

図2 アテローム血栓性脳梗塞の発生機序

表1 脳梗塞の各病型・病期における凝血学的分子マーカーの変動

病型	病期	分子マーカー				
		β -TG/PF4	F1.2	TAT	FM	DD
アテローム血栓性	急性期	↑↑	↑	↑	↑	↑
	亜急性期	↑	↑	→	→	→
	慢性期	↑	→	→	→	→
心原性	急性期	↑↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑
	亜急性期	→	↑	↑	↑↑	↑↑
ラクナ		→	→	→	→	→

β -TG/PF4: β トロンボグロブリン/血小板第4因子, F1.2: プロトロンビナーゼ複合体を豊富に含んだマイクロパーティクルが放出され、血流に乗って遠位動脈に飛散し、フィブリン血栓形成を促進する。また、血液凝固カスケードにより生成されたトロンビンは、凝固活性化のみならず血小板活性化のメディエーターでもあり、血小板と凝固の活性化は更に増強するという自己増幅回路が形成される。このようなプロセスにより進行性血栓症 (thrombosis in evolution) が進行性脳卒中 (stroke in evolution) をもたらすというのが血栓止血学的な解釈である (図3)¹⁰⁾¹²⁾。実際、アテローム血栓性脳梗塞の急性期には著明な血小板活性化マーカーの上昇が観察され、同時

急性冠症候群と同様に、頭蓋内外の主幹動脈での粥腫破綻が重要な役割を果たしていると考えられる。頸動脈エコーで低エコー輝度で示される粥腫内出血や大量のマクロファージの浸潤は薄い線維冠とともに破綻しやすい不安定粥腫の特徴であり、このような粥腫が破綻すると急激に血小板の粘着・凝集が生じ、血小板血栓が形成され、局所的な閉塞や遠位部の塞栓性閉塞を生じる (図2)^{9)~11)}。

頸動脈や脳動脈が閉塞すると、血流が低下することにより血液凝固カスケードが発生し、トロンビンが生成されてフィブリン血栓が主幹動脈やその分枝に次々と形成される。一方、活性化された血小板ではプロコアグラント活

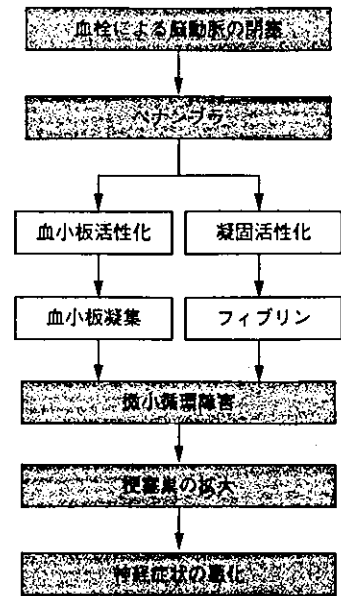


図3 進行性脳卒中の病態

に軽~中等度の凝固活性化マーカーの上昇も観察されることが多い (表1)^{3)~5)10)11)}。

2. 心原性脳塞栓症

心原性脳塞栓症では心腔内で生じる (intracardiac) か心腔内を通過する (transcardiac) 血栓が原因となる。心腔内では左房や左室といった左心系に血栓が生じる。左心腔内を充滿している血液は動脈血であるが、左心系は血行動態的には静脈に類似した遅い血流系に属し、心房細動、僧帽弁狭窄、左室壁運動異常などにより血流うっ滞を生じると血液凝固系が活性化し、フィブリン血栓が形成される^{1)~3)10)11)}。また、卵円孔開存のような右左短絡疾患では、塞栓源となる血栓は深部静脈に形成され、エコノミークラス症候群のように長期の座位保持などによる静脈の血流うっ滞が誘因となる。心原性脳塞栓症では塞栓子が突然脳動脈を閉塞するの

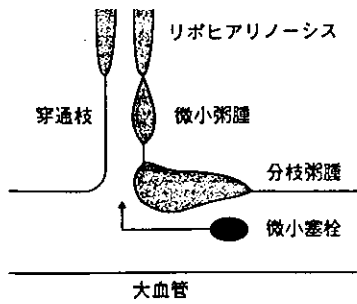


図4 ラクナ脳梗塞の発生機序

で、脳卒中症状の進行は進行性血栓症によっては起こりにくい、かわりに大梗塞に伴う脳浮腫や脳ヘルニアといった、より破壊的なプロセスにより生じると考えられる。

心原性脳塞栓症では心腔内血栓を反映して著明な凝固活性化マーカーの上昇を認めるのが最大の特徴であるが、急性期には同時に著明な血小板活性化マーカーの一過性上昇も観察される(表1)³⁾⁻⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾。これは、凝固活性化により生成されたトロンビンによる血小板活性化を反映していると考えられる。

3. ラクナ梗塞

ラクナ梗塞では病理学的に穿通枝内に血栓を発見することが困難なこともあり、血栓による閉塞よりも血管壁の異常による血流不全が強調されていたが、最近では、病理学的にも、穿通枝遠位部のフィブリノイド壊死よりも近位部の微小粥腫や起始部の分枝粥腫の重要性が強調されるようになり、更には主幹動脈由来の微小塞栓もかなり多いと考えられるようになった(図4)¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。最近では疫学的にも脳梗塞の危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙の頻度は、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞では人種の如何にかかわらず同じであり、血栓形

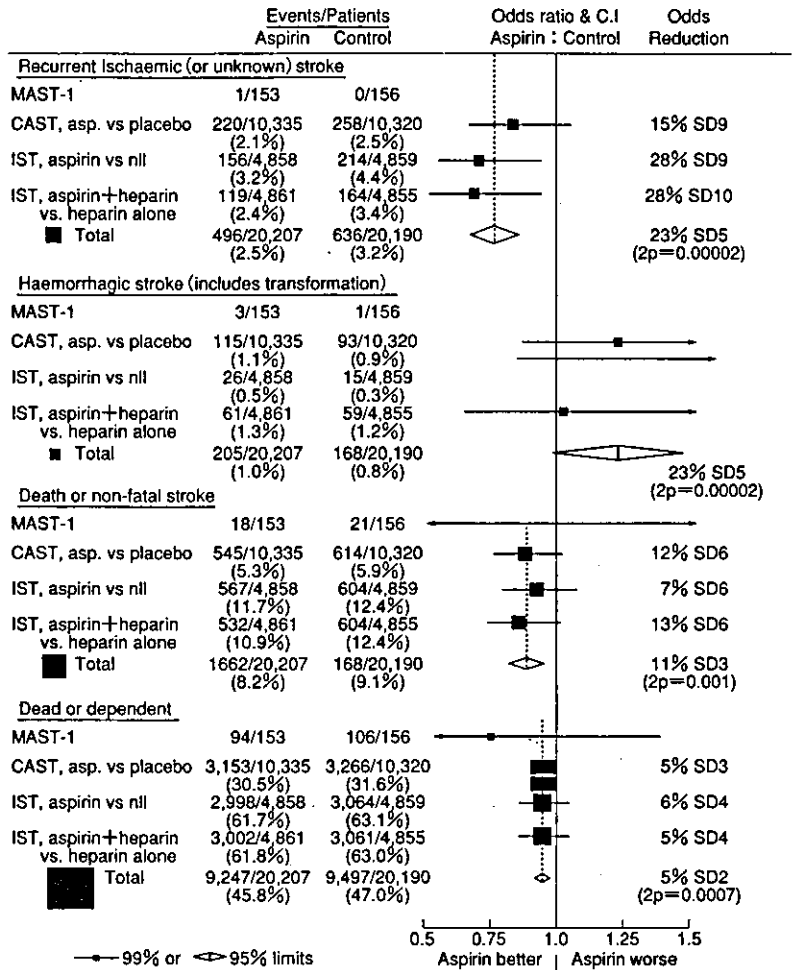


図5 急性虚血性脳卒中における早期アスピリン療法の効果——CAST, IST, MAST-Iの meta-analysis

死亡又は介助は追跡終了時で、CASTでは退院時、ISTとMAST-Iでは6ヵ月後、オッズ比と99%信頼区間を示す。全体の結果及び95%信頼区間をダイヤモンドで示す。MAST-I (Multicenter Acute Stroke Trial-Italy)のstreptokinase投与群のデータは除外した。

(文献18より引用)

成機序や抗血栓療法の適応についても区別する必要はないとの見解が共通認識となりつつある。

ラクナ梗塞では血小板や凝固の活性化マーカーの上昇がとらえにくい、これは細い穿通枝を閉塞させる小さな血栓のため、拡散・希釈効果により末梢血中に反映されにくいとも考えられる(表1)³⁾⁻⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾。実際、血小板膜表面への接着分子の結合や発現をフ

