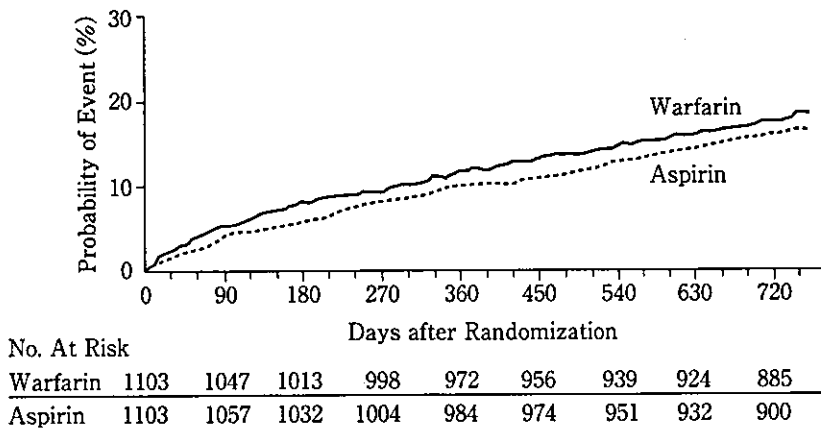


図4 Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study の成績



虚血性脳卒中の再発または死亡のKaplan-Meier解析.

(文献<sup>27)</sup>より引用)

「か」 Patent

Foramen Ovale and Atrial Sep-

Engl J Med 339: 1665, 1998. 12) 内

塞栓源であるNVAF, 左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換合併例を除くすべての脳梗塞2000例において、ワルファリン(INR 1.4-1.8、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1-1%高く、大出血も多い傾向があったことから、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。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<sup>28)</sup>。WARSSのサブスタイン<sup>29)</sup>が行われたPatent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)<sup>29)</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。

Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study (PFO/ASA Study)<sup>30)</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のみまたは心房中隔瘤(ASA)のみが合併していても、PFOもASAもな<sup>31)</sup>例と脳梗塞再発率は有意差がないが、PFOとASAの両者が合併している場合、どちらも合併している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<sup>32)</sup>と考えられる。

【文 献】

1) Whisnant JP, et al: Stroke 21: 637, 1990. 2) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Br Med J 308: 81, 1994. 3) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Br Med J 324: 71, 2002. 4) Hankey GJ, et al: Stroke 31: 1779, 2000. 5) Uchiyama S, et al: Clin Hemorheol 13: 623, 1993. 6) Uchiyama S, et al: Stroke 25: 1547, 1994. 7) Diener HC, et al: J Neurol Sci 143: 1, 1996. 8) ESPS Group: Stroke 21: 1122, 1990. 9) Uchiyama S, et al: Stroke 20: 1643, 1989. 10) Yamazaki M, et al: Thromb Res 104: 197, 2001. 11) Leon MB, et al: N

12) 内山真一郎, 山崎昌子: 神経・脳疾患の最新医療, 先端医療ジャーナル 14: 神経・脳疾患(杉田秀夫, 他監), 先端医療技術研究所, 東京, 2001, p78. 13) Collier BS: Thromb Haemost 86: 427, 2001. 14) Gotth F, et al: J Stroke Cerebrovasc Dis 9: 147, 2000. 15) 内山真一郎, 他: 日内会誌 91: 77, 2002. 16) Hart RG, et al: Ann Intern Med 131: 492, 1999. 17) Atrial Fibrillation Investigators: Arch Intern Med 154: 1949, 1994. 18) Hart RG, et al: Neurology 51: 674, 1998. 19) Gorelick PB, et al: JAMA 281: 1112, 1999. 20) Fuster V, et al: Circulation 104: 2118, 2001. 21) Uchiyama S: Intern Med 40: 1166, 2001. 22) Yasaka M, et al: Intern Med 40: 1183, 2001. 23) Yamaguchi T for Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Study Group: Stroke 31: 817, 2000. 24) 堀 正二, 他: Jpn Circulation J 64 (Suppl III): 993, 2000. 25) Gustafson D, et al: Thromb Haemost 79: 110, 1998. 26) Wolf PA, et al: Stroke 30: 1991, 1999. 27) Mohr JP, et al: N Engl J Med 345: 1444, 2001. 28) 内山真一郎: 日内会誌 88: 93, 1999. 29) Homma S, et al: Circulation 105: 2625, 2002. 30) Mas J-L, et al: N Engl J Med 345: 1740, 2001.

平成13年度

## II. 神経

## 1. 脳梗塞の再発予防

内山真一郎 山崎 昌子 岩田 誠

Key words : 脳梗塞, 再発予防, 危険因子, 抗血小板療法, 抗凝固療法

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 (表1)<sup>1,2)</sup>。本講演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メタ分析 (meta-analysis) の成績を紹介し, 証拠に基づく医療 (evidence-based medicine; EBM) の

立場から現時点でのコンセンサスを述べてみたい。

## 1. 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<sup>1,2)</sup>。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, その有効性をメタ分析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

表1. 脳梗塞の臨床カテゴリーによる病型分類 (NINDS- III)

臨床カテゴリー	アテローム血栓性	心原性	ラクナ	その他
病因	大血管の粥状硬化	左室・左房・深部静脈血栓	穿通枝の細動脈硬化	血液凝固異常 血管壁の異常 血管攣縮
危険因子	高血圧, 糖尿病 高脂血症, 喫煙	心内塞栓源	高血圧	病因により異なる
梗塞部位・大きさ	皮質/中~大	皮質/大	皮質下/小	皮質または皮質下/小~大
血栓の組成	血小板主体	フィブリン主体	血小板?	血小板または フィブリン
抗血栓療法	抗血小板療法	抗凝固療法	抗血小板療法?	抗血小板療法 または抗凝固療法

うちやま しんいちろう, やまざき まさこ, いわた  
まこと: 東京女子医科大学附属脳神経センター神経内  
科

最近Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)と改名し、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<sup>3)</sup>。

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件のトライアルを共同研究によりメタ分析し、抗血小板療法による死亡、心筋梗塞、脳卒中の予防効果を解析した<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>。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 2<sup>4)</sup>の成績に基づき、アスピリン25mgとジピリダモール200mgの合剤の1日2回投与が認可されているが、日本では発売されていない。

アスピリンの至適用量については今だに議論されているが、94年のAPTのメタ分析では500~1,500mgの高用量、160~325mgの中等量、75~150mgの低用量の3用量カテゴリー間の血管イベント低減効果は各々26%、28%、21%であり、有意差がないという結果であった<sup>5)</sup>。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がもっとも優れており、75mg未満の超低用量の効果は有意ではないという結果が示された<sup>3)</sup>。

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、いずれも有意差はなかった<sup>3)</sup>。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スピリンの血管イベント低減効果を検討したClopi-

dogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE)<sup>6)</sup>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<sup>1,2)</sup>。

以前、我々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<sup>7)</sup>。その後、我々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。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<sup>7)</sup>。最近、この血小板ADP受容体のクローニングに成功し、P2Y<sub>12</sub>と命名したという論文が発表された<sup>8)</sup>。現在、このような研究成果に伴って新しい血小板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GPIIb/IIIa阻害薬の併用療法で単独療法より血管イベント低減効果に優れていた。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。以前、我々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は各々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うることを報告した<sup>9)</sup>。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セレクトリ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

表2. 心房細動患者における抗血栓療法の無作為化比較試験とメタ分析(Atrial Fibrillation Investigators)

