

Antithrombotic Therapy in Acute Ischemic Stroke

Shinichiro Uchiyama*

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

According to a meta-analysis by the Cochrane Stroke Group (CSG) on 17 randomized controlled trials (RCTs) of thrombolytic therapy including 5,216 patients with acute ischemic stroke (AIS), the trials tested urokinase, streptokinase, recombinant tissue plasminogen activator (tPA) or pro-urokinase, and thrombolytic therapy increased deaths within the first seven to 10 days and deaths at final follow-up as well as symptomatic and fatal intracranial hemorrhage, while these risks are offset by a reduction in disability in survivors, so that there is overall a significant net reduction in the proportion of patients dead or dependent. Trials testing intravenous (IV) tPA suggest that it may be associated with less hazard and more benefit. The data may justify the use of thrombolytic therapy with IV tPA in experienced centers in selected patients. Intra-arterial pro-urokinase also showed to improve outcome at 3 months in patients with M1 or M2 occlusion within 6 hours of onset in one trial conducted recently. A RCT of intra-arterial urokinase in patients with abrupt onset of stroke with M1 or M2 occlusion and without obvious early CT signs is ongoing in Japan. An international trial of desmoteplase, a third generation of thrombolytic agent, is currently ongoing in patients with AIS within 3 to 6 hours of onset.

In a meta-analysis by CSG, 21 RCTs involving 23,427 patients with AIS were included for comparing early anticoagulant therapy started within two weeks of stroke onset with control. The anticoagulants tested were unfractionated and low-molecular-weight heparins, heparinoids, oral anticoagulants, and thrombin inhibitors. Immediate anticoagulant therapy in patients with AIS was not associated with net short or long-term benefit because there was no evidence that anticoagulant therapy reduced the odds of death from all causes or those of being dead or dependent at the end of follow-up. The data from this review do not support the routine use of any type of anticoagulant in AIS. However, the low-molecular-weight heparinoid danaparoid increased favorable outcome at three months exclusively in patients with atherothrombotic stroke in one trial. The thrombin inhibitor argatroban was comparable to ozagrel in affecting outcome at one month in patients with atherothrombotic stroke when given within 48 hours after onset in a phase 4 trial conducted in Japan. A phase 2 trial of continuous infusion of argatroban in patients with AIS within 12 hours of onset is ongoing in the United States.

According to a meta-analysis of RCTs on the effect of aspirin in patients with AIS, aspirin has a modest effect in improving long-term outcome. Therefore, loading dose of aspirin is recommended to start as soon as possible after stroke onset. The thromboxane A2 synthetase inhibitor ozagrel is preferentially used for the treatment of non-cardiogenic AIS in Japan. A phase 3 trial of abciximab, a monoclonal antibody directed against glycoprotein IIb/IIIa, is ongoing in patients with AIS within 6 hours of onset.

新しいエビデンスで高血圧治療はこう変わる!!

脳卒中合併例の薬物治療はどうあるべきか

内山真一郎*
うちやましんいちろう

- 高血圧は脳出血と脳梗塞に共通する最大の危険因子である。
- 脳梗塞の再発予防には抗血栓療法と危険因子の管理が必要である。
- アテローム血栓性梗塞やラクナ梗塞には抗血小板療法、心原性脳塞栓症には抗凝固療法の適応がある。
- 危険因子としては高血圧の他に糖尿病と高脂血症の管理が重要である。
- 最近、降圧療法の脳卒中2次予防効果とスタチンの脳卒中1次予防効果が示された。

Key Words 抗血小板療法, 抗凝固療法, 糖尿病, 高脂血症, スタチン

はじめに

脳卒中は急激な高齢者の増加により激増しており、日本では毎年新たに50万人の脳卒中患者が発生し、脳卒中患者は全国で150万人いると推定されており、2020年には現在の2倍以上に増加してしまうと予測されている。本邦でも脳卒中のうち8割は脳梗塞が占める時代となり、今後の脳卒中对策は脳梗塞対策に尽きるといっても過言ではない。

脳梗塞の再発予防には抗血栓療法と危険因子の管理が必要である。抗血栓療法の適応や種類は脳梗塞の病型により異なる。高血圧は脳出血のみならず脳梗塞の最大の危険因子でもあり、高血圧の管理は脳梗塞の1次予防のみならず2次予防にもきわめて重要であり、最近日本も参加した国際的な大規模臨床試験により降圧療法による脳卒中の再発予防効果が証明された。

糖尿病と高脂血症は生活習慣病として日本でも激増しており、脳梗塞の危険因子となるので、それらの管理は再発予防に重要である。糖尿病患者では血糖のcontrolのみでは脳卒中を予防できず、血圧のcontrolが重要であることが示されている。また、最近冠動脈疾患において高脂血症に対するHMGCoA還元酵素阻害薬(statin)に脳卒中予防効果のあることが注目されている。

このような背景を踏まえ、本項では最近行われた大規模臨床試験やそれらのmeta-analysisの成績に基づき、evidence-based medicine (EBM)

の立場から脳梗塞の再発予防のための薬物治療について現在のconsensusを概説する。

□ 抗血栓療法

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もっとも本質的な治療法である。米国心臓協会脳卒中評議会による脳梗塞と一過性脳虚血発作(TIA)の再発予防のためのguideline(表1)¹⁾によれば、粥状硬化性頸動脈疾患(アテローム血栓性脳梗塞)には頸動脈狭窄の有無あるいはその程度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。これに対して、心原性脳塞栓症では明らかな塞栓源として心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁を伴った脳梗塞にはwarfarinによる抗凝固療法の適応があるが、その他の塞栓源となり得る心疾患を合併している脳梗塞は抗血小板療法でよいとされていた。また、ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む他の脳梗塞も抗血小板療法でよいとされていた。なお、抗血小板薬の治療optionとしては、① aspirin, ② clopidogrel(本邦未発売), ③ 少量 aspirin と dipyridamole の併用, ④ ticlopidine があげられている。

最近、心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁を伴った脳梗塞を除く、その他のあらゆる病型の脳梗塞患者2000例を対象としてwarfarinと aspirin の再発予防効果を比較した Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)²⁾の

* 東京女子医科大学附属脳神経センター 神経内科
〈E-mail: suchiyam@nij.twmu.ac.jp, tel: 03-3353-8111(内 39231), fax: 03-5269-7324〉

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 NVAf 左室血栓, AMI 人工弁置換 可能な塞栓源	抗凝血薬 INR 2~3 (目標 2.5) INR 2~3 (目標 2.5) INR 3~4 (目標 3.5) 抗血小板薬* (抗凝固薬は検討中)
他の病型 ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む	抗血小板薬* (抗凝固薬は検討中)

*アスピリン, クロピドグレル, ジピリダモール徐放錠とアスピリンの併用, チクロピジン
(文献¹⁾: 米国心臓協会脳卒中評議会, 1999)

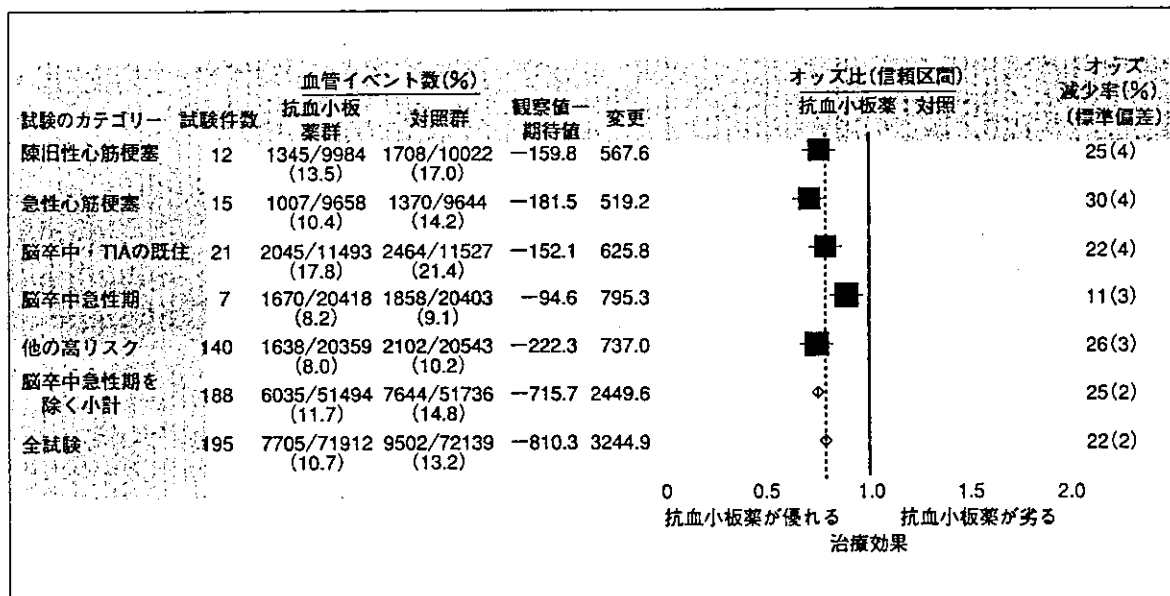


図1 五つの主要な高リスクカテゴリーにおける血管イベント(心筋梗塞, 脳卒中, 血管死)に及ぼす抗血小板療法の相対効果

各試験グループの対照群に対する治療群のイベントのオッズ比(黒い正方形)とその95%信頼区間(水平線)で示す。すべての試験結果のメタアナリシスをオープンダイヤモンドで示す。(文献³⁾より引用)

