

図2 側副血行のある患者 (A) とない患者 (B) のCT低吸収容積

A) 側副血行のない患者では、CT異常容積はr-proUK群で対照群よりベースライン (15.3 ± 3.9 対 5.8 ± 1.9 mL, $P < 0.05$), 24時間後 (134.0 ± 18 対 61.6 ± 10.3 mL, $P < 0.05$), 7~10日後 (133.7 ± 17.4 対 82.6 ± 16.4 , $P > 0.05$) でいずれも大きかった。

B) 側副血行のある患者では、やはりr-proUK群で対照群よりベースラインのCT異常容積が大きかった (13.5 ± 3.2 対 7.7 ± 1.9 mL)。しかしながら、側副血行のあるr-proUK群の患者では対照群の患者とくらべて24時間後 (59.0 ± 9.3 対 69.7 ± 1.3 mL) と7~10日後 (60.8 ± 8.4 対 80.2 ± 14.7 mL) の低吸収容積が小さかった。

とは弱い相関を示した ($r = 0.17$, $P < 0.05$)。M2閉塞例とくらべてM1閉塞例は有意にNIHSSスコアが高く ($P < 0.05$)、CTで基底核病変が多く、フォローアップのCTで低吸収域の容積が大きかった (図1)。側副血行が部分的か、みられない患者にくらべて側副血行が十分供給されている患者はベースラインのNIHSSスコアが低く、ベースラインのCTで梗塞容積が有意に小さく、皮質病変が少なかった ($P < 0.05$) (図2)。

考察

CTはMCA閉塞による脳梗塞患者においてベースラインの脳卒中の重症度とは相関せず、転帰の予知に有用ではなかった。しかしながら、ベースラインのCT異常、臨床症状、CT病変の推移は血栓の局在と側副血行の存在に影響されると考えられた。

急性虚血性脳卒中患者の評価において出血を除外する以外のCTの価値はかぎられているように思われる。さまざまな病型が入り混じった脳卒中患者においては脳卒中の病型鑑別にCTが有用であるが、脳梗塞のなかでの予知因子としてのCTの価値は低いといわざるを得ない。MCA閉塞患者においてベースラインCT異常の容積はベースラインの脳卒中重症度とは相関せず、ベースラインの脳梗塞容積が60mL以上の症例を除いては転帰の予知因子となっていなかった。最終的な梗塞容積よりも梗塞増大の欠如のほうが血栓溶解療法の効果を示す指標になるように思われた。灌流CT, SPECT, MRIの拡散・灌流強調画像を含む新しい技術が脳梗塞急性期の画像解析の進歩に必要であろう。

コメント

脳卒中超急性期において頭部CTは現在でもスクリーニング検査として汎用されている。脳卒中患者における緊急CTの主な目的は虚血性脳卒中から出血性脳卒中を鑑別して血栓溶解療法や抗血栓療法の適応を決定することにある。しかし、虚血性脳卒中のなかでも治療効果が期待できない症例や出血性梗塞を含む脳出血の危険性が高い症例を除外する目的にも用いられてきた。後者の場合に重要となるのが早期虚血徴候である。CT上の早期虚血徴候としては脳溝の消失、基底核構造の不明瞭化、皮髄境界の不明瞭化、hyperdense MCA signなどがあげられるが、最も信頼度の高い所見は虚血病巣を直接示唆する低吸収域の大きさであるといわれている。

今回のPROACT IIの事後解析では、60mL以上の大きな梗塞例を除いては、いずれの所見も脳卒中の重症度や転帰の指標とはなり得ていなかった。しかし、本研究では症例数が十分でなかったため血栓溶解療法の反応性と早期虚血徴候の有無との関係は解析できていない。したがって、早期虚血徴候の判定が血栓溶解療法の適応決定や治療反応性の予測に役立たないという結論も下すことができない。実際、ECASS¹⁾のプロトコール違反例の解析でも早期虚血徴候を示す症例は出血性梗塞の頻度が高く、治療効果が少ないことが示されている。

ただし、早期虚血徴候の判定は必ずしも容易ではなく、判定者間の不一致も少なくない。現在、わが国でおこなわれている発症後6時間以内のM1・M2閉塞による虚血性脳卒中に対するウロキナーゼの局所動注療法の無作

為化比較試験 (MELT Japan) は PROACT II とほぼ同様な選択基準が採用されており, CT で早期虚血徴候がなにか軽度の症例が対象となっているが, CT による早期虚血徴候の判定の客観性が問題となっている。

最近, 急性虚血性脳卒中の治療のターゲットとなるペナンブラは MRI の拡散強調画像 (DWI) と灌流強調画像 (PWI) により判定されるようになった。PWI の血流低下部位から DWI の梗塞部位を差し引いた領域が diffusion perfusion mismatch としてペナンブラと判定され, この領域の占める割合が大きいほど治療効果が期待できると考えられている。実際, 吸血コウモリの唾液から抽出された第 3 世代の血栓溶解薬であるデスマテブラーゼのリコンビナント製剤の第 3 相臨床試験 (DIAS) は MRI の diffusion perfusion mismatch の所見により症例選択がおこなわれている。

しかし, このような MRI を用いた判定法が本当に血栓溶解療法の適応患者の選択に有用であるか否かはまだ不明である。また, 24 時間体制でこの検査がおこなえる施設がどれほどあるであろうか。脳血流シンチ (SPECT) による残存血流量の評価も適応患者の選択に有用であることが明らかにされている。しかし, SPECT も保険適応や 24 時間体制という大きな難題を抱えている。

Perfusion CT も今後の可能性を期待させる検査法であるが, 現時点では極めて高価であり, 広く普及するには時間がかかるであろう。結局, 現状では普及度と経済性から従来の CT に頼らざるを得ない。

今後, CT を超急性期治療の適応決定や効果判定に役立たせるためには, 多くの症例の集積と詳細な解析が必要であろう。そのためには日本を含めて世界中でおこなわれている臨床試験のデータベースを収集し, メタアナリシスによる解析をおこなう必要がある。また, 発症後 6 時間以内の虚血性脳卒中 6,000 例を目標とする, 極めて大規模な臨床試験 (International Stroke Trial 3) が進行中であり, 達成されればこのような目的の解析が可能となるであろう。

◀文献▶

- 1) Hacke W *et al* : Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemisphere stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 274 : 1017-1025, 1995
- 2) Furlan AJ *et al* : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke : the PROACT II Study : a randomized controlled trial. *JAMA* 282 : 2003-2011, 1999

5. 脳梗塞・一過性脳虚血発作

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学 教授

Summary 脳梗塞急性期には抗血小板薬としてアスピリンの適応があり、本邦では発症後5日以内の脳血栓症にオザグレルが用いられており、抗凝固薬としてはヘパリンの有効性は証明されておらず、推奨できないが、本邦ではアルガトロバンが発症後48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に用いられており、血栓溶解薬としてアルテプラゼの静注療法が未承認ながら発症後3時間以内の脳梗塞に経験豊富な施設に限定して推奨される。脳梗塞の再発予防には心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換を伴う場合にはワルファリンの適応があるが、それらを伴わない脳梗塞は病型の如何にかかわらず抗血小板療法の適応となる。

はじめに

脳梗塞や一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので、抗血栓療法は脳梗塞のもっとも本質的な治療法である。抗血栓療法には抗血小板療法、抗凝固療法、血栓溶解療法がある。脳梗塞は臨床概念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、各病型は血栓の関与や組成が異なるので、抗血栓療法の適応や種類は個別に考える必要がある。脳卒中合同ガイドライン委員会や日本循環器学会の抗血栓療法に関するガイドライン委員会では、脳梗

塞における抗血栓療法のガイドラインを作成中であり、平成15年には次々と発表される予定であるが、著者は両方のガイドライン委員会の委員の一人として関与している。

本稿では、このような背景を踏まえ、脳梗塞やTIAにおける抗血栓療法の適応と効果について、証拠に基づく医療 (EBM) の観点から述べてみたい。

1. 脳梗塞急性期

1) 抗血小板療法

発症後48時間以内の脳梗塞患者を対象とした

〈略語一覧〉

TIA (transient ischemic attack; 一過性脳虚血発作)

