

Study	プロスタサイクリン	プラセボ	Peto OR(95%CI Fixed)	Peto OR(95%CI)
Hsu 1986	1/43	2/37		0.43 (0.04-4.29)
Huczynski 1985	0/13	0/13		Not Estimable
Huczynski 1988	1/15	1/15		1.00 (0.06-16.79)
Martin 1985	3/16	3/16		1.00 (0.17-5.74)
Pokrupa 1986	1/11	3/12		0.35 (0.04-2.86)
Total(95%CI)	6/98	9/93		0.63 (0.22-1.85)

図6 脳梗塞急性期患者におけるプロスタサイクリンの4週以内の死亡に及ぼす影響を検討した無作為化比較試験のメタ解析
文献16)より引用。

プロスタサイクリンは血管拡張作用があるため、用量依存性に血圧下降を生じる可能性があり、脳卒中急性期の低血圧は転帰不良をもたらすかもしれない。しかし、Martinら¹⁷⁾やPokrupaら¹⁸⁾は血圧と脈拍に実薬群とプラセボ群で有意差がなかったことを報告している。これに対して、Hsuら¹⁹⁾はプロスタサイクリンにより血圧が低下し、脈拍が減少したことを報告している。Huczynskiら²⁰⁾は実薬群とプラセボ群を比較していないが、プロスタサイクリンを投与された1例は低血圧のため中止されている。

4件のトライアルではプロスタサイクリンが間欠的に投与されたため、反跳的な血管収縮と血小板や白血球の活性化を生じた可能性がある¹⁷⁾。今後、プロスタサイクリンや長時間作用型のプロスタサイクリン誘導体に関する1件以上の大規模臨床が要求される。新しいトライアルは発症後12時間以内の2,000例以上を対象に行うことが望まれる。プロスタサイクリンやその誘導体は反跳現象を防ぐため5日以上にわたって持続的に投与すべきである¹⁹⁾。また、内因性のTXA₂合成を抑制するためアスピリンやその他のCOX阻害薬を追加したほうがよいと考えられる²⁰⁾。

●文 献

- 1) Uchiyama S, Yamazaki M, Hara Y, et al: Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 23: 535-541, 1997
- 2) 内山真一郎, 山崎昌子: 血小板活性化. 第Ⅲ章 血液凝固亢進のメカニズム. 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, 172-182, 1998
- 3) 内山真一郎: 虚血と血小板凝集. *脳と分子生物学*. 脳と循環 3: 243-249, 1998
- 4) 内山真一郎: 血栓形成のメカニズム. *脳血管障害の臨床*. 生涯教育シリーズ—56. 日医誌 125 (特別号): S4-S5, 2001
- 5) 内山真一郎: 抗血小板療法. II 急性期の内科的治療. 内山真一郎 編, 脳血管障害の治療(脳血管障害シリーズⅢ). 東京, 現代医療社, 101-112, 1999
- 6) 内山真一郎: 脳血栓症およびTIA. 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, 35-58, 1999

- 7) 内山真一郎：エイコサノイド関連薬剤による脳梗塞治療. 現代医療 31 : 227-234, 1999
- 8) 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
- 9) 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
- 10) The Intercollegiate Working Party for Stroke : National clinical guideline for stroke. Clinical Effectiveness & Evaluation Unit, Royal College of Physician, London, 2000
- 11) 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
- 12) 大友英一, 沓沢尚之, 木暮久也, 他 : 脳血栓症急性期におけるOKY-046の臨床的有用性. 臨医薬 7 : 353-388, 1991
- 13) 内山真一郎, 菊地美由紀, 鈴木ひろみ, 他 : 脳血栓症急性期におけるトロンボキサンA₂合成酵素阻害薬オザグレネルナトリウムの有用性と尿中プロスタノイドに及ぼす影響. Prog Med 15 : 879-889, 1995
- 14) 内山真一郎 : 脳梗塞とプロスタグランジン ; Up Dateプロスタグランジンをめぐる話題. 現代医療 27 : 1905-1912, 1995
- 15) Cochrane Stroke Group (Gubitz G, Counsell C, Sandercock P) : Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (review). Cochrane Database Syst Rev. In Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Volume (Issue 4), 2000
- 16) Cochrane Stroke Group (Bath P, Bath F) : Prostacyclin and analogues for acute ischemic stroke (review). Cochrane Database Syst Rev. In Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Volume (Issue 4), 2000
- 17) Martin JF, Hamdy N, Nicholl J, et al : Double-blind controlled trial of prostacyclin in cerebral infarction. Stroke 16 : 386-390, 1985
- 18) Pokrupa A, Hakim J, Villanueva G, et al : Clinical study of prostacyclin infusion after acute ischemic stroke. Can J Neurol Sci 13 : 165, 1986
- 19) Hsu CY, Faught Jr RE, Furlan AJ, et al : Intravenous prostacyclin in acute nonhemorrhagic stroke ; A placebo-controlled double-blind trial. Stroke 18 : 352-358, 1987
- 20) Huczynski J, Gryglewski RJ, Kostka-Trabka E, et al : Use of prostacyclin in patients with ischemic stroke. A double-blind method II. Neurol Neurochir Pol 22 : 299-304, 1988

総論



脳梗塞再発予防の 抗血小板・抗凝固療法のEBMと展望



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、抗血栓療法はこれらの虚血性脳血管障害のもっとも本質的な治療法であるといえる。抗血栓療法には抗凝固療法と抗血小板療法があり、脳梗塞の病型により適応が異なる。本稿では、EBMの立場から脳梗塞慢性期における抗凝固療法と抗血小板療法に関する最新のエビデンスとコンセンサスを解説するとともに、今後の展望についても述べてみたい。



抗血小板療法

Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT) の meta-analysis により脳梗塞・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 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、その時点までに収集された抗血小板療法に関する RCT の meta-analysis による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 件の無作為化比較試験 (RCT) に登録された約 20 万例であり、このうち日本で行われ、meta-analysis 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を対象とした RCT であった。

ATT の meta-analysis 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²⁾。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)²⁾。アスピリンの至適用量に関しては未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²⁾。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 (図 1)²⁾。したがって、脳梗塞の再発予防のために投与するアスピリンの推奨用量は 75~150mg ということになる。

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)²⁾。しかし、チクロピジンとクロピドグレルを同じチエノピリジンとして一括して再解析すると、アスピリンとの差は有意となる³⁾。生体内での血栓形成機序として重要なはずり応力惹起血小板凝集はチエノピリジンにより抑制されるが、アスピリンによっては抑制されないことが両剤の血管イベント低減効果の差の一因と考えられる⁴⁾。

アスピリン単独療法と他の抗血小板薬との併用療法の直接比較では、ESPS-2 によりアスピリン・ジピリダモール併用療法はおおのこ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示された⁵⁾ が、ESPS-1⁶⁾ を含めた meta-analysis 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 cyclooxygenase (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、おおのこ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^{7) 8)} が、まだデータの蓄積が十分