試験名	症例数	目標 INR または アスピリンの用量	虚血性脳卒中 の低減率 (%)
ワルファリン対プラセボ			
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
総計	2,900		68 (P < 0.001)
アスピリン対プラセボ			
AFASAK	672	75mg/日	18
SPAF I	1,120	325mg/日	44
EAFT	782	300mg/日	15
ESPS II	211	50mg/日	30
総計	2,785		21 (p = 0.03)
ワルファリン対アスピリン			
SPAF II	1,100	上記参照	31
AFASAK	671	上記参照	50
EAFT	455	上記参照	62
PATAF	729	2.5 ~ 3.5	—
AFASAK II	339	2.0 ~ 3.0	-13
総計	3,294		47 (p < 0.01)

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 : 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

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<sup>10)</sup>。

ATTのメタ分析ではアスピリン・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まだ少なく証明されていないが、現在、何らかの危険因子を有する軽症脳梗塞または一過性脳虚血発作(transient ischemic attack; TIA) 7,600例を対象としてクロピドグレル75mg単独療法とアスピリン75mg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) と呼ばれるRCTが欧米で進行中である。

## 2. 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 (nonvalvular 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一次予防の重要性が世界的に強調されている。

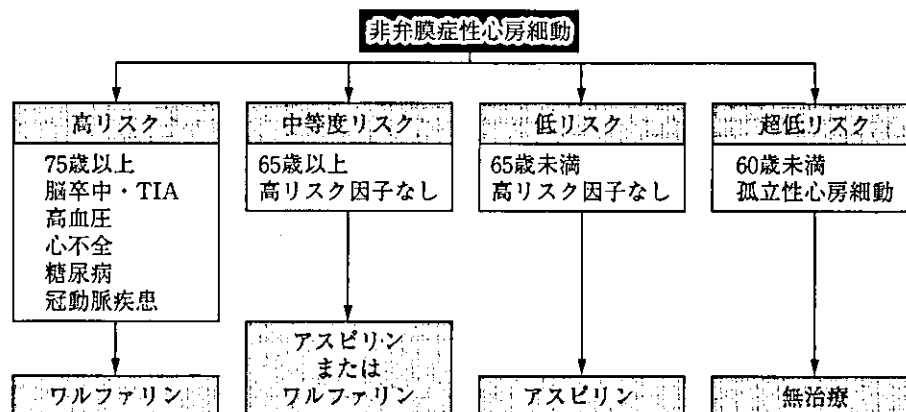


図1. 非弁膜症性心房細動患者の治療指針 (American Academy of Neurologyおよび American Medical Association, 1998)

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メタ分析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(表2)<sup>11)</sup>。

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、収縮期高血圧、左心不全、糖尿病、冠動脈疾患が挙げられている<sup>11)</sup>。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(図1)<sup>11)</sup>。これらの危険因子のない65歳以上の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<sup>10)</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<sup>12)</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ー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ように思われる。

一方、日本循環器学会のJAST(Japanese Atrial fibrillation 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一次予防効果を検討している<sup>13)</sup>。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り、平成13年12月末日現在で895例の登録が行われた。

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ビン阻害薬melagatranの脳塞栓症予防効果をワーファリン(INR 2~3)と比較するStroke Prophylaxis Using Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation III (SPORTIF-III)と呼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症例

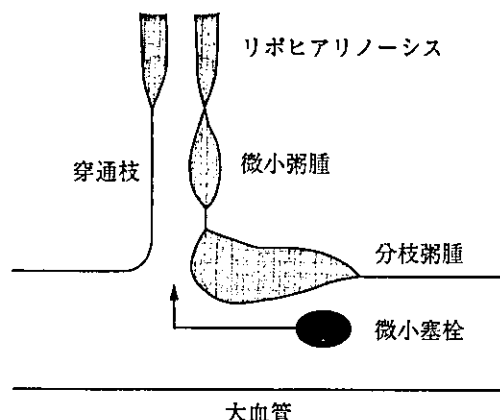


図2. ラクナ梗塞の発生機序。

のエントリーが行われた。本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、多剤との相互作用から解放される、画期的な治療法になるものと期待される。

### 3. 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との意見が根強かった<sup>1,2)</sup>。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lipohyalinosisやfibrinoid necrosisよりもmicroatheroma (微小粥腫)が重要であることがわかってきた(図2)<sup>1,2)</sup>。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(図3)<sup>1,2)</sup>。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り、抗血小板療法の適応があるとされている<sup>1,2)</sup>。さら

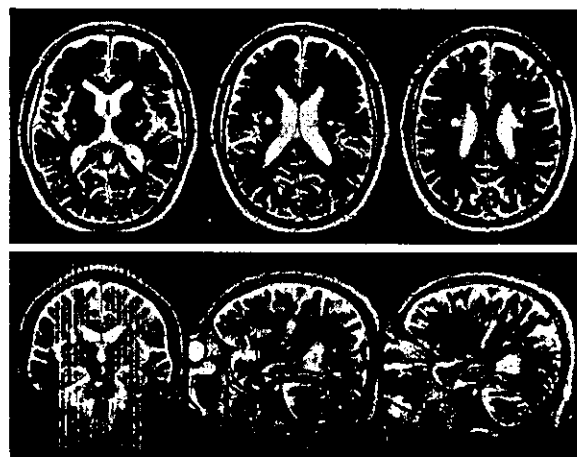


図3. 上の3枚の写真は同一症例のMRIT2強調画像の連続水平断である。各水平断では皮質下の小さなラクナ梗塞に見えるが、前額断(図3下の左)で病変部を同定し、矢状断(図3下の中央と右)を撮像すると穿通枝の走行に沿った細長い梗塞であることがわかる。

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<sup>1,2)</sup>。

最近、我が国で脳梗塞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<sup>14)</sup>。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。

### 4. 病型別の再発予防対策

米国心臓協会脳卒中評議会が推奨しているTIA・脳梗塞患者の再発予防指針によると、アテローム血栓性脳梗塞では頸動脈狭窄の程度の高さにかかわらず全例に抗血小板療法の適応がある。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、可能性のある塞栓源、たとえば卵円孔開存、心房中隔瘤、僧帽弁ストランド、僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰

表3. 虚血性脳血管障害患者の病型別再発予防対策 (米国心臓協会脳卒中評議会, 1999)

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*
50～69%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	抗凝血薬
NVAF	INR2～3 (目標 2.5)
左室血栓, AMI	INR2～3 (目標 2.5)
人工弁置換	INR2～4 (目標 3.5)
可能な塞栓源	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

化, モヤモヤエコーには抗血小板療法でよいとされている (表3)<sup>15)</sup>. なお, 卵円孔開存をはじめとするこれらの塞栓源が経食道心エコーで発見された脳梗塞患者においてワーファリンとアスピリンの再発予防効果を検討する比較試験 (Patient Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study; PICSS) が行われているので, その解析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は抗血小板療法の適応があるとされている.

つい最近, 確実な塞栓源のある患者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 (INR1.4～2.8) 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 for Recurrent Stroke Study (WARSS) の成績が発表されたが, 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, これらの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.

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. しかし, 残念ながら日本ではまだクロピドグレルが発売されておらず, チクロピジンしか使えない状況にある.

#### 文 献

- 1) 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.
- 2) 内山真一郎: 脳卒中の二次予防. Annual Review神経 2000, 後藤文男, 他編, 中外医学社, 東京, p115-127, 2000.
- 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) Diener HC, et al: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 25: 1-13, 1996.
- 5) 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.