ローサイトメトリーにより測定すると、ラクナ梗塞でも高感度な測定法のため血小板の活性化を検出できる¹⁵⁾。

抗血栓療法の適応と効果

1. 抗血小板療法

アスピリンは、発症後48時間以内の脳梗塞患者において、早期の再発予防効果と長期の転帰改善効果のあること

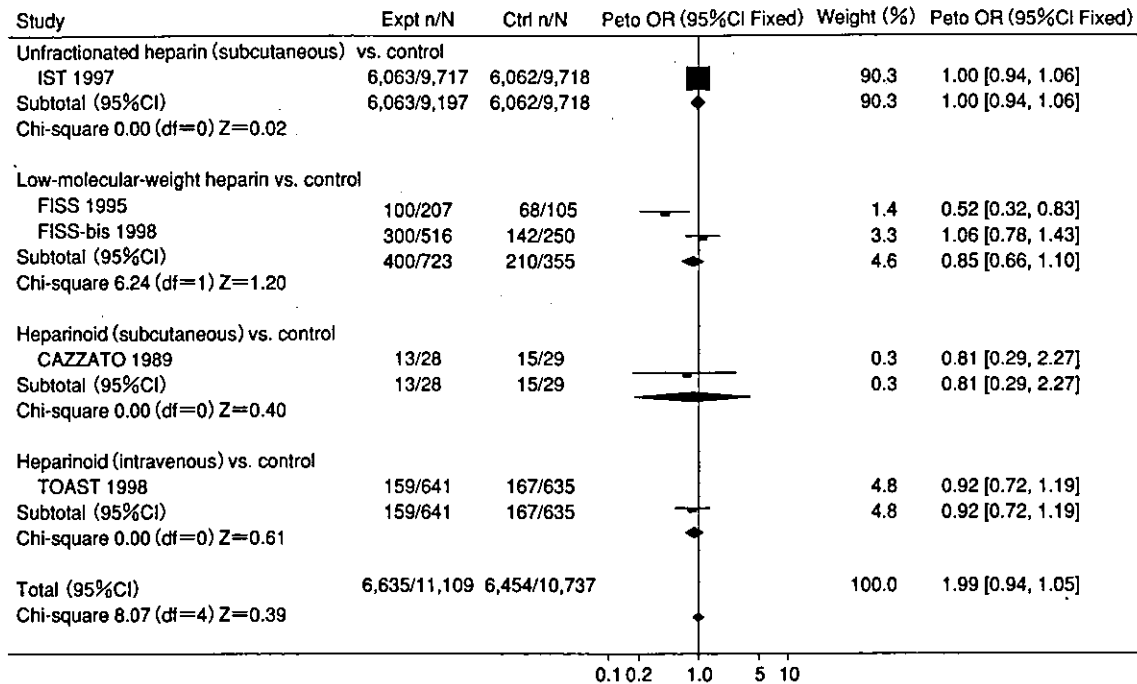


図6 急性虚血性脳卒中患者における最終追跡時(>1ヵ月)の死亡又は要介助の抗凝固薬投与群と対照群の比較

黒い正方形の面積は各臨床試験の統計学的情報量(症例数)、水平の実線はその95%信頼区間(CI)、ダイヤモンドの中央は小計のオッズ比(OR)、ダイヤモンドの両端はその95%CI、縦の実線はOR 1.0を示す。水平の実線又はダイヤモンドの右端が縦の実線より左なら実薬群で対照群より有意に少なく、それらの左端が縦の実線より右なら実薬群で対照群より有意に多いことを示している。また、Exptは期待値、Ctrlは対照、Weightは全体に占める各臨床試験の規模の比率を示す。(文献24より引用)

が2件の大規模臨床試験¹⁶⁾¹⁷⁾とそれらのメタアナリシス¹⁸⁾¹⁹⁾により示されている(図5)。アスピリンの転帰改善効果はnumber needed to treat (NNT)が80であり、有意ではあるがごくわずかであり、症候性頭蓋内出血がわずかに増加するがnumber needed to harmは500であり、NNTよりはるかに少なく、有効性が危険性を大きく上回っていることから、脳梗塞を発症したら直ちにアスピリンの投与を開始することが推奨される²⁰⁾。

我が国では、トロンボキサンA₂合成酵素阻害薬のオザグレルが発症後5日以内の脳血栓症の運動障害を改善する効果のあることが示されている²¹⁾ので、急性期の非心原性脳梗塞患者には

オザグレルの静注療法が推奨される。その他の抗血小板薬はまだ脳梗塞急性期における有効性が示されていないが、発症後6時間以内の脳梗塞患者を対象として、糖蛋白IIb/IIIaのモノクローナル抗体abciximab(アブシジマブ)の第3相臨床試験が米欧の国際共同研究により行われ、有効性を示唆する成績が報告された(論文未発表)²²⁾²³⁾。

2. 抗凝固療法

脳梗塞急性期患者においてヘパリンは治療期間中の脳梗塞の再発は減少させるが、脳出血を増加させてしまうため全脳卒中の発症頻度を変化させず、長期の転帰を改善する効果もないことが大規模臨床試験¹⁶⁾やメタアナリシ

ス²⁴⁾²⁵⁾で示されている(図6)ので、脳梗塞急性期患者にヘパリンの投与は推奨できない²⁰⁾。

抗凝固療法の適応となる病態として心原性脳塞栓症、進行性脳卒中、脳底動脈血栓症、動脈解離や抗リン脂質抗体症候群による脳梗塞があげられる²⁶⁾が、いずれにおいても抗凝固療法が有効であるというエビデンスはまだ確立していない²⁰⁾²⁷⁾。ただし、発症後24時間以内のアテローム血栓性脳梗塞患者において、低分子ヘパリンノイド(ダナパロイド)の7日間持続点滴静注療法が3ヵ月後の転帰良好例を増加させたという大規模臨床試験の病型別サブ解析の成績が示されている²⁸⁾。しかし、この臨床試験が行われたアメリカでも

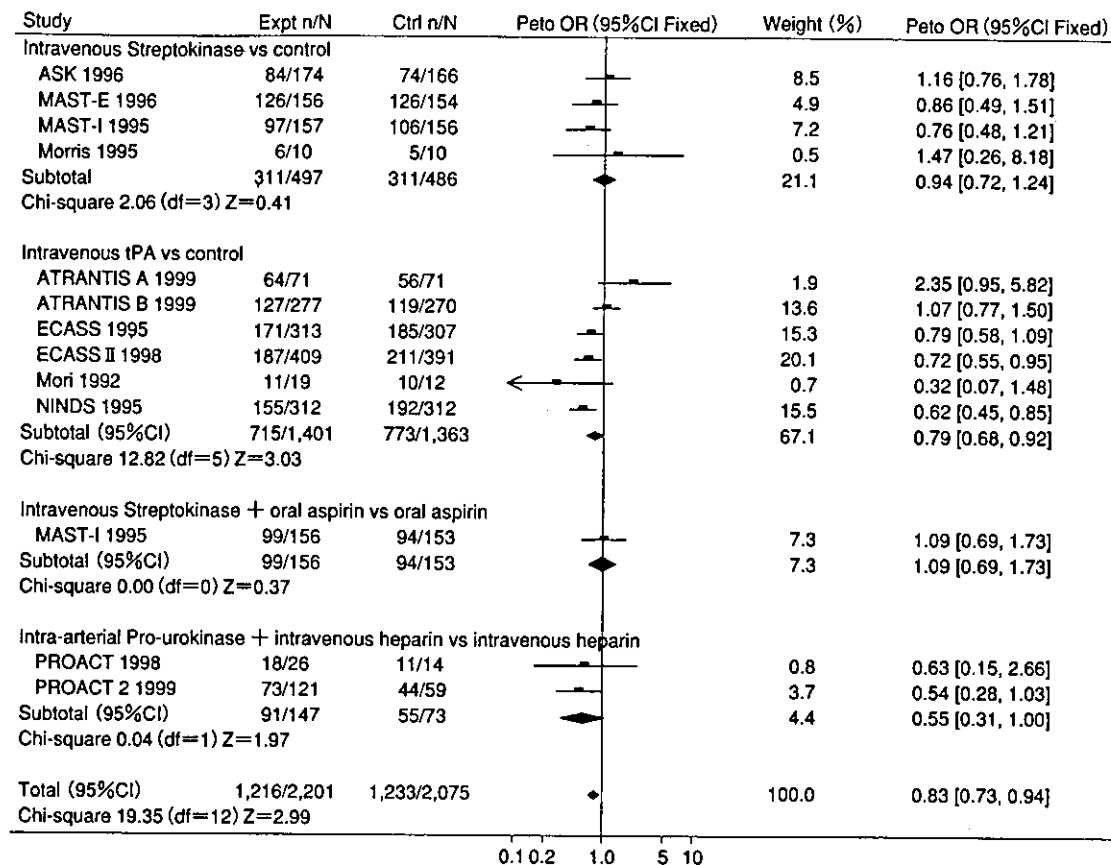


図7 急性虚血性脳卒中患者における追跡最終時の死亡又は要介助の血栓溶解薬投与群と対照群の比較
 黒い正方形の面積は各臨床試験の統計学的情報量(症例数)、水平の実線はその95%信頼区間(CI)、ダイヤモンドの中央は小計のオッズ比(OR)、ダイヤモンドの両端はその95%CI、縦の実線はOR 1.0を示す。また、Exptは期待値、Ctrlは対照、Weightは全体に占める各臨床試験の規模の比率を示す。
 (文献33より引用)

脳梗塞急性期患者に対するダナパロイドの適用は承認されておらず、我が国でも最近、播種性血管内凝固症候群(DIC)に対しては適応が認可されたが、まだ脳梗塞に対しては認可されていない。

我が国では発症後48時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症急性期患者において、抗トロンビン薬のアルガトロバンが1ヵ月後の有意な改善をもたらすことが示されており²⁹⁾、更に最近、同様な対象患者において、オザグレールと同等な1ヵ月後の有効性と安全性が示

された³⁰⁾ことから、発症後48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞患者にはアルガトロバンの静注療法が推奨される。なお、現在アメリカで、発症後12時間以内の脳梗塞患者を対象として、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)で用量を調節したアルガトロバンの5日間持続静注療法の安全性を検討する第2相用量設定試験が行われた^{6)・31)}。

3. 血栓溶解療法

組織プラスミノゲンアクチベータ

(t-PA)アルテプラゼの静注療法は、アメリカで行われた第3相臨床試験³¹⁾で、発症後3時間以内の脳梗塞患者において、病型を問わず3ヵ月後の転帰良好例を有意に増加させたことからアメリカやドイツでは承認されている³²⁾が、我が国ではまだ承認されていない。低用量(6万単位/日)のウロキナーゼ静注療法は頭蓋内出血の発現頻度は低いが、客観的な評価尺度による長期の転帰改善効果が示されておらず、推奨する根拠が明確でない³³⁾。ストレプトキナーゼの静脈内投与は脳梗塞急性期

患者の転帰改善に有効でなく、頭蓋内出血を著しく増加させ、10日及び3ヵ月以内の死亡を増加させたことから、行うべきではない(図7)³³⁾。現在、我が国ではアルテプラゼの投与量を0.9mg/kgから0.6mg/kgに減量し、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)が5点未満の軽症例を除外して、発症後3時間以内の脳梗塞100例を対象として全国多施設共同研究による安全性試験が行われている。現時点では、t-PA静注療法は、経験を積んだ専門医が適切な設備を有する施設で適応基準を遵守して行う場合に限定すべきである³³⁾。

血栓溶解薬の動注療法に関しては、発症後6時間以内の中大脳動脈閉塞例に対してアメリカで行われたプロウロキナーゼ(pro-UK)の局所動注療法が3ヵ月後の転帰良好例を有意に増加させたことと報告された³⁴⁾が、食品医薬品局(FDA)により、更にもう1件の臨床試験によるエビデンスを求められており、アメリカでもまだ認可されていない。現在、日本では発症後6時間以内の突然発症した、CT上早期虚血徴候がない又は軽度で、75歳未満の、NIHSSが5~22の中大脳動脈閉塞例に対して、ウロキナーゼの局所動注療法の有効性と安全性を検討するプラセボ対照比較試験が厚生省の科学研究費により全国多施設共同研究として進行中である。現時点では、神経脱落症状を有する中大脳動脈閉塞で、重症度が軽~中等症であり、CT上梗塞巣を認めず、発症後6時間以内の症例に静注療法と同様な条件を満たす施設に限定して施行されるべきである。ただし、SPECTなどで脳血流量を測定した場合、相対的残存血流量が35%未満の症例は再開通後に脳出血を誘発する危険