成績が発表されたが, aspirin (325 mg/日) 投与群のほうが warfarin (international normalized ratio 1.4~2.8, 平均 2.0) 投与群より有意ではなかったが11%再発率が低く, 出血合併症も少なかったことから, 上記 guideline の妥当性が証明さ

れた形となった。

最近発表された Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) の meta-analysis³⁾によれば, 閉塞性血管障害の高 risk 患者において脳卒中・心筋梗塞・血管死の3血管 event は抗血小板療法に

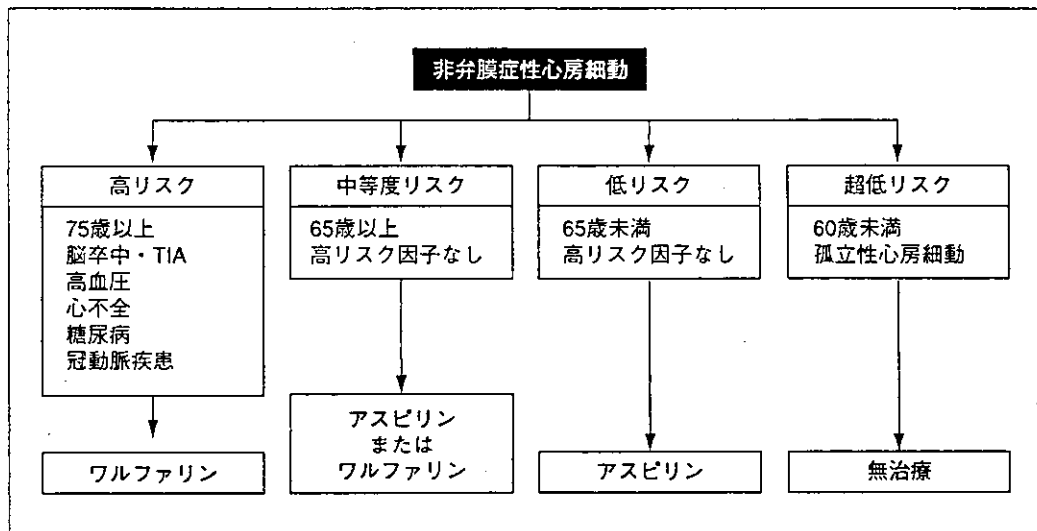


図2 非弁膜症性心房細動患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン

より、きわめて有意に22%減少することが示されている(図1)。血管 event 減少率は脳卒中・TIA 患者に限っても同じく22%であり、きわめて有意であった。また、血管 event は aspirin により22%、ticlopidine により32%、aspirin と dipyridamole の併用により30%減少した。

心原性脳塞栓症は脳梗塞の2~3割を占めるが、原因となる心疾患のうち圧倒的に多く、全体の過半数を占めるのは非弁膜症性心房細動(NVAF)である。NVAF 患者における抗血栓療法を meta-analysis により解析した成績によると、脳卒中の発症は warfarin により62%も減少し、warfarin はきわめて有効であることが証明されている⁹⁾。また、aspirin も22%ながら有意な減少効果がある。しかし、aspirin は warfarin と直接比較すると有意に36%劣っていた。

NVAF 患者における虚血性脳卒中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⁵⁾。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 aspirin 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 aspirin でもワルファリンでもよく、60~65歳の患者には aspirin が第1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2)⁵⁾。

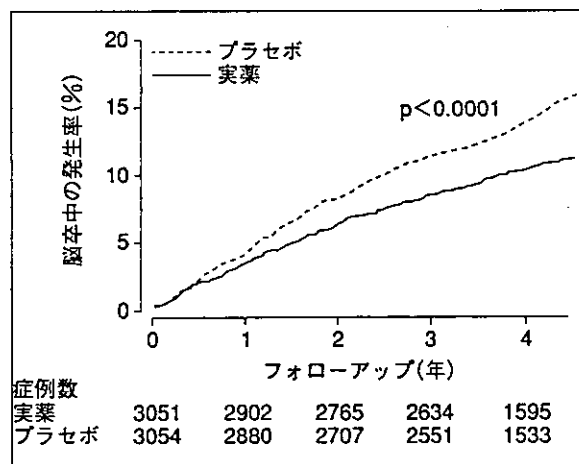


図3 Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) の成績
実薬投与群とプラセボ投与群の脳卒中累積発症率。
(文献⁶⁾より引用)

□ 高血圧

降圧療法による脳卒中中の1次予防効果は確立されていたが、脳卒中患者における降圧療法の脳卒中2次予防効果は十分には証明されていなかった。最近、脳卒中患者6000例以上を対象とし、angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬 perindopril 単独か利尿薬 indapamide との併用による脳卒中再発予防効果を最低4年間観察して検討した Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)⁶⁾の成績が発表された。この国際共同研究には日本からも33施設

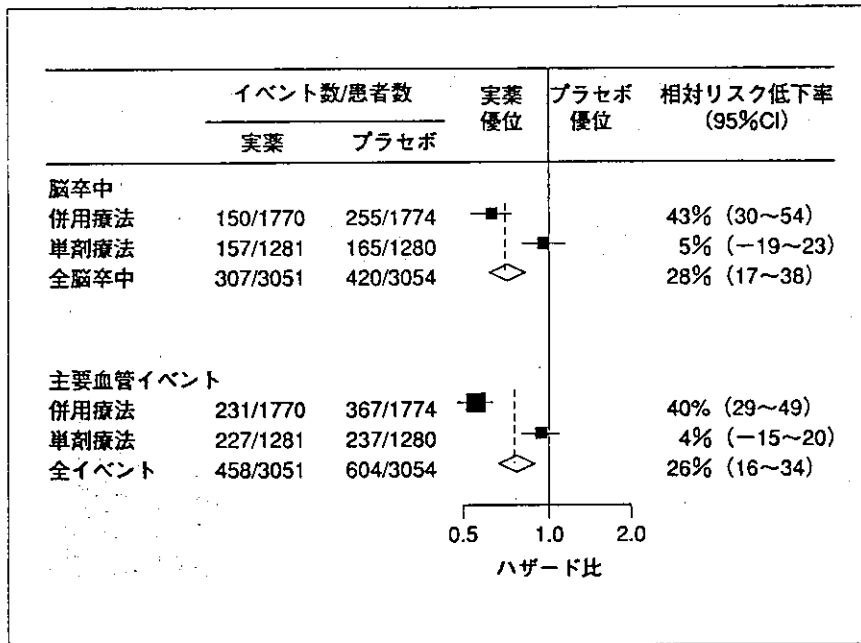


図4 PROGRESSのsub解析結果
(文献⁶⁾より引用)

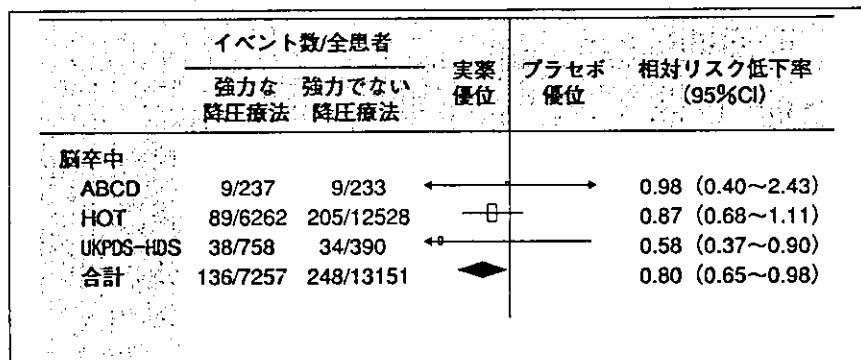


図5 積極的な降圧療法と消極的な降圧療法のmeta-analysisによる比較
(文献⁷⁾より引用)

が参加して815例が無作為化された。その結果によると、全体として降圧治療により血圧は9/4 mmHg低下し、脳卒中の相対リスクは有意に28%低下した(図3)。サブ解析の結果ではperindoprilと利尿薬のindapamideの併用により血圧は12/5 mmHg低下し、脳卒中リスクは43%低下したが、perindopril単独では血圧は5/3 mmHg低下したのに対し、脳卒中リスクの有意な低下は認められなかった(図4)。