- 6) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348 : 1329-1339, 1996.
- 7) Uchiyama S, et al : Shear-induced platelet aggregation in patients with cerebral ischemia. *Stroke* 25 : 1547-1551, 1994.
- 8) Hollopeter H, et al : Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 409 : 202-207, 2001.
- 9) Uchiyama S, et al : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20 : 1643-1647, 1989.
- 10) Yamazaki, et al : Measurement of platelet fibrinogen binding and p-selectin expression by flow cytometry in patients with cerebral infarction. *Thromb Res* 104 : 197-205, 2001.
- 11) Hart RG, et al : Prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Neurology* 51 : 674-681, 1998.
- 12) 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.
- 13) 堀 正二, 他 : 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.
- 14) 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.
- 15) 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.



## <Special Article> 心房細動による血栓塞栓症とその予防

内山真一郎\*

### はじめに●

心原性脳塞栓症は全脳梗塞の20~30%を占めるが、心内塞栓源の過半数を占めるのは非弁膜症性心房細動(nonvalvular atrial fibrillation: NVAF)である。NVAFは高齢者になるほど発症頻度が高くなるので、近年、本邦でも急激な高齢人口の増加により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房、とくに左心耳に形成される巨大なフィブリン栓子により大梗塞を生じやすく、生命的・機能的予後が不良な傾向があることから、再発予防のみならず一次予防の必要性が強調されている<sup>1-4)</sup>。

本稿では、NVAFにおける心内血栓の発生機序とその画像診断および脳塞栓症の診断について述べた後、NVAF患者において、これまでに行われた抗血栓療法の大規模臨床試験とそれらをmeta-analysisにより解析した成績を紹介し、証拠に基づいた医療(evidence-based medicine)の立場から、脳塞栓予防のための抗血栓療法のコンセンサスについて述べてみたい。

### 心内血栓の発生機序●

NVAF患者に脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)を生じたからといって、必ずしも脳塞栓症であるとは限らず、NVAFは高齢者に多いので、併存する動脈硬化により脳血栓症を偶発する可能性もある。しかし、NVAFに伴う脳梗塞の80%前後は脳塞栓症であると考えられる。NVAFによる脳塞栓症の塞栓源は左房内、とくに左心耳に好発

\* S. Uchiyama (教授)：東京女子医科大学附属脳神経センター 神経内科。

する血栓である。

心房は、洞調律では心房収縮期に能動的収縮により心室へ血液を送り込むポンプ機能を有しているが、心房細動が生じると、この機能が失われて洞調律時とは著しく異なった血行動態を呈するようになる<sup>5)</sup>。その結果、左房内の血流速度が低下し、血液がうっ滞して凝固系の活性化が生じ、トロンビンが生成されフィブリン形成をもたらす、いわゆるうっ血血栓を生じやすくなる<sup>6,7)</sup>。実際、NVAF患者では高率に凝固活性化マーカーの上昇が認められる<sup>1-4,6,7)</sup>。左房の血流速度低下や血液うっ滞をもたらす構造的要因としては、左房の拡大があげられる<sup>4,5,8)</sup>。実際、左房拡大はNVAF患者において血栓塞栓の危険因子となることが知られている<sup>8)</sup>。左房の中でもとくに左心耳は袋状構造物であるため、血流うっ滞を生じやすく血栓が好発する<sup>4,9)</sup>。また、血液が左心耳内を往来するだけで血液の交換が起こりにくくなることも、左心耳内の血栓が好発する要因として指摘されている。

### 心内血栓の診断●

心原性塞栓症の診断において、もっとも説得力のあるのは塞栓源である心内血栓を証明することである。しかし、これは近年の医療機器の進歩をもってしても必ずしも容易ではない。とくに、NVAFでは左房・左心耳内に血栓が形成されるが、経胸壁心エコー(transthoracic echocardiography: TTE)による心内血栓の検出率はきわめて低い(Table 1)<sup>9)</sup>。筆者らの検討によれば、NVAF患者における左房内血栓の非侵襲的なス

Table 1. 各種画像診断の血栓検出率と検出部位

画像診断	n	検出例(率)	血栓部位		
			左房	左心耳	左室
TTE	70	8(11%)	3	1	4
TEE	20	7(35%)	4	3	0
CCT	43	11(26%)	7	1	3
PSG	21	4(19%)	2	1	1

TTE : transthoracic echocardiography, TEE : transesophageal echocardiography, CCT : cardiac-enhanced computerized tomography, PSG : platelet scintigraphy  
TTE vs TEE :  $p < 0.05$

Table 2. 心原性脳塞栓症の診断基準(Cerebral Embolism Task Force)

一次的特徴	1. 症候の突然発症 2. 心内血栓源の存在 3. 複数の血管領域の皮質や小脳を含む多発性脳梗塞
二次的特徴	4. CTによる出血性梗塞所見 5. 脳血管撮影による動脈硬化所見の欠如 6. 脳血管撮影上の閉塞消失の証明 7. 他臓器血栓の証明 8. 心エコー, カテーテル, CT, MRIによる心内血栓の証明

クリーニング検査としては、むしろ胸部造影CTのほうがTTEより検出感度が高かった(Table 1)<sup>9)</sup>。しかし、これらの検査法に比べてやや侵襲的ではあるが、経食道心エコー(transesophageal echocardiography : TEE)が左房内血栓の検出感度にもっとも優れている(Table 1, Fig. 1)<sup>9)</sup>。これは、TEEは探触子の周波数がTTEより高く、探触子に近接した部位の描出に優れており、左房、とくに左心耳は食道に近く、肺組織の干渉を免れやすいためと考えられる<sup>9)</sup>。

NVAF患者では左房内に血栓が認められなくても左房内に流動する異常エコー像がしばしば観察され、spontaneous echo contrast (SEC ; もやもやエコー)と呼ばれている(Fig. 1)<sup>9)</sup>。このもやもやエコーは赤血球の凝集により超音波の反射が生じて出現すると考えられており<sup>9)</sup>、血流うっ滞を示唆する所見である。

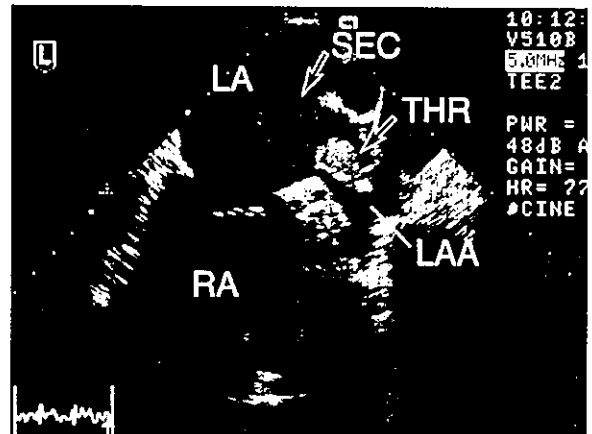


Fig. 1. 脳塞栓症を生じた心房細動例の経食道心エコーBモード断層図

左心耳(LAA)内に血栓(THR)を認めるとともに、左房(LA)内にももやもやエコー像(SEC)を認める。

### 脳塞栓症の診断●

Cerebral Embolism Task Forceによる心原性脳塞栓症の診断基準をTable 2に示す<sup>10)</sup>。NVAFによる脳塞栓症は左房・左心耳に形成される巨大なフィブリン血栓が塞栓子となるので、大梗塞を呈しやすく、高齢者で頭部CTやMRIにより皮質・皮質下性の大きな梗塞を認めた場合、第一にNVAFによる脳塞栓症を疑うべきである(Fig. 2)<sup>11)</sup>。また、これらの梗塞はしばしば出血性脳梗塞を呈する(Fig. 3)<sup>11)</sup>。頭部CTでは脳梗塞は発症後数日しないと低吸収域として明らかにならないが、脳塞栓症では強い虚血が生じるため、発症直後から脳溝の消失や皮髄境界・基底核構造の不鮮明化といった早期虚血徴候が認められる。また、最近では拡散強調画像(DWI)が脳梗塞の超早期診断に用いられるようになった(Fig. 4)<sup>9,11)</sup>。血管の画像検査で脳内主幹動脈の閉塞を認めることは、心原性脳塞栓症の有力な診断根拠となる。脳血管撮影は侵襲的な検査であるが、非侵襲的な検査としてMRA(Fig. 5)や超音波検査が用いられる<sup>9,11)</sup>。ただし、脳塞栓症では再開通現象を生じやすく、閉塞血管が確認できないことも多い。