性があるため除外すべきである³⁵⁾。

文 献

- 1) 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. 荒木淑郎, 金澤一郎, 柴崎 浩, 他編, 最新内科学体系 66 脳血管障害. 東京, 中山書店, 54-64, 1996
- 2) 内山真一郎:血液凝固と脳梗塞の臨床. 特集:脳梗塞の発症メカニズム. 脳と循環 1: 311-317, 1996
- 3) 内山真一郎, 山崎昌子, 原由紀子, 他:脳梗塞急性期における血小板・凝固・線溶動態. 脳卒中 18: 536-541, 1996
- 4) Uchiyama S, Yamazaki M, Hara Y, et al: Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 23: 535-541, 1997
- 5) 内山真一郎:脳血管障害. 黒川 清, 松澤祐次編, 内科学(2分冊版II). 東京, 文光堂, 1636-1644, 1999
- 6) 内山真一郎, 山崎昌子, 岩田 誠:循環障害に対する治療戦略. プレインアタックへの新しい治療戦略. 臨床神経 41: 1056-1059, 2001
- 7) 内山真一郎:抗血栓療法, 脳血管障害の臨床—最近のトピックス—. 神経進歩 45: 427-436, 2001
- 8) 内山真一郎, 山崎昌子, 岩田 誠:脳血管障害における抗血栓療法. 血栓止血誌 13: 141-150, 2002
- 9) 内山真一郎:脳血栓症およびTIA. 池田康夫, 島田和幸, 内山真一郎, 他編, 血栓症治療ハンドブック(改定第3版). 東京, メディカルレビュー社, 35-58, 1999
- 10) 内山真一郎:血小板活性化と血液凝固学的異常. 特集:急性期脳梗塞. 病態と診断. 神経内科 52: 10-17, 2000
- 11) 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
- 12) Dachary-Prigent J, Toti F, Satta N, et al: Physiological significance of catalytic phospholipids in the generation of thrombin. *Semin Thromb Hemost* 22: 157-164, 1997
- 13) Mohr JP: Lacunes. in *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment* (2nd ed.), ed by Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, et al. New York, Churchill Livingstone, 913-928, 1998
- 14) 内山真一郎, 山崎昌子, 岩田 誠:脳梗塞の再発予防. 平成13年度日本内科学会生涯教育講演会, 日内会誌 91: 77-83, 2002
- 15) Yamazaki M, Uchiyama S, Iwata M: Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104: 197-205, 2001
- 16) 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
- 17) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1641-1649, 1997
- 18) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al: Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40,000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 31: 1240-1249, 2000
- 19) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 324: 71-86, 2002
- 20) Coull BM, Williams LS, Golstein LB, et al: Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a Division of the American Heart Association). *Stroke* 33: 1934-1942, 2002
- 21) 大友英一, 沓沢尚之, 木暮久也, 他:脳血栓急性期におけるOKY-046の臨床的有用性. 臨床医薬 7: 353-388, 1991

- 22) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators : Abciximab in acute ischemic stroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* **31** : 601-609, 2000
- 23) 内山真一郎, 山崎昌子 : 新しい抗血小板療法—GP II b/III a阻害薬—, 脳血管障害とその治療. 杉田秀夫, 福内靖男, 柴崎浩, 他 監, 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, 78-82, 2001
- 24) Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al : Anticoagulants for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). Oxford, The Cochrane Library (Issue 4), Update Software, 1999
- 25) Cochrane Stroke Group (Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al) : Anticoagulants for acute ischaemic stroke (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews. Oxford, Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Volume (Issue 4), 2000
- 26) 内山真一郎 : 虚血性脳血管障害の抗凝固療法. 神経疾患—State of arts. Ver. 1. 東京, 医学のあゆみ(別冊), 354-357, 2000
- 27) Moonis M, Fisher M : Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic Stroke. *Stroke* **33** : 1927-1933, 2002
- 28) TOAST Investigators : Low molecular weight heparinoid, Org 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* **279** : 1265-1272, 1998
- 29) 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 他 : 脳血栓症急性期に対する抗トロンピン薬MD-805の臨床的有用性. プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ **161** : 887-907, 1992
- 30) 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人, 他 : 脳血栓症急性期におけるアルガトロバンの効果—sodium ozagrelとの比較臨床試験—. 神経治療 **18** : 273-282, 2000
- 31) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **333** : 1581-1587, 1995
- 32) Adams Jr HP, Brott TG, Furlan AJ, et al : Guidelines for thrombolytic therapy for acute ischemic stroke : a supplement to the guideline of patients with acute ischemic stroke : a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* **27** : 1711-1718, 1996
- 33) Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T : Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Oxford, Cochrane Library (Issue 1), Update Software, 2000
- 34) Furlan AJ, Higashida R, Wechsler L, et al : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study : A randomized controlled trial. *JAMA* **282** : 2003-2011, 1999
- 35) Ueda T, Sakaki S, Yuh WT, et al : Outcome in acute stroke with successful intra-arterial thrombolysis and predictive value of initial single-photon emission-computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **19** : 99-108, 1999

10. 脳梗塞

E. 急性期の治療

f. 抗血小板療法*

● 内山真一郎**

Key Words : acute ischemic stroke, antiplatelet therapy, aspirin, ozagrel, GPIIb/IIIa inhibitor

はじめに

脳梗塞は血栓による脳動脈の閉塞により生じる。動脈血栓の形成には血小板が中心的な役割を果たしている。これまで抗血小板療法は脳梗塞慢性期の再発予防を目的として行われてきた。しかし、最近の研究の進歩により、脳梗塞急性期の病態にも血小板が重要な役割を果たしていることが明らかにされ、脳梗塞急性期の治療法としても注目されるようになり、従来慢性期の治療に用いられてきた抗血小板薬や、新たに開発された経静脈的な抗血小板薬の臨床応用が試みられるようになった。

このような背景を踏まえ、本稿ではまず脳梗塞急性期の病態における血小板の関与について解説し、脳梗塞急性期患者において現在までに得られた抗血小板療法の有効性と安全性に関するエビデンスを紹介した後、新規抗血小板薬の開発状況と将来展望を述べてみたい。

脳梗塞急性期の病態における血小板の関与

血小板活性化は急性脳虚血の病態に重要な役割を果たしている(図1)^{1)~6)}。完全虚血巣周辺の

ペナンブラ(penumbra)と呼ばれる可逆的な血流低下部位の微小循環障害には傷害組織と血液成分との相互作用が重要な役割を果たしており、この相互作用には再灌流傷害(reperfusion injury)、無再灌流現象(no-reflow phenomenon)、遅発性虚血後低灌流(delayed post-ischemic hypoperfusion)などの現象が関与しており、これらの現象には血小板、白血球、内皮細胞間の相互作用が中心的役割を担っている。これらの血液細胞と血管壁細胞のcross talkはフリーラジカル、カルシウム、トロンボキサンA₂やロイコトリエンなどのエイコサノイド、血小板活性化因子(platelet-activating factor)、サイトカイン、種々の接着分子、補体、一酸化窒素(NO)、エンドセリン、各種凝固線溶蛋白などがケミカルメディエーターとして媒介しており、これらの多くは血小板で産生されたり、血小板と白血球や内皮との相互作用に関与して血小板を活性化し、血小板の粘着・凝集・放出反応を促進してペナンブラでの微小循環障害を惹起し、梗塞巣を拡大して神経症状を悪化させる^{1)~6)}。

また、最近の知見によれば、急性冠症候群(acute coronary syndrome)と同様に急性虚血性脳卒中(acute ischemic stroke)においても頭蓋内外の主幹動脈における粥腫破綻を引き金として急激に生じる血小板血栓形成が急性脳動脈閉塞の要因になりうる事が判明した(図2)^{1)~6)}。さらに、活性化した血小板膜表面ではプロトロンビナー

* Treatment of acute ischemic stroke. Antiplatelet therapy.