PROGRESSの成績により降圧療法は脳卒中の1次予防効果のみならず2次予防効果もあることが証明された。脳卒中の再発予防効果は併用療法の

みに認められ、単独療法には認められなかったが、単独療法では降圧が不十分であったため有意な予防効果が示されなかったと考えられる。Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaborationのmeta-analysisによれば、積極的な降圧療法は消極的な降圧療法より脳卒中予防効果が大きい(図5)⁷⁾。また、Staessenらのmeta-analysisによれば、降圧度が大きいほど脳卒中予防効果は大きい(図6)⁸⁾。これらの事実は脳卒中の予防には降圧薬の種類よりも降圧度が重要であることを示唆している。これまでは過度の降圧により再発率が上昇するJカーブ現象がみられたとする少数

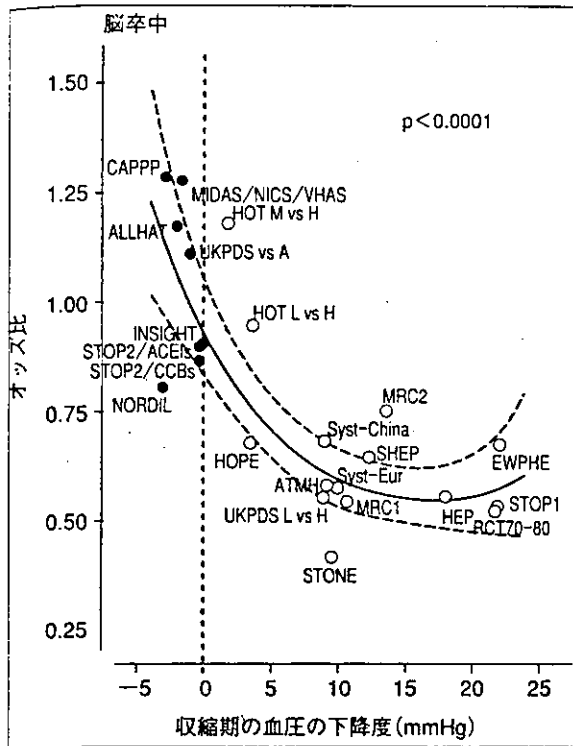


図6 各臨床試験における脳卒中のオッズ比と収縮期血圧の下降度の相関

(文献⁹⁾より引用)

例の case control study の結果が報告されていた⁹⁾が、PROGRESS の成績は脳卒中の 2 次予防にも血圧は「低ければ低いほどよい (The lower, the better)」という原則があてはまることを示している。

□ 糖尿病

近年、日本では生活習慣病として糖尿病患者が

激増しており、現在全国で 800 万人の糖尿病患者がいるといわれているが、海外の多くの疫学研究により糖尿病は脳梗塞の危険因子として確立されている¹⁰⁻¹³⁾。また、久山町研究でも糖尿病のみならず耐糖能異常だけでも正常者より脳梗塞発症率は有意に高いという調査結果が示されている¹⁴⁾。

英国で行われた UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)^{15,16)}によれば、II 型糖尿病 (insulin 非依存性糖尿病) では血糖の control により細小血管症 (網膜症, 腎症, 末梢神経障害) は減少するものの大血管症である脳卒中は減少しなかったが、血圧を厳密に control すれば、わずかな血糖の低下でも有意に脳卒中の発症率が減少するという成績が報告されている (図 7)。ただし、糖尿病で脳卒中を発症した患者を対象として血糖降下療法による脳卒中の 2 次予防効果を検討した試験はまだ行われていない。

□ 高脂血症

これまで高脂血症は冠動脈疾患の危険因子として重視されてきたが、脳卒中の危険因子としてはそれほど注目されていなかった。しかしながら最近の研究では脳卒中を脳梗塞と脳出血に分類して解析されるようになり、総 cholesterol 値が高いほど脳梗塞の相対危険度が高くなるという結果が示されている^{13,17,18)}。また、低 HDL/LDL 比¹⁹⁾や低 HDL 血症²⁰⁾が脳梗塞の危険因子になることも報告されている。最近日本で行われた HMGCoA 還元酵素阻害薬 (statin) の大規模臨床試験 (J-LIT) の sub 解析によれば、総 cholesterol が 240 mg/dl 以上か HDL が 40 mg/dl 未満になると虚血性脳血

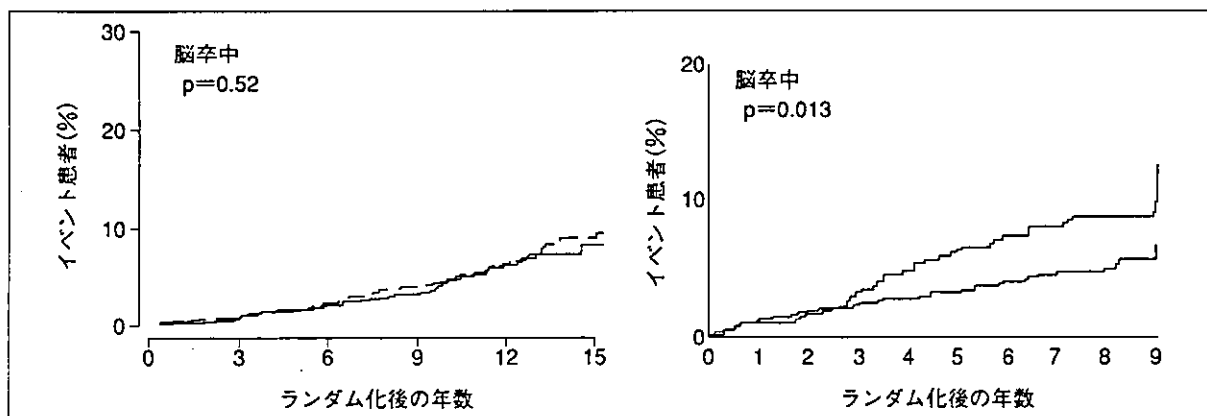


図7 UKPDS における厳格な血糖 control (左) と厳格な血圧 control (右) による脳卒中の発症低減効果

(文献^{15,16)}より引用)

表2 脳卒中に及ぼすスタチンの効果を検討した無作為化比較試験とメタ解析

試験/メタ解析	試験内容	実薬群 (脳卒中)	偽薬群 (脳卒中)	相対リスク減少 (%)
4 S	444 pts ; HC, CAD ; simvastatin	2221 (75)	2223 (107)	30
WOSCOPS	6595 pts ; HC ; pravastatin	3302 (46)	3293 (51)	11
CARE	4159 pts ; NC, CAD ; pravastatin	2081 (54)	2078 (78)	31
Blauw, et al	meta-analysis	10314 (181)	10124 (261)	31
Crouse III, et al	meta-analysis	9770 (182)	9748 (248)	27

4 S : Scandinavian Simvastatin Survival Study WOSCOPS : West Scotland Coronary Prevention Study CARE : Cholesterol and Recurrent Events pts : patients HC : hypercholesterolemia CAD : coronary artery disease NC : normocholesterolemia

(文献^{24,25}より)

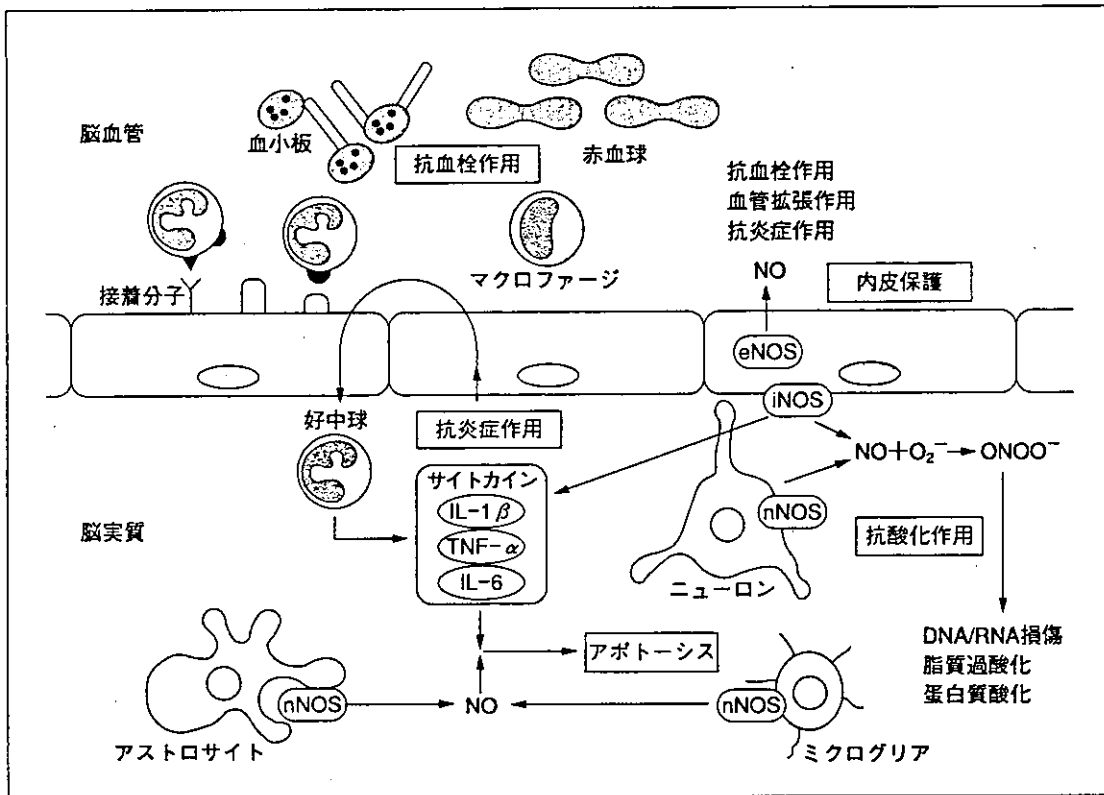


図8 Statinによる脳循環改善・脳保護効果 (文献²⁶より引用)