表1 脳梗塞急性期の抗血小板療法が追跡最終時(>1カ月)の死亡または要介助に及ぼす効果
(Cochrane Stroke Groupのメタアナリシス, Cochrane Library, Issue 4, 2002)

	抗血小板療法	対照群	オッズ比(95%CI)
アスピリン	9,247/20,207	9,497/20,190	0.95 (0.91 ~ 0.98)
トロンボキサン合成酵素阻害薬	67/140	77/143	0.79 (0.49 ~ 1.25)
合計	9,314/20,347	9,574/20,333	0.94 (0.91 ~ 0.98)

International Stroke Trial (IST)¹⁾とChinese Acute Stroke Trial (CAST)²⁾という2件の大規模臨床試験と、著者も共同研究者の一人であるCochrane Stroke Group (CSG)のメタアナリシス³⁾により、アスピリンはわずかではあるが有意な長期の転帰改善効果のあることが示されていることから、欧米のガイドラインや脳卒中合同ガイドライン委員会による日本の脳卒中治療ガイドラインでは、虚血性脳卒中を発症したら直ちにアスピリンの投与を開始することを推奨している(表1)。アスピリンの用量はISTとCASTで用いられた用量に基づいて、160~300(または325)mgが推奨されている。この用量は後述する慢性期の長期予防ための用量より多いが、血栓症急性期には直ちにトロンボキサン(thromboxane:TX)A₂の合成を阻害するloading doseを投与すべきであるというコンセプトに合致しているともいえる。

本邦ではTXA₂合成酵素阻害薬であるオザグレールが、発症後5日以内の脳梗塞患者に第3相臨床試験で運動障害を改善する効果のあることが示されたことから用いられており、脳卒中治療ガイドラインでもこのような適応が記載されることとなったが、海外ではランダム化比較試験(randomized controlled trial:RCT)が行われていないためメタアナリシスによる解析を行うことがで

きず、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(表1)³⁾。

最近、発症後6時間以内の脳梗塞300例を対象として血小板膜糖蛋白(GP)IIb/IIIaのモノクローナル抗体であるabciximabのRCTが行われ、その成績が本年2月に米国心臓協会(American Heart Association:AHA)主催の国際脳卒中会議で発表された。National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS)が4~7の軽症例と8~14の中等症例では3カ月後のmodified Rankin scoreが軽症で0~1, 中等症で0~2へと改善した症例の比率は、軽症例では実薬群で40.2%, 対照群で25.3%, 中等症例では実薬群44.9%, 対照群32.9%であり、いずれも実薬群で対照群より有意に多かった。出血合併症も、症候性頭蓋内出血が実薬群3.6%, 対照群1.0%, 頭蓋外大出血が実薬群1.5%, 対照群1.0%であり、いずれも実薬群で対照群より多かったものの、その頻度は血栓溶解薬や抗凝固薬に比べれば低く、極めて有望な治療法であると考えられた。

2) 抗凝固療法

CSGのメタアナリシスによれば、いかなる剤型のヘパリン(未分画ヘパリン, 低分子ヘパリン, ヘパリノイド)も脳梗塞急性期患者の転帰改善効果は示されていない(表2)⁴⁾。ヘパリンは治療期間

【略語一覧】

IST (International Stroke Trial)	CAST (Chinese Acute Stroke Trial)
CSG (Cochrane Stroke Group)	TX (thromboxane; トロンボキサン)
RCT (randomized controlled trial; ランダム化比較試験)	
AHA (American Heart Association; 米国心臓協会)	NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

表2 脳梗塞急性期の抗凝固療法が追跡最終時(>1カ月)の死亡または要介助に及ぼす効果
(Cochrane Stroke Groupによるメタアナリシス, Cochrane Library, Issue 4, 2002)

薬剤	治療群	対照群	オッズ比(95%CI)
未分画ヘパリン(皮下注)	6,063/9,717	6,062/9,718	1.00 (0.94 ~ 1.06)
低分子ヘパリン	400/723	210/355	0.85 (0.66 ~ 1.10)
ヘパリノイド(静注)	159/641	167/635	0.92 (0.72 ~ 1.19)
合計*	6,635/11,109	6,454/10,737	0.99 (0.94 ~ 1.05)

*ヘパリノイド(皮下注も含む)

表3 脳梗塞急性期の血栓溶解療法が追跡最終時の死亡または要介助に及ぼす効果
(Cochrane Stroke Groupによるメタアナリシス, Cochrane Library, Issue 4, 2002)

薬剤	治療群	対照群	オッズ比(95%CI)
SK 静注	311/497	311/486	0.94 (0.72 ~ 1.24)
tPA 静注	715/1,401	773/1,363	0.79 (0.68 ~ 0.92)
SK 静注+ASA*	99/156	94/153	1.09 (0.69 ~ 1.73)
Pro-UK 動注**	91/147	55/73	0.55 (0.31 ~ 1.00)
合計	1,216/2,001	1,233/2,075	0.83 (0.73 ~ 0.94)

UK ; urokinase, SK ; streptokinase, tPA ; tissue plasminogen activator

*アスピリンとの併用対アスピリン単独

**ヘパリン静注との併用対ヘパリン静注単独

中の脳梗塞の再発を減らすのが、脳出血の発症を増やしてしまうので、全脳卒中を減らすことができていない⁴⁾。したがって、海外のガイドラインでは脳梗塞急性期の治療法としてヘパリンは推奨されなくなっており、本邦の脳卒中治療ガイドラインでもエビデンスがないので、推奨できないと記載されることとなった。

本邦ではトロンビン阻害薬であるアルガトロバンが、脳梗塞急性期患者を対象とした第3相臨床試験のサブ解析で、発症後48時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症(すなわちアテローム血栓性脳梗塞)に転帰改善効果が示されたことから、このような適応が承認されており、脳卒中治療ガイドラインでも同様な記載がなされることとなったが、海外では用いられておらず、メタアナリシスのエビデンスはない。最近、本邦では発症後48時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症を対象として

オザグレルとの比較試験が行われ、同等であるとの結果が示された⁵⁾。アメリカでは発症後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RCTが行われ、安全性が確認されたことから、予定通り第3相臨床試験を行うことになった。

3) 血栓溶解療法

脳梗塞急性期に行われた血栓溶解療法のRCTを薬剤別にサブ解析したCSGのメタアナリシスによると、ストレプトキナーゼの静注は頭蓋内出血を著しく増加させ、転帰改善効果を認めなかったため、脳卒中治療ガイドラインでも行うべきでない治療とされた(表3)⁶⁾。これに対して組織プラスミノゲンアクチベータ(アルテプラゼ)は頭蓋内出血を明らかに増加させるものの、長期の転帰を有意に改善することから、治療ガイドライン

では、未承認ではあるが経験豊富な医師のいる施設に限定して、発症後3時間以内の脳梗塞には静注療法が推奨されると記載されることとなった⁹⁾。現在、本邦では発症後3時間以内の脳梗塞100症例に対して、アルテプラゼの安全性試験が行われている。

また、米国ではプロウロキナーゼの局所動注療法の有効性が報告されたが、まだ1件のポジティブなRCTの結果しかないため米国食品医薬品局(Food and Drug administration:FDA)でも認めていない(表3)⁷⁾。本邦ではこのRCTと同様なプロトコルで塞栓性の中大脳動脈のM1またはM2の閉塞例を対象として、全国的なRCT(MELT-Japan)が進行中である。

2. 脳梗塞慢性期および一過性脳虚血発作の抗血小板療法

1) 単独療法

著者も共同研究者であるAntithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) は、閉塞性血管障害の高リスク患者(血管イベントの年間発症率3%以上)を対象として行われた287件のRCTで、無作為化された約20万症例をメタアナリシスにより解析した結果を発表した⁸⁾。疾患別のサブ解析では脳梗塞・TIA患者における抗血小板療法の有効性が再確認された。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(脳卒中、心筋梗塞、血管死)低減効果を認めた(図1)⁸⁾。