** Shinichiro UCHIYAMA, M.D.: 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, Tokyo, JAPAN.

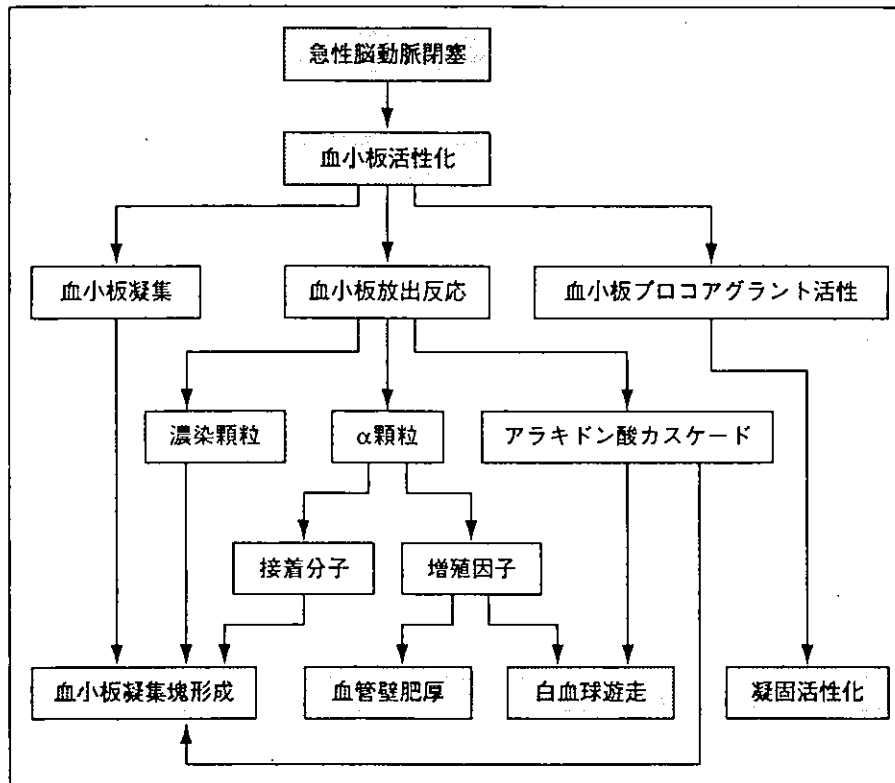


図1 脳梗塞急性期の病態における血小板の関与

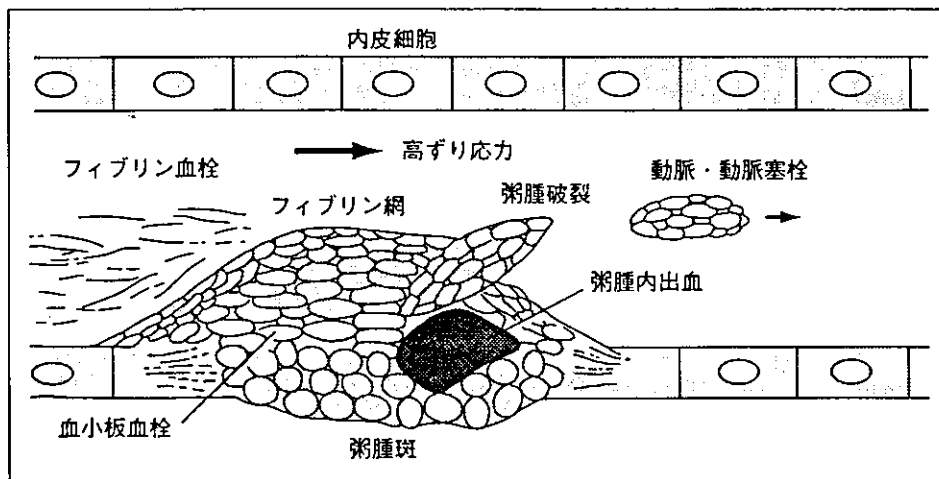


図2 アテローム血栓性脳梗塞の発生機序

ゼ複合体が形成されてトロンビン生成が飛躍的に増大するとともに、プロトロンビナーゼ複合体を大量に含んだマイクロパーティクル(platelet-derived microparticle)と呼ばれる微粒子が放出され、プロコアグラント活性が高まり、凝固活性化をひき起こすメカニズムが明らかにされた(図3)⁷⁾⁸⁾。

アスピリン

発症後48時間以内の急性虚血性脳卒中患者 2

万例を対象としてInternational Stroke Trial (IST)⁹⁾とChinese Acute Stroke Trial (CAST)¹⁰⁾という二つの大規模臨床試験が行われ、アスピリンは慢性期の再発予防のみならず、急性期の治療薬としても有効なことが判明した。ISTとCASTを含む脳梗塞急性期患者におけるアスピリン療法の無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)をメタアナリシス(meta-analysis)により解析した成績(図4)¹⁰⁾によれば、アスピリンは発症後48時間以内の脳梗塞患者において在院期間早

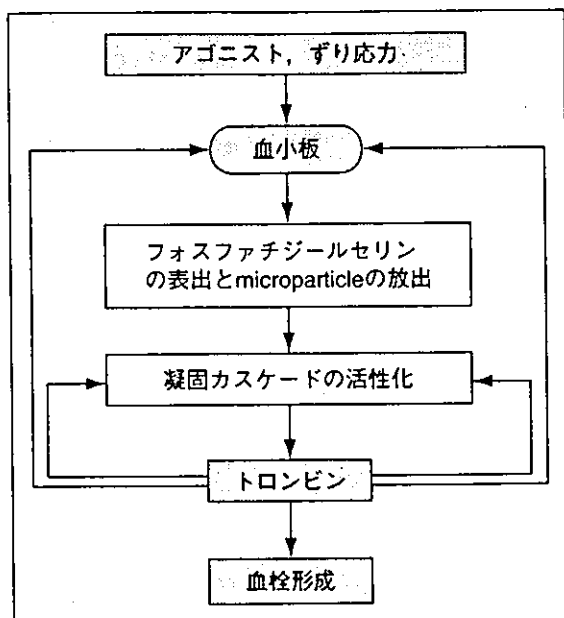


図3 血小板プロコアグラント活性と凝固活性化

期の再発予防効果とわずかながら有意な長期の転帰改善効果があったことから、海外のガイドラインでは脳梗塞を発症したらただちにアスピリン投与を開始することが推奨されている¹¹⁾。

アスピリンの用量に関しては、ISTでは300mg、CASTでは160mgが用いられたことから、イギリスのガイドライン¹¹⁾とAntithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)¹²⁾では160~300mgを推奨している。ATT¹²⁾では、慢性期の再発予防には75~150mgの低用量がもっとも再発予防効果に優れていたことから、急性期を過ぎたらこのような低用量に減量して継続投与することを推奨している。

オザグレル

アスピリンは血小板のシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase: COX) を阻害して血小板凝集作用を有するトロンボキサン (TX)₂の合成を阻害することにより血小板凝集を抑制するが、内皮のCOXも阻害することにより血小板凝集抑制作用を有するプロスタグランジン (PG)₂の合成も阻害してしまうという、いわゆるアスピリン・ジレンマ現象が問題となる (図5)⁷⁾¹³⁾。これに対して、TX₂合成酵素阻害薬はアスピリンと異なり、TX₂合成のみを阻害し、内皮でのPG₂合成は抑制せず、むしろ前駆物質であるPGH₂が蓄積・増加し、内皮でのTX₂合成に利用されるというスチール効果が期待できる (図5)⁷⁾¹³⁾。

わが国では、発症後5日以内の脳血栓症患者にTXA₂合成酵素阻害薬であるオザグレルが用いられている。オザグレルは本邦において発症後5日以内の脳血栓症を対象として、160例にオザグレル160mg, 143例にプラセボを14日間点滴静注したところ、オザグレルはプラセボよりも14日後および28日後に運動障害を有意に改善する効果のあることが示された¹⁴⁾。しかし、オザグレルは海外ではRCTが行われておらず、メタアナリシスの対象とはならず、アスピリンとの比較試験も行われていないので、アスピリンとの優劣は不明である¹⁵⁾。

最近、本邦において発症後48時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症 (アテローム血栓性脳梗塞) を対象としたオザグレルとトロンピン阻害薬アルガトロバンとの比較試験が行われ、1カ月後の全般改善度、神経症候改善度、日常生活動作改善度は同等であったという成績が示された¹⁶⁾。ただし、アルガトロバンは発症後48時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症 (アテローム血栓性脳梗塞) にしか適応がないので、ラクナ梗塞や発症後48時間以後のアテローム血栓性脳梗塞にはオザグレルのみが適応となる。

血小板膜糖蛋白 (GP) IIb/IIIa阻害薬

海外で脳梗塞急性期の治療薬として認可されているのはアスピリンのみである⁹⁾。しかしながら、アスピリンの効果は英語でmodestと表現されているように、有意ではあるものの、わずかである。そこで、より有効性が期待できる新しい抗血小板薬が待望されていた。その中でもGPIIb/IIIa阻害薬は現在までに知られた、あらゆる血小板膜受容体アゴニストの種類や細胞内情報伝達機構の経路のいかにかわらず、血小板凝集の最終共通経路 (final common pathway) であるGPIIb/IIIaへのフィブリノゲンの結合を阻害する究極の抗血小板薬と位置づけられ、世界中の製薬会社が開発競争を展開し、急性冠症候群における治療が成功を収めたことから、急性期脳梗塞治療への応用に興味が移された (図6)^{17)~19)}。

GPIIb/IIIaに対するマウスのモノクローナル抗体 (7E3) から抗原性を減少させるために作成され

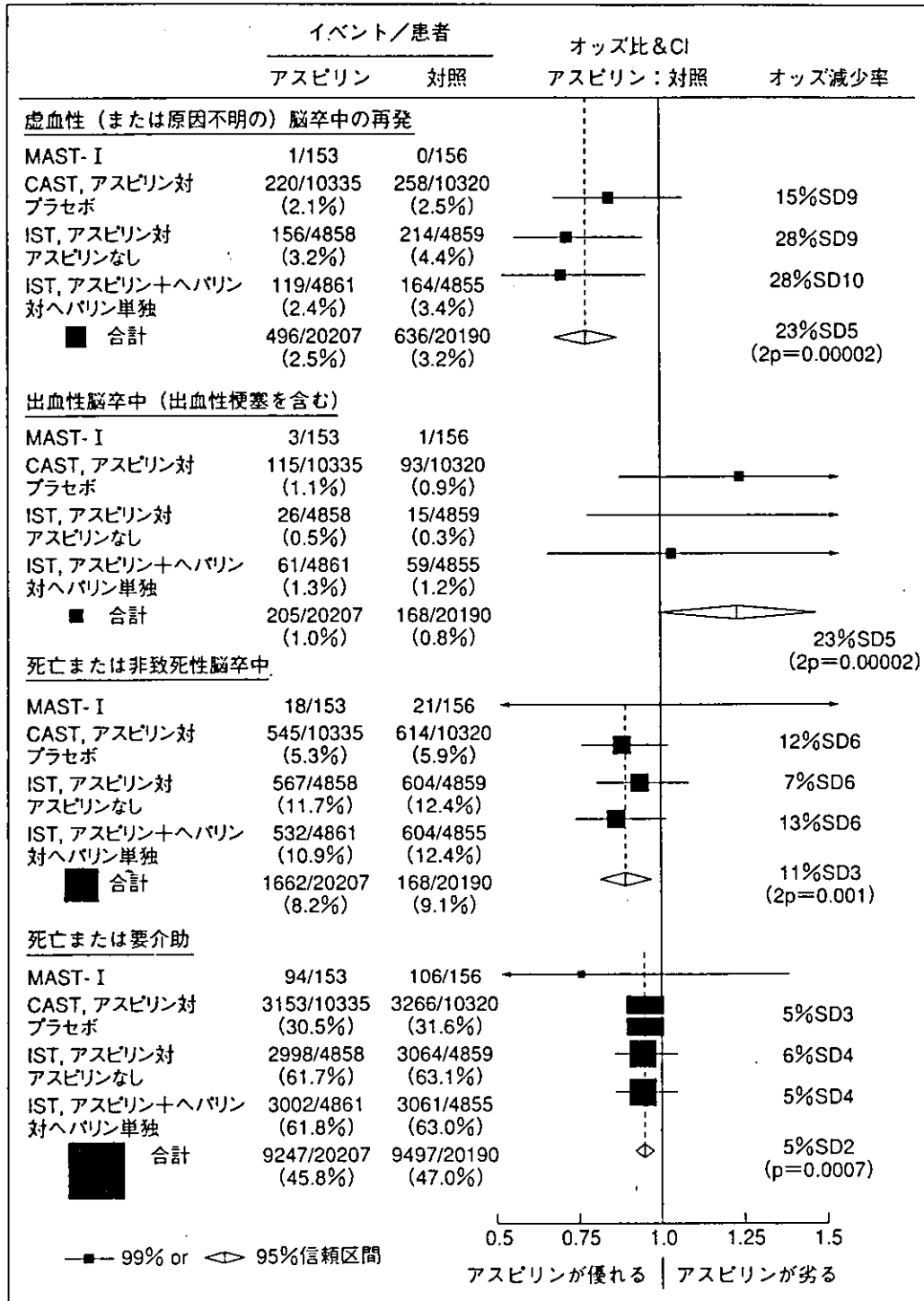


図4 急性期虚血性脳卒中における早期aspirin療法の効果—CAST, IST, MAST-1 (Multicenter Acute Stroke Trial-Italy)のmeta-analysis

