

図 8-3 脳卒中急性期患者の治療の基本方針

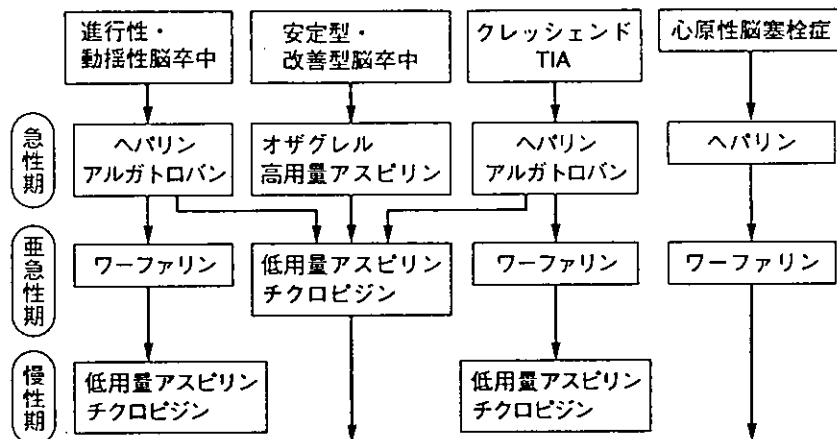


図 8-4 虚血性脳血管障害における抗血栓療法への適応

呼吸抑制のある患者にはエアーウェイを挿入し、それでも不十分な場合には気管内挿管を行う。意識障害のある患者には酸素吸入を行う。補助呼吸が長期間に及ぶと考えられる場合には気管切開を行う。意識障害患者には経鼻胃管と尿道カテーテルを挿入する。意識障害患者には輸液による脱水の是正が必要であり、72 時間後、腹部膨満がなく、腸管蠕動が良好なら経管栄養を開始する。

脳卒中に伴い予後に重大な影響を及ぼす病態に脳浮腫があり、意識障害を伴う患者に必発なので、浸透圧利尿薬であるグリセロールやマンニトールを投与する^{18,19)}。軽度の脳浮腫はグリセロールでよいが、初期の海馬鉤回ヘルニアにはマンニトールを用いるべきである。晩期の海馬鉤回ヘルニアは救命不能である。また、最近発症後 24 時間以内の脳梗塞に脳保護薬としてラジカルスカベンジャーのエグラボンの適用が承認された。

脳梗塞は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので、抗血栓療法は脳梗塞の最も本質的な治療法である(図8-4)^{2,18,19)}。アテローム血栓性脳梗塞の典型的経過とされる進行性脳卒中には抗凝固薬ヘパリンの適応があると考えられている。また、脳梗塞急性期には血栓溶解薬ウロキナーゼ、トロンボキサンA2合成酵素阻害薬オザグレール、抗トロンピン薬アルガトロバンが用いられる。心原性脳塞栓症は発症直後の再発が多いので、大出血を誘発する危険性がある感染性心内膜炎、出血性梗塞、大梗塞、中等症以上の高血圧合併例を除いて早期抗凝固療法の適応がある。抗凝固療法は発症後24~48時間にCTを施行し、出血性梗塞や大梗塞でないことを確認してから開始する。抗凝固療法は急性期にはヘパリンを用いるが、重篤な頭蓋内出血を回避するため少量投与(たとえば1万/日)が推奨される²⁾。

高血圧は、降圧により灌流圧が減少し、梗塞巣が拡大する可能性があるので原則として降圧薬は用いない^{18,19)}。多くの脳梗塞患者では発症直後には血圧が上昇しているが、経過とともに徐々に低下してくる場合が多い。意識障害を伴った脳卒中患者では仮性・真性球麻痺や神経因性膀胱による呼吸器・尿路感染症が必発なので広域スペクトラムのペニシリン系・セフェム系の抗生物質を経静脈投与する(図8-3)^{18,19)}。また、意識障害患者では消化管出血を生じやすいので、ヒスタミンH₂阻害薬やプロトンポンプ阻害薬などの抗潰瘍薬を投与する。意識障害や運動麻痺のため寝返りや体動がなくなると仙骨部や踵部に褥瘡が生じやすくなるので、予防的に体位変換を頻繁に行い、生じてしまった褥瘡には局所の処置と看護に努める。

b) 脳卒中慢性期

脳梗塞の再発予防には抗血栓療法と危険因子のコントロールを行う必要がある²⁾。アテローム血栓性脳梗塞やTIAには抗血小板療法の適応があり、アスピリンやチクロピジンなどの血小板凝集抑制薬を投与する。多くの危険因子や高度の血管病変を有するハイリスクの患者や単独療法で再発した患者にはアスピリンとチクロピジンの併用療法を行う²⁰⁾。心原性脳塞栓症の再発予防には抗凝固療法の適応があり、ワーファリンを投与する。ワーファリン療法のモニターにはINR(International Normalized Ratio)を用い、心原性脳塞栓症の原因の過半数を占める心房細動患者ではINRが2~3になるように用量を調節する。ラクナ梗塞に対する抗血栓療法の適応はコンセンサスが得られていないが、一般的には抗血小板薬が投与される。脳梗塞の危険因子である糖尿病をはじめとして高血圧、高脂血症、喫煙は食事療法、薬物療法、禁煙によりコントロールする¹⁹⁾。

脳卒中後遺症としての片麻痺などの痙性麻痺に対しては早期からリハビリテーションを開始し、抗痙縮薬(筋弛緩薬)を投与する¹⁹⁾。リハビリテーションは患者の意識、随意運動、感覚障害、関節可動域を評価して治療計画を立案し、開始する。発症後48時間の時点で意識障害がなく、神経症状が進行性でなければベッド上での起座、椅子座位を開始する。ただし、早期離床に際してはあらかじめ仰臥位、座位、立位の血圧を測定し、起立性低血圧の有無をチェックしておく必要がある。急性期には褥瘡、拘縮、筋力低下を予防するリハビリテーションケアが中心となる。離床が可能になったら起立、基本動作、筋力増強、歩行訓練を行う。神経因性膀胱は痙性膀胱な

ので、抗コリン作用を有する頻尿治療薬の適応となる。また、脳卒中患者では夜間せん妄、うつ状態、不眠などの精神症状を呈することが多いが、対症的に向精神薬を投与する。視床梗塞による視床痛にはカルバマゼピンを投与する。皮質性の出血や梗塞による痙攣にはフェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸などの抗痙攣薬を投与する。

5. 糖尿病を合併した脳梗塞患者の注意点

意識障害を伴った脳卒中患者では一般に血糖値が上昇しやすいが、これは生体の危機に対する防御機転であり、グルコースが脳組織にとって唯一のエネルギー源であることを考えれば安易に血糖降下をはかるべきではない²¹⁾。しかしながら、本来、顕在性、潜在性の糖尿病のある患者では脳卒中発症後著しい高血糖を呈し、これが血管内凝固を促進し、感染症を増悪させる危険性があるので、このような場合にはインスリン療法の適応がある。ただし、低血糖は脳卒中患者の予後をきわめて悪くするので血糖値の降下は 200 mg/dl までを目安とする。

また、インスリン投与例では低血糖の出現に常に注意が必要であり、意識障害例や経口摂取不能例が多く、経管栄養や中心静脈栄養を行っている患者が多いので投与カロリー量を計算し、血糖値に応じて適宜増減する²²⁾。意識があり、経口摂取可能例で、経口血糖降下薬を内服している患者でも血糖値の定期的なチェックは必須であり、常に低血糖の出現に注意を払う必要がある。

