

5. 併用療法

ジピ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シクロオキシゲナーゼ (COX) 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¹³⁾。ESPS-2³⁾では、アスピリンとジピ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、最近我々の行った*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、高濃度のジピ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¹⁴⁾。ただし、今回のATTの成績によれば、ESPS-1¹⁵⁾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²⁾(図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COX阻害作用とチクロピジンによるアデノシン2リン酸 (ADP) 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となる^{16, 17)}。実際、急性冠症候群のステント留置例に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¹⁸⁾。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はまだこの1件しかなく、脳卒中を含む血管イベント低減効果の差は証明されていない²⁾(図2)。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。

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^{19, 20)}。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²⁾(図2)。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、まだ虚血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も多かったことも今後の課題である^{19, 20)}。

心原性脳塞栓症

1. 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²¹⁾。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²²⁾(図3)。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある²²⁾(図4)。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²²⁾(図5)。

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、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる²³⁾。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²⁴⁻²⁶⁾(図6)。

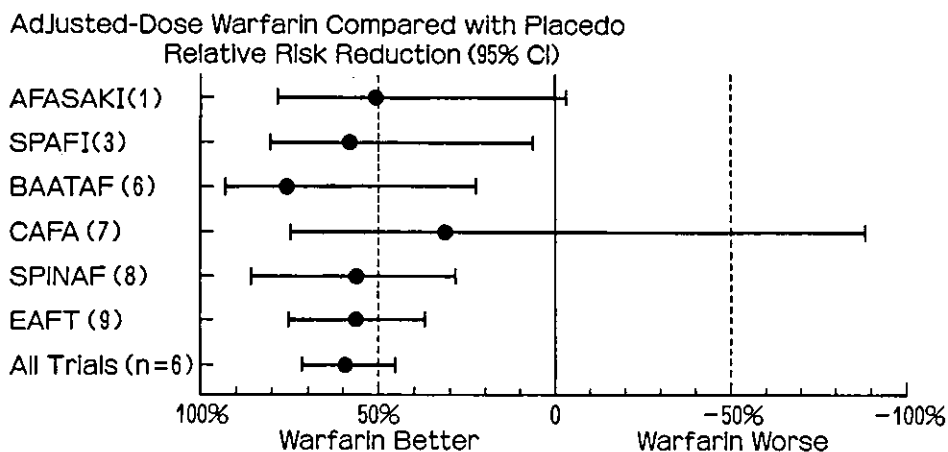


図 3. 非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者における脳卒中 (虚血性および出血性) 予防のための抗血栓療法

調節した用量のワルファリンとプラセボとの比較。
(文献22より引用)

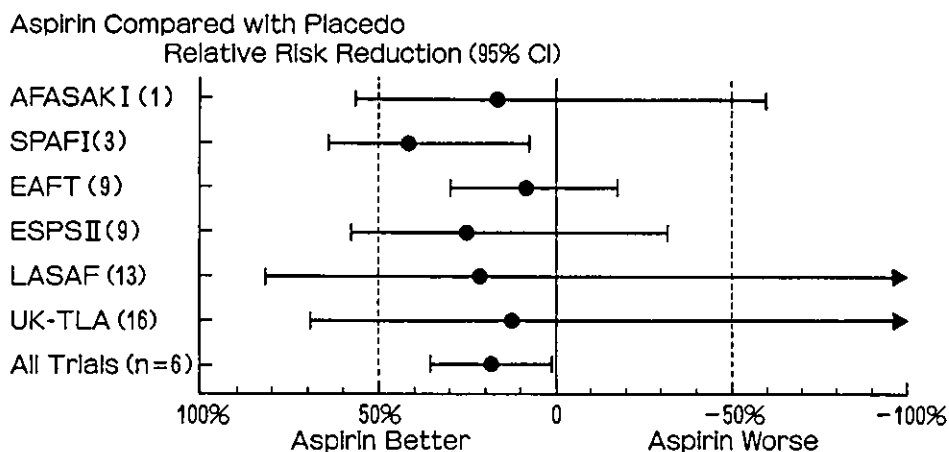


図 4. NVAF 患者における脳卒中 (虚血性および出血性) 予防のための抗血栓療法

調節した用量のアスピリンとプラセボとの比較。
(文献22より引用)

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^{27, 28)}。厚生労働省循環器病研究委託事業による研究班が、脳塞栓

症を生じたNVAF115例に international normalized ratio (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、

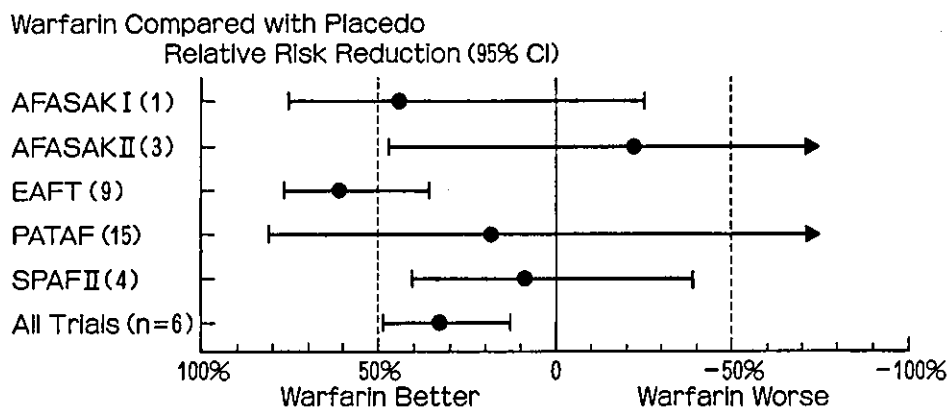


図 5. NVAF 患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法
調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較。
(文献22より引用)

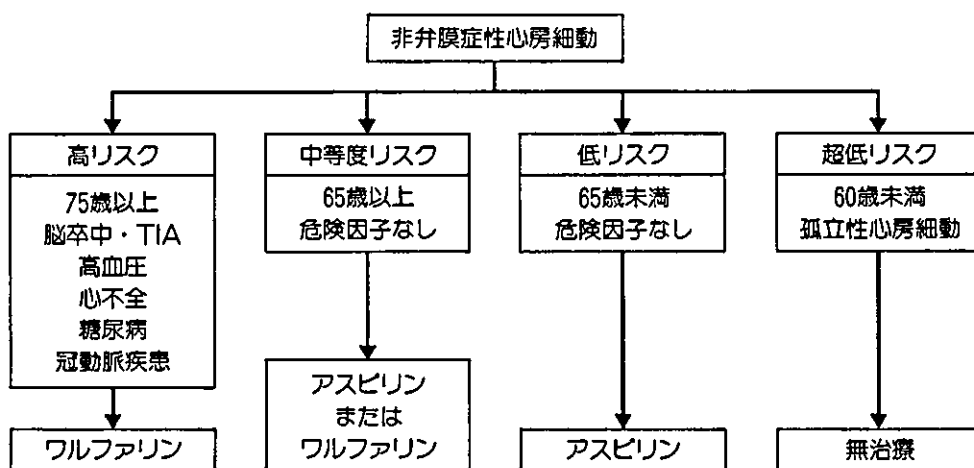
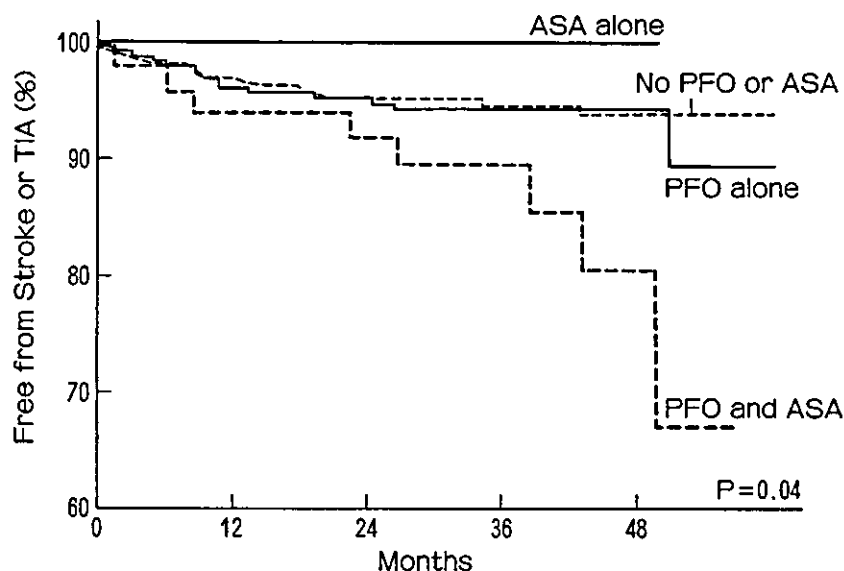