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、75~150mgがもっとも効果が大きく、75mg未満

の効果は有意ではなかったという結果が示された(図1)⁸⁾。したがって、著者を含むATTの共同研究者間の新しい統一見解として、脳梗塞の再発予防には75~150mgを推奨することとなった。

アスピリンと他の抗血小板薬を直接比較したRCTをメタアナリシスにより解析したATTの成績によれば、血管イベント低減効果はチクロピジンがアスピリンより12%高く、チクロピジンと同じチエノピリジン誘導体であるクロピドグレルもアスピリンより10%高かったが、これらの差は有意ではなかった(図2)⁸⁾。しかし、チクロピジンとクロピドグレルを同じチエノピリジンとして一括してメタアナリシスにより解析し直すと、アスピリンとの差は有意となる⁹⁾。したがって、チエノピリジンはアスピリンより血管イベント低減効果に有意に優れているといえる。

クロピドグレルはチクロピジンと同じチエノピリジン誘導体であり、脳梗塞・心筋梗塞・末梢動脈閉塞症においてアスピリンを上回る血管イベント(脳梗塞、心筋梗塞、血管死)低減効果を示し、チクロピジンより好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用が少ないことから、海外では高い評価を得ているが、残念ながらまだ日本では承認されていない¹⁰⁾。

著者らの検討によれば、生体内での血栓形成に重要な役割を果たしていると考えられる、ずり応力刺激による血小板凝集(shear induced platelet aggregation:SIPA)はチクロピジンやクロピドグレルにより強力に抑制されるが、アスピリンによっては抑制されず、このようなチエノピリジンとアスピリンのSIPA抑制効果の差が血管イベント低減効果の差の一因であると考えられる¹⁰⁾。

シロスタゾールはジピリダモールと同じフォスフォジエステラーゼ(PDE)阻害薬であるが、ジピ

《略語一覧》

FDA (Food and Drug administration; 米国食品医薬品局) ATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration)
SIPA (shear induced platelet aggregation) PDE (フォスフォジエステラーゼ)

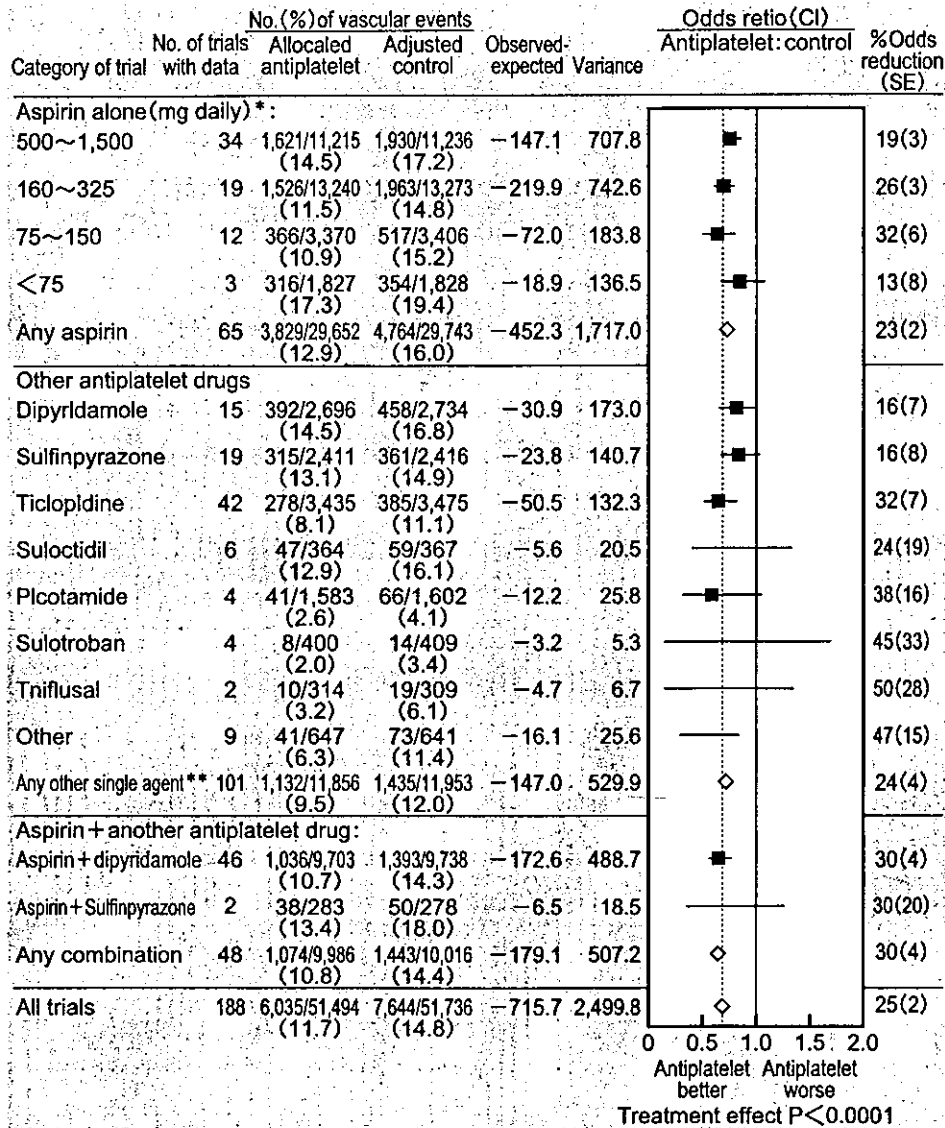


図1 Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス (文献8より引用)
 高リスク患者 (急性期脳卒中患者を除く) における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の間接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。
 *いくつかの試験は1つ以上の比較に貢献している。
 **インドプフェン, フルルビプロフェンGR32191B, ダゾキシベン, トラビジールを含む。
 各試験群の対照群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比 (黒い正方形) と99%信頼区間 (水平線) を示す。各比較に対する結果のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。

リダモールがサイクリック GMP に特異的な PDE5 を主に抑制するのに対して、シロスタゾールはサイクリック AMP に特異的な PDE3 を抑制

する。最近、本邦で1,000列以上の脳梗塞患者を対象とし、プラセボを対照薬として用いた Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS) によ