IVH 施行例、グリセロールやマンニトールなどの浸透圧利尿薬投与例では高浸透圧性非ケトン性昏睡（HNC）が発症しやすいことを念頭に置き、水分補給量に比し急速な尿量の増加がみられる場合には HNC を疑う必要がある²²⁾。HNC は高齢の 2 型（インスリン非依存型）糖尿病（NIDDM）の軽症例や耐糖能障害例に多く、最近増加しており、高カロリー輸液、利尿薬の投与、脱水など医原性に発症することが多く、特に重症脳卒中患者では医原性に HNC が発生しやすく、しばしば局所的な神経症状を呈することから脳卒中と誤診しやすいので注意が必要である。HNC では発熱や白血球増加を伴うことが多く、感染症と見誤りやすいことにも注意が必要である。

また、脳血管撮影や造影 CT など造影剤使用の際には、糖尿病を合併した高齢の脳卒中患者では腎障害も高率にみられ、急性腎不全を発症することがあるので注意が必要である²²⁾。

【文 献】

- 1) Whisnant JP, Basford JR, Bernstein BF, et al. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990; 21: 637-76.
- 2) 内山真一郎. 脳血栓症および TIA. In: 池田康夫, 島田和幸, 内山真一郎, 他, 編. 血栓症治療ハンドブック. 改定第 3 版. 東京: メディカルレビュー社; 1999. p. 35-58.
- 3) Kannel WD, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035-8.
- 4) 藤島正敏. 日本人の脳血管障害. 日内会誌 1996; 85: 1407-18.
- 5) Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, et al. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. Stroke 1994; 25: 951-7.

- 6) 宇高不可思, 亀山正邦. 糖尿病. 特集: 脳梗塞の危険因子とその対策. *Mebio* 1998; 15: 24-9.
- 7) Wolf PA, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, et al, editors. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1998. p. 3-28.
- 8) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998; 51: 674-81.
- 9) 内山真一郎. 一過性脳虚血. In: 中村重信, 編. *カレント内科 8 脳血管障害*. 東京: 金原出版; 1996. p. 98-109.
- 10) Mohr JP, Marti-Valalta JL. Lacunes. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, et al, editors. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1998. p. 599-622.
- 11) Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: A neglected, understudied, and under-used concept. *Neurology* 1989; 39: 1246-50.
- 12) 内山真一郎. 脳血管障害. In: 黒川 清, 松澤佑次編. *内科学教科書*. 東京: 文光堂; 1999. p. 1636-44.
- 13) 内山真一郎. 心疾患と脳血管障害. *内科疾患に伴う神経障害: 診断と治療の進歩*. 日内会誌 1999; 88: 93-9.
- 14) 鄭秀明, 内山真一郎, 丸山勝一. Striatocapsular infarction の臨床的検討. *神経進歩* 1996; 40: 688-97.
- 15) 内山真一郎. 血液凝固異常と脳血管障害. In: 荒木淑郎, 金澤一郎, 柴崎 浩, 他編. *脳血管障害, 最新内科学体系 66*. 東京: 中山書店; 1996. p. 54-64.
- 16) Uchiyama S, Yamazaki M, Hara Y, et al. Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemostas* 1997; 23: 535-41.
- 17) 内山真一郎, 山崎昌子. 血小板活性化. In: 山口武典, 内山真一郎, 松本昌泰, 他編. *脳卒中学*. 東京: 医学書院; 1998. p. 172-82.
- 18) 内山真一郎. 脳血管障害急性期の治療. *Gerontology* 1997; 9: 225-34.
- 19) 内山真一郎. 脳梗塞の内科的治療と予防. In: 日野原重明, 阿部正和, 監. *今日の治療指針*. 東京: 医学書院; 1998. p. 218-9.
- 20) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, et al. Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 1989; 20: 1643-7.
- 21) 内山真一郎. 脳卒中中の内科療法における最近の考え方と話題. *東女医大誌* 1988; 59: 478-98.
- 22) 内山真一郎. 糖尿病による脳神経合併症. *脳神経外科救急看護マニュアル. プレインナーシング* 1999; 夏期増刊: 233-9.

<内山真一郎>

慢性期治療/脳梗塞再発予防 -抗血栓療法-

内山 真一郎

抗血小板療法

Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT) の meta-analysis により、脳梗塞・一過性脳虚血発作 (TIA) を含むアテローム血栓性疾患における抗血小板療法の有効性は確立されている¹⁾。APT は抗血小板療法の RCT のみならず、抗凝固療法の無作為化比較試験 (RCT) をも解析対象とする Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) となり、1997 年に共同研究者会議が開催され、その最終解析結果が最近発表された²⁾。ATT の解析対象となったのは、287 件の RCT で無作為化された約 20 万例であり、このうち日本で行われ、メタアナリシスの解析対象となった RCT は 6 件、症例数は合計 1,458 例であったが、いずれも虚血性脳血管障害であった。

1) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Br Med J 308: 81-106, 1994.

2) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Br Med J 324:71-86, 2002.

ATT のメタアナリシスでは、94 年に発表された APT の 2 倍以上の症例が解析対象となったが、脳梗塞・TIA 患者における抗血小板療法の再発予防効果が再確認された³⁾。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低減効果を認めた (図 1)³⁾。

アスピリンの至適用量に関してはいまだに議論されているが、94 年に発表された APT の用量別解析の結果によれば、500～1,500mg の高用量、160～325mg の中等量、75～150mg の低用量の血管イベント低減効果には有意差がなく、胃腸障害の発現頻度が高用量で中・低用量より多かったことから、著者を含む APT の共同研究者間の統一見解として 75～325mg を推奨してきた¹⁾。今回の ATT の用量別解析によれば、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 がもっとも効果が大きく、75mg 未満の効果は有意ではなかったという結果が示されたことから、長期の再発予防には 75～150mg が推奨される (図 1)³⁾。

アスピリンと他の抗血小板薬の直接比較では、血管イベント低減効果はチクロピジンが 12%、クロピドグレルが 10% アスピリンを上回っていたが、いずれも有意ではなかった (図 2)³⁾。また、アスピリン単独療法と他の抗血小板薬との併用療法との直接比較では、ESPS-2³⁾ によりアスピリン・ジピリダモール併用療法は、各々の単独療法より脳梗塞・TIA の再発予防効果が相加的に高まるという結果が

3) Diener HC, et al: J Neurol Sci 143: 1-13, 1996.