管 event の相対危険度が有意に増加したという結果が示された。

冠動脈疾患や高脂血症患者で行われた statin の大規模臨床試験では Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S)²¹⁾, Cholesterol Recurrent Events (CARE) Study²²⁾, Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study²³⁾のいずれにおいても statin の脳卒中発症予防効果が認められており、これらの試

験を meta-analysis により解析した成績によれば, statin により脳卒中の発症は約 30%減少した (表 2)^{24,25)}。

Statin による脳卒中減少率は cholesterol 低下作用から推定される脳卒中減少率を上回っていたことから, cholesterol 低下作用以外の多面的な効果 (pleiotropic effects) が脳卒中予防効果に関与しているのではないかと考えられるようになった。Statin は mebaron 酸の合成を阻害するので、

最終的な代謝産物である cholesterol の生成のみならず、中間代謝産物である isoprenoid の生成をも阻害する。isoprenoid は G 蛋白、接着分子、細胞増殖を制御しているので、statin の pleiotropic effects には isoprenoid の生成抑制が関与している可能性が示唆される²⁶⁾。また、statin の脳卒中予防効果には脳循環改善作用や脳保護作用も関与していると考えられる (図 8)²⁶⁾。statin には抗血栓作用、内皮保護作用、抗炎症作用、抗酸化作用のあることが知られているが、これらの作用にはいずれも直接的または間接的に statin による内皮型一酸化窒素 (eNOS) の産生増加作用が関与していると推測される。

これまでスタチンの RCT はいずれも冠動脈疾患患者で検討されてきたが、今後は脳卒中患者でスタチンの再発予防効果を証明する必要がある。現在、高 LDL 血症を有し、冠動脈疾患を合併していない脳梗塞または一過性脳虚血発作患者を対象としたアトルバスタチンの大規模臨床試験 (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level ; SPARCL) が進行中であり、さらに日本でも同様な患者を対象とした statin の大規模臨床試験が計画されている。

おわりに

脳梗塞の再発予防には高血圧の治療のみならず糖尿病と高脂血症の治療も重要であり、これらの危険因子の治療とともに抗血栓療法を行う必要がある。これまでに行われた臨床試験を meta-analysis により解析した成績を眺めると、抗血小板療法、降圧療法、スタチン療法はいずれも脳卒中の発症を 20~30% 減少させているが、これらの治療を同時に行えば、脳卒中の再発予防効果は飛躍的に高まるはずである。このような併用効果についても今後は大規模臨床試験によりエビデンスが確立されることを期待したい。

文 献

- 1) 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
- 2) 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

- 3) 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

- 4) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51 : 674-681, 1998

- 5) 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

- 6) PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001

- 7) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure lowering drugs : results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 356 : 1955-1964, 2000

- 8) Staessen JA, Wang Ji-G, Thijs L : Cardiovascular protection and blood pressure reduction : a meta-analysis. *Lancet* 358 : 1305-1315, 2001

- 9) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al : The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24 : 1844-1849, 1993

- 10) Kannel WB, McGee DL : Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 241 : 2035-2038, 1979

- 11) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, et al : Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 257 : 949-952, 1987

- 12) Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, et al : Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the

Framingham Heart Study. *Diabetes* 41 : 202-208, 1992

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) 大村隆夫, 上田一雄, 清原 裕 : 一般住民の22年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連. 久山町研究. *糖尿病* 36 : 17-24, 1993

15) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonyl ureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837-853, 1998

16) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *Br Med J* 317 : 703-713, 1998

17) Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, et al : Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 19 : 1345-1353, 1988

18) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, et al : Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,997 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 320 : 904-910, 1989

19) Murai A, Tanaka T, Miyahara T, et al : Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of

cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* 12 : 167-172, 1981

20) Tanne D, Yaari S, Goldbourt U : High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality. A 21-year follow-up of 8586 men from the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Stroke* 28 : 83-87, 1997

21) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group : Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). *Lancet* 345 : 1274-1275, 1995

22) Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group : Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339 : 1349-1357, 1998

23) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al : Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. *Circulation* 99 : 216-223, 1999

24) Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, et al : Stroke, statins, and cholesterol : a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 28 : 946-950, 1997

25) Crouse JR III, Byington RP, Hoen HM, et al : Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 157 : 1305-1310, 1997

26) Vaughan CJ, Delanty N : Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 30 : 1969-1973, 1999

無症候性脳梗塞への対応

Management of silent cerebral infarction

教授

内山真一郎

Shinichiro UCHIYAMA

東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科

KEY WORDS

無症候性脳梗塞

危険因子

主幹動脈病変

心房細動

抗血小板薬

SUMMARY

無症候性脳梗塞が発見された脳ドック受診者には、危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙があれば、それらを食事療法、薬物療法、禁煙により是正する。主幹動脈病変を認めた場合には、抗血小板薬の内服が必要である。心房細動を認め、危険因子として75歳以上か、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患のいずれかを有する場合にはワーファリンの内服が必要である。これらの危険因子がない心房細動例では抗血小板薬の投与により経過観察する。若年者や原因不明例では心内塞栓源、血液凝固異常、血管の異常などの特殊な原因を検索する必要がある。大血管病変を認めず、明らかな危険因子もない場合には定期的な検査による経過観察のみでよい。

はじめに

症候性脳梗塞は、米国の国立神経疾患・脳卒中研究所による脳血管障害分類第3版(NINDS-Ⅲ)¹⁾に従って臨床概念によりアテローム血栓性、心原性、ラクナ、その他に分類するとともに、発生機序により血栓性、塞栓性、血行動態性に分類して、それぞれの病型に応じて危険因子のコントロールとともに抗血栓療法や外科手術の適応を決定するのが一般的な考え方として定着している。

一方、無症候性脳梗塞(SCI)は、NINDS-Ⅲでは症候性脳梗塞とは別個に分類されており、CTやMRIにより発見されたSCIにいかに対処するかについてのコンセンサスは確立されていない¹⁾。SCIのsilentという言葉は必ずしも無症候を意味しないが、少なくとも脳卒中(stroke)は生じていないことを意味する。脳梗塞は皮質下のいわゆる silent area に生じた場合、

脳卒中症状を示さない場合があり、劣位半球では皮質梗塞でも脳卒中症状がわかりにくいこともあるので、これらの部位に生じる脳梗塞はSCIとなりやすい。

しかし、SCIも発生機序は症候性脳梗塞と同一であり、少なくともまだSCIを生じていない者に比べれば、原因となる病変が脳梗塞を生じるまで進行していることを意味しており、運よく脳梗塞が silent zone に生じただけに過ぎない。したがって、基本的にはSCIも症候性脳梗塞に準じて対応を考えるべきである²⁾。

血栓性脳梗塞(非心原性脳梗塞)

NINDS-Ⅲ分類によれば、血栓性脳梗塞(非心原性脳梗塞)はアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞に分類されている¹⁾。アテローム血栓性脳梗塞は皮質梗塞又は皮質下の直径15mm以上の脳梗塞であり、ラクナ梗塞は皮質下

の直径 15mm 未満の脳梗塞である。皮質梗塞又は皮質下の直径 15mm 以上の脳梗塞は大血管病変により生じると考えられ、皮質下の直径 15mm 未満の脳梗塞は小血管病変により生じると考えられるので、アテローム血栓性脳梗塞は大血管病 (large vessel disease), ラクナ梗塞は小血管病 (small vessel disease) と考えられている。したがって、アテローム血栓性脳梗塞は症候性脳梗塞を生じやすく、SCI を生じやすいのはラクナ梗塞ということになる。

しかし、実際には大血管病変は皮質・皮質下の大梗塞のみならず、皮質下の小梗塞の原因になることも決して稀ではない。Donnan ら³⁾は皮質下梗塞を表在穿通枝領域、深部穿通枝領域、両者の境界域、混在型、分類不能の 5 型に分類しており、それぞれ病因・病態が異なるので、別個に予後の推定や治療方針の決定を行うべきであることを強調している⁴⁾。

