

図 3. 非弁膜症性心房細動 (NVAF) 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。
(文献22より引用)

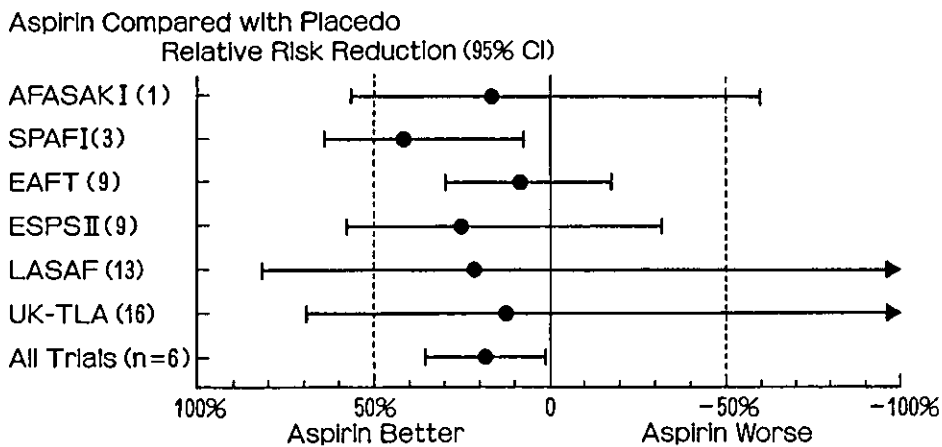


図 4. NVAF 患者における脳卒中 (虚血性および出血性) 予防のための抗血栓療法

調節した用量のアスピリンとプラセボとの比較。
(文献22より引用)

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^{27, 28)}。厚生労働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NVAF115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、

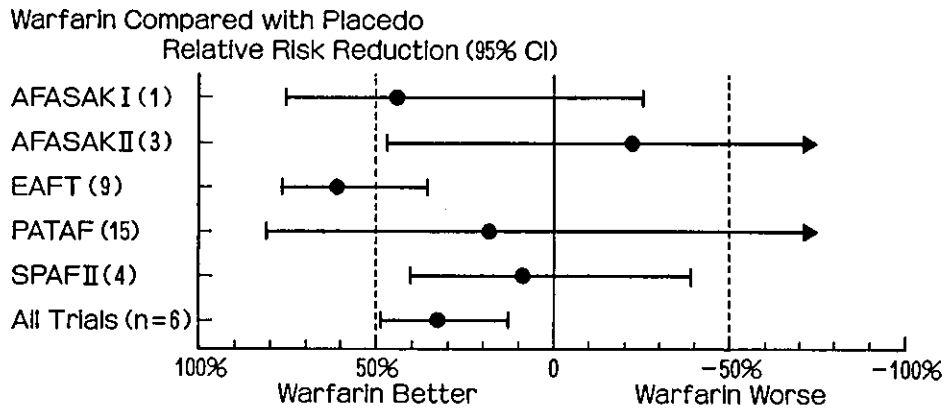


図 5. NVAF 患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法
調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較。
(文献22より引用)