図 6. NVAF 患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン

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²⁹⁾。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に下方修正した方が良いというのが我々研究班の結論であった。また、虚血性脳卒中と出血性脳卒中を合計した頻度が最も低くなる時期

待される高齢者の治療オプションとしてはINR 1.6～2.5 (目標値 2.0) が提唱されている^{26～30)}。

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) を行い、現在最終結果を解析中である³⁰⁾。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³¹⁾の血栓塞栓



No. At Risk					
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 7. Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study の成績

脳卒中またはTIAの非再発率のKaplan-Meier解析。P値はlog rank testより求めた。
(文献34より引用)

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 Patients 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、40年以上続いたワルファリンの時代に終止符を打ち、ワルファリンに伴う血液凝固検査、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と期待されている。

2. 卵円孔開存

卵円孔開存 (PFO) は成人の奇異性脳塞栓症の原因として重要であり、原因不明の脳梗塞の最大の要因と考えられているが、一般住民における頻度も非常に高く、脳梗塞患者にPFOが発見されたからといって必ずしも脳梗塞の原因

とは限らない³²⁾。Patent foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)³³⁾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。

しかし、Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study³⁴⁾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か心房中隔瘤 (ASA) のみが合併していてもPFOもASAもない例と脳梗塞再発率は有意差がなかったが、PFOと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、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と考えられる (図 7)。

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	
$\geq 70\%$ 狭窄	合併症が6%未満なら頸動脈内膜摘除術, 抗血小板薬*
50~60% 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	

*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34より改変引用)

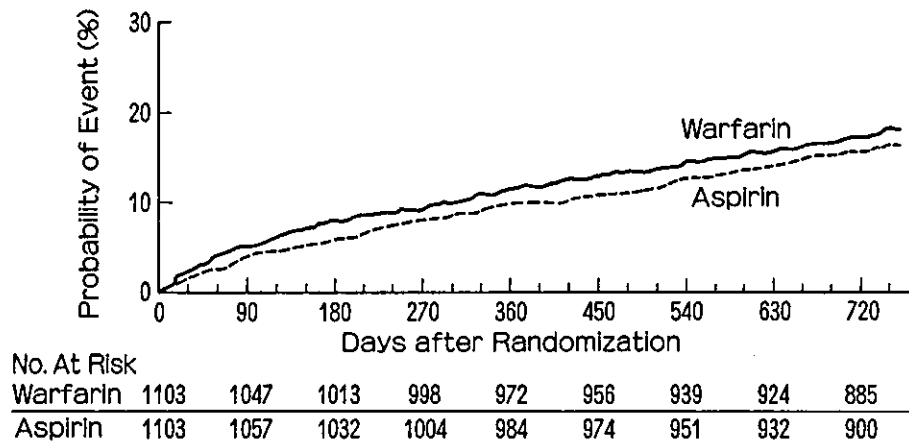


図 8. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) の成績

虚血性脳卒中中の再発または死亡のKaplan-Meier解析. (文献35より引用)

抗血栓療法ガイドライン

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いかんにかかわらず, 全例に抗血小板療法の適応があるとされてい

る⁴⁾(表1). 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脳梗塞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⁴⁾ (表1)。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⁴⁾ (表1)。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³⁵⁾ (図8)。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, 平均2.0) 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、出血合併症も多かったことから、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。

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. *BMJ* **308** : 81, 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, 2002.
- 3) Diener HC *et al* : European Stroke Prevention Study 2 . Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* **143** : 1, 1996.
- 4) 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, 1999.
- 5) Uchiyama S *et al* : Dose-dependent and dose-independent failure of platelet activation inhibition by aspirin in patients with cerebrovascular disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **9** (Suppl 1) : 47, 2000.
- 6) 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, 2000.
- 7) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* **348** : 1329, 1996.
- 8) Uchiyama S *et al* : Shear-induced platelet aggregation and its inhibition by antiplatelet agents in cerebral ischemia. *Clin Hemorheol* **13** : 623, 1993.
- 9) Uchiyama S *et al* : Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke* **25** : 1547, 1994.
- 10) Yu SM *et al* : Inhibition of platelet function by A 02131-1, a novel inhibitor of cGMP-specific phosphodiesterase, in vitro and in vivo. *Blood* **87** : 3358, 1996.
- 11) Minami N *et al* : Inhibition of shear stress-induced platelet aggregation by cilostazol, a specific inhibitor of cGMP-inhibited phosphodiesterase, in vitro and ex vivo. *Life Sci* **61** : 383, 1997.
- 12) 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, 2000.
- 13) 中村智実 ほか：ジピリダモールとアスピリンの全血中の血小板凝集とATP放出に及ぼす効果 (in vitro) . *脳卒中* **22** : 343, 2000.
- 14) Nakamura T *et al* : Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma. *Cerebrovasc Dis* **14** : 234, 2002.
- 15) ESPS Group: European Stroke Prevention Study. *Stroke* **21** : 1122, 1990.
- 16) Uchiyama S *et al* : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* **20** : 1643, 1989.
- 17) Yamazaki M *et al* : Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* **104** : 197, 2001.
- 18) Leon MB *et al* : A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* **339** : 1665, 1998.

- 19) 内山真一郎 ほか：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. 神経・筋疾患。「神経・筋疾患の最新医療, 先端医療シリーズ14」杉田秀夫ほか監, 78頁, 先端医療技術研究所, 東京, 2001.
- 20) Collier BS: Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* **86**: 427, 2001.
- 21) 内山真一郎：心原性脳塞栓症。「血栓症治療ハンドブック, 改定第3版」池田康夫ほか編, 59頁, メディカルレビュー社, 東京, 1999.
- 22) Hart RG *et al* : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* **131**: 492, 1999.
- 23) 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, 1994.
- 24) Hart RG *et al* : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* **51**: 674, 1998.
- 25) 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, 1999.
- 26) Fuster V *et al* : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* **104**: 2118, 2001.
- 27) Uchiyama S: Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* **40**: 1166, 2001.
- 28) Yasaka M *et al* : 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, 2001.
- 29) 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, 2000.
- 30) 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, 2000.
- 31) Gustafsson D *et al* : Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thromb Haemost* **79**: 110, 1998.
- 32) 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* **88**: 93, 1999.
- 33) 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, 2002.
- 34) 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, 2001.
- 35) 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, 2001.

閉塞性脳血管障害の再発予防

— 内科的治療 —

内山 真一郎

Secondary Prevention of Occlusive Cerebrovascular Diseases: Medical Treatment

by

Shinichiro Uchiyama, M.D.

from

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University

For the secondary prevention of atherothrombotic stroke and transient ischemic attack (TIA), antiplatelet therapy is indicated as well as the control of risk factors including hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and smoking. Therapeutic options for antiplatelet therapy are aspirin, ticlopidine, clopidogrel, and dipyridamole. A low dose of aspirin in the range of 75 to 150 mg is recommended to reduce the risk of vascular events in patients with stroke and TIA on the basis of the latest meta-analysis. Thienopyridine appears more efficacious in reducing the risk of vascular events when the data of meta-analysis of ticlopidine and clopidogrel are aggregated together. A combination of aspirin and dipyridamole has the additive effect of secondary prevention in patients with stroke and TIA. A randomized controlled trial (RCT) of clopidogrel plus aspirin versus clopidogrel alone is ongoing in patients with minor stroke or TIA who have at least one risk factor of atherosclerosis.

