栓症が多いため出血性梗塞を生じた場合、ヘパリン療法により血腫を増大させてしまうためと考えられ、このような事態を避けるためASAのガイドラインでは、中等症から重症の脳梗塞には抗凝固療法が推奨できないことが明記されたように思われる。

ISTではAPTTの測定試薬や測定法が各国間で統一されていないことを理由にヘパリン療法はAPTTによる調節なしに固定した用量が用いられた。ISTの結果が発表された当初から、このことがヘパリンの有効性と安全性の成績に影響を及ぼした可能性が指摘されていた。一方、米国ではヘパリン療法をおこなうからにはAPTTによる

titrationをおこなって有効で安全な治療域に用量を調節すべきであるという考えが根強いことがASAのガイドラインにも反映されているように思われる⁶⁾。

脳卒中治療ガイドラインでは発症後48時間以内の脳梗塞にアルガトロバンが推奨されている。しかし、アルガトロバンのエビデンスは日本でおこなわれた1件のRCT¹⁰⁾しかないで、ASAのガイドラインでは当然推奨されていない。また、脳卒中治療ガイドラインでも、この事実を考慮して推奨レベルをグレードBに下げている。アルガトロバンはトロンピンを分子標的とする薬剤であり、間接的な抗トロンピン薬であるヘパリンよりも安全性が高いと考えられるが、これをエビデンスとして証明するには今後ヘパリンとの安全性を比較するRCTが必要であろう。

米国でも最近、発症後12時間以内の脳梗塞患者を対象としてアルガトロバンの安全性と有効性を検討するパイロットスタディがおこなわれ、その結果が昨年AHA主催の国際脳卒中会議で発表された。このRCTでは2用量のアルガトロバンをプラセボと比較したが、アルガトロバンの投与方法がわが国と異なっており、bolusの静注に引きつづいて5日間の持続点滴静注をおこない、しかも投与量はAPTTで調節するという方法がおこなわれたが、3群間で症候性頭蓋内出血の頻度は有意差がなく、3ヵ月後のアウトカムにも有意差がなかったという結果であった。しかし、症例数が少ないので、このRCTだけで結論を下すことはできない。いずれにせよ、このようなアルガトロバンの投与方法はわが国でおこなわれている方法よりも薬理的には合理的なように思われる。今後、規模を拡大して第3相試験に進むかどうかは検討中とのことである。

◆ 4. 抗血小板療法

脳卒中治療ガイドラインでは、発症後5日以内の脳血栓症にオザグレルを推奨している(表7)¹⁾が、エビデンスとしてはアルガトロバンと同様にわが国でおこなわれた1件のRCT¹¹⁾しかない。当然ながらASAのガイドラインではオザグレルは推奨されていない(表8)³⁾。また、アルガトロバンと同じく、この点を考慮して脳卒中治療ガイドラインでも推奨のレベルをグレードBに下げている(表7)¹⁾。

脳梗塞急性期治療の有効性については、海外では

FDAをはじめとして長期(たとえば3ヵ月後)のアウトカム評価がコンセンサスとなっているが、オザグレルの第3相試験では1ヵ月までしか追跡しておらず、長期のアウトカムに及ぼす効果は不明である。また、Cochrane Stroke Groupでは治療期間中の早期再発と症候性頭蓋内出血を共通の指標としてメタアナリシスの解析項目としているが、オザグレルの第3相試験では症例数が少ないせいか、いずれのイベントもオザグレル投与群にもプラセボ投与群にも発生していなかったため解析ができなかった¹²⁾。

脳卒中治療ガイドラインとASAのガイドラインで共通して推奨しているのは発症後48時間以内の脳梗塞に対する160~300mgのアスピリンであり、推奨レベルも最も強いグレードAで一致している。その根拠となったのは発症後48時間以内の脳梗塞2万例を対象としたIST⁹⁾とChinese Acute Stroke Trial (CAST)¹³⁾というきわめて大規模な2件のRCTである。アスピリンの投与量については、ISTで300mg、CASTで160mgが用いられていたため、160~300mgが推奨されることとなった。

このアスピリンの用量は長期の血管イベント予防のために推奨されている75~150mgよりも多いが、これは急性血栓症には急性冠症候群のように、ただちにトロンボキサンA₂の合成を阻害するためにloading doseのアスピリンを投与すべきであるという薬理的根拠にも合致している。ガイドラインには示されていないが、欧米では第一日目に、このようなloading doseを投与したら、第2日目からは75~150mgの低用量に切り替えてしまう方法が一般的なようである。

しかしながら、アスピリンは長期のアウトカムを改善する効果があるといっても、英語でmodestと表現されているように、ごくわずかな効果しか期待できない。これに対して、オザグレルはアスピリンジレンマを解消するために開発されたトロンボキサンA₂合成酵素阻害薬であり、薬理的にはアスピリンより一歩進んだ薬剤である。しかしながら、アスピリンとの比較試験がおこなわれていないため、アスピリンとの優劣は不明である。今後、アスピリンとの優劣やアスピリンとの併用効果を検討するRCTが望まれる。