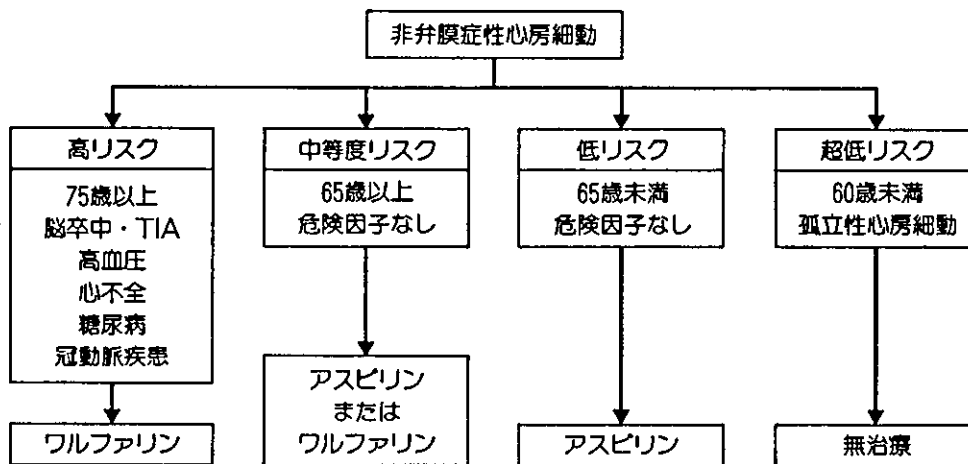
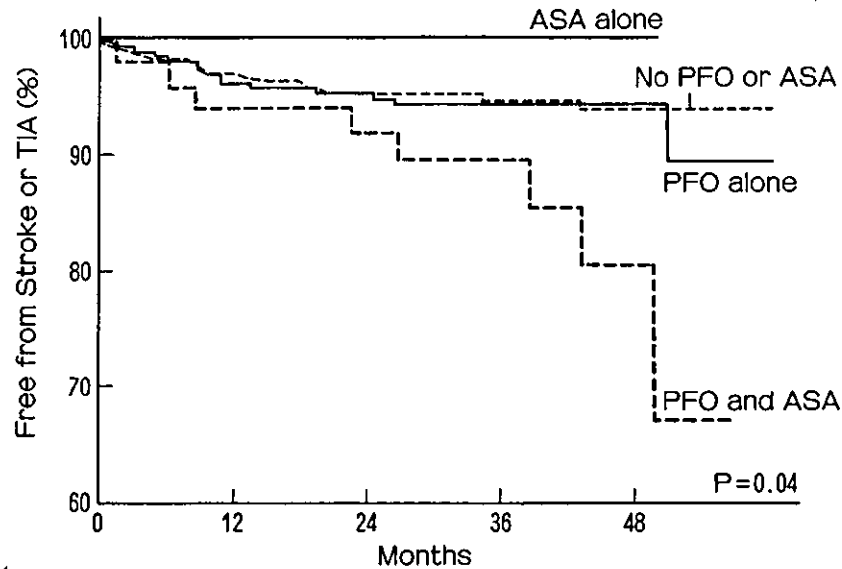


図 6. NVAF 患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン

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²⁹⁾。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良いというのが我々研究班の結論であった。また、虚血性脳卒中と出血性脳卒中を合計した頻度が最も低くなると期

待される高齢者の治療オプションとしては INR 1.6～2.5 (目標値 2.0) が提唱されている²⁶⁻³⁰⁾。

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 3 年間にわたり追跡調査する Japanese Atrial Fibrillation Stroke Study (JAST) を行い、現在最終結果を解析中である³⁰⁾。一方、NVAF 6,000 例を対象として経口トロンビン阻害薬メラガトロラン³¹⁾ の血栓塞栓



| No. At Risk | | | | | |
|---------------|-----|-----|-----|-----|----|
| No PFO or ASA | 304 | 291 | 267 | 158 | 48 |
| PFO alone | 216 | 207 | 198 | 122 | 43 |
| ASA alone | 10 | 10 | 9 | 4 | 1 |
| PFO and ASA | 51 | 46 | 44 | 25 | 10 |

図 7. Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study の成績

脳卒中またはTIAの非再発率のKaplan-Meier解析。P値はlog rank testより求めた。
(文献34より引用)

予防効果をワルファリンと比較するきわめて大規模な国際共同研究 (Stroke Prevention using an Oral Direct Thrombin Inhibitor in Patients with Atrial Fibrillation ; SPORTIF) が開始されており、日本も2001年から参加し、200例以上の患者登録が行われた。本剤がワルファリンに変わる初の薬剤になりうる事が証明されれば、40年以上続いたワルファリンの時代に終止符を打ち、ワルファリンに伴う血液凝固検査、ビタミンK摂取制限、多剤との相互作用の煩雑から解放される画期的な治療法になると期待されている。

2. 卵円孔開存

卵円孔開存 (PFO) は成人の奇異性脳塞栓症の原因として重要であり、原因不明の脳梗塞の最大の要因と考えられているが、一般住民における頻度も非常に高く、脳梗塞患者にPFOが発見されたからといって必ずしも脳梗塞の原因

とは限らない³²⁾。Patent foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)³³⁾によれば、PFOを合併した脳梗塞患者においてワルファリンとアスピリンの脳梗塞再発予防効果は有意差がなかった。

しかし、Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study³⁴⁾によれば、アスピリンが投与された脳梗塞患者においてPFOか心房中隔瘤 (ASA) のみが合併していてもPFOもASAもない例と脳梗塞再発率は有意差がなかったが、PFOとASAの両者が合併していると、どちらも合併していない場合より有意に脳梗塞再発率が高かったことから、アスピリン以外の再発予防対策、すなわちワルファリンが推奨されると考えられる (図 7)。

