

図3 Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス(文献13より引用)。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。†75~325mg/日のアスピリンと<75mg/日のアスピリンを比較した2試験と500~1,500mg/日のアスピリンと<75mg/日のアスピリンを比較した1試験を含むインドブフェン,フルルビプロフェン,GR32191B,ダゾキシベン,トラピジジールを含む。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。

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、500~1500mg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<sup>12)</sup>。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3)<sup>13)</sup>。

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

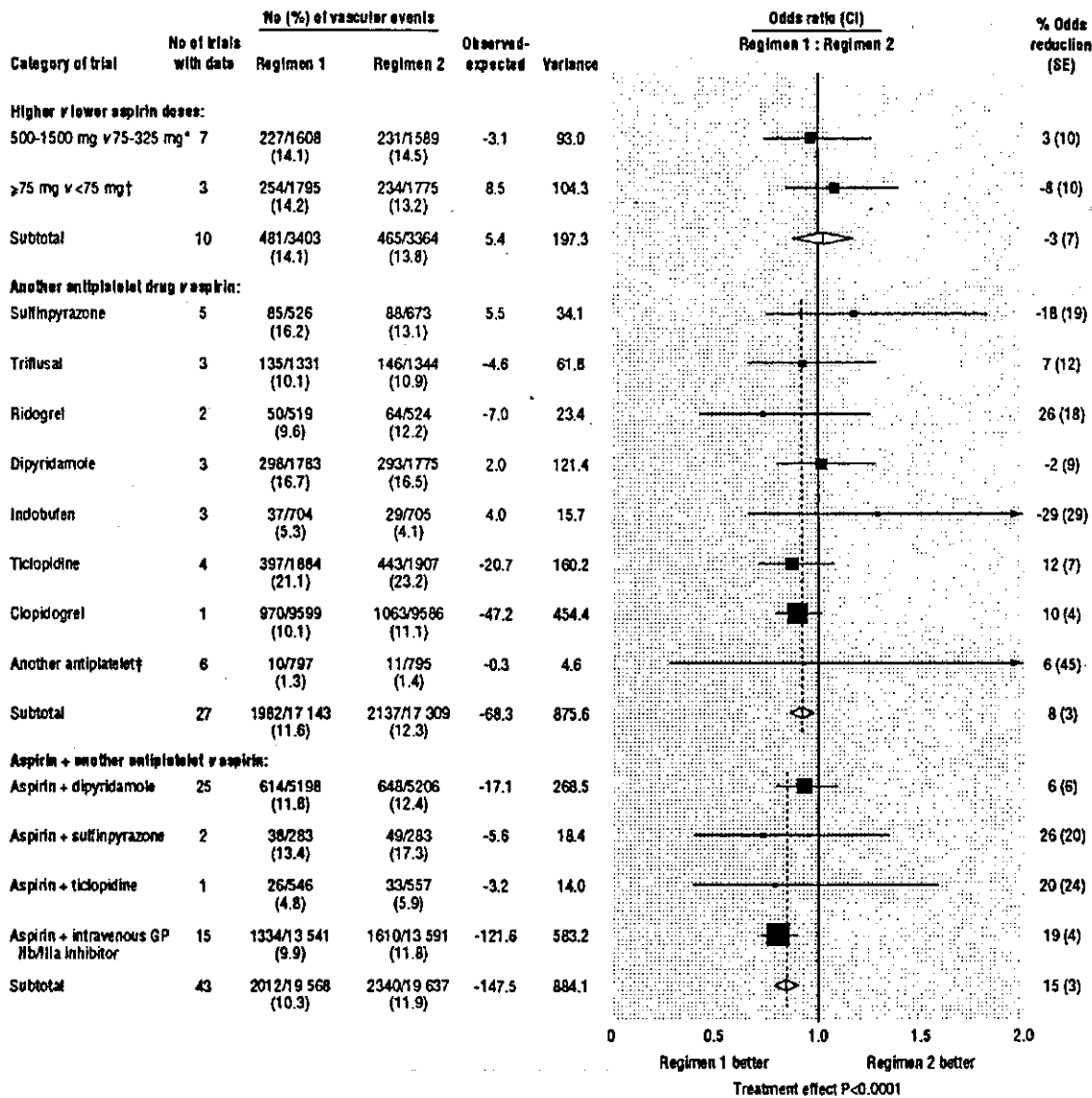


図 4 Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス (文献 13 より引用)。高リスク患者における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の直接比較。500 例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。\* 1400mg/日と 350mg/日を比較した試験とジピリダモールも投与された患者間で 1000mg/日と 300mg/日を比較したもう 1 件の試験 (急性期脳卒中を除外) を含む。† 75~325mg/日と <75mg/日を比較した 2 件の試験と 500~2500mg/日と <75mg/日を比較した 1 件の試験を含む。‡ シロスタゾール, スロトロパン, トラピジール, E5510, エプチフィバド, 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。

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 4)<sup>13)</sup>。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-2<sup>14)</sup> 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示されたが、ESPS-1<sup>15)</sup> 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 4)<sup>13)</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 cyclooxygenase (COX) 阻害作用とチクロピジンによる ADP

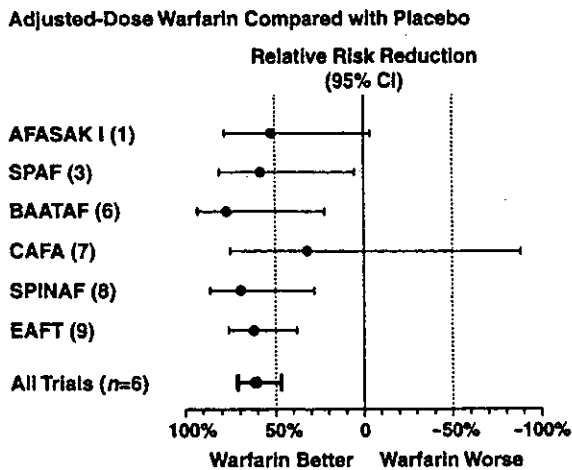


図5. 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法：調節した用量のワルファリンとプラセボとの比較（文献19より引用）

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<sup>16)17)</sup>が、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4）<sup>13)</sup>。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（75 mg）単独療法とクロピドグレル（75 mg）・アスピリン（75 mg）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4）<sup>13)</sup>。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<sup>18)</sup>。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

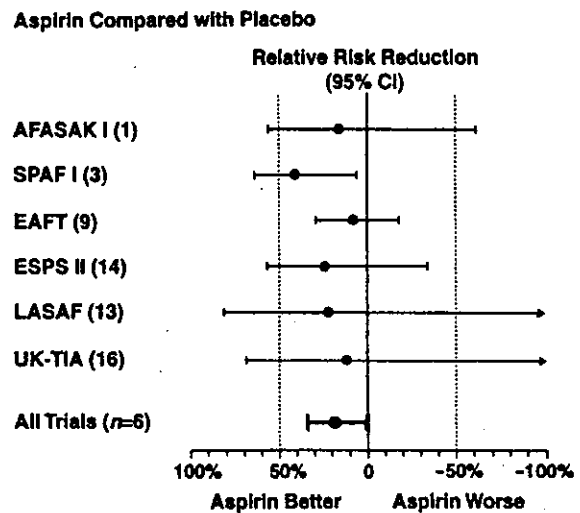


図6. 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法：アスピリンとプラセボとの比較（文献19より引用）。

