

表1 虚血性脳血管障害患者の病型別再発予防対策<sup>(米国心臓協会脳卒中評議会, 1999)<sup>7)</sup></sup>

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*
50~69%狭窄	危険因子によっては頸動脈内膜摘除術 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 NVAf 左室血栓, AMI 人工弁置換 可能な塞栓源	抗凝血薬 INR2~3(目標2.5) INR2~3(目標2.5) INR3~4(目標3.5) 抗血小板薬*(抗凝固薬は検討中)
他の病型 ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む	抗血小板薬*(抗凝固薬は検討中)

\*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

Groupの成績によれば、治療期間が30日以上であり、観察期間が3カ月以上あったRCTは6件あり、907例が同定されたが、死亡は、抗血小板薬投与群と対照群の間に有意差はなかったが、脳卒中は、抗血小板薬投与群で対照群より有意に少なかった(図1)<sup>3)</sup>。一方、出血合併症に関しては、イベント数が少ないので断定的なことはいえないが、頭蓋内出血も頭蓋外大出血も両群間で有意差がなかった。したがって、この成績は、CEA後の患者に抗血小板薬を投与することの正当性を示しているが、抗血小板薬の投与量や種類はさまざまだったので、特定の用量や種類を推奨する根拠は示していない。また、症例数とイベント数の集積がまだ十分ではないため、抗血小板薬の有効性と安全性における症候性頸動脈狭窄と無症候性頸動脈狭窄の相違や頸動脈狭窄率の程度による差異については不明である。

## 2. 頸動脈狭窄患者における抗血小板療法のガイドライン

海外のガイドライン<sup>4)</sup>では無症候性頸動脈狭窄患者では60%以上の狭窄にはCEAの適応を考慮するとされているが、最良の内科療法としてアスピリンなどの抗血小板薬を投与することは前提条件として記載されており、日本の脳ドックのガイドライン<sup>5)</sup>や脳卒中治療ガイドライン(表1)<sup>6)</sup>でも同様に記載された。また、70%以上の症候性頸動脈狭窄患者にはCEAの適応があるとされているが、CEAを行うにしても行わないにしても頸動脈狭窄患者ではすべての症例に抗血小板療法の適応があるとされている(表2)<sup>7)</sup>。

このようなコンセンサスは、TIAの大多数は頸動脈の粥腫斑由来の血小板微小塞栓なので、頸動脈由来のTIAやアテローム血栓性脳梗塞の予防には抗血小板薬が有効なはずであるという病態生理学的概念の影響も大きいように思われる<sup>8,9)</sup>。

表2<sup>10)</sup> 無症候性頸動脈狭窄患者における脳卒中予防のガイドライン(脳卒中治療ガイドライン<sup>10)</sup>, 2004)

**推奨**  
 高度(60%以上)の無症候性頸動脈狭窄には抗血小板療法をはじめとする最善の内科療法に加え、手術および周術期管理に熟達した施設では頸動脈内膜剥離術(CEA)が推奨される(グレードA)。

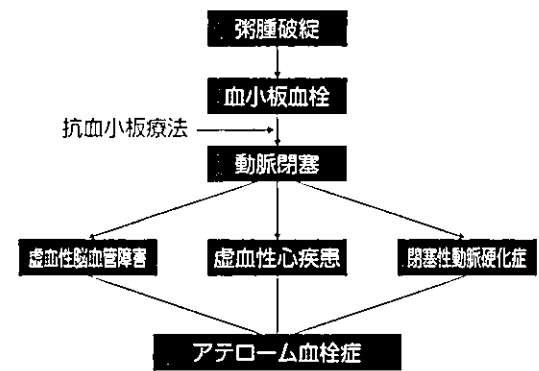


図2 アテローム血栓症と抗血小板療法のコンセプト

いうまでもなく、抗血小板療法は全身に作用する治療法なので、CEAのような局所的治療法と異なり、頸動脈病変に起因する脳卒中の予防のみならず、全身の動脈病変に起因する血管イベントを予防する効果が期待できる。すなわち、虚血性脳血管障害、虚血性心疾患、末梢動脈疾患は粥腫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機序を共有する血小板依存性疾患病態(platelet-dependent disease state)であり、アテローム血栓症(atherothrombosis)と総称され、抗血小板療法の適応となる病態であると解釈されている。したがって、頸動脈病変を有する患者に例え脳卒中やTIAを予防するため抗血小板薬を投与するとしても、同時に虚血性心疾患や末梢動脈疾患の発症も予防する効果が期待できるといえる(図2)。

### 3. 頸動脈狭窄患者における抗血小板薬の併用療法

—昨年著者らが行った抗血栓療法に関する全国実態調査によれば、CEAや頸動脈ステント後の抗血小板療法としてはアスピリンとチクロピジンの併用療法が多く行われていた<sup>10)</sup>。この併用療法はアスピリンのシクロオキシゲナーゼ阻害作用とチクロピジンのADP受容体阻害作用が同時に発揮されるので強力な抗血小板療法となる<sup>11, 12)</sup>。このような併用療法は急性冠症候群の血管内治療において行われたRCTにより有効性が証明されており<sup>13)</sup>、急性冠症候群の血管内治療後の患者では標準的な治療法としてコンセンサスが形成されているが、頸動脈狭窄患者に対する血管内治療後の抗血小板療法としては脳卒中をエンドポイントとしたRCTが行われておらず、エビデンスがない。

最近、CEA施行患者にクロピドグレルとアスピリンの併用療法を行ったところ、脳塞栓症の減少に効果があったという少数例ながらRCTの成績が報告された<sup>14)</sup>。CEA後には2~3%に血栓塞栓性脳卒中が生じるといわれているが、この研究では150mgのアスピリンを投与している100例のCEA患者を無作為化し、手術前夜に46例にはクロピドグレル、54例にはプラセボを投与したところ、プラセボ群と比較しクロピドグレル群ではフローサイトメトリーにより測定したADP惹起血小板フィブリノゲン結合率が有意に低下

## 特集

頸動脈を診る —検査・治療のすべて—

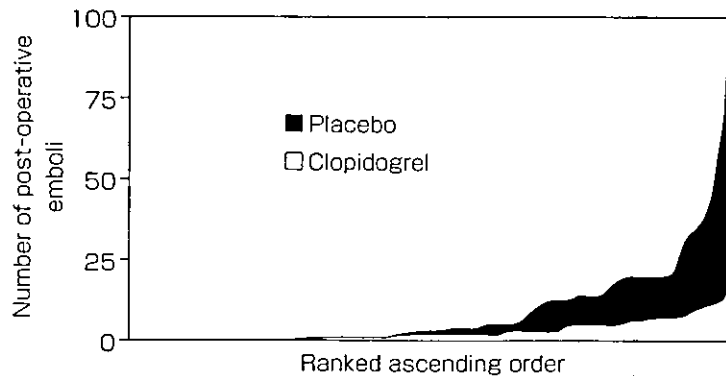


図3 頸動脈内膜切除術後3時間のアスピリン(150mg)+プラセボ群とアスピリン(150mg)+クロピドグレル(75mg)群の微小塞栓数<sup>14)</sup>

