

Table 1. Health Professional Follow-Up Study における BMI, ウエスト・ヒップ比と脳卒中リスク

	No. of cases	No. of person-years	age adjusted RR*	multivariate** RR	multivariate** RR
BMI* by quintile (kg/m <sup>2</sup> )					
≤23.0	25	28,661	1.0	1.0	1.0
23.1~24.4	15	27,486	0.61(0.32~1.15)**	0.61(0.32~1.16)	0.55(0.29~1.04)
24.5~25.8	25	27,162	1.03(0.59~1.80)	1.00(0.57~1.75)	0.83(0.47~1.46)
25.9~27.6	27	24,468	1.24(0.72~2.14)	1.16(0.67~2.02)	0.91(0.51~1.61)
≥27.7	26	22,987	1.29(0.73~2.27)	1.25(0.72~2.19)	0.87(0.48~1.58)
p, trend			0.09	0.25	0.90
waist/hip ratio by quintile					
≤0.89	13	27,625	1.0	1.0	1.0
0.89~0.91	12	27,966	0.76(0.35~1.68)	0.77(0.35~1.68)	0.79(0.36~1.74)
0.92~0.94	21	24,986	1.33(0.66~2.68)	1.32(0.66~2.66)	1.37(0.68~2.77)
0.95~0.97	28	25,440	1.60(0.82~3.13)	1.54(0.79~3.01)	1.58(0.79~3.14)
≥0.98	44	24,658	2.33(1.25~4.37)	2.33(1.23~4.40)	2.36(1.21~4.64)
p, trend			<0.001	<0.001	<0.001

\* : RR : relative risk, BMI : body mass index

\*\* : multivariate models include age, activity, vitamin E, vitamin C, and carotene

\*\* : multivariate models include age, activity, vitamin E, vitamin C, carotene, BMI, and waist/hip ratio

\*\* : numbers in parentheses, 95% CI

[文献1)より引用]

係を検討した Honolulu Heart Program<sup>4)</sup>の成績によれば、22年間の追跡調査の結果、脳卒中の発症率はBMIの増加とともに増加した(p<0.01)(Fig. 1)。下、中、上3分位のBMIにおける血栓塞栓性脳卒中のリスクは1,000例中おのの28.7, 40.7, 54.3であり、上3分位では下3分位の2倍高かった(Table 2)。年齢および収縮期血圧と血糖を含む残りの交絡因子を調節すると、下3分位の平均BMI(20.3 kg/m<sup>2</sup>)と比較して上3分位の平均BMI(26.6 kg/m<sup>2</sup>)ではリスクは2.1(95%CI: 1.1~4.1)であった。これらの結果から、心血管疾患の一般的なリスクファクターを有さない高齢中年非喫煙男性では、BMIの増加が血栓塞栓性脳卒中のリスク増大に関与していると結論している。

#### 虚血性脳卒中の予防ガイドラインにおける肥満の位置付け●

米国心臓協会(American Heart Association)

の脳卒中評議会(Stroke Council)による虚血性脳卒中の一次予防のためのガイドライン<sup>5)</sup>では、是正できないリスクファクターとして年齢、性別、人種、家族歴があげられ、よく知られた是正しうるリスクファクターとして高血圧、喫煙、糖尿病、無症候性頸動脈狭窄、鎌状赤血球症、高脂血症、心房細動があげられており、よく知られてはいないが、是正しうる可能性のあるリスクファクターとして、肥満は運動不足、過量飲酒、高ホモシステリン血症、薬物中毒、血液凝固異常症、ホルモン補充療法、経口避妊薬、炎症の中で最初にあげられている。このガイドラインでは、肥満は17.9%の頻度で存在し、一般住民におけるリスクは12~20%であり、RRまたはオッズ比は1.75~2.37であり、治療によるリスクの低減効果はまだプロスペクティブなランダム化比較試験により示されていないが、男性では内臓脂肪型肥満、女性では肥満と体重増加が脳卒中の独立したリスクファクターであることが示唆されており、

肥満者の減量は脳卒中につながる合併症の増加を防ぐためにも推奨されるとしている。

肥満が虚血性脳卒中の発症に関与するメカニズム●

肥満は糖尿病、高血圧、高脂血症のリスクファクターと捉えられており、これらを介して動脈硬化を促進することにより虚血性脳卒中を引き起こすと考えられてきた(Table 4)<sup>6)</sup>。

肥満は2型糖尿病においてインスリン抵抗性の増大をもたらす<sup>7)</sup>とともに、血中遊離脂肪酸上昇によりインスリン分泌障害も引き起こす可能性がある<sup>8)</sup>。これらの結果、血糖値が上昇すると糖毒性により膵β細胞のインスリン分泌障害やインスリン抵抗性の増大という悪循環をもたらす。インスリン分泌予備能が保たれている場合には、インスリン抵抗性が代償性の高インスリン血症をもたらす。2型糖尿病のほかに高血圧、高脂血症、動脈硬化症を発症させ、シンドローム X、マルチプルリスクファクター症候群、あるいは死の四重奏と呼ばれる病態をもたらす。

肥満と高血圧のあいだには密接な関係があり、

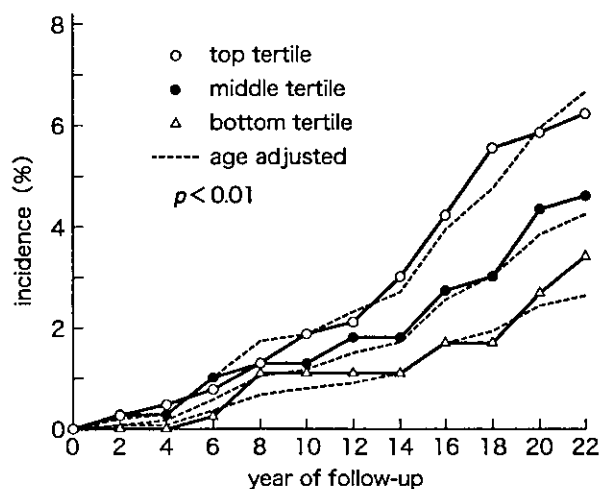


Fig. 1. Honolulu Heart Program における BMI 3 分位の血栓塞栓性脳卒中リスク [文献4) より引用]

とくに内臓脂肪型肥満と高血圧の関係は重要であり、内臓脂肪型肥満の高血圧へのリスク寄与率は2~6割と評価されている<sup>9)</sup>。肥満に合併した高血圧では循環血液量の増加が特徴とされており、循環血液量の増加は心拍出量の増加や左室肥大をきたし、うっ血性心不全や心血管リスクを増大させるとともに、左房拡大により心房細動や脳梗塞の

Table 2. Honolulu Heart Program における 55~68 歳の非喫煙男性の BMI 3 分位による 22 年間の血栓塞栓性脳卒中リスク

tertile of BMI	range in BMI (kg/m <sup>2</sup> )	average age(SD)	incidence rate/1000	
			unadjusted* (No. events/subjects of risk)	adjusted for age*
bottom	15.33~22.31	60.5 (3.6)	28.7 (11/383)	27.2
middle	22.32~24.71	59.5 (3.5)	40.7 (16/393)	42.2
top	24.75~35.96	59.6 (3.6)	54.3 (21/387)	55.4
total	15.33~35.96	59.8 (3.6)	41.3 (48/1163)	

Follow-up began at the time of study enrollment (1965~1968). All men were free of known coronary artery disease, stroke, hypertension, diabetes, and left ventricular hypertrophy at the time of study enrollment. Subjects being treated for hypertension or diabetes were also excluded.

\*: Rate of thromboembolic stroke increased significantly with increasing levels of BMI ( $p < 0.01$ ). [文献4) より引用]

Table 3. Nurses' Health Study における BMI と脳卒中リスク

	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) category								trend test*2 p value
	<21* (reference)	21 ~ <23 RR (95% CI)	23 ~ <25 RR (95% CI)	25 ~ <27 RR (95% CI)	27 ~ <29 RR (95% CI)	29 ~ <32 RR (95% CI)	≥32 RR (95% CI)		
ischemic stroke (n=306) model (alone)*3	40 1.0	51 0.89 (0.59~1.34)	52 0.95 (0.63~1.43)	42 1.02 (0.66~1.57)	38 1.42 (0.91~2.22)	41 1.62 (1.04~2.51)	42 1.82 (1.17~2.84)	<0.001	
with hypertension	1.0	0.86 (0.57~1.30)	0.89 (0.59~1.35)	0.92 (0.59~1.42)	1.22 (0.78~1.92)	1.32 (0.85~2.07)	1.36 (0.86~2.15)	<0.02	
with hypertension, diabetes mellitus, and high cholesterol	1.0	0.85 (0.56~1.28)	0.88 (0.58~1.33)	0.88 (0.57~1.36)	1.12 (0.71~1.83)	1.17 (0.74~1.83)	1.09 (0.69~1.73)	<0.20	
hemorrhagic stroke** (n=166)	35	43	31	20	12	14	11		
model (alone)	1.0	0.85 (0.54~1.33)	0.68 (0.42~1.10)	0.60 (0.34~1.04)	0.56 (0.29~1.10)	0.70 (0.38~1.33)	0.62 (0.31~1.23)	<0.08	
with hypertension	1.0	0.83 (0.53~1.30)	0.64 (0.39~1.04)	0.54 (0.31~0.93)	0.48 (0.25~0.93)	0.57 (0.30~1.07)	0.43 (0.21~1.87)	<0.004	
with hypertension, diabetes mellitus, and high cholesterol	1.0	0.83 (0.53~1.30)	0.64 (0.39~1.04)	0.54 (0.31~0.94)	0.47 (0.24~0.93)	0.56 (0.29~1.06)	0.41 (0.20~0.84)	<0.004	
total stroke*5 (n=578)	93	115	100	80	63	61	66		
model (alone)	1.0	0.86 (0.65~1.14)	0.80 (0.61~1.07)	0.86 (0.64~1.16)	1.06 (0.76~1.46)	1.08 (0.78~1.50)	1.28 (0.93~1.77)	<0.03	
with hypertension	1.0	0.84 (0.64~1.10)	0.76 (0.56~0.99)	0.76 (0.56~1.03)	0.87 (0.63~1.21)	0.84 (0.60~1.18)	0.88 (0.63~1.23)	<0.70	
with hypertension, diabetes mellitus, and high cholesterol	1.0	0.83 (0.63~1.09)	0.74 (0.56~0.98)	0.73 (0.54~0.99)	0.81 (0.59~1.13)	0.76 (0.54~1.06)	0.74 (0.52~1.03)	<0.12	

\* : Reference category is body mass index of less than 21 kg/m<sup>2</sup>.