基底核、視床、橋といった深部穿通枝領域の小梗塞は小血管病変によると考えられる症例が多いが、表在穿通枝領域の小梗塞では大血管病変を認めることもあり、深部境界域梗塞例では大血管病変を認めることが多い。また、経頭蓋ドプラー (TCD) を施行すると、大血管病変を有する例ではしばしば微小塞栓信号 (HITS) が検出される⁵⁾が、HITS の原因となる栓子は極めて小さく、穿通枝にも容易に流入し得ると考えられ、主幹動脈の粥腫斑 (atheromatous plaque) に由来する微小塞栓がラクナ梗塞の原因になることは想像に難くない (図 1)⁶⁾。

したがって、SCI の治療を考える場合には、血管病変の結果である脳梗塞巣のみから治療方針を決定することは

できず、脳梗塞の原因となった血管病変により治療方針を決定することがより本質的である。著者らが脳ドックにおいて発見された SCI の連続症例で検討した結果によれば、MRA や頸部超音波ドプラー検査上、大血管病変を有する群では有しない群よりアラキドン酸やずり応力による血小板凝集能の亢進や血漿 β トロンボグロブリンの増加が有意に多く認められた (表 1)⁷⁾。すなわち、SCI のうち、大血管病変を有する例では、血小板活性化により血小板血栓が生じやすい状態にあるので、

アテローム血栓性脳梗塞の予備群として抗血小板療法の適応があると考えられる。

また、著者ら⁸⁾の検討によれば、皮質下小梗塞のうち、直径が 5 mm 以上の脳梗塞では 5 mm 未満の脳梗塞よりも大血管病変 (表 2) と血小板活性化 (表 3) を伴いやすいことから、5 mm 以上の SCI では抗血小板療法の適応があると考えられた。ただし、SCI に対する抗血小板療法の有効性が確立しているわけではないので、今後大規模な無作為化比較試験によりこの

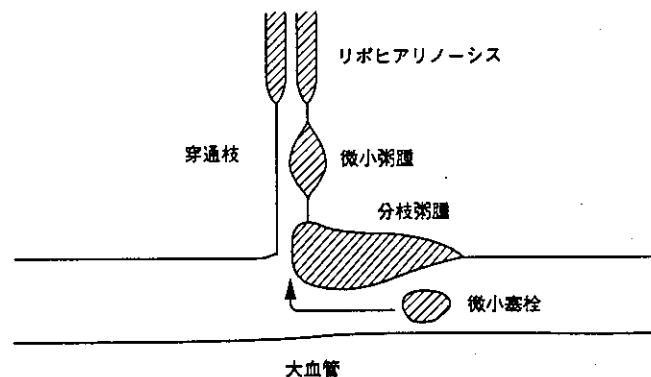


図 1 ラクナ脳梗塞の発生機序

表 1 無症候性脳梗塞における大血管病変と危険因子・血小板機能

	大血管病変		Z 値	P 値
	あり	なし		
症例数	33 (40%)	49 (60%)		
年齢	61 ± 7	60 ± 8		
男性	24 (73%)	29 (59%)	1.58	0.208
高血圧	15 (45%)	17 (35%)	0.62	0.429
糖尿病	14 (42%)	7 (14%)	8.19	0.004
高脂血症	20 (61%)	7 (14%)	19.16	0.00001
喫煙	10 (30%)	8 (16%)	2.25	0.133
血小板凝集能亢進				
ADP凝集	10 (30%)	7 (14%)	4.09	0.043
AA凝集	18 (55%)	7 (14%)	15.68	0.0001
β TG増加	7 (44%)	1 (4%)	6.00	0.014
PF4増加	6 (38%)	1 (4%)	4.57	0.032
SIPA亢進	5 (71%)	1 (11%)	4.67	0.031

ADP; adenosine diphosphate, AA; arachidonic acid, β TG; β -thromboglobulin, PF4; platelet factor 4, SIPA; shear-induced platelet aggregation.

表2 皮質下梗塞の大きさと大血管病変

大きさ	頭蓋動脈病変*	IMT \geq 2mm
3~5mm	4/43(9%)	4/39(8%)
6~15mm	17/48(35%)	20/44(45%)
χ^2 P値*	0.0069	0.0010

*:MRAにおける頭蓋内主幹動脈の閉塞又は高度狭窄.

表3 皮質下梗塞の大きさと血小板活性

大きさ	数	β TG(ng/ml)	PF4(ng/ml)
3~15mm	39	63 \pm 56	20 \pm 26
6~15mm	43	120 \pm 98	41 \pm 41
P値*		0.0021	0.0066

*:対応のないt検定.

表4 心原性脳梗塞症における大・小塞栓症候群の頻度

心内塞栓源	大塞栓症候群	小塞栓症候群
非弁膜症性心房細動	52 (73%)	19 (27%)
人工弁置換	4 (36%)	7 (64%)
僧帽弁逸脱	4 (40%)	6 (60%)
特発性心筋症	8 (89%)	1 (11%)
洞不全症候群	5 (83%)	1 (17%)
リウマチ性心疾患	4 (80%)	1 (20%)
感染性心内膜炎	0 (0%)	1 (100%)
その他	6 (100%)	0 (0%)
合計	85 (70%)	36 (30%)
心内血栓	19/76 (25%)	4/20 (20%)

仮説が正しいか否かを証明する必要がある。

一方、直径5mm未満の小梗塞で、大血管病変も血小板活性化も認められない症例では、必ずしも抗血小板療法の適応があるとは言えないように思われる⁶⁾⁻⁹⁾。特に、高血圧の既往があり、基底核や視床の小梗塞で、MRIのT2強調画像で低信号を示す症例は陳旧性脳出血を合併していることを示唆しており、抗血小板療法による脳出血のリスクも考慮して適応を慎重に決定する必要がある。これらの症例では血圧の管理を第一に考えるべきである。

心原性脳塞栓症

心原性脳塞栓症は心腔内に形成される大きなフィブリン栓子により大きな皮質梗塞を生じやすいので、SCIは生じにくいと考えられている¹⁰⁾⁻¹²⁾が、著者らの検討によれば、心原性脳塞栓症

でも20%前後は小塞栓症候群を示していた(表4)¹³⁾。心原性脳塞栓症のうち、最も多い塞栓源は非弁膜症性心房細動(NVAF)であり、NVAFは一般的に左房や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ので、症候性の大梗塞を生じやすいと考えられるが、著者らの調査によれば、20%は小塞栓症候群を示し¹³⁾、SCIも生じやすいとの報告が多い¹⁰⁾⁻¹⁹⁾。

僧帽弁逸脱は塞栓症の原因としては反省期にあり、かつてほどは注目されなくなったが、心原性脳塞栓症のなかでは例外的にカテコラミン代謝異常に伴って血小板血栓が形成されるため小塞栓症候群が多いとされており、著者らの調査でも大塞栓症候群より小塞栓症候群が多かった(表4)¹³⁾ことから、SCIも生じやすいと考えられる¹⁰⁾⁻¹²⁾⁻²⁰⁾⁻²²⁾。

更に、抗凝固療法中の人工弁置換患者では小塞栓症候群が多いことが以前より指摘されており、著者らの調査で

も同様の事実が確認された(表4)¹³⁾ことから、これらの患者ではSCIも生じやすいと考えられる¹⁰⁾⁻¹²⁾⁻²⁰⁾⁻²²⁾。なお、心原性脳塞栓症患者にTCDを施行するとしばしばHITSが検出されることは、心原性脳塞栓症でもラクナ梗塞を生じ得る有力な証拠である。

一方、最近原因不明の脳梗塞の最大の要因として卵円孔開存(PFO)による奇異性脳塞栓症が注目されている¹⁰⁾⁻¹²⁾⁻²⁰⁾⁻²³⁾。PFOによる奇異性脳塞栓症の塞栓源は通常、深部静脈血栓なので大きなフィブリン栓子が原因となるため皮質型の大きな梗塞を生じやすいが、PFOのサイズが小さい場合には小さい栓子しか通過できないので、ラクナ梗塞を生じる可能性がある。したがって、原因不明のSCIを認めた場合には、特に若年者ではPFOも鑑別診断として考慮し、経食道心エコーやTCDを施行する必要がある。心原性脳塞栓症では抗血小板療法の予防効果が期待しにくいので、原則として、ワーファリンによる抗凝固療法が第一選択となる。

その他の原因による脳梗塞

抗リン脂質抗体症候群(APS)は若年者脳梗塞の原因として頻度の高い疾患なので、比較的若年者でSCIを認めた場合には必ず鑑別診断として念頭に置く必要がある²⁴⁾⁻²⁶⁾。原因不明の若年性SCIではlupus anticoagulant(LA)と抗カルジオリピン抗体(ACA)を測定する必要があり、ACAが陽性の場合、更に β 2GPI抗体を測定する²⁷⁾⁻²⁸⁾。実際、脳ドックで発見されたSCI例のなかにはしばしばLAやACAの陽性例が存在する²⁹⁾。APSによる脳梗塞の予防はワーファリン療法が主体とな