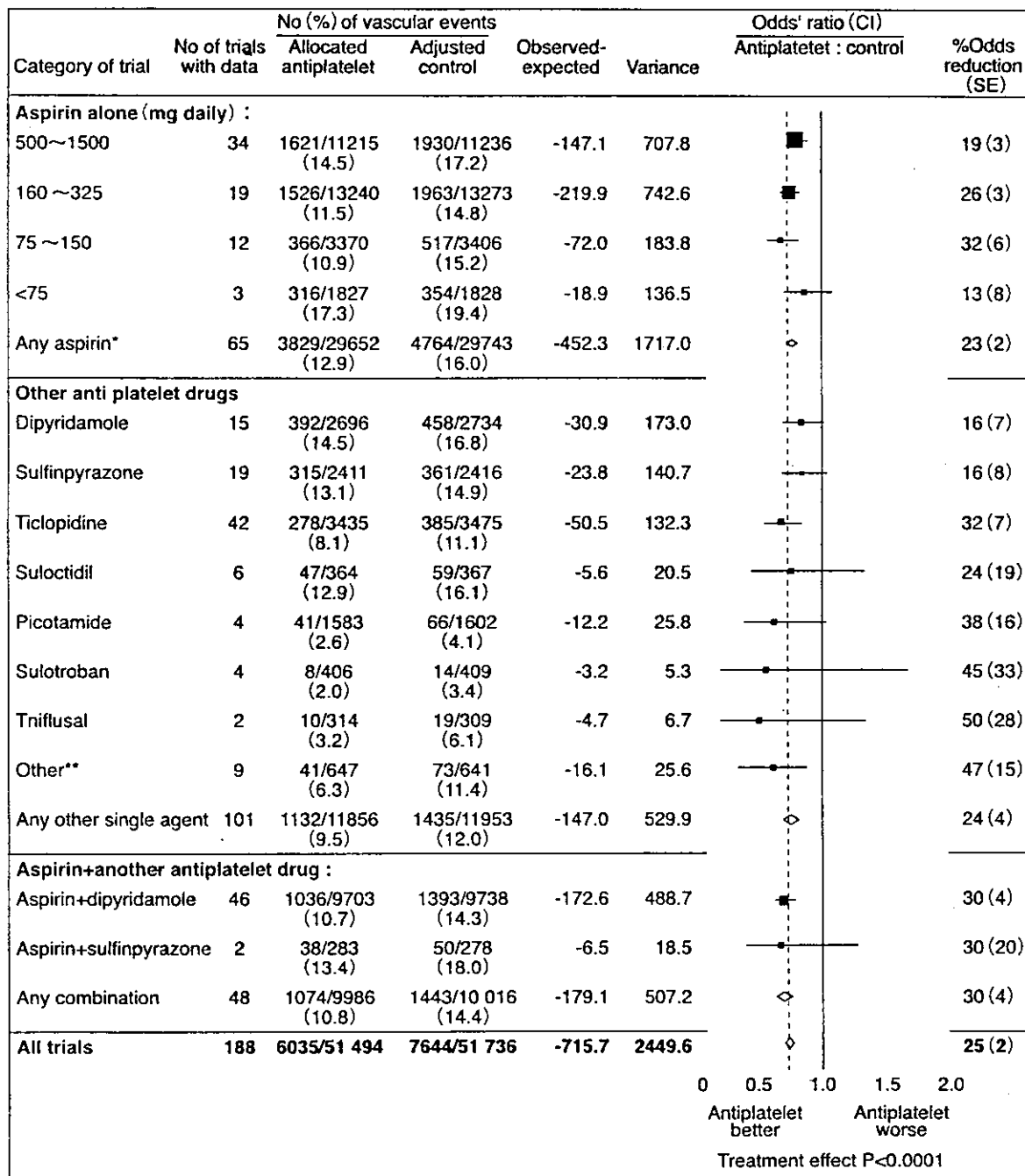


図1 Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス

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、フルビプロフェン、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。（文献2より引用）

示されたが、ESPS-1⁴⁾を含めたメタアナリシスでは、単独療法と併用療法の間には有意差がなかった（図2）²⁾。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（COX）阻害作用とチクロピジンによるADP

4) ESPS Group: Stroke 21:1122-1130, 1990.

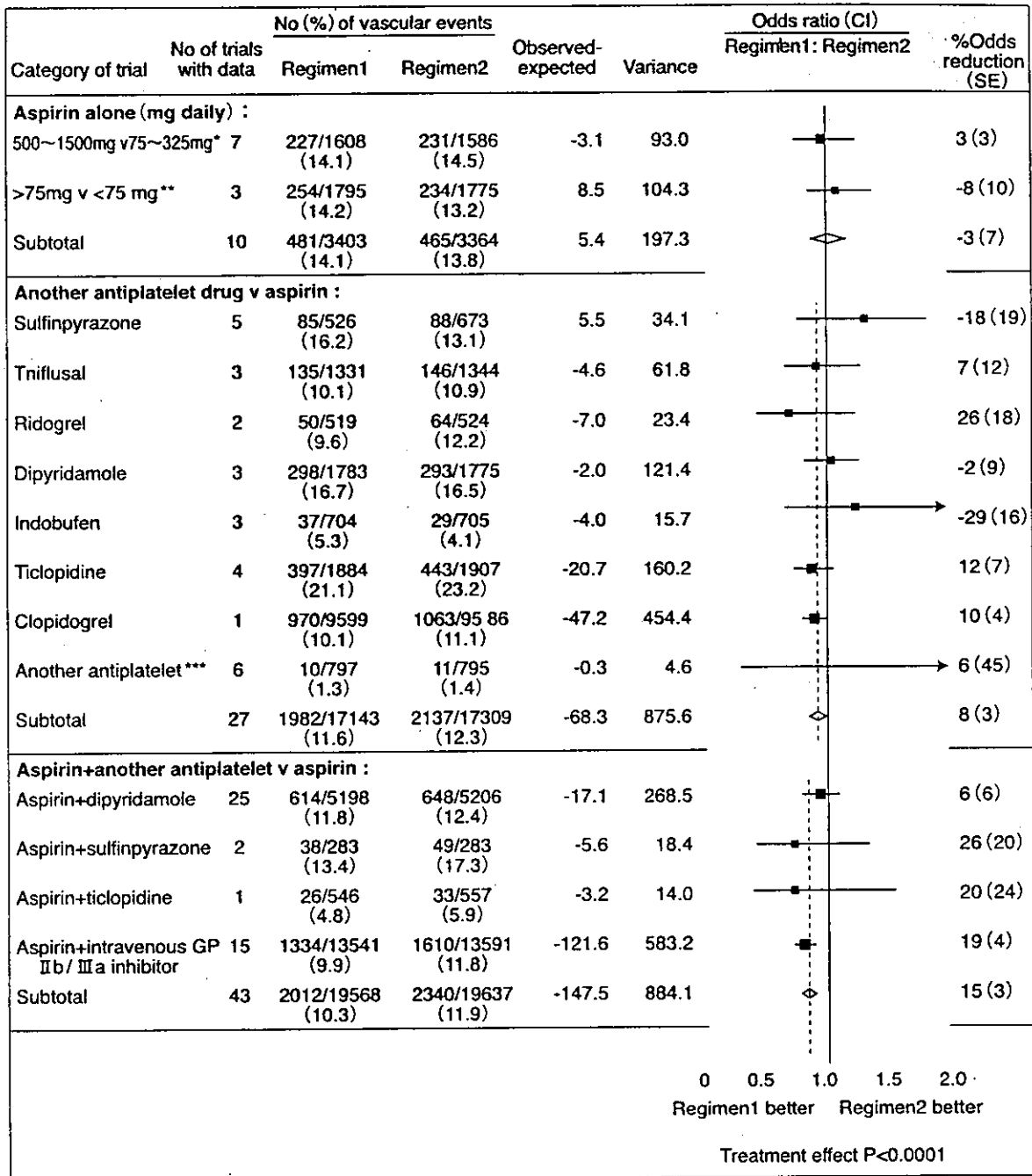


図2 Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス高リスク患者における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の直接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。

* : 1400mg/日と350mg/日と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/日と比較したもう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, トラビジール, 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。(文献2より引用)

5) Uchiyama S, et al: Stroke 20: 1643-1647, 1989.

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と考えられる⁵⁰⁾が、冠動脈ステント施行患者で検討された1件のRCT

6) Yamazaki M, et al: Thromb Res 104: 197-205, 2001.

のみであり、まだデータの蓄積が十分でなく有意差は検出できなかった(図2)⁷⁾。現在、欧米では何らかの危険因子を有する軽症脳梗塞またはTIA 7,600例を対象にして、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国際共同研究(Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients; MATCH)が進行中である。ATTの解析では、アスピリンと血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa阻害薬の併用療法が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)⁸⁾。しかし、いずれも急性冠症候群を対象としたRCTであり、本併用療法は出血合併症もアスピリン単独療法より多かったので、臨床的有用性についてはさらに検討を要するようと思われる。

最近、わが国で1,000例以上の脳梗塞患者を対象とし、プラセボを用いたRCT(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⁹⁾。このRCTの対象となった患者の75%は、皮質下小梗塞であったが、病型別解析によりラクナ梗塞で40%以上の有意な再発予防効果が示された。本治験成績は、ラクナ梗塞の多くで抗血小板療法による再発予防効果が期待できることを示唆している。

7) Gotoh F, et al: J Stroke Cerebrovasc Dis 9: 147-157, 2000.