\*2 : Mantel-extension trend test p value.

\*3 : Multivariate model adjusted for age (5-year categories), smoking (never, former, current : 1~14, 15~24, ≥25 cigarettes/day), oral contraceptive use (never, former, current) menopausal status (premenopausal, postmenopausal), hormone replacement therapy (never, former, current), time period, aspirin use (<1, 1~6, ≥7 tablets/week), physical activity (<1, 1, 2, 3, ≥4 vigorous episodes/week), antioxidant score (quintiles, diet and supplements), and alcohol use (0, <1.5, 1.5~4.9, 5.0~14.9, ≥15 g/day).

\*4 : Hemorrhagic stroke includes both subarachnoid and intraparenchymal hemorrhages.

\*5 : Total stroke includes strokes of unknown subtype, in addition to ischemic and hemorrhagic strokes.

[文献2) より引用]

Table 4. BMIと生活習慣病

罹患率(%)		BMI区分	~15.9	16~17.9	18~19.9	20~23.9	24~25.9	26~27.9	28~29.9	30~	総計
高血圧	男性	78,855	13.2	17.7	17.9	22.6	30.6	35.6	42.2	46.9	26.6
	女性	71,431	17.8	10.0	10.4	19.1	32.0	40.7	47.2	50.4	22.6
高コレステロール血症	男性	76,076	10.7	11.3	14.5	23.6	29.4	32.0	36.3	36.8	25.6
	女性	69,702	31.4	21.7	23.3	32.1	40.0	42.4	44.3	42.4	33.0
低 HDL-C	男性	76,066	1.8	3.6	4.2	9.3	15.7	19.7	24.1	28.1	12.3
	女性	69,699	0.4	0.8	1.5	3.4	6.3	8.3	9.3	10.1	4.2
高中性脂肪血症	男性	74,639	6.3	10.6	13.2	28.2	42.7	50.2	55.9	60.3	34.1
	女性	67,417	5.9	5.0	8.7	18.9	31.8	36.9	41.3	44.2	21.3
高血糖	男性	43,555	6.0	8.1	6.7	8.1	8.5	11.3	15.0	15.4	8.9
	女性	25,101	8.2	3.6	3.3	4.7	8.6	11.8	16.4	19.4	6.0

[文献6]より引用

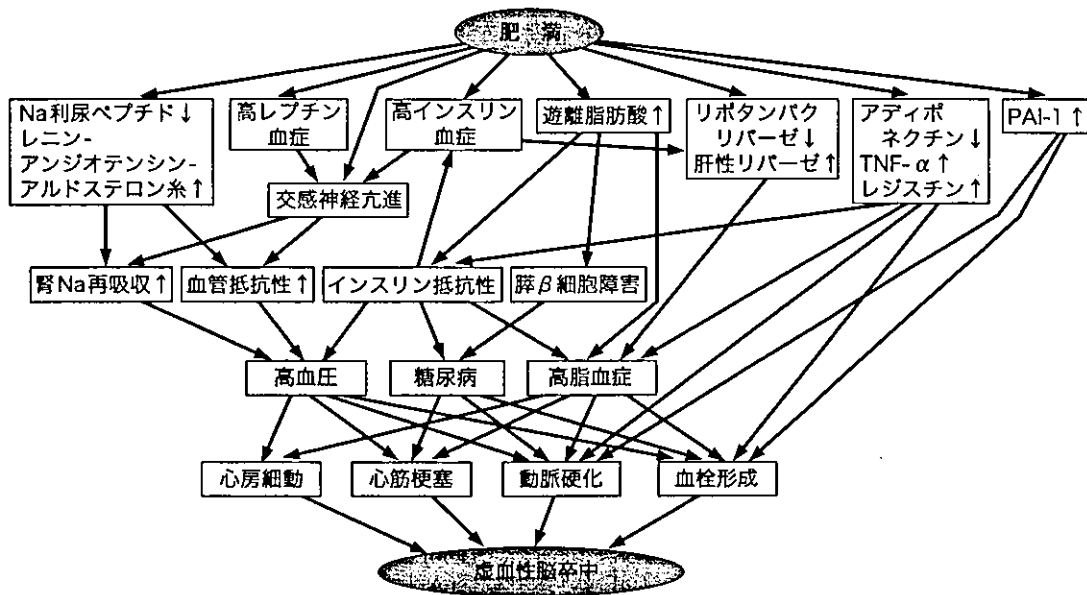


Fig. 2. 肥満による虚血性脳卒中の発症メカニズム

リスクを高める<sup>10)</sup>。循環血液量増加の主因は腎でのNa再吸収の促進であり、この食塩感受性の低下が肥満高血圧の発症メカニズムと考えられている<sup>11)</sup>。また、肥満高血圧では末梢血管抵抗の異常も発症メカニズムに関与していると考えられている。この食塩感受性と末梢血管抵抗の異常には神経生物学、内分泌、遺伝、代謝などの多くの共通したメカニズムが関与し、最終的に高血圧にいたると考えられている<sup>12)</sup>。

脂質代謝異常の頻度と肥満度のあいだには直線

的な相関関係があり、Framingham StudyではBMIが10増加するとHDLコレステロール(HDL-C)が3.2(女性)~10(若年男性)減少すると報告されている<sup>13)</sup>。本邦では、横断的研究ではあるが、厚生労働省と日本肥満学会の「日本人のBMIに関する研究」によれば、生活習慣病の発症頻度はBMI 22 kg/m<sup>2</sup>前後でもっとも低く、高中性脂肪血症と低HDL-C血症はBMIが25 kg/m<sup>2</sup>、高コレステロール血症はBMIが29 kg/m<sup>2</sup>になると、BMI 22 kg/m<sup>2</sup>と比較してそれらの発症

頻度が約2倍に増加すると報告されている (Table 4)<sup>6)</sup>。このように、肥満は脂質代謝異常の中でも高コレステロール血症より低HDL-C血症や高中性脂肪血症と強い相関があるといえる。肥満、とくに内臓脂肪型肥満による脂質代謝異常の機序としては、肥満に伴って増加した遊離脂肪酸が門脈から肝臓に流入し、VLDL コレステロールやアポBタンパクの合成亢進が起こる一方、肥満に伴って増加した脂肪細胞がアディポサイトカインを分泌し、アディポネクチンの産生を抑制し、リポタンパクリパーゼ活性を低下させ、VLDL コレステロールを増加させ、コレステロールエステル活性を亢進させてHDL-Cの低下をもたらすと考えられる<sup>14)</sup>。

内臓脂肪型肥満は、上述したような虚血性脳卒中の各種リスクファクターの基盤となるのみならず、直接的な動脈硬化促進作用もあることが明らかにされつつある。脂肪細胞はレプチン、TNF- $\alpha$ 、PAI-1、アディポネクチンなどの多くの生理活性物質を産生し、これらはアディポサイトカインと総称される。これらのアディポサイトカインは直接的に動脈硬化、血栓形成、炎症反応に関与することから、リスクファクターとしての「肥満」から疾病としての「肥満症」という概念を区別することが臨床的に重要であると認識されるようになった<sup>15,16)</sup>。

以上、肥満による虚血性脳卒中の発症メカニズムを Fig. 2 にまとめた。

#### 文 献●

1) Walker SP et al : Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* **144** : 1143, 1997

2) Rexrode KM et al : A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* **277** : 1539, 1997

3) Tanizaki Y et al : Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population : the Hisayama Study. *Stroke* **31** : 2626, 2000

4) Abbott RD et al : Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age : the Honolulu Heart Program. *Stroke* **25** : 2370, 1994

5) Goldstein LB et al : Primary prevention of ischemic stroke : a statement of Healthcare Professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* **103** : 163, 2001

6) 吉池信男ほか : Body mass indexに基づく肥満の程度と糖尿病、高血圧、高脂血症の危険因子との関連 : 多施設共同研究による疫学的検討. *肥満研究* **6** : 4, 2000

7) 細川雅也, 清野 裕 : 肥満と糖代謝. *成人病と生活習慣病* **32** : 1273, 2002

8) Elks ML : Chronic perfusion of rat islets with palmitate suppresses glucose-stimulated insulin release. *Endocrinology* **133** : 208, 1993

9) Reden J : Hypertension in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **11** : 344, 2001

10) Zhang R, Reisin E : Obesity-hypertension : the effects on cardiovascular and renal system. *Am J Hypertens* **13** : 1308, 2000