り、ワーファリンの単独又は抗血小板薬との併用療法を行うのが最も一般的な考え方ではあるが、その有効性が証明されているわけではない²⁷⁾²⁸⁾。

脳梗塞の原因となる粥状硬化以外の血管壁の異常としては、動脈解離、線維筋性形成異常症(FMD)、血管攣縮、血管炎があげられる¹⁾²⁾²⁹⁾。これらはいずれも症候性脳梗塞やTIAの原因となることが知られているが、血栓・塞栓の大きさと閉塞血管部位によってはSCIを生じる可能性がある。

動脈解離では解離部位で高度の血流うっ滞を生じやすいため、凝固活性化によりフィブリン血栓を形成しやすい²⁹⁾³¹⁾。したがって、治療としての抗血栓療法は抗凝固療法が第一選択となり、急性期にはヘパリンを投与し、慢性期にはワーファリンに切り替える³⁰⁾。これに対して、FMDでは異常血管壁との相互作用により血小板活性化所見を認めることが多く、脳梗塞の予防には抗血小板療法の適応がある²⁾³²⁾³³⁾。

受診者への対応(図2)

SCIが発見された脳ドック受診者には、まず動脈硬化の危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙のうち該当するものがあればそれらを是正するように指導する²⁾。食事の塩分、カロリー、脂肪を制限し、適度な運動を励行し、喫煙者には禁煙を指導する。数ヵ月間の食事療法のみで血圧、血糖(HbA1c)、コレステロール(LDL)が是正されない場合には降圧薬、血糖降下薬、スタチンなどの薬物療法を行う必要があることを説明する。既に薬剤を投与されている場合には、定期的な検査により管理を徹底することを指導する。

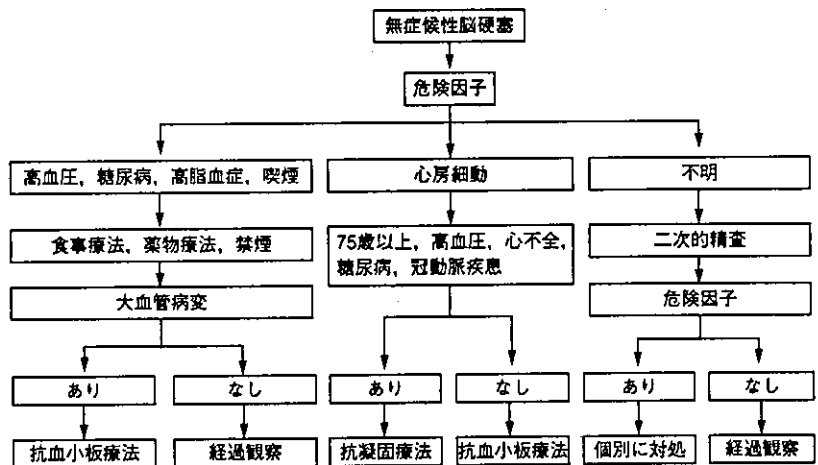


図2 脳ドック受診者への対応

SCIのみならず、MRAや頸動脈エコーで主幹動脈病変や粥腫斑(plaque)を認めた場合には脳梗塞のリスクが大きいため、危険因子のコントロールとともに抗血小板薬の内服が必要であることを説明する。心房細動を認め、脳卒中の危険因子である75歳以上か、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患のいずれかを有する場合には、ワーファリンの内服が必要であることを説明する。これらの危険因子がない心房細動例でSCIを認めた場合には、アスピリンなどの抗血小板薬の投与により経過観察する。

若年者や原因不明のSCIでは、心内塞栓源、血液凝固異常、血管の異常などの特殊な原因を検索するため、経食道心エコー、凝血学的検査、血管撮影などの二次的な精密検査が必要であることを説明する。

5mm未満のSCIで、MRAや頸動脈エコーにて異常を認めず、明らかな危険因子もない場合には抗血小板療法の適応はなく、年1回の定期的な検査による経過観察でよいと考えられる。

特に高齢者では一般市民でもかなりの頻度でSCIは発見されるものであることを説明し、過度のストレスを与えないように注意することも重要である。

文献

- Whisnant JP, Basford JR, Bernstein BF, et al: Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 21: 637-676, 1990
- 内山真一郎: 無症候性脳梗塞の治療Overview. 尾前照雄 編, 変貌する脳卒中. 東京, メディカルレビュー社, 223-233, 1998
- Donnan GA, Norving B, Bamford J, et al: Classification of subcortical infarct. in *Lacunar and Other Subcortical infarctions*, ed by Donnan G, Norving B, Bamford J, et al. Oxford, Oxford University Press, 233-237, 1995
- 内山真一郎, 岩田 誠: 脳卒中の新しい分類その2. 内科医のための脳疾患講座. *Brain Med* 8: 315-318, 1996
- 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
- 内山真一郎: 血栓の形成される病態. プ

- レインアタック. *Medicina* 37 : 1048-1051, 2000
- 7) 内山真一郎, 原由紀子, 丸山勝一, 他: 無症候性脳梗塞における血小板機能と血管病変. *脳卒中* 16 : 456-461, 1994
- 8) 内山真一郎, 赫 洋美, 中村智実, 他: 皮質下小梗塞の大きさによる危険因子, 神経症候, 大血管病変, 血小板活性化の相違. *脳卒中*, 2000
- 9) Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K for The Japanese Antiplatelet Stroke Prevention Study Group : Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease. *J Jpn Coll Angiol* 34 : 279-285, 1994
- 10) Streifler JY, Furlan AJ, Barnett HJM : Cardiogenic brain embolism : incidence, varieties, treatment. in *Stroke : Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, ed by Barnett HJM, Morh JP, Stein BM, et al. New York, Churchill Livingstone, 1089-1119, 1998
- 11) 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 : 93-99, 1999
- 12) 内山真一郎: 心原性脳塞栓症. 神経症候群. 領域別症候群シリーズ. *日本臨床* 158-161, 1999
- 13) 内山真一郎, 松本直美, 鈴木美紀, 他: 心原性脳塞栓症による微小塞栓症候群の臨床的・凝血学的検討. *臨床神経* 36 : 1498, 1996
- 14) Petersen P, Madsen EB, Brun B, et al : Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 18 : 1098-1100, 1987
- 15) Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC : Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 19 : 955-957, 1988
- 16) Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, et al : Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 150 : 2340-2344, 1990
- 17) 山之内博, 名倉博史, 松下 哲: 非リウマチ性心房細動における有症状ならびに無症候性脳梗塞. 老年者剖検脳の実験. *神経内科* 41 : 575-580, 1994
- 18) 山之内博: 無症候性脳梗塞. 基礎と臨床. 心房細動. *現代医療* 26 : 3353-3356, 1994
- 19) Zito M, Marini E, Di Iorio A, et al : Silent lacunar infarcts in elderly patients with chronic non valvular atrial fibrillation. *Aging (Milano)* 8 : 341-346, 1996
- 20) Cerebral Embolism Task Force : Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 43 : 71-84, 1986
- 21) Cerebral Embolism Task Force : Cardiogenic brain embolism. Second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 46 : 727-743, 1989
- 22) 内山真一郎: 心原性脳梗塞の再発予防と予後. CT・MRI時代の脳卒中学—新しい診断・治療体系—. *日本臨床* 51 (Suppl.) : 620-627, 1993
- 23) 橋本洋一郎, 寺崎修司, 内野 誠: 卵円孔開存と奇異性脳塞栓症. 特集: 脳梗塞と血液凝固の最前線—急性期脳梗塞の病態と治療—. *Prog Med* 17 : 2988-2994, 1997
- 24) Levin SR : Antiphospholipid antibody syndrome. in *Primer on Cerebrovascular Disease*, ed by Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, et al. San Diego, Academic Press, 381-384, 1997
- 25) Triplett DA : Protean clinical presentation of antiphospholipid-protein antibodies (APA). *Thromb Haemost* 74 : 329-337, 1995
- 26) 野口幹正, 石川 治, 石川英一: 無症候性の多発性脳梗塞を認めた抗リン脂質抗体症候群の1例. *臨床皮膚科* 47 : 853-855, 1993
- 27) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al : International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 42 : 1309-1311, 1999
- 28) British Society of Haematology : Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 109 : 704-715, 2000
- 29) 内山真一郎: 一過性脳虚血. 脳卒中の病態. 中村重信 編, カレント内科 No. 8 脳血管障害. 東京, 金原出版, 98-109, 1996
- 30) Saver JL, Easton JD, Hart RG : Dissections and trauma of cervicocerebral arteries. in *Stroke : Pathophysiology, Diagnosis, and Management (2nd ed.)*, ed by Barnett HJM, Morh JP, Stein BM, et al. New York, Churchill Livingstone, 671-688, 1992
- 31) 稲福徹也, 高木 誠: 動脈解離による脳梗塞. 脳梗塞の成因. 吉田亮一, 内山真一郎, 江藤文雄 編, 日常臨床の為の脳血管障害シリーズ・脳血管障害の成因. 東京, 現代医療社, 175-183, 1998
- 32) Heaton WB : Cerebrovascular fibromuscular dysplasia. in *Stroke : Pathophysiology, Diagnosis, and Management (2nd ed.)*, ed by Barnett HJM, Morh JP, Stein BM, et al. New York, Churchill Livingstone, 749-760, 1992
- 33) 立花久大: Fibromuscular dysplasia. TIAとその基礎疾患. *Up Date一過性脳虚血発作*. *現代医療* 25 : 1203-1205, 1993