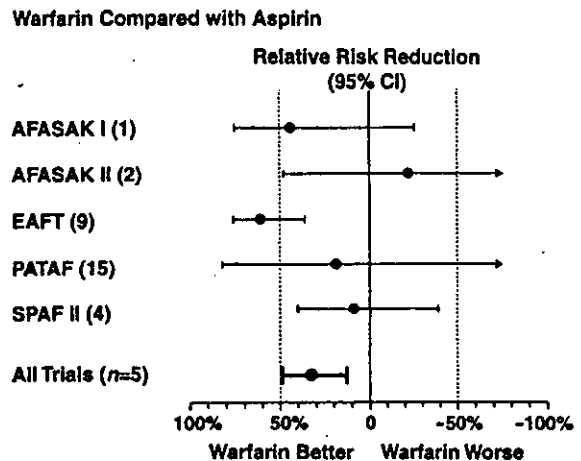


図7. 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法：調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較（文献19より引用）。

クナ梗塞で40%以上の有意な再発予防効果が示された<sup>18)</sup>。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。

## 2. 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

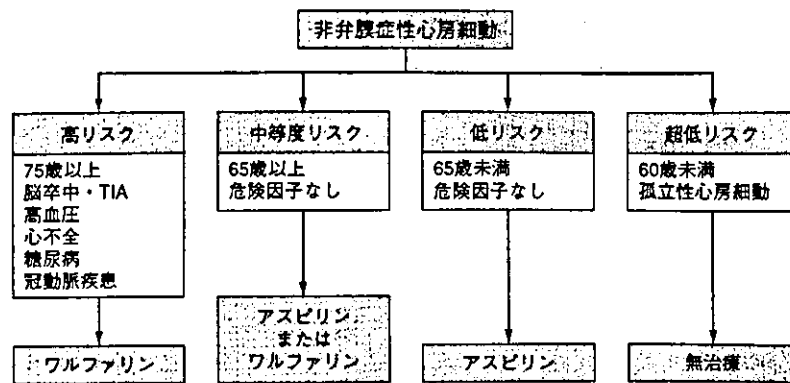


図 8 非弁膜症性心房細動患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン。

少し、きわめて有効である (図 5)<sup>19)</sup>。また、アスピリンも 22%ながら有意な減少効果がある (図 6)<sup>19)</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 7)<sup>19)</sup>。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 > 160 mmHg)、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<sup>20)</sup>。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 8)<sup>21)~23)</sup>。

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<sup>24)25)</sup>。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<sup>26)</sup>。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 INR 1.6~2.5 (目標値 2.0) が提唱されている<sup>23)~26)</sup>。

現在、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 (162~200 mg) の脳塞栓予防効果を 3 年間にわたり追跡調査する Japanese Atrial Fibrillation Stroke Study (JAST) を行っている<sup>27)</sup>。一方、NVAF 6,000 例を対象として経口ロロンビン阻害薬メラガトロラン<sup>28)</sup> 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 Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in 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ことを証明されれば、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。

### 3. 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)<sup>29)</sup>。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)<sup>29)</sup>。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)<sup>29)</sup>。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<sup>29)</sup>。

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9)<sup>30)</sup>。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(INR 1.4~2.8)投与群ではアスピリン(325 mg/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 虚血性脳血管障害患者の病型別再発予防対策

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

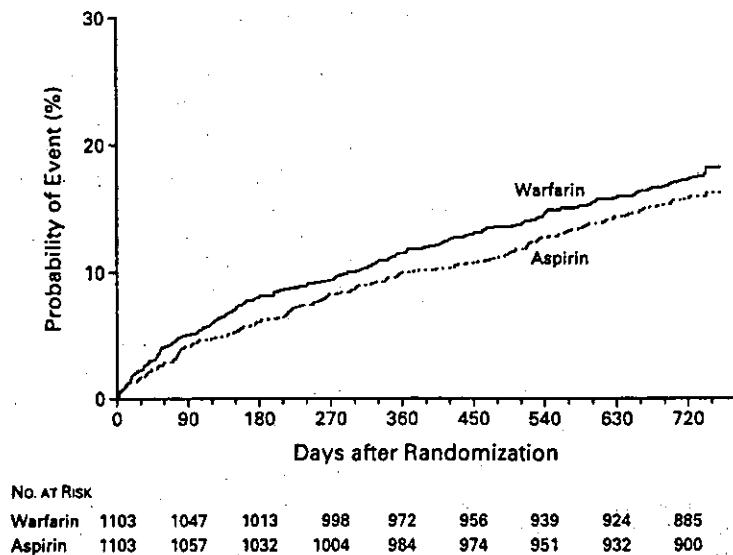


図9 ワルファリン投与群とアスピリン投与群における虚血性脳卒中または死亡のKaplan-Meier解析(文献30より引用)

## 文 献

- 1) Cochrane Stroke Group (Gubits G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D): Anticoagulants for acute ischaemic stroke (Review). The Cochrane database of systematic reviews. The Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Volume (Issue 4) 2000.
- 2) The Intercollegiate Working Party for Stroke: National clinical guideline for stroke. Clinical Effectiveness & Evaluation Unit, Royal College of Physicians, London, 2000.
- 3) TOAST Investigators: Low molecular weight heparinoid, Org 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 279:1265-1272, 1998.
- 4) 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 大友英一, 後藤文男, 荒木五郎, 小玉隆一, 神田 直, 伊藤栄一, 澤田 徹, 藤島正敏, 佐久間昭, 津谷喜一郎, 菅 信一: 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.
- 5) 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人, 小林祥泰, 藤島正敏, 田崎義昭, 小川暢也, 菅 信一: 脳血栓症急性期におけるアルガトロバンの効果—sodium ozagrelとの比較臨床試験—. *神経治療* 18:273-282, 2000.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 大友英一, 沓沢尚之, 木暮久也, 平井俊作, 後藤文男, 赫彰郎, 田崎義昭, 荒木五郎, 伊藤栄一, 藤島正敏, 中島光好: 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.
- 9) 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, Volume (Issue 4) 2000.
- 10) 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.
- 11) Adams H, Hacke W for the AbESTT Investigators: Abciximab in emergent stroke treatment trial (AbESTT). *Stroke (abstr.)* 31:2864, 2000.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sievenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143:1-13, 1996.
- 15) ESPS Group: European Stroke Prevention Study. *Stroke* 21:1122-1130, 1990.
- 16) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, Shibagaki Y, Kobayashi I, Maruyama S, Kusakabe K: Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20:1643-1647, 1989.
- 17) 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.
- 18) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fkuuchi Y, Otomo E, Shinohara Y, Itoh E, Matsuda T, Sawada T, Yamaguchi T, Nishimura K, Ohashi Y: Cilostazol Stroke Prevention Study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9:147-157, 2000.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51:674-681, 1998.
- 22) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, Ross JL, Raps E, Ozer MN, Brass LM, Malone ME, Goldberg S, Boos J, Hanley DF, Toole JF, Greengold NL, Rhew DC: Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 281:1112-1120, 1999.
- 23) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijs HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay N, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse G: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* 104:2118-2150, 2001.
- 24) Uchiyama S: Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40:1166-1167, 2001.
- 25) 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.
- 26) 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: multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 31:817-821, 2000.
- 27) 堀 正二, 石川欽司, 内山真一郎, 小川 聡, 北島 顕, 小坂井嘉夫, 土井義典, 平盛勝彦, 福山尚哉, 丸山幸夫, 山口武典, 横田慶之, 吉田 清: 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 Cir-*