死亡または要介助は追跡終了時で、CASTでは退院時、ISTとMAST-Iでは6カ月後。オッズ比と99%信頼区間を示す。全体の結果および95%信頼区間をダイヤモンドで示す。MAST-Iのストレプトキナーゼ投与群のデータは除外した。(文献¹⁰⁾より)

たマウスとヒトのキメラ型モノクローナル抗体(c7E3)のFab断片であるabciximab(c7E3 Fab)の第二相臨床試験が米欧で発症後24時間以内(米国ではアルテプラゼの適応外である発症後3時

間以後)の急性虚血性脳卒中患者74例を対象とする国際共同研究として行われた²⁰⁾。

患者は3:1の比率でabciximab群(54例)かプラセボ群(20例)に振り分けられ、abciximabは4

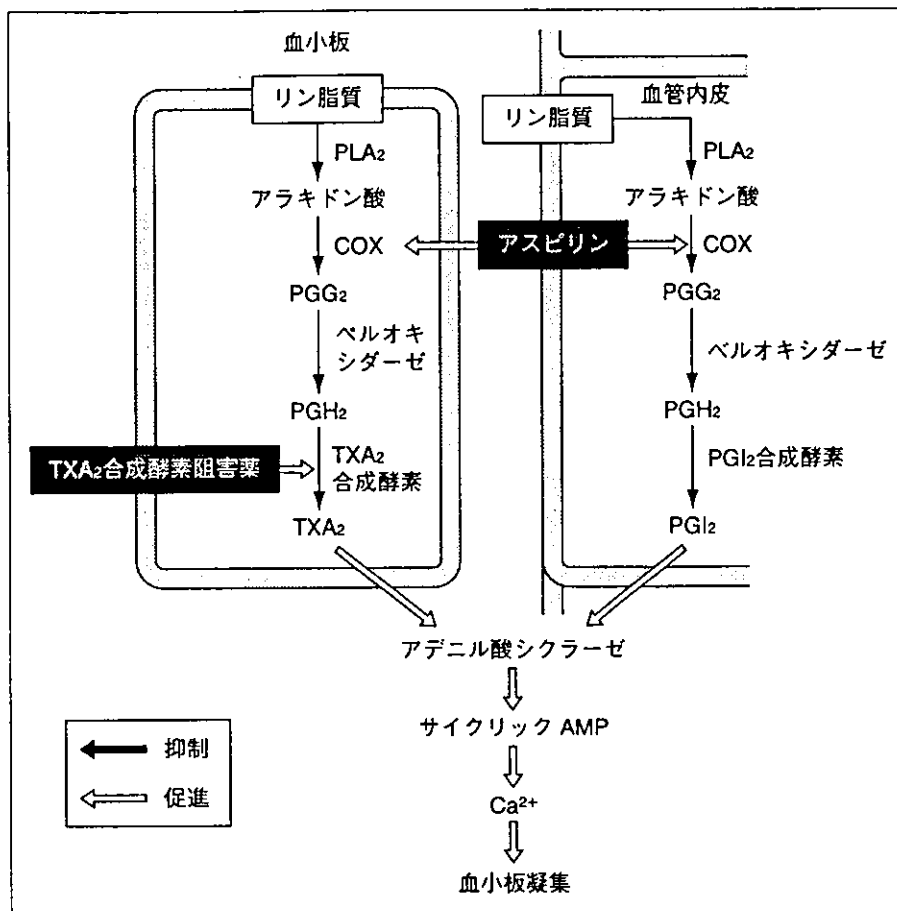


図5 アスピリンとトロンボキサンA₂合成酵素阻害薬の血小板と血管内皮に対する作用

用量が検討された。その結果、重篤な頭蓋内出血は観察されなかったが、無症候性頭蓋内出血はabciximab群54例中4例(7%)、プラセボ群20例中1例(5%)にみられ、abciximab群ではさらに6例で追跡期間中に無症候性頭蓋内出血がみられた(表1)²⁰⁾。3カ月後の後遺症が軽度かまったくない症例、すなわちBarthel Index ≥ 95とModified Rankin Scale ≤ 1の転帰良好例はそれぞれ実薬群で35%と50%であり、プラセボ群のそれぞれ20%と40%より多い傾向があった(表1)²⁰⁾。

このような第二相用量探索試験の結果を受けてAbciximab in Emergent Stroke Trial (AbESTT) と呼ばれる第三相臨床試験が開始された²¹⁾。AbESTTは1:1の二重盲検による比較試験であり、発症後6時間以内の急性虚血性脳卒中患者400例を対象とし、重症度が半数はNational Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) が4~14の中等症、半数は15~22の重症になるように登録し、abciximab 0.25mg/kgをbolusで投与後

0.125µg/kg/分を12時間持続点滴静注するかプラセボを投与し、一次評価項目として3カ月後のModified Rankin Scaleを調査し、主要安全性評価項目として5日以内または退院時の致死性または非致死性の頭蓋内出血を調査している。

今後の展望

Abciximabの第二相試験²⁰⁾では高度な血小板減少症や重篤な出血合併症は生じなかったが、無症候性頭蓋内出血や中等度の血小板減少症が増加したことから、今後の大規模臨床試験でどのような安全性が示されるかを見極める必要がある。GPIIb/IIIa阻害薬による血小板機能抑制の個人差を評価するため、フィブリノゲンでコーティングしたビーズへのthrombin receptor activating peptide (TRAP)により活性化した血小板の接着を測定する全自動測定装置が開発され、今後の臨床応用が注目されるが、このような装置を用いた用量調節法が用量固定法より好結果をもたら

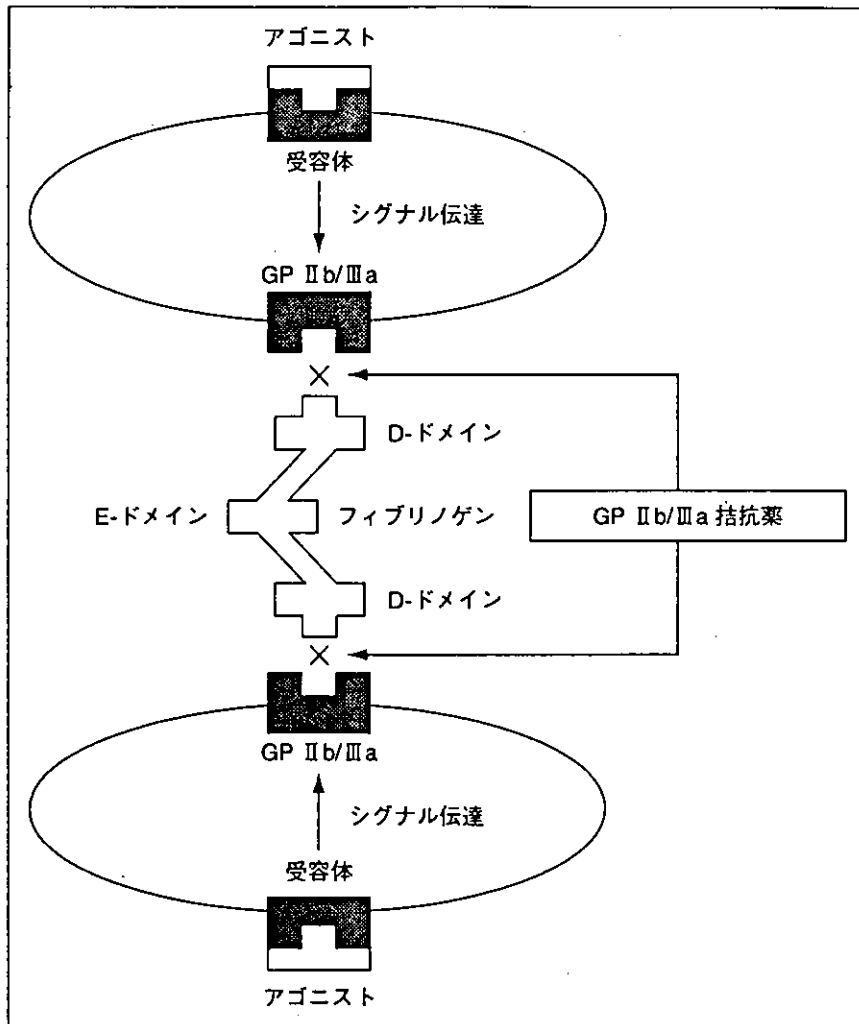


図6 GPIIb/IIIa拮抗薬の作用機序

表1 急性期虚血性脳卒中におけるabciximabの第二相試験の成績

イベント	プラセボ	Abciximab
死亡	3(15%)	9(17%)
致死性/非致死性頭蓋内大出血	0	0
無症候性頭蓋内出血	1(5%)	10(19%)
5日目までの非頭蓋内出血	4(20%)	10(19%)
5日目までの血小板減少 50,000~100,000/mm ³	0	0
<50,000/mm ³	0	4(7%)
3カ月後のNIHSS 0-1	6(30%)	18(33%)
3カ月後のmRS 0-1	4(20%)	19(35%)
3カ月後のBI ≥ 95	8(40%)	27(50%)

NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale, mRS : modified Rankin Scale, BI : Barthel Index.