11) 藤澤智巳, 荻原俊男 : 肥満と高血圧. *成人病と生活習慣病* **32** : 1277, 2002

12) Rocchini AP et al : Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **10** : 287, 2000

13) Anderson KM et al : Longitudinal and secular trends in lipoprotein cholesterol measurements in a general population sample : the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis* **68** : 59, 1987

14) 藤本昌紀ほか : 脂質代謝異常と肥満症. *成人病と生活習慣病* **32** : 1281, 2002

15) 宮崎 滋, 佐藤桂子 : 肥満の判定と肥満症の診断基準. *成人病と生活習慣病* **32** : 1261, 2002

16) 松澤佑次 : マルチプルリスクファクター症候群と動脈硬化. *Mol Med* **38** : 1038, 2001

◆トピックス◆

# Antithrombotic Trialists' Collaboration の meta-analysis

内山 真一郎\*

Meta-analysis of Antithrombotic Trialists' Collaboration

Shinichiro UCHYAMA

Key words : meta-analysis, antiplatelet therapy, antithrombotic trialists, aspirin

## 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が無作為化比較試験 (RCT) を meta-analysis 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ようになったことか

ら Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) と改称し、第1回目の共同研究者会議を1997年9月Oxford大学で開催したが、その時点までに収集した抗血小板療法の RCT を meta-analysis により解析した最終結果が最近発表された<sup>1)</sup>。

今回の meta-analysis では血管イベント発症率が年間3%以上の閉塞性血管障害患者におけ

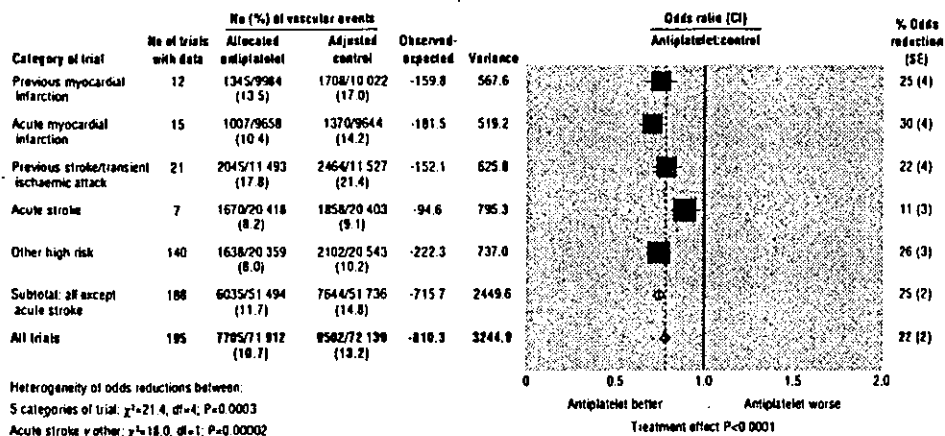


図1 5つの主要な高リスクカテゴリーにおける血管イベント (心筋梗塞, 脳卒中, 血管死) に及ぼす抗血小板療法の相対効果 (文献1より引用)。各試験グループの対照群に対する治療群のイベントのオッズ比 (黒い正方形) とその99%信頼区間 (水平線) で示す。

\* 東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科 [〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1]  
 Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University School of Medicine  
 [8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan]  
 Tel: 03-3353-8111 Fax: 03-5269-7324 e-mail: suchiyam@nij.twmu.ac.jp

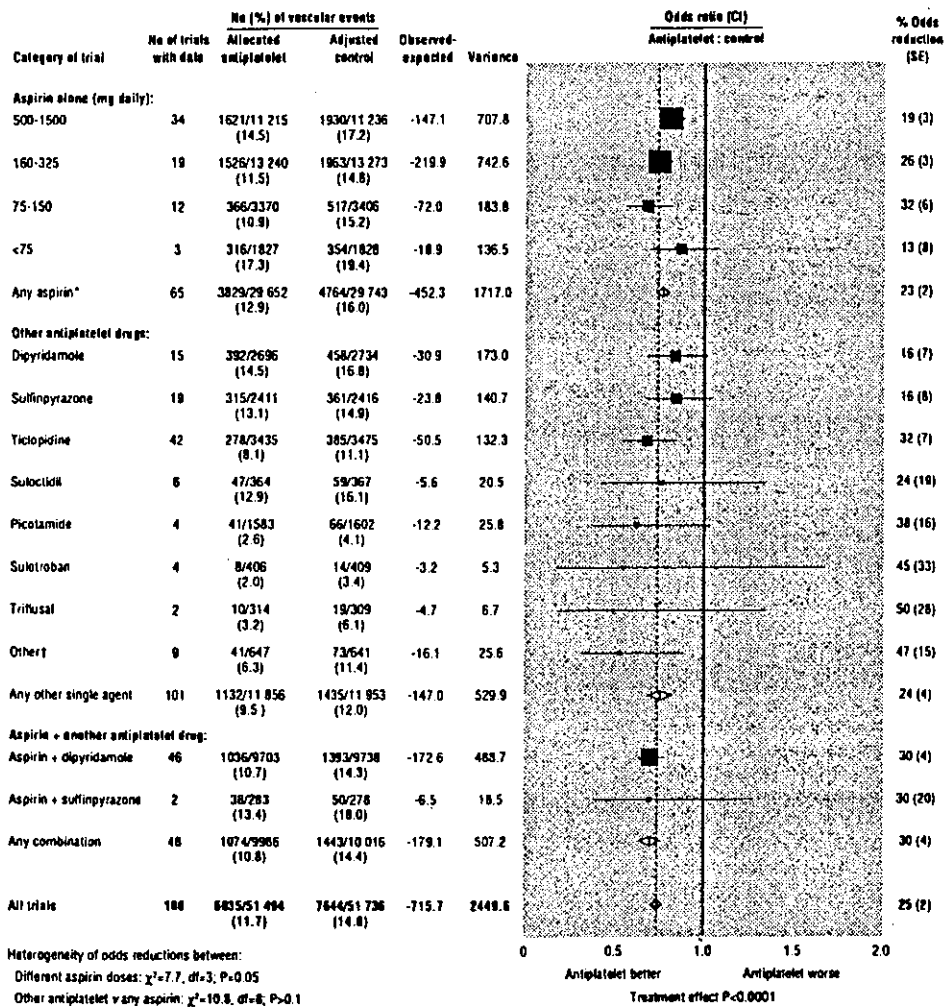


図 2 高リスク患者における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の間接比較 (文献1より引用)。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。

\*いくつかの試験は一つ以上の比較に貢献している。

†インドプフェン、フルルピプロフェン、GR 32191 B、ダゾキシベン、トラピジールを含む。各試験群の対照群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比 (黒い正方形) と 99%信頼区間 (水平線) を示す。それぞれの主な比較と全ての試験の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。

る 287 件の RCT で無作為化された約 20 万症例が解析対象となった。著者は 1988 年から共同研究者として参加しており、今回の解析には日本で行われた 6 件の RCT で無作為化された 1458 例が含まれているが、これらの RCT はいずれも脳血管障害を対象としており、虚血性心疾患、末梢動脈疾患、深部静脈血栓症・肺塞栓症の領域の RCT は 1 件もなかった。

今回の ATT では前回の APT<sup>3)</sup> でほとんど情報のなかった脳梗塞急性期患者について大量

の情報が得られことと、75 mg 未満のアスピリン、クロピドグレルとアスピリンの比較、アスピリン単独療法とアスピリン・ジピリダモール併用療法およびアスピリン・糖蛋白 IIb/IIIa 阻害薬併用療法の比較が新たなサブ解析として行われた。

重篤な血管イベント (非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中, 血管死) は対照群 13.2% に対し抗血小板療法群 10.7% であり, 抗血小板療法によりきわめて有意に相対リスクが約 30%

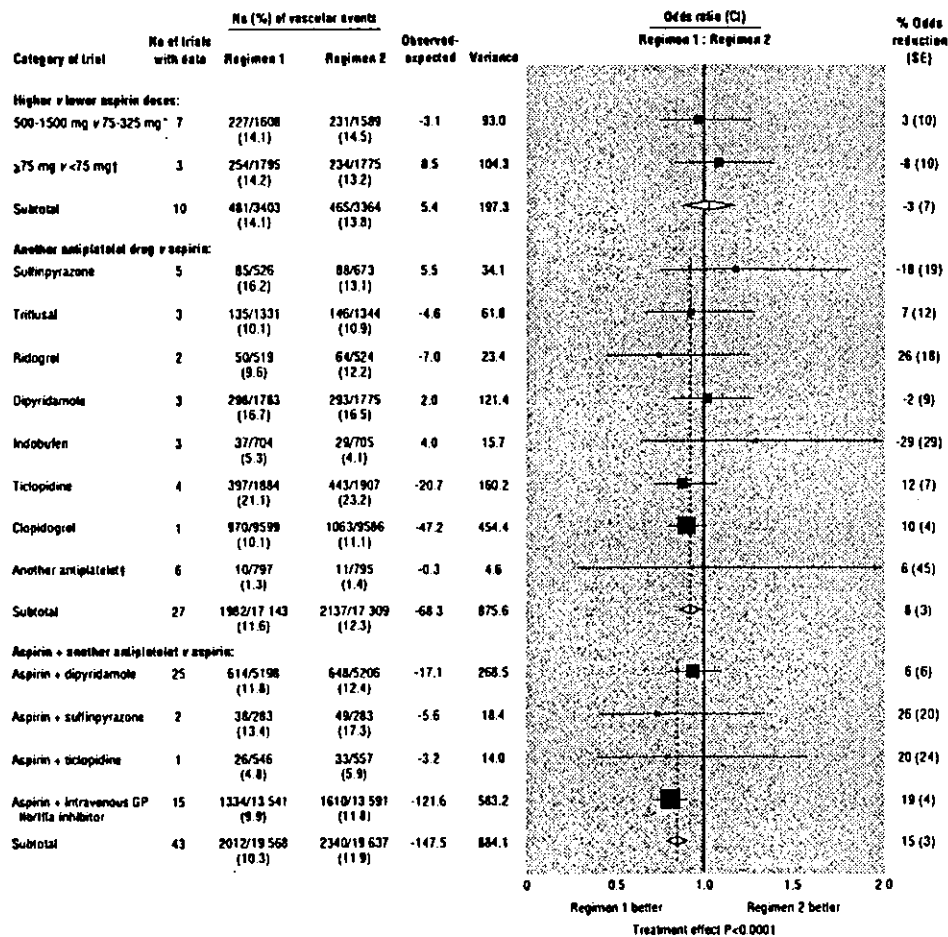


図3 高リスク患者における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の相対効果の直接比較 (文献1より引用)。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。