- ulation J 64 (Suppl III) : 993-1005, 2000.
- 28) Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R, Eriksson U, Gyzander E, Nilsson I, Elg M, Mattsson C, Deinum J, Pehrsson S, Karlsson O, Nilsson A, Sorensen H: Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thromb Haemost* 79 : 110-118, 1998.
- 29) Wolf PA, Clagett P, 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.
- 30) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jackson CM, Pullicino P 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.

## 虚血性脳卒中の抗血小板療法

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

Key Words

脳梗塞, 心房細動, 卵円孔開存, アスピリン, ワルファリン

抗血小板療法は脳梗塞・TIA患者において明らかな再発予防効果がある。脳卒中の既往、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患がない75歳未満の非弁膜症性心房細動疾患にはアスピリンが適応となる。心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換合併例以外の脳梗塞患者は抗血小板療法が適応となる。アスピリンの脳梗塞再発予防効果は卵円孔開存単独合併例には期待できるが、卵円孔開存と心房中隔瘤の両者の合併例には期待しにくい。

としたInternational Stroke Trial (IST)<sup>1)</sup>とChinese Acute Stroke Trial (CAST)<sup>2)</sup>を含む脳梗塞急性期患者におけるアスピリン療法のRCTをメタアナリシス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の再発予防効果と軽度ながら有意な長期の転帰改善効果があったことから、脳梗塞を発症したらただちに160mg以上のアスピリン投与を開始したほうがよいと考えられる(図1)<sup>2)</sup>。

### はじめに

脳梗塞や一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じ、動脈血栓の形成には血小板が主要な役割を果たしているので抗血小板療法はこれらの虚血性脳卒中の最も本質的な治療法であるといえる。本稿では、脳梗塞の急性期と慢性期における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述べてみたい。

### 1 急性期の抗血小板療法

#### ① アスピリン

発症後48時間以内の虚血性脳卒中患者2万例を対象

#### ② オザグレール

わが国ではトロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素阻害薬オザグレールが発症後5日以内の脳血栓症患者において28日後の運動障害を有意に改善する効果のあることが示され<sup>3)</sup>、適用承認されているが、海外ではRCTがおこなわれておらず、アスピリンとの優劣は不明である<sup>4)</sup>。最近、わが国で発症後48時間以内のラクナを除く脳血栓症(すなわちアテローム血栓性脳梗塞)を対象としてトロンピン阻害薬アルガトロバンとの比較試験が多施設共同研究によりおこなわれ、1ヵ月後の全般改善度、神経症候改善度、日常生活動作改善度は両薬剤で有意差がなく、同等であるという結果が示された<sup>5)</sup>。

#### ③ アブシジマブ

アスピリンの長期予後に及ぼす効果は有意ではあるも



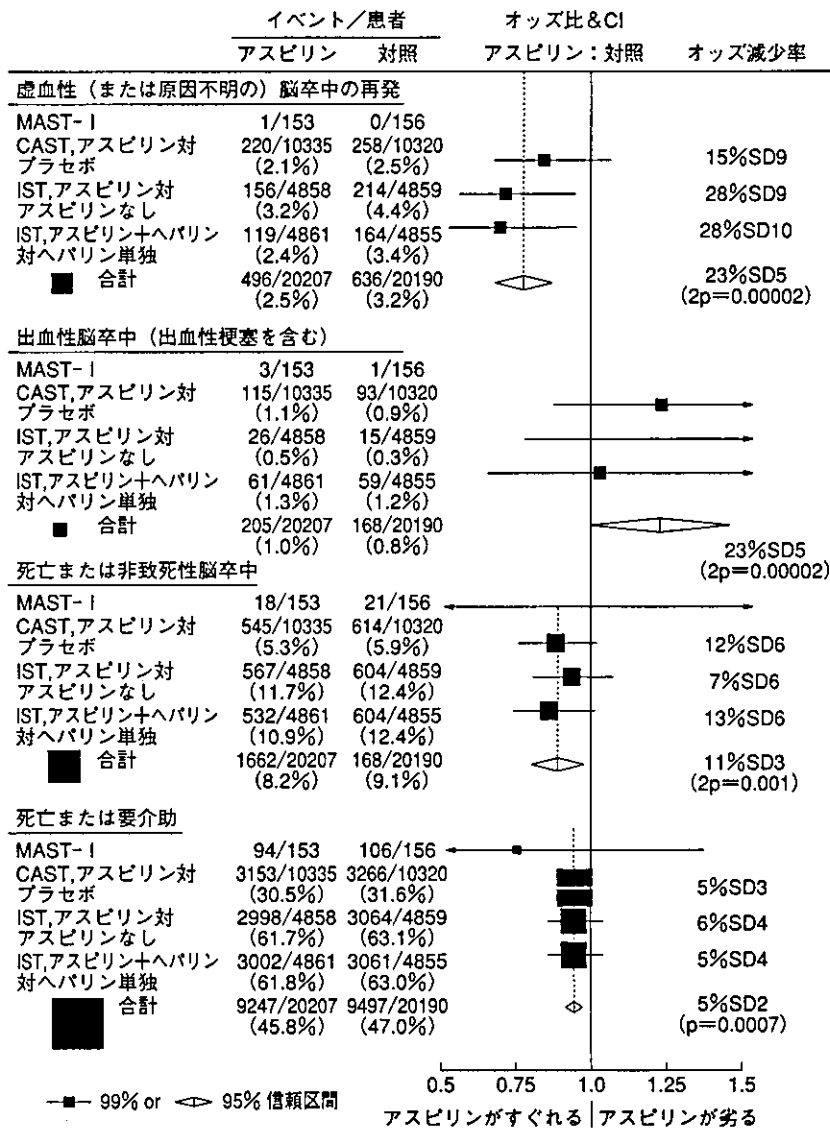


図1 急性虚血性脳卒中における早期アスピリン療法メタアナリシス (CAST Collaborative Group, 1997<sup>2)</sup>)  
 CAST: Chinese Acute Stroke Trial, IST: International Stroke Trial, MAST-I: Multicenter Acute Stroke Trial-Italy. 予定治療期間内 (CASTは4週間, ISTは2週間, MAST-Iは10日間) の虚血性脳卒中の再発, 出血性脳卒中, 死亡または非致死性脳卒中.