し、経頭蓋ドプラによりモニターした術後3時間の微小塞栓信号が20個以上の患者の相対リスクは10倍減少した(図3)が、血流再開から皮膚閉鎖までの時間(止血の指標)は有意に増加したという。

しかし、冠動脈疾患患者と脳血管障害患者では抗血栓薬による出血のリスクが異なることを念頭に置く必要がある。実際、動脈硬化の危険因子を有する軽症脳梗塞とTIAを対象としてチクロピジンと同じチエノピリジンであるクロピドグレルの併用療法をクロピドグレル単独療法と比較したManagement of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH)の成績が最近発表されたが、虚血性イベントは併用療法と単独療法で差がなく、出血合併症は併用療法で有意に多かったという成績が示された。このような併用療法のリスクを念頭に置いたうえで慎重に適応を判断する必要がある。

現在、アテローム血栓症(虚血性脳血管障害、虚血性心疾患、末梢動脈疾患)とそれらの危険因子を有する患者15,200例を対象としてアスピリンとクロピドグレルまたはプラセボを18~42カ月間投与して血管イベントの発症を調査する

Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA)というメガトライアルが進行中であり、危険因子の1つとして無症候性頸動脈患者が含まれているので、この大規模臨床試験が終了し、そのサブ解析の結果が待たれるところである。

#### 4. 頸動脈狭窄患者の血管内治療における糖蛋白Ⅱb/Ⅲa阻害薬

最近海外では頸動脈の血管形成術やステント留置例における糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa阻害薬の静脈投与が試みられるようになった<sup>15, 16)</sup>。初期のデータを見る限り、これらの血管内インターベンションに伴う脳虚血イベントの病態生理に基づく、低用量のヘパリンとGPⅡb/Ⅲa阻害薬の併用は正当化されるように思われるが、大規模なRCTのエビデンスがない現時点では慎重に見守る必要がある。前途したように、心臓と脳では出血のリスクが異なることは、これまでに行われた多くの大規模臨床試験が教えている。特に、血管内治療後の過灌流症候群(hyper-perfusion syndrome)による重篤な脳出血に及ぼす影響は重要な検討課題であろう。

表3 ロバスタチン投与群とワルファリン投与群のIMT進行度の比較<sup>17)</sup>

Outcome Measure	L placebo +W placebo	L active +W placebo	L active +W active
Mean maximum	0.006±0.003	-0.009±0.003 (p=.001)*	-0.003±0.003 (p=.06)
Single maximum	0.000±0.011	-0.036±0.011 (p=.12)*	-0.023±0.011 (p=.34)

L indicates lovastatin; W, warfarin. Values are in mm/y, mean±SEM.

\*Difference from double placebo based on Bonferroni-adjusted ANCOVA with clinical center and baseline value as covariates. Significant differences (p<.05) in boldface type.

## スタチン

■ ■ ■

スタチン (HMGCoA還元酵素阻害薬) は主に冠動脈疾患患者を対象とした大規模なRCTのサブ解析やそれらのメタアナリシスにより脳卒中予防効果のあることが注目されているが、頸動脈狭窄患者における脳卒中予防効果が確立されているとは言い難い。一方、スタチンによる頸動脈病変の進展阻止効果や退縮効果についてはかなり多くの報告がみられる。

### 1. 各種スタチンの頸動脈病変に及ぼす効果

Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS)<sup>17)</sup> では、Bモード超音波検査と60～90パーセントのLDLコレステロールにより定義された早期頸動脈硬化症919例において、ロバスタチン(20～40mg/日)の投与によりLDLコレステロールが6カ月で156.6mg/dLから113.1mg/dLに28%低下したが、両側頸動脈12壁の平均IMT<sub>max</sub>は3年間で有意に減少した(表3)。また、この研究では主要な心血管イベント(致死冠動脈疾患、非致死冠動脈疾患、脳卒中)の発症もロバスタチン投与群でプラセボ投与群より有意に少なかったという結果が示された(5例対14例, p=0.04)。

血清コレステロール値が155～310mg/dLの男性885例を対象として、プラバスタチンの効果を検討したRegression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS)<sup>18)</sup>では、255例に頸動脈の超音波検査を施行しており、オフライン画像解析プロトコールに従ってプラバスタチン(40mg/日)またはプラセボの投与前後で6カ月ごとに16区域の頸動脈壁をBモードスキャンにより評価したところ、観察期間中総コレステロールが20%、LDLコレステロールが29%低下したが、プラバスタチンのIMTに及ぼす治療効果は有意であったものの、プラセボとの差は有意ではなかった(表4)。

無症候性の頸動脈プラークを有する793例を対象として、フルバスタチン(40mg/日)の効果を検討したRCT( $\beta$ -blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study; BCAPS)<sup>19)</sup>では、36カ月後の頸動脈球の最大内膜中膜複合体厚(IMT<sub>max</sub>)が有意に減少(-0.009mm/年, 95%信頼区間-0.015～-0.003; p=0.002)したことを報告している。

### 2. 二種のスタチンの頸動脈病変に及ぼす効果の比較

30～70歳のヘテロ接合体家族性高コレステロール血症325例を対象として、アトルバスタチン

# 特集

頸動脈を診る -検査・治療のすべて-

表4 冠動脈・頸動脈・大腿動脈の定量的測定結果の推移<sup>10)2)</sup>

	Placebo	Placebo	Placebo
Coronary*			
Baseline (SD)	2.80 (0.46)	2.82 (0.48)	0.46
Follow-up (SD)	2.73 (0.44)	2.72 (0.45)	0.76
Change (SD)	-0.06 (0.19)	-0.10 (0.21)	0.019
Carotid †			
Baseline (SD)	0.82 (0.02)	0.82 (0.02)	0.94
Follow-up (SD)	0.80 (0.02)	0.79 (0.02)	0.14
Change (SD)	-0.02 (0.01)	-0.03 (0.01)	0.19
Femoral ‡			
Baseline (SD)	1.05 (0.04)	0.99 (0.05)	0.36
Follow-up (SD)	0.99 (0.04)	1.12 (0.04)	0.02
Change (SD)	-0.06 (0.05)	0.13 (0.05)	0.004

\*Mean segment diameter (units=millimeters).  
 †Mean far-wall intimal-medial thickness of common carotid artery (left and right) (units=millimeters).  
 ‡Mean far-wall intimal-medial thickness of common femoral artery (units=millimeters).