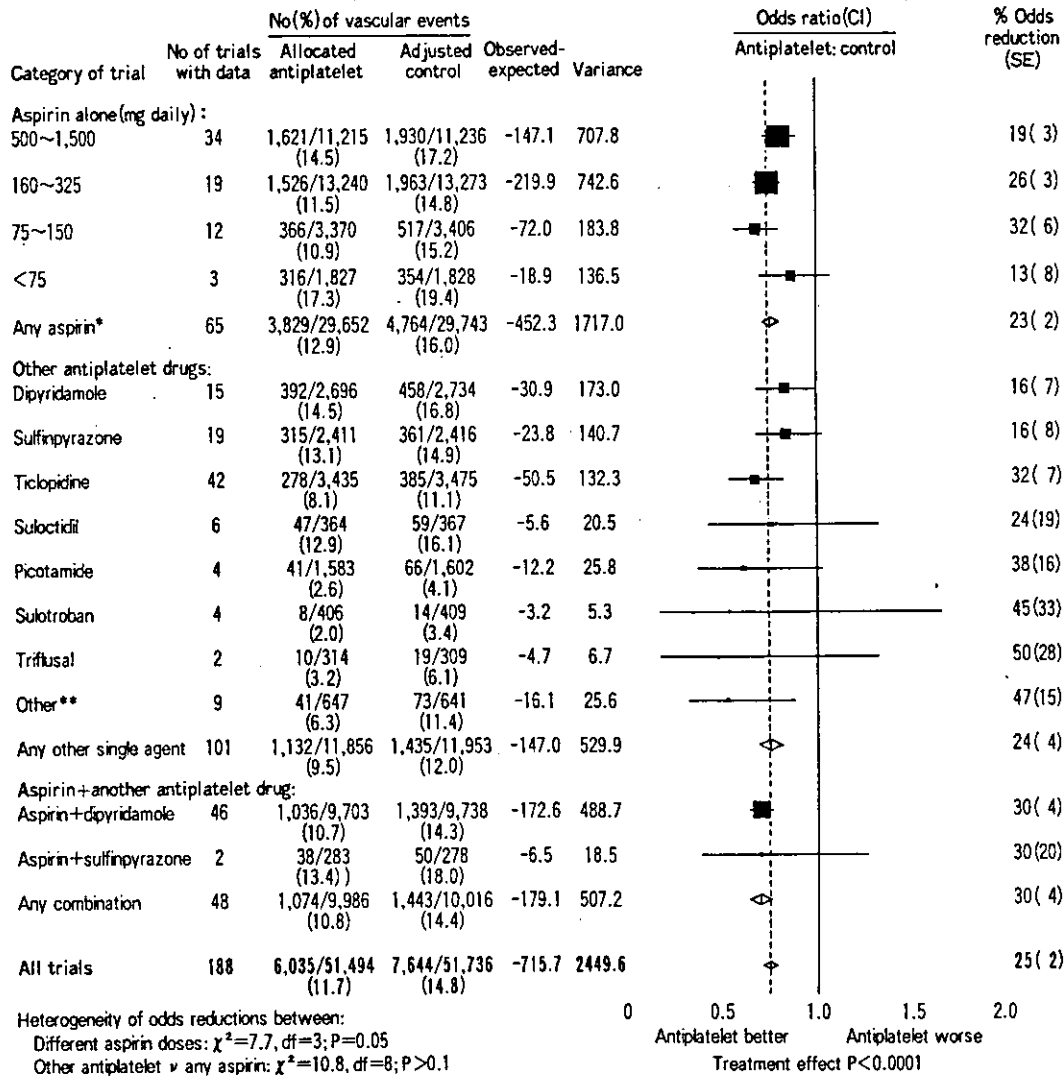


図1 Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス

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、フルルピロフェン、GR32191B、ダゾキシベン、トラピジールを含む。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。（Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002²⁾）

でなく、有意差は検出できなかった（図2）²⁾。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TIA7,600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）²⁾。

しかし、いずれも急性冠症候群を対象としたRCTであり、虚血性脳血管障害においてはまだ行われておらず、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ため、臨床的有用性についてはさらに検討を要すると思われる。

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

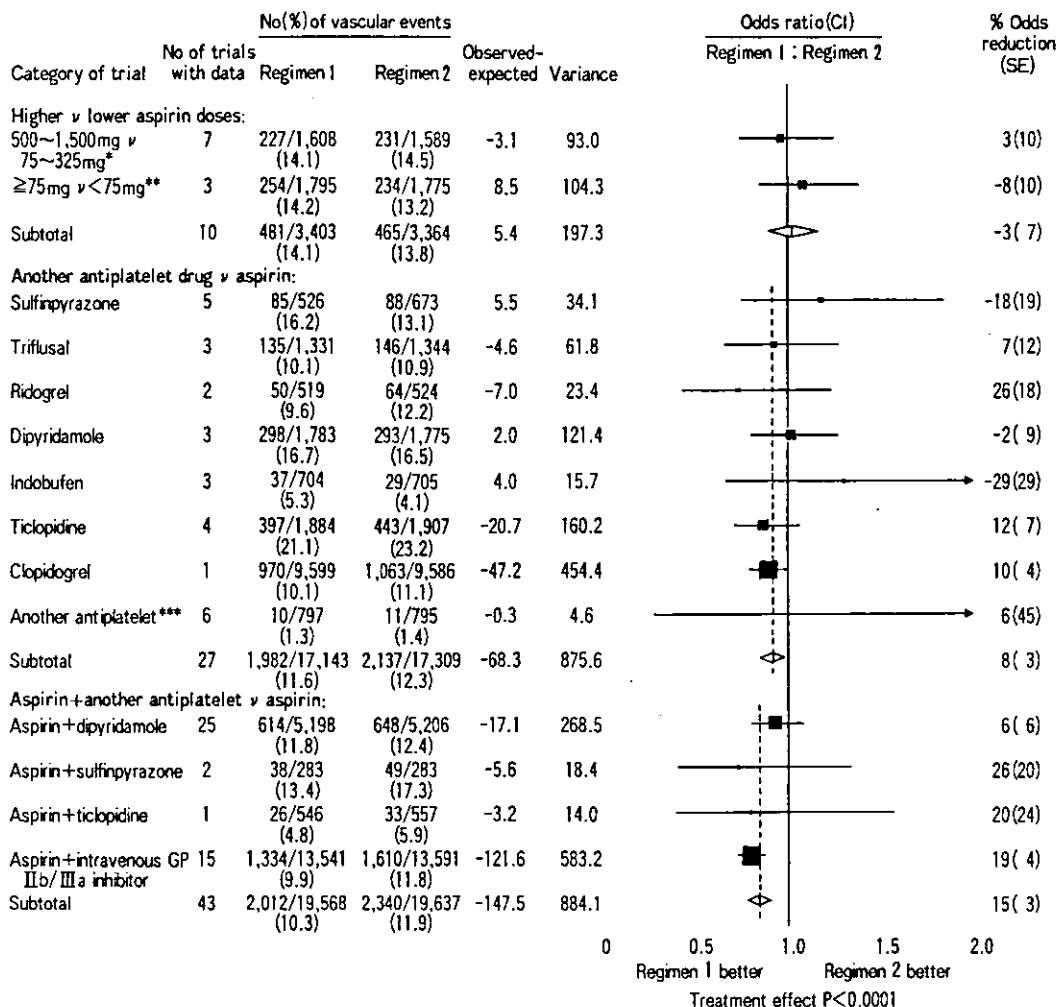


図2 Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス

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。

*1,400mg/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、スロトロパン、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。(Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002²⁾)

された。本治療成績は、ラクナ梗塞でも多くの症例に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。



抗凝固療法

これまでに行われた非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における抗血栓療法(RCT)をmeta-analysis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)¹⁰⁾。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)¹⁰⁾。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の既往の他に加齢(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¹¹⁾。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

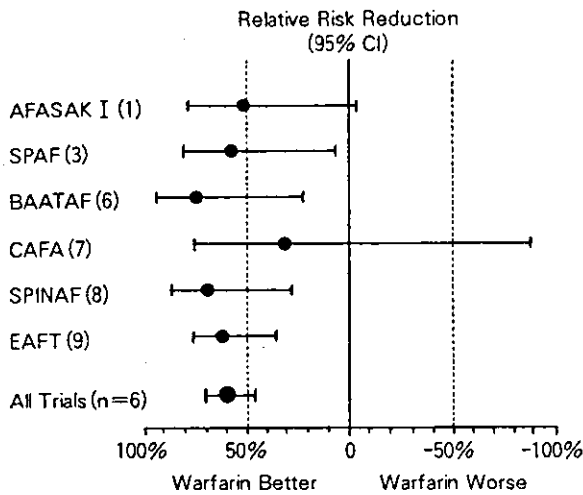


図3 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法：調節した用量のワルファリンとプラセボとの比較 (Hart RGら, 1999¹⁰⁾)

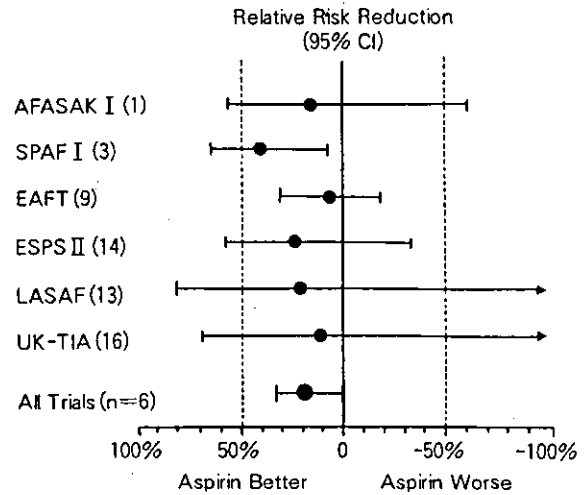


図4 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法：調節した用量のアスピリンとプラセボとの比較 (Hart RGら, 1999¹⁰⁾)

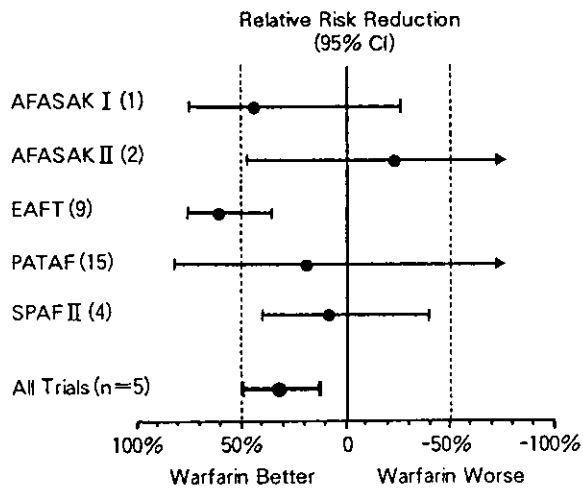


図5 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法：調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較 (Hart RGら, 1999¹⁰⁾)

が第一選択となり、60歳未満の孤立性心房細動 (lone af) は通常無治療でよいとされている (図6)^{12)~14)}。

しかし、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の適応となるが、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^{15) 16)}。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NVAF115例にINR2.2~3.5 (目標値2.5) (N=55) のワルファリン療法とINR1.5~2.1 (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¹⁷⁾。また、出血合併症のみられた6例中5例は70歳以上だったことから、高齢のNVAF患者に