症候学的には、心原性脳塞栓症の特徴として、



Fig. 2. 僧帽弁膜症と心房細動の合併例に生じた大脳半球性大梗塞

内頸動脈支配全域に及ぶ貧血性梗塞に帯状回ヘルニアを伴っており、中心構造物である石灰化した松果体の健側への偏位と側脳室後角とシルビウス槽の閉塞を認める。



Fig. 4. 心房細動に併発した発症直後の脳梗塞例の拡散強調MRI

基底核にラクナ梗塞より大きな虚血病巣(線条体内包梗塞)が高信号域として描出されている。

意識障害を伴いやすく、同名半盲や共同偏視などの大脳半球症候群や失語・失行・失認などの大脳皮質症候群を呈しやすいことがあげられる<sup>11-13)</sup>。

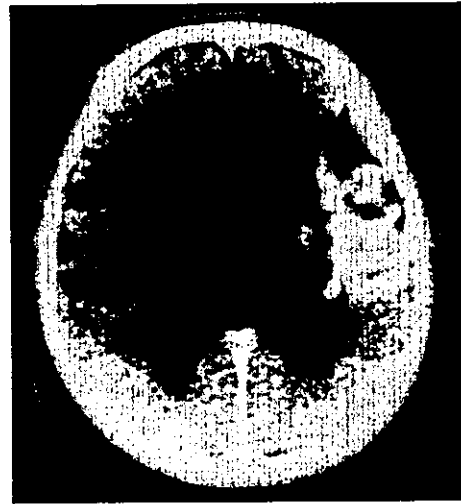


Fig. 3. 出血性脳梗塞の典型例  
中大脳動脈領域の梗塞巣内に斑状の高吸収域を認める。

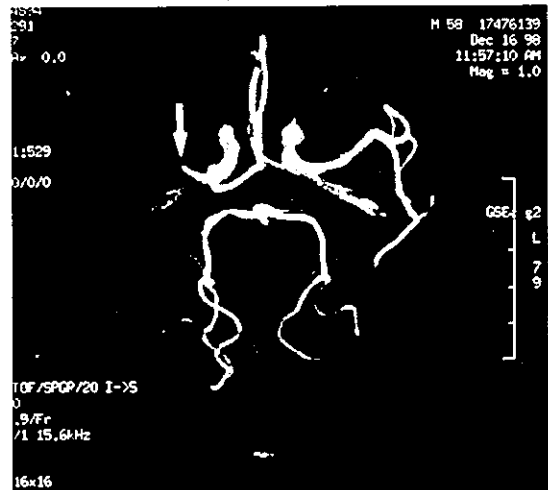


Fig. 5. Fig. 4 と同一症例の MRA  
中大脳動脈水平部(M1)に完全閉塞を認める。

片麻痺を伴わない失語, Gerstmann 症候群, 脳底動脈尖端症候群(top of the basilar syndrome), 上小脳動脈症候群も塞栓症で生じやすい<sup>11-13)</sup>。閉塞しやすい血管としては, 中大脳動脈の起始部・水平部(M1)(Fig. 5)・終末枝(頭頂後頭動脈や角回動脈), 後大脳動脈, 脳底動脈遠位部, 上小脳動脈があげられる<sup>11-13)</sup>。これに対して深部穿通枝の閉塞で生じるラクナ症候群は生じにくい。ただし,

Table 3. 心房細動患者における抗血栓療法の無作為化比較試験

試験名	n	目標 INR または aspirin の用量	虚血性脳卒中の低減率 (%)
warfarin 対 プラセボ			
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
総計	2,900		68 (p<0.001)
aspirin 対 プラセボ			
AFASAK	672	75 mg/day	18
SPAF I	1,120	325 mg/day	44
EAFT	782	300 mg/day	15
ESPS II	211	25 mg/bid	30
総計	2,785		21 (p=0.03)
warfarin 対 aspirin			
SPAF II	1,100	上参照	31
AFASAK	671	上参照	50
EAFT	455	上参照	62
PATAF	729	2.5~3.5	—
AFASAK II	339	2.0~3.0	-13
総計	3,294		47 (p<0.01)

INR : international normalized ratio

AFASAK : Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study, SPAF : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study, BAATAF : Boston Area Anticoagulation Trial in Atrial Fibrillation, CAFA : Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study, SPINAF : Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study, EAFT : European Atrial Fibrillation Trial, PATAF : Primary Prevention of Arterial Thromboembolism in Atrial Fibrillation Study

抗凝固療法下の NVAF 患者では微小塞栓症候群を生じやすい<sup>11-13)</sup>。TIA はアテローム血栓性脳梗塞に比べると生じにくいですが、TIA を生じる場合には、動脈の粥腫斑に由来する TIA (典型例では 2~15 分) に比し、心由来の TIA は持続が長い傾向 (15 分以上) がある<sup>11-13)</sup>。また、発症直後は意識障害や重篤な神経症状がみられても、その後、劇的に改善する場合があります、spectacular shrinking deficit と呼ばれており、閉塞血管の超早期再開通によると考えられている<sup>11-13)</sup>。

抗血栓療法のエビデンスとガイドライン●

NVAF 患者における抗血栓療法の予防効果を

検討した無作為化比較試験 (RCT) を集計して解析した結果によれば、虚血性脳卒中の年間発症率は warfarin により 68% も減少し、きわめて有効であるが、aspirin によつては 21% 減少し、有意ではあるが、warfarin に比べれば有意に劣っていることが示されている (Table 3)<sup>14)</sup>。NVAF 患者に虚血性脳卒中が発症した場合、心原性脳塞栓症か脳血栓症 (アテローム血栓性脳梗塞またはラクナ梗塞) かの鑑別は困難であるが、aspirin はおそらく心原性脳塞栓症よりも非心原性脳梗塞の予防効果のほうが大きいのではないかと考えられている<sup>15)</sup>。