表 1. 米国心臓協会脳卒中評議会による脳梗塞・TIA患者における再発予防のガイドライン

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

*アスピリン, クロピドグレル, ジピリダモール徐放錠とアスピリンの併用, チクロピジン (文献34より改変引用)

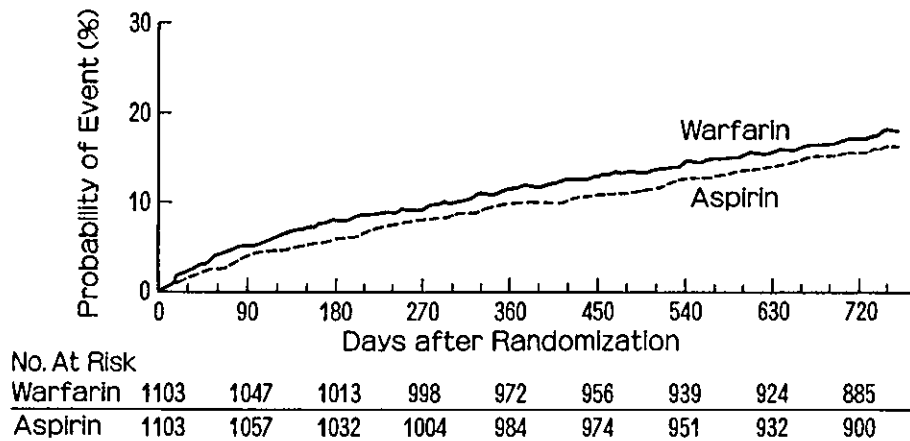


図 8. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) の成績

虚血性脳卒中中の再発または死亡のKaplan-Meier解析. (文献35より引用)

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によれば, アテローム血栓性脳梗塞では頸動脈狭窄の有無や程度のいかんにかかわらず, 全例に抗血小板療法に適応があるとされてい

る⁴⁾(表1)。心原性脳塞栓症では, 確実な心内塞栓源としてNVAf, 左室血栓, 急性心筋梗塞, 人工弁置換を合併した脳梗塞患者にはワルファリンが適応となるが, その他の塞栓源となりうる心疾患の合併例には抗血小板薬の適応があり, 抗凝血薬については検討中であるとされ

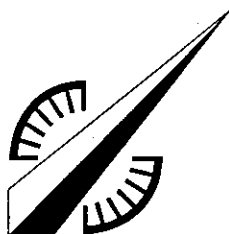
ていた⁴⁾(表1)。また、ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む他の脳梗塞にも同様に抗血小板薬の適応があり、抗凝血薬については検討中であるとされていた⁴⁾(表1)。抗血小板薬の選択肢としては、(1)アスピリン、(2)クロピドグレル、(3)少量アスピリンとジピリダモール徐放錠の併用、(4)チクロピジン、が挙げられている。

抗凝血薬については検討中とされていた研究が Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) であり、最近その最終成績が発表された³⁹⁾(図8)。確実な心内塞栓源である NVAE、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換合併例を除くすべての脳梗塞2,000例においてワルファリン(INR 1.4~2.8, 平均2.0)投与群では、アスピリン(325mg/日)投与群より再発率が有意ではないものの11%高く、出血合併症も多かったことから、これらの脳梗塞患者にワルファリンを適応とする根拠はないと考えられる。