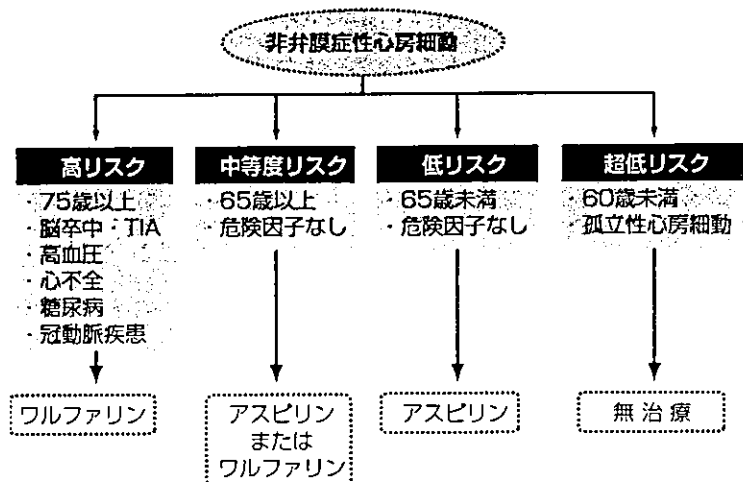


図6 非弁膜症性心房細動患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン

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、治療オプションとしてINR1.6～2.5(目標値2.0)が提唱されている^{14)～16)}。

日本循環器学会の研究班は、NVAF1,000例を対象としてアスピリン(150～200mg)の脳卒中一次予防効果を3年間にわたり追跡調査するJapanese Atrial Fibrillation Stroke Study (JAST)を行ったが、つい最近終了し、現在結果を解析中である¹⁸⁾。一方、NVAF3,000例を対象として経口トロンビン阻害薬メラガトラン¹⁹⁾の血栓塞栓予防効果をワルファリンと比較する国際共同研究(Stroke Prophylaxis using an ORal thrombin Inhibitors in patients with Atrial Fibrillation; SPORTIF-III)が進行中であり、日本も2001年から参加し、200例以上の患者登録が行われた。北米ではプラセボを用いた二重盲検による同様なRCT (SPORTIF-V)が同じくNVAF3,000例を対象として同時進行中である。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。



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)²⁰⁾。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)²⁰⁾。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)²⁰⁾。抗血小板薬の選択肢としては、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)チクロピジンが挙げられている。

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)²¹⁾。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2,000例においてワルファリン(INR1.4～2.8)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。

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

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)
可能な塞栓源	抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中)
他の病型	抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中)
ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む	

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

(Wolf PAら, 1999²⁰⁾ より引用改変)

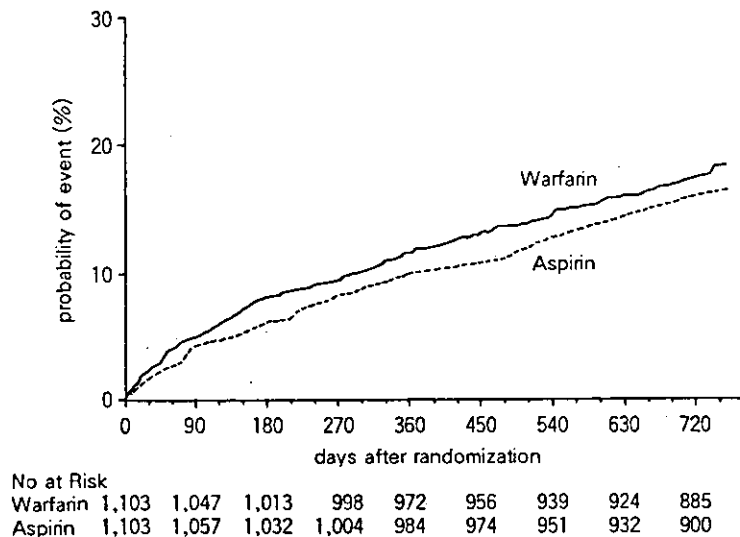


図7 Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) の成績。ワルファリン投与群とアスピリン投与群における虚血性脳卒中または死亡のKaplan-Meier解析 (Mohr JPら, 2001²¹⁾)



今後の展望

日本では、好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) などの重篤な副作用がチクロピジンより少ないクロピドグレルが認可されておらず、現在脳梗塞1,000例を対象としてチクロピジンとの比較試験が再度行われているが、1日も早く認可されることが望まれる。チクロピジンやクロピドグレルなどのチエノピリジンは血小板ADP受容体阻害薬である^{22) 23)}が、最近ADP受容体のクローニングに成功し、P2Y12と命名したという論文が発表された²⁴⁾。このような研究成果とともに、新しいADP受容体阻害薬が次々と開発され、脳梗塞を含めた血栓症への臨床応用が模索されている。

本邦では閉塞性動脈硬化症の治療薬として用いられているセロトニン受容体阻害薬サルボグレラートの安全性と有効性をアスピリンと比較するRCTが脳梗塞1,500例を対象として進行中である。また、CSPSによりすでに脳梗塞の再発予防効果が証明されたシロスタゾールが脳梗塞への適用を認可申請中である。

血小板膜糖蛋白 (GP) IIb/IIIa阻害薬は、血小板凝集の最終共通経路であるGPIIb/IIIaへのフィブリノゲンの結合を阻害するので、現在までに知られているあらゆる血小板受容体アゴニストによる血小板凝集を抑制する強力な抗血小板薬として期待されている²⁵⁾。すでに米国では急性冠症候群に対して各種の経静脈的なGPIIb/IIIa阻害薬が承認されており、最近発症後24時間以内の虚血性脳卒中に対してもGPIIb/IIIaのモノクローナル抗体であるabciximabの第2相試験が行われ、当初危惧された重篤な出血合併症は観察されず、

3ヵ月後の転帰良好例が実薬群でプラセボ群より多かった²⁶⁾ことから、現在発症後6時間以内の虚血性脳卒中患者を対象として第3相試験が行われている²⁷⁾。

今後は慢性期の再発予防に用いることができる経口投与可能なGPIIb/IIIa阻害薬の開発が期待される。しかし、これまでに多くの経口GPIIb/IIIa阻害薬が開発され、冠動脈疾患において臨床試験が行われたが、有効性が証明された薬剤はなく、出血合併症が増加し、死亡率が増加してしまった²⁵⁾。たとえば最近では、急性冠症候群・脳卒中・TIA患者に対してlotrafibanの効果を検討したBRAVO (Blockade of the IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion) studyが行われたが、lotrafibanにより死亡率、血小板減少症、大出血が増加してしまい、試験は中止された²⁵⁾。このような経口GPIIb/IIIa阻害薬の予期せぬ結果についてはさまざまな理由が考察されているが、解決策として薬物代謝、薬効モニター、遺伝子多型からのアプローチが模索されている²⁵⁾。

この他、NO遊離型アスピリンやADPase阻害薬などの新しい概念の抗血小板薬が開発され、臨床応用が模索されている。一方、抗凝固薬に関しては、21世紀はトロンビン阻害薬の時代といわれており、経口トロンビン阻害薬の登場により40年以上にわたって続いたワルファリンの時代に終止符が打たれようとしている。現在、melagatranの他にも新たなトロンビン阻害薬が次々と開発されており、今後の臨床応用が期待されている。また、経口投与可能な凝固Xa因子阻害薬も臨床応用が模索されており、ワルファリンに代わり得る薬剤としてトロンビン阻害薬のライバルになるかもしれない。

参考文献

- 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) Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin D, 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) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, et al : Shear-induced platelet aggregation in patients with cerebral ischemia. *Stroke* 25 : 1547-1551, 1994
- 5) 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
- 6) ESPS Group : European Stroke Prevention Study. *Stroke* 21 : 1122-1130, 1990
- 7) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, et al : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20 : 1643-1647, 1989
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51 : 674-681, 1998
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1166-1167, 2001
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 堀 正二, 石川欽司, 内山真一郎ら : 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group : A comparison of warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345 : 1444-1451, 2001
- 22) Quinn MJ, Fitzgerald DJ : Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 100 : 1667-1672, 1999
- 23) 内山真一郎 : チクロピジン・クロピドグレル。特集 抗血小板薬の選択。血栓と循環 6 : 15-20, 1998
- 24) Hollopeter G, Jantzen H-M, Vinsent D, et al : Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 409 : 202-207, 2001
- 25) Collier BS : Anti-GPIIb/IIIa drugs : current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 86 : 427-443, 2001
- 26) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators : Abciximab in acute ischemic stroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 31 : 601-609, 2000
- 27) Adams H, Hacke W for the AbESTT Investigators : Abciximab in emergent stroke treatment trial (AbESTT). *Stroke* 31 : 2864-2865, 2000

[内山 真一郎]