抗凝固療法

これまでに行われた非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における抗血栓療法のRCTをメタアナリシスにより解析した成績によると、虚血性脳卒中の発症は、ワルファリンにより62%も減少し、きわめて有効である(図3)¹⁰⁾。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある(図4)¹¹⁾。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5)¹²⁾。

NVAF患者における虚血性脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中・TIAの既往、加齢(75歳以上)、高血圧(収縮期血圧>160mmHg)、心不全(左室機能不全)、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる¹³⁾。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(図6)^{14,15)}。

NVAF患者では、高齢になるほど脳卒中リスクは高まるので、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^{13,14)}。厚生省循環器病研究委託事業による共同研究班が脳塞栓症を生じたNVAF 115例にINR 2.2~3.5(目標値2.5)(N=55)のワルファリン療法とINR 1.5~2.1(目標値1.9)(N=60)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¹⁵⁾。また、出血合併症のみられた6例中5例は70

8) Hart RG, et al: Ann Intern Med 131: 492-501, 1999.

9) Atrial Fibrillation Investigators: Arch Intern Med 154: 1949-1957, 1994.

10) Hart RG, et al: Neurology 51: 674-681, 1998.

11) Gorelick PB, et al: JAMA 281: 1112-1120, 1999.

12) Fuster V, et al: Circulation 104: 2118-2150, 2001.

13) Uchiyama S: Intern Med 40: 1166-1167, 2001.

14) Yasaka M, et al: Intern Med 40: 1183-1188, 2001.

15) Yamaguchi T for Japanese Non Valvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Study Group: Stroke 31: 817-821, 2000.

Adjusted-Dose Warfarin Compared with Placebo

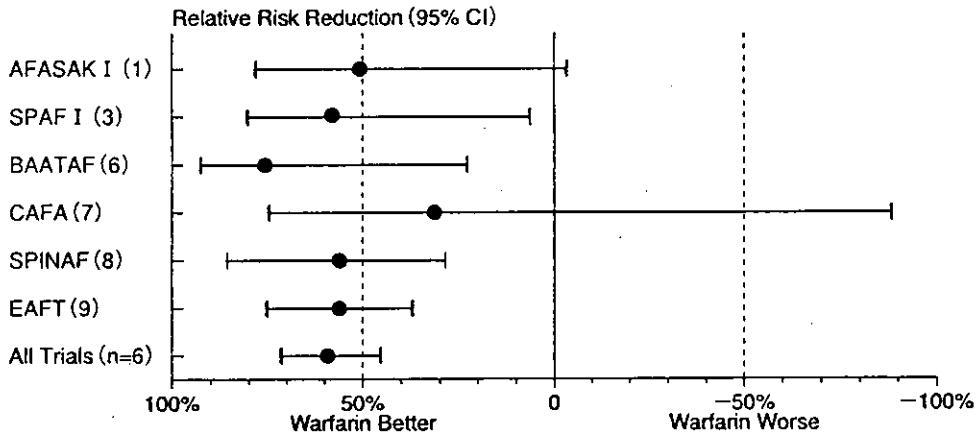


図3 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法：調節した用量のワルファリンとプラセボとの比較（文献10より引用）

Aspirin Compared with Placebo

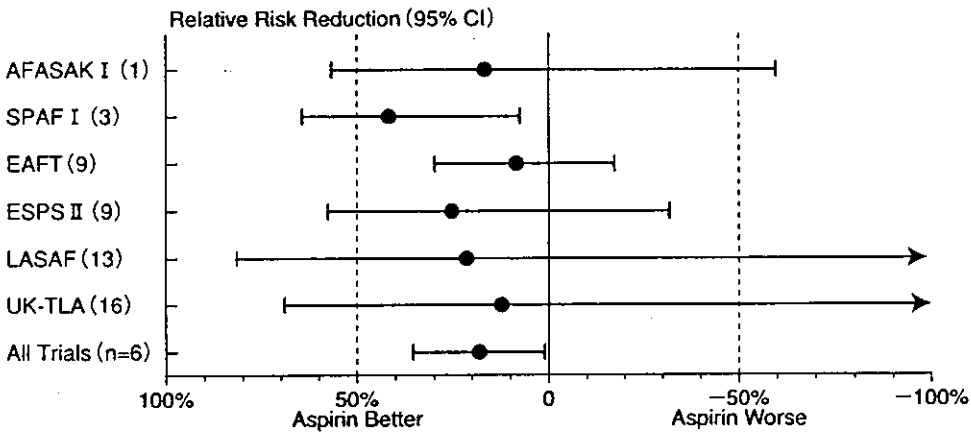


図4 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法：アスピリンとプラセボとの比較（文献10より引用）

Warfarin Compared with Aspirin

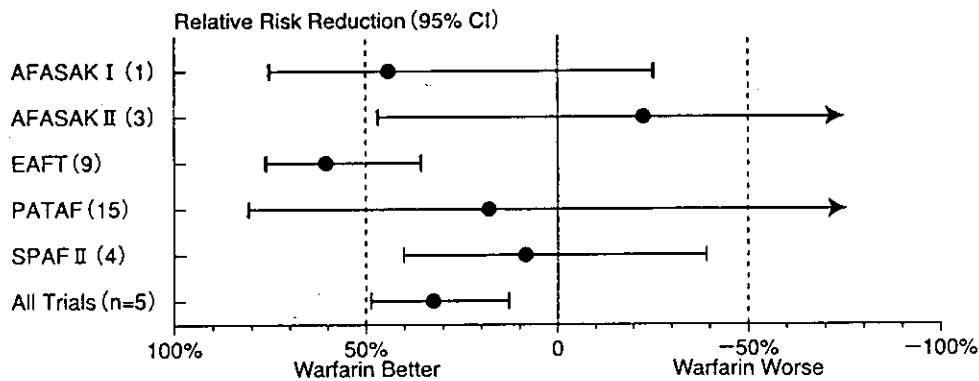


図5 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法：調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較（文献10より引用）

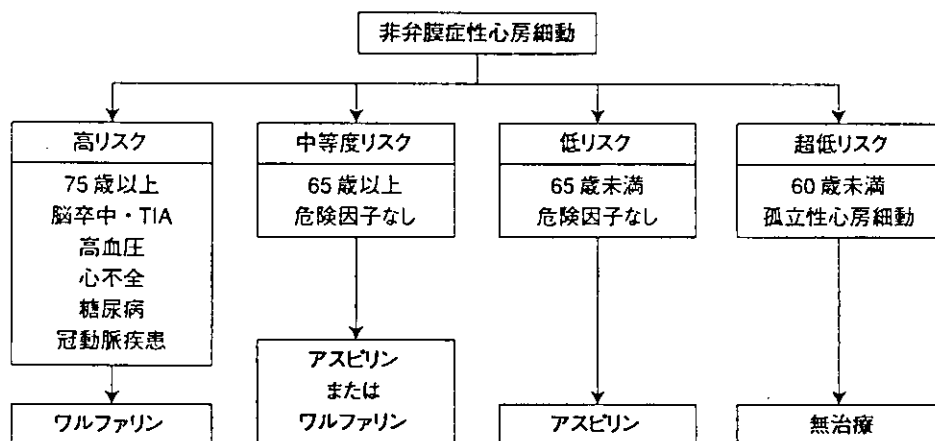


図6 非弁膜症性心房細動患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン

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、重篤な出血合併症を避けるため、ワルファリン療法を従来の強度よりやや下方修正したほうがよいと考えられ、虚血性脳卒中と重篤な出血合併症の合計の頻度が最小限になることが期待される治療オプションとして、INR 1.6～2.5（目標値 2.0）が提唱されている^{16,19}。

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 3 年間にわたり追跡調査する Japanese Atrial Fibrillation Stroke Study（JAST）を行った¹⁶。一方、NVAF 6,000 例を対象として経口トロンビン阻害薬メラガトロン¹⁷の血栓塞栓予防効果をワルファリンと比較するきわめて大規模な国際共同研究（Stroke Prevention using an Oral Direct Thrombin Inhibitor in Patient with Atrial Fibrillation; SPORTIF）が開始されており、日本も 2001 年から参加し、200 例以上の患者登録が行われた。本剤がワルファリンに変わる初の薬剤になりうる事が証明されれば、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から解放される画期的な治療法になることから注目されている。

16) 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.