For the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF), warfarin is indicated when associated with any risk factor including age over 75 years, prior stroke or TIA, hypertension, congestive heart failure, diabetes mellitus, and coronary heart disease, while either aspirin or warfarin is indicated in patients aged below 75 years without any of the risk factors. Aspirin is also the first line of treatment in those aged below 65 years when not associated with any of the risk factors. Low-intensity warfarin treatment with INR 1.6 to 2.1 is recommended to avoid major hemorrhagic complications for the secondary prevention of stroke in elderly patients with NVAF. A RCT of aspirin for the primary prevention of stroke is ongoing in patients with NVAF in Japan. Another RCT of an oral thrombin inhibitor versus warfarin is ongoing in patients with NVAF. This is a multi-center, international co-operative study, involving institutes of Japan.

For the secondary prevention of lacunar stroke, the management of hypertension is essentially important. Besides, it has recently been reported in a RCT conducted in Japan that cilostazol reduces subsequent stroke in patients with lacunar stroke.

In conclusion, antiplatelet therapy is indicated in all patients with large artery atherothrombotic stroke regardless of the presence or extent of carotid stenosis. On the other hand, warfarin is indicated in patients with cardioembolic stroke, and who are associated with NVAF, acute myocardial infarction, left ventricular thrombi, and prosthetic heart valve, while aspirin appears more efficacious in patients with non-cardioembolic stroke, and who are not associated with these potential cardiac sources. Antiplatelet therapy is also indicated in patients with other subtypes of ischemic stroke including small vessel lacunar stroke and stroke of unknown etiology.

(Received September 26, 2001; accepted December 4, 2001)

Key words : stroke prevention, antiplatelet therapy, anticoagulant therapy, risk factor, atrial fibrillation
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 11 : 402-409, 2002

東京女子医科大学脳神経センター神経内科/〒162-8666 新宿区河田町8-1 (連絡先: 内山真一郎)

Address reprint requests to: Shinichiro Uchiyama, M.D., Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

はじめに

米国国立神経疾患脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke; NINDS) の脳血管障害分類第3版 (NINDS-III) によれば, 脳梗塞は臨床カテゴリーによりアテローム血栓性, 心原性, ラクナ, その他の4病型に分類されている。これらの病型は病因, 病態, 危険因子が異なるので, 個別に再発予防対策を講じる必要がある (Table 1)²⁰⁾²¹⁾。

本稿では, 脳梗塞の再発予防について, これらの病型別に, 最近行われた大規模臨床試験とそれらの meta-analysis の成績を紹介し, 証拠に基づく医療 (evidence-based medicine) の立場から現時点でのコンセンサスを述べてみたい。

アテローム血栓性脳梗塞

アテローム血栓性脳梗塞は大血管の粥状硬化に起因し, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喫煙が危険因子となるので, これらの危険因子のコントロールを行うとともに, 血栓の組成が血小板主体であることから, 再発予防には抗血小板療法の適応がある (Table 1)²⁰⁾²¹⁾。血栓性疾患における抗血小板療法の無作為化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) を探索し, その有効性を meta-analysis により解析してきた国際共同研究組織である Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT) は最近 Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) と改称し, その第1回目の共同研究者会議が1997年にOxford大学で開催されたが, つい最近, その最終解析結果がまとめられた。

ATTでは, 閉塞性血管障害のリスクの高い20万人の患者を含む266件のトライアルを meta-analysis により解析し, 抗血小板療法による死亡, 心筋梗塞, 脳卒中の予防効果を評価した²⁾。その結果, これらの血管イベントの有意な低減効果が証明された抗血小板薬はアスピリン, アスピリンとジピリダモールの併用, チクロピジンであり, 血管イベントはアスピリンにより23%, アスピリンとジピリダモールの併用により30%, チクロピジンにより32%減少した。現在, ヨーロッパとアメリカではアスピリンとジピリダモールの脳梗塞再発予防の相加的な併用効果を報告した European Stroke Prevention Study 2⁶⁾ の成績に基づき, アスピリン25mgとジピリダモール200mgの1日2回投与の合剤が発売されているが, 日本では承認されていない。

アスピリンの至適用量についてはいまだに議論されているが, 94年のAPTの meta-analysis では500~1,500mgの高用量, 160~325mgの中等量, 75~150mgの低用量の3用量カテゴリーの血管イベント低減効果はおおの26%, 28%, 21%であり, 各カテゴリー間には有意差がないという結果であった¹⁾。これに対して, 今回のATTの解析結果では, アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ現象が存在し, 75~150mgが最も優れており, 75mg未満の効果は有意ではないという結果が示された²⁾。

アスピリンと他の抗血小板薬との比較では, チクロピジンの血管イベント低減効果がアスピリンのそれを12%上回っており, 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もアスピリンを10%上回っていたが, いずれも有意ではなかった。ただし, 脳梗塞, 心筋梗塞, 末梢動脈閉塞症におけるクロピドグレルとア

Table 1 Pathological classification of cerebral infarction by clinical categories (NINDS-III)

Clinical category	Atherothrombotic	Cardiogenic	Lacunar	Others
Etiology	Large vessel atherosclerosis	LV/LA/Deep Vein thrombosis	Perforator arteriolo-sclerosis	Coagulopathy Vessel wall abnormality Vasospasm
Risk factors	Hypertension Diabetes mellitus Hyperlipidemia Smoking	Cardiac source of embolism	Hypertension	Differs according to etiology
Infarct site	Cortex	Cortex	Subcortex	Cortex or subcortex
Infarct size	Mid to large	Large	Small	Small to large
Constituent of thrombus	Platelet-rich	Fibrin-rich	Platelet-rich?	Platelet- or fibrin-rich
Antithrombotic therapy	Antiplatelet therapy	Anticoagulation therapy	Antiplatelet therapy?	Antiplatelet therapy or anticoagulant therapy

LV: left ventricle LA: left atrium

スピリンの血管イベント低減効果を検討した Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE)⁵⁾ の研究代表者である Gent はチクロピジンとクロピドグレルを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になることを指摘しており、チエノピリジンはアスピリンを上回る血管イベント低減効果があるといえる²⁰⁾²¹⁾。

以前、われわれは脳虚血患者において、ずり応力惹起血小板凝集 (shear-induced platelet aggregation; SIPA) をアスピリンは抑制せず、チクロピジンは著明に抑制することを報告した¹⁷⁾。その後、われわれはクロピドグレルにも同様な SIPA 抑制作用のあることを確認している¹⁸⁾。したがって、アスピリンとチエノピリジンの血管イベント低減効果の差の少なくとも一部は生体内での血栓形成に重要な SIPA 抑制作用の差を反映していると考えられる。高ずりでの SIPA の発現には ADP が cofactor として必要なことが知られているので、チエノピリジンの SIPA 抑制には ADP 受容体抑制機構が関与していると考えられる¹⁷⁾。最近、この血小板 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¹⁰⁾。現在、このような研究成果とともに新しい血小板 ADP 受容体阻害薬が次々と開発され、脳梗塞や transient ischemic attack (TIA) を含む動脈血栓症への臨床応用が模索されている。

アスピリン単独療法と他剤との併用療法の比較では、アスピリンと GP II b/III a 阻害薬の併用療法でアスピリン単独療法より血管イベント低減効果に優れていた²⁾。ただし、これまでに行われた RCT の対象は急性冠症候群であり、脳梗塞の再発予防効果はまだ検討されていない。また、アスピリン・GP II b/III a 阻害薬併用療法はアスピリン単独療法より重篤な出血合併症が有意に多かった²⁾。もっとも致死性の出血合併症は併用療法と単独療法に有意な差はなかった。このような有効性と安全性の成績をどう評価するかが今後の課題であろう。