5) 脳出血 cerebral hemorrhage

【定義・概念】

脳出血は脳梗塞、くも膜下出血とともに脳卒中の一病型であり、脳を灌流する血管が破綻して脳内出血

を生じる病態であり、形成された血腫により急激に局所神経症状を生じる。

【原因・病因】

高血圧性脳出血は穿通枝の細動脈硬化に起因する小動脈瘤の破綻により生じる。非高血圧性脳出血で最も多いのは脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy) である。脳アミロイド血管症は高齢者において脳表動脈にアミロイドが沈着して生じる。その他に白血病や血小板減少症などの血液疾患、血友病や血小板無力症などの出血性素因、抗血栓薬や血栓溶解薬などの薬物、原発性・転移性脳腫瘍、動静脈奇形・血管腫・もやもや病などの血管異常が原因となる。

【疫学】

脳出血は脳卒中の約20%を占めるが、その比率は年々減少している。毎年約10万人の患者が発症し、約2万人が死亡している。高血圧性脳出血は被殻、視床、橋、小脳が4大好発部位であり、それぞれ約40、30、10、10%を占める。高血圧性脳出血の減少とは対照的に、高齢者の増加により脳アミロイド血管症が増加している。脳アミロイド血管症は剖検例において高齢になるほど頻度が高くなり、70～80歳代では40～50%、90歳以上では60～70%に達する。

【病理】

高血圧性脳出血は、脳深部を灌流する細動脈である穿通枝が高血圧によってリポヒアリノーシスやフィブリノイド壊死とよばれる変性をきたして、小動脈瘤 (Charcot Bouchard 動脈瘤) を形成し、破綻することにより生じる。脳アミロイド血管症は皮質や皮質下にしばしば多発する脳葉型の出血を生じ、確定診断は剖検により Congo レッド染色で動脈壁にアミロイドを証明することによりなされる。

【病態生理】

高血圧性脳出血は、主幹動脈から鋭角的に分岐するため高血圧による圧力を受けやすい穿通枝が変性をきたして小動脈瘤が形成され、それが破綻することにより生じる。脳アミロイド血管症は髄膜や脳表の動脈にアミロイドが沈着し、動脈壁が脆弱化して破綻することにより皮質や皮質下に出血を生じる。脳出血は血腫を形成して脳組織を破壊し、局所神経症状をもたらす。大出血では頭蓋内圧亢進により脳ヘルニアを生じて脳幹を圧迫し、しばしば致命的となる。また、視床・橋・小脳出血では出血が脳室に穿破し、水頭症を併発しやすい。

【臨床症状】

高血圧性脳出血は日中活動時、血圧が上昇しやすい状況下で発症することが多く、頭蓋内圧上昇による頭痛、悪心、嘔吐を呈しやすく、血腫の増大により神経症状が徐々に進行し、意識障害が出現することが多いが、小出血の場合には典型的症状を示しにくく、臨床症状のみから脳梗塞と鑑別するのは困難である。



〈図 15-58〉被殻出血の CT 像
被殻に高吸収域がみられ、周辺に浮腫を伴い、一部が脳室に穿破している。



〈図 15-59〉脳アミロイド血管症の CT 像
前頭葉に多発性の高吸収域を認める

被殻出血では片麻痺、半身感覚障害、水平共同偏視がみられ、視床出血では片麻痺、半身の感覚障害・疼痛（視床痛）、下方共同偏視がみられる。橋出血では四肢麻痺、pinpoint pupils（著明な縮瞳）、ocular bobbing（下向きの垂直性自発眼振）を生じ、小脳出血では回転性めまい、嘔吐、後頭部痛、失立失歩、小脳失調を生じる。皮質下出血では種々の皮質症状や半球症状を呈する。大出血や脳幹出血では種々の程度の意識障害、異常呼吸（Cheyne-Stokes 呼吸、中枢性過呼吸、群発呼吸、吸気性無呼吸など）、脳ヘルニア徴候（鉤ヘルニアによる動眼神経麻痺など）を伴う。

【検査成績】

脳出血は CT 上、高吸収域として認められる（図 15-58）。高吸収域は、高血圧性脳出血では被殻、視床、橋、小脳にみられるが、脳アミロイド血管症では皮質・皮質下にみられ、しばしば多発する（図 15-59）。

【診断】

緊急 CT により脳内に高吸収域を認めれば脳出血である。高血圧があり、CT で好発部位に高吸収域が認められれば高血圧性脳出血と診断される（図 15-58）。好発部位でない皮質・皮質下に出血がみられた場合、高齢者では脳アミロイド血管症を疑う必要がある（図 15-59）。若年者では出血傾向を検索するため血液凝固検査や薬物服用歴を調査し、血管の異常を検索するため MRA や脳血管造影を施行する。

【鑑別診断】

CT により脳出血とくも膜下出血や硬膜下血腫との鑑別は可能である。脳梗塞は発症直後に低吸収域はみられないが、脳卒中症候群を呈し、緊急 CT で高吸収域がなければ虚血性脳卒中と判断する。最近では拡散強調 MRI により発症直後でも虚血病巣が検出できるようになった。

【合併症】

意識障害を伴う脳出血では感染症と消化管出血を合併しやすい。脳浮腫は予後を左右する危険な合併症である。脳室穿破を生じると水頭症を併発する。

【予後】

意識障害を伴わない小出血の生命予後は良好であり、機能予後は出血部位に依存する。昏睡や深昏睡などの高度の意識障害を伴う場合は致命的な脳ヘルニアを生じている可能性が高く、救命は困難である。感染症や消化管出血の管理も予後に重大な影響を及ぼす。

【治療・予防・リハビリテーション】

緊急 CT を施行したら呼吸・循環を確保する。血圧は 180 mmHg 以下または平均血圧の 80% 以下を目標に降圧を行う。重症の脳出血では頭蓋内圧亢進により脳ヘルニアを生じる危険性があるのでマンニトールの急速点滴静注を行う。意識障害患者では感染症と消化管出血を合併しやすいので抗生物質と抗潰瘍薬を投与する。経口摂取が困難な場合には経管栄養や中心静脈栄養が必要となる。

外科治療の適応は神経学的重症度と CT 所見により決定され、開頭血腫除去術が行われてきたが、最近では定位的手術や内視鏡手術も行われる。被殻出血は血腫量が 30 ml 以上で、軽度の意識障害（傾眠または昏迷）がある場合に手術適応が考慮される。小脳出血は血腫径が 3 cm 以上（血腫量 15 ml 以上）の場合に手術適応がある。皮質下出血は血腫量 30 ml 以上の場合に手術適応が考慮されるが、脳アミロイド血管症では手術により予後が悪化する危険性がある。視床出血と橋出血は血腫除去術の適応とはならないが、血腫が脳室に穿破して急性水頭症が生じた場合には脳室ドレナージを行う。

片麻痺などの後遺症に対しては早期からリハビリテーションを開始する。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。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。

神経因性膀胱には頻尿治療薬が適応となる。夜間せん妄、うつ状態、不眠などの精神症状には向精神薬、視床出血による視床痛にはカルバマゼピン、痙攣には抗痙攣薬を投与する。脳出血の一次・二次予防には高血圧の管理が最も重要である。飲酒や低コレステロール血症は脳出血の危険因子になるので、禁酒や節酒を

励行し、低栄養状態の改善に努める。〔内山真一郎〕

■文献

黒田清司, 小川 彰: 脳出血. 脳血管障害の治療 (内山真一郎編), pp 127-137, 現代医療社, 東京, 1999.

中込忠好, 田村 晃: 脳出血の治療. 脳血管障害の臨床. 日医会誌, 125(特別号):156-159, 2001.

内山真一郎: 脳血管障害. 内科学 (2分冊版II) (黒川 清, 松澤佑二編), pp 1636-1644, 文光堂, 東京, 1999.

6) くも膜下出血 subarachnoid hemorrhage; SAH

【定義・概念】

くも膜下出血 (SAH) は脳動脈瘤や脳血管奇形の破裂によりくも膜下腔の脳槽に出血し、激しい頭痛と髄膜刺激症状を生じる脳卒中の一病型である。

【分類】

脳動脈瘤は囊状, 紡錘状, 細菌性, 解離性, 外傷性動脈瘤に分類され, 脳血管奇形は毛細管拡張, 静脈瘤, 海綿状血管腫, 脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation ; AVM), 静脈性血管腫に分類される。

【原因・病因】

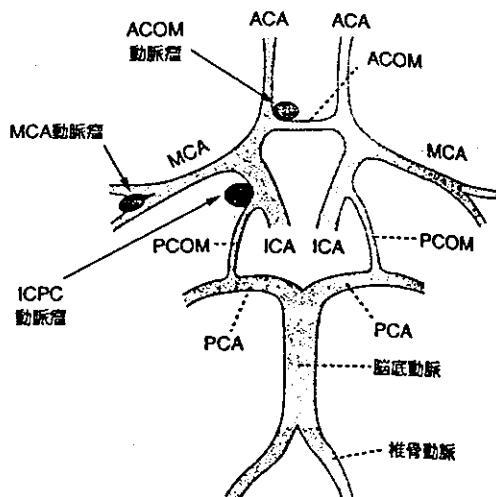
くも膜下出血は中・高年では脳動脈瘤, 若年ではAVMの破綻が原因となる。くも膜下出血を生じやすいのは囊状動脈瘤であり, 紡錘状動脈瘤は破裂しにくい。細菌性脳動脈瘤は感染性心内膜炎により生じる。頭蓋外の解離性動脈瘤 (動脈解離) は破裂しにくく, 虚血性脳卒中を生じやすいが, 頭蓋内の動脈解離はくも膜下出血の原因となりうる。常染色体優性遺伝性多発嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease ; ADPKD) では第16染色体短腕上のPKD1または第4染色体長腕上のPKD2の遺伝子異常により生じ, 多発性, 進行性の脳動脈瘤を生じやすい。