Fig. 6 に American Academy of Neurology<sup>16)</sup>

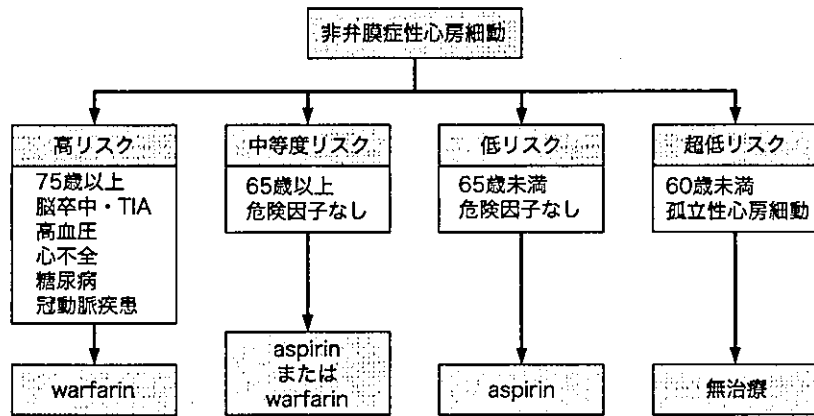


Fig. 6. 非弁膜症性心房細動の治療指針 [文献16, 17] より引用

と National Stroke Association<sup>17)</sup>が推奨している NVAF 患者における抗血栓療法ガイドラインを示す。NVAF の脳塞栓リスクは一律ではなく、危険因子として 75 歳以上の高齢、脳卒中・TIA の既往、高血圧(とくに 160 mmHg 以上の収縮期高血圧)・心不全(うっ血性心不全または左室機能不全)・糖尿病(とくに 65 歳以上)・冠動脈疾患(とくに 65 歳以上)の合併があげられている<sup>18,19)</sup>。これらのいずれかの危険因子を有する NVAF では aspirin による予防効果は期待できず、warfarin の適応となる<sup>16,17)</sup>。いずれの危険因子もない 65 歳以上の NVAF では aspirin でも warfarin でもよいとされている<sup>16,17,20)</sup>。危険因子のない 65 歳未満の NVAF には aspirin が第一選択となる<sup>16,17,20)</sup>。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。

### Warfarin 療法の至適強度●

warfarin の用量設定の指標として、世界保健機構や国際血栓止血学会標準化委員会の長年の勧告にもかかわらず、今だに本邦ではトロンボテストを用いている施設が多い。しかし、成績の互換性がなく、凝固能が抑制されるほど感度が鈍くなり、出血合併症の監視には危険性が高く、国際的には認められていない測定法なので、世界共通の指標である international normalized ratio(INR)の早急な普及が切に望まれる<sup>21-23)</sup>。NVAF 患者に

おける warfarin 療法の指標として、一般的には INR 2.0~3.0 が推奨されている<sup>21,22)</sup>。しかし、NVAF 患者では高齢になるほど脳塞栓症のリスクが大きくなるとともに、warfarin による頭蓋内出血のリスクも大きくなるというジレンマが問題となる<sup>24)</sup>。

厚生労働省循環器病研究班による「NVAF による心原性脳塞栓症の二次予防に関する共同研究」の成績によれば、INR 2.2~3.5(H 群)の warfarin 療法と INR 1.5~2.1(L 群)の warfarin 療法の脳塞栓発症率と重篤な出血合併症を比較したところ、脳塞栓の発症は H 群で 55 例中 1 例、L 群で 60 例中 2 例に生じ、両群間には有意差がなく、重篤な出血合併症は H 群で 6 例に生じたのに対して L 群では 1 例も生じず、両群間には有意差があった<sup>25)</sup>。重篤な出血合併症を生じた 6 例は 1 例を除いていずれも 70 歳代であり、出血合併症を生じた時点の INR は 2.25~3.55 であった。

また、Yasaka ら<sup>26)</sup>はこれらの症例と、それ以前に行った国立循環器病センター NVAF 二次予防研究の症例の合計 203 例を集計して解析したところ、虚血性脳卒中は INR 1.6 未満の 4 例にしか生じておらず、大出血は INR 2.30~3.56 の 9 例に生じており、重篤な虚血性または出血性イベントを生じた患者(75±4 歳)は生じなかった患者(67±7 歳)より有意に高齢であった。そして、これらのイベントの頻度は INR が ≤1.59, 1.60~1.99,

2.00~2.59,  $\geq 2.60$  でおのおの 8.6%, 3.8%, 4.9%, 25.7%/yr であった。これらの結果より、高齢の NVAF 患者における虚血性・出血性イベントの予防には、INR 1.6~2.6 が至適強度であるように思われると結論している。

さらに、Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF III)<sup>19)</sup>の成績によれば、INR が 1.6~1.9 では 2.0 以上に比しそれほど変わらない低い血栓塞栓発生率であった。これらの成績を勘案すると、高齢の NVAF 患者の脳塞栓予防には重篤な出血合併症を回避するため、従来の標準的な warfarin の強度からこのような強度へ下方修正したほうがよいように思われる<sup>24)</sup>。

#### 現在進行中の大規模臨床試験●

これまで本邦では NVAF における抗血栓療法  
の一次予防効果を検討する RCT はまったく行  
われていなかったが、日本循環器学会の Japanese  
Atrial Fibrillation Stroke Study (JAST) 研究  
班<sup>27)</sup>は、NVAF 1,000 例を対象として aspirin の  
脳塞栓予防効果を検討する RCT (JAST) を遂行  
中である。

本研究は、慢性心房細動または最近 3 ヶ月間に  
心電図により確認された反復性の発作性心房細動  
を認めた患者を対象とし、aspirin (162 mg または  
200 mg) 投与群か aspirin 非投与群に無作為割り  
付けし、3 年間追跡調査し、一次終了点として血管  
死、脳梗塞、TIA、頭蓋内出血、頭蓋外の重篤な  
出血を調査し、二次終了点として他の死亡、他の  
血栓塞栓症、他の出血合併症を調査して両群間で  
比較を行うことになっている。2001 年 9 月末日現  
在で 866 例の登録が行われた。イベント発生率は  
2.5%、重篤な出血合併症は 6 例にみられており、  
予定どおり継続することが決定している。本研究  
は aspirin の一次予防効果のみを検討対象とした  
はじめての大規模な RCT として、海外からも注  
目されている<sup>28)</sup>。

さらに、脳塞栓の危険因子を有する NVAF  
3,000 例を対象として経口トロンビン阻害薬

(melagatran) と warfarin (INR 2.0~3.0) の脳塞  
栓予防効果を比較する Stroke Prevention of  
Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation  
III (SPORTIF-III) と呼ばれる国際共同研究が欧  
州諸国を中心に進行中であり、日本も 2001 年に参  
加し、200 例以上の患者登録が行われた。同時に、  
やはり NVAF 3,000 例を対象とし、同様な内容の  
二重盲検による RCT (SPORTIF-V) が北米で進  
行中である。これらの試験結果により warfarin  
との同等性が証明されれば、長いあいだ続いた  
warfarin の時代に終止符が打たれ、warfarin 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。

#### 文 献●

- 1) 内山真一郎：血液凝固と脳梗塞の臨床。脳と循環 1：311, 1996
- 2) Uchiyama S et al：Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. Semin Thromb Hemost 23：535, 1997
- 3) 内山真一郎ほか：心原性脳塞栓症における心内血栓の画像診断と血小板・凝固・線溶活性化。臨床神経 36：429, 1996
- 4) 内山真一郎：心房細動と血栓塞栓症。心房細動・粗動・頻拍、笠貫 宏ほか(編)、医学書院、東京、p 60-65, 1999
- 5) 森田久樹ほか：心房細動の心房内レオロジー。Heart View 1：472, 1997
- 6) 内山真一郎：血液凝固異常と脳血管障害。脳血管障害の病態生理、最新内科学体系 66、荒木淑郎ほか(編)、中山書店、東京、p 54-64, 1996
- 7) Yamazaki M et al：Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. Blood Coagul Fibrinolysis 4：707, 1993
- 8) Stroke Prevention in Atrial fibrillation Investigators：Echocardiographic features of patients at risk. Ann Intern Med 116：6, 1992
- 9) 内山真一郎ほか：神経内科の立場からみた最近のトピックス。臨床画像 16：564, 2000
- 10) Cerebral Embolism Task Force：Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol 32：71, 1986
- 11) 内山真一郎：脳血管障害。内科学 II、黒川 清、松澤 佑治(編)、文光堂、東京、p 1636-1644, 1999
- 12) 内山真一郎：心疾患と脳血管障害。日内会誌 88：93,