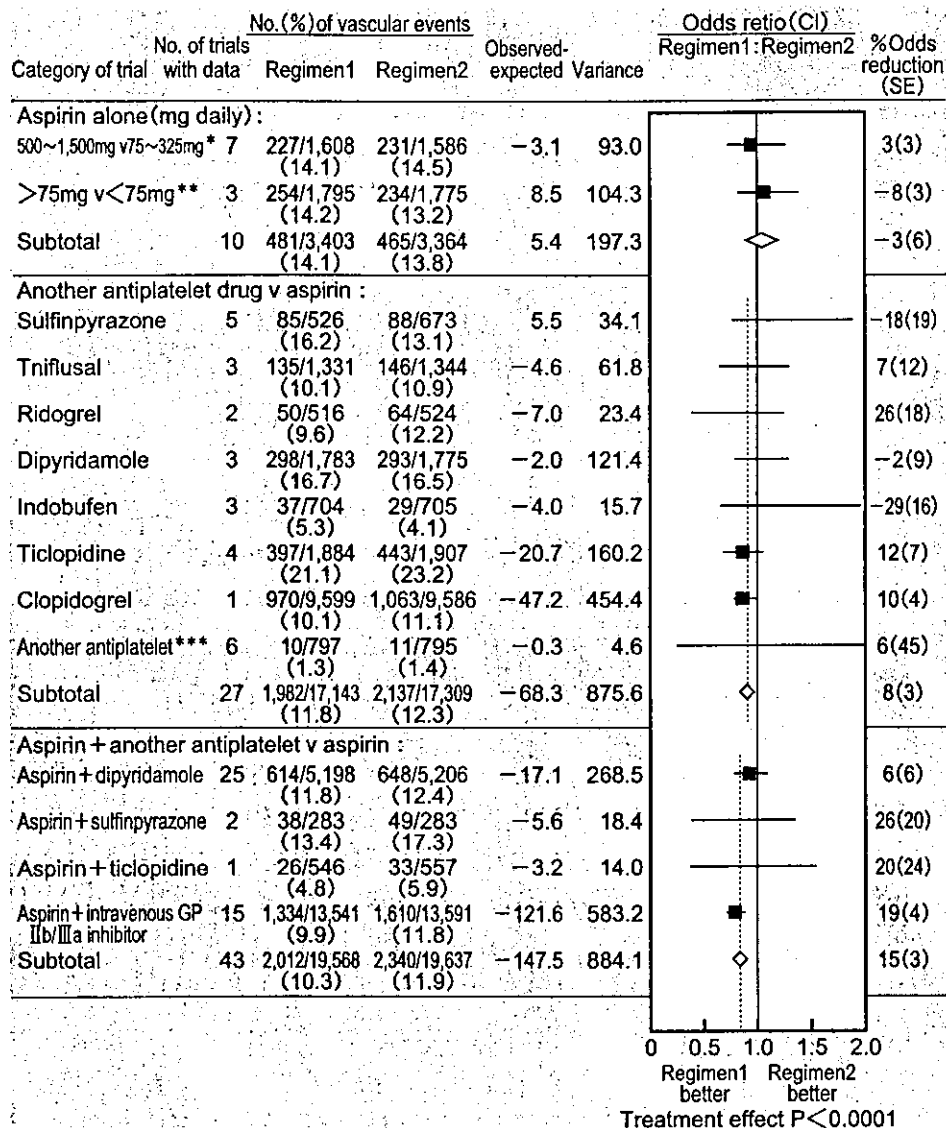


図2 Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス (文献8より引用)

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

* 1,400mg/日と350mg/日を比較した試験とジピリダモールも投与された患者間で1,000mg/日と300mg/日を比較したもう1件の試験(急性期脳卒中を除外)を含む。

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

*** シロスタゾール, スロトロバン, トラピジール, E5510, エプチフィバド, GR32191Bを含む。各試験群の処方1群と処方2群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と99%信頼区間(水平線)を示す。特定の比較に対する全試験のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。

りシロスタゾールの脳梗塞再発予防効果が示された¹²⁾。このRCTの対象となった患者の75%はmagnetic resonance imaging(MRI)上、皮質下小梗塞であったが、病型別のサブ解析によりラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示された。シロスタゾールはこれまで末梢動脈疾患にのみ適応があったが、本年4月に脳梗塞にも適応が承認された。

2) 併用療法

ジピリダモールの血小板凝集抑制作用にはアデノシンの再取込み抑制作用も関与していると考えられ、アスピリンと併用した場合、これらの抗血小板作用とアスピリンのシクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase:COX)阻害作用が同時に発揮されるため、再発予防効果が高まると考えられる。ESPS-2¹³⁾ではアスピリンとジピリダモールの併用療法は相加的に脳梗塞再発予防効果を高めるといった結果が示された。この併用効果を支持する根拠として、最近著者らの行った*in vitro*の実験によれば、全血中のSIPAはアスピリンによっては抑制されず、高濃度のジピリダモールにより抑制され、この抑制効果はアスピリンとの併用により増強された¹⁴⁾。ただし、今回のATTの成績によれば、ESPS-1を含めたメタアナリシスでは、アスピリン単独療法との血管イベント低減効果の差は証明されなかった(図2)⁹⁾。

アスピリンとチクロピジンの併用療法は、アスピリンによるCOX阻害作用とチクロピジンによるADP受容体阻害作用が同時に発揮されるので、各々の単独療法よりも強力な抗血小板療法となることを著者らは報告してきた^{15,16)}。しかし、アスピリンとチクロピジンの併用療法を、アスピリン単独療法と直接比較したRCTをメタアナリシス

により解析したATTの成績では、血管イベント低減効果の差は証明されていない(図2)⁹⁾。ただし、その後行われた急性冠症候群のステント留置例を対象とした1件のRCTでは、併用療法で単独療法より血管イベントが有意に少なかったことから、このような症例ではアスピリンとチクロピジンの併用療法が世界的なコンセンサスとなっている¹⁷⁾。

海外ではチエノピリジンの中では主にクロピドグレルが用いられているが、最近ではアスピリンかクロピドグレルかという問題よりも、アスピリンとクロピドグレルの併用療法に関心が向けられており、多くの大規模臨床試験が行われている。たとえば、何らかの危険因子を有する軽症脳梗塞またはTIA 7,600例を対象に、クロピドグレル(75mg)単独療法とクロピドグレル(75mg)・アスピリン(75mg)併用療法の血管イベント低減効果を比較するManagement of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH)、血管障害の危険因子を有する心房細動患者14,000例を対象として、アスピリンとクロピドグレルの併用療法をワルファリン療法またはアスピリン単独療法と比較し、さらにアンジオテンシン受容体阻害薬の併用効果を検討するAtrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE)、虚血性脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、頸動脈病変、アテローム血栓症の危険因子のいずれかを有する15,200例を対象としてアスピリンの単独療法とクロピドグレルとの併用療法を比較するClopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabiliza-

【略語一覧】

CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study)

MRI (magnetic resonance imaging)

COX (cyclooxygenase; シクロオキシゲナーゼ)

MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients)

ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events)

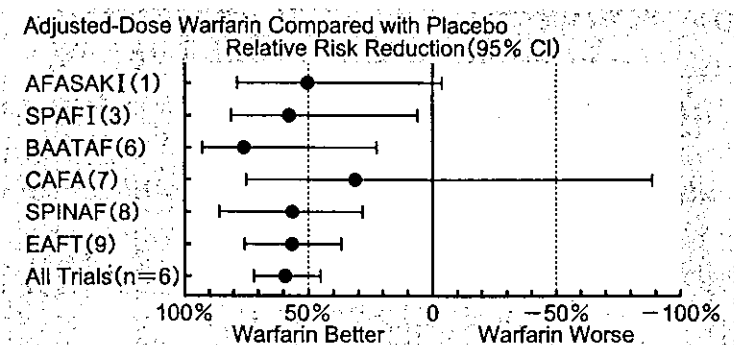


図3 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法
調節した用量のワルファリンとプラセボとの比較。ワルファリンは62%の極めて有意な脳卒中予防効果を示した。（文献19より引用）

tion, Management and Avoidance (CHARISMA) などが進行中である。

血小板膜糖蛋白 (GP) II b/III a 阻害薬は、あらゆる血小板受容体アゴニストによる血小板凝集の最終共通経路である GP II b/III a へのフィブリノゲンの結合を阻害する強力な抗血小板薬である¹⁷⁾。ATT の解析では、アスピリンと GP II b/III a 阻害薬の併用療法はアスピリン単独療法より有意に血管イベント低減効果が大きかった (図2)⁸⁾。しかし、これまでに行われた RCT はいずれも急性冠症候群を対象としており、まだ虚血性脳卒中を対象とした RCT は行われておらず、本併用療法はアスピリン単独療法より出血合併症が多かったことも今後の課題である¹⁸⁾。

3. 心原性脳塞栓症の抗血栓療法

1) 心房細動

心房細動は高齢者ほど発症率が高くなるので、急激に高齢化社会が進行している日本では心房細動による脳塞栓症が激増しており、その予防対策

が緊急課題となっている。これまでに行われた非弁膜症性心房細動 (nonvalvular atrial fibrillation: NVAF) 患者における抗血栓療法の RCT をメタアナリシスにより解析した成績によると、脳卒中の発症はワルファリンにより 62% も減少し、きわめて有効である (図3)¹⁹⁾。また、アスピリンも 22% ながら有意な減少効果がある (図4)¹⁹⁾。しかし、アスピリンはワルファリンと直接比較すると有意に 36% 劣っていた (図5)¹⁹⁾。