以前、われわれは虚血性脳血管障害患者において少量アスピリン・チクロピジン併用療法がおのおのの単独療法と比較して血小板凝集の多経路を阻害し、生体内での血小板の放出反応・消費・破壊を抑制する強力な抗血小板療法になり得ることを報告した¹⁶⁾。また、活性化血小板の指標である血小板フィブリノゲン結合率と血小板 P セレクチン発現率をフローサイトメトリーにより検討したところ、いずれも抗血小板薬無投与群やアスピリン単独投与群よりアスピリン・チクロピジン併用投与群で有意に低値であった²⁶⁾。

ATT の meta-analysis ではアスピリン・チクロピジン

併用療法がアスピリン単独療法より血管イベント低減効果が有意に優れていることは症例数やイベント数が少ないこともあり証明されていない²⁾が、現在、動脈硬化の何らかの危険因子を有する軽症脳梗塞または TIA 7,600 例を対象としてクロピドグレル 75 mg 単独療法とアスピリン 75 mg との併用療法の脳梗塞予防効果を比較する MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients) とよばれる RCT が欧米で進行中である。

心原性脳塞栓症

心原性脳塞栓症の過半数は非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation; NVAF) が原因であり、高齢者の増加により NVAF による脳塞栓症が激増している。NVAF による脳塞栓症は左心房、特に左心耳に形成される巨大なフィブリン栓子が原因となるため大梗塞を生じやすく、生命的・機能的予後が不良な傾向が強いことから、再発予防のみならず 1 次予防の重要性が強調されている。

これまでに NVAF 患者を対象として行われた抗血栓療法の大規模臨床試験を meta-analysis により解析した成績によると、年間の虚血性脳卒中の発症はワーファリンにより 68% も減少したことから、ワーファリンはきわめて有効であると考えられるが、アスピリンも 21% の有意な低減効果があるもののワーファリンより有意に 47% 劣っているという結果が示されている (Table 2)³⁾⁹⁾。

NVAF 患者の脳卒中リスクは一律ではなく、危険因子として脳卒中・TIA の既往、75 歳以上の加齢、高血圧、左心不全、糖尿病、冠動脈疾患があげられている³⁾⁹⁾¹²⁾¹⁵⁾。これらの危険因子を有する NVAF 患者ではアスピリンによる予防効果は期待できないので、ワーファリンの適応がある (Fig. 1)⁷⁾⁹⁾。これらの危険因子のない 75 歳未満の NVAF 患者にはアスピリンでもワーファリンでもよく、65 歳未満の患者にはアスピリンが第一選択となり、60 歳未満のいわゆる lone AF (孤立性心房細動) は治療しなくてよいとされている。

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ーファリンが必要となるが、同時にワー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。厚生省循環器病研究委託費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) のワーファリン療法と INR 1.5~2.1 (目標値 1.9) (n=60) のワーファリン療法を比較する RCT を行った

Table 2 Meta-analysis of randomized controlled trials of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation (Atrial Fibrillation Investigators)³⁾

Study	Number of patients	Target INR or aspirin dose	Reduction rate in ischemic stroke (%)
Warfarin vs placebo			
AFASAK	671	2.8-4.2	58
SPAF I	421	2.0-4.5	65
BAATAF	420	1.5-2.7	86
CAFA	378	2.0-3.0	33
SPINAF	571	1.4-2.8	79
EAFT	439	2.5-4.0	66
Total	2,900		68 (p<0.001)
Aspirin vs placebo			
AFASAK	672	75 mg/day	18
SPAF I	1,120	325 mg/day	44
EAFT	782	300 mg/day	15
ESPS II	211	50 mg/day	30
Total	2,785		21 (p=0.03)
Warfarin vs aspirin			
SPAF II	1,100	See above	31
AFASAK	671	See above	50
EAFT	455	See above	62
PATAF	729	2.5-3.5	-
AFASAK II	339	2.0-3.0	-13
Total	3,294		47 (p<0.01)

INR : International Normalized Ratio

AFASAK : Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation

SPAF : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

BAATAF : Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation

CAFA : Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation

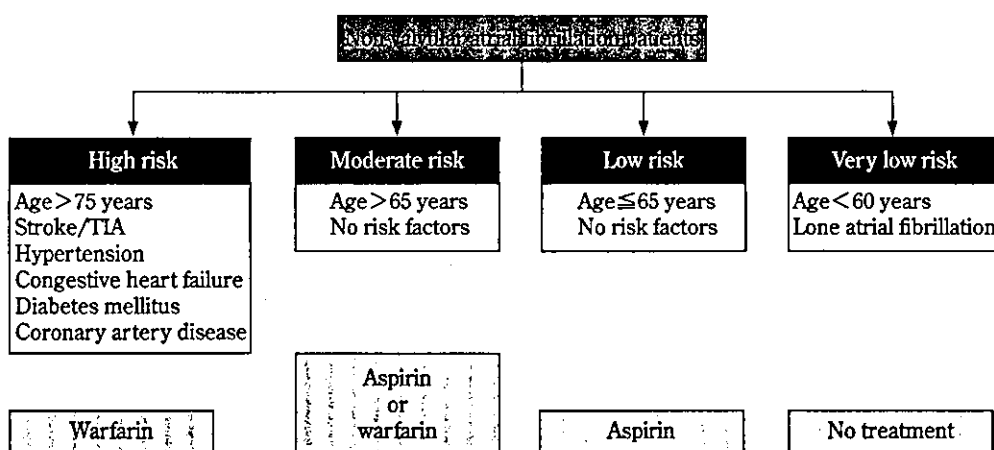
SPINAF : Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Veteran's Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation

EAFT : European Atrial Fibrillation Trial

ESPS : European Stroke Prevention Study

PATAF : Primary Prevention in Arterial Thromboembolism in Atrial Fibrillation



TIA: transient ischemic attack

Fig. 1 Guidelines for antithrombotic therapy for preventing ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation

Table 3 Scientific statement for preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack (Stroke Council, American Heart Association, 1999)

Ischemic stroke pathological type	Treatment methods
Atherosclerotic carotid disease	
$\geq 70\%$ stenosis	Carotid endarterectomy of definite benefit if done with acceptable morbidity and mortality Antiplatelet agents*
50-69% stenosis	Angioplasty with stent undergoing evaluation Carotid endarterectomy of potential benefit depending on risk factors Antiplatelet agents*
$< 50\%$ stenosis	Carotid endarterectomy of no benefit Antiplatelet agents*
Brain embolism	
Definite source :	Oral anticoagulation (unless contraindicated) :
NVAF	INR 2-3 (target 2.5) lifelong therapy
LV thrombus, recent MI	INR 2-3 (target 2.5) 6-month therapy
Prosthetic VHD	INR 3-4 (target 3.5) lifelong therapy
Possible source	Antiplatelet agents* (oral anticoagulation undergoing evaluation)
Other infarct subtypes including	
Small-vessel lacunar disease and cryptogenic stroke	Antiplatelet agents* (oral anticoagulation undergoing evaluation)

* Aspirin, clopidogrel, extended-release dipyridamole plus aspirin, and ticlopidine
 NVAF : nonvalvular atrial fibrillation LV : left ventricular MI : myocardial infarction
 VHD : valvular heart disease X