\* 1,500 mg/日と350 mg/日を比較した1試験とジピリダモールも投与された患者で1,000 mg/日と300 mg/日を比較した1試験 (急性期脳卒中中の試験は除外) を含む。いくつかの試験は1つ以上の比較に貢献している。

† 75~325 mg/日と75 mg未満のアスピリンを比較した2試験と、500~1,500 mg/日と75 mg未満のアスピリンを比較した1試験を含む。

‡ シロスタゾール, スロトロバン, トラビジール, E 5510, エピチヒバドを含む。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。

減少した (図1)<sup>1)</sup>。高リスク患者を5つの主要なカテゴリーに分類すると、重篤な血管イベントの減少はいずれのカテゴリーにおいてもきわめて有意であった (図1)<sup>1)</sup>。不安定狭心症、冠血管形成術、安定狭心症患者では個別にも有意な効果が認められた。心房細動、心臓弁膜症、人工弁置換を含む塞栓症高リスク患者では

重篤な血管イベントがきわめて有意に26%減少した。間欠性跛行患者、末梢グラフト施行患者、末梢血管形成術施行患者では同じような効果が認められた。肺塞栓症の相対リスクも有意に25%減少した。

出血性脳卒中の相対増加率は22%であったが、虚血性脳卒中の相対減少率は30%であり、



いずれのカテゴリーにおいても脳卒中全体のリスクは有意に減少した。抗血小板療法による頭蓋外大出血の相対リスクの増加は約1.5倍であったが、これは血管イベントの相対リスクの減少をはるかに下回っていた。

抗血小板薬別の解析では、アスピリンが23%、チクロピジンが32%、アスピリンとジピリダモールの併用が30%の有意な血管イベント低減効果を認めた(図2)<sup>1)</sup>。アスピリンの至適用量に関しては、前回のAPTでは500~1,500 mgの高用量、160~325 mgの中等量、75~150 mgの低用量の血管イベント低減効果に有意差はなく、消化器症状は高用量で中および低用量より多かったことから、著者を含むAPTの共同研究者間の統一見解として75~325 mgを推奨してきたが、今回のATTでは75 mgの超低用量も含めて解析が行われた結果、血管イベントの相対減少率は500~1,500 mgで19%、160~325 mgで26%、75~150 mgで32%であったのに対し、75 mg未満の相対減少率13%で有意ではなかったことから(P=0.05)、新たな見解として血管イベントの長期予防には75~150 mgを推奨することとなった(図2)<sup>1)</sup>。

異なる抗血小板薬を直接比較したRCTのmeta-analysisではアスピリンと他の抗血小板薬に有意差はなかった(図3)<sup>1)</sup>。血管イベント低減効果はチクロピジンがアスピリンを12%、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、これらの差は有意ではなかった。

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のmeta-analysisではアスピリンとジピリダモールの併用療法とアスピリンの単独療法には有意差がなかった(図3)<sup>1)</sup>。European Stroke Prevention Study (ESPS) 2ではアスピリンとジピリダモールの相加的な脳梗塞再発予防効果が示されたが、ESPS-1を含む今回のmeta-analysisでは併用療法の優位性は示されなかった。

チクロピジンとアスピリンの併用療法は冠動脈ステント施行患者でアスピリン単独療法より血管イベントを21%減少させ、最近急性冠動脈閉塞の高リスク患者でクロピドグレルとアスピリンの併用効果が示されたが、これらの結果は1997年9月以後に報告されたため含まれていない(図3)<sup>1)</sup>。経静脈的なGPIIb/IIIa阻害薬とアスピリンの併用はアスピリン単独より血管イベントを有意に19%減少させたが、頭蓋外大出血も増加したことが今後の課題である(図3)<sup>1)</sup>。

## 文 献

- 1) 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: 71-96, 2002.
- 2) 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.

## 虚血性脳血管障害の血小板活性化と抗血小板療法

内山 真一郎, 中村 智実, 山崎 昌子  
堤 由紀子, 岩田 誠

### Platelet Activation and Antiplatelet Therapy in Ischemic Cerebrovascular Disease

Shinichiro UCHIYAMA, Tomomi NAKAMURA, Masako YAMAZAKI,  
Yukiko TSUTSUMI and Makoto IWATA

**Key words:** 脳梗塞, 一過性脳虚血発作, 血小板活性化, 抗血小板療法, ずり応力

#### 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。血小板は動脈血栓の形成に主要な役割を果たしている。アテローム血栓性脳梗塞や一過性脳虚血発作 (TIA) は頭蓋内外の主幹動脈に形成される血小板主体の血栓に起因する血小板依存性疾患病態である。実際、これらの患者では各種血小板機能検査で高率に血小板活性化所見が認められる。Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)<sup>1)2)</sup>による最近のメタアナリシスによれば、抗血小板療法は閉塞性血管障害の高リスク患者において血管イベントをきわめて有意に減少させる効果のあることが確認されている<sup>3)</sup>。しかしながら、これまでの抗血小板療法による血管イベント減少率は十分とはいえなかった。そこで、異なった作用機序を有する抗血小板薬の併用療法や、単独で強力な抗血小板作用を有する薬剤が試みられるようになった。

本稿では、虚血性脳血管障害における血小板活性化と抗血小板療法の効果に関してわれわれ

がこれまでに検討した血小板機能検査成績を紹介するとともに、抗血小板療法の大規模臨床試験やメタアナリシスのエビデンスを述べてみたい。

#### I. 虚血性脳血管障害における血小板活性化

##### 1. 血小板放出反応

血小板特異蛋白である $\beta$ -トロンボグロブリン ( $\beta$ TG) と血小板第4因子 (PF4) の血中濃度は急性期のアテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症で増加していたが、ラクナ梗塞では増加していなかった (表1)<sup>4)</sup>。これらの結果はアテローム血栓性脳梗塞では動脈内での、また心原性脳塞栓症では心臓内での $\alpha$ 顆粒放出反応が亢進しており、血小板依存性の低い小血管病であるラクナ梗塞では亢進しにくい、末梢循環血中には反映されにくいことを示唆している。

##### 2. 血小板寿命と血小板融解

インジウム-111-トロポロン標識血小板を用

東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 [〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1]

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University School of Medicine [8-1 Kawada, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan]

Tel: 03-3353-8111 Fax: 03-5269-7324 e-mail: suchiyam@nij.twmu.ac.jp

表 1 発症後7日以内の脳梗塞患者における血小板凝集能と血小板放出反応の病型別解析結果

Clinical Category	PA Score		RR Score	
	N	Mean±SD	N	Mean±SD
Atherothrombotic	29	6.7±2.8	23	246.1±161.9**
Cardioembolic	28	6.5±3.4	20	195.9±129.9*
Lacunar	48	7.9±3.0	38	98.2±95.4
Control	25	7.2±2.1	25	48.6±51.1

PA score, platelet aggregation score (3 to 15); RR score, release reaction score ( $\beta$ -TG+PF4×2)

\*p<0.05, \*\*p<0.01.

血小板凝集能は不可逆凝集を生じるADP, アラキドン酸, 血小板活性化因子の濃度により3段階評価した合計点を血小板凝集 (PA) スコアとした。血小板放出反応は $\beta$ トロンボグロブリン ( $\beta$ TG)+血小板第4因子 (PF4)×2を放出反応 (RR) スコアとした。

PLATELET SURVIVAL (DAYS)

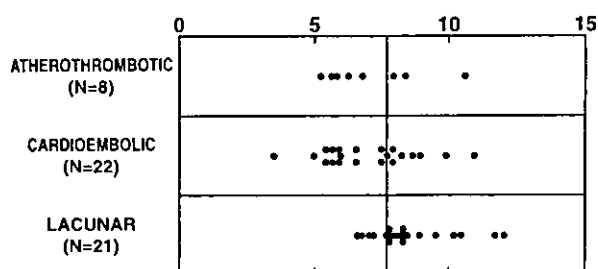


図 1 脳梗塞の各病型における血小板寿命。縦線は非喫煙健常成人男性の平均値-2SDを示す。アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症では著明な短縮例を高率に認めたが、ラクナ梗塞では一部の症例に軽度の短縮を認めるのみであった。