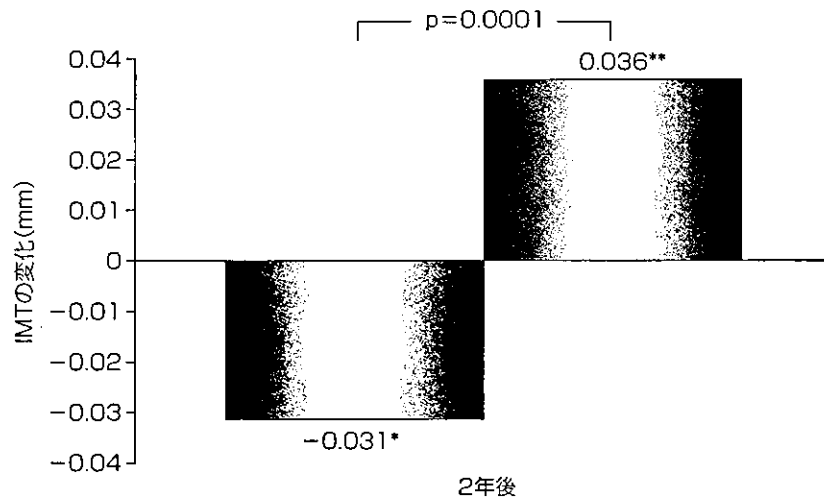


図4 頸動脈IMTの平均変化値<sup>20)</sup>

アトルバスタチン群 (陰イオン交換樹脂併用例: 4例/160例) \*p=0.0017vsベースライン  

 シンバスタチン群 (陰イオン交換樹脂併用例: 25例/165例) \*\*p=0.0005vsベースライン

とシンバスタチンの頸動脈に及ぼす効果を検討したRCT (Atherosclerosis Progression in Familial Hypercholesterolemia; ASAP)<sup>20)</sup>では、各10mmの内膜中膜の3部位(総頸動脈遠位部、頸動脈分岐部、内頸動脈近位部)をスキャンし、画像を半自動ソフトウェアプログラムを用いて解析

しており、2年後にLDLコレステロールはアトルバスタチン群で50.5%、シンバスタチン群で41.2%低下したが、平均IMTはアトルバスタチン群で有意に減少したのに対し、シンバスタチン群では有意に増加した(図4)。

米国コレステロール教育プログラム(NCEP-

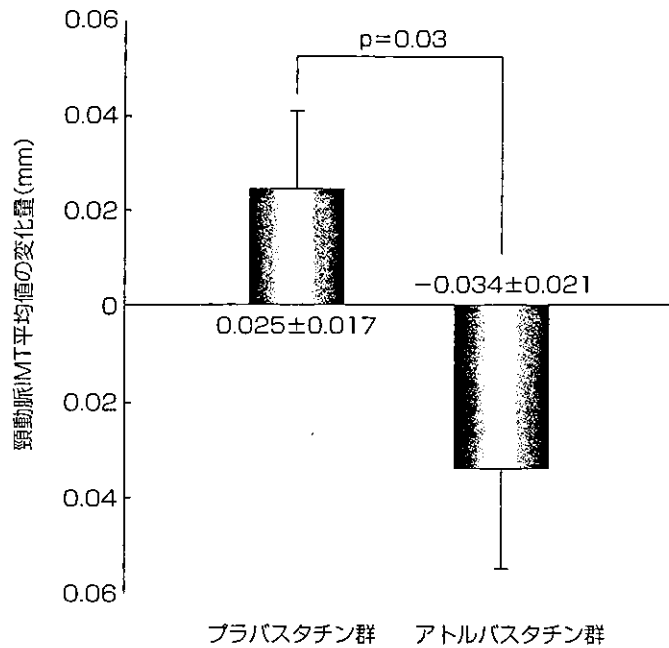


図5 プラバスタチン群およびアトルバスタチン群の投与12ヵ月後の頸動脈IMT平均値の変化量<sup>21)</sup>

p=0.03(プラバスタチン群vsアトルバスタチン群)  
数値は平均値±SD.

II) の脂質低下療法の基準に合致した高コレステロール血症 161 例を対象として、頸動脈内中膜肥厚に及ぼすアトルバスタチンとシンバスタチンの効果を比較した RCT (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol ; ARBITER)<sup>21)</sup> では、12 カ月後に LDL コレステロールはアトルバスタチン投与群では NCEP が推奨する 100mg / dL 未満への低下 (148mg / dL から 76mg / dL への低下) が達成され、シンバスタチン投与群では中等度の低下 (155mg / dL から 110mg / dL への低下) がもたらされたが、両側総頸動脈遠位部の遠位壁 (far wall) の B モード超音波画像をオフラインで解析して得られた平均 IMT はアトルバスタチン群では減少 (-0.034mm) したのに対し、シンバスタチン群では不変であり、両群間の変化量には有

意差が認められた (図 5)。

### 3. スタチンの血栓形成に及ぼす効果

スタチンはプラークの安定化作用があることはよく知られているが、プラークの血栓形成能 (thrombogenesis) に関しては報告されていなかった。ATROCAP 研究<sup>22)</sup> では 2 段階の CEA を施行した両側頸動脈狭窄患者 59 例を無作為割付し、アトルバスタチン (20mg / 日) かプラセボを投与し、治療前後の CEA 標本について免疫組織化学的分析を行ったところ、組織因子 (TF) 抗原量と組織因子経路阻害因子 (TFPI) 抗原量の平均値は、プラセボ投与群では 1 回目の CEA より 2 回目の CEA で有意に高値であったが、アトルバスタチン投与群では TF 抗原量、TFPI 抗原量、TF 活性がプラセボ群より有意に低値であったという結果が示された (図 6)。

## 特集

頸動脈を診る —検査・治療のすべて—

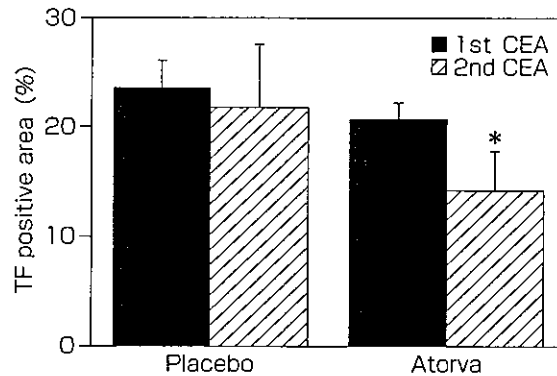


図6 1回目と2回目の内膜切除術標本における組織因子陽性面積

## おわりに

■ ■ ■

頸動脈病変は脳梗塞やTIAの原因として重要であり、全身の動脈硬化の指標としても注目されている。脳梗塞やTIAの予防には抗血小板療法の有効性が証明されており、アテローム血栓性脳梗塞やTIAでは頸動脈のプラーク破綻を契機に形成される血小板血栓が塞栓源となって発症する症例が多いと考えられるが、抗血小板薬はプラーク上の血小板血栓の形成を抑制して脳卒中予防効果を発揮している信じられている。しかしながら、実際には無症候性の頸動脈狭窄患者において抗血小板療法の脳卒中予防効果が明確に証明されているわけではない。