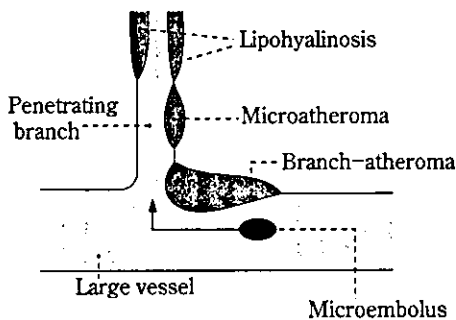


Fig. 2 Mechanism of onset of lacunar infarction

結果によると、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²⁵⁾。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、本研究は高齢の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ーファリン療法を従来の強度 (international normalized ratio ; INR2.0~3.0) よりやや下方修正 (INR1.6~2.1) した方がよいことを示唆している。

一方、日本循環器病学会のJAST (Japanese Atrial fib-

illation and Stroke Trial) 研究班では、NVAF患者においてアスピリンによる脳塞栓症の1次予防効果を検討している¹¹⁾。本研究では慢性心房細動または再発性心房細動患者1,000例を無作為に2群に振り分け、アスピリン162mgまたは200mg投与群と非投与群の脳塞栓発症率を3年間にわたり追跡調査する予定である。

さらに、血栓塞栓の危険因子を有するNVAF患者3,000例を対象として経口トロンピン阻害薬メラガトランとワーファリン (INR2~3) の脳塞栓症予防効果を比較するSPORTIF-IIIとよばれる国際共同研究が進行中であり、2001年から日本も参加し、200例以上の登録が行われた。また、やはりNVAF3,000例を対象とし、同様な内容であるが二重盲検によるRCT (SPORTIF-V) が北米で同時進行中である。これらの試験結果によりワーファリンとの同等性が証明されれば、長い間続いたワーファリンの時代に終止符が打たれ、ワーファリンに伴う血液凝固検査モニター、ビタミンK摂取制限、多剤との相互作用の煩雑さから解放される、画期的な治療法になるであろうと期待されている。

ラクナ梗塞

基底核のラクナ梗塞を対象とした厚生省循環器病研究

委託費による共同研究²⁴⁾によれば、抗血小板薬投与群と非投与群の年間脳梗塞再発率は有意差がなかったことから、日本ではラクナ梗塞には抗血小板薬の適応がないのではないかとの意見が根強かった²⁰⁾²¹⁾。しかし、ラクナ梗塞の発生機序は多様であり、最近の病理学的研究によれば、ラクナ症候群を呈するような症候性のラクナ梗塞では穿通枝遠位部のリポヒアリノーシスやフィブリノイド壊死よりもmicroatheroma (微小粥腫)が重要であることがわかってきた (Fig. 2)¹³⁾²⁰⁾²¹⁾。また、穿通枝起始部の粥腫により穿通枝全長に沿って梗塞を生じるbranch atheromatous disease (分枝粥腫病)が注目されている⁴⁾²⁰⁾²¹⁾。branch atheromatous diseaseは進行性脳卒中を呈しやすく、危険因子として糖尿病や高脂血症の合併が多く、大血管病変を有する症例が多いので、アテローム血栓性脳梗塞として対処する必要がある。抗血小板療法の適応があるとされている。さらに、最近のMRAや超音波検査などの非侵襲的な血管画像検査の普及により主幹動脈の粥腫斑に由来する微小血栓が原因となるラクナ梗塞もかなり多いと考えられるようになった^{19)~21)}。

最近、わが国で脳梗塞1,000例以上を対象としてシロスタゾールの再発予防効果を検討する多施設共同研究 (Cilostazol Stroke Prevention Study; CSPS)が行われた⁸⁾。CSPSでは75%の症例がラクナ梗塞であったが、40%以上の有意なリスク低減効果が示された。CSPSの成績はラクナ梗塞患者の多く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。

再発予防のガイドライン

米国心臓協会脳卒中評議会によるTIA・脳梗塞患者の再発予防のガイドラインによると、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んにかかわらず全例に抗血小板療法の適応がある (Table 3)²³⁾。心原性脳塞栓症では確実な塞栓源であるNVAf, 左室血栓, 急性心筋梗塞, 人工弁置換にはワーファリンの適応があるが, その他の心内塞栓源には抗血小板療法でよいとされ, 抗凝固療法の適応については上述の心内塞栓源を伴う症例を除いたすべての非心原性脳梗塞患者を対象としてワーファリン (INR 1.4~2.8) とアスピリン (325mg/日) の脳梗塞再発予防効果を比較したWarfarin-Aspirin in Recurrent Stroke Study (WARSS)の結果を待つ必要があるとされていた。また、ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含むその他の脳梗塞にも抗血小板療法の適応があるが、抗凝固療法の適応についてはやはりWARSSの結

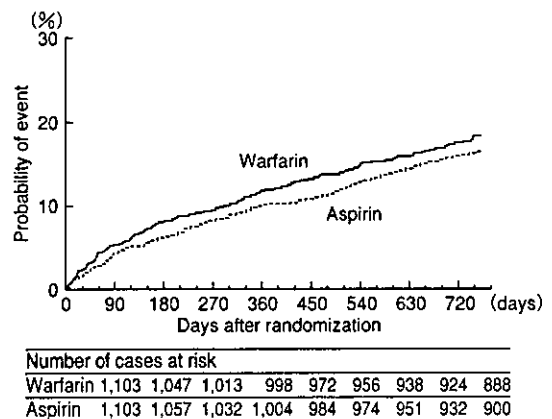


Fig. 3 Kaplan-Meier analysis of the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (Mohr, et al, 2001)¹⁴⁾

果を待つ必要があるとされていた。

つい最近、WARSSの成績が米国神経学会の年次総会で発表されたが、有意ではないものの、再発予防効果はアスピリンがワーファリンを11%上回っていたことから、非心原性脳梗塞患者の再発予防にワーファリンの適応根拠はなく、アスピリンが第一選択薬となるとの見解が示された (Fig. 3)¹⁴⁾。ただし、WARSSのサブスタディーとして行われた、卵円孔開存例におけるワーファリンとアスピリンの再発予防効果を比較したPatent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)²²⁾と、抗カルジオリピン抗体陽性例における両剤の再発予防効果を比較したAntiphospholipid Antibodies and Stroke Study (APASS)²²⁾の解析結果はまだ発表されていない。

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チクロピジンとされている。クロピドグレルの優先順位が高く、チクロピジンの優先順位が低いのは重篤な副作用である好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病の発現頻度を考慮してのことである²³⁾。しかし、日本ではまだクロピドグレルは発売されておらず、現在脳梗塞患者を対象としてチクロピジンとの比較試験が行われている。