NVAF 患者における虚血性脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中・TIA の既往、加齢、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる²⁰⁾。欧米のガイドラインによれば、これらの危険因子のいずれかを有する NVAF 患者では、アスピリンによる脳卒中予防効果が期待できないのでワルファリンが適応となり、いずれの危険因子もない 65 ~ 75 歳の NVAF 患者にはアスピリンでもワルファリンでもよく、60 ~ 65 歳の患者にはアスピリンが第一選択となり、60 歳未満の孤立性心房細動 (lone af) は通常無治療でよいとされている (図6)^{21, 22)}。

【略語一覧】

CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)
NVAF (nonvalvular atrial fibrillation; 非弁膜症性心房細動)

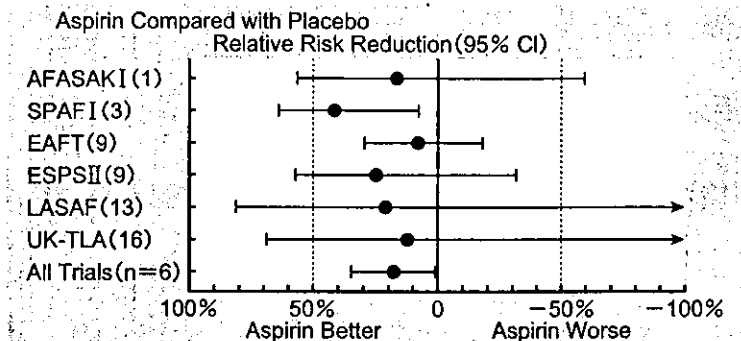


図4 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法
 アスピリンとプラセボとの比較。アスピリンはわずかながら22%の有意な脳卒中予防効果を示した。（文献19より引用）

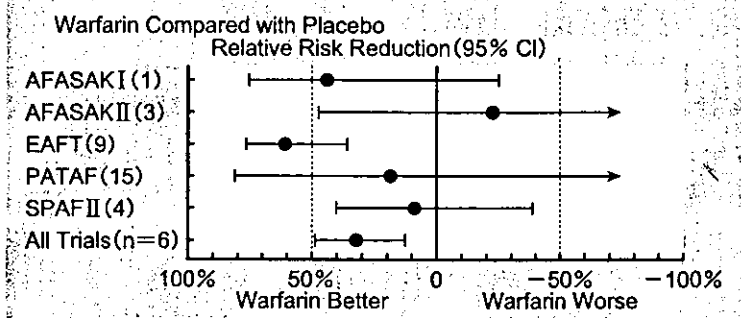


図5 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法
 調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較。脳卒中予防効果はワルファリンがアスピリンを有意に36%上回っていた。（文献19より引用）

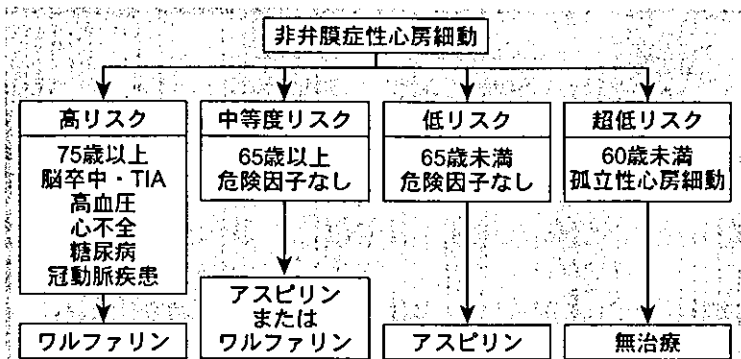


図6 非弁膜症性心房細動患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン

NVAF患者では、高齢になるほど脳卒中リスクが高まるのでワルファリンが必要となるが、同時にワルファリンによる頭蓋内出血のリスクも高まるというジレンマがある²³⁾。厚生省循環器病研究委託事業による研究班が脳塞栓症を生じたNVAF 115例に、international normalized ratio (INR) 2.2～3.5(目標値 2.5) (N = 55)のワルファリン療法と INR 1.5～2.1(目標値 1.9) (N = 60)のワルファリン療法を比較するRCTを行ったところ、脳塞栓の発症は前者で1例、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²⁴⁾。また、大出血を生じた6例中5例は70歳以上だったことから、高齢のNVAF患者における脳塞栓症の再発予防にはINR 1.5～2.1に下方修正した方がよいというのが我々研究班の結論であった。

このRCTと、それ以前に国立循環器病センターで行われたretrospective studyの結果を統合して解析すると、軽症脳梗塞とTIAはINRと一定の相関がなかったが、大梗塞はすべてINR 1.6未満で生じており、大出血はINR 2.6以上で頻発していた²⁵⁾。この成績は欧米のガイドラインで高齢のNVAF患者に治療オプションとして推奨されているINR 1.6～2.5(目標値 2.0)と一致している^{21, 22)}。

日本循環器学会の研究班は、NVAF 1,000例を対象としてアスピリン(150～200mg)の脳塞栓症一次予防効果を検討するJapanese Atrial Fibrillation Stroke Study (JAST)を行ったが、896例の段階で中止され、2002年の日本心臓病学会で発表された。脳梗塞とTIAはアスピリン群(429例)24例、対照群(アスピリン無投与)(467例)20例

で有意差がなく、大出血はアスピリン群が7例で、対照群の2例より有意に多く、虚血性と出血性の全イベントもアスピリン群(3.10%/年)で対照群(2.29%/年)より有意に多かった²⁶⁾。

最近、脳卒中の危険因子を有するNVAFを対象として経口トロンビン阻害薬(ximelagatran)とワルファリン(INR 2～3)と比較するメガスタディー(Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation: SPORTIF)が行われた。日本からも240例以上が登録されたオープンラベルのSPORTIF-Ⅲ(3,410例)と、ダミーのINRを用いた二重盲検のSPORTIF-V(3,922例)が行われたが、先行していたSPORTIF-Ⅲの結果が本年4月にAmerican College of Cardiology(ACC)の年次総会で発表された。脳卒中と全身塞栓はximelagatran群(1.6%)でワルファリン群(2.3%)より少ない傾向があり(P = 0.10)、大出血もximelagatran群(1.3%)でワルファリン群(1.8%)と同等以下であった。今後発表されるSPORTIF-Vの結果と合わせて本剤の有効性と安全性が証明されれば、ワルファリンにまつわる血液凝固検査、ビタミンK摂取制限、多剤との相互作用の煩雑さを解消する画期的なパラダイムシフトをもたらすと期待されている。

2) 抗血栓療法のガイドライン

米国心臓協会脳卒中評議会によるガイドライン(表4)によれば、アテローム血栓性脳梗塞では頸動脈狭窄の有無や程度の如何にかかわらず、全例に抗血小板療法の適応があり、心原性脳塞栓症ではNVAF、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換を合併した患者にはワルファリンが適応となるが、その他の塞栓源となりうる心疾患の合併例に

《略語一覧》

INR (international normalized ratio)

JAST (Japanese Atrial Fibrillation Stroke Study)

SPORTIF (Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation)

ACC (American College of Cardiology)

表4 米国心臓協会脳卒中評議会のガイドライン

粥状硬化性頸動脈疾患 ≥ 70%狭窄 50～60%狭窄 < 50%狭窄	合併症が6%未満なら頸動脈内膜摘除術，抗血小板薬* 危険因子によっては頸動脈内膜摘除術，抗血小板薬* 頸動脈内膜摘除術の適応なし，抗血小板薬*
脳塞栓症 明らかな塞栓源 NVAf 左室血栓，AMI 人工弁置換 可能な塞栓源	抗凝固薬 INR 2～3 (目標 2.5) INR 2～3 (目標 2.5) INR 3～4 (目標 3.5) 抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中)
他の病型 ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む	抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中)