脳卒中の予防における 抗血栓薬治療の意義

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

【要旨】

アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、原因不明の脳梗塞には抗血小板療法の適応がある。七五歳以上か、脳卒中・一過性脳虚血発作(TIA)の既往、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患を有する心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換を伴った脳梗塞、卵円孔開存と心房中隔瘤の両者を合併した脳梗塞にはワルファリン療法の適応がある。

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。広義の抗血栓療法には抗血小板療法と抗凝固療法の

他に血栓溶解療法も含まれるが、血栓溶解療法は脳梗塞の急性期に行われる治療法であり、慢性期の再発予防に行われるのは抗血小板療法と抗凝固療法である。米国国立神経疾患・脳卒中研究所(NINDS)による脳血管障害分

▶キーワード

脳梗塞
抗血小板療法
抗凝固療法
アスピリン
ワルファリン

類第三版(NINDS-III)に従えば、脳梗塞はアテローム血栓性、心原性、ラクナ、その他の四臨床概念に分類される。これらの臨床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慮する必要がある。

最近、虚血性脳卒中患者を対象として抗血栓療法に関する多くの大規模臨床試験が行われ、それらをメタアナリシスにより解析した成績も発表された。また、現在これらのエビデンスに基づいてわが国でも脳卒中合同ガイドライン委員会による「脳卒中治療ガイドラ

イン」や日本循環器学会による「抗血小板、抗凝固療法に関するガイドライン」が作成されつつあり、筆者も委員の一人として両方のガイドライン作成に関与している。

本稿では、これらの背景を踏まえ、虚血性脳卒中の抗血栓療法に関する最新のエビデンスとコンセンサスを概説する。

一、抗血小板療法

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症における抗血小板療法の有効性は確立されている。APTは抗血小板療法の無作為化比較試験(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、一九九七年に本部のあるオックスフォード大学で共同研究者会議が開催され、その時点までに収集されたRCTをメタアナリシスにより解析した最終結果が最近発表された。ATTの解析対象となった

のは二八七件のRCTで無作為化された約二〇万例であり、このうち日本で行われ、メタアナリシスの解析対象となったのは虚血性脳血管障害の六件のRCTであり、症例数は合計一四五八例であった。

今回のATTTのメタアナリシスにより、一九九四年にAPTJが発表した脳梗塞・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²⁸⁾。抗血小板薬別の解析では、アスピリンが二二%、チクロピジンが三二%、アスピリンとジビリダモールの併用が三〇%の有意な血管イベント低減効果が示された(図1)²⁸⁾。

アスピリンの至適用量に関しては、一九九四年に発表されたAPTJの用量別解析の結果によれば、五〇〇〜一五〇〇mgの高用量、一六〇〜三二五mgの中等量、七五〜一五〇mg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、筆者を含むAPTJの共同研究者間の統一見解として七五〜三二五mgを推奨

してきた²⁸⁾。今回のAPTJの用量別解析では七五mg未満の超低用量も含めた解析が行われたが、アスピリンの血管イベント低減効果はJカーブを示し、七五〜一五〇mgの低減率(三二%)が最も高く、七五mg未満の低減率(一三%)は有意ではなかったという結果が示されたことから、長期の血管イベント再発予防には七五〜一五〇mgが推奨される(図1)²⁸⁾。

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ATTT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一三%、クロピドグレル(本邦未発売)が一〇%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)²⁹⁾。

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薬として一緒にしてメタアナリシスにより解析した成績によれば、血管イベント低減率はチエノピリジンがアスピリンより有意に高いという結果が示されている³⁰⁾。生体内での血栓形成に重要な役割を果たしていると考えられる、ずり応力

惹起血小板凝集はアスピリンにより抑制されず、チエノピリジンにより抑制されることが、このような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一因と考えられる³⁰⁾。

ESPS-2³¹⁾により、アスピリン・ジビ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ていたが、アスピリン単独療法と他の抗血小板薬との併用療法を直接比較したRCTをメタアナリシスにより解析した今回のATTTの成績によれば、ESPS-1³²⁾を含めたアスピリン単独療法とアスピリン・ジビリダモールの併用療法の比較では有意差がなかった(図2)³³⁾。

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、各々の単独療法よりも強力な抗血小板療法になると考えられる³⁴⁾。しかし、ATTTのメタアナリシスによれば、アスピリン単独療法とア

スピリン・チクロピジン併用療法を比較したRCTは冠動脈ステント施行患者で検討された一件のみであり、まだデータが十分でなく、単独療法と併用療法の間に有意差は検出できなかった(図2)³⁵⁾。

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七六〇〇例を対象としてクロピドグレル(七五mg)単独療法とクロピドグレル(七五mg)・アスピリン(七五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 Atherosclerosis 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強力な抗血小板薬である³⁶⁾。ATTTの解析ではアスピリンとGPIIb/IIIa阻害薬の併用療法はアスピリン単独療法より有意に血管イベント低減効果が大きかった(図2)³⁷⁾。しかし、

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

Category of trial	No(%) of vascular events			Odds ratio (CI)	%Odds reduction (SE)
	No of trials with data	Allocated antiplatelet	Adjusted control		
Aspirin alone (my daily) :					
500~1500	34	1621/11215	1930/11236	-147.1 707.8	19(3)
	(14.5)	(17.2)			
160~325	19	1526/13240	1963/13273	-219.9 742.6	26(3)
	(11.5)	(14.8)			
75~150	12	366/3370	517/3406	-72.0 183.8	32(6)
	(10.9)	(15.2)			
<75	3	316/1827	354/1828	-18.9 136.5	13(8)
	(17.3)	(19.4)			
Any aspirin*	65	3829/29652	4764/29743	-452.3 1717.0	23(2)
	(12.9)	(16.0)			
Other antiplatelet drugs :					
Dipyridamole	15	392/2696	458/2734	-30.9 173.0	16(7)
	(14.5)	(16.8)			
Sulfipyrazone	19	315/2411	361/2416	-23.8 140.7	16(8)
	(13.1)	(14.9)			
Ticlopidine	42	278/3435	385/3475	-50.5 132.3	32(7)
	(8.1)	(11.1)			
Suloctidil	6	47/364	59/367	-5.6 20.5	24(19)
	(12.9)	(16.1)			
Picotamide	4	41/1583	66/1602	-12.2 25.8	38(16)
	(2.6)	(4.1)			
Sulotroban	4	8/406	14/409	-3.2 5.3	45(33)
	(2.0)	(3.4)			
Tniflusal	2	10/314	19/309	-4.7 6.7	50(28)
	(3.2)	(6.1)			
Other**	9	41/647	73/641	-16.1 25.6	47(15)
	(6.3)	(11.4)			
Any other single agent	101	1132/11856	1435/11953	-147.0 529.9	24(4)
	(9.5)	(12.0)			
Aspirin + another antiplatelet drug :					
Aspirin + dipyridamole	46	1036/9703	1393/9738	-172.6 488.7	30(4)
	(10.7)	(14.3)			
Aspirin + sulfipyrazone	2	38/283	50/278	-6.5 18.5	30(20)
	(13.4)	(18.0)			
Any combination	48	1074/9986	1443/10016	-179.1 507.2	30(4)
	(10.8)	(14.4)			
All trials	188	6035/51494	7644/51736	-715.7 2449.6	25(2)
	(11.7)	(14.8)			

0 0.5 1.0 1.5 2.0
Antiplatelet Antiplatelet
better worse
Treatment effect P<0.0001

高リスク患者（急性期脳卒中患者を除く）における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の間接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。