本稿の一部は、第21回日本脳神経外科コンgres総会 (2001, 山形) プレナリーセッションにおいて発表した。

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' (ATT) 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) 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.
- 4) Caplan LR : Intracranial branch atheromatous disease : A neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 39 : 1246-1250, 1989.
- 5) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348 : 1329-1339, 1996.
- 6) 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* 25 : 1-13, 1996.
- 7) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, Ross JL, Raps E, Ozer MN, Bross LM, Malone ME, Goldberg S, Booss J, Hanley DF, Toole JF, Greengold NL, Rhew DC : Prevention of a first stroke : A review of guidelines and multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 281 : 1112-1120, 1999.
- 8) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, Shirohara 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.
- 9) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51 : 674-681, 1998.
- 10) Hollopeter H, Jantzen H, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, Yang RB, Nurden P, Narden A, Julius D, Conley PB : Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 409 : 202-207, 2001.
- 11) 堀 正二, 石川欽司, 内山真一郎, 小川 聡, 北島 顕, 小坂井嘉夫, 堀 義典, 平盛秀彦, 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 Circulation J* 64 (Suppl III) : 993-1005, 2000.
- 12) Laupacis A, Albers GW, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 108 (Suppl) : 352S-359S, 1995.
- 13) Mohr JP : Lacunes. in Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM et al (eds), *Stroke : Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*, 2nd ed, New York, Churchill Livingstone, 1998, pp. 913-928.
- 14) Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P ; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group : A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345 : 1444-1451, 2001.
- 15) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators : Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 348 : 633-638, 1996.
- 16) Uchiyama S, Sone R, Nagayama T, 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) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, Handa M, Ikeda Y, Fukuyama M, Itagaki I : Shear-induced platelet aggregation in patients with cerebral ischemia. *Stroke* 25 : 1547-1551, 1994.
- 18) 内山真一郎 : クロピドグレルの抗血小板作用と臨床評価. 都島基夫, 金恩源編, 中西医结合 : 動脈硬化症・血栓症・一次予防, 第2回中西医结合 : 動脈硬化症・血栓症・一次予防国際シンポジウム委員会, 1996, pp. 105-114.
- 19) 内山真一郎, 堤 由紀子 : 脳血管障害における超音波. *脳と神経* 50 : 1059-1070, 1998.
- 20) 内山真一郎 : 抗血栓療法による脳梗塞再発予防. *神経治療* 17 : 119-130, 2000.
- 21) 内山真一郎 : 脳卒中の二次予防. 後藤文男, 他編 : Annual Review 神経2000, 東京, 中外医学社, 2000, pp. 115-127.
- 22) WARSS, APASS, PICSS, HAS and GENESIS Study Groups : The feasibility of a collaborative double-blind study using an anticagulant. *Cerebrovasc Dis* 7 : 100-112, 1997.
- 23) 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.
- 24) Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K, for the Japanese Antiplatelet Stroke Prevention Study Group : Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases. *J Jpn Coll Angiol* 34 : 279-285, 1993.
- 25) Yamaguchi T for Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : A multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 31 : 817-821, 2000.
- 26) Yamazaki M, Uchiyama S, Iwata M : Measurement of platelet fibrinogen binding and p-selectin expression by flow cytometry in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104 : 197-205, 2001.

要 旨

閉塞性脳血管障害の再発予防

—内科的治療—

内山真一郎

アテローム血栓性脳梗塞やTIAの再発予防には危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙のコントロールとともに抗血小板療法の適応がある。抗血小板薬はアスピリン、チクロピジン、ジピリダモールが用いられ、海外ではクロピドグレルも用いられている。

非弁膜症性心房細動（NVAF）では、75歳以上、脳卒中・TIAの既往、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患のいずれかの危険因子を有する場合にはワーファリンの適応があり、これらの危険因子のない65歳以上にはアスピリンでもワーファリンでもよく、65歳未満にはアスピリンが適応となる。

ラクナ梗塞の再発予防には、高血圧の管理が重要であるが、最近シロスタゾールの再発予防効果が報告された。

脳外誌 11 : 402-409, 2002



脳梗塞急性期治療のグローバルストラテジー —臨床最前線に求められるもの



Uchiyama Shinichiro
内山真一郎*

*東京女子医科大学付属脳神経センター神経内科教授

Ⅱ. 脳梗塞急性期の治療 3. 抗血栓療法

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、抗凝固療法、血栓溶解療法がある。本稿では、これらの抗血栓療法の脳梗塞急性期における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。

血栓溶解療法

血栓溶解薬は、脳卒中発症後ただちに投与すれば、重篤な脳出血または出血性脳梗塞を引き起こす危険性もはらんでいるが、血流の再開により脳損傷を軽減させる効果が期待できる。Cochrane Stroke Group (CSG) による急性虚血性脳卒中患者5,216例に対して行われたurokinase(UK), streptokinase, tissue plasminogen activator(tPA), pro-UKによる血栓溶解療法の17件のrandomized controlled trial(RCT)のmeta-analysisによれば、最初の7~10日間の死亡、致死的な頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血、追跡最終時の死亡はいずれも血栓溶解療法により有意に増加したが、追跡最終時の死亡または介助を要する転帰不良の患者の比率は、6時間以内に投与を開始した血栓溶解療法により有意に減少した(図1)¹⁾。また、発症後3時間以内に治療を開始された患者では、血栓溶解療法により死亡または要介助がさらに減少し、死亡の増加もより少なく、特にtPAの経静脈投与は危険性がより少なく、より有効で

あることが示唆された。

結論として、血栓溶解療法により最初の7~10日間と追跡最終時の死亡、症候性および致死的な頭蓋内出血は血栓溶解療法により有意に増加するが、これらのriskは生存者の後遺症の減少により相殺され、全体として死亡または要介助の患者比率は減少する。特にtPAの静注は最も確実であり、危険性が少なく、有効性が高いことが示唆されたことから、経験豊富な施設において限られた患者にtPAの静注療法を行うことは妥当性があると考えられる。これまで、発症後3時間以内の急性虚血性脳卒中に対するtPAの適用はアメリカとカナダでのみ承認されていた²⁾が、2000年にドイツでも承認され、さらに欧州連合の数カ国でも適用申請中であり、韓国でも用いられている。本邦でも投与量を欧米で用いられている0.9 mg/kgから、NIHのpilot study³⁾で頭蓋内出血が全く認められなかった0.6 mg/kgに減量して100症例において安全性試験が進行中であり、発症後3時間以内のあらゆる病型の虚血性脳卒中において、3カ月後の転帰良好例が有意に増加したという結果が示されたNINDS rt-PA study⁴⁾の成績とbridgingさせて、厚生労働省に認可申請を行う予定である。

一方、最近、米国で発症後6時間以内の中大脳動脈M1またはM2閉塞の180例を対象とするrecombinantのpro-UKのRCTが行われ、低用量のヘパリンの静注のみか、それとともにpro-UKを局所動注したところ、90日後の予後良好例がpro-UK併用群でヘパリン単独群より有意に多かった、という成績が示された⁵⁾。しかし、FDAはこのRCTのみではエビデンスとして不十