- 1999
- 13) 内山真一郎：心原性脳塞栓症. 神経症候群, 日本臨床領域別症候群シリーズ No. 26, p 158-161, 1999
  - 14) 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
  - 15) Miller VT et al : Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation : effect of aspirin according to stroke mechanism. Neurology 43 : 32, 1993
  - 16) Hart RG et al : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Neurology 51 : 674, 1998
  - 17) Gorelick PB et al : Prevention of a first stroke : a review of guidelines and multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. JAMA 281 : 1112, 1999
  - 18) Laupacis A et al : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 108 [Suppl] : 352 S, 1995
  - 19) 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, 1996
  - 20) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators : Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment of aspirin. JAMA 279 : 1273, 1998
  - 21) 内山真一郎：心原性脳塞栓症. 血栓症治療ハンドブック, 第3版, 池田康夫ほか(編), メディカルレビュー社, 東京, p 59-76, 1999
  - 22) Streifler JY et al : Cardiogenic brain embolism : incidence, varieties, treatment. Stroke : Pathophysiology, Diagnosis, and Management, ed by Barnett HJM et al, Churchill Livingstone, New York, p 1089-1119, 1998
  - 23) 非弁膜症性心房細動(Nonvalvular Atrial Fibrillation)による心原性脳塞栓症の二次予防に関する共同研究班：抗凝血薬のモニタリングとしての International Normalized Ratio : International Sensitivity Index の必要性. 脳卒中 18 : 124, 1996
  - 24) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med 40, in press
  - 25) Yamaguchi T for Japanese Non Valvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Study Group : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : multicenter, prospective, randomized trial. Stroke 31 : 817, 2000
  - 26) 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, in press
  - 27) 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 Circ J 64 [Suppl III] : 993, 2000
  - 28) Hart RG, Halperin JL : Atrial fibrillation and stroke. Stroke 32 : 803, 2001

Foreign Book

**Evidence Based Hypertension**

2001 256PP By BMJ (Editor: F.McAlister & S. Straus) ¥7,150

EBMの第一者でありかつ高血圧治療の第一線で活躍する医師が執筆しており, 高血圧患者の治療・管理に必須の情報を提供する. 推奨される治療/必用な治療, 根拠のまとめ, 根拠の統合, 管理の補助, リファレンスとサーチ方法から構成されている.

(株) 南江堂 洋書部

# EBMと脳卒中評価システム

内山 真一郎

## はじめに

現在、根拠に基づく医療 evidence-based medicine (EBM)が臨床医学の大きな潮流となり、各疾患領域でガイドラインの作成が盛んに行われるようになった。脳卒中の治療に関しても、脳卒中合同ガイドライン委員会などによりガイドラインの作成が行われている。ガイドラインを作成するには、まずエビデンスの収集が必要であり、次に収集したエビデンスを批判的に吟味し (critical appraisal)、ランク付けして、勧告のグレードを決定する必要がある。ランク付けの対象となる治療研究のデザインには様々な種類があり、それぞれエビデンスとしてのレベルが異なる。また、治療研究の評価項目としては神経症候や後遺症の重症度、死亡、脳卒中の再発、他の血管イベント、画像所見、血液検査所見などが考えられる。

本稿では EBM からみた場合、どのような研究方法、評価項目、判定方法がエビデンスとして治療の有効性を評価するのに有用かを考えてみたい。

## エビデンスレベルの判定と勧告のグレード

表1に脳卒中合同ガイドライン委員会によるエビデンス

表1 脳卒中合同ガイドライン委員会によるエビデンスレベルの分類

エビデンスレベル	内 容
I a	RCTのメタアナリシス
I b	RCT
II a	よくデザインされた比較研究 (非ランダム化)
II b	よくデザインされた準実験的研究
III	よくデザインされた非実験的記述研究 (比較・相関・症例研究)
IV	専門家の報告、意見、経験

表2 脳卒中合同ガイドライン委員会による勧告グレードの分類

勧告のグレード	内 容
A	行うよう強く勧められる (少なくとも1つのレベルIの結果)
B	行うよう勧められる (少なくとも1つのレベルIIの結果)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わない方が勧められる

レベルの分類を示す。この分類はイギリスの Royal College of Physician が発表した脳卒中の National Clinical Guideline<sup>1)</sup>をベースにしている。治療研究の方法としてはランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT)、比較臨床試験 controlled clinical trial (CCT)、症例比較研究 case control study、コホート研究 cohort study、横断研究 cross sectional study、症例集積研究 case series study などがある<sup>2-4)</sup>。少なくとも1つのRCTで有効性を示す成績があればI bと高く評価され、2件以上のRCTがあり、メタアナリシス meta-analysisにより有効性が示されていれば最高ランクのI aと評価される。ランダム化されていないCCTはそれよりも低いII aと判定され、症例比較研究やコホート研究といった時間軸のある縦断研究はII bと判定される。時間軸のない横断研究や症例集積研究のレベルはそれより低く、IIIと評価される。オーソリティーの報告、意見、経験は最低レベルのIVにランクされる。新薬の許認可の条件としては、少なくとも1件のRCTで有意な結果が示されている必要があり、最近の米国医薬食品局 (FDA) の見解によれば、2件以上のRCTとそれらのメタアナリシスにより有効性が証明されている必要があるとの、さらに厳しい条件が課せられるようになった。

表2に脳卒中治療合同ガイドライン委員会による勧告のグレードを示す。この分類は米国心臓協会 American Heart Association の脳卒中評議会 Stroke Council が機関誌「Stroke」に発表するガイドラインや勧告に採用されているグレードに準拠している<sup>5)</sup>。

## エンドポイント

RCT やメタアナリシスで治療効果を判定するには、効果判定の対象となる評価項

うちやま しんいちろう 東京女子医科大学教授/  
附属脳神経センター神経内科



表 3 脳卒中の障害度評価スケール

種類	名称	発表雑誌(発表年)
症候重症度 impairment	Mathew Stroke Scale	Lancet(1972)
	Toronto Stroke Scale	Arch Neurol(1976)
	Scandinavian Stroke Scale	Stroke(1985)
	Canadian Neurological Scale	Stroke(1986)
	Hemispheric Stroke Scale	Stroke(1987)
	NIH Stroke Scale	Stroke(1989)
	Orgogozo Scale	Stroke(1992)
	European Stroke Scale	Stroke(1994)
	Japan Stroke Scale	Stroke(2001)
機能障害度 disability	Rankin Scale	Scott Med(1957)
	Glasgow Outcome Scale	Lancet(1975)
	Modified Rankin Scale	Stroke(1988)
	Stroke Impairment Assessment Set	Jpn J Rehabil Med(1994)
日常生活障 害度 handicap	Katz Index	JAMA(1963)
	Kennedy Self Care Evaluation	Arch Phys Med(1965)
	Barthel Index	Md Med J(1965)
	Motor Assessment Scale	Phys Ther(1985)
	London Handicap Score	JNNP(1994)

目を何にするか決定する必要がある。この評価項目のことをエンドポイント(終了点)という<sup>3,6,7)</sup>。エンドポイントにはハードエンドポイント hard endpoint とソフトエンドポイント soft endpoint がある。