ののわずかなので, より有効な抗血小板薬として血小板凝集の最終共通経路であるフィブリノーゲンとその受容体である血小板膜糖蛋白 (GP) IIb/IIIaの結合を阻害する GPIIb/IIIa阻害薬が期待されている<sup>6)</sup>. 最近, 発症後24時間以内の脳梗塞において GPIIb/IIIaのモノクローナル抗体アブシジマブ (c7E3 Fab) の第2相試験<sup>7)</sup>がおこなわれ, 重篤な頭蓋内出血はみられず, 3ヵ月後の予後良好例が治療群でプラセボ群より多かったことから, 発症後6時間以内の脳梗塞を対象として第3相試験 (Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial)<sup>8)</sup>がおこなわれている.

## 2 慢性期の抗血小板療法

### 1. APTとATT

Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT) のメタアナリシスにより脳梗塞・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<sup>9)</sup>. 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, その解析結果が最近発表された<sup>10)</sup>. 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, このうちわが国でおこなわれ, 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、いずれも虚血性脳卒中であった。

ATTのメタアナリシスでは脳梗塞・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<sup>10)</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低減効果を認めた(図2)<sup>10)</sup>。

## 2. アスピリンの至適用量

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、1994年に発表されたAPTの用量別解析によれば、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

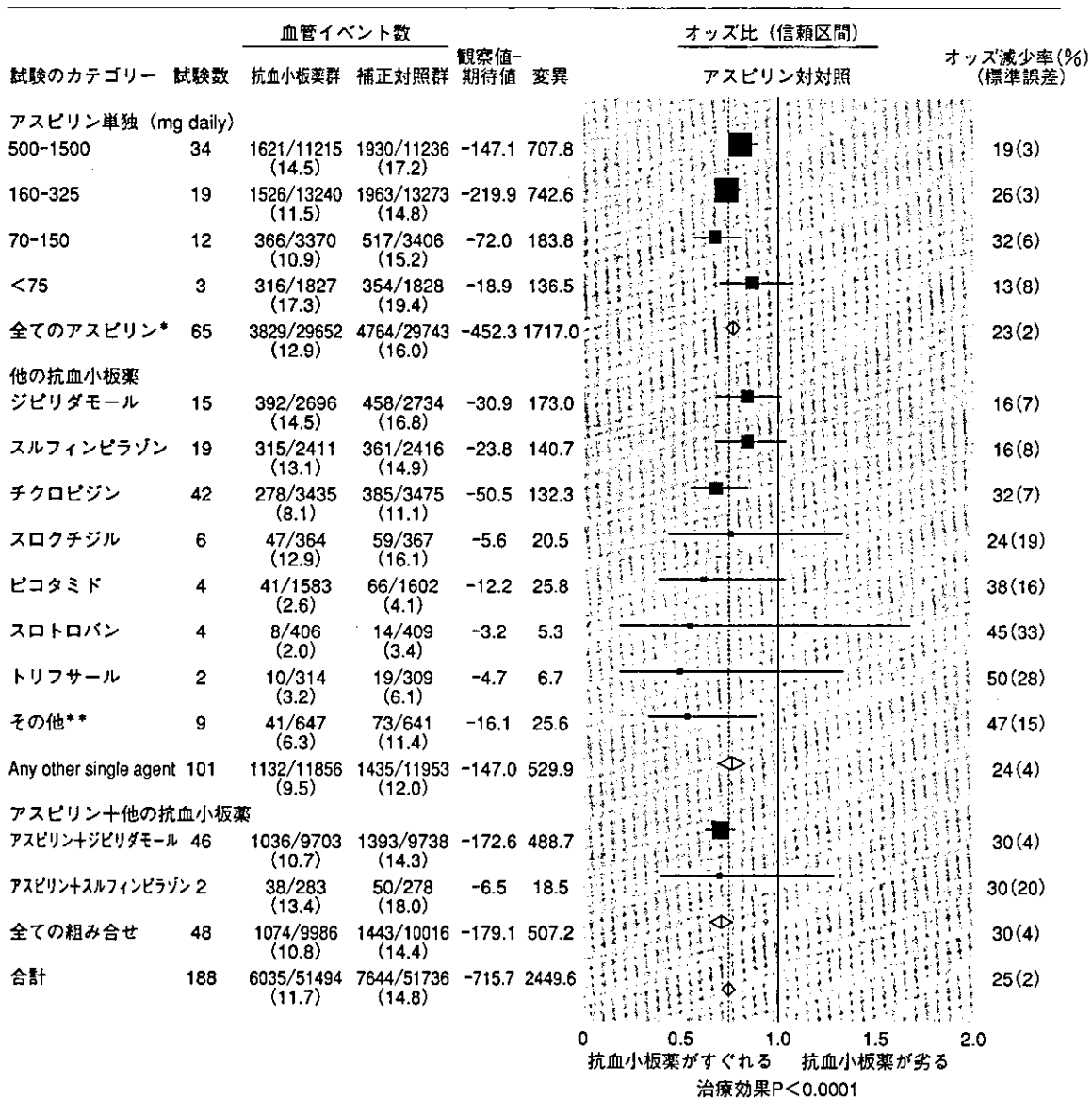


図2 Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス

(Antithrombotic trialists' Collaboration, 2002<sup>10)</sup> より引用)