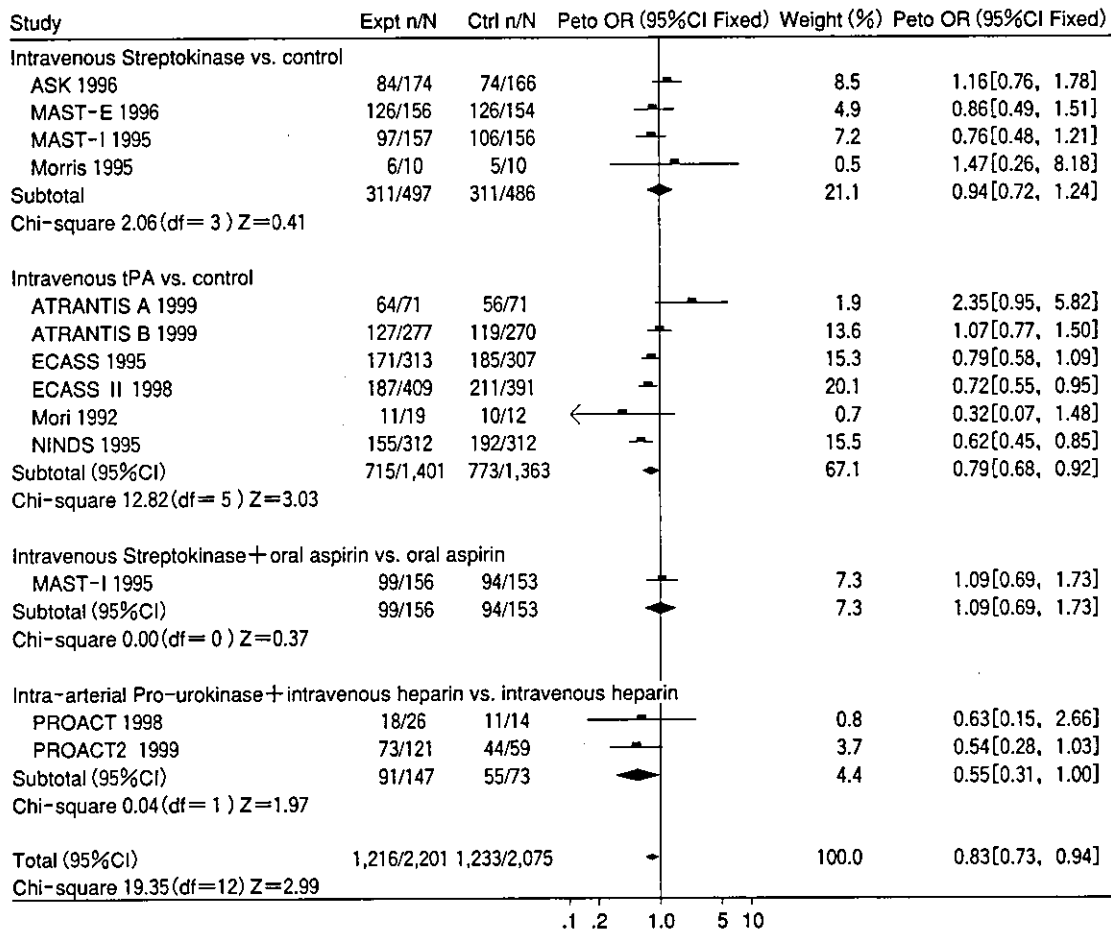


図1 急性虚血性脳卒中患者における追跡最終時の死亡または要介助の血栓溶解薬投与群と対照群の比較

黒い正方形の面積は各臨床試験の統計学的情報量(症例数), 水平の実線はその95%信頼区間(CI), ダイヤモンドの中央は小計のオッズ比(OR), ダイヤモンドの両端はその95%CI, 縦の実線はOR 1.0を示す。Exptは期待値, Ctrlは対照, Weightは全体に占める各臨床試験の規模の比率を示す。(文献1より引用)

分であるとして承認を見送った。なお、現在、発症後3時間以内か6時間以内かというtherapeutic time window論争に決着をつけるため、発症後6時間以内の急性虚血性脳卒中6,000例を対象とするtPAの国際共同研究(International Stroke Trial 3)が開始された⁶⁾。また、血栓溶解性を高め、出血合併症を少なくするため血栓特異性の高い第3世代の血栓溶解薬の開発が行われ、吸血コウモリの唾液から抽出されたdesmoteplaseの、発症後3～6時間以内の虚血性脳卒中を対象としたRCT(Desmoteplase in Acute Ischaemic Stroke; DIAS)が国際共同研究として進行中であり、日本の参加も検討されている⁷⁾。本邦では、厚生労働省科学研究費による全国多施設共同研究として、突然発症後6時間以内のM1・M2閉塞で、CT上早期虚血徴候がないか、軽微な虚血性脳卒中を対象としたurokinase局所動注療法のRCT(MCA-Embolic Local Throm-

bolysis; MELT-Japan)が開始された。

抗凝固療法

CSGが発症後2週間以内の脳梗塞急性期患者における早期抗凝固療法のRCTをmeta-analysisにより解析した成績によると、23,427例の患者を含む21件のRCTが解析対象となり、抗凝固薬は標準的な未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、経口抗凝固薬、トロンビン阻害薬が含まれたが、追跡最終時点での死亡または要介助の転帰不良が減少するというエビデンスは得られなかった(図2)^{8,9)}。脳卒中の治療は死亡率の減少と後遺症の軽減を目標とすべきであるが、本研究結果は早期抗凝固療法が死亡や後遺症に、いかなる効果ももたらさなかったことを示している。早期抗凝固療法により脳梗塞の再発は減少したが、この効果は

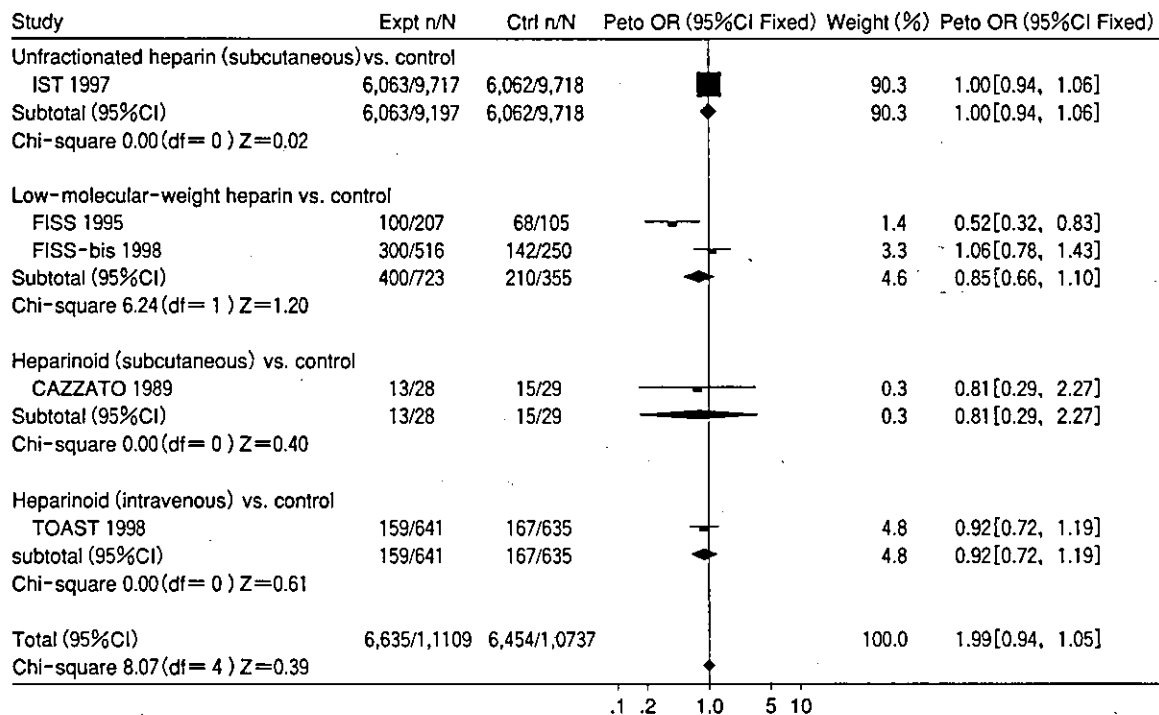


図2 急性虚血性脳卒中患者における最終追跡時(>1カ月)の死亡または要介助の抗凝固薬投与群と対照群の比較

黒い正方形の面積は各臨床試験の統計学的情報量(症例数)、水平の実線はその95%信頼区間(CI)、ダイヤモンドの中央は小計のオッズ比(OR)、ダイヤモンドの両端はその95%CI、縦の実線はOR 1.0を示す。水平の実線またはダイヤモンドの右端が縦の実線より左なら実薬群で対照群より有意に少なく、それらの左端が縦の実線より右なら実薬群で対照群より有意に多いことを示している。また、Exptは期待値、Ctrlは対照、Weightは全体に占める各臨床試験の規模の比率を示す。(文献8より引用)

同じだけの頭蓋内出血の増加により相殺されてしまった。

また、本研究結果は、どの抗凝固薬も他の抗凝固薬より優れていることを示しておらず、いずれの薬剤も治療期間中の死亡や、1カ月以上追跡後の死亡や介助を要する転帰不良例の有意な減少効果を示していない。現在までのところ、活性化部分thromboplastin時間(APTT)を指標とする用量調節法や、より強力な用量固定法によるヘパリン療法を日常の治療法として支持するエビデンスはない。このmeta-analysisで評価された層別解析の結果からは、心原性脳塞栓症、進行性脳卒中、椎骨脳底動脈領域の脳梗塞、血栓溶解療法後の脳梗塞における再血栓の予防を含む、いかなるcategoryの脳梗塞患者においても抗凝固薬の日常的な使用を支持するエビデンスはないといえる。ただし、TOAST¹⁰⁾の病型別解析の成績によれば、アテローム血栓性脳梗塞では低分子ヘパリンノイド(danaparoid)投与群でplacebo投与群より3カ月後の転帰良好および極めて良好例が有意に多かったことから、この病型における有効性が示唆される。本邦でも danaparoidは2001年にDICの治療薬として認可された。