【疫学】

くも膜下出血は脳卒中の10%弱を占め, 年間10万人あたり10~20人が罹患し, 年間約13,000人が発症している。発症年齢は脳梗塞や脳出血より若年で40~60歳に多く, 性差は脳梗塞や脳出血とは対照的に男性より女性に多く, 白人より黄色人種や黒人に多い。くも膜下出血の危険因子として家族歴, 高血圧, 喫煙, 飲酒が知られている。非外傷性くも膜下出血の70~80%は動脈瘤破裂であり, 10~20%は原因不明である。未破裂脳動脈瘤の年間発症率は1%前後と報告されていたが, 最近発表された米国の報告では10mm未満の年間破裂率は0.05%であった。

【病理】

囊状動脈瘤はWillis動脈輪の前半部, 特に前交通動脈, 内頸動脈・後交通動脈分枝部, 中大脳動脈分枝



〈図15-60〉囊状動脈瘤の好発部位

ACA:前大脳動脈, ACOM:前交通動脈, ICA:内頸動脈, ICPC:内頸動脈・後交通動脈分枝部, MCA:中大脳動脈, PCA:後大脳動脈, PCOM:後交通動脈。

部に好発し, 後半部では脳底動脈先端部に多い (図15-60)。囊状動脈瘤では病理学的に中膜や内弾性板に欠損がみられる。

【病態生理】

囊状動脈瘤は先天的な動脈壁の素因に血行力学などの後天的な要因が加わって生じると推測されている。紡錘状動脈瘤は動脈硬化が原因となる。AVMは胎生期の異常により生じる。くも膜下出血の危険因子として家族歴があげられており, 脳動脈瘤の遺伝的素因について遺伝子多型の検討が行われている。

【臨床症状】

いままでに経験したことのない激しい頭痛で発症するのが特徴であり, 項部硬直やKernig徴候などの髄膜刺激症状がみられる。頭蓋内圧亢進や水頭症の程度に応じて意識障害が進行する。局所脳症状は通常みられないが, 動脈瘤や血腫が局所的に進展したり, 数日後から血管攣縮により脳梗塞を併発すると異症状を生じうる。たとえば, 内頸動脈・後交通動脈分枝部動脈瘤では動眼神経麻痺, 前交通動脈瘤では精神症状, 中大脳動脈瘤では片麻痺がみられる。また, 警告徴候として, 本格的な出血の前に小出血を生じ, 数時間で軽快してしまう頭痛が起こることがある。網膜前出血や硝子体下出血 (Terson症候群) を生じたり, 心電図異常 (頻脈, ST上昇, QT延長など) や肺水腫を合併する場合がある。

【検査成績】

頭部CTでくも膜下腔に高吸収域を認める。続発する水頭症による脳室拡大を伴うことが多い。血管攣縮による浮腫や脳梗塞により脳実質内に低吸収域を認め

1984

15
神経系の疾患



図15-61) 内頸動脈撮影斜位像
前交通動脈に囊状動脈瘤を認める。

ることがある。くも膜下出血では原因となった動脈瘤やAVMの検索に脳血管造影が必須である(図15-61)。髄液検査では血性またはキサントクロミーを認める。

【診断】

激しい頭痛で発症し、項部硬直を認め、頭部CTでくも膜下腔に高吸収域を認めれば診断は確実である。CTで高吸収域を認めれば腰椎穿刺は必要ないが、小出血ではCTで高吸収域を認めにくいので、CTで異常なく、頭痛の原因としてくも膜下出血が否定できない場合には腰椎穿刺が必要となる。

【鑑別診断】

頭痛を呈する疾患の鑑別が必要である。片頭痛や緊張型頭痛は慢性反復性の頭痛であり、局所神経徴候がなく、頭部CT・MRIで異常を認めないことから鑑別される。髄膜刺激症状を伴う頭痛として髄膜炎との鑑別が問題となるが、頭部CT・MRI所見で出血を認めず、髄液で細胞増加を認めることから鑑別される。

【合併症】

くも膜下出血により髄液の流通障害が生じ、水頭症を合併しやすい。血管攣縮により脳梗塞を併発する場合がある。急性期には感染症や消化管出血を合併しやすい。

【予後】

初発のくも膜下出血の40%は死亡または介助を要する後遺症を残す。高度の意識障害を伴う場合は予後不良である。脳梗塞合併例では局所神経症状が後遺症として残存する場合がある。水頭症合併例では痴呆、尿失禁、歩行障害を生じる。

【治療・予防・リハビリテーション】

くも膜下出血の重症度を Hunt & Hess の分類により判定する。grade 1 (無症状か軽度の頭痛と項部硬

直)、grade 2 (中等度の頭痛と項部硬直に脳神経麻痺を伴う)、grade 3 (軽度の意識障害と巣症状) は手術適応があり、grade 4 (中等度の意識障害と麻痺の合併) でも手術する場合があるが、grade 5 (昏睡状態) は手術適応がない。くも膜下出血を発症したら、まず血圧管理、鎮痛対策、抗脳浮腫対策が必要である。降圧薬の静脈投与により収縮期血圧を 150 mmHg 以下に保ち、鎮静薬や鎮痛薬により頭痛を軽減し、浸透圧利尿薬により頭蓋内圧を低下させる。

脳血管造影で囊状動脈瘤が確認されたら、動脈瘤の頸部にクリップを懸ける手術(クリッピング)を行う。近年は塞栓用コイルによる血管内塞栓術を行う症例も増加している。AVM には血管内塞栓術やガンマナイフなどの定位的放射線手術療法を行う。くも膜下出血に対しては脳室ドレナージを行い、後遺症による正常圧水頭症には脳室・腹腔シャントを行う。脳梗塞の併発により片麻痺などの後遺症を生じた患者には脳梗塞や脳出血と同様にリハビリテーションを行う。飲酒や喫煙はくも膜下出血の危険因子になるので、禁酒や禁煙を指導する。家族歴にくも膜下出血を有する場合には MRA による未破裂動脈瘤の検索が推奨される。 [内山真一郎]

■文献

川合謙介, 佐々木富男: くも膜下出血 脳血管障害の治療 (内山真一郎編), pp 139-153, 現代医療社, 東京, 1999.
菊池晴彦, 宮本 亮: 脳動脈瘤とくも膜下出血. 脳血管障害 <神経・筋疾患 2> (井村裕夫, 尾形悦郎他編) 最新内科学体系, pp 161-167, 中山書店, 東京, 1996.
佐藤 章: くも膜下出血. ブレインアタック超急性期の脳卒中診療 (藤井清孝, 岡田 靖編), pp 223-239, 中山書店, 東京, 1999.

7) 血管奇形・もやもや病

【定義・概念】

脳血管奇形は胎生期の脳血管形成期の異常により生じる先天奇形であり、脳卒中の原因となる。もやもや病 (Willis 動脈輪閉塞症) は Willis 動脈輪を形成する脳主幹動脈に進行性の狭窄や閉塞を生じ、側副血行路が二次的に発達して脳血管造影上もやもやした網状の異常血管像を呈し、虚血と出血のいずれもが生じうる、原因不明の疾患である。

【分類】

McCormic の分類によれば、脳血管奇形は毛細管拡張、静脈瘤、海綿状血管腫、動静脈奇形 (arteriovenous malformation ; AVM)、静脈性血管腫に分類される。もやもや病は発症年齢により若年型と成人型に分類される。

1985
15
4
脳血管障害

【原因・病因】

脳血管奇形は先天性の形成異常により生じる。もやもや病の病因については血管炎や自己免疫など後天説が有力であるが、原因は解明されていない。

【疫学】

血管奇形の臨床例では AVM が 70% を占め、毛細管拡張や静脈性血管腫は無症状で、偶然発見されることが多い。AVM は 80~85% はテント上に発生し、脳正中深部とテント下に 5~10% ずつ発生する。発症年齢は 20~40 歳で、30 歳代にもっとも多い。海綿状血管腫は病理学的には AVM に次いで多く、大脳に発生しやすいが、橋、小脳橋角部、脊髄にも発生し、発症は 20~50 歳代の男性に多い。もやもや病は日本人を含むアジア人に多く、特定疾患医療費受給者は 6,000 人であり、発症年齢の分布は 5 歳前後にピークがあり、30~40 歳に 2 番目のピークがある 2 峰性を示し、大多数は孤発例であるが、家族内発症が 10% 前後にみられる。