また、スタチンには脳卒中予防効果のあること

が注目されているが、この効果にはスタチンによる頸動脈プラークの進展阻止効果や退縮効果、さらにはプラークの安定化作用や抗血栓作用などが関与していると考えられる。しかしながら、スタチンもまた頸動脈狭窄患者における脳卒中予防効果が証明されているわけではない。

症候性頸動脈狭窄患者に関しては、頸動脈狭窄の程度のいかにかわらず抗血小板療法の脳卒中予防効果が確立されているが、スタチンに関しては症候性、無症候性を問わず脳卒中予防効果は証明されていないので、今後は無症候性頸動脈狭窄患者を対象とした抗血小板薬や症候性・無症候性頸動脈狭窄患者を対象としたスタチンの脳卒中予防効果を検討する大規模なRCTを行う必要があるように思われる。

### 参考文献

- 1) 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, 2002, 71-96.
- 2) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 273, 1995, 750-3.
- 3) Engelter, S. et al. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Stroke.* 35, 2004, 1227-8.
- 4) Gorelick, PB. et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA.* 281, 1999, 1112-20.
- 5) 脳ドックの新ガイドライン作成委員会: 脳ドックのガイドライン. 日本脳ドック学会 (URL: <http://www.snh.or.jp/jsbd>). 2003.
- 6) 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. 篠原幸人ほか編, 東京, 協和企画, 2004.
- 7) Wolf, PA. et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare

## 特集

### 頸動脈を診る —検査・治療のすべて—

- professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 30, 1999, 1991-4.
- 8) Mohr, JP. et al. Internal carotid artery disease. *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, ed. By Barnett, HJM. et al. Churchill Livingstone, New York, 1992, 285-336.
  - 9) 内山真一郎. 一過性脳虚血, 脳血管障害. *カレント内科* No.8. 中村重信 編. 東京, 金原出版, 1998, 98-109.
  - 10) 内山真一郎 ほか. 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・抗血栓療法研究班. *血栓止血誌*. 14, 458 (抄録), 2003.
  - 11) Uchiyama, S. et al. Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke*. 20, 1989, 1643-7.
  - 12) Yamazaki, M. et al. Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res*. 104, 2001, 197-205.
  - 13) Leon, MB. et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*. 339, 1998, 1665-71.
  - 14) Payne, DA. et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation*. 109, 2004, 1476-81.
  - 15) Arab, D. et al. Use of intravenous abciximab as adjunctive therapy for carotid angioplasty and stent placement. *Internat J Cardiovasc Intervent*. 1, 2003, 61-6.
  - 16) Qureshi, AI. et al. Safety of high-dose intravenous eptifibatid as an adjunct to internal carotid artery angioplasty and stent placement : a prospective registry. *Neurosurgery*. 54, 2004, 307-17.
  - 17) Furberg, CD. et al for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group : Effects of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation*. 90, 1994, 1679-87.
  - 18) de Groot, E. et al. Effects of pravastatin on progression and regression of coronary atherosclerosis and vessel wall changes in carotid and femoral arteries : a report from the Regression Growth Evaluation Statin Study. *Am J Cardiol*. 76, 1995, 40C-6C.
  - 19) Hedblad, B. et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness. Main results from the  $\beta$ -Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 103, 2001, 1721-6.
  - 20) Smilde, TJ. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis in familial hypercholesterolaemia (ASAP) : a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 357, 2001, 577-81.
  - 21) Taylor, AJ. et al. ARBITER : Arterial Biology for the investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol. A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 106, 2002, 2055-60.
  - 22) Cortellaro, M. et al. Atrovastatin and thrombogenesis of the carotid atherosclerosis plaque : the ATROCAP Study. *Thromb Haemost*. 88, 2002, 41-7.



# 抗血栓療法による再発予防のエビデンス

東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 内山真一郎

## KEY WORDS

- 脳梗塞
- 抗血小板療法
- 抗凝固療法
- ガイドライン

Evidence of Secondary Prevention with Antithrombotic Therapy.  
Shinichiro Uchiyama (教授)

## はじめに

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、抗血栓療法は最も本質的な治療法であるといえる。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、抗血栓療法の適応や種類は個別に考える必要がある。脳卒中合同ガイドライン委員会<sup>1)</sup>や日本循環器学会の抗血栓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、筆者は両方のガイドライン委員会の委員の1人として関与している。本稿では、このような背景を踏まえ、脳梗塞やTIAにおける再発予防のための抗血栓療法の適応と効果について、証拠に基づく医療(EBM)の観点から述べてみたい。

## I. 非心原性脳梗塞

### 1. 単独療法

筆者も共同研究者である Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) は、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患者における抗血小板療法の有効性が再確認された<sup>2)</sup>。抗血小板薬別の解析では、アスピリンが23%、チクロピジンが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)<sup>3)</sup>。

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カーブ現象がみられ、75~150mgが最も効果が大きく、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)<sup>3)</sup>。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。

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)<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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