表⑦ 日本における抗血小板療法のガイドライン
(脳卒中治療ガイドライン2004¹⁾より引用)

1. オザグレルナトリウム160mg/日の点滴投与は、急性期(発症5日以内)の脳血栓症(心原性脳塞栓症を除く脳梗塞)患者の治療法として推奨される(グレードB)。
2. アスピリン160~300mg/日の経口投与は、発症早期(48時間以内)の脳梗塞患者の治療法として推奨される(グレードA)。

表⑧ 米国における抗血小板療法のガイドライン
(American Stroke Association, 2003³⁾より引用)

1. 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(grade A)。
2. 血栓溶解薬使用後24時間以内に後療法としてアスピリンを投与することは推奨できない(grade A)。
3. アスピリンは他の急性期治療、特にrt-PAの経静脈投与の代用療法として用いるべきではない(Grade A)。
4. 他の血小板凝集抑制薬の急性期投与は推奨できない(Grade C)。

図 図

- 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, 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, 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信編, 協和企画, 東京, 2004
- 2) Adams HP Jr *et al* : Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke : a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 90 : 1588-1601, 1994
- 3) Adams HP Jr *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
- 4) Furlan AJ *et al* : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study : A randomized controlled trial. *JAMA* 282 : 2003-2011, 1999
- 5) Latchaw RE *et al* : Guidelines and recommendation for perfusion imaging in cerebral ischemia. A scientific statement for healthcare professionals by the Writing Group on Perfusion Imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke* 34 : 1084-1104, 2003
- 6) Coull BM *et al* : Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a Division of the American Heart Association). *Stroke* 33 : 1934-1942, 2002
- 7) Donnan GA *et al* : Controversies in Stroke. *Stroke* 34 : 230-231, 2003

- 8) 内山真一郎：虚血性脳血管障害の抗凝固療法. 神経疾患—State of Arts. 医学のあゆみ(別冊), 中村重信編, 医歯薬出版, 東京, 1999, pp. 354-357
- 9) International Stroke Trial Collaborative Group : The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349 : 1569-1581, 1997
- 10) 田崎義昭ほか：脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬MD-805の臨床的有用性. プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ161 : 887-907, 1992
- 11) 大友英一ほか：脳血栓症急性期におけるOKY-046の臨床的有用性. 臨床医薬7 : 353-388, 1991
- 12) Cochrane Stroke Group (Gubits G, Counsell C, Sandercock P) : Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (review). The Cochrane database of systematic reviews. In Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2002
- 13) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group : Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349 : 1641-1649, 1997

うちやま・しんいちろう

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教授
1949年, 埼玉県生まれ。
1974年, 北海道大学医学部卒業。1981~1983年, 米国Mayo Clinic 血栓症研究室留学。1987年, 東京女子医科大学神経内科講師。1995年, 同助教授。2001年より現職。専門は, 脳卒中, 血栓止血学, 臨床神経学。研究テーマは, 虚血性脳卒中の血栓形成と抗血栓療法。

Treatment

特集

頸動脈病変に対する内科的治療： 抗血小板薬とスタチン

東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科 教授

内山真一郎

Uchiyama Shinichiro

はじめに

■ ■ ■

従来、日本人には少ないとされていた頸動脈病変が食生活の欧米化による生活習慣病の増加に伴って増加している。頸動脈病変は全身の動脈硬化の指標であるとともに、脳梗塞や一過性脳虚血発作（TIA）の直接的な原因となる。抗血小板薬やスタチンには脳梗塞やTIAの予防効果があることが、これまでに行われた大規模臨床試験やそれらをメタアナリシスにより解析した成績により示されている。これらの薬剤による、このような虚血性脳血管障害の予防効果には頸動脈病変に形成された血小板血栓や頸動脈病変の進展に及ぼす、これらの薬剤の効果が大きく関与していると考えられる。