【病理】

AVM は胎生 3~4 週に発生する血管奇形で、異常動脈間に直接吻合がみられ、血流は毛細血管を経ることなく、動脈血が直接静脈血に移行する病態である。海綿状血管腫は異常に拡張した洞様血管腔からなり、血管の間に正常組織は存在しない。もやもや病では動脈内膜の結合組織の増生と弾性線維の多層状新生がみられ、内弾性板は全周性に保たれるが、しばしば著明な屈曲蛇行を示し、脂質沈着などの動脈硬化性変化はみられない。

【病態生理】

AVM は出血と痙攣の原因となる。出血はくも膜下出血 (SAH) が多く、脳内出血や脳室内出血も生じうる。出血は静脈性出血であり、軽症のことが多く、小さい AVM のほうが出血しやすい。痙攣の発作型は AVM の発生部位に依存する。海綿状血管腫は腫瘍内出血として発症する。もやもや病は若年型では虚血発作が多いが、成人型では虚血と出血が同程度に生じる。虚血症状は脳灌流圧低下により生じると考えられ、過換気による脳血管の収縮により誘発される。一方、脳出血は脆弱な異常血管網が血行力学的負荷により破綻して生じると考えられる。

【臨床症状】

AVM ではくも膜下出血を生じると激烈な頭痛と髄膜刺激症状がみられ、痙攣を生じる場合には AVM の発生部位によりさまざまなタイプの痙攣が生じる。海綿状血管腫では脳出血を生じた部位の局所神経症状を示す。もやもや病では脳虚血症状の多くは一過性脳虚血発作であるが、虚血が長時間持続すると脳梗塞に至る場合があり、啼泣、過換気、吹奏楽器の演奏などにより誘発され、幼児では急性片麻痺 (acute infantile hemiplegia) の重要な原因疾患である。

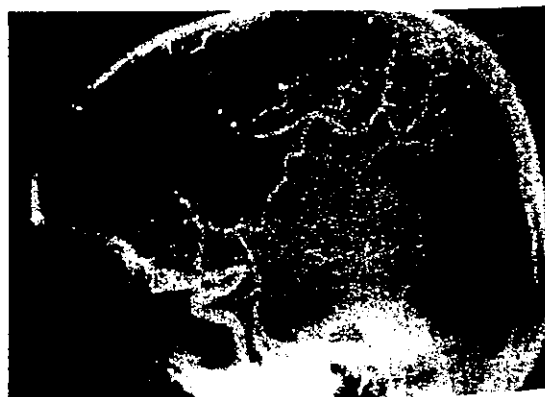


〈図 15-62〉内頸動脈撮影側面像
側頭葉後半部に血管塊 (nidus) がみられ、中大脳動脈が流入動脈となり、脳表静脈が流出静脈となっている。

【検査成績】

未破裂 AVM は単純 CT で高吸収域や石灰化を認めることがあり、造影 CT で血管塊 (nidus) が著明な増強効果を示す。出血性 AVM では血腫が高吸収域を示し、SAH を伴うことが多い。MRI では血管塊 (nidus) が蜂の巣状の無信号域として描出される。脳血管撮影では nidus とともに流入動脈と流出静脈が認められる (図 15-62)。海綿状血管腫は CT では石灰化を伴う高吸収域の病変として認められ、造影剤による増強効果があり、MRI では腫瘍内出血を認め、脳血管撮影では無血管野として示される。

もやもや病は頭部 CT では脳梗塞や脳萎縮がみられ、頭部 MRI ではこれらに加えて基底核付近に拡張したもやもや血管が flow void sign (血流による無信号像) として認められることがある。頭部 MRA は解像力の進歩によりもやもや血管の描出が可能となった。もやもや病の確定診断と手術適応の決定には脳血管撮影が必要である (図 15-63)。SPECT では脳血



〈図 15-63〉内頸動脈撮影側面像
Willis 動脈輪の閉塞と異常血管網および外頸動脈からの発達した側副血行を認める。

の低下や血流低下部位がみられ、脳循環予備能が低下しているとダイアモックス負荷後の脳血流増加率低下が観察される。脳波では過換気後の突発性徐波出現 (rebuild up) がみられる。

【診断】

脳も膜下出血や癒癢を生じた若年患者において CT 及び MRI で AVM が疑われる場合には確定診断と手術の決定に脳血管造影を行う。若年者や原因不明の出血では海綿状血管腫も鑑別対象となり、皮質・皮層下出血のみならず橋出血でも高血圧が合併している場合には海綿状血管腫を考える必要があるが、各種検査を行っても診断は必ずしも容易ではない。小児や若年成人で過換気による脳虚血症状を反復している場合にはもやもや病を疑う必要があり、確定診断に脳血管造影を行う。

【鑑別診断】

若年者や原因不明の脳卒中は脳血管奇形もやもや病のほかに血液凝固異常、出血性素因、動脈解離、線維筋性形成異常症、血管炎、薬物中毒などでも生じうるもので、これらの疾患を脳や血管の画像検査とともに既往歴、臨床症状、血液凝固検査、免疫学的検査などにより鑑別する必要がある。

【合併症】

重症の脳卒中例では急性期に感染症や消化管出血を合併しやすく、脳浮腫や頭蓋内圧亢進を生じて脳ヘルニアを併発する場合がある。

【予後】

AVM は脳動脈瘤に比べて良好であり、死亡率は 10%、その後の 20 年は年間平均 2%といわれている。虚血型もやもや病で脳梗塞や脳萎縮がみられる幼少児では発達遅滞が生じうる。出血型もやもや病は再発しやすく、虚血型もやもや病より予後不良の傾向がある。

【治療・予防・リハビリテーション】

AVM の根治療法は直達手術による全摘出であるが、大きさや部位により困難な場合も多く、塞栓術やガンマナイフなどの放射線療法が行われる。もやもや病では脳虚血症状には抗血小板薬や脳循環改善薬を投与する。進行が阻止できず、脳虚血発作を反復する場合には浅側頭・中大脳動脈吻合術などのバイパス術や脳硬膜動脈血管癒合術、脳筋血管癒合術、脳硬膜動脈筋癒合術、大網移植術などの血管新生促進術を行う場合がある。現在、出血型成人もやもや病に対するバイパス手術の有効性を検討する無作為化比較試験が日本で行われている。 [内山真一郎]

■文献

Masuda J, Ogata J, et al: Moyamoya disease. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Barnett HJM, Morh JP, et al eds), pp 815-832, Churchill Livingstone, New York, 1998.

高橋 淳, 永田 泉ほか: もやもや病. 脳血管障害の臨床, 日医会誌, 125(特別号):239-245, 2001.
滝 和郎, 村尾健一ほか: 脳血管奇形. 最新内科学体系 66, 脳血管障害 (荒木淑郎, 金澤一郎ほか編), pp 169-173, 中山書店, 東京, 1996.

1987

15
4
脳血管障害

4. 抗血小板療法—単独療法と併用療法

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
同 神経内科 中村智実 同 神経内科 山崎昌子 同 教授 岩田 誠

key words cerebral infarction, transient ischemic attack, antiplatelet therapy, monotherapy, combination therapy

動 向

脳梗塞の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じる。動脈に形成される血栓には血小板が主要な役割を果たしている。したがって、抗血小板療法は脳梗塞の最も本質的な治療法であるといえる。これまで抗血小板薬は一過性脳虚血発作（TIA）や脳梗塞慢性期の再発予防に用いられてきたが、最近では脳梗塞急性期の治療にも用いられるようになった。抗血小板薬はそれぞれ作用機序が異なるので、異なった作用機序を有する抗血小板薬を併用すれば単独の抗血小板薬よりも有効な抗血小板療法となり得る。また、血小板膜糖蛋白（GP）IIb/IIIa 阻害薬は血小板凝集の最終共通経路を阻害する抗血小板薬なので単独であらゆるアゴニストによる血小板凝集を抑制することができる。

脳梗塞やTIAの再発予防効果が証明されており、抗血小板薬の選択肢として国際的にコンセンサスが得られているのは(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)チクロピジンである。この他に最近日本で行われた無作為化比較試験（RCT）によりシロスタゾールの脳梗塞再発予防効果が報告された。ジピリダモールは単独でも有意な脳梗塞予防効果があるが、少量アスピリンと

の併用により相加的に再発予防効果が高まることで欧州で行われた国際共同研究により示されている。アスピリンとチクロピジンの併用も血小板凝集の多経路を阻害する強力な抗血小板療法と考えられ、現在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とアスピリンの併用療法とクロピドグレル単独療法の脳梗塞再発予防効果を比較するRCTが行われている。

アスピリンは最近行われた2件の大規模臨床試験とそれらのmeta-analysisにより発症後48時間以内の脳梗塞患者において脳梗塞発症後早期の再発予防効果とわずかながら長期の転帰改善効果のあることが示された。現在、発症後6時間以内の脳梗塞患者においてGPIIb/IIIa阻害薬の有効性と安全性を検討する第3相臨床試験が行われている。

A. 単独療法

1. アスピリン

Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT)のmeta-analysisにより脳梗塞・TIAにおけるアスピリンの有効性は確立されている¹⁾。APTは最近、抗血小板療法のRCTのみならず抗凝固療法のRCTをも解析対象とするAntithrombotic