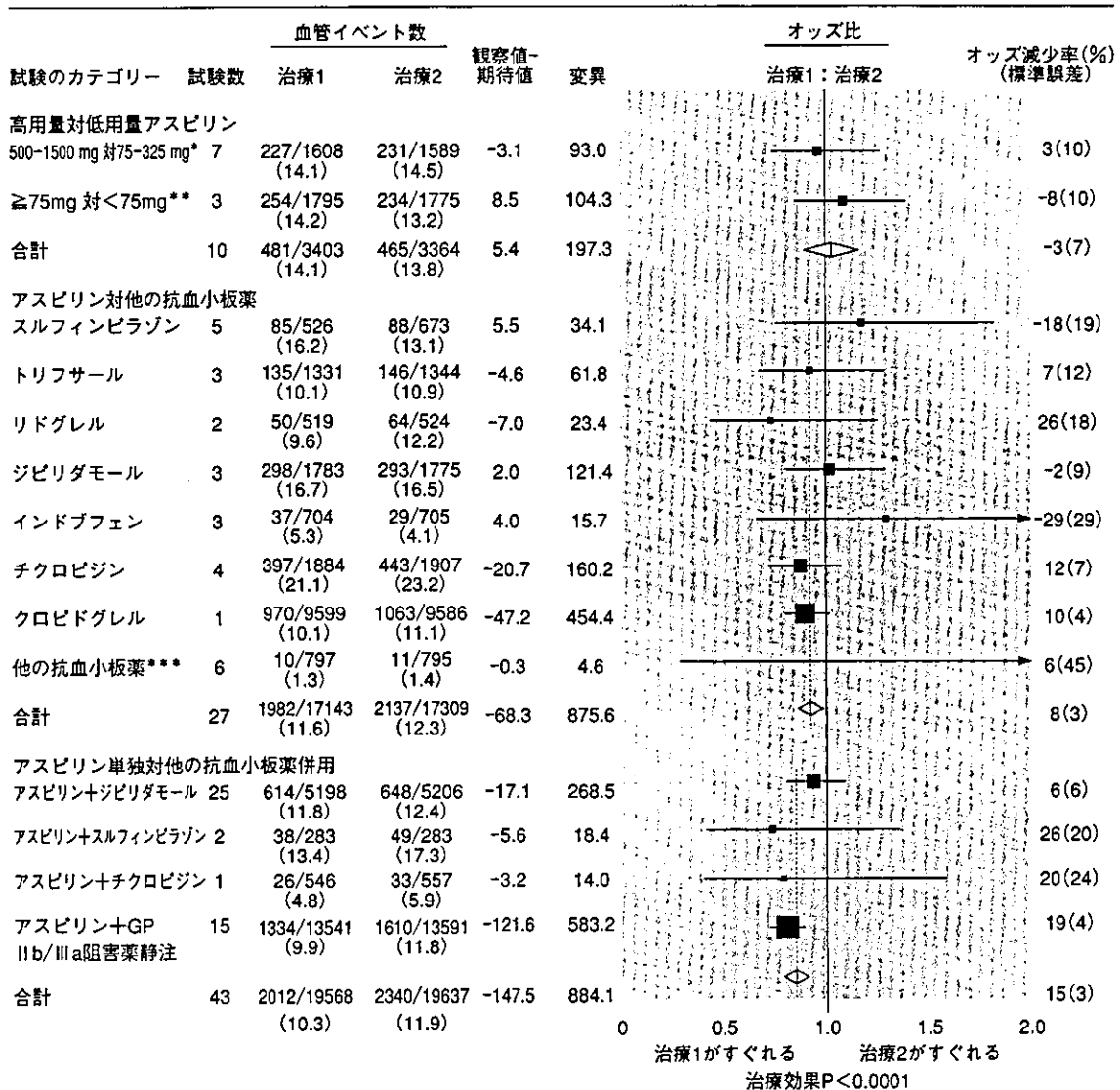
高リスク患者(急性期脳卒中患者を除く)における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の間接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。\*いくつかの試験は1つ以上の比較に貢献している。\*\*インドプフェン、フルビプロフェン、GR32191B、ダゾキシベン、トラビジジュールを含む。各試験群の対照群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と95%信頼区間(水平線)を示す。各比較に対する結果のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。

の統一見解として75~325mgを推奨してきた<sup>9)</sup>。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、各用量間で有意差はないものの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②)<sup>10)</sup>。したがって、長期の脳梗塞再発予防に

は75~150mgの低用量のアスピリンが推奨される。

● 3. 単独療法と併用療法

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③)<sup>10)</sup>。しかし、チクロピジンとクロ



図③ Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス

(Antithrombotic trialists' Collaboration, 2002<sup>10)</sup>より引用)

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500~1,500mg/日と<75mg/日を比較した1件の試験を含む。\*\*\*シロスタゾール, スロトロパン, トラピジール, E5510, エプチフィパチド, 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。

ピドグレルを同じチエノピリジンとしてメタアナリシスをおこなうとアスピリンとの血管イベント低減効果の差は有意となる<sup>11)</sup>。

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-2<sup>12)</sup>によりアスピリン・ジピリダモール併用療法はそれぞれ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が、ESPS-1<sup>13)</sup>を含めたメタアナリシスでは単独療法と併用療法のあいだには有意差がなかった(図③)<sup>10)</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受容体阻害作用が同時に発揮されるので、それぞれ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<sup>14) 15)</sup>が、冠動脈ステント施行患者で検討された1件のRCT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④)<sup>10)</sup>。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GPIIb/IIIa阻害薬の併用

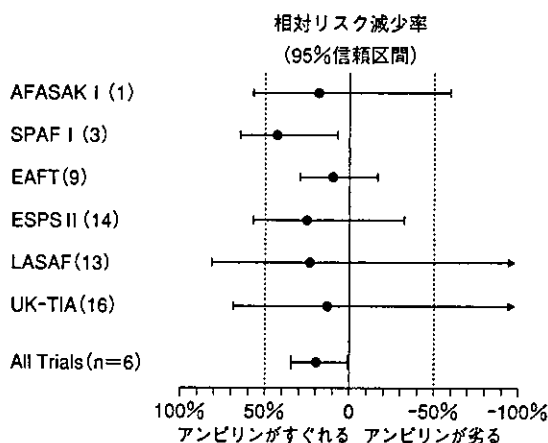
療法がアスピリン単独療法より有意に血管イベント低減効果が大きかった(図③)<sup>10)</sup>。しかし、いずれも急性冠症候群を対象としたRCTであり、この併用療法は出血合併症もアスピリン単独療法より多かったので、臨床的有用性についてはさらに検討を要するに思われる。

#### ④ 4. シロスタゾール

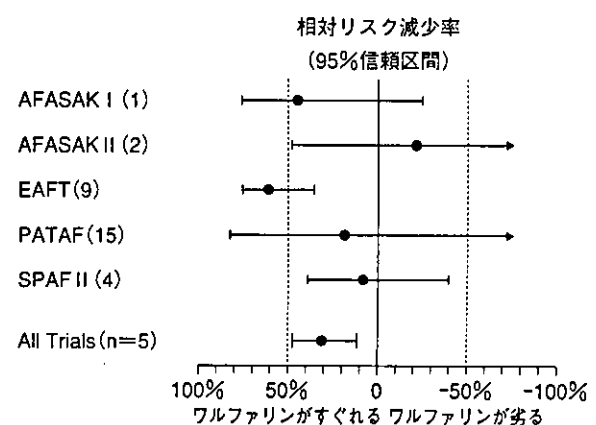
最近、わが国で1,000例以上の脳梗塞患者を対象とし、プラセボを用いたRCT(Cilostazol Stroke Prevention Study: CSPS)によりシロスタゾールの脳梗塞再発予防効果が示された<sup>16)</sup>。このRCTの対象となった患者の75%は皮質下小梗塞であったが、病型別解析によりラクナ梗塞で40%以上の有意な再発予防効果が示された。CSPSの成績はラクナ梗塞の多くで抗血小板療法による再発予防効果が期待できることを示唆している。