17) Gustafsson D, et al: *Thromb Haemost* 79: 110-118, 1998.

抗血栓療法のガイドライン

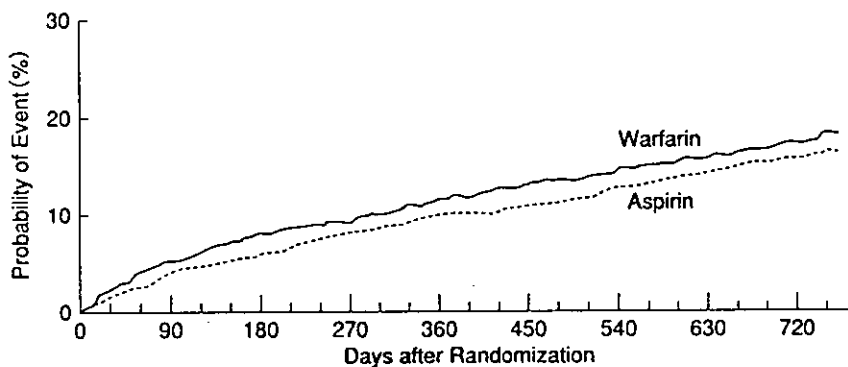
米国心臓協会脳卒中評議会によるガイドラインによれば、アテローム血栓性脳梗塞では頸動脈狭窄の有無や程度の如何にかかわらず、全例に抗血小板療法の適応があるとされている（表 1）¹⁸。心原性脳塞栓症では、確実な心内塞栓源として NVAF、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換を合併した患者にはワルファリンが適応となるが、その他の塞栓源となりうる心疾患の合併例には抗血小板薬の適応があり、抗凝血薬については検討中であるとされていた（表 1）¹⁸。また、ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む他の脳梗塞にも同様に抗血小板療法の適応があり、抗凝血薬については検討中であるとされていた（表 1）。抗血小板薬の

18) Wolf PA, et al: *Stroke* 30: 1991-1994, 1999.

表1 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 (文献18より引用改変)

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	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)
可能性のある塞栓源	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	

*aspirin clopidogrel, dipyridamole 徐放錠と aspirin の併用, ticlopidine



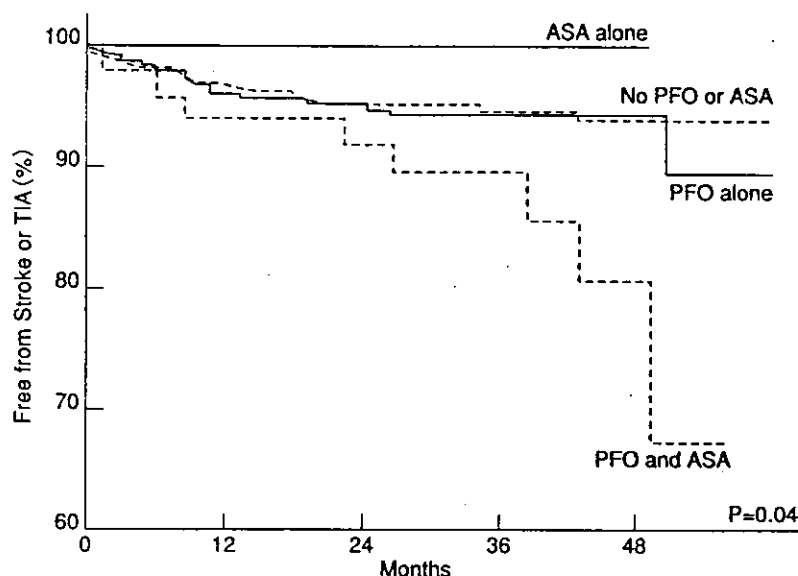
No. AT RISK	0	90	180	270	360	450	540	630	720
Warfarin	1103	1047	1013	998	972	956	939	924	885
Aspirin	1103	1057	1032	1004	984	974	951	932	900

図7 ワルファリン投与群とアスピリン投与群における虚血性脳卒中または死亡のKaplan-Meier解析 (文献19より引用)

表2 ワーファリン投与群とアスピリン投与群の卵円孔開存 (PFO) 合併患者と非合併患者における脳梗塞の再発と死亡の2年間の発生率 (文献20より引用)

	Warfarin	Aspirin	Hazard Ratio (95% CI)	p
Entire PICSS cohort				
With PFO (n=203)	16.5% (n=97)	13.2% (n=106)	1.29 (0.63-2.64)	0.49
No PFO (n=398)	13.4% (n=195)	17.4% (n=203)	0.80 (0.49-1.33)	0.40
Cryptogenic cohort				
With PFO (n=98)	9.5% (n=42)	17.9% (n=56)	0.52 (0.16-1.67)	0.28
No PFO (n=152)	8.3% (n=72)	16.3% (n=80)	0.50 (0.19-1.31)	0.16

*From Kaplan-Meier curves.



No. AT RISK	0	12	24	36	48
No PFO or ASA	304	291	267	158	48
PFO alone	216	207	198	122	43
ASA alone	10	10	9	4	1
PFO and ASA	51	46	44	25	10

図8 PFO/ASA Study
(文献21より引用)

選択肢としては、①アスピリン、②クロピドグレル、③少量アスピリンとジピリダモール徐放錠の併用、④チクロピジンがあげられている。

抗凝血薬については検討中とされていた研究が Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) であり、最近その最終成績が発表された (図7)¹⁹⁾。確実な心内塞栓源である NVAf, 左室血栓, 急性心筋梗塞, 人工弁置換合併例を除くすべての脳梗塞 2000 例においてワルファリン (INR 1.4 ~ 2.8) 投与群では、アスピリン (325mg/日) 投与群より再発率が有意ではないものの 11% 高く、大出血も多い傾向があり、小出血は有意に多かったことから、これらの脳梗塞患者にワルファリンを適応とする根拠はないと考えられる。

脳梗塞患者に卵円孔開存 (PFO) が発見されたからといって必ずしも脳梗塞 (奇異性脳塞栓症) の原因とは限らない。WARSS のサブスタディーとして行われた Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study²⁰⁾ によれば、PFO を合併した脳梗塞患者においてワルファリンとアスピリンの脳梗塞再発予防効果は有意差がなかった (表2)。しかし、Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study²¹⁾ によれば、アスピリンが投与された脳梗塞患者において PFO のみが合併していても PFO 非合併例と脳梗塞再発率は有意差がないが、PFO と心房中隔瘤の両者が合併していると、どちらも合併していない場合より有意に脳梗塞再発率が高かったことから、アスピリン以外の再発予防対策、すなわちワルファリンが推奨される (図8)。

19) Mohr JP, et al: N Engl J Med 345: 1444-1451, 2001.