Trialists' Collaboration (ATT) に引き継がれ、1997年にオックスフォード大学で第1回目の共同研究者会議が開催され、その最終解析結果が投稿論文として執筆責任者である Baigent 博士から著者にも送付されてきた。この原稿は世界中の共同研究者が目を通した後、手直しを加えて発表されたが、改めてアスピリンの脳梗塞再発予防効果が確認されている²⁾。

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、APTの用量別解析の結果に基づき、著者を含むAPTの共同研究者間の統一見解としては75～325mgを推奨してきた¹⁾。その後行われたEuropean Stroke Prevention Study 2 (ESPS2)³⁾によりアスピリン50mgでも有意な脳梗塞再発予防効果が示された(図1)ことから、欧米諸国のガイドラインではアスピリンの推奨用

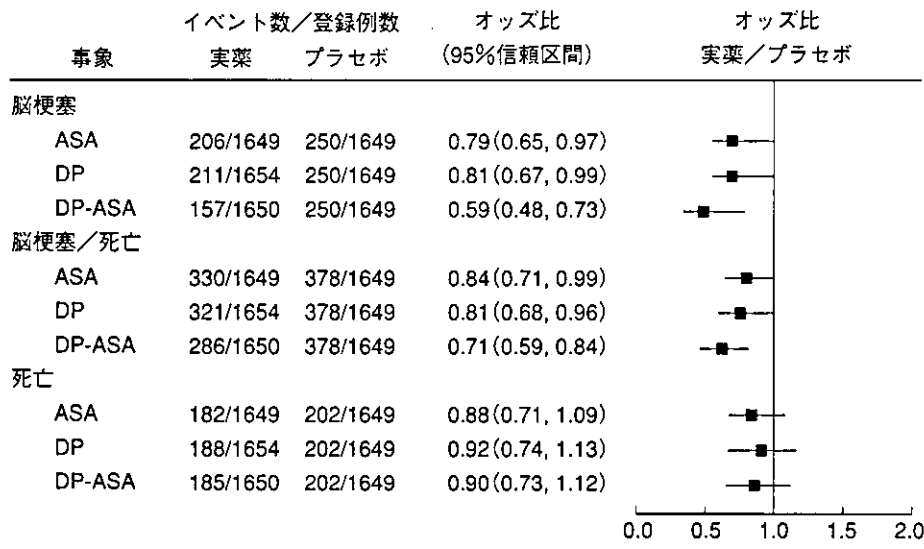


図1 European Stroke Prevention Study 2の成績, プラセボ対実薬のオッズ比
ASA: aspirin, DP: dipyridamole (文献3より)

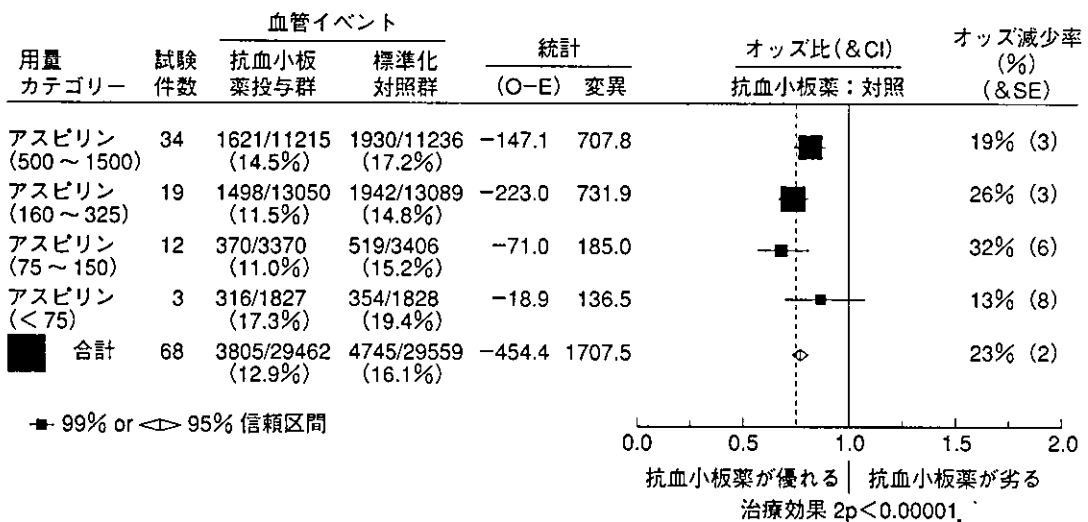


図2 ATTによるアスピリンの用量カテゴリー別効果のmeta-analysis (文献2より)

量は50~325mgと改められた⁴⁾。しかし、今回のATT²⁾の最終解析結果によれば、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の低用量が最も低減率が高く、75mg未満の超低用量の血管イベント低減効果は有意ではなかった(図2)。

International Stroke Trial (IST)⁵⁾とChinese Acute Stroke Trial (CAST)⁶⁾を含む脳梗塞急性期患者におけるアスピリン療法のRCTをmeta-analysisにより解析した成績によれば、アスピリンは発症後48時間以内の脳梗塞患者において在院期間早期の再発予防効果と軽度ながら有意な長

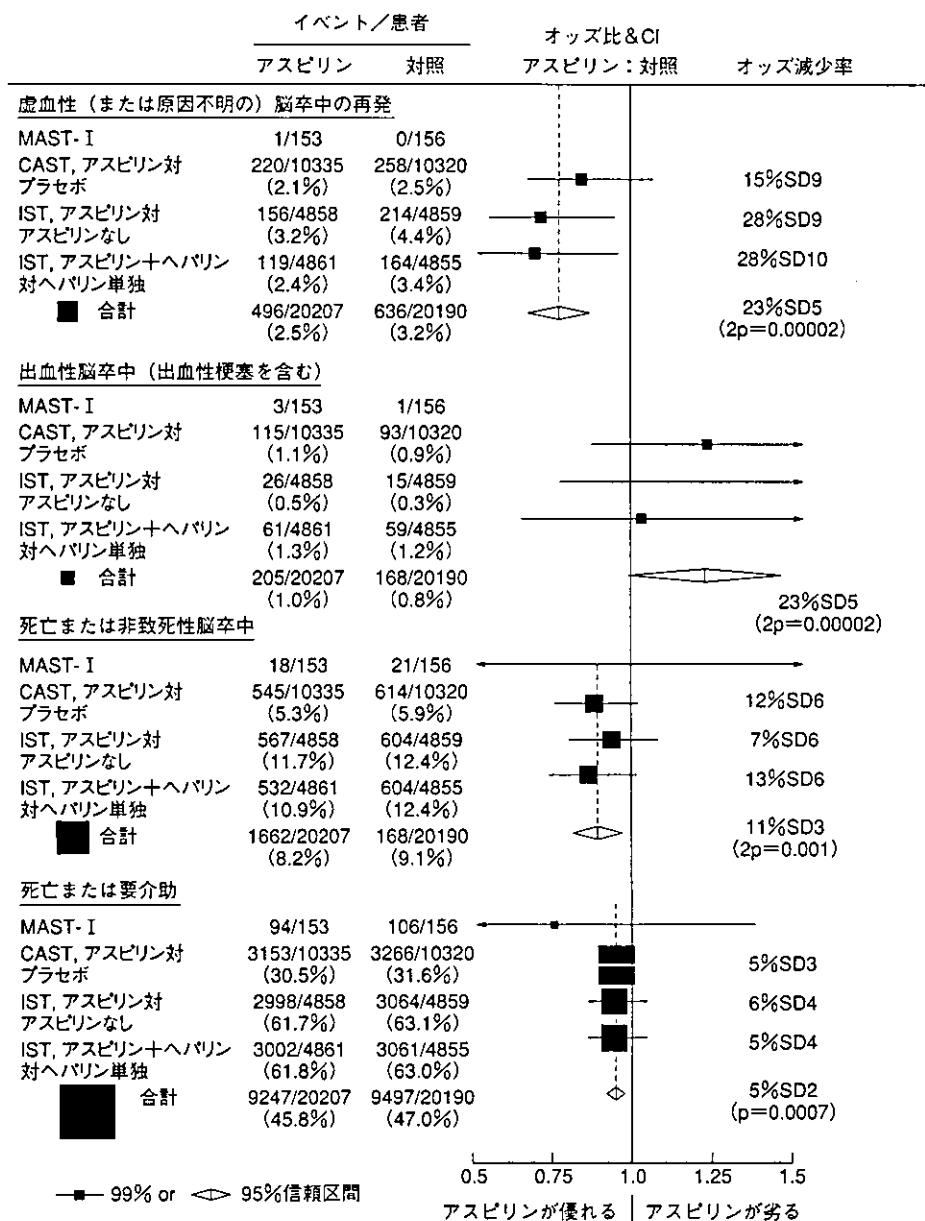


図3 急性期虚血性脳卒中における早期 aspirin 療法の効果—CAST, IST, MAST-I (Multicenter Acute Stroke Trial-Italy) の meta-analysis (文献6より)