#### ④ 5. 心房細動

これまでにこなさ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が、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある(図④)<sup>17)</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



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 *et al*, 1999<sup>17)</sup>より引用)  
非弁膜症性心房細動患者においておこなわれた無作為化比較試験をメタアナリシスにより解析すると年間の虚血性脳卒中と重篤な出血合併症の発症はアスピリンによりプラセボと比較して有意に22%減少した。



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 *et al*, 1999<sup>17)</sup>より引用)  
非弁膜症性心房細動患者においてアスピリンとワルファリンの脳卒中予防効果を直接比較した無作為化比較試験をメタアナリシスにより解析すると年間の虚血性脳卒中と重篤な出血合併症の発症減少率はアスピリンよりワルファリンが有意に36%すぐれていた。

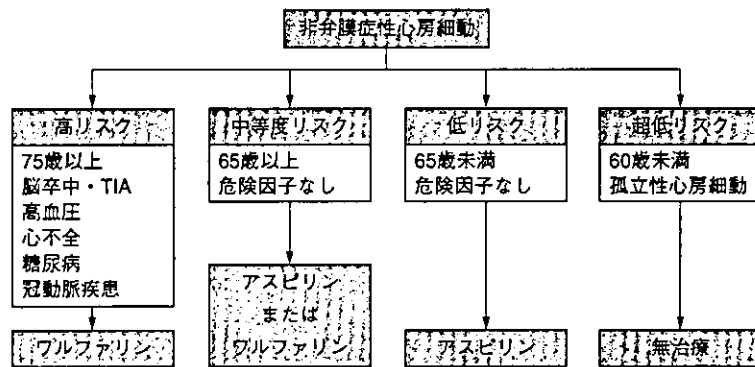


図6 非弁膜症性心房細動患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン

危険因子として脳卒中・TIAの既往, 75歳以上, 高血圧, 心不全, 糖尿病, 冠動脈疾患のいずれかを有する患者は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は無治療でよい。

意に36%劣っていた(図5)<sup>17)</sup>。

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の既往のほかに加齢(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<sup>18)</sup>。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)<sup>19)~21)</sup>。

最近, 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)の脳塞栓予防効果を3年間にわたり追跡調査するJapanese Atrial Fibrillation Stroke Study (JAST)をおこなった<sup>22)</sup>。

### 3 抗血小板療法のガイドライン

#### ① 虚血性脳卒中の病型別治療指針

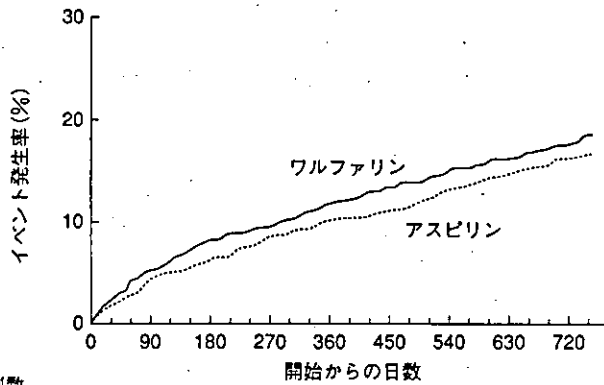
米国心臓協会脳卒中評議会によるガイドラインによれば, アテローム血栓性脳梗塞では頸動脈狭窄の有無や程度のいかにかわらず, 全例に抗血小板療法の適応があるとされている(表1)<sup>23)</sup>。心原性脳塞栓症では, 確実な心内塞栓源としてNVAF, 左室血栓, 急性心筋梗塞, 人工弁置換を合併した患者にはワルファリンが適応となるが, その他の塞栓源となりうる心疾患の合併例には抗

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 (Wolf PA et al, 1999<sup>23)</sup>より引用改変)

虚血性脳卒中の病型別治療指針	
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	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	INR2~3(目標2.5)
左室血栓, AMI	INR2~3(目標2.5)
人工弁置換	INR3~4(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	抗血小板薬*(抗凝血薬は検討中)
不明の脳梗塞を含む	

\*アスピリン, クロピドグレル, ジピリダモール 徐放錠とアスピリンの併用, チクロピジン

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)<sup>23)</sup>。また, ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含むほか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)<sup>23)</sup>。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



症例数	0	90	180	270	360	450	540	630	720
ワルファリン	1103	1047	1013	998	972	956	938	924	888
アスピリン	1103	1057	1032	1004	984	974	951	932	900

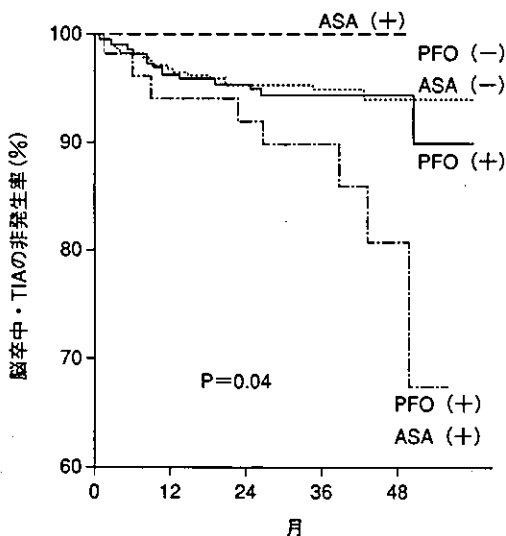
図7 Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Studyの成績 (Mohr JP et al, 2001<sup>24</sup>) より引用)

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解析を示す。明らかな塞栓源として心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換を合併した脳梗塞患者を除く非心原性脳梗塞患者においてアスピリン (325mg/日) 投与群とワルファリン (INR 1.4~2.8) 投与群のあいだに脳梗塞の再発率は有意差がなかったが、全観察期間を通じて再発率はアスピリン投与群がワルファリン投与群を下回っており、全体として11%再発率が低かった。

表2 Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Studyの成績 (Homma S et al, 2002<sup>25</sup>) より引用)

	ワルファリン	アスピリン	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

脳梗塞患者全体でも原因不明の脳梗塞患者のみでもワルファリン投与群とアスピリン投与群のあいだに再発率は有意差がなかった。



症例数	0	12	24	36	48
PFOもASAもない	304	291	267	158	48
PFOのみ	216	207	198	122	43
ASAのみ	10	10	9	4	1
PFOとASA	51	46	44	25	10

図8 Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm StudyのKaplan-Meier解析 (Mas J-L et al, 2001<sup>26</sup>) より引用)

アスピリンを投与された脳梗塞患者において卵円孔開存か心房中隔瘤のいずれかが合併していても両者のいずれもない患者と脳梗塞の再発率に有意差はなかったが、両者が合併している患者では脳梗塞の再発率が有意に高かった。