20) Homma S, et al: Circulation 105: 2625-2631, 2002.

21) Mas JL, et al: N Engl J Med 345: 1740-1746, 2001.

■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* 324:71-86, 2002.
- 3) 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.
- 4) ESPS Group: European Stroke Prevention Study. *Stroke* 21: 1122-1130, 1990.
- 5) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, et al: Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20: 1643-1647, 1989.
- 6) Yamazaki M, Uchiyama S, Iwata M: Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104: 197-205, 2001.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51: 674-681, 1998.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Uchiyama S: Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40: 1166-1167, 2001.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R, et al: Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thromb Haemost* 79: 110-118, 1998.
- 18) 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.
- 19) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al: A comparison of warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345: 1444-1451, 2001.
- 20) Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al: Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 105: 2625-2631, 2002.
- 21) Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 345: 1740-1746, 2001.

第Ⅱ章 各科領域における プロスタサイクリンの臨床応用

ワンポイント解説

プロスタサイクリンは血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を有し、生理的状态では血小板凝集作用と血管収縮作用を有するトロンボキサン₂との平衡関係により脳血流を調節しているが、虚血性脳卒中では脳動脈の内皮細胞傷害や虚血再灌流傷害によりプロスタサイクリンに対してトロンボキサン₂が優位となり、血栓形成や梗塞巣の拡大をもたらす。アスピリンはトロンボキサン₂の合成を阻害することにより血小板凝集を抑制し、発症後48時間以内の虚血性脳卒中患者において治療期間中の再発を予防するのみならず、わずかながら長期の転帰を改善する効果も示されているが、アスピリンは内皮のプロスタサイクリン合成も抑制してしまうアスピリンジレンマ現象が問題となる。トロンボキサン₂合成酵素阻害薬はトロンボキサン₂合成のみを阻害するので、アスピリンジレンマを回避でき、トロンボキサン₂の前駆物質であるPGH₂が内皮でのプロスタサイクリン合成に利用されるスチール効果も期待され、日本では発症後5日以内の脳血栓症に適用承認されているが海外では用いられておらず、メタ解析の対象とはならず、アスピリンとの優劣も不明である。発症後1週間以内の虚血性脳卒中患者におけるプロスタサイクリンやその誘導体の生存に及ぼす効果を検討したメタ解析によれば、4週間以内の死亡は実薬群とプラセボ群の間に有意差がなかったが、対象症例数が少なすぎて有効性に結論を下すことができない。今後は超急性期患者を対象として、反跳現象による血小板活性化を防ぐため持続点滴静注による大規模な臨床試験を行う必要がある。

7. 脳神経内科領域

脳神経内科領域

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

Key words

脳梗塞, 一過性脳虚血発作, アスピリン, オザグレル,
アスピリンジレンマ, スチール効果

虚血性脳卒中におけるプロスタサイクリンの関与

脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)のような虚血性脳卒中(ischemic stroke)^{*1}の大多数は血栓による脳動脈の閉塞が原因となる。脳動脈の血栓形成には血小板が中心的な役割を果たしている。すなわち、頸部や脳内の主幹動脈に形成された粥腫斑(atheromatous plaque)の破綻を契機として生じた血小板を主体とする血栓(platelet-rich thrombi)の一部が動脈壁から剥離し、微小血栓として脳動脈を一過性に閉塞するとTIAを生じ、血栓の表面にフィブリン網が形成され、赤血球や白血球を巻き込んで成長し、徐々に血管腔を閉塞したり、粥腫内出血や粥腫内容物の血管内への流入により急激に血管腔を閉塞したり、血小板・フィブリン複合体が巨大栓子となって動脈・動脈塞栓(artery-to-artery embolism)^{**2}として脳動脈を不可逆的に閉塞するとアテローム血栓性脳梗塞(atherothrombotic stroke)を生じることになる(図1)^{1)~4)}。

血小板が活性化すると血小板膜のリン脂質からアラキドン酸(AA)が切り出され、AAカスケードが発生し、シクロオキシゲナーゼ(COX, 正確にはCOX-1)という酵素によりトロ

ンボキサン A_2 (TXA $_2$)というエイコサノイド(プロスタグランジンとその関連代謝物の総称)が合成される(図2)⁵⁾⁻⁷⁾。このTXA $_2$ には強力な血小板凝集作用と血管収縮作用がある。一方、AAカスケードは血管内皮の刺激によっても発生するが、内皮では同じCOXからプロスタサイクリン(PGI $_2$)が合成される。このプロスタサイクリンにはTXA $_2$ とは反対に強力な血小板凝集抑制作用と血管拡張作用がある。生理的な状態ではTXA $_2$ とプロスタサイクリン