PERCENT PLATELET LYSIS

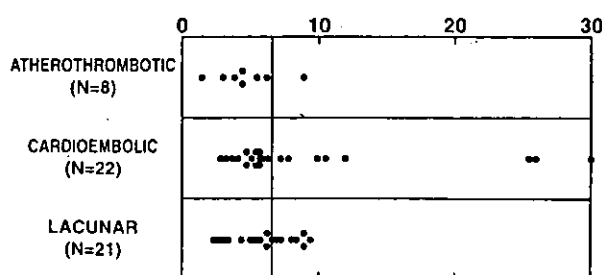


図 2 脳梗塞の各病型における血小板融解率。縦線は非喫煙健常成人男性の平均値+2SDを示す。10%以上の著明な短縮例は心原性脳塞栓症にのみ認められた。

いて測定した血小板寿命時間はアテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症では著明な短縮が高率に認められ、それぞれ動脈腔内や心腔内での血栓形成による血小板消費が示唆されたが、ラクナ梗塞では一部の症例にわずかな短縮を認めるのみであった (図1)<sup>4)</sup>。全血中のインジウムの全放射活性に対する血漿遊離インジウムの放射活性の比率により同時に測定した血小板融解率が10%以上の著明な増加を示したのは、いずれも心原性脳塞栓症患者であり、心腔内での活発な血小板破壊が示唆された (図2)<sup>4)</sup>。

3. ずり応力惹起血小板凝集

ずり応力惹起血小板凝集 (SIPA) は動脈の分岐部, 狭窄部, 血管攣縮部の血栓形成に重要

な役割を果たしている<sup>5)</sup>。回転式円錐平板型装置を用いて測定した108 dyne/cm<sup>2</sup>の高ずり応力によるSIPAはアテローム血栓性脳梗塞とTIAで亢進していたが、心原性脳塞栓症やラクナでは亢進していなかった (表2)<sup>6)7)</sup>。SIPAの強さは、SDSアガロース電気泳動により分析し、デンシトメトリーにより半定量した von Willebrand 因子 (vWF) の高重合マルチマーの量と有意な正相関を示した (図3)<sup>7)</sup>。SIPAの分子機構に関しては、高ずり応力ではvWF、特にその高重合マルチマーが糖蛋白 (GP) Ib/IX と GPIIb/IIIa とともに必須の要素であり、vWFの主な産生源は血管内皮であることが知られている。したがって、これらの結果は、傷害または刺激された内皮から放出さ

表2 虚血性脳血管障害患者におけるずり応力惹起血小板凝集 (SIPA) の病型別解析結果

Subgroup	N	Mean ± SD (%)
Atherothrombotic stroke	21	57.9 ± 10.4
Cardioembolic stroke	11	48.3 ± 11.8
Lacunar stroke	31	49.2 ± 8.1
Transient ischemic attack	12	57.5 ± 8.6
Patient control	12	46.3 ± 10.3
Normal control	14	44.9 ± 2.7

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

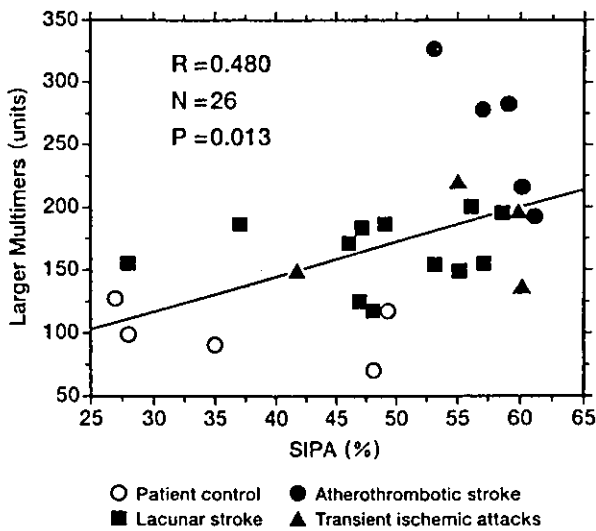


図3 高重合の von Willebrand 因子 (larger vWF multimer) とずり応力惹起血小板凝集 (SIPA) の強さとの相関。アガロースゲル電気泳動により解析し、デンシトメトリーにより半定量した larger vWF multimer 量と SIPA の最大凝集率は有意な正相関を示した。特に、アテローム血栓性脳梗塞と一過性脳虚血発作では larger vWF multimer 量が多く、かつ SIPA が亢進している症例が多かった。

れる高重合の vWF マルチマーが増加することにより SIPA が亢進した可能性を示唆している。

最近、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) では、この vWF マルチマーの切断酵素に対する抗体が産生されてしまい、SIPA が異常に亢進することが病態に関与していることがあきらかにされた<sup>8)</sup>。また、この切断酵素の遺伝子多型が脳梗塞の危険因子となっている可能性も報告されるようになった<sup>9)</sup>。したがって、虚血性

脳血管障害患者における SIPA の亢進と vWF マルチマーの増加に関しては今後このような観点からも検討が必要のように思われる。

#### 4. 血小板フィブリノーゲン結合と血小板 P セレクチン発現

接着分子の血小板への結合や血小板膜上の発現を測定する方法は従来の血小板凝集能の測定よりも活性化血小板の検出に感度と特異度が優れている<sup>10)</sup>。われわれはフローサイトメトリー (FC) により血小板フィブリノーゲン (Fbg) 結合率 (Fbg が結合した血小板の百分率) と血小板 P セレクチン (PS) 発現率 (PS が発現した血小板の百分率) を測定した。血小板への Fbg の結合は血小板放出反応よりも刺激による活性化閾値が低く、初期段階の血小板活性化反応であり、PS は脱顆粒を生じた血小板にのみ発現することから、後期の血小板活性化を反映していると考えられる。

アテローム血栓性脳梗塞では血小板 Fbg 結合率と PS 発現率の両者が増加していた (図4)<sup>11)</sup>。ラクナ梗塞でも両者が増加していたが、PS 発現率はアテローム血栓性脳梗塞や心原性脳塞栓症よりも有意に低かった (図4)<sup>11)</sup>。これらの結果は、アテローム血栓性脳梗塞ではラクナ梗塞より強い血小板活性化が生じていることを示唆している。また、血小板の Fbg 結合率と PS 発現率の測定は  $\beta$ TG や PF 4 の測定よりもラクナ梗塞での弱い血小板活性化の検出感度に優れていることも示している。心原性脳塞栓症では PS 発現率が増加していたが、Fbg 結合率は増加していなかった (図4)<sup>11)</sup>。この

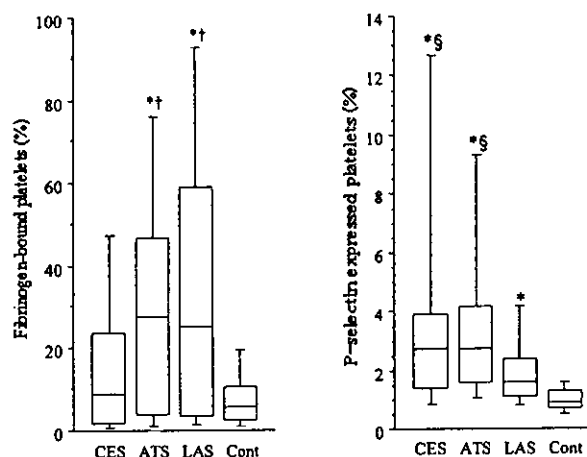


図4 脳梗塞患者におけるフローサイトメトリーによる血小板のフィブリノゲン結合率とPセレクトリン発現率の病型別解析結果。血小板フィブリノゲン結合率(フィブリノゲンが結合した血小板の比率)は対照群(\*)や心原性脳塞栓症(CES)(§)と比べてアテローム血栓性脳梗塞(ATS)とラクナ梗塞(LAS)で増加していた( $P < 0.05$ )。Pセレクトリン発現率(Pセレクトリンが発現した血小板の比率)はいずれの病型でも対照群と比べて増加していた(\*)が、ATSとCESではLASと比べても高率であった (§)

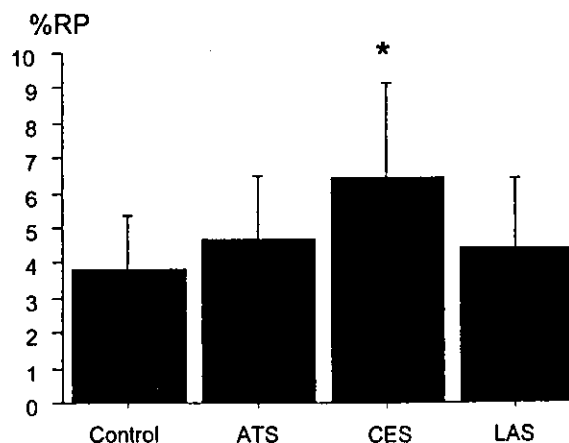


図5 脳梗塞の各病型における網状血小板比率(%RP)。%RPは対照群と比べて心原性脳塞栓症(CES)で増加していた(\* $P < 0.05$ )が、アテローム血栓性脳梗塞(ATS)とラクナ梗塞(LAS)では対照群と有意差がなかった。

脳梗塞やラクナ梗塞と比べても有意に高値であった(図5)<sup>15)</sup>。これらの結果は、血小板消費の結果としての血小板回転の亢進が心原性脳塞栓症で他の病型よりも高度であることを示唆している。

心原性脳塞栓症における両者の解離は、いわゆる「脱顆粒後の疲弊した血小板(empty exhausted platelets)」の増加により説明可能かもしれない<sup>4)</sup>。

## 5. 網状血小板

循環血液中の血小板は通常核がないのでRNAは存在しない。しかしながら、骨髄から産生されたばかりの非常に若い血小板はRNAが残存しており、これらの血小板は「網状血小板」と呼ばれている<sup>12)</sup>。最近、チアゾールオレンジなどの蛍光色素が血小板に残存するRNAを染色できることがわかった<sup>13)</sup>。われわれはFCによりチアゾールオレンジを用い、血小板回転の指標として網状血小板比率(%RT)を測定した<sup>14)</sup>。