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)<sup>24)</sup>。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 例においてアスピリン (325mg/日) 投与群ではワルファリン (INR1.4~2.8) 投与群より再発率が有意ではないものの 11% 低く, 大出血も少ない傾向があり, 小出血は有意に少なかったことから, 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く, アスピリンが第一選択薬であると考えられる。

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) の原因とはかぎらない。WARSS のサブスタディとしておこなわれた Patent foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study<sup>25)</sup> 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, PFO and Atrial Septal Aneurysm Study<sup>26)</sup> 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 (ASA) 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, PFO と ASA の合併例では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)。

#### ●文 献●

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Cochrane Stroke Group (Gubits G et al) : Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (review). The Cochrane database of systematic reviews. in Cochrane Library, The Cochrane

- Collaboration, Volume (Issue 4), 2000
- 5) 福内靖男ほか : 脳血栓症急性期におけるアルガトロパンの効果—sodium ozagrel との比較臨床試験—. *神経治療* 18 : 273-282, 2000
  - 6) 内山真一郎, 山崎昌子 : 新しい抗血小板療法—GP IIb/IIIa 阻害薬—. *脳血管障害とその治療. 神経・筋疾患の最新医療, 先端医療シリーズ 14 : 神経・筋疾患*, 杉田秀夫ほか・監, 先端医療技術研究所, 東京, 2001, pp.78-82
  - 7) 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
  - 8) Adams H, Hacke W for the AbESTT Investigators: Abciximab in emergent stroke treatment trial (AbESTT). *Stroke (abstr.)* 31 : 2864, 2000
  - 9) 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
  - 10) 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
  - 11) Hankey GJ 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
  - 12) Diener HC et al : European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143 : 1-13, 1996
  - 13) ESPS Group : European Stroke Prevention Study. *Stroke* 21 : 1122-1130, 1990
  - 14) Uchiyama S et al : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20 : 1643-1647, 1989
  - 15) Yamazaki M et al : Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104 : 197-205, 2001
  - 16) Gotoh F 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
  - 17) Hart RG et al : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131 : 492-501, 1999
  - 18) 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
- 19) Hart RG *et al* : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51 : 674-681, 1998
- 20) 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 : 1112-1120, 1999
- 21) Fuster V *et al* : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. *Circulation* 104 : 2118-2150, 2001
- 22) 堀 正二ほか : 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
- 23) Wolf PA *et al* : Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30 : 1991-1994, 1999
- 24) Mohr JP *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
- 25) Homma S *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
- 26) Mas J-L *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

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。同年、東京女子医科大学総合内科入局。1976年、同大学神経内科助手。1981～83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、脳卒中学、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。趣味は、スポーツ・映画鑑賞・愛犬。



# 抗血栓療法と脳梗塞再発

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)

## はじめに

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ので、抗血栓療法は脳梗塞の最も本質的な治療法である。抗血栓療法には抗血小板療法と抗凝固療法がある。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。

現在、脳卒中合同ガイドライン委員会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中であり、平成15年には次々と発表される予定であるが、筆者は両方のガイドライン委員会の委員の一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、脳梗塞の再発予防における抗凝固療法と抗血小板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、現時点でのエビデンスとコンセンサスを述べてみたい。

## 血栓性脳梗塞 (非心原性脳梗塞)

### 1. 抗血小板療法の再発予防効果

1994年に発表された Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT) のメタアナリシスにより、脳梗塞・一過性脳虚血発作 (TIA) の既往を有する患者における抗血小板療法による脳梗塞予防効果は確立された<sup>1)</sup>。

その後、APTは Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) と改称し、1997年9月に本部のあるオックスフォード大学で共同研究者会議を開催したが、この時点までに収集された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) において、前回のAPTをはるかに上回る287件のランダム化比較試験 (RCT) でランダム化された約20万症例を、メタアナリシスにより解析した最終結果を2002年1月に発表した。今回のATTの成績により、脳梗塞・TIA患者における抗血小板療法の脳梗塞予防効果が再確認された<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<sup>2)</sup> (図1)。

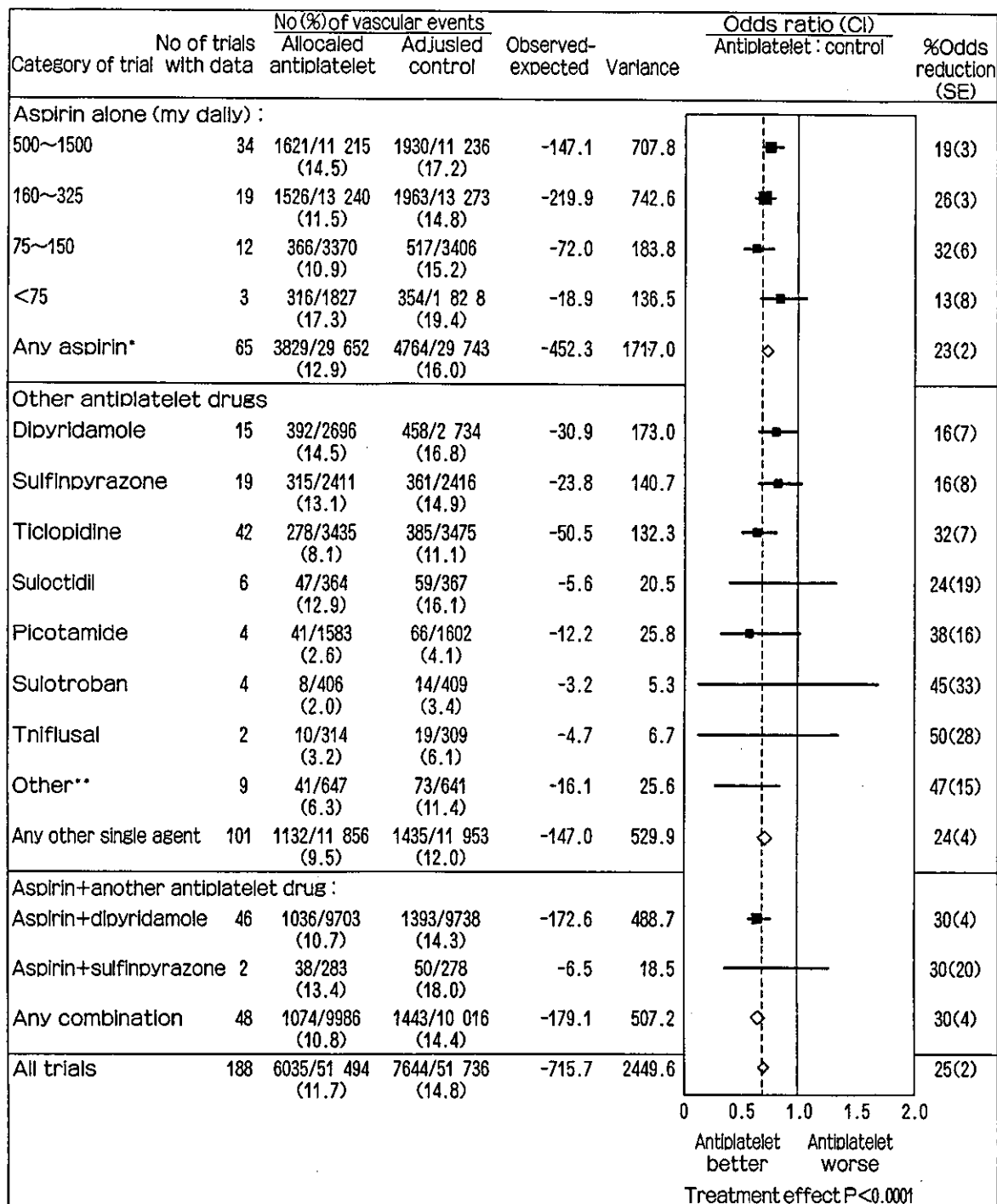


図 1. Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス

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。\*いくつかの試験は一つ以上の比較に貢献している。\*\*インドプフェン、フルルビプロフェンGR32191B、ダゾキシベン、トラピジジュールを含む。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）