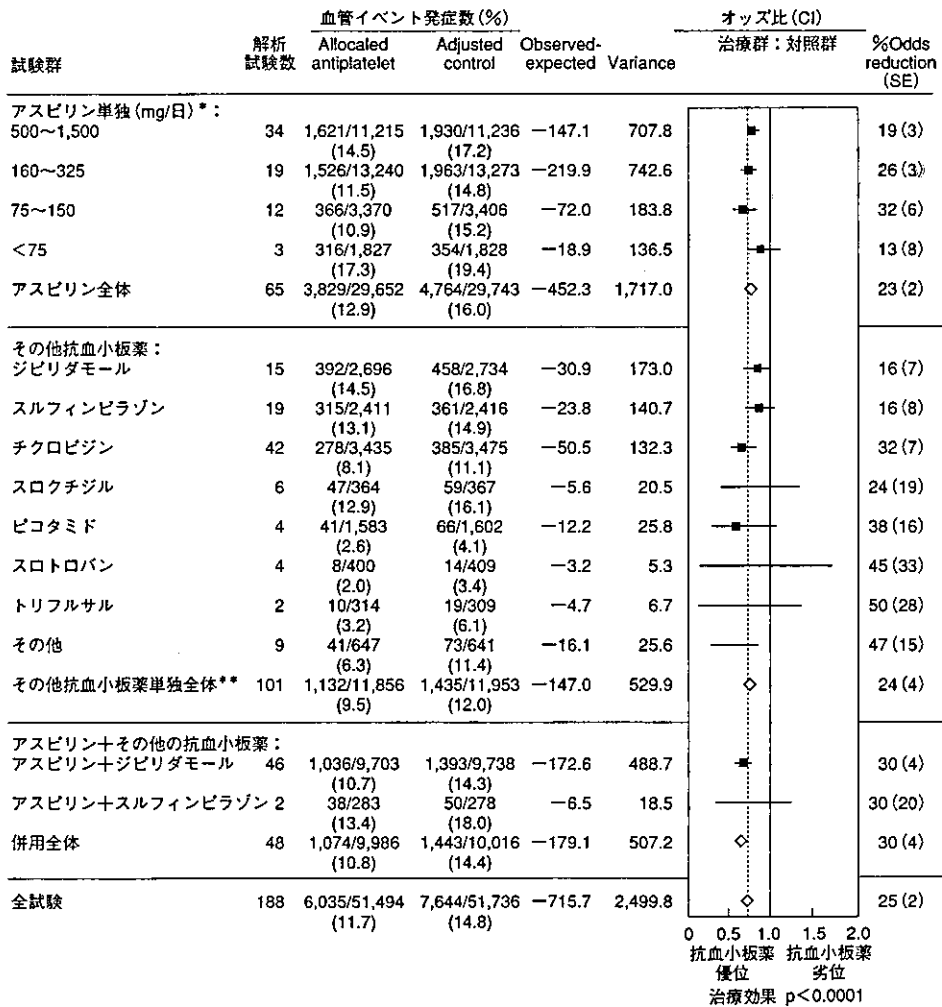


図1. Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス<sup>2)</sup>  
 高リスク患者(急性期脳卒中患者を除く)における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の間接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。  
 \* : いくつかの試験は1つ以上の比較に貢献している。  
 \*\* : インドプフェン, フルルピプロフェン, GR32191B, ダゾキシベン, トラビジールを含む。  
 各試験群の対照群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と99%信頼区間(水平線)を示す。各比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

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<sup>4)</sup>。

筆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<sup>5)</sup>。

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

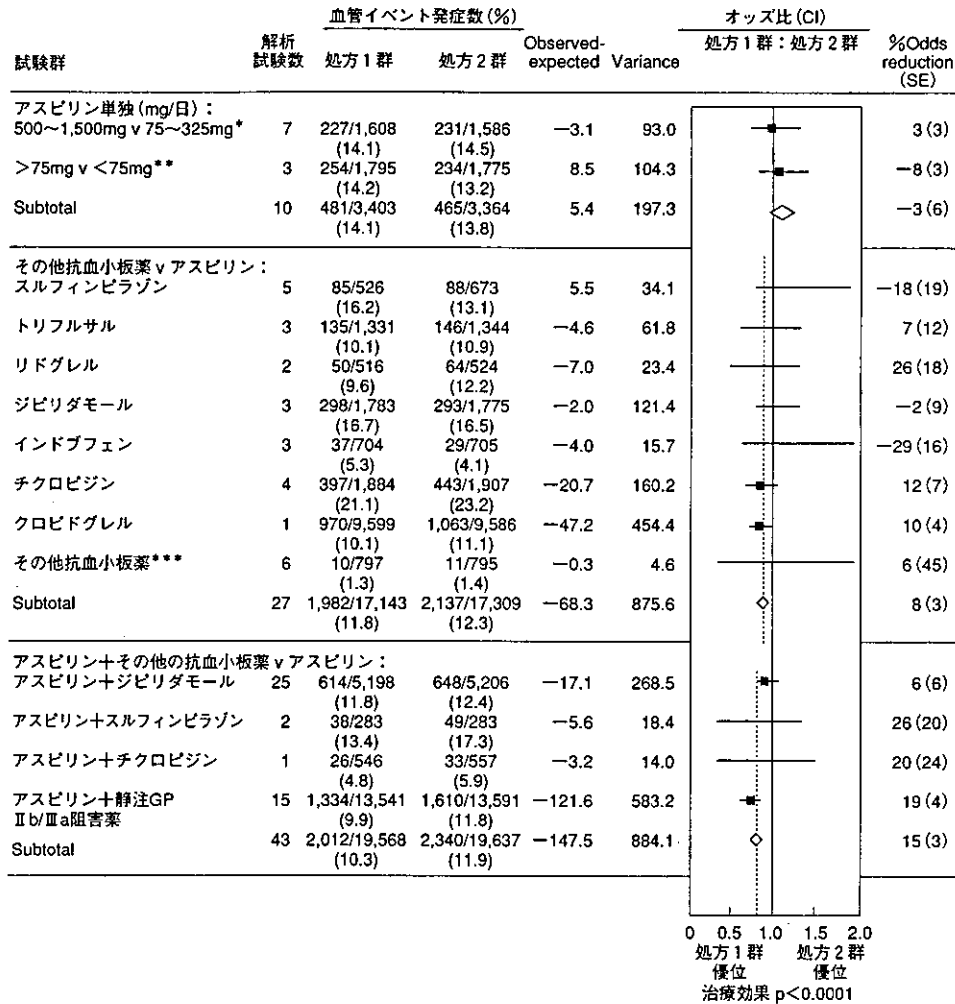


図2. Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス<sup>2)</sup>

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/日を比較した試験とジピリダモールも投与された患者間で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、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。

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)<sup>9)</sup>。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、本年4月に脳梗塞にも適応が承認された。

## 2. 併用療法

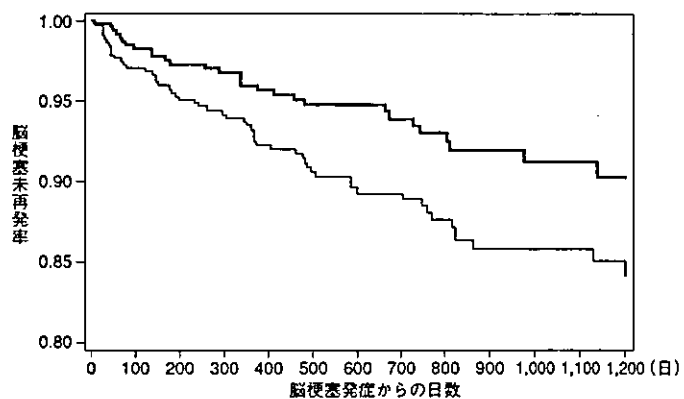
ジビリダモールの血小板凝集抑制作用には、アデノシンの再取り込み抑制作用も関与していると考えられ、アスピリンと併用した場合、これらの抗血小板作用とアスピリンのCOX(シクロオキシゲナーゼ)阻害作用が同時に発揮されるため、再発予防効果が高まると考えられる。ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2)<sup>7)</sup>では、アスピリンとジビリダモールの併用療法は、相加的に脳梗塞再発予防効果を高めるという結果が示された。この併用効果を支持する根拠として、最近筆者らの行った*in vitro*の実験によれば、全血中のSIPAはアスピリンによっては抑制されず、高濃度のジビ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<sup>8)</sup>。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)<sup>2)</sup>。

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COX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、おのおの単独療法よりも強力な抗血小板作用であることを筆者らは報告してきた<sup>9)10)</sup>。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)<sup>2)</sup>。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<sup>11)</sup>。