ハードエンドポイントとしては死亡・血管死(血管障害による死亡)・重篤な出血合併症(頭蓋内出血と頭蓋外の大出血)・脳卒中の発症・脳卒中以外の心血管イベント(心筋梗塞・末梢動脈閉塞症・網膜動脈閉塞症・深部静脈血栓症・肺塞栓症など)などの転帰(アウトカム outcome)があげられる。これらのエンドポイントは誰の目にもあきらかであり、検者間の判定のばらつきが生じにくく信頼度は高いが、治療効果の判定法としては感度が低く、有意な治療効果を検出するには多数例と長期間を要する。

ソフトエンドポイントとしては、かつて日本で用いられていた全般改善度・神経症候改善度・日常生活動作(ADL)改善度などがあげられ、国際的には National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS), Barthel Index(BI), modified Rankin Scale(mRS)などが用いられている<sup>8-10)</sup>。また日本脳卒中学会は、神経症候の重症度をより定量的に評価する尺度(スケール)として Japan Stroke Scale(JSS)を提唱している<sup>11)</sup>。これらのエンドポイントは治療効果の判定には感度が高まるが、検者の主観が入りやすいため検者間の判定にばらつきが生じやすくなる可能性がある。特に、かつて本邦で用いられていた5段階の各改善度(著明改善・中等度改善・軽度改善・不変・悪化)による評価は検者による主観があまりにも混入しやすく、客観性に乏しかったため、最近の新薬の臨床試験には用いられなくなった。一方、NIHSS, BI, mRS は信頼性と妥当性を備えた脳卒中重症度の評価スケールとして世界的に認知されている<sup>8-10)</sup>。脳卒中の重症度は機能障害度 impairment, 行動の制限度 disability, 社会的不利益度 handicap に分類されるが、NIHSS は impairment, BI は disability, mRS は handicap の代表的なスケールと位置付けられる(表3)<sup>8-10)</sup>。

また、CT 上や MRI 上の梗塞巣の面積や体積、脳動脈の閉塞や狭窄、脳循環代謝の各指標、血液凝固マーカーなどはアウトカムそのものを示す指標ではないが、治療効果を予測する指標として代用されることから代用指標 surrogate marker と呼ばれている<sup>3,7)</sup>。代用指標は一種のハードエンドポイントといえ、治療効果の判定には感度が高く、信頼性もあるが、患者にとってもっとも重要な予後(アウトカム)そのものを示しているわけではないことに注意する必要がある。

仮説が2つ以上存在するときは主要なエンドポイント

primary endpoint(一次評価項目)と二次的なエンドポイント secondary endpoint(二次評価項目)が設定される。また、これらのエンドポイントは1つだけ設定される場合もあれば、多数設定される場合もある。しかし、エンドポイントが多すぎると多重性の問題が発生し、実際には有意差がないのに誤って有意であると判定してしまう危険性がある<sup>3,7)</sup>。かつての本邦での治験では、このような偶然の可能性による成績が統計学的に十分に検証されないまま認可され、後に有効性が否定され、認可が取り消される薬剤が続出した<sup>7)</sup>。一次評価項目はアウトカムの指標となるハードエンドポイントを採用することが多く、二次評価項目はアウトカムの指標に用いられるソフトエンドポイントや代用指標を採用することが多い<sup>3)</sup>。

### 治療効果の判定

治療効果の判定に代用指標を用いれば、少ない症例数と短期間で有意な効果を検出できる可能性があり、治験の費用が節約できることから、新薬を開発した製薬会社は代用指標を用いて治験をしようと試みたがる<sup>3,7)</sup>。しかし、これらの指標はあくまでも病態生理学的指標であり、治療薬が標的とする病態生理を改善したとしても必ずしも患者の予後を改善する保証はない。したがって、これらの代用指標は第1相試験や第2相試験などの探索的研究の指標に用いることはできても、第3相試験などの検証的研究の一次評価項目に用いることはできず、二次評価項目としてしか採用できない。

表 4 治療効果の指標

指標	計算法
相対リスク減少率(RRR) relative risk reduction	対照群のイベント発生率をX、治療群のイベント発生率をYとしたとき、 $X-Y/X(\%)$ の値
絶対リスク減少率(ARR) absolute risk reduction	$X-Y(\%)$ の値
治療必要例数(NNT) number needed to treat	$1/(X-Y)$ の値

結局、一次評価項目としては、急性期の治験薬では死亡、要介助または自立不能(dependentまたはdisabled)、自立可能(independentまたはnon-disabled)のようなハードエンドポイントが用いられ、死亡または要介助の転帰不良例の有意な減少、あるいは完全回復または自立可能な転帰良好例の有意な増加により判定され<sup>12,13)</sup>、抗血小板薬や抗凝血薬のような慢性期の治療薬では脳卒中の再発または大出血(頭蓋内または頭蓋外)およびその他の心血管イベントの有意な減少により判定されるというのがFDAの見解であり、国際的なコンセンサスとなっている<sup>14,15)</sup>。

イギリスの脳卒中ガイドラインは、Cochrane Libraryに掲載されるCochrane Stroke Groupによるsystematic review(meta-analysisによる解析を含むエビデンスの収集、吟味、評価のプロセス)にしたがって自動的に更新されるシステムになっているが、上述のようなハードエンドポイントのオッズ減少率と95%信頼区間が表示され、それに基づいて治療の有用性が評価されている<sup>13,16)</sup>。

効果判定の時期に関しては、脳卒中の自然経過が3ヵ月前後ではほぼプラトーとなることから3ヵ月の時点で治療効果が判定されることが多いが、かつて本邦で行われた治験では1ヵ月の時点で最終判定が行われ、それ以後の経過観察は義務付けられていなかった。しかし、1ヵ月の時点ではまだ途中経過にあると考えられ、最終的な障害度が固定しておらず、不安定に動揺する可能性があるため、この時点で最終的な予後に及ぼす効果を判定するには時期尚早と考えられることから、本邦でも海外の治験と歩調を合わせるため、最近開始された新薬の治験ではより長期の予後調査が義務付けられるようになった。

また、最近では医療経済効果が重視されるようになり、これらの一次評価項目(一次エンドポイント)の相対リスク減少率relative risk reductionのみならず、絶対リスク減少率absolute risk reductionの逆数として計算される治療必要例数number needed to treat(NNT)や、1件のエンドポイント(イベント)を回避するのに必要な経費(cost per event avoided)が治療薬の医療経済指標として用いられるようになった(表4)<sup>3,17,18)</sup>。

■ むすび

上述したように、欧米先進諸国では医療統計学の普及によりEBMが浸透し、治療薬の効果判定基準は国際的なコンセンサスが形成されているが、本邦では許認可の基準が明示されておらず、international harmonizationとは程遠い状態にあった。このままでは世界の孤児になりかねず、今後の早急な審査システムの国際標準化が切に望まれ、著者も新薬の審査に関与する委員の一人として努力したいと考えている。また、治験デザインを考案する医師や製薬会社もEBMに依拠した治療効果の判定法と国際的なコンセンサスを正しく理解し、海外からの批判にも耐え得るエビデンスの構築に向けて努力していただきたい。