文 献

- 1) 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. *BMJ* **308** : 81, 1994.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Uchiyama S *et al* : 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, 2000.
- 6) 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.
- 7) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* **348** : 1329, 1996.
- 8) Uchiyama S *et al* : Shear-induced platelet aggregation and its inhibition by antiplatelet agents in cerebral ischemia. *Clin Hemorheol* **13** : 623, 1993.
- 9) Uchiyama S *et al* : Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke* **25** : 1547, 1994.
- 10) Yu SM *et al* : Inhibition of platelet function by A 02131-1, a novel inhibitor of cGMP-specific phosphodiesterase, in vitro and in vivo. *Blood* **87** : 3358, 1996.
- 11) Minami N *et al* : Inhibition of shear stress-induced platelet aggregation by cilostazol, a specific inhibitor of cGMP-inhibited phosphodiesterase, in vitro and ex vivo. *Life Sci* **61** : 383, 1997.
- 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) 中村智実 ほか : ジピリダモールとアスピリンの全血中の血小板凝集とATP放出に及ぼす効果 (in vitro) . *脳卒中* **22** : 343, 2000.
- 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) ESPS Group: European Stroke Prevention Study. *Stroke* **21** : 1122, 1990.
- 16) Uchiyama S *et al* : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* **20** : 1643, 1989.
- 17) Yamazaki M *et al* : Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* **104** : 197, 2001.
- 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) 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。「神経・筋疾患の最新医療，先端医療シリーズ14」杉田秀夫ほか監，78頁，先端医療技術研究所，東京，2001。
- 20) Collier BS: Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* **86**: 427, 2001.
- 21) 内山真一郎：心原性脳塞栓症。「血栓症治療ハンドブック，改定第3版」池田康夫ほか編，59頁，メディカルレビュー社，東京，1999。
- 22) Hart RG *et al* : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* **131** : 492, 1999.
- 23) 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.
- 24) Hart RG *et al* : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* **51** : 674, 1998.
- 25) 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.
- 26) Fuster V *et al* : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* **104** : 2118, 2001.
- 27) Uchiyama S: Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* **40** : 1166, 2001.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) Gustafsson D *et al* : Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thromb Haemost* **79** : 110, 1998.
- 32) 内山真一郎：心疾患と脳血管障害。内科疾患に伴う神経障害：診断と治療の進歩。日内会誌 **88** : 93, 1999.
- 33) 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.
- 34) Mas J-L *et al* for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* **345** : 1740, 2001.
- 35) 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.



診断の指針
治療の指針

脳血管障害の薬物療法 —抗血小板薬と抗凝固薬の使い分け—

Drug treatment of cerebrovascular disease—Indication of antiplatelet and anticoagulant therapy—

内山 真一郎
UCHIYAMA Shinichiro

はじめに

虚血性脳血管障害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といえる。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。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小板・抗凝固療法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年度内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、脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)における抗血小板療法と抗凝固療法の使い分けについて、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 International Stroke Trial (IST) と Chinese Acute Stroke Trial (CAST) という2件の大規模臨床試験と、著者も共同研究者として関与している Cochrane Stroke Group (CSG) のメタアナリシス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を推奨している。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160~300mg が推奨されている。

本邦ではトロンボキサン₂合成酵素阻害薬であるオザグレールが発症後5日以内の脳血栓症(アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞)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承認されており、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。

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、ヘパリンノイド)も脳梗塞急性期患者の転帰改善効果は示されていない。ヘパリンは治療期間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ない。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)に転帰改善効果が示され、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。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ー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。

2. 非心原性脳梗塞慢性期

著者も共同研究者として関与している 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件のランダム化比較試験(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2002年に発表した。疾患別のサブ解析では脳梗塞・一過性脳虚血発作(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

東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 教授

Key words 脳梗塞 一過性脳虚血発作 抗血小板療法 抗凝固療法 ガイドライン

果を認めた。

最近、本邦で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 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。このRCTの対象となった患者の75%は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、本年4月に脳梗塞にも適応が承認された。

3. 心原性脳塞栓症

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。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある。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。

NVAF 患者における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。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。脳卒中治療ガイドラインでもほぼ同様な推奨がなされることとなった。

4. 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

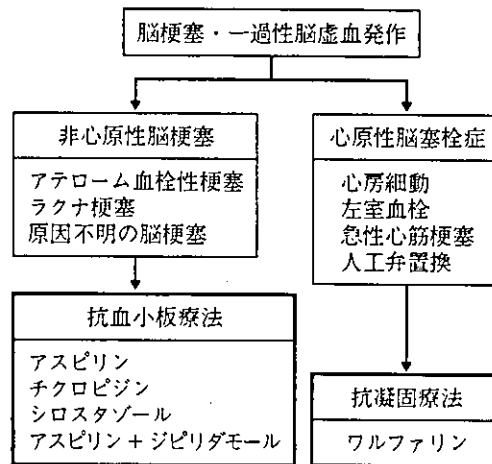


図 1

(1999年)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。Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) 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 (INR1.4~2.8) 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%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。

以上、脳梗塞の再発予防のための抗血栓療法の適応をまとめると図1のようになる。

第4章

脳血管障害の管理・治療

脳梗塞慢性期の治療

脳梗塞の再発予防には抗血栓療法と危険因子の管理が必要である。アテローム血栓性梗塞やラクナ梗塞には抗血小板療法の適応があり、危険因子としては高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙の管理が重要である。75歳以上、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患のいずれかの危険因子を有する心房細動や、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換、さらには卵円孔開存と心房中隔瘤の両者を合併した脳梗塞患者にはワルファリンの適応がある。