海外ではチエノピリジンのなか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、なん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)、血管障害の危険因子を有する心房細動患者14,000例を対象としてアスピリンとクロピドグレルの併用療法をワルファリン療法またはアスピリン単独療法と比較し、さらにアンジオテンシン受容体阻害薬の併用効果を検討するAtrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE)、虚血性脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、頸動脈病変、アテローム血栓症の危険因子のいずれかを有する



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

図3. Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)の成績<sup>9)</sup>

—: シロスタゾール, - - -: プラセボ

脳梗塞1,095例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( $p=0.0150$ )。

15,200例を対象としてアスピリンの単独療法とクロピドグレルとの併用療法を比較するClopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA)などが進行中である。

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GP IIb/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<sup>12)</sup>。ATTの解析では、アスピリンとGP IIb/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)<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。

## II. 心原性脳塞栓症

### 心房細動

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)<sup>13)</sup>。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある(図5)<sup>13)</sup>。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)<sup>13)</sup>。

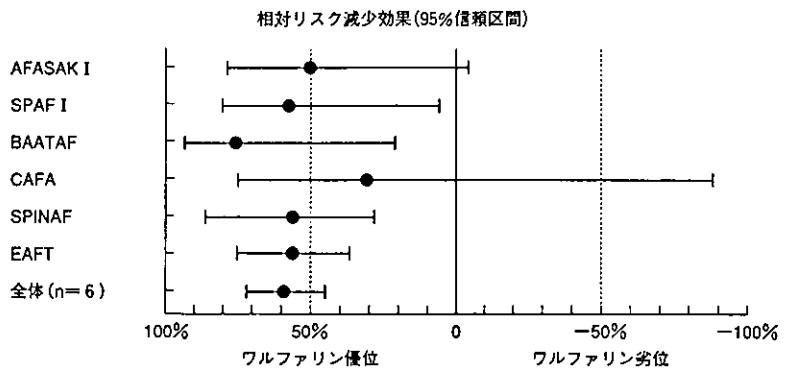


図4. 非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法<sup>13)</sup> 調節した用量のワルファリンとプラセボとの比較。

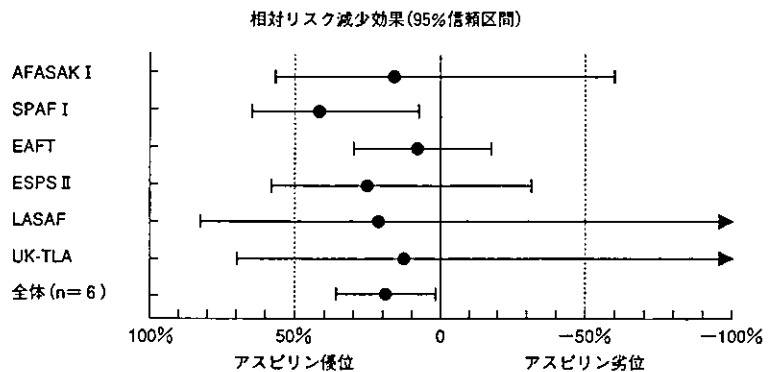


図5. NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法<sup>13)</sup> 調節した用量のアスピリンとプラセボとの比較。

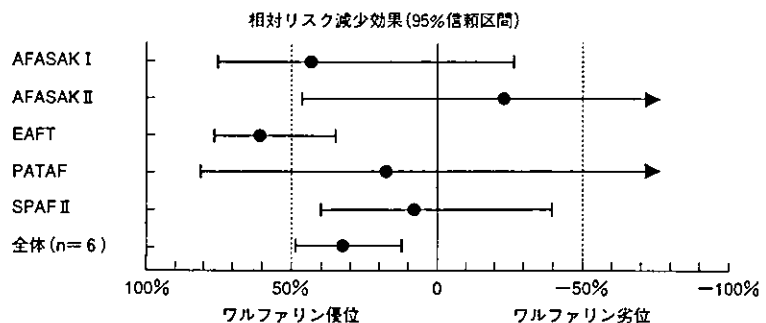


図6. NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法<sup>13)</sup> 調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較。

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<sup>14)</sup>。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1選択となり、60歳未満の孤立性心房細動 (Ione AF) は通常無治療でよいとされている (図7)<sup>15)16)</sup>。

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<sup>17)</sup>。厚生省循環器病研究班が、脳塞栓症を生じたNVAF 115例にinternational normalized ratio (INR) 2.2~3.5 (目標値2.5) (55例) のワルファリン療法と、INR 1.5~2.1 (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<sup>18)</sup>。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、軽症脳塞栓とTIAはINRと一定の相関がなかつ

たが、大出血はすべて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)<sup>19)</sup>。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<sup>15)16)</sup>。

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)<sup>20)</sup>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。

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) とワルファリン (INR 2.0~3.0) 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。

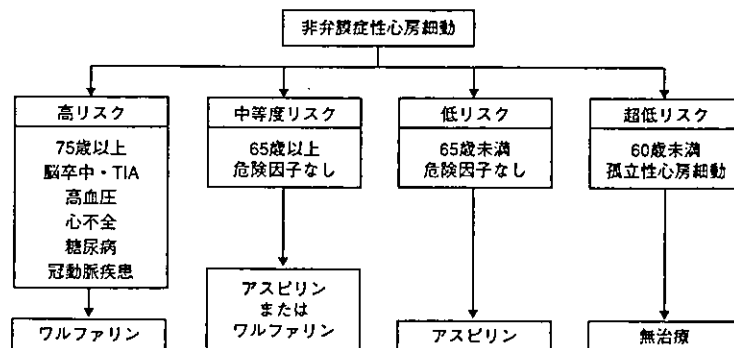


図7. NVAF患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン

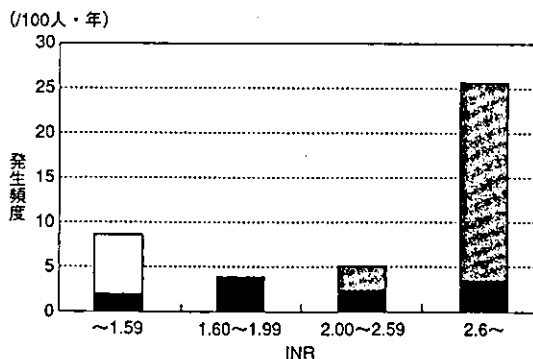
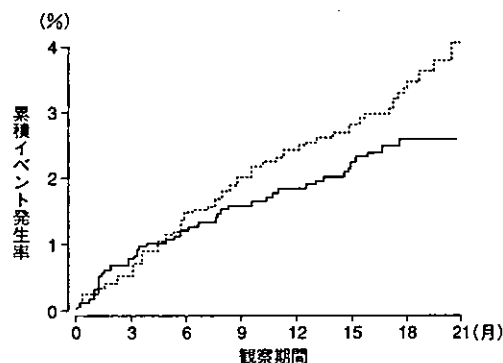