本稿では、頸動脈病変に及ぼす抗血小板薬とス

タチンの効果について、これまでに得られたエビデンスと、それらに基づいて推奨されているガイドラインを紹介して概説する。

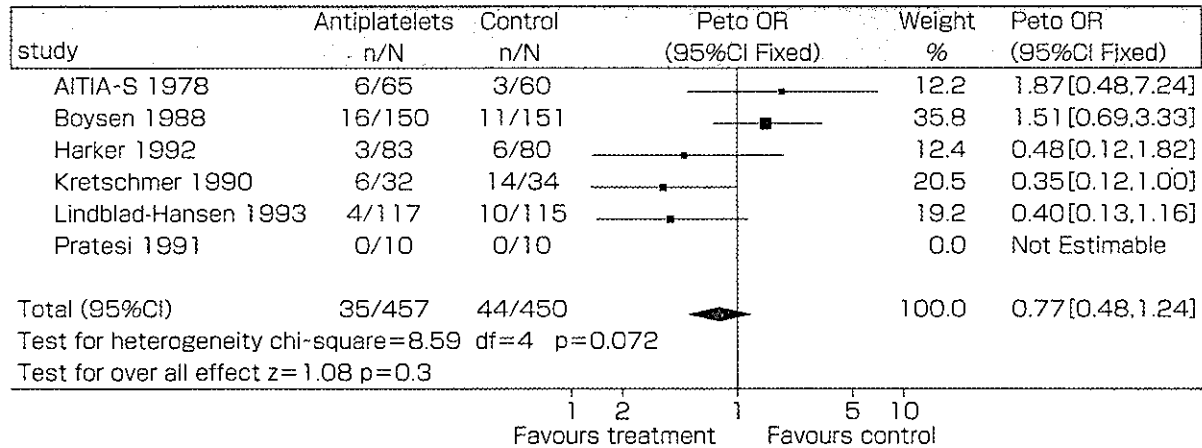
抗血小板薬

■ ■ ■

1. 頸動脈狭窄患者における抗血小板薬の脳卒中予防効果

意外な印象を受けるかもしれないが、実は無症候性頸動脈狭窄に対する抗血小板薬の有効性に関しては十分なエビデンスがない。Antithrombotic Trialists' Collaboration¹⁾も無症候性頸動脈狭窄患者に関しては無作為化比較試験（RCT）がほとんど行われていないため、メタアナリシスの対象となるデータベースが不十分であり、まだ解析が行ない得ていない。

A : Outcome event 'death(all causes)'



B : Outcome event 'stroke(any)'

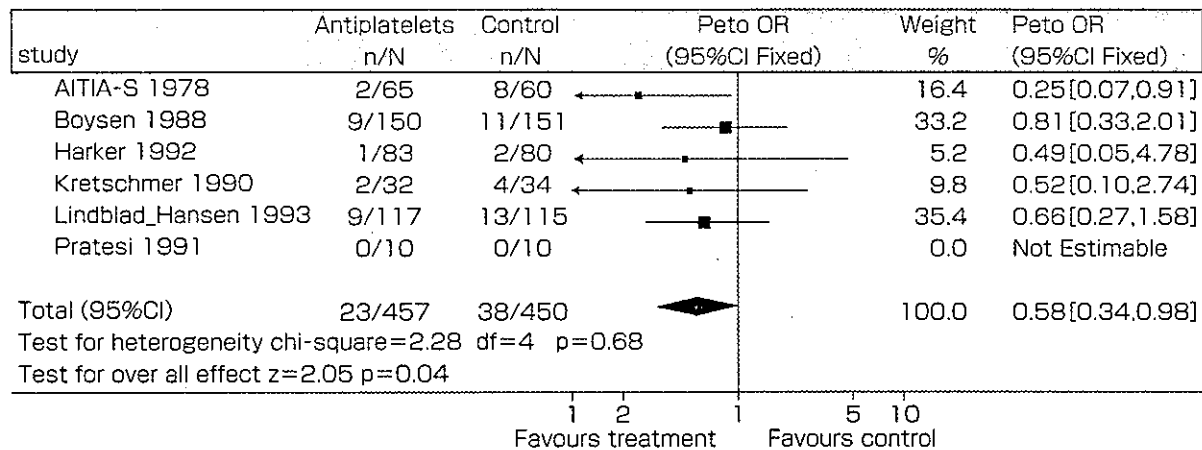


図1 頸動脈内膜切除術後の死亡と脳卒中の抗血小板薬投与群と対照群の比較
(Cochrane Library, Issue3, 2003, Oxford : Update Software)

無症候性頸動脈狭窄患者において頸動脈内膜剥離術（CEA）の有効性を検討した RCT（Asymptomatic Carotid Ather-osclerosis Study；ACAS）²⁾ では、60%以上の狭窄例は狭窄と同側の TIA や脳卒中が CEA 群で内科療法群より有意に減少したが、全脳卒中と死亡は CEA 群と内科療法群で差がなかったという結果が示されている。ACAS では CEA 群においても内科療法群においても抗血小板薬としてアスピリンが投与されていた。CEA によって頸動脈病変に由来する

TIA や脳卒中は予防できたが、頸動脈病変に由来しない TIA や脳卒中および致死的な血管イベントは CEA によっては予防できず、両群に投与されていたアスピリンはこれらのイベントに予防効果があったため、このような成績がもたらされたと考えられる。

さまざまな程度の症候性または無症候性の頸動脈狭窄に対して CEA を施行した患者において抗血小板薬投与群と対照群を比較した RCT をメタアナリシスにより解析した Cochrane Stroke