はじめに

脳梗塞慢性期の再発予防には抗血栓療法と危険因子の管理が必要である。抗血栓療法としては、一般的にはアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞には抗血小板療法の適応があり、心原性脳塞栓症には抗凝固療法の適応があるとされているが、心原性脳塞栓症では塞栓源となる心疾患や合併症により抗血栓療法の適応が異なるとされている。脳梗塞の危険因子としては高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙が頻度が高いので重要であるが、治療による脳梗塞の再発予防効果が証明されているのはまだ高血圧のみである。

本稿ではこれらのテーマについて著者もメンバーの一人である脳卒中合同ガイドライン委員会が作成した脳卒中治療ガイドラインに沿って、私見も混じえて概説する。

● キーワード

脳梗塞
抗血小板療法
抗凝固療法
危険因子
心房細動

抗血栓療法

1. 病型別治療指針

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。米国心臓協会脳卒中評議会による脳梗塞と一過性脳虚血発作（TIA）の再発予防のためのガ

表1 米国心臓協会脳卒中評議会による脳梗塞・TIA患者における再発予防のガイドライン
(文献¹⁾より引用改変)

| 虚血性脳卒中の病型 | 治療方針 |
|------------|---------------------------|
| 粥状硬化性頸動脈疾患 | |
| ≥70% 狭窄 | 合併症が6%未満なら頸動脈内膜摘除術、抗血小板薬* |
| 50～69% 狭窄 | 危険因子によっては頸動脈内膜摘除術、抗血小板薬* |
| <50% 狭窄 | 頸動脈内膜摘除術の適応なし、抗血小板薬* |
| 脳塞栓症 | |
| 明らかな塞栓源 | 抗凝固薬 |
| NVAF | INR 2～3 (目標 2.5) |
| 左室血栓, AMI | INR 2～3 (目標 2.5) |
| 人工弁置換 | INR 3～4 (目標 3.5) |
| 可能性のある塞栓源 | 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 | 抗血小板薬* (抗凝血薬は検討中) |
| 不明の脳梗塞を含む | |

* アスピリン、clopidogrel、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

略語：巻末の略語集参照

イドライン (表1)¹⁾によれば、粥状硬化性頸動脈疾患 (アテローム血栓性脳梗塞) には頸動脈狭窄の有無や程度にかかわらず全例に抗血小板療法の適応があるとされている。これに対して、心原性脳塞栓症では明らかな塞栓源として心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁を伴った脳梗塞にはワルファリンによる抗凝固療法の適応があるが、その他の塞栓源となりうる心疾患を合併している脳梗塞は抗血小板療法でよいとされていた。また、ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む他の脳梗塞も抗血小板療法でよいとされていた。なお、抗血小板薬の選択肢としては ① アスピリン、② clopidogrel (本邦未発売)、③ 少量アスピリンとジピリダモール徐放錠の併用、④ チクロピジンが挙げられている。

最近、心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁を伴った脳梗塞を除く、その他のあらゆる病型の脳梗塞患者 2,000 例を対象としてワルファリンとアスピリンの再発予防効果を比較した Warfarin - Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)²⁾ の成績が発表されたが、アスピリン (325 mg/日) 投与群のほうがワルファリン (INR 1.4～

2.8, 平均 2.0) 投与群より有意ではなかったが 11% 再発率が低く, 出血合併症も少なかったことから, 上記ガイドラインの妥当性が証明された形となった。

2. 抗血小板療法の大規模臨床試験とメタアナリシス

最近発表された Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) のメタアナリシス³⁾によれば, 閉塞性血管障害の高リスク患者において脳卒中・心筋梗塞・血管死の 3 血管イベントは抗血小板療法により, 極めて有意に 22% 減少し, 脳梗塞や TIA の既往患者に限定しても同じく有意に 22% 減少することが示されている。また, 血管イベントはアスピリンにより 22%, チクロピジンにより 32%, アスピリンとジピリダモールの併用により 30% 減少した (図 1)。

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 カーブ現象が見られ, 75 ~ 150 mg が最も効果が大きく, 75 mg 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)³⁾。したがって, 脳梗塞の再発を含む長期血管イベントの予防には 75 ~ 150 mg の少量アスピリンが推奨される。