%RTは心原性脳塞栓症で増加していたが、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞では増加していなかった(図5)<sup>15)</sup>。さらに、心原性脳塞栓症では対照群のみならずアテローム血栓性

## II. 抗血小板療法による血小板活性化の制御

### 1. アスピリン

著者も共同研究者の一人であるATTのメタアナリシスによれば、抗血小板療法は閉塞性血管障害の高リスク患者において血管イベント、すなわち脳卒中、心筋梗塞、血管死を有意に減少させる効果がある<sup>1)~3)</sup>。血管イベントの低減率はアスピリンで23%、チクロピジンで32%、アスピリンとジピリダモールの併用で30%であった<sup>1)~3)</sup>。

アスピリンの用量別解析では、アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ現象がみられ、もっとも高い効果を示したのは75~150 mgの低用量であり、75 mg未満の超低用量の効果は有意ではなかった<sup>1)~3)</sup>。したがって、脳梗塞の再発予防には75~150 mgの低用量が推奨されることとなった。

われわれの検討によれば、40 mgというきわ

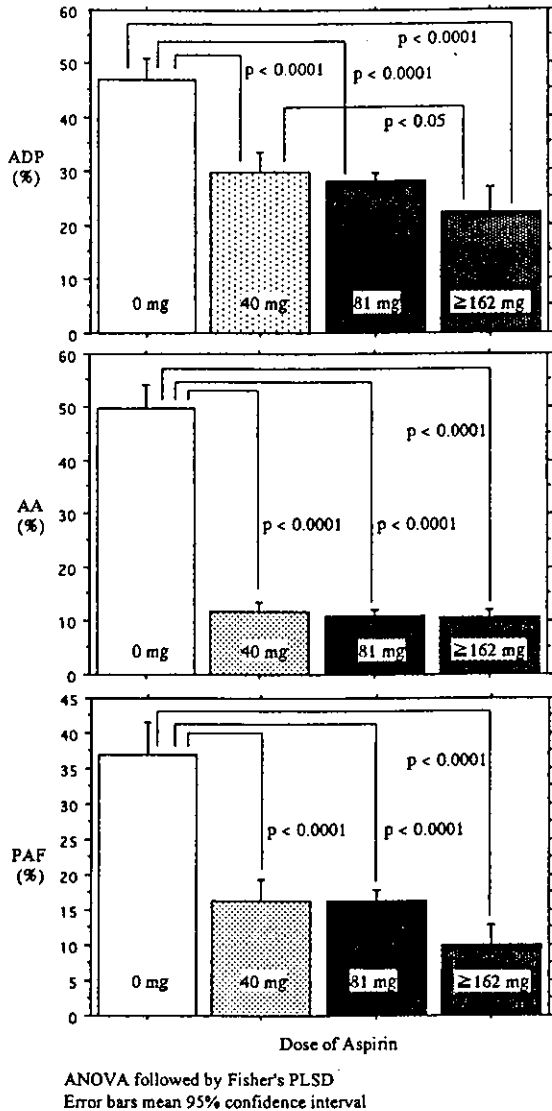
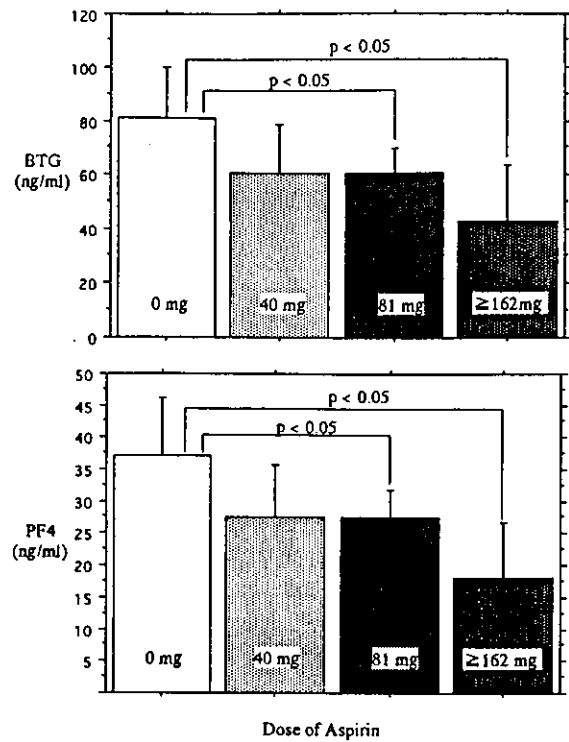


図6 アスピリンの血小板凝集能に及ぼす用量別効果。アラキドン酸 (AA) 惹起血小板凝集は40mg/日の経口投与でもほぼ完全に阻害されたが、ADP 惹起血小板凝集と血小板活性化因子 (PAF) 惹起血小板凝集の抑制は用量依存性であった。

めて少量のアスピリンでもトロンボキサン A2 (TXA2) に依存するアラキドン酸惹起血小板凝集はほぼ完全に阻害された (図6)<sup>16)</sup>。これに対して、TXA2 に部分的にしか依存しないか、まったく依存しないADPや血小板活性化因子 (PAF) により惹起される血小板凝集は用量依存性に抑制された (図6)<sup>16)</sup>。

血中のβTGとPF4は40mg投与群と抗血小板薬非服用群で有意差はなかった (図7)<sup>16)</sup>。81mg投与群では非服用群より有意に低



ANOVA followed by Fisher's PLSD  
Error bars mean 95% confidence interval

図7 血小板放出反応に及ぼすアスピリンの用量別効果。血中のβトロンボグロブリン (BTG) と血小板第4因子は40mg/日の投与群では抗血小板薬無投与群と有意差がなく、81mg/日投与群ではアスピリンを投与されていた455例中301例がこの投与量であり、症例数が多かったため対照群と比べて有意に低値であったが、平均値は40mg/日とほとんど同じであり、あきらかに低値を示したのは162mg/日以上投与群のみであった。

値であったが、平均値は40mg群とほぼ同様であった (図7)<sup>16)</sup>。結局、これらの血小板特異蛋白があきらかに減少したのは160mg以上の群のみであった (図7)<sup>16)</sup>。

さらにわれわれはプロスタグランジン合成に及ぼすアスピリンの効果を検討した。81mgではTXA2の安定代謝産物である11-dehydro-TXB2のみならず、プロスタサイクリン (PGI2) の安定代謝産物である2,3-dinor-6-keto-prostaglandin (PG) F1αも減少してしまい、40mgでは2,3-dinor-6-keto-PGF1αも11-dehydro-TXB2も有意には減少しなかった (表3)<sup>16)</sup>。

表 3 尿中プロスタグランジン代謝物に及ぼすアスピリンの効果

Dose (mg)	N	Eicosanoids	Before (pg/ml/cr.)	After (pg/ml/cr.)
40	7	11-dehydro-TXB 2	969±687	350±212
		2,3-dinor-6 keto-PGF 1 $\alpha$	194±92	176±60
81	9	11-dehydro-TXB 2	997±543	373±514*
		2,3-dinor-6 keto-PGF 1 $\alpha$	420±200	177±95**

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.001

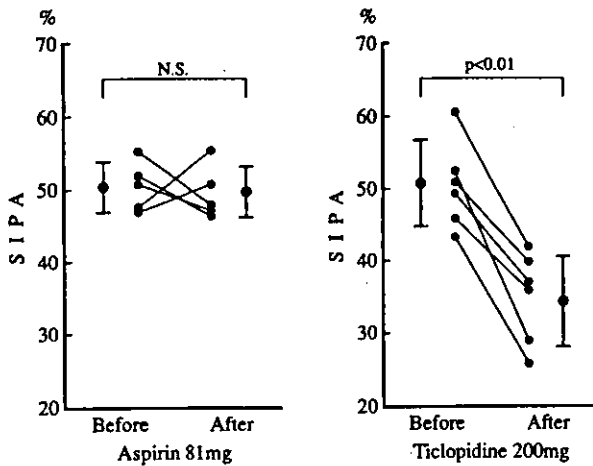


図 8 脳虚血患者におけるずり応力惹起血小板凝集 (SIPA) に及ぼすアスピリンとチクロピジンの効果。SIPA はアスピリンの経口投与によっては抑制されなかったが、チクロピジンの経口投与により例外なく著明に抑制された。

また、最近アスピリンの多面的効果 (pleiotropic effect) が注目されている<sup>17)18)</sup>。アスピリンはアセチルサリチル酸であり、アセチル基とサリチル酸基から構成されている。アセチル基のシクロオキシゲナーゼ (COX-1) 阻害による血小板凝集抑制作用はよく知られているが、サリチル酸基の抗炎症、抗増殖、抗酸化作用や一酸化窒素 (NO) 合成促進作用によりアスピリンは心筋保護、平滑筋増殖抑制、血管新生抑制や血管弾性改善などの多面的な効果を発揮することが知られるようになった。本邦でも Shimpo ら<sup>19)</sup> はアスピリンによる血管平滑筋の NO 合成促進作用を報告している。

上述したような複数の要因が関与して血管イベントに及ぼすアスピリンの J カープ効果をもたらしているように思われる。

## 2. チエノピリジン

ATT のメタアナリシスによれば、アスピリンと他の抗血小板薬の直接比較では、チクロピジンとクロピドグレルの血管イベント低減効果はアスピリンよりも各々12%と10%上回っているが、統計学的には有意ではなかった<sup>1)~3)</sup>。しかしながら、チクロピジンとクロピドグレルを同じチエノピリジンとして一括して解析したメタアナリシスによれば、アスピリンとの差は有意となることが示されている<sup>20)</sup>。