すかどうかはまだ証明されていない¹⁷⁾。

脳血管のインターベンションにおいてabciximabの使用経験が報告されており、脳底動脈血栓症の再開塞²²⁾やステント留置²³⁾において有効であっ

たとの症例研究があるが、今後は血管内治療例における有効性についてもRCTにより検討されるであろう。また、第3世代を含めた血栓溶解薬の開発はほぼplateauに達しており、今後はGPIIb/IIIa阻害薬などの抗血小板薬との併用効果が模索されるであろう。

チクロピジンやクロピドグレルなどのチエノピリジンが標的とするADP受容体がクローニングされて一次構造が解明されるとともに静脈投与が可能な、新しいADP受容体阻害薬が次々と開発され、脳梗塞急性期への臨床応用が模索されている²⁴⁾。また、ADPの分解酵素であるADPaseのリコンビナント製剤やNO遊離型アスピリンなど、新しい作用機序の抗血小板薬が続々と開発されてきており、今後の臨床応用が期待される。

文 献

- 1) 内山真一郎：脳虚血と血小板活性化. 特集：脳循環と脳虚血. 神経進歩, 40 : 11-23, 1996.
- 2) Uchiyama, S., Yamazaki, M., Hara, Y. & Iwata, M.: Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. *Semin. Thromb. Hemostas.*, 23 : 535-541, 1997.
- 3) 内山真一郎, 山崎昌子：血小板活性化. 血液凝固亢進のメカニズム. 脳卒中学(山口武典, 内山真一郎, 松本昌泰, ほか・編), 医学書院, 東京, 1998, pp. 172-182.
- 4) 内山真一郎：虚血と血小板凝集. 脳と分子生物学. 脳と循環, 3 : 243-249, 1998.
- 5) 内山真一郎：血栓形成のメカニズム. 脳血管障害の臨床. 生涯教育シリーズ—56. 日医誌, 125(特別号): S4-S5, 2001.
- 6) 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.
- 7) 内山真一郎：抗血小板療法. 急性期の内科的治療, 脳血管障害の治療, 脳血管障害シリーズIII(内山真一郎・編), 現代医療社, 東京, 1999, pp. 101-112.
- 8) 内山真一郎：血小板活性化と血液凝血的異常. 1. 病態と診断. 特集：急性期脳梗塞. 神経内科, 52 : 10-17, 2000.
- 9) 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.
- 10) 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, 2001.
- 11) The Intercollegiate Working Party for Stroke: National clinical guideline for stroke. Clinical Effectiveness & Evaluation Unit, Royal College of Physician, London, 2000.
- 12) 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.
- 13) 内山真一郎：脳血栓症およびTIA. 血栓症治療ハンドブック, 改定第3版(池田康夫, 島田和幸, 内山真一郎, ほか・編), メディカルレビュー社, 東京, 1999, pp. 35-58.
- 14) 大友英一, 沓沢尚之, 木暮久也, ほか：脳血栓症急性期におけるOKY-046の臨床的有用性. 臨床医薬, 7 : 353-388, 1991.
- 15) Cochrane Stroke Group (Gubits, G., Counsell, C. & Sandercock, P): Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (review). The Cochrane database of systematic reviews. In *Cochrane Library, The Cochrane Collaboration*, Volume (Issue 4), 2000.
- 16) 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人, ほか：脳血栓症急性期におけるアルガトロパンの効果—sodium ozagrelとの比較臨床試験—. 神経治療, 18 : 273-282, 2000.
- 17) Collier, B.S.: Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb. Haemost.*, 86 : 427-443, 2001.
- 18) 内山真一郎：血栓性脳梗塞と抗血小板療法. 脳梗塞超急性期—Brain attack時代の診断と治療, 別冊・医学のあゆみ(成富博章・編), 医歯薬出版, 東京, 2001, pp. 85-92.
- 19) 内山真一郎, 中村智実, 山崎昌子, ほか：抗血小板療法—単独療法と併用療法—. 脳血管障害, Annual Review 神経(柳沢信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, ほか・編)中外医学社, 東京, 2002, pp. 146-157.
- 20) 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.
- 21) Adams, H., Hacke, W. for the AbESTT Investigators: Abciximab in emergent stroke treatment trial (AbESTT). (Abstr.) *Stroke*, 31 : 2864, 2000.
- 22) Wallace, R.C., Furlan, A.J., Moliterno, D.J., et al.: Basilar artery restenosis: successful treatment with platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor. *Am. J. Neuroradiol.*, 18 : 1257-1260, 1997.
- 23) Ceccena, F.A., Hoelzinger, D.H., Miller, J.A., et al.: The platelet GPIIb/IIIa inhibitor abciximab as adjunctive therapy in carotid stenting of potential thrombotic lesions. *J. Intervent. Cardiol.*, 12 : 355-361, 1999.
- 24) Hollopeter, G., Jantzen, H.-M., Vinsent, D., et al.: Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature*, 409 : 202-207, 2001.

超急性期のアスピリン療法

内山真一郎*

要 旨

発症後 48 時間以内の脳梗塞において、アスピリンは早期再発予防効果とともに長期の転帰をわずかではあるが有意に改善する効果のあることが、International Stroke Trial (IST) と Chinese Acute Stroke Trial (CAST) という二つの大規模臨床試験や、IST と CAST を含めた無作為化比較試験のメタアナリシスにより証明されており、海外のガイドラインでは脳梗塞急性期患者に唯一の抗血栓薬としてアスピリン 160~300 (325) mg の投与が推奨されている。アスピリンは、心房細動を伴った脳梗塞急性期患者においてもヘパリンより劣るというエビデンスは示されていない。

アスピリンはアセチルサリチル酸であり、アセチル基のシクロオキシゲナーゼ阻害作用による血小板凝集抑制作用はよく知られているが、最近サリチル酸基の作用に由来する多面的な効果として抗炎症、抗増殖、抗酸化作用や一酸化窒素合成促進作用が注目されており、これらの作用を説明する新しい作業仮説が提唱された。アスピリンはコストパフォーマンスにきわめて優れた薬剤として世界中で広く用いられており、今後日本でも包括医療など医療経済が重視される状況になるほど重要な薬剤として位置づけられるようになることが予測される。

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。動脈の血栓形成には血小板が主要な役割を演じている。したがって、抗血小板療法は脳梗塞のもっとも本質的な治療法であるといえる。実際、脳梗塞慢性期の再発予防には抗血小板療法が行われており、その有効性も確立されている。一方、脳梗塞急性期の病態においても、血小板の活性化が重要な役割を果たしていることが明らかになるにつれて、脳梗塞急性期に対する抗血小板療法の効果についても興味を持たれるようになり、大規模臨床試験が行われるようになった。

これまで脳梗塞急性期患者において行われた大規模臨床試験やそれらのメタアナリシスにより有効性が国際的に認められた抗血小板薬はアスピリ

ンのみであり、海外では脳梗塞急性期治療のガイドラインで推奨されている抗血小板薬もアスピリンのみである。

本稿では、このような背景を踏まえ、脳梗塞急性期におけるアスピリン療法の有効性と安全性についてのエビデンスを述べ、最近注目されている多面的効果や医療経済効果についても触れてみたい。

脳梗塞急性期におけるアスピリンの効果

発症後 48 時間以内の脳梗塞患者を対象として、International Stroke Trial (IST)¹⁾ と Chinese Acute Stroke Trial (CAST)²⁾ という 2 件の無作為化比較試験 (RCT) が行われた。いずれの RCT も約 2 万症例を対象とするきわめて大規模な臨床試験であったが、IST には筆者も日本のゴーディ

*UCHIYAMA Shinichiro 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]

表1 脳梗塞急性期におけるアスピリンの効果 (Cochrane Stroke Groupによるメタアナリシス)⁴⁾

転帰	アスピリン群	対照群	オッズ比	95%信頼区間
死亡または要介助	3,153/10,335	3,266/10,320	0.95	0.91~0.98
全死亡	2,448/20,207	2,611/20,190	0.92	0.87~0.98
肺塞栓症	70/20,207	98/20,190	0.71	0.53~0.96
脳梗塞	496/20,207	636/20,190	0.77	0.69~0.87
症候性頭蓋内出血	205/20,207	168/20,190	1.22	1.00~1.50
脳梗塞+症候性頭蓋内出血	701/20,207	804/20,190	0.87	0.78~0.96
頭蓋外大出血	190/20,207	115/20,190	1.69	1.35~2.11
完全回復	5,534/20,054	5,318/20,034	1.06	1.01~1.11

ネーターとして参加を要請されたため本学を含む日本の数施設も参加し、アスピリン 300 mg 投与群と非投与群に無作為割り付けされ、オープン RCT として 2 週間行われた^{1,3)}。これに対して、CAST では中国の 400 施設以上が参加し、プラセボを用いた二重盲検によりアスピリン 160 mg が 4 週間投与された^{2,3)}。

Cochrane Stroke Group の最新のメタアナリシスによれば、発症後 48 時間以内の脳梗塞に対して行われた IST と CAST を含む 3 件の無作為化比較試験 (RCT) に含まれた 4 万例以上の患者において、160~300 mg のアスピリンにより追跡最終時点の死亡または要介助は有意に減少した (表 1)⁴⁾。また、アスピリン療法により完全回復例も有意に増加した (表 1)⁴⁾。なお、アスピリンにより治療期間中の脳梗塞の再発は有意に減少し、症候性頭蓋内出血は増加したもののわずかだったので、全脳卒中も有意に減少した (表 1)⁴⁾。

最近発表された Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) のメタアナリシスによれば、脳梗塞急性期患者を対象とした 7 件の RCT で無作為化された 40,821 例において、平均 3 週間の抗血小板療法 (大多数がアスピリン) により血管イベント (脳卒中、心筋梗塞、血管死) の相対リスクは 11% 減少した (図 1)⁵⁾。血管イベントの絶対リスク減少は 1,000 例当たり 9 例であり (図 2)⁵⁾、非致死性脳卒中と血管死の有意な減少を反映していたが、IST と CAST では非致死性心筋梗塞の記録はなかったため情報が得られなかった (図 3)⁵⁾。

このようにアスピリンのリスク低減効果はあま

り高くないように思われるが、世界中で発症している膨大な数の急性期脳梗塞患者にアスピリンを投与すれば、非常に多数の脳梗塞患者で脳梗塞の再発を含む血管イベントを予防できることになり、その意義はきわめて大きいと考えられる。たとえば、日本では年間 50 万人が新たに脳卒中を発症しているといわれているが、その 80% が脳梗塞だとすると、年間 40 万人の脳梗塞患者が発症していることになり、これらの脳梗塞急性期患者にアスピリンを投与すれば 3,600 人の血管イベントを予防できる計算になる。

心房細動患者におけるアスピリンの効果

心房細動を合併した脳梗塞患者では、心原性脳塞栓症の可能性が高く、フィブリン血栓が塞栓源なので抗血小板薬であるアスピリンの早期再発予防効果や長期の転帰改善効果は期待できないように思われる。心房細動患者における早期の脳梗塞の再発は、アスピリンにより IST では約 25% 減少したが、CAST では 5% しか減少せず、両者を併せた相対リスク減少率は 21% (95% 信頼区間 -5~41) であった (表 2)⁶⁾。この減少率は非心原性脳梗塞における減少率と大差なく、アスピリンは心房細動による心原性脳塞栓症の再発を抑制したのではなく、非心原性脳梗塞の発症を予防しただけではないかと考えられる。