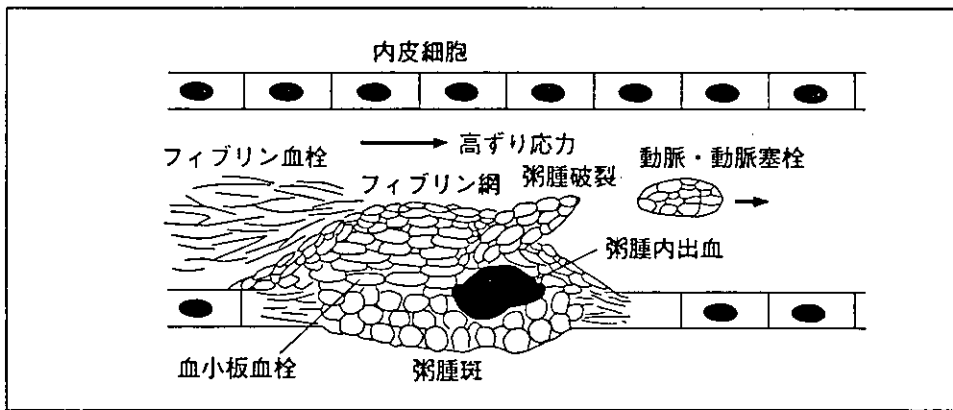


図1 アテローム血栓性脳梗塞の発生機序

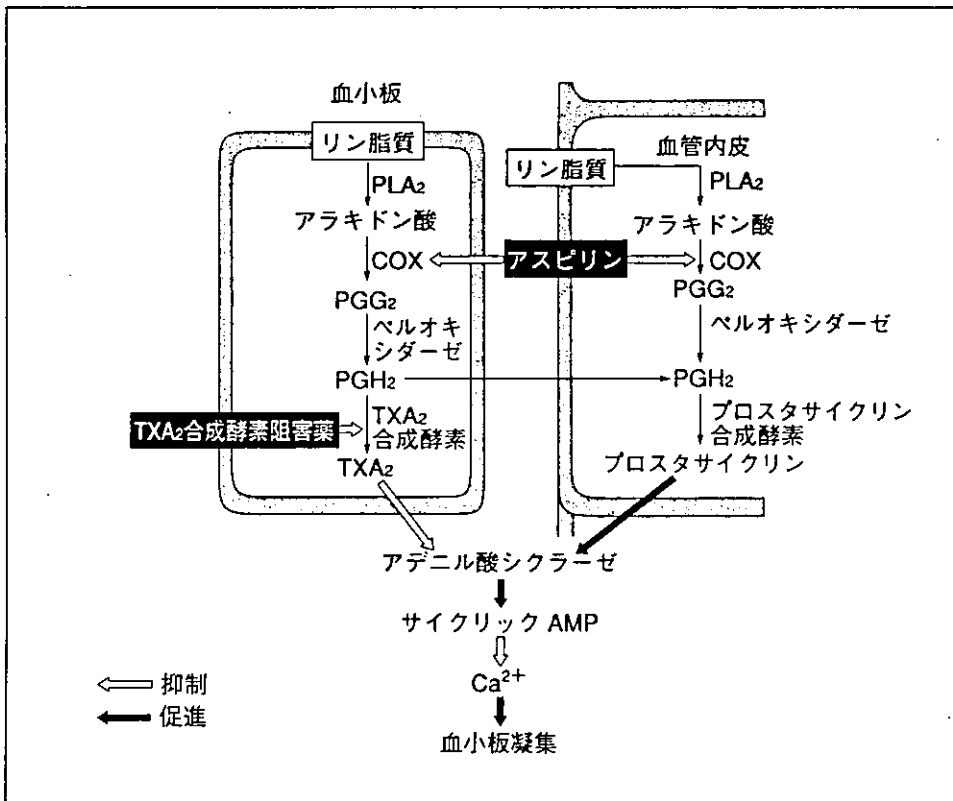


図2 アスピリンとトロンボキサン A_2 合成酵素阻害薬の血小板と血管内皮に対する作用

ンの生成バランスが平衡状態を保っているため血栓は形成されることなく、血流は保たれる(陰陽説)。しかし、粥腫斑の形成により内皮が傷害されると、プロスタサイクリンが合成されなくなるためTXA₂との平衡バランスが崩れ、血小板の活性化により合成されたTXA₂が血小板凝集と血管収縮を惹起し、血栓形成と血管閉塞をもたらすこととなる。

AAカスケードは虚血脳組織でも発生する。脳動脈閉塞後の再灌流傷害(reperfusion injury)にもこの平衡関係は関与している¹¹⁻¹⁴⁾。ペナンブラ(penumbra)¹⁵⁾と呼ばれる可逆的な血流低下部位では、血流再開により酸素が供給されるとAAカスケードが発生し、虚血脳組織ではTXA₂が合成される。ペナンブラでは過剰に合成されたTXA₂がプロスタサイクリン合成を上回るため微小循環が障害されて梗塞が拡大し、神経症状の増悪をもたらす。

■ プロスタグランジン関連薬剤による脳梗塞の治療

1. アスピリン

発症後48時間以内の虚血性脳卒中2万例を対象としてInternational Stroke Trial (IST)^{4,8)}とChinese Acute Stroke Trial(CAST)^{5,9)}という2つの大規模臨床試験が行われ、それらのメタ解析(meta-analysis)の結果、アスピリンによる治療期間中の再発予防効果と、わずかではあるが、長期の転帰改善効果が示された(図3)⁹⁾ことから、欧米のガイドラインでは脳梗塞を発症したらただちにアスピリン投与を開始することが推奨されている¹⁰⁾。

アスピリンはCOXのセリン残基をアセチル化することによりCOXの活性を不可逆的に阻

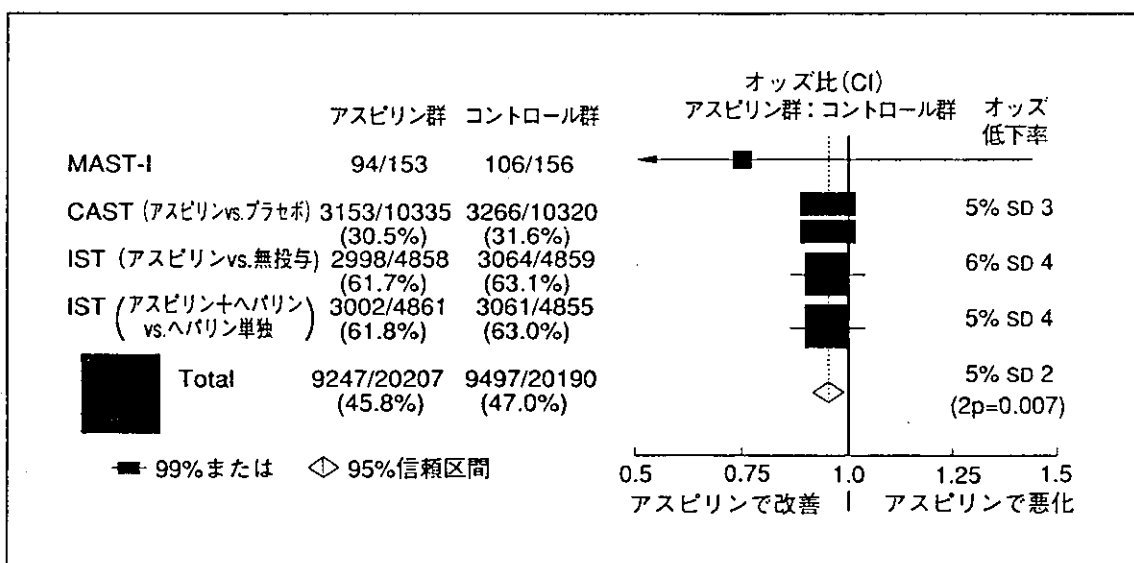


図3 急性虚血性脳卒中における早期アスピリン療法の効果(CAST, IST, MAST-Iのメタ解析)

死亡または介助は追跡終了時で、CASTでは退院時、ISTとMAST-Iでは6ヵ月後。オッズ比と99%信頼区間を示す。全体の結果および95%信頼区間をダイヤモンドで示す。MAST-I(Multicenter Acute Stroke Trial-Italy)のstreptokinase投与群のデータは除外した。文献9)より引用。

害し、TXA₂の合成を阻害することにより血小板凝集を抑制する。アスピリンのTXA₂合成阻害の速度はアスピリンの用量に依存することから、脳梗塞発症直後には神経毒性をも有するTXA₂合成をただちに阻害するため負荷量(loading dose)^{*6}として160mg以上のアスピリン投与が推奨されている¹¹⁾。しかし、このような用量のアスピリンは血小板のCOXのみならず内皮のCOXも阻害してしまい、プロスタサイクリンの合成も阻害してしまうため抗血栓作用が相殺されてしまう可能性がある(図2)⁵⁾⁻⁷⁾。このような現象はアスピリンジレンマと呼ばれている。

しかし、血小板には核がないので、一度アスピリンによりアセチル化された血小板は永久にCOXの再生が生じないが、内皮には核があるので、アスピリンが少量であればメッセンジャーRNAによりCOXの再生が早く回復するため、アスピリンジレンマが生じにくくなることから、脳梗塞慢性期やTIAの再発予防には少量のアスピリンが推奨されている⁵⁾⁻⁷⁾。

著者も共同研究者の一人であるAntithrombotic Trialists' Collaboration(ATT)^{*7}の最新のメタ解析によれば、アスピリンの血管イベント(脳卒中、心筋梗塞、血管死)低減効果にはJカーブ現象^{*8}が存在し、75~150mgの少量投与がもっとも低減率が高く、75mg未満の超低用量の低減効果は有意ではなかったことから、アスピリンの推奨用量は75~150mgであるというのが、著者を含むATTの共同研究者間の統一見解である(図4)¹¹⁾。

2. トロンボキサンA₂合成酵素阻害薬

日本では発症後5日以内の脳血栓症患者にTXA₂合成酵素阻害薬であるオザグレルが適用承認されている¹²⁾。TXA₂合成酵素阻害薬はTXA₂の合成のみを選択的に阻害するので、プロスタサイクリンの合成を阻害しないためアスピリンジレンマを回避することができる(図

用語解説

*1 虚血性脳卒中(ischemic stroke)

発症後24時間以内には脳梗塞になるのか一過性脳虚血発作で済むのか判別できないため両者は虚血性脳卒中(ischemic stroke)と総称される。

*2 動脈・動脈塞栓(artery-to-artery embolism)

頸部や頭蓋内の主幹動脈由来の血栓が塞栓子となり、末梢の脳動脈を閉塞する病態で、アテローム血栓性脳梗塞の発生機序の1つ。

*3 ペナンブラ(penumbra)