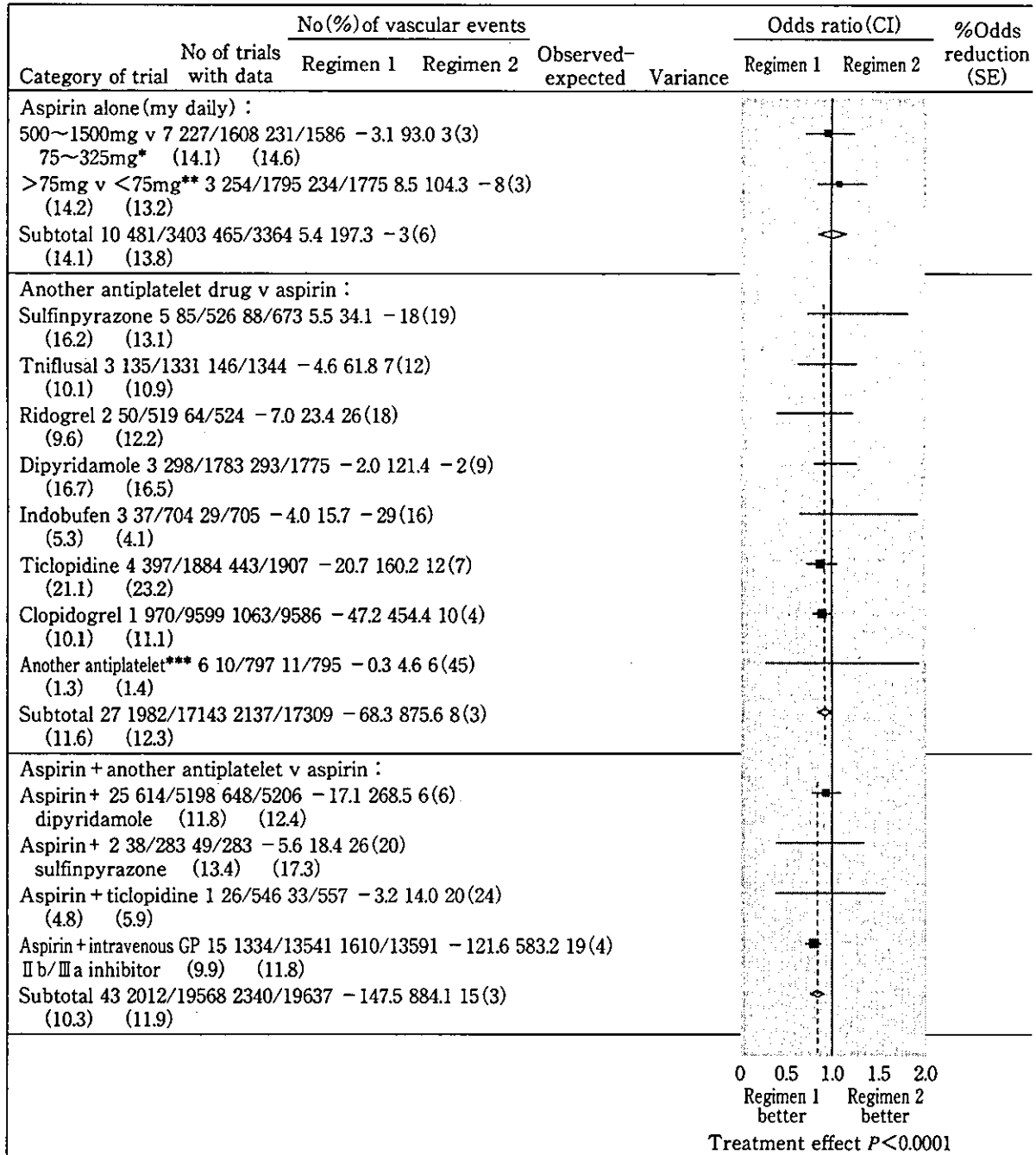
* いくつかの試験は1つ以上の比較に貢献している。

** インドプフェン、フルルピプロフェン、GR32191B、ダゾキシベン、トラビジルを含む。

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³⁾より引用）

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



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

* 1400mg/日と350mg/日と比較した試験とジピリダモールも投与された患者間で1000mg/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。

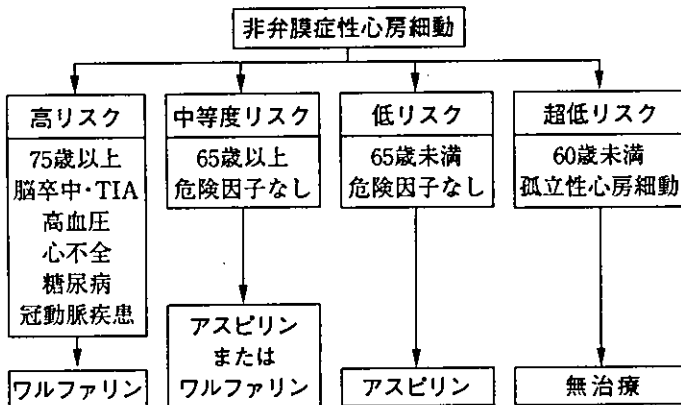
** 75~325mg/日と<75mg/日と比較した2件の試験と500~2500mg/日と<75mg/日と比較した1件の試験を含む。

*** シロスタゾール, スロトロバン, トラビジル, E5510, エプチフィバチド, GR32191Bを含む。

各試験群の処方1群と処方2群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と99%信頼区間(水平線)を示す。特定の比較に対する全試験のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。

(文献³⁾より引用)

図3 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



血小板の関与が考えられ

近位部の微小粥腫、穿通枝起始部の粥腫により穿通枝全長に及ぶ梗塞を生じる branch atheromatous disease, 主幹動脈由来の微小血栓による皮質下小梗塞ではいずれも

意に三六%劣っていた¹⁶⁾。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(七五歳以上)、高血圧(収縮期血圧<一

少ないと考えられるが、ラクナ症候群の原因として重視されている穿通枝の病変は血小板の関与が少ない¹⁷⁾。このRCTの対象となった患者の七五%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四〇%以上の有意な再発予防効果が示された¹⁸⁾。

例にINR (international normalized ratio) 二・二〜三・五(目標値二・五)(n=五五)のワルファリン療法とINR 一・五〜二・一(目標値一・九)(n=六〇)のワル

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患者が増加しており、それにつれて、心房細動による脳塞栓症も増加しており、心房細動患者の脳卒中予防対策は緊急課題となっている¹⁹⁾。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六二%も減少し、きわめて有効である²⁰⁾。また、アスピリンも二二%ながらも有意な減少効果がある²¹⁾。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三六%劣っていた¹⁶⁾。

これまでに行われたのはいずれも急性冠症候群を対象としたRCTであり、また虚血性脳卒中を対象としたRCTは行われておらず、本併用療法がアスピリン単独療法より出血合併症も多かったことは今後の検討課題である²²⁾。

シロスタゾールはジピリダモールと同様にフォスフォジエステラーゼ阻害薬であり、これまでは閉塞性動脈硬化症に用いられてきたが、最近、本邦で一〇〇〇例以上の脳梗塞患者を対象とし、プラセボを用いたRCT (Clostazol Stroke Prevention Study ; CSPS)により本剤の脳梗塞再発予防効果が示された²³⁾。このRCTの対象となった患者の七五%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四〇%以上の有意な再発予防効果が示された²⁴⁾。

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患者が増加しており、それにつれて、心房細動による脳塞栓症も増加しており、心房細動患者の脳卒中予防対策は緊急課題となっている¹⁹⁾。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六二%も減少し、きわめて有効である²⁰⁾。また、アスピリンも二二%ながらも有意な減少効果がある²¹⁾。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三六%劣っていた¹⁶⁾。

六〇mmHg)、心不全(左室機能不全)、糖尿病、冠動脈疾患の合併が危険因子となる²⁵⁾。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六五〜七五歳のNVAf患者にはアスピリンでもワルファリンでもよく、六〇〜六五歳の患者にはアスピリンが第一選択となり、六〇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3)^{18) 26)}。

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 NVAF 左室血栓, AMI 人工弁置換 可能な塞栓源	抗凝固薬 INR2~3 (目標2.5) INR2~3 (目標2.5) INR3~4 (目標3.5) 抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中)
他の病型 ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む	抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中)

* aspirin, clopidogrel, dipyridamole 徐放錠と aspirin の併用, ticlopidine. (文献²⁶⁾より引用改変)

ワ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一例、後者で二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六例にみられたのに対して後者では一例にもみられず、両群間には有意差があった²⁵⁾。また、大出血を生じた六例中五例は七〇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標準的な強度とされていたINR二・〇〜三・〇よりやや下方修正したほうがよいと考えられ、虚血性脳卒中と出血性脳卒中を合計した頻度が最も低くなると期待される治療オプションとしてINR一・六〜二・五(目標値二・〇)が提唱されている^{18)~23)}。日本循環器学会の研究班はNVAF一〇〇〇例を対象としてマス

ピリン(二五〇〜二〇〇mg)の脳塞栓症一次予防効果を三年間にわたる追跡調査するJapanese Atrial Fibrillation Stroke Study (JA ST)を行った²⁴⁾。一方、NVAF六〇〇例を対象として、新規経口トロンビン阻害薬メラガトラン²⁵⁾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、日本も二〇〇一年から参加し、二〇〇例以上の患者登録が行われた。本剤がワルファリンに代わる初の薬剤になりうる事が証明されれば、四〇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さ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。

三、抗血栓療法 のガイドライン

米国心臓協会脳卒中評議会のが

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(表1)²⁶⁾。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(表1)²⁶⁾。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(表1)²⁶⁾。

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4)²⁷⁾。確実な心内