*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

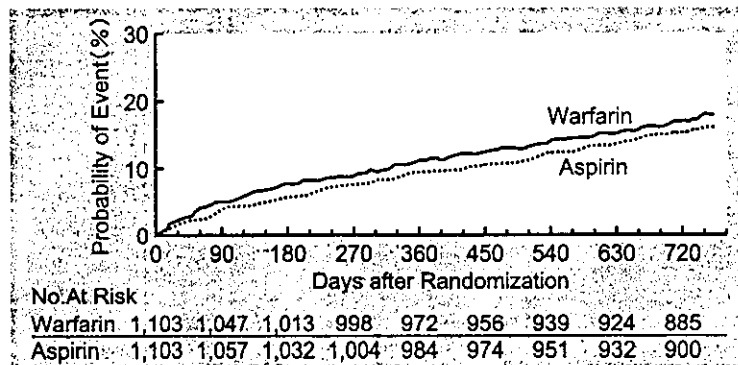


図7 Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study の成績
 虚血性脳卒中の再発または死亡の Kaplan-Meier 解析を示した。
 (文献 28 より引用)

は抗血小板薬の適応があり，ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む他の脳梗塞にも抗血小板療法の適応があるとされていた²⁷⁾。Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)²⁸⁾によると，NVAf，左室血栓，急性心筋梗塞，人工弁合併例を除く脳梗塞 2,000 例においてワルファリン

(INR 1.4～2.8) 投与群ではアスピリン (325mg/日) 投与群より再発率が有意ではないものの，11%と高く，大出血も多い傾向があったという成績が示され，ガイドラインを支持する結果となった(図7)。

WARSS のサブスタディーとして行われた

【略語一覧】

- WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study)
- PICSS (Patent foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study)
- PFO (patent foramen ovale；卵円孔開存)

Patent foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)²⁹⁾によれば、WARSSに登録され、経食道心エコーを施行した症例の3分の1以上に卵円孔開存 (patent foramen ovale:PFO) が発見されたが、PFO合併例においてもワルファリン群とアスピリン群の脳梗塞再発率は有意差がなかった。すなわち、脳梗塞患者にPFOが発見されたからといってワルファリンの適応があるとはいえないことになる。しかしながら、原因不明の脳梗塞の最大の危険因子はPFOによる奇異性脳塞栓症であると考えられることから、原因不明の脳梗塞患者には経食道心エコーや経頭蓋ドップラーを施行すべきであり、PFOが発見された症例では下肢静脈エコーやMR静脈撮影を施行して真の塞栓源である深部静脈血栓の検索に努め、深部静脈血栓が発見された症例にはワルファリンが適応となり、発見されなかった症例は抗血小板薬でよいと考えられる。

おわりに

脳梗塞・TIAの抗血栓療法はガイドラインでエビデンスに基づく治療が推奨されるようになり、包括医療の流れと相まって今後急速に標準化が行われると予測される。脳梗塞超急性期の血栓溶解療法に関しては本邦でもアルテプラゼ静注療法承認の期待が高まっており、抗血小板療法ではアスピリン以上の効果が期待されるGPIIb/IIIa阻害薬の臨床応用が進行している。一方、抗凝固療法に関しては、脳梗塞急性期におけるヘパリンの有効性に疑問が持たれており、慢性期の再発予防に用いられるワルファリンにも多くの欠点が指摘されてきたが、21世紀の抗凝固療法はヘパリンとワルファリンの時代からトロンビン阻害薬やXa阻害薬の時代が変わるといわれており、実際すでに画期的なパラダイムシフトが起こりつつある。

このように、この領域の抗血栓療法は脳卒中に

対する関心の高まりとともに、おびただしい数の新薬が開発され、多くの大規模臨床試験が進行中であり、今後数年間でガイドラインやテキストも大幅に書き換えられる可能性が高く、目が離せない。

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, 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, 1997
- 3) Cochrane Stroke Group (Gubits G, et al) : Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (review) . The Cochrane database of systematic reviews. In Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2000
- 4) Cochrane Stroke Group (Gubits G, et al) : Anticoagulants for acute ischaemic stroke (review) . The Cochrane Database of systematic reviews. The Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2000
- 5) 福内靖男ほか: 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, 2000
- 6) Wardlaw JM, et al : Thrombolysis for acute ischaemic stroke. In The Cochrane Library, Issue 1, Update Software, Oxford, 2000
- 7) Furlan AJ, et al : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study : A randomized controlled trial. *JAMA* 282 : 203, 1999
- 8) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 324 : 71, 2002
- 9) Hankey GJ, et al : Thienopyridines or aspirin to

- prevent stroke and other serious vascular events in patients at risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 31 : 1779, 2000
- 10) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348 : 1329, 1996
 - 11) Uchiyama S, et al : Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke* 25 : 1547, 1994
 - 12) Gotoh F, et al : Cilostazol Stroke Prevention Study : a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9 : 147, 2000
 - 13) Diener HC, et al : European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143 : 1, 1996
 - 14) Nakamura T, et al : Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma. *Cerebrovasc Dis* 14 : 234, 2002
 - 15) Uchiyama S, et al : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20 : 1643, 1989
 - 16) Yamazaki M, et al : Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104 : 197, 2001
 - 17) 内山真一郎ほか : 新しい抗血小板療法-GP II b/ III a 阻害薬 - 脳血管障害とその治療, 神経・筋疾患の最新医療, 先端医療シリーズ 14 : 神経・筋疾患, 杉田秀夫ほか監, 先端医療技術研究所, 東京, 2001, p78
 - 18) Leon MB, et al : A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 339 : 1665, 1998
 - 19) Hart RG, et al : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131 : 492, 1999
 - 20) 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
 - 21) Gorelick PB, et al : Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 281 : 1112, 1999
 - 22) Fuster V, et al : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. *Circulation* 104 : 2118, 2001
 - 23) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1166, 2001
 - 24) 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
 - 25) Yasaka M, et al : Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1183, 2001
 - 26) 堀 正二ほか : 本邦における心房細動患者の脳梗塞と抗血栓療法の実態についての調査研究. *Jpn Circulation J* 64 (Suppl III) : 993, 2000
 - 27) Wolf PA, et al : Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30 : 1991, 1999
 - 28) Mohr JP, et al for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group : A comparison of warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345 : 1444, 2001
 - 29) Homma S, et al : Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale : Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 105 : 2625, 2002

予 防 □

抗血栓療法と脳梗塞再発

内 山 真一郎

東京女子医科大学附属脳神経センター 神経内科 (教授)

はじめに

脳梗塞の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので、抗血栓療法は脳梗塞の最も本質的な治療法である。抗血栓療法には抗血小板療法と抗凝固療法がある。脳梗塞は臨床概念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、各病型は血栓の関与や組成が異なるので、抗血栓療法の適応や種類は個別に考える必要がある。

現在、脳卒中合同ガイドライン委員会や日本循環器学会の抗血栓療法に関するガイドライン委員会では脳梗塞における抗血栓療法のガイドラインを作成中であり、平成15年には次々と発表される予定であるが、筆者は両方のガイドライン委員会の委員の一人として関与している。

本稿では、このような背景を踏まえ、脳梗塞の再発予防における抗凝固療法と抗血小板療法の適応と効果について、証拠に基づく医療 (EBM) の観点から、現時点でのエビデンスとコンセンサスを述べてみたい。

血栓性脳梗塞 (非心原性脳梗塞)

1. 抗血小板療法の再発予防効果

1994年に発表された Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT) のメタアナリシスにより、脳梗塞・一過性脳虚血発作 (TIA) の既往を有する患者における抗血小板療法による脳梗塞予防効果は確立された¹⁾。

その後、APTは Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) と改称し、1997年9月に本部のあるオックスフォード大学で共同研究者会議を開催したが、この時点までに収集された閉塞性血管障害の高リスク患者 (血管イベントの年間発症率3%以上) において、前回のAPTをはるかに上回る287件のランダム化比較試験 (RCT) でランダム化された約20万症例を、メタアナリシスにより解析した最終結果を2002年1月に発表した。今回のATTの成績により、脳梗塞・TIA患者における抗血小板療法の脳梗塞予防効果が再確認された²⁾。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 (脳卒中、心筋梗塞、血管死) 低減効果を認めた²⁾ (図1)。