われわれの脳血管障害患者における検討によれば、SIPA はアスピリンによっては抑制されなかったが、チクロピジンにより例外なく著明に抑された (図8)<sup>7)</sup>。われわれは日本人の脳梗塞患者におけるクロピドグレルの第2相用量探索試験のサブスタディーにより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。それゆえ、チエノピリジンとアスピリンの血管イベント低減効果の差には両剤のSIPA抑制効果の差が関与している可能性が示唆される。

チエノピリジンによる血小板凝集抑制の標的は血小板膜上のADP受容体である。この受容体は抑制性G蛋白に共役した7回膜貫通型であるが、最近この受容体のクローニングが成功し、P2Y<sub>12</sub>と命名された<sup>21)</sup>。高ずりでのSIPAはコファクターとしてADPが必要であることが知られていることから、ADP受容体を介した抑制メカニズムがチエノピリジンによるSIPA抑制機序に関与していると考えられる。最近、静脈投与可能な多くのADP受容体阻害薬が開発され、脳梗塞急性期への臨床応用が模索されている。

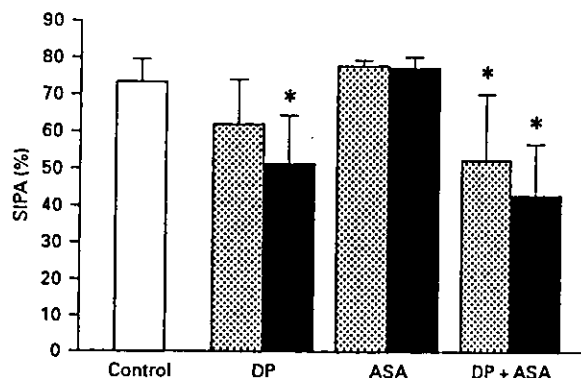


図9 全血中のずり応力惹起血小板凝集(SIPA)に及ぼすジピリダモール(DP)とアスピリン(ASA)の単独または併用による*in vitro*の抑制効果。DPは低濃度(5 $\mu$ M)ではSIPAを抑制しなかったが、高濃度(20 $\mu$ M)では単独でもSIPAを有意に抑制した(\* $P < 0.05$ )。これに対してASAは低濃度(5 $\mu$ M)と高濃度(20 $\mu$ M)のいずれにおいてもSIPAを抑制しなかった。また、DPとASAを併用すると、低濃度(いずれも5 $\mu$ M)でもSIPAを有意に抑制し、高濃度(いずれも20 $\mu$ M)ではさらに抑制した(\* $P < 0.05$ )

### 3. アスピリンとジピリダモールの併用

European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2)<sup>22)</sup>によれば、アスピリンとジピリダモールの併用は相加的な脳梗塞再発予防効果があるという結果が示されている。われわれは最近、全血中のSIPAはジピリダモール単独によっては高濃度でしか抑制されず、アスピリン単独によっては高濃度でも抑制されなかったが、ジピリダモールとアスピリンを併用すると低濃度でも抑制されることを*in vitro*の実験によりあきらかにした(図9)<sup>23)</sup>。これらの結果はESPS-2で示された両剤の併用による相加的な脳卒中予防効果を支持する所見と考えられる。

### 4. アスピリンとチクロピジンの併用

ステント留置後の急性冠症候群においてアスピリンとチクロピジン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に優れているという結果が示されており、ステント留置例では本併用療法がコンセンサスとなっている<sup>24)</sup>。アスピリンとチクロピジンの併用療法

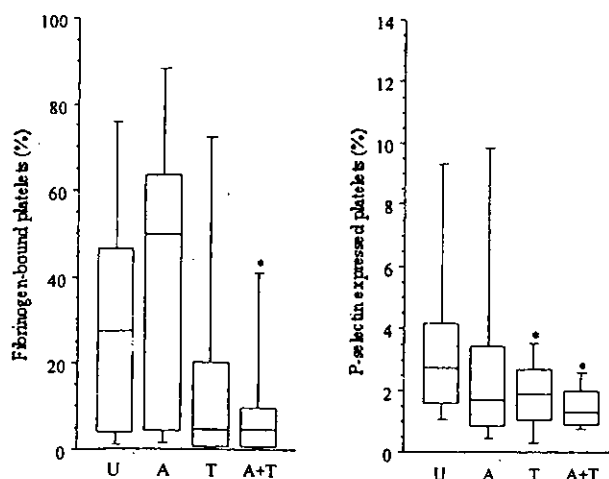


図10 血小板フィブリノゲン結合率とPセレクトリン発現率に及ぼすアスピリンとチクロピジンの単独または併用による効果。血小板フィブリノゲン結合率はアスピリン単独投与群(T)とチクロピジン単独投与群(T)のいずれも抗血小板薬無投与群(U)と有意差がなかったが、アスピリンとチクロピジンの併用投与群(A+T)で有意に低率であった(\* $P < 0.05$ )。Pセレクトリン発現率はA群ではU群と有意差がなかったが、T群ではU群より有意に低率であった(\* $P < 0.05$ )。しかし、やはりA+T群でもっとも低値を示した(\* $P < 0.05$ )

は脳卒中の予防にも各々の単独療法より効果があるように思われる。以前われわれは、アスピリンとチクロピジンの併用療法が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、破壊を抑制することから、各々の単独療法より強力な抗血小板療法になりうることを報告した<sup>25)</sup>。

また、最近われわれはFCにより血小板のFbg結合率とPS発現率に及ぼすアスピリンとチクロピジンの単独または併用による*ex vivo*の効果を検討した。血小板Fbg結合率はいずれの単独療法でも抑制されなかったが、アスピリンとチクロピジンの併用により抑制された(図10)<sup>11)</sup>。血小板PS発現率はアスピリン単独では抑制され、チクロピジン単独でも抑制されたが、両剤の併用によりもっとも著明に抑制された(図10)<sup>11)</sup>。これらの結果はアスピリンとチクロピジンの併用療法が少なくともアスピリ



図 11 各種糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 阻害薬の血小板活性化に及ぼす *in vitro* の効果

Platelet activation	Inducer	Concentration (nM)				
		0.1	1	10	100	1000
Fibrinogen binding	ADP	→	↓	↓	↓	↓
PAC-1 binding	ADP	→	↓	↓	↓	↓
P-selectin expression	ADP	→	→	→	→	→
	Shear stress	→	→	→	↑	↑
PMP**formation	A 23187	→	→	→	→	→
	Shear stress	→	→	→	↑	↑

\*Abciximab, Tirofiban, Lamifiban

\*\*Platelet-derived microparticle

↓ inhibited; → unchanged; ↑ enhanced

GPIIb/IIIa 阻害薬はADPにより惹起したフィブリノゲン結合や PAC-1 結合を低濃度でも強力に阻害したが, ADPにより惹起した Pセレクトイン発現やカルシウムイオノフォア (A23187) により惹起した血小板由来マイクロパーティクル (PMP) 生成は高濃度でも阻害せず, ずり応力により惹起した Pセレクトイン発現や PMP 生成は高濃度ではむしろ増強した。

ン単独療法より強力な抗血小板療法であることを示している。

海外ではチエノピリジンとしてはチクロピジンよりも副作用の少ないクロピドグレルが用いられているが, 現在, 関心はアスピリンかクロピドグレルかではなく, アスピリンとクロピドグレルの併用療法に向けられており, さまざまなメカニズムが行われている。例えば, 少なくとも1つの危険因子を有する軽症脳梗塞または TIA 7600 例を対象として MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients) という大規模臨床試験が進行中であり, アスピリンとクロピドグレルの併用療法とクロピドグレルの単独療法で脳卒中などの血管イベント発症率を比較しており, 2003 年秋には全症例の追跡調査を終了し, 2004 年早々には解析結果が発表される予定である。

また, さらにスケールの大きな CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) では一定の基準を満たす動脈硬化の危険因子を有するか, 脳血管障害, 冠動脈疾患, 症候性末梢動脈疾患のいず

れかの既往を有する患者 15,200 例を無作為化し, アスピリンとクロピドグレルの併用群かアスピリン単独群に振り分けて1年半から3年半追跡調査し, 重要な血管イベントを調査する予定になっている。

### 5. 糖蛋白 IIb/IIIa 阻害薬

血小板膜糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 阻害薬は現在までに知られた, あらゆる血小板受容体アゴニストにより惹起される血小板凝集の最終共通経路である GPIIb/IIIa へのフィブリノーゲンの結合を阻害する強力な抗血小板薬である<sup>26)</sup>。これまで海外では脳梗塞急性期の抗血小板薬としてはアスピリンしかなかったが, アスピリンは有意に長期の転帰を改善するものの, その効果はわずかであり, もっと有効な抗血小板薬として GPIIb/IIIa 阻害薬が期待されていた<sup>29)30)</sup>。