不可逆的な完全虚血巣のコア周辺に存在する可逆的な血流低下(misary perfusion)部位の概念であり、脳梗塞急性期治療の標的部位となる。

*4 International Stroke Trial (IST)

発症後48時間以内の虚血性脳卒中2万例を対象としたアスピリンとヘパリンの単独および併用の効果と安全性を検討した国際共同研究。

*5 Chinese Acute Stroke Trial (CAST)

発症後48時間以内の虚血性脳卒中2万例以上を対象としてISTに並行して中国で行われたアスピリンのプラセボ対照二重盲検比較試験。

*6 負荷量(loading dose)

急性の病態に対して即効的効果を期待して最初に薬剤を大量投与する方法であり、その後は用量を減らして継続投与する。

*7 Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)

抗血小板療法の無作為化比較試験(RCT)をメタ解析により評価してきたAntiplatelet Trial-

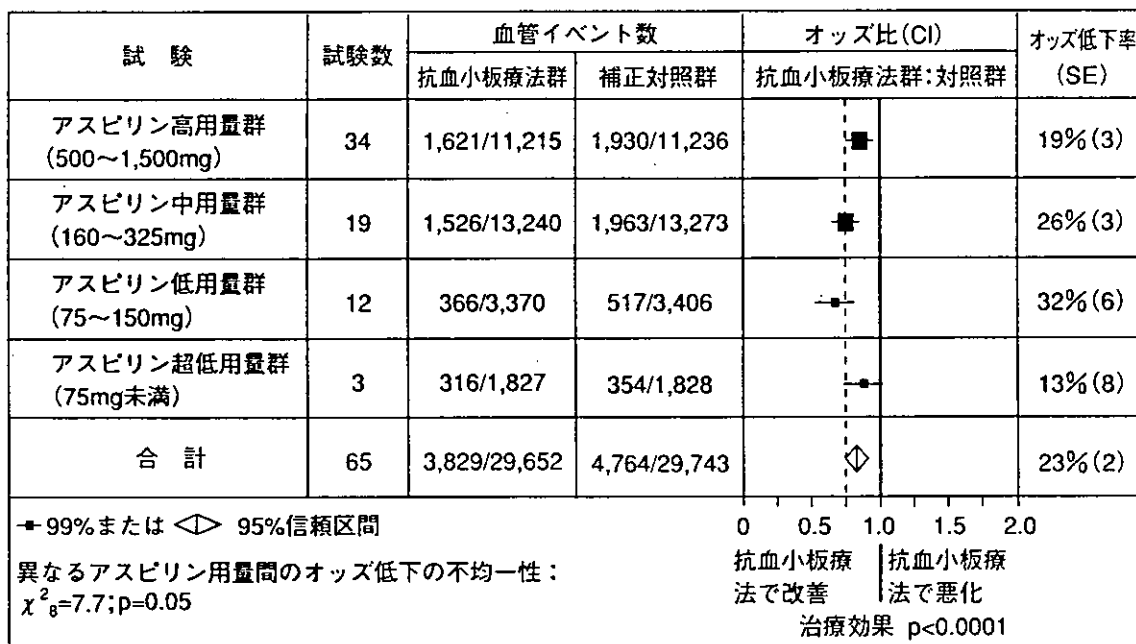


図4 アスピリンの用量別効果(ATTによるメタ解析)
文献11)より引用。

2)⁵⁾⁻⁷⁾。また、TXA₂合成を阻害する結果、TXA₂の前駆物質であるPGH₂が内皮でのプロスタサイクリン合成に利用される副次的効果が期待できる。このような効果はスチール効果、あるいはredirection効果と呼ばれている。

われわれは脳梗塞急性期患者にオザグレルを投与し、前後でTXA₂の安定代謝産物である

ists' Collaboration (APT)が改称し、抗凝固療法の研究(RCT)をも解析対象とするようになった国際共同研究組織。

***⁸Jカーブ現象**

薬剤の効果が直線的な用量依存性を示さず、ある用量でもっとも抑制効果があり、それ以上でもそれ以下でも効果が減弱してしまい、イベント発生率がJ型を示す現象。

***⁹Cochrane Stroke Group**

世界中で行われた無作為化比較試験(RCT)を収集し、メタ解析(systematic review)により有効性を評価し、エビデンスとして提供しているCochrane Collaborationの中の脳卒中の研究グループ。

📖 関連用語

血小板凝集抑制作用 → 45p

血管拡張作用 → 62p

11-dehydro-TXB₂とプロスタサイクリンの安定代謝産物である2,3-dinor-6keto-PGF_{1α}の尿中濃度を測定し、オザグレル投与後、11-dehydro-TXB₂のみ著明に減少し、2,3-dinor-6keto-PGF_{1α}は減少しなかったことから、この薬剤はたしかにアスピリンジレンマを回避しうることを確認している(図5)¹³⁾。しかし、オザグレル投与後、2,3-dinor-6keto-PGF_{1α}がむしろ増加するスチール効果までは確認できなかった。これはプロスタサイクリン合成が脳梗塞発症直後ほど増加しており、その後徐々に減少するという自然経過にマスクされてしまったためと考えられる¹⁴⁾。

オザグレルは日本でしか用いられておらず、日本で行われた臨床試験しかないので、メタ解析の対象とはならず、アスピリンとの比較試験も行われていないので、アスピリンとの優劣は不明である¹⁵⁾。

3. プロスタサイクリン

プロスタサイクリンは血小板凝集抑制作用と血管拡張作用があり、細胞膜保護作用もあるので、急性虚血性脳卒中に対しても転帰を改善する効果が期待できるはずである。著者も共同研究者の一人であるCochrane Stroke Group*は急性虚血性脳卒中患者の生存に及ぼすプロスタサイクリンとその誘導体の影響をメタ解析により分析した。解析対象は発症後1週間以内の患者を対象としたプラセボまたは対照を用いた無作為化比較試験(RCT)であり、5件のトライアルの191例が対象となった。4週間以内の初期の死亡はプロスタサイクリン投与群で6例、プラセボ投与群で9例であり、両群間で有意差はなかった(オッズ比0.63, 95%信頼区間0.22~1.85: 図6)¹⁶⁾。このように、RCTで検討された患者数はあまりにも少なく、脳卒中急性期患者の生存に及ぼすプロスタサイクリンの効果に結論を下すことはまだできていない。

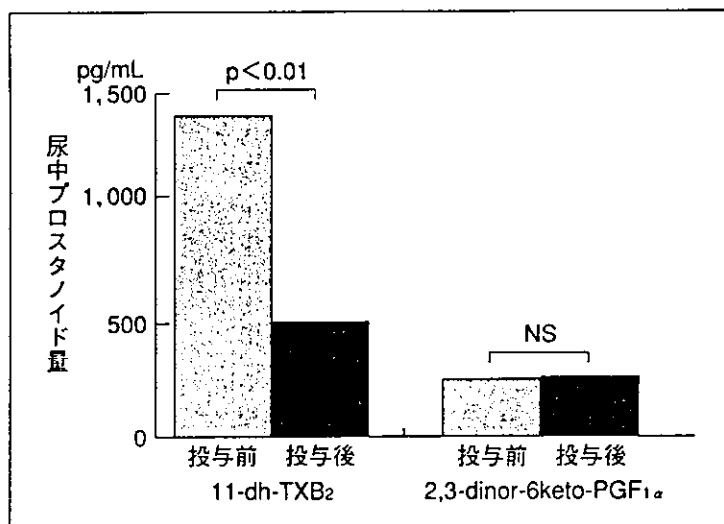


図5 尿中プロスタノイドの変動に及ぼすオザグレルの効果