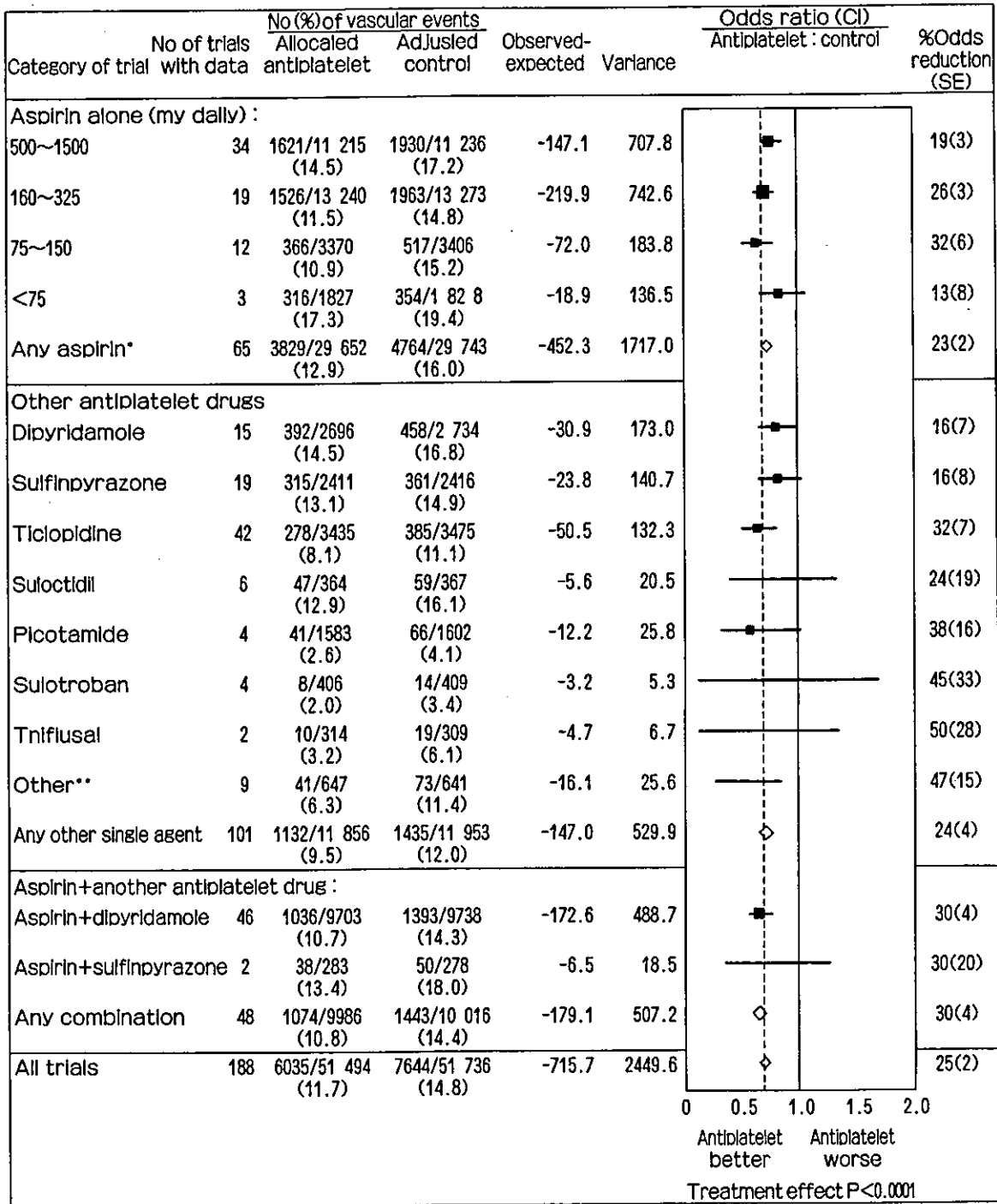


図 1. Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス

高リスク患者（急性期脳卒中患者を除く）における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の間接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。*いくつかの試験は一つ以上の比較に貢献している。**インドobufen、フルルビプロフェンGR32191B、ダゾキシベン、トラピジジルを含む。各試験群の対照群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比（黒い正方形）と99%信頼区間（水平線）を示す。各比較に対する結果のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。（文献2より引用）

2. アスピリンの至適用量

アスピリンの至適用量に関しては、APTのメタアナリシスによれば、500~1,500mgの高用量、160~325mgの中等量、75~150mgの低用量の間の血管イベント低減効果は有意差がなく、アスピリンの最大の副作用である消化器症状は高用量で中等量および低用量より多かったことから、筆者を含むAPTの共同研究者間の統一見解として75~325mgを推奨してきた¹⁾。その後行われたEuropean Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2)²⁾により、アスピリン50mgでも有意な脳梗塞再発予防効果が示されたことから、欧米諸国のガイドラインでの推奨用量は50~325mgと改められていた⁴⁾。

しかし、今回発表されたATTのメタアナリシスによれば、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、75~150mgが最も効果が大きく、75mg未満の効果は有意ではなかったという結果が示された²⁾ (図1)。したがって、筆者を含むATTの共同研究者間の新しい統一見解として脳梗塞の再発予防には75~150mgを推奨することとなった。

このようなアスピリンのJ型効果には、トロンボキサンA₂非依存性の血小板凝集の抑制における用量依存性、生体内血小板放出反応の不十分な抑制、プロスタノイド合成におけるアスピリンジレンマ現象などが関与しているように考えられる⁵⁾。

3. チエノピリジン

アスピリンと他の抗血小板薬を直接比較したRCTをメタアナリシスにより解析したATTの成績によれば、血管イベント低減効果はチクロピジンがアスピリンより12%高く、チクロピジンと同じチエノピリジン誘導体であるクロピドグレルもアスピリンより10%高かったが、これらの差は有意ではなかった²⁾ (図2)。しかし、チクロピジンとクロピドグレルを同じチエノピリジンとして一括してメタアナリシスにより解析し直すと、アスピリンとの差は有意となる⁶⁾。

したがって、チエノピリジンはアスピリンより血管イベント低減効果に有意に優れているといえる。

クロピドグレルはチクロピジンと同じチエノピリジン誘導体であり、脳梗塞・心筋梗塞・末梢動脈閉塞症においてアスピリンを上回る血管イベント(脳梗塞, 心筋梗塞, 血管死)低減効果を示し、チクロピジンより好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用が少ないことから海外では高い評価を得ているが、残念ながらまだ日本では承認されていない⁷⁾。

筆者らの検討によれば、生体内での血栓形成に重要な役割を果たしていると考えられる、ずり応力刺激による血小板凝集(shear-induced platelet aggregation; SIPA)はチクロピジンやクロピドグレルにより強力に抑制されるが、アスピリンによっては抑制されず、このようなチエノピリジンとアスピリンのSIPA抑制効果の差が血管イベント低減効果の差の一因であると考えられる^{8, 9)}。

4. シロスタゾール

シロスタゾールはジピリダモールと同じフォスフォジエステラーゼ(PDE)阻害薬であるが、ジピリダモールがサイクリックGMPに特異的なPDE5をおもに抑制する¹⁰⁾のに対して、シロスタゾールはサイクリックAMPに特異的なPDE3を抑制する¹¹⁾。最近、日本で1,000例以上の脳梗塞患者を対象とし、プラセボを対照薬として用いたRCT(Cilostazol Stroke Prevention Study; CSPS)によりシロスタゾールの脳梗塞再発予防効果が示された¹²⁾。このRCTの対象となった患者の75%は皮質下小梗塞であったが、病型別のサブ解析によりラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示された。ラクナ梗塞の病因は多様であるが、本治験成績はラクナ梗塞の多くで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。