発症後 6 時間以内の虚血性脳卒中患者 400 例を対象として GPIIb/IIIa のモノクローナル抗体である abciximab の有効性と安全性を検討する AbESTT (abciximab for Emergent Stroke Treatment Trial) が行われ, 2003 年 2 月に米国心臓協会 (AHA) 主催の国際脳卒中会議で成績が発表された<sup>31)32)</sup>。3 カ月後の

modified Rankin score (mRS) が0の後遺症が全くない患者はプラセボ群 (13.5%) より abciximab 群 (23.5%) で有意に多かった。また、軽症と中等症では改善例 (mRS が軽症では0~1へ、中等症では0~2へ) がプラセボ群 (軽症25.3%, 中等症32.9%) より abciximab 群 (軽症40.2%, 中等症44.9%) で有意に多かった。一方、症候性頭蓋内出血はプラセボ群が1.0%であったのに対して abciximab 群は3.6%で有意に多かったが、この発現率は Cochrane Stroke Group<sup>33)</sup> がメタアナリシスにより解析した、組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) の10.4%と比べれば、はるかに少ないといえる。以上の結果より、GPIIb/IIIa 療法は発症後6時間以内の軽症~中等症の脳梗塞に安全で有効性の期待できる、きわめて有望な治療法であると考えられる。

たしかにわれわれの *in vitro* における検討でも GPIIb/IIIa 阻害薬は ADP で惹起した Fbg 結合や、GPIIb/IIIa 活性化の指標である PAC-1 結合を低濃度でも強力に阻害した (図11)<sup>30)34)</sup>。しかしながら、ADP で惹起した PS の発現やカルシウムイオノフォア (A 23187) で惹起したマイクロパーティクル (PMP) の生成は高濃度でも抑制せず、ずり応力で惹起した PS 発現や PMP 生成は高濃度でむしろ増強してしまった (図11)<sup>30)34)</sup>。これらの予期せぬ結果は、多くの経口の GPIIb/IIIa 阻害薬が急性冠症候群を対象とした、いずれの臨床試験でも効果が示されなかったという事実に関連している可能性があり、今後の検討課題であるように思われる<sup>29)30)</sup>。

謝辞：本稿で紹介した研究は厚生労働省循環器病委託研究費 (62-A-2, 9-A-8, 12-A-2) および文部科学省科学研究費 (0370425, 1167045) の援助により行われた。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 内山真一郎: Antithrombotic Trialists' Collaboration の meta-analysis. *血栓止血誌* 14: 44-47, 2003.
- 3) 内山真一郎: 脳血管障害における抗血栓療法. *血栓止血誌* 13: 141-150, 2002.
- 4) Uchiyama S, Yamazaki M, Hara Y, Iwata M: Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. *Semin in Thromb Hemostas* 23: 535-541, 1997.
- 5) 内山真一郎: ずり応力惹起血小板凝集と脳虚血. *日本バイオレオロジー学会誌* 11: 76-85, 1997.
- 6) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, Handa M, Ikeda Y, Fukuyama M, Itagaki I: Shear-induced platelet aggregation and its inhibition by antiplatelet agents in cerebral ischemia. *Clin Hemorheol* 13: 623-626, 1993.
- 7) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, Handa M, Ikeda M, Fukuyama M, Itagaki I: Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke* 25: 1547-1551, 1994.
- 8) Tsai HM, Lian EC: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 339: 1578-1594, 1998.
- 9) Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, Yagi H, Ishizashi H, Funato M, Tamai H, Konno M, Kamide K, Kawano Y, Miyata T, Fujimura Y: Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 11903-11907, 2002.
- 10) Shatti SJ, Cunningham M, Hoxie JA: Detection of activated platelets in whole blood using activation-dependent monoclonal antibodies and flow cytometry. *Blood* 70: 307-315, 1987.
- 11) Yamazaki M, Uchiyama S, Iwata M: Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression by flow cytometry in patients with cerebral infarction. *Thromb Res* 104: 197-205, 2001.
- 12) Ault KA, Rinder HM, Michell J, Carmody MS, Vary CPH, Hillman RS: The significance of platelets with increased RNA content (reticulated platelets). A measure of the rate of thrombopoiesis. *Am J Clin Pathol* 98: 637-646, 1992.
- 13) Kienast J, Schmitz G: Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid and in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood* 75: 116-121, 1990.
- 14) Richards EM, Baglin TP: Quantification of reticulated platelets: methodology and clinical application. *Br J Haematol* 91: 445-451, 1995.
- 15) Nakamura T, Uchiyama S, Yamazaki M, Okubo K, Takakuwa Y, Iwata M: Flow cytometric analysis of reticulated platelets in patients with ischemic stroke. *Thromb Res* 106: 171-177, 2002.
- 16) Uchiyama S, Nakamura T, Yamazaki M, Kimura Y,

- Miyazaki K, Tsutsumi Y, Iwata M: Dose-dependent and dose-independent failure of platelet activation inhibition by aspirin in patients with cerebrovascular disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* **9**(Suppl 1): 47-48, 2000.
- 17) Mehta JL: Salutary effects of aspirin in coronary artery disease are not limited to its platelet inhibitory effects. *Clin Cardiol* **21**: 879-884, 1998.
- 18) Amin AR, Attur MG, Pillinger M, Abramson SB: The pleiotropic functions of aspirin: mechanism of action. *CMLS cell Mol Life Sci* **56**: 305-312, 1999.
- 19) Shimpo M, Ikeda U, Maeda Y, Ohya K, Shimada K: Effects of aspirin-like drugs on nitric oxide synthesis in rat smooth muscle cells. *Hypertension* **35**: 1085-1091, 2000.
- 20) Hankey GJ, Sudlow CLM, Danbabin DW: Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* **31**: 1779-1784, 2000.
- 21) Hollopeter H, Jantzen H, Vincent D, Li G, England L, Ramakr Ischnan V, Yang RB, Nurden A: Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* **409**: 202-207, 2001.
- 22) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* **143**: 1-13, 1996.
- 23) Nakamura T, Uchiyama S, Yamazaki M, Iwata M: Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma. *Cerebrovasc Dis* **14**: 234-238, 2001.
- 24) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Gianbartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* **339**: 1665-1671, 1998.
- 25) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, Shibagaki Y, Kobayashi I, Maruyama S, Kusakabe K: Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* **20**: 1643-1647, 1989.
- 26) Shattil SJ: Signal through platelet integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3: inside-out, outside-in, and sideways. *Thromb Haemost* **82**: 318-325, 1999.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Collier BS: Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* **86**: 427-443, 2001.
- 30) 内山真一郎, 山崎昌子: 新しい抗血小板療法—GPIIb/IIIa 阻害薬—, 脳血管障害とその治療, 杉田秀夫ほか・監修, 神経・筋疾患の最新医療, 先端医療シリーズ 14: 神経・筋疾患, 東京, 先端医療技術研究所, 2001, 78-82.
- 31) 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.
- 32) Adams H, Hacke W for the AbESTT Investigators: Abciximab in emergent stroke treatment trial (AbESTT). *Stroke (abstr.)* **31**: 2864-2865, 2000.
- 33) Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. In *Cochrane Library*, 1, Update Software, Oxford, 2000.
- 34) 山崎昌子, 内山真一郎, 岩田 誠: 血小板活性化および活性化白血球の顆粒球への接着に及ぼす GPIIb/IIIa 阻害薬の影響. *血栓止血誌 (抄録)* **11**: 494, 2000.

# 虚血後の血栓形成・凝固亢進——抗血栓療法の選択は変化しているか？

Thrombogenesis and coagulation activation after cerebral ischemia——Is there any alternation in the selection of antithrombotic therapy?

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

脳梗塞  
血栓症  
抗血小板療法  
抗凝固療法  
血栓溶解療法

SUMMARY

脳梗塞は血栓による脳動脈の閉塞により生じ、二次的な血栓形成は進行性脳卒中をもたらす。脳梗塞急性期には抗血小板療法としてアスピリンの適応があり、日本ではオザグレールが用いられる。抗凝固療法としてヘパリンが有効とのエビデンスはなく、日本ではアルガトロバンが用いられる。血栓溶解療法としては、施設限定でアルテプラナーゼ静注療法が推奨され、日本では安全性試験が行われており、海外ではプロウロキナーゼ動注療法の有効性が報告され、日本ではウロキナーゼ動注療法のランダム化比較試験が行われている。

はじめに

脳虚血の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じる。動脈血栓形成には血小板や凝固の活性化が重要な役割を果たしているため、抗血栓療法は脳虚血の最も本質的な治療法であるといえる<sup>1)2)</sup>。広義の抗血栓療法には抗血小板療法、抗凝固療法、血栓溶解療法が含まれる。抗血小板療法は粥腫斑での血小板血栓形成を予防する治療法であり、抗凝固療法は血小板血栓からフィブリン血栓への成長を抑制する治療法であり、血栓溶解療法は動脈を閉塞させた血栓を溶解して血流再開を目指す治療法である(図1)<sup>3)4)</sup>。最近、脳卒中合同ガイドライン委員会は脳卒中治療ガイドラインを作成し、脳梗塞急性期の抗血栓療法に関する指針を提唱している。

本稿ではこのような背景を踏まえ、脳虚血後の血栓形成・血液凝固亢進について解説した後、脳卒中治療ガイド

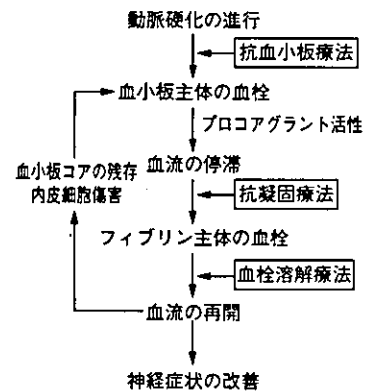


図1 抗血栓療法の作用部位

ラインに即して脳梗塞急性期の抗血栓療法に関する現時点でのエビデンスとコンセンサスについて、私見も交えて述べてみたい。

## 脳梗塞急性期の血小板・凝固・線溶活性化

### 1. アテローム血栓性脳梗塞

アテローム血栓性脳梗塞の発症には、