図8. INRと脳卒中・大出血の関係<sup>19)</sup>  
□: 大出血, ■: 軽症脳梗塞とTIA, ▨: 大出血

日本からも240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の結果が発表された。脳卒中と全身塞栓はキシメラガトラン群(1.6%)でワルファリン群(2.3%)より少ない傾向があり(p=0.10)、大出血もキシメラガトラン群(1.3%)でワルファリン群(1.8%)と同等以下であった(図9)<sup>21)</sup>。今後SPORTIF-Vの結果と合わせて本剤の有効性と安全性が確定、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、他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。



リスク患者数				
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<sup>21)</sup>

-----:ワルファリン, —:キシメラガトラン  
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)。

### 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)<sup>1)</sup>。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。抗血小板薬の選択肢としては、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1選択となることが明記された(表2)<sup>1)</sup>。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3)<sup>1)</sup>。

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)<sup>1)</sup>

- 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(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。

表2. 心原性脳塞栓症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)<sup>1)</sup>

心原性脳塞栓症の再発予防には抗凝固薬ワルファリンが第1選択であり(グレードA)、ワルファリン禁忌の患者のみアスピリンなどの抗血小板薬を投与する(グレードB)。

表3. 抗凝固療法(脳卒中治療ガイドライン2004)<sup>1)</sup>

- 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1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INR 2.0~3.0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、INR 1.6~2.6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人工弁をもつ患者では、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)。

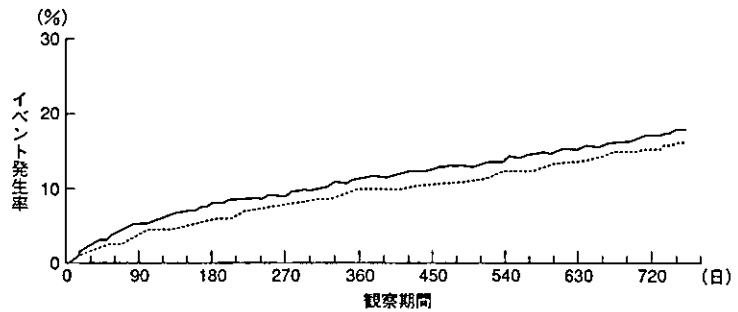
米国心臓協会脳卒中評議会のガイドライン<sup>22)</sup>によれば、アテローム血栓性脳梗塞では頸動脈病変の程度にかかわらず、すべての症例に抗血小板療法の適応があり、ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞にも抗血小板療法の適応があり、心原性脳塞栓症では心房細動、急性心筋梗塞、人工弁置換、左室血栓を合併した脳梗塞患者では抗凝固療法の適応があるが、その他の塞栓源となる心疾患を合併した脳梗塞患者には抗血小板療法でよいとされていた(表4)。その後、心房細動、急性心筋梗塞、人工弁置換、左室血栓合併例を除く、非心原性脳梗塞患者を対象としてワルファリンとアスピリンの再発予防効果を検討するWarfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)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(図10)<sup>23)</sup>。また、このガイドラインでは抗血小板薬の選択肢としてアスピリン、チクロピジン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が、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おり、欧米ではアスピリンとジピリダモールの合剤が発売されている。

表4. 米国心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

虚血性脳卒中中の病型	治療方針
粥状硬化性頸動脈疾患 ≥70%狭窄 50~60%狭窄 <50%狭窄	合併症が6%未満なら頸動脈内膜摘除術、抗血小板薬* 危険因子によっては頸動脈内膜摘除術、抗血小板薬* 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 ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む	抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中)

\*: 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<sup>22)</sup>より改変引用)



リスク患者数										
ワルファリン	1,103	1,047	1,013	998	972	956	939	924	885	
アスピリン	1,103	1,057	1,032	1,004	984	974	951	932	900	

図10. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) の成績<sup>23)</sup>

—: ワルファリン, - - - - : アスピリン

虚血性脳卒中中の再発または死亡のKaplan-Meier解析。脳卒中中の再発率は有意差(11%)はないものの、全観察期間中アスピリン投与群よりワルファリン投与群で高かった。

## 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, 2004
- 2) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial in-

- fraction, 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) 内山真一郎, 山崎昌子 : 新しい抗血小板療法-GP II b/III a阻害薬-. 脳血管障害とその治療. 杉田秀夫, 福内靖男, 柴崎 浩, 他 監, 神経・筋疾患の最新医療, 先端医療シリーズ14 : 神経・筋疾患. 東京, 先端医療技術研究所, 78-82, 2001
- 13) 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
- 14) Atrial Fibrillation Investigators : Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation : analysis of pooled data from five randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 154 : 1949-1957, 1994
- 15) 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
- 16) 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
- 17) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1166-1167, 2001
- 18) Yamaguchi T for Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Study Group : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. *Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. Stroke* 31 : 817-821, 2000
- 19) 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
- 20) 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. III) : 993-1005, 2000
- 21) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators : Stroke prevention with the oral thrombin inhibitor ximelagatran compared with Warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III) : randomised controlled trial. *Lancet* 362 : 1691-1698, 2003
- 22) Wolf PA, Ciagetti 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
- 23) Mohr JP, Thompson JL, 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

# アルコールと脳卒中

2

内山真一郎

UCHIYAMA Shinichiro/東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科

飲酒量と脳出血の間には直線的な比例関係があり、飲酒量が多いほど脳出血のリスクは高まり、飲酒はくも膜下出血の危険因子でもある。また、少量の飲酒は脳梗塞のリスクを低下させるが、大量飲酒は脳梗塞のリスクを増大させる。したがって、大量飲酒は脳出血と脳梗塞の共通の危険因子となり、脳卒中全体のリスクを高めるので、脳卒中予防には大量飲酒を避けるべきである。

## はじめに

脳卒中は日本を含むすべての先進国で死因の3位以内に入っており、身体障害(disability)の原因疾患としては、どの先進国でも第1位を占めている<sup>1)2)</sup>。アルコール飲料は世界中で消費されており、飲酒と脳卒中の関係は公衆衛生上も臨床的にも大きなインパクトがある。20年以上にわたって多くの疫学研究が脳卒中の危険因子と予防因子の両面からアルコールの役割を検討してきた。大量の飲酒は全脳卒中、虚血性脳卒中、出血性脳卒中のリスク増加に関連していたと報告されているが、少量～中等量の飲酒と脳卒中の関係を検討した研究は必ずしも一致していない。また最近、これらの研究をメタアナリシスにより解析した成績も報告された。これらのエビデンスに基づき、海外では脳卒中のガイドラインが飲酒を取り上げており、本年初頭に発表された本邦初の脳卒中治療ガイドラ

インでも飲酒を危険因子のひとつとして取り上げた。

本稿では、脳卒中における飲酒の意義について、これまでに得られたエビデンスと、それらに基づいて提唱された各国のガイドラインの推奨内容を紹介するとともに、脳卒中にアルコールが関与するメカニズムについても述べてみたい。