しかしながら、IST ではヘパリンにより心房細動合併群の脳梗塞は用量依存性に減少し、この減少率は心房細動非合併群より高かったため、本当に心原性脳塞栓症の再発を予防したと考えられた

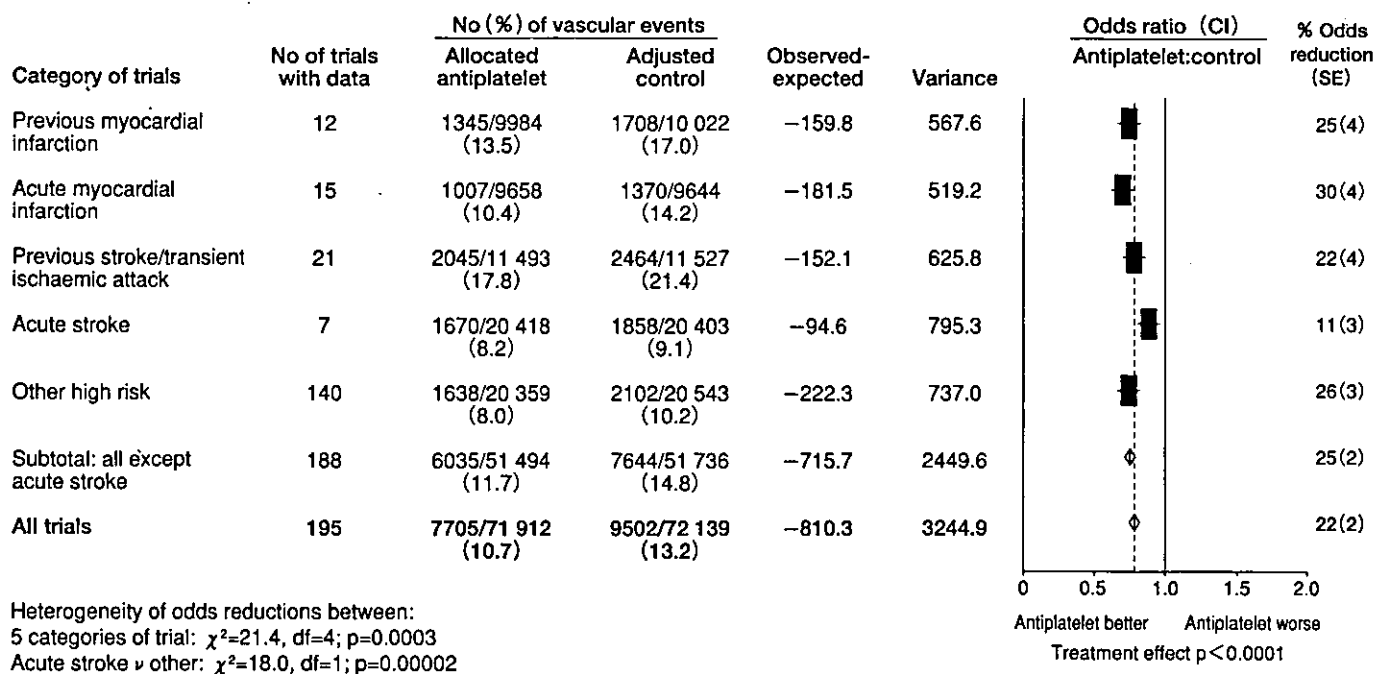


図1 五つの主要な高リスクカテゴリーにおけるアスピリンを中心とした抗血小板療法による血管イベント (脳卒中, 心筋梗塞, 血管死) の相対リスク低減効果 (Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス)⁹⁾

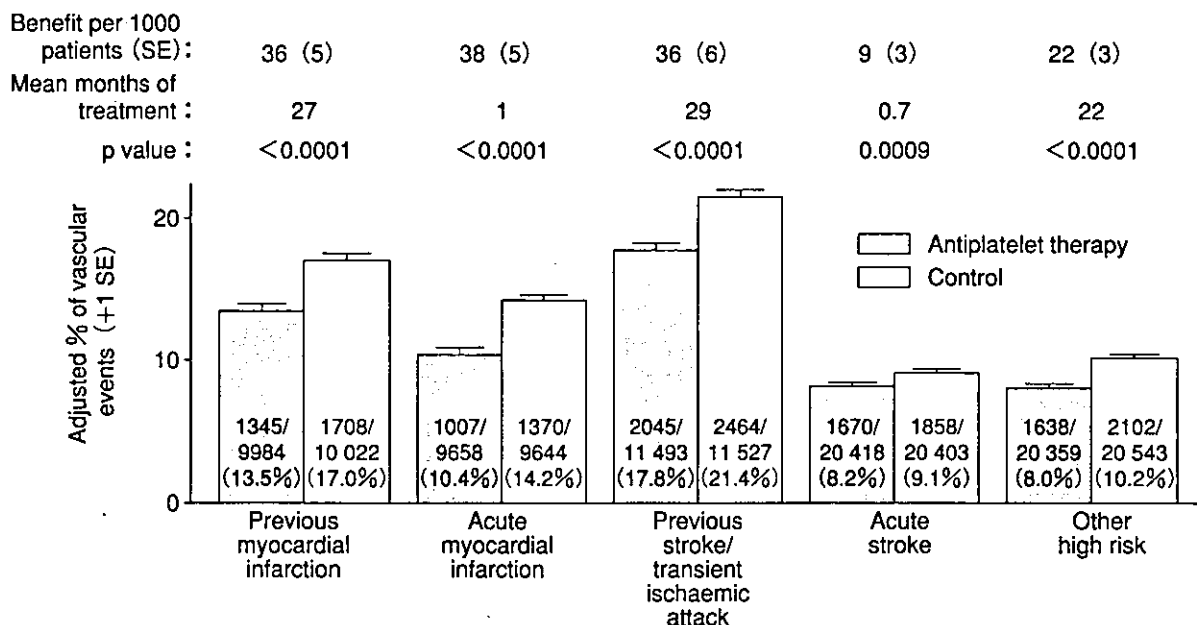


図2 五つの主要な高リスクカテゴリーにおけるアスピリンを中心とした抗血小板療法による血管イベント (脳卒中, 心筋梗塞, 血管死) の絶対リスク低減効果 (Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス)⁹⁾

が, 出血性梗塞を含む脳出血も用量依存性に増加してしまっただけでなく, 両者を合計した全脳卒中ではヘパリン非投与群と同じになってしまい, 6カ月後の転帰不良例もまったく減らなかった¹⁾。また,

Heparin in Acute Embolic Stroke Trial (HAEST)⁷⁾では, 心房細動患者における脳梗塞の早期再発は低分子ヘパリン投与群とアスピリン投与群でいずれも8%であり差はなかった(表

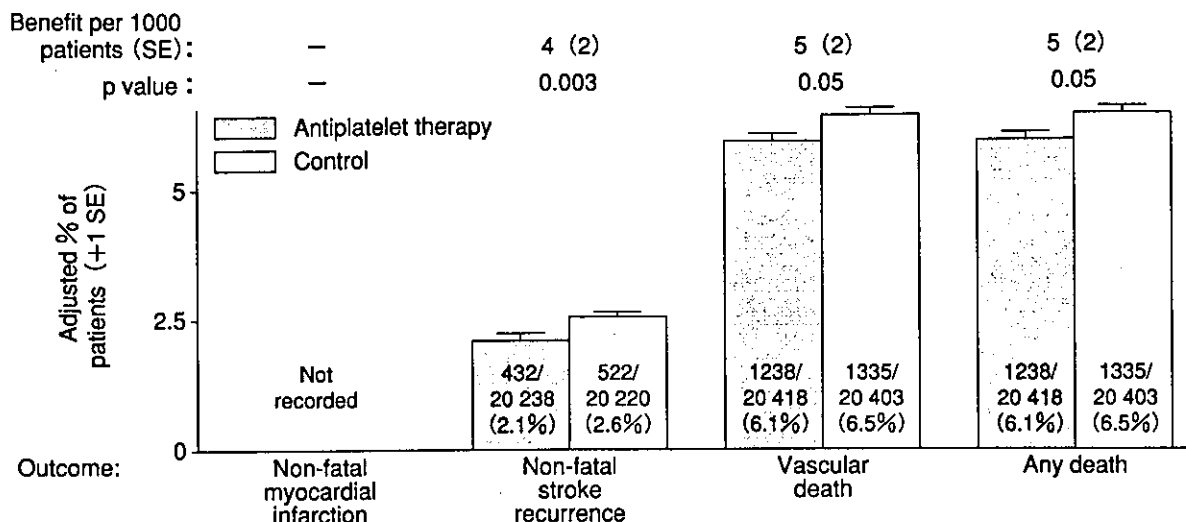


図3 脳梗塞急性期患者におけるアスピリンを中心とした抗血小板療法による血管イベントの絶対リスク低減効果 (Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス)⁹⁾

表2 心房細動に伴う脳梗塞急性期におけるヘパリンとアスピリンのランダム化試験成績⁹⁾

試験 (観察期間)	症例数	脳梗塞の再発	脳出血	全脳卒中 (推計)	3~6 カ月後の転帰良好
心房細動					
HAEST (14 日)					
低分子ヘパリン	224	19 (8%)	6	(25)	34%
アスピリン	225	17 (8%)	4	(21)	35%
IST (14 日)					
ヘパリン 12,500 BID	784	18 (2%)	22	39	22%
ヘパリン 5,000 BID	773	26 (3%)	10	36	21%
ヘパリン無投与	1,612	79 (5%)	7	86	21%
アスピリン	1,622	53 (3%)	22	75	22%
アスピリン無投与	1,547	70 (5%)	17	87	20%
CAST (28 日)					
アスピリン	696	35 (5%)	17	(52)	—
プラセボ	715	38 (5%)	20	(58)	—
混在した心内塞栓源					
TOAST (7 日)					
低分子ヘパリン	143	0 (0%)	報告なし	報告なし	48%
プラセボ	123	2 (2%)	報告なし	報告なし	47%
FISS-bis					
低分子ヘパリン	86	報告なし	報告なし	報告なし	22%
プラセボ	62	報告なし	報告なし	報告なし	26%
CESG (14 日)					
ヘパリン静注	24	0 (0%)	0	0	報告なし
ヘパリン無投与	21	2 (10%)	0	2	報告なし

HAEST : Heparin in Acute Embolic Stroke Trial, IST : International Stroke Trial, BID : 2 回/日, CAST : Chinese Acute Stroke Trial, TOAST : Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, FISS-bis : Fraxiparine in Ischemic Stroke Study, CESG : Cerebral Embolism Study Group