アスピリンと他の抗血小板薬を直接比較した無作為割付け比較対照試験 (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 clopidogrel 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)³⁾。しかし, チクロピジンと clopidogrel 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⁴⁾。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言える。

clopidogrel 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⁵⁾, 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, 日本では残念ながらまだ承認されておらず, 現在脳梗塞 1,000 例を対象としてチクロピジンとの安全性を比較する第Ⅲ相臨床試験が行われている。

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

図1 Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス (文献³⁾より引用)

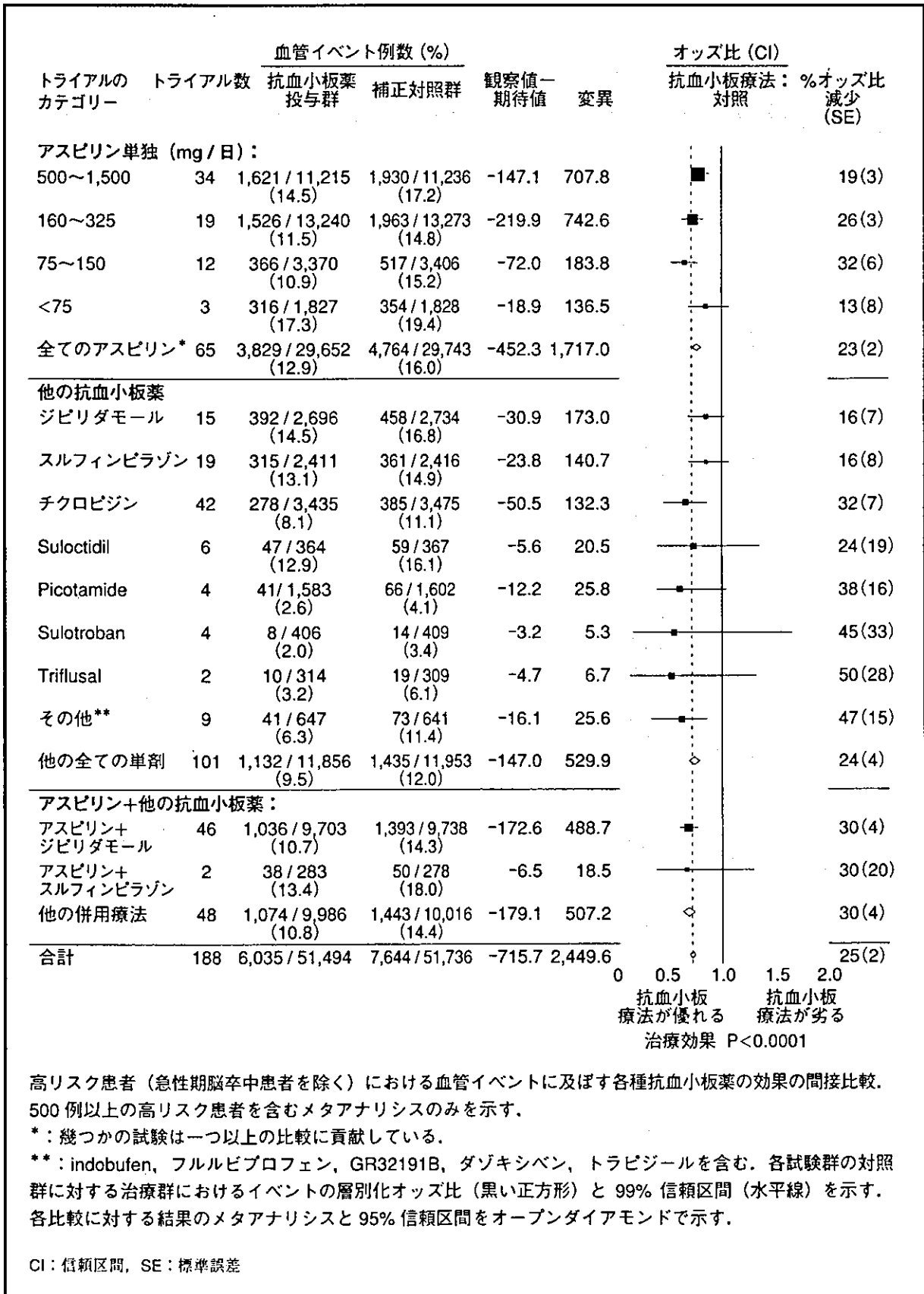