## 1 飲酒と出血性脳卒中

古い研究では、脳卒中の病型を考慮せずに飲酒との関係を解析した報告が多かったが、飲酒の影響は脳卒中の病型により異なることが徐々に明らかとなってきたことから、最近の研究では脳卒中を出血性脳卒中と虚血性脳卒中に分類して飲酒の影響を検討するようになった。出血性脳卒中としては、脳出血のみか、脳出血とくも膜下出血の両者を対象とした研究がほとんどであ

### Key words

- アルコール
- 脳卒中
- 脳梗塞
- 脳出血
- くも膜下出血

り、硬膜下血腫や硬膜外血腫に関しては、系統的な疫学研究のエビデンスが見当たらない。

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<sup>3)-5)</sup>。久山町研究でも、第1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(図1)<sup>6)</sup>。また、厚生労働省の多目的コホート研究(JPHC Study)においても、40~59歳の男性地域住民19,544例を214,504人・年追跡調査したところ、219例に脳内出血、73例にくも膜下出血を生じたが、全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2)<sup>7)</sup>。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150g以上の飲酒で有意な相対リスクの増加を認めている。

MEDLINEで検索可能な、1966年1月から2002年4月までに発表された研究で、①全脳卒中、虚血性脳卒中、出血性(脳内または全)脳卒中がエンドポイントである観察コホートまたはケースコントロール研究、②飲酒と関連した脳卒中の相対リスクが記載されている、③アルコール消費が定量化されている、④非飲酒者が対照群として用いられている、という条件を満たした53件の研究を対象としたメタアナリシスによれば、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した(図3)<sup>8)</sup>。

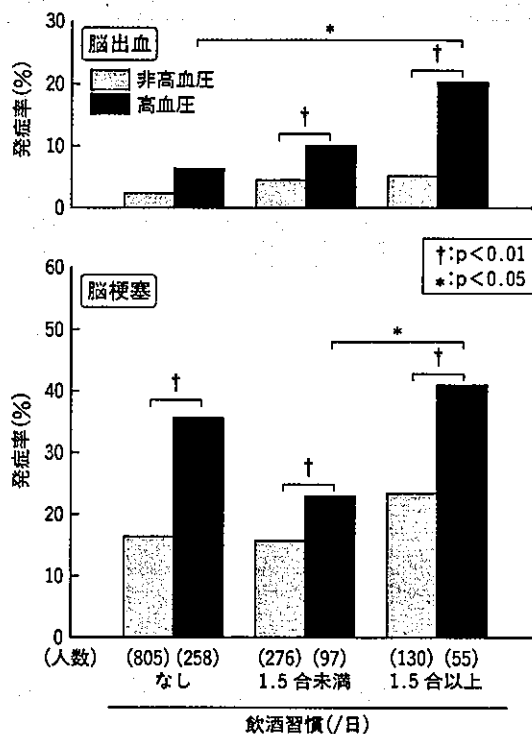


図1 飲酒と高血圧のレベル別にみた脳出血と脳梗塞発症率  
性・年齢調整, 久山町男女1,621名, 1961~1987年。

## 2 飲酒と虚血性脳卒中

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<sup>3)-5)9)</sup>。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(図1)<sup>6)</sup>。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の多変量相対リスクは1週間に1~149g(エタノール換算, たえば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

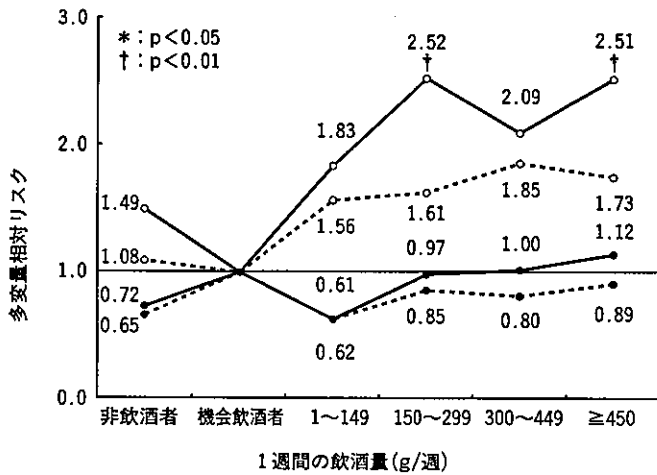


図2 飲酒量と脳卒中の相対リスク(厚生労働省多目的コホート研究)  
飲酒量による出血性脳卒中と虚血性脳卒中の多変量相対リスク。白丸は出血性脳卒中、黒丸は虚血性脳卒中を示す。直線は基準となる飲酒量を示す。破線は最近の飲酒量を用いたモデルを示す。(文献7より引用)

いう成績が報告されている(図2)⁷)。

前述したメタアナリシスによれば、飲酒量と全脳卒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の有意な相対リスク低下に関連していた(表1)⁸)が、60g/日以上飲酒は全脳卒中の有意なリスク増加に関連し、飲酒と虚血性脳卒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最も低く、60g/日以上飲酒でリスクが最も高かった(図3)⁹)。

### アルコールの種類と脳卒中

アルコールのタイプと脳卒中の関係を検討した研究は少ない。Framingham Study<sup>10)</sup>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、

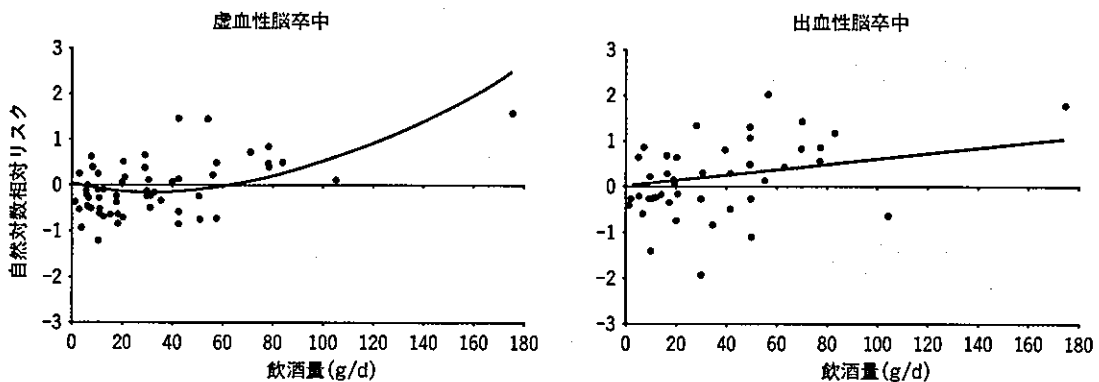


図3 飲酒量と脳卒中の相関についてのメタアナリシス  
大部分の研究では、さまざまな飲酒量に対して1つ以上の相対リスクの評価を行っている。(文献8より引用)