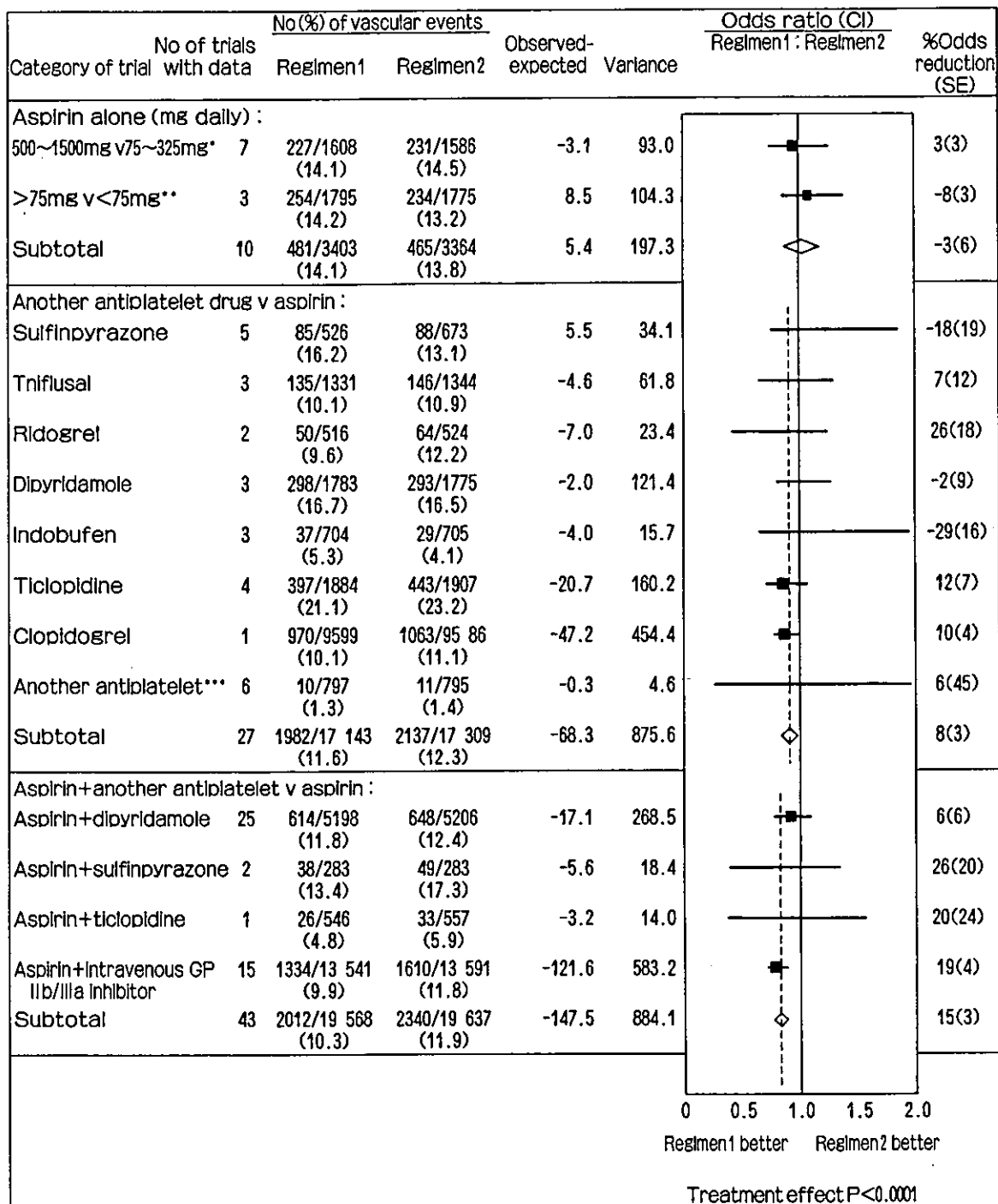


図 2. Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス

高リスク患者における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の直接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。* 1,400mg/日と 350mg/日を比較した試験とジビリタモールも投与された患者間で 1,000mg/日と 300mg/日を比較したもう 1 件の試験 (急性期脳卒中を除外) を含む。** 75~325 mg/日と < 75mg/日を比較した 2 件の試験と 500~2,500mg/日と < 75mg/日を比較した 1 件の試験を含む。*** シロスタゾール, スロトロバン, トラビジール, E 5510, エプチフィバチド, GR 32191B を含む。各試験群の処方 1 群と処方 2 群におけるイベントの層別化オッズ比 (黒い正方形) と 99% 信頼区間 (水平線) を示す。特定の比較に対する全試験のメタアナリシスと 95% 信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。

治療群におけるイベントの層別化オッズ比 (黒い正方形) と 99% 信頼区間 (水平線) を示す。各比較に対する結果のメタアナリシスと 95% 信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。(文献 2 より引用)

5. 併用療法

ジピリダモールの血小板凝集抑制作用にはアデノシンの再取込み抑制作用も関与していると考えられ、アスピリンと併用した場合、これらの抗血小板作用とアスピリンのシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用が同時に発揮されるため再発予防効果が高まると考えられる¹³⁾。ESPS-2³⁾では、アスピリンとジピリダモールの併用療法は相加的に脳梗塞再発予防効果を高めるという結果が示された。この併用効果を支持する根拠として、最近我々の行った*in vitro*の実験によれば、全血中のSIPAはアスピリンによっては抑制されず、高濃度のジピリダモールにより抑制され、この抑制効果はアスピリンとの併用により増強された¹⁴⁾。ただし、今回のATTの成績によれば、ESPS-1¹⁵⁾を含めたメタアナリシスではアスピリン単独療法との血管イベント低減効果の差は証明されなかった²⁾ (図2)。

アスピリンとチクロピジンの併用療法はアスピリンによるCOX阻害作用とチクロピジンによるアデノシン2リン酸 (ADP) 受容体阻害作用が同時に発揮されるので、各々の単独療法よりも強力な抗血小板療法となる^{16, 17)}。実際、急性冠症候群のステント留置例にはアスピリンとチクロピジンの併用療法が世界的なコンセンサスとなっている¹⁸⁾。しかし、アスピリンとチクロピジンの併用療法をアスピリン単独療法と直接比較したRCTはまだこの1件しかなく、脳卒中を含む血管イベント低減効果の差は証明されていない²⁾ (図2)。欧米では何らかの危険因子を有する軽症脳梗塞、またはTIA 7,600例を対象にクロピドグレル (75mg) 単独療法とクロピドグレル (75mg)・アスピリン (75mg) 併用療法の血管イベント低減効果を比較する国際共同研究 (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients ; MATCH) が進行中である。

血小板膜糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 阻害薬は、あ

らゆる血小板受容体アゴニストによる血小板凝集の最終共通経路であるGP IIb/IIIaへのフィブリノゲンの結合を阻害する強力な抗血小板薬である^{19, 20)}。ATTの解析では、アスピリンとGP IIb/IIIa阻害薬の併用療法はアスピリン単独療法より有意に血管イベント低減効果が大きかった²⁾ (図2)。しかし、これまでに行われたRCTはいずれも急性冠症候群を対象としており、まだ虚血性脳卒中を対象としたRCTは行われておらず、本併用療法はアスピリン単独療法より出血合併症も多かったことも今後の課題である^{19, 20)}。

心原性脳塞栓症

1. 心房細動

心房細動は高齢者ほど発症率が高くなるので、急激に高齢化社会が進行している日本では心房細動による脳塞栓症が激増しており、その予防対策が緊急課題となっている²¹⁾。これまでに行われた非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者における抗血栓療法のRCTをメタアナリシスにより解析した成績によると、脳卒中の発症はワルファリンにより62%も減少し、きわめて有効である²²⁾ (図3)。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある²²⁾ (図4)。しかし、アスピリンはワルファリンと直接比較すると有意に36%劣っていた²²⁾ (図5)。

NVAF患者における虚血性脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中・TIAの既往、加齢、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる²³⁾。欧米のガイドラインによれば、これらの危険因子のいずれかを有するNVAF患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果が期待できないのでワルファリンが適応となり、いずれの危険因子もない65~75歳のNVAF患者にはアスピリンでもワルファリンでもよく、60~65歳の患者にはアスピリンが第一選択となり、60歳未満の孤立性心房細動 (lone AF) は通常無治療でよいとされている²⁴⁻²⁶⁾ (図6)。