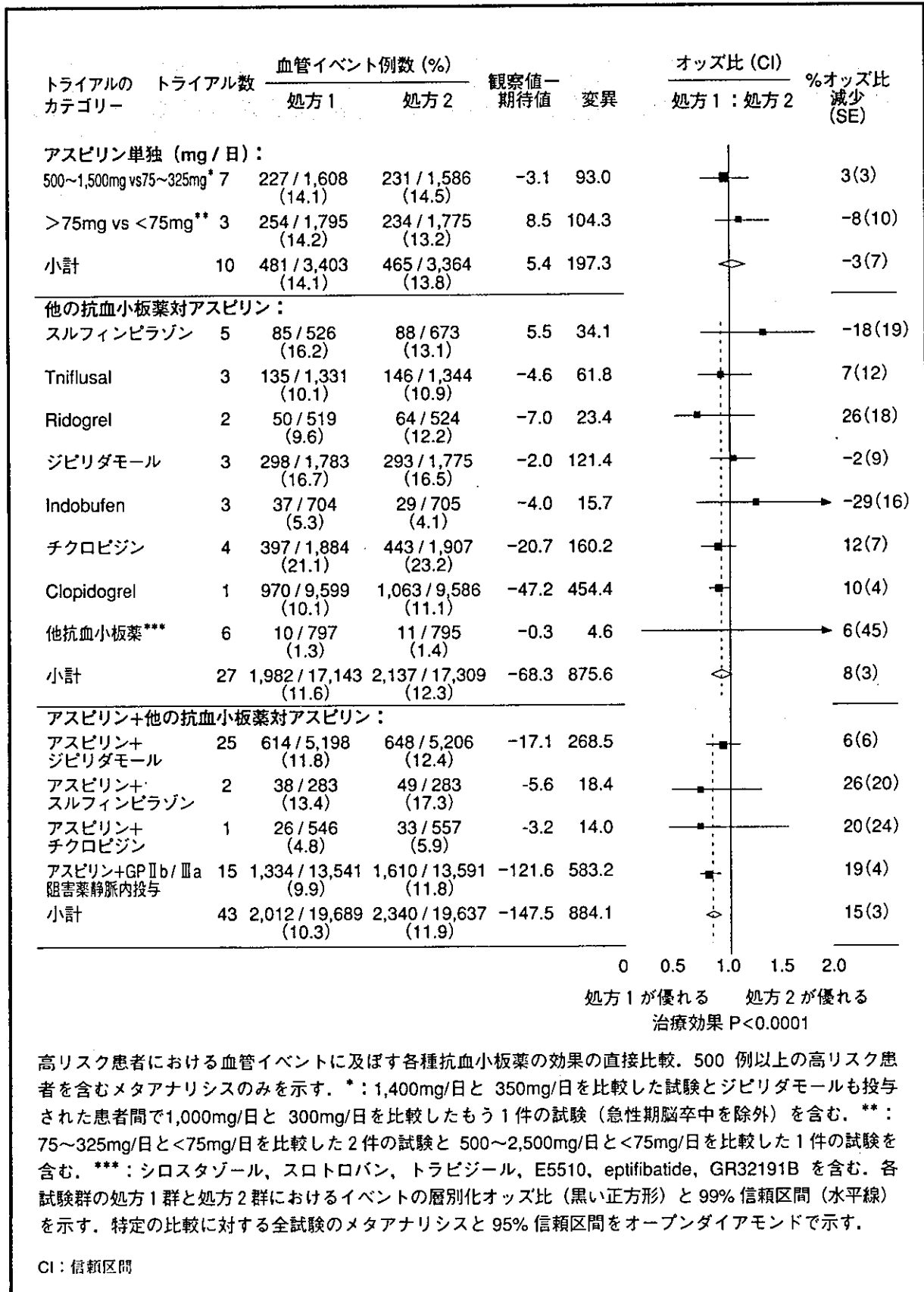


図2 Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス (文献³⁾より引用)



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⁶⁾。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、病型別のサブアナリシス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。

European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2)⁷⁾ 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が、ESPS-1⁸⁾ を含めた ATT の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)³⁾。アスピリンとチクロピジンの併用療法はおのこの単独療法よりも強力な抗血小板療法と考えられる⁹⁾¹⁰⁾。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¹¹⁾。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 (図 2)³⁾。