心原性脳塞栓症では発症後早期の再発が多いため、早期からの抗凝固療法が推奨されてきた¹¹⁻¹³⁾。しかし、発症後48時間以内の脳梗塞2万例においてアスピリンとヘパリンの効果を検討したInternational Stroke Trial (IST)¹⁴⁾のサブ解析によれば、心房細動合併群ではヘパリンにより2週間の治療期間中の脳梗塞の再発は著明に減少したが、脳出血の発症も大きく増加してしまったので、全脳卒中の発症が有意に減少することはなかった。また、中等量(25,000単位/日)と低用量(10,000単位/日)のヘパリンを比較すると、脳梗塞の再発は両用量群間で有意差がなかったが、脳出血の発症は中等量群より低用量群で有意に少なかった¹⁴⁾。したがって、心房細動による脳塞栓症の早期再発予防にヘパリンを用いるとすれば、頭蓋内外の重篤な出血合併症を回避するため低用量を用いるべきであると考えられる。

選択的トロンビン阻害薬は従来の抗凝固薬よりも出血合併症が少ないと考えられるが、脳梗塞患者における成績は本邦で行われたアルガトロパンのRCT¹⁵⁾し

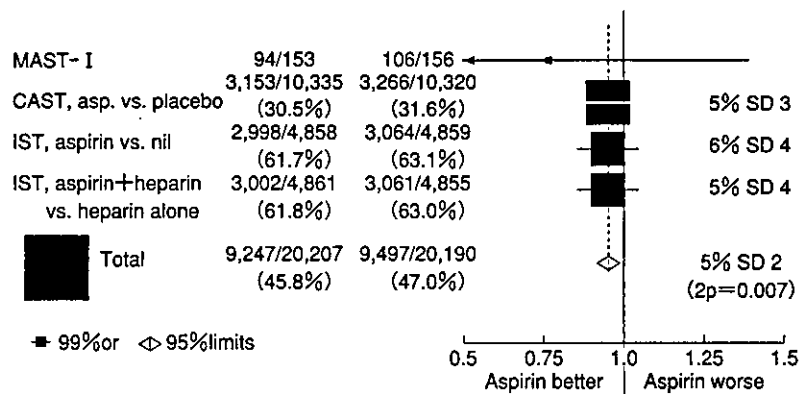


図3 急性虚血性脳卒中における早期アスピリン療法の効果
—CAST, IST, MAST-Iの meta-analysis

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(Multicenter Acute Stroke Trial-Italy)のstreptokinase投与群のデータは除外した。(文献17より引用)

がなく、欧米では検討されておらず、解析するに足る成績の集積がない。しかし、最近アメリカで発症後12時間以内の脳梗塞180例を対象としてアルガトロバンの5日間持続静注療法の第2相試験(Argatroban in Ischemic Stroke I; ARGIS-I)が開始された。また、本邦では発症後48時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症(すなわちアテローム血栓性脳梗塞)260例を対象としてアルガトロバンとthromboxane A₂合成酵素阻害薬オザグレルのRCTが全国多施設共同研究として行われたが、1カ月後の全般改善度、神経症候改善度、日常生活動作改善度には有意差がなかったという結果が発表された¹⁶⁾。

抗血小板療法

International Stroke Trial (IST)¹⁴⁾とChinese Acute Stroke Trial (CAST)¹⁷⁾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期予後改善効果があることから、脳梗塞を発症したら、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)¹⁷⁾。このようなmeta-analysisの成績に基づき海外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の投与を開始することが推奨されている¹⁸⁾。アスピリンの投与量に関しては即座にthromboxane A₂合成を阻害し得る160 mg以上をloading doseとして投与することが推

奨されている¹⁹⁾。

Thromboxane A₂合成酵素阻害薬はアスピリンと異なり、内皮でのprostacyclinの合成を抑制せず、むしろ増加させるsteal効果があり、わが国では発症後5日以内の脳血栓症患者にオザグレルが用いられている。オザグレルは本邦において発症後5日以内の脳血栓症を対象としたRCT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た²⁰⁾。しかし、オザグレルは海外ではRCTが行われておらず、meta-analysisによる解析は行い得ず、アスピリンとの優劣も比較試験が行われていないため不明である²¹⁾。

アスピリンの長期予後に及ぼす効果は有意ではあるもののわずかなので、より強力な抗血小板薬が待望されていたが、最近、発症後24時間以内の脳梗塞において血小板膜糖蛋白(GP) IIb/IIIaの monoclonal抗体であるabciximab (c 7 E 3 Fab)の米欧共同研究による第2相試験²²⁾が行われ、最も危惧された重篤な頭蓋内出血はみられず、3カ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、現在発症後12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; AbESTT)が開始された²³⁾。

文献

- 1) Wardlaw, J. M., del Zoppo, G. and Yamaguchi, T.: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. In The Cochrane Library, Issue 1, Update Software, Oxford,

- 2000
- 2) Adams, Jr. H. P., Brott, T. G., Furlan, A. J. et al. : Guidelines for thrombolytic therapy for acute ischemic stroke : a supplement to the guideline of patients with acute ischemic stroke : a statement for health-care professionals from a special writing group of the Stroke Council. American Heart Association. *Stroke* 27 : 1711-1718, 1996
 - 3) Brott, T., Haley, E. C. Jr. and Levy, D. et al. : Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 23 : 632, 1992
 - 4) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 333 : 1581-1587, 1995
 - 5) Furlan, A. J., Higashida, R., Wechsler, L. et al. : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study : A randomized controlled trial. *JAMA* 282 : 2003-2011, 1999
 - 6) Hand, P., Lindley, R. and Sandercock, P. : The third International Stroke Trial (IST-3). *Stroke* 31 : 2866, 2000
 - 7) 内山真一郎 : 血栓溶解薬の進歩. 特集 : 脳梗塞に対する血栓溶解療法の進歩. *脳と神経* 52 : 851-856, 2000
 - 8) Gubitz, G., Counsell, C., Sandercock, P. et al. : Anticoagulants for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). in *The Cochrane Library, Issue 4, Update Software, Oxford, 1999*
 - 9) Cochrane Stroke Group (Gubits, G., Counsell, C., Sandercock, P. et al.) : Anticoagulants for Acute Ischaemic Stroke (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews. in Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Volume (Issue 4) 2000*
 - 10) TOAST Investigators : Low molecular weight heparinoid, Org 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 279 : 1265-1272, 1998
 - 11) Cerebral Embolism Task Force : Cardiogenic brain embolism. *Arch. Neurol.* 32 : 71-86, 1986
 - 12) Streifler, J. Y., Furlan, A. J. and Barnett, H. J. M. : Cardiogenic brain embolism : incidence, varieties, treatment. *Stroke : Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* (Barnett, H. J. M., Mohr, J. P., Stein, B. M. et al. eds.), pp.1089-1119, Churchill Livingstone, New York, 1998
 - 13) 内山真一郎 : 心原性脳塞栓症. 血栓症治療ハンドブック, 改定第3版(池田康夫, 島田和幸, 内山真一郎ほか編), pp.59-67, メディカルレビュー社, 東京, 1999
 - 14) 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
 - 15) 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫ほか : 脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬MD-805の臨床的有用性. プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. *医学のあゆみ* 161 : 887-907, 1992
 - 16) 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人ほか : 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.
 - 17) 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
 - 18) The Intercollegiate Working Party for Stroke : National clinical guideline for stroke. *Clinical Effectiveness & Evaluation Unit, Royal College of Physician, London, 2000*
 - 19) 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
 - 20) 大友英一, 香沢尚之, 木暮久也ほか : 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
 - 21) 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*
 - 22) 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
 - 23) Adams, H. and Hacke, W. for the AbESTT Investigators : Abciximab in emergent stroke treatment trial (AbESTT). *Stroke* 31 : 2864, 2000