2)⁶⁾。このように、心房細動を合併した脳梗塞患者でも、アスピリン療法は抗凝固療法より劣るというエビデンスは示されていない。

ガイドラインにおけるアスピリン療法

これまでに得られた IST や CAST のようなメカトリアルと、Cochrane Stroke Group によるメタアナリシスの成績に基づき、イギリスのガイドラインでは脳梗塞を発症したらただちにアスピリンの投与を開始することが推奨されている⁸⁾。

アスピリンの投与量に関しては、IST で 300 mg, CAST で 160 mg が用いられたことから、各国のガイドラインでは 160~300 mg が推奨されている。この投与量は、ATT のメタアナリシスの成績に基づいて血管イベントの長期予防に新たに推奨されることになった 75~150 mg よりも多いが、急性冠症候群の治療でも提唱されているように、即座にトロンボキサン A₂合成を阻害しうる loading dose が望ましいという理論的根拠も背景にある⁹⁾。

最近発表された米国の神経学会と脳卒中協会の合同ガイドラインでは、脳梗塞を発症したら死亡や後遺症を少なくするため、48時間以内にアレルギーや消化管出血のような禁忌がなく、組織プラスミノゲン活性化薬 (t-PA) の適応がない限りアスピリン (160~325 mg) の投与を推奨しており、他の抗血小板薬を推奨するデータは不十分であるとしている¹⁰⁾。

アスピリンの多面的効果

最近、アスピリンの多面的効果 (pleiotropic effect) が注目されている^{11,12)}。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) (厳密には 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¹³⁾は血管平滑筋の NO 合成促進作用を報告している。

アスピリンの多面的効果は、ATT のメタアナリシスに示されたような血管イベント抑制の Jカーブ効果にも関連しているように思われる^{14~16)}。また、これらの効果は脳梗塞の早期再発予防効果以外に、脳梗塞急性期の病態への直接的な治療効果にも関与している可能性がある¹⁷⁾。

これまでサリチル酸基の抗炎症作用は、核内転写調節因子である NF- κ B の抑制を介する作用で説明しようとされてきたが、実際にはこのような抑制効果を期待するには臨床用量よりはるかに多いミリモル mmol 単位の用量が必要である。つい最近 Saunders¹⁸⁾は、臨床用量 (マイクロモル μ mol 単位) のアスピリンとサリチル酸による COX-2 プロモーター活性化の抑制による mRNA の抑制を介した蛋白合成の阻害が、NF- κ B とは異なった転写調節因子である CCAAT/エンハンサー結合蛋白 (C/EBP β) の抑制によることを明らかにし、注目を集めている。

アスピリンの医療経済効果

アスピリンはきわめて安価な薬剤であることが、抗血小板薬の中で開発途上国を含めて世界でもっとも広く用いられている大きな理由の一つとなっている。Hankey ら¹⁹⁾が行った脳卒中治療の医療経済効果を分析した成績によると、脳梗塞急性期患者に投与して3カ月後の転帰良好例を1例増やすのに要する費用はアスピリンを1とした場合、t-PA は 433.7 倍かかる計算になる。

日本でも高齢者の増加による医療費の膨張と景気の低迷により医療財政は破綻の危機に直面しており、その対策として包括医療制度が導入されつつあり、治療のコストパフォーマンスが厳しく求められる時代になった。このような時代背景にあって、コストパフォーマンスにきわめて優れたアスピリンは脳梗塞の再発予防のみならず、急性期の治療薬としても海外と同様に幅広く使用されるようになるのではないかと予測される²⁰⁾。

おわりに

アスピリンは解熱消炎鎮痛薬としては100年以上の歴史があり、後に血小板凝集抑制作用もあることがわかり、今では抗血小板薬としても広く使用されているが、現在でも次々とこれまで知られていなかった新しい薬理作用が解明されつつあり、医療経済効果に優れた古くて新しい薬剤として、今後も大きな可能性を秘めているように思われる。

文献

- 1) International Stroke Trial Collaborative Group : The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* **349** : 1569-1581, 1997
- 2) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group : Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* **349** : 1641-1649, 1997
- 3) 内山真一郎 : 脳梗塞急性期の megatrial : IST と CAST の意義. *Prog Med* **17** : 3018-3023, 1997
- 4) Cochrane Stroke Group (Gubits G, Counsell C, Sandercock P) : Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. in *Cochrane Library*, The Cochrane Collaboration, Volume (Issue 4) 2002
- 5) 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
- 6) Hart RG, Palacio S, Pearce LA : Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy. Analysis of randomized clinical trials. *Stroke* **33** : 2722-2727, 2002
- 7) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, et al for the HAEST Study Group (Heparin in Acute Embolic Stroke Trial) : Low molecular-weight heparin vs. aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation : a double blind randomised study. *Lancet* **355** : 1205-1210, 2000
- 8) The Intercollegiate Working Party for Stroke : National clinical guideline for stroke. Clinical Effectiveness & Evaluation Unit, Royal College of Physician, London, 2000
- 9) Patrono C, Patrignani P, Rocca B, et al : Characterization of biochemical and functional effects of antiplatelet drugs as a key to their clinical development. *Thromb Haemostas* **74** : 391-400, 1995
- 10) Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al : Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a Division of the American Heart Association). *Stroke* **33** : 1934-1942, 2002
- 11) Mehta JL : Salutary effects of aspirin in coronary artery disease are not limited to its platelet inhibitory effects. *Clin Cardiol* **21** : 879-884, 1998
- 12) Amin AR, Attur MG, Pillinger M, et al : The pleiotropic functions of aspirin : mechanism of action. *CMLS Cell Mol Life Sci* **56** : 305-312, 1999
- 13) Shimpo M, Ikeda U, Maeda Y, et al : Effects of aspirin-like drugs on nitric oxide synthesis in rat smooth muscle cells. *Hypertension* **35** : 1085-1091, 2000
- 14) 内山真一郎, 山崎昌子, 岩田 誠 : 脳梗塞の再発予防. 平成13年度日本内科学会生涯教育講演会. *日内会誌* **91** : 77-83, 2002
- 15) 内山真一郎, 山崎昌子, 岩田 誠 : 脳血管障害における抗血栓療法. *血栓止血誌* **13** : 141-150, 2002
- 16) 内山真一郎 : 脳卒中の予防における抗血栓薬治療の意義. *日本医事新報* **4101** : 434-439, 2002
- 17) 内山真一郎 : 抗血小板療法. 急性期の内科的治療. 脳血管障害の治療, 内山真一郎編, 現代医療社, 東京, 1999, pp101-112
- 18) Saunders MA : New insights into anti-inflammatory mechanism of aspirin. International Aspirin Award, March 2, 2002, Madrid, Spain
- 19) Hankey GJ, Warlow CP : Treatment and secondary prevention of stroke : evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* **354** : 1457-1463, 1999
- 20) 内山真一郎 : 抗血小板薬としてのアスピリン. *日病薬会誌* **50** : 126-132, 2001

中大脳動脈閉塞による急性虚血性脳卒中に対する 経動脈的血栓溶解療法 施行患者のCT所見：PROACT II試験の成績

内山真一郎

UCHIYAMA Shinichiro

東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科

Roberts HC *et al* : Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion. Results from the PROACT II Trial. *Stroke* 33 : 1557-1567, 2002

目的

これまでにおこなわれた血栓溶解療法の臨床試験では、いずれも症例の選択と追跡調査にCTを用いている。National Institutes of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) の3時間以内のt-PA静注療法の臨床試験ではCTで頭蓋内出血が認められた症例は除外された。European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) Iでは発症後6時間以内に経静脈的血栓溶解療法を施行された症例における脳出血と転帰不良を予測するのにCT上中大脳動脈の3分の1以上の早期脳梗塞徴候の重要性が強調された¹⁾。このように、CTは出血例を除外する手段としてのみならず症例の選択と転帰を決定するのに有用な手段として用いられてきた。

PROACT II²⁾は中大脳動脈(middle cerebral artery : MCA)閉塞による虚血性脳卒中発症後6時間以内の症例における血栓溶解薬動注療法の有効性と安全性を証明した。PROACT II²⁾では、症例の選択は伝統的な臨床的ならびにCT上の選択基準のみならず脳血管撮影による選択基準にもとづいておこなわれた。脳血管撮影は再開通と側副血行の評価にも用いられた。本研究はPROACT II²⁾におけるCT所見と臨床症状、脳血管撮影所見、転帰との関係を検討している。この解析の目的は血栓溶解療法の症例選択における非造影CTの価値を確立し、放射線学的ならびに臨床的な転帰を予測することにあった。

方法

MCA閉塞による脳卒中患者180例を発症後

6時間以内に2:1に無作為割り付けし、リコンビナントのプロウロキナーゼ(UK)動注とヘパリン静注の併用療法かヘパリン静注単独療法をおこなった。無作為割り付けして治療した162症例(プロUK群108例、対照群54例)で施行した454回のCT検査について早期梗塞変化、梗塞容積、出血性変化を解析した。CT変化はベースラインの脳卒中の重症度、血管撮影上の血栓の局在、側副血行、90日目の転帰と関連した。

結果

ベースラインのCTは159回中120回(75%)が早期の脳梗塞に関連した異常を示した。ベースラインCT異常の容積はNIHSSスコアと関連しなかった($r=-0.11$)が、90日目の転帰(modified Rankin Score)

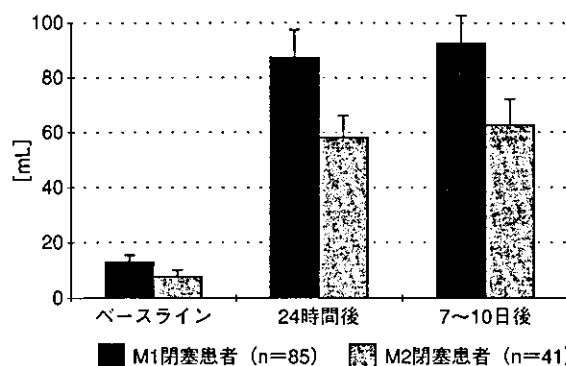


図1 血栓の局在とCT上の低吸収域の容積

いずれの時点でもM1閉塞患者ではM2閉塞患者よりCTの低吸収容積が大きかった(ベースライン13.2 ± 2.5対8.5 ± 2.0mL, 24時間後87.8 ± 10.3対58.5 ± 8.1mL, 7~10日後93.4 ± 9.7対63.3 ± 9.4mL)。