死亡または要介助は追跡終了時で、CASTでは退院時、ISTとMAST-Iでは6カ月後。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のストレプトキナーゼ投与群のデータは除外した。

期の転帰改善効果（最終追跡時点での死亡または要介助の減少）があることから、脳梗塞を発症したただちにアスピリン投与を開始したほうがよいと考えられる（図3）^{6,7)}。現在、英国における脳卒中のガイドライン⁸⁾をはじめとして世界各国のガイドラインでは脳梗塞発症直後からのアスピリンの使用を推奨している^{9,11)}。

アスピリンは世界中で最も広く用いられている抗血小板薬であるが、日本ではこの目的には正式に認可されていなかった。しかし昨年、厚生労働省はようやく正式に虚血性脳血管障害の治療薬と

して承認した¹²⁾。アスピリンが海外で第1選択の抗血小板薬と位置付けられているのは胃腸障害以外の重篤な副作用がないこともあるが、他の抗血小板薬よりもはるかに安価であり、医療経済効果にきわめて優れている点あげられる（図4）¹³⁾。アスピリンで最も問題となる副作用は胃腸障害であるが、この点では昨年から日本で初めて発売された腸溶錠（バイアスピリン®）がこれまで用いられてきた緩衝錠（パファリン81mg錠®）より少なく、今後は日本でも海外と同様に腸溶錠が主流になるものと予測される^{12,14,15)}。

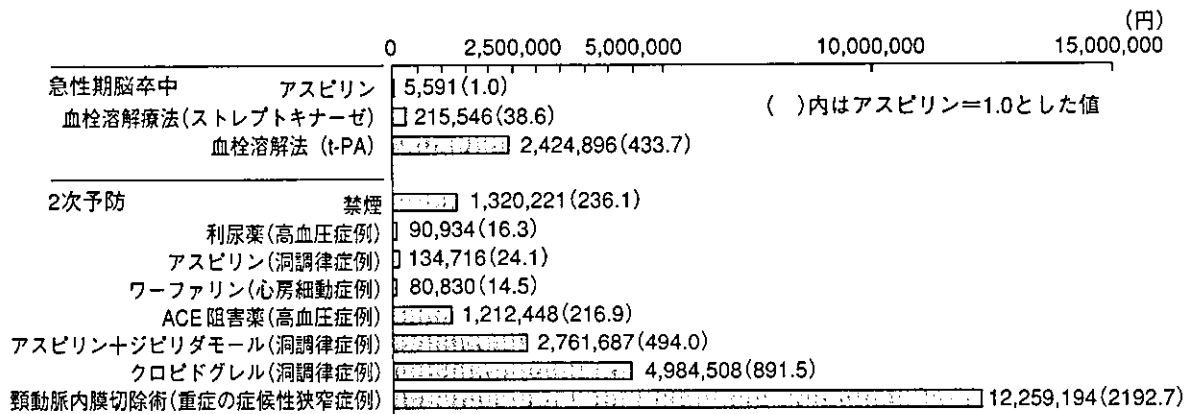


図4 急性期脳卒中および2次予防における各治療法のコストの比較（文献13より改変）
1人の脳卒中を予防するのに要するオーストラリアドルを円に換算した金額

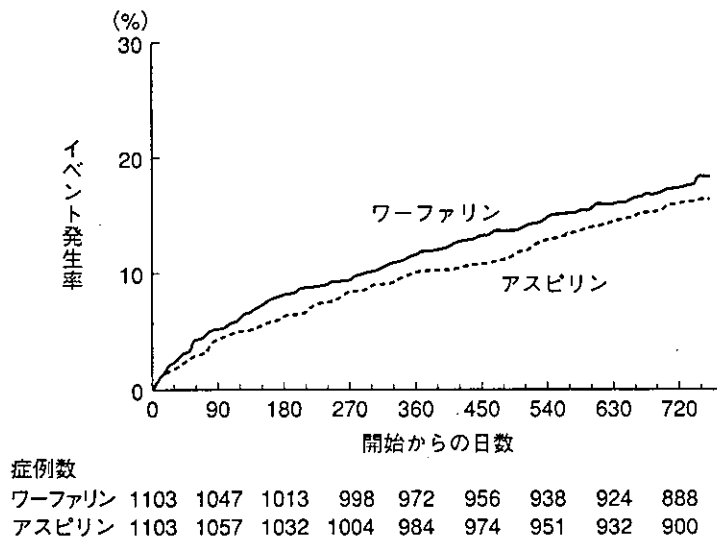


図5 Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) の成績（文献16より）

最近発表された Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) によれば、心房細動、人工弁置換、急性心筋梗塞、左室血栓合併例を除く脳梗塞患者2,000例においてアスピリン (325mg) はワーファリン (INR 1.4~2.8, 平均2.0) より有意ではなかったものの再発率が11%少なく、大出血は少ない傾向があり、小出血は有意に少なかったという結果が示された (図5)¹⁶⁾。

2. チェノピリジン

チクロピジンは94年にBMJに発表されたAPTのmeta-analysis¹⁾においても、また今回のATTのmeta-analysis²⁾においても脳梗塞・TIA患者において有意な脳梗塞予防効果のあることが示されている。クロピドグレルはチクロピジンと同じチエノピリジン環を有する化合物であり、脳梗塞6,431例、心筋梗塞6,302例、末梢動脈閉塞症6,452例の合計19,185例を対象としてクロピドグレルとアスピリンの有効性と安全性を比較した大規模臨

床試験 (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events; CAPRIE)¹⁷⁾においてアスピリンを上回る血管イベント (脳梗塞、心筋梗塞、血管死) 低減効果を示した¹⁸⁾。

チクロピジンは重篤な副作用として好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病を生じる可能性があることから海外ではアスピリン不耐性の場合に適応となる第2選択の抗血小板薬と位置付けられていた¹⁹⁾。クロピドグレルはチクロピジンよりも4~5倍強力な血小板ADP凝集阻害作用があることから用量が少なくすむので、これらの重篤な副作用の発現頻度がチクロピジンより少ないことから欧米では第1選択の抗血小板薬として高い評価を得ている^{20,21)}。日本では脳梗塞患者1,000例を対象としてクロピドグレルのチクロピジンに対する非劣性を検討する第3相試験が行われている。

アスピリンと他の抗血小板薬を直接比較したRCTをmeta-analysisにより解析したATT²⁾の成績によれば、チクロピジンの血管イベント低減

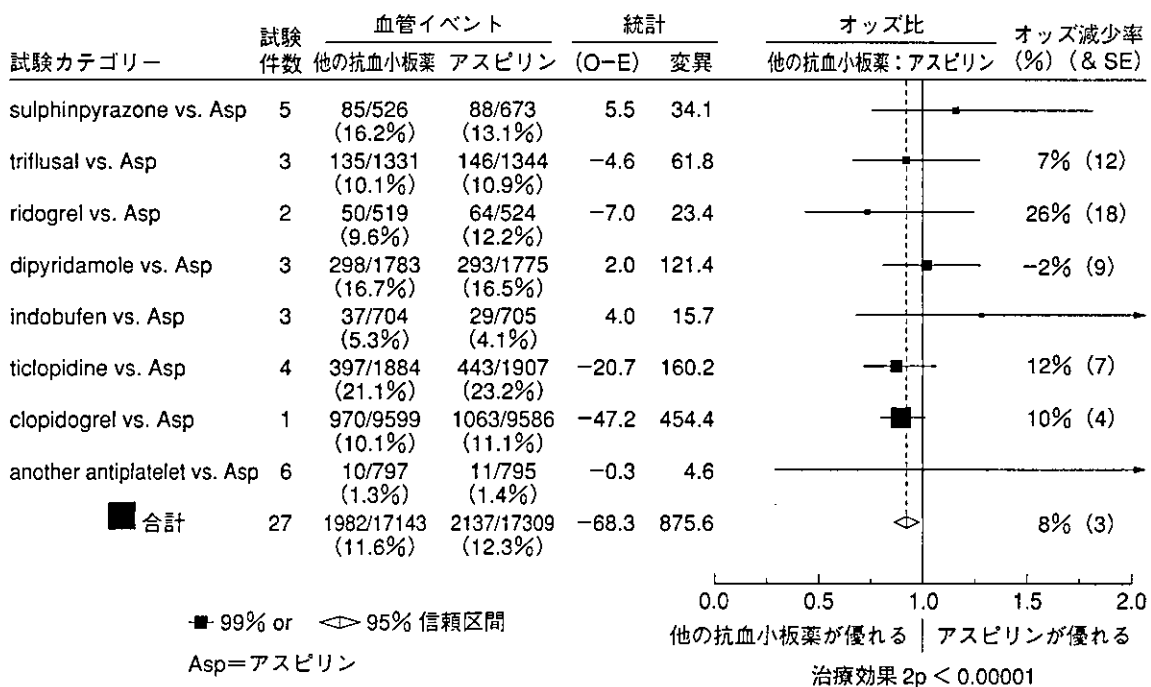


図6 ATTによるアスピリンと他の抗血小板薬を比較した無作為化比較試験のmeta-analysis (文献2より)