文 献

- 1) The Intercollegiate Working Party for Stroke. National clinical guideline for stroke. London : Clinical Effectiveness & Evaluation Unit, Royal College of Physician ; 2000.
- 2) Doll R. Development of controlled trials in preventive and therapeutic medicine. J Biosoc Sci 1991 ; 23 : 365-78.
- 3) 折笠秀樹. 臨床研究デザイン. 真興交易医書出版部 ; 1995.
- 4) 森 悦明. 臨床研究のすすめ. EBMと医療統計. 分子脳血管病 2002 ; 1 : 91-5.
- 5) 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 1999 ; 30 : 1991-4.
- 6) Ganz PA. Do we need a new endpoint in clinical trials today? J Natl Cancer 1989 ; 81 : 1105-6.
- 7) 森 悦明. 研究方法の質. EBMと医療統計. 分子脳血管病 2002 ; 2 : 205-10.
- 8) van Jijn J. Measurement of outcome in stroke prevention trials. Cerebrovasc Dis 1992 ; 2(suppl 1) : 23-34.
- 9) 寺山靖夫. 脳血管障害における機能障害の評価スケール. 山口武典, 松本昌泰, 内山真一郎, 他. 編. 脳卒中学. 医学書院 ; 1998. p. 304-15.
- 10) 内山真一郎. 脳血管障害の診断基準・病型分類・重症度. 特集 : 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度. 内科 2000 ; 6 : 1510-6.
- 11) 後藤文男. 日本脳卒中学会・脳卒中重症度スケール(急性期)の発表にあたって. 脳卒中 1997 ; 19 : 1-5.
- 12) 森 悦明. 急性期臨床試験の問題点. 脳と循環 1997 ; 32 : 1800-7.
- 13) 内山真一郎. Cochrane Stroke Review Groupによる抗血栓療法メタアナリシス. Evidence-Based Medicine(EBM)入門ガイド. 東女医大誌 2000 ; 70 : 551-64.
- 14) 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 1994 ; 308 : 81-106.
- 15) 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 2002 ; 324 : 71-86.
- 16) 津谷喜一郎. コクラン共同計画とは. 厚生省健康政策局研究開発振興課医療技術情報推進室. 監修. わかりやすいEBM講座. 厚生科学研究所 ; 2000. p. 120-35.
- 17) Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. New Engl J Med 1988 ; 318 : 1728-33.
- 18) Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH. Clinical epidemiology, A basic science for clinical medicine. 2nd ed, Boston : Little Brown ; 1991.

# 1. APTからATTへの変遷の 背景とATT作成法

内山真一郎

## 本文のポイント

1. APTは抗血小板療法のRCTのみならず抗凝固療法のRCTをも解析対象とする組織への拡大を目指してATTと改称し、その第1回目の共同研究者会議を1997年9月にオックスフォード大学で開催した。
2. ATTでは前回のAPTの約2倍の症例数とイベント数の解析が行われ、287件のRCTに登録された約20万症例が解析対象となった。
3. APTおよびATTはコンピューター検索や共同研究者の手作業(ハンドサーチ)などのあらゆる手段を駆使して世界中で行われた閉塞性血管障害の高リスク患者における抗血小板療法のRCTを網羅的に収集して解析対象とすることに最大の努力を傾注してきた。
4. 解析対象となったのは1997年7月までに報告された、血管障害の既往または危険因子を有し、血管イベントの年間発症リスクが高い(>3%)患者において抗血小板薬とコントロールを比較するか、異なった2つの抗血小板療法を比較したすべての試験であった。
5. 試験の妥当性を評価するため無作為化の方法、割り付けの盲検化、治療期間、観察期間を共同研究者に問い合わせた後、メタ解析によりオッズ比を求め、相対リスクと絶対リスクの減少率および99%信頼区間を計算した。

## キーワード

メタ解析/アスピリン/アテローム血栓症/血管イベント/オッズ比

## はじめに

閉塞性血管障害の高リスク患者における抗血小板療法の無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)をmeta-analysis(メタ解析)により評価してきたAntiplatelet Trialists' Collaboration (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組織に

発展したことからAntithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)と改称し、第1回目の共同研究者会議が1997年9月に本部のあるオックスフォード大学で開催されたが、その時点までに収集されたRCTをメタ解析した最終結果がBMJの2002年1月12日号に掲載された。

著者はAPTの第1回目の解析結果が発表された1988年から共同研究者として参加しており、

情報提供やエビデンスの収集と解析に協力してきたことから、その知識と経験に基づいて APT と ATT の由来、意義、変遷を紹介するとともに、ATT が採用したデータの収集、吟味、解析手法について述べてみたい。

## APT 創立の背景

オックスフォード大学の統計学者である R. Peto 教授はアスピリンに心筋梗塞や脳梗塞の再発予防効果があるのではないかと感じていたが、いずれの RCT もアスピリンにより心筋梗塞や脳梗塞の発症が減少するものの、単独では統計学的に有意な予防効果が証明できていなかったことから、それらを統合して解析する手法を考案した。現在、この解析手法はメタ解析と呼ばれているが、Peto 教授自身は醜い英語であるとして使いたがらず、オーバービュー (overview) ということばを好んで用いている。

Peto 教授は、彼がこのメタ解析 (オーバービュー) によりアスピリンの有効性を証明したとしてアメリカの食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) に乗り込んだが、当時の審査官達は「こんな見たこともない、何でもごちゃ混ぜにした統計解析の成績はとても認められない」と門前払いしてしまった<sup>1)</sup>。しかし、彼は何とか彼の理論の正しさを証明しようと、世界中の研究者を巻き込んだ国際共同研究組織を結成し、データを収集して、大規模な解析を行うことにより、有効性を認めさせようと考えた。彼とオックスフォードの仲間達はコンピュータ検索を含めた情報収集網により、抗血小板療法に関する論文を多数執筆している世界各国の研究者達をリストアップして手紙を送り、国際共同研究の意義を強調し、参加を呼び掛けた。

この国際共同研究に参加を要請された各国の研究者はその意義に共感して参加し、この組織は APT と命名され、第 1 回目の解析結果は 1988 年に BMJ に発表された<sup>2)</sup>。しかし、当時はまだ脳梗塞や心筋梗塞の予防に抗血小板療法の適応があるとの認識はコンセンサスが十分ではなく、この

論文も広く知れ渡るには至らなかった。そこで、APT はより多数の協力者を募り、さらに多数のデータの収集に努め、第 1 回目よりはるかに膨大なデータのメタ解析を行い、1994 年にこの解析結果を 3 部に分けて BMJ に発表した<sup>3)-5)</sup>。データの収集と解析には、エジンバラ大学神経内科の C. Warlow 教授と P. Sandercock 助教授 (現教授) が多大な貢献をしている。

この第 2 回目の APT の論文は世界中に知れ渡ることとなり、抗血小板療法に関する最も引用頻度の高い論文となり、脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈閉塞症を含む、いわゆるアテローム血栓症 (atherothrombosis) における抗血小板療法の有効性は世界共通のコンセンサスとして確立されるに至った。本論文の執筆責任者は、タスマニア大学から Sandercock 教授の主催するエジンバラ大学の臨床試験ユニット (Clinical Trials Unit) に留学していた D. Danbabin 博士であった。

## APT から ATT への発展

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組織への拡大をめざして ATT と改称し、その第 1 回目の共同研究者会議を 1997 年 9 月にオックスフォード大学で開催した。この会議ではこの時点までに得られた抗血小板療法と抗凝固療法の RCT をメタ解析により分析した成績が発表されたが、その第一報として抗血小板療法のメタ解析の成績が今回発表されたわけである<sup>6)</sup>。

今回のデータの収集と解析はオックスフォード大学の臨床試験サービスユニット (Clinical Trials Service Unit) の C. Sudlow 女史が担当し、執筆責任者は C. Baigent 博士であった。全共同研究者名は bmj.com. に掲載されている。本論文の完成は予定より大幅に遅れてしまい、著者もかなり以前から発表予定のアナウンスをしてしまったことからやきもきしていたが、これだけ膨大なデータベースの確認作業と解析作業にはそれだけの時間が必要だったことを理解していただきたい。

第二報としては抗凝固療法のメタ解析の成績を