## 2. アスピリンの至適用量

アスピリンの至適用量に関しては、APTのメタアナリシスによれば、500~1,500mgの高用量、160~325mgの中等量、75~150mgの低用量の間の血管イベント低減効果は有意差がなく、アスピリンの最大の副作用である消化器症状は高用量で中等量および低用量より多かったことから、筆者を含む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<sup>1)</sup>。その後行われたEuropean Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2)<sup>3)</sup>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ことから、欧米諸国のガイドラインでの推奨用量は50~325mgと改められていた<sup>4)</sup>。

しかし、今回発表されたATTのメタアナリシスによれば、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<sup>2)</sup> (図1)。したがって、筆者を含む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。

このようなアスピリンのJ型効果には、トロンボキサンA<sub>2</sub>非依存性の血小板凝集の抑制における用量依存性、生体内血小板放出反応の不十分な抑制、プロスタノイド合成におけるアスピリンジレンマ現象などが関与しているように考えられる<sup>5)</sup>。

## 3. チエノピリジン

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<sup>2)</sup> (図2)。しかし、チクロピジンとクロピドグレルを同じチエノピリジンとして一括してメタアナリシスにより解析し直すと、アスピリンとの差は有意となる<sup>6)</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>7)</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、ずり応力刺激による血小板凝集(shear-induced platelet aggregation; SIPA)はチクロピジンやクロピドグレルにより強力に抑制されるが、アスピリンによっては抑制されず、このようなチエノピリジンとアスピリンのSIPA抑制効果の差が血管イベント低減効果の差の一因であると考えられる<sup>8, 9)</sup>。

## 4. シロスタゾール

シロスタゾールはジピリダモールと同じフォスフォジエステラーゼ(PDE)阻害薬であるが、ジピリダモールがサイクリックGMPに特異的なPDE5をおもに抑制する<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>。最近、日本で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<sup>12)</sup>。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。ラクナ梗塞の病因は多様であるが、本試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。

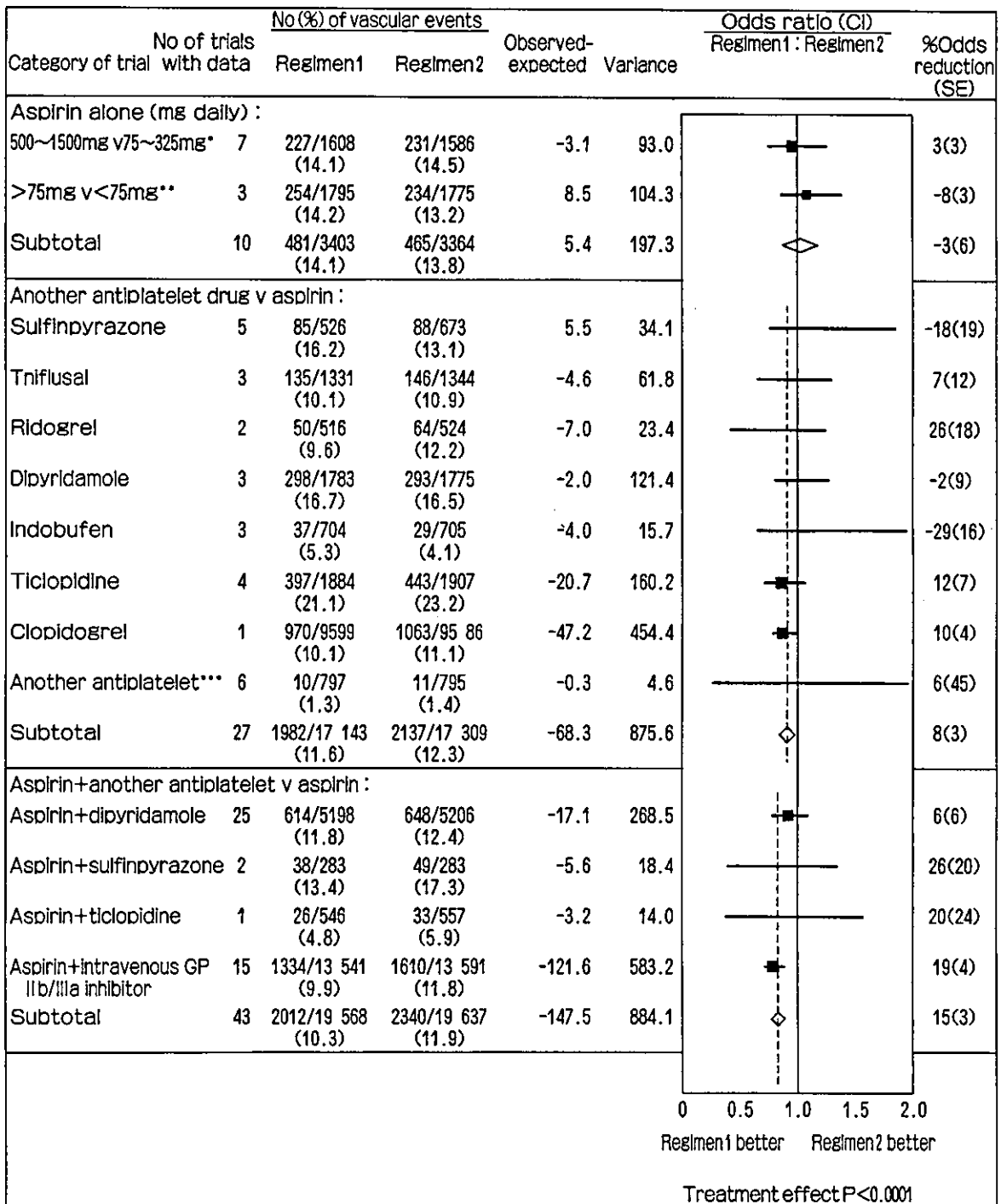


図 2. Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス

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。\*\* 75~325 mg/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、E 5510、エプチファイバド、GR 32191B 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。

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）