糖タンパク (GP) II b / III a 阻害薬は血小板凝集の最終共通経路を阻害する強力な抗血小板薬である¹²⁾¹³⁾。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)³⁾。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¹²⁾¹³⁾。

3. 心原性脳塞栓症の抗血栓療法

心原性脳塞栓症の原因となる心疾患のうち圧倒的に多く、全体の過半数を占めるのは非弁膜症性心房細動 (NVA) である。NVA 患者における抗血栓療法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、ワルファリンは極めて有効であることが証明されている (図 3)¹⁴⁾。また、アスピリンも 22% ながら有意な減少効果がある (図 4)¹⁴⁾。しかし、アスピリンとワルファリンを直接比較すると、減少効果はワルファリンがアスピリンを有意に 38% 上回っている (図 5)¹⁴⁾。

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治療法：調節した用量のワルファリンとプラセボとの比較（文献¹⁴より引用）

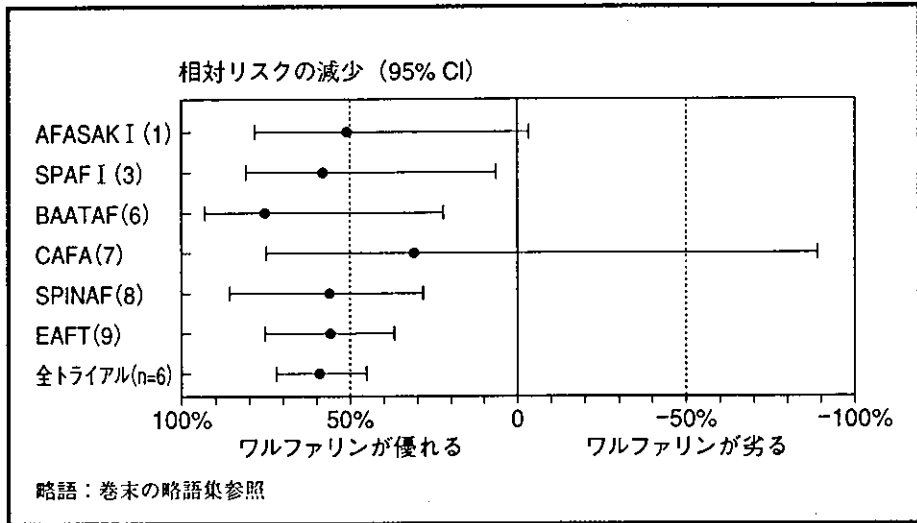
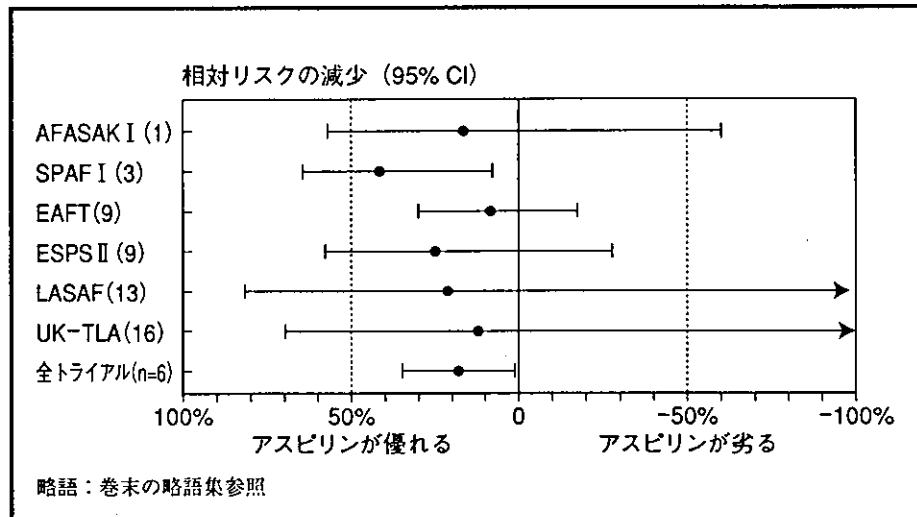


図4 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中（虚血性および出血性）予防のための抗血栓療法：アスピリンとプラセボとの比較（文献¹⁴より引用）



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¹⁵⁾。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 1 選択となり、60 歳未満の孤立性心房細動 (lone atrial fibrillation) は通常無治療でよい (図 6)¹⁶⁾。

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

(文献¹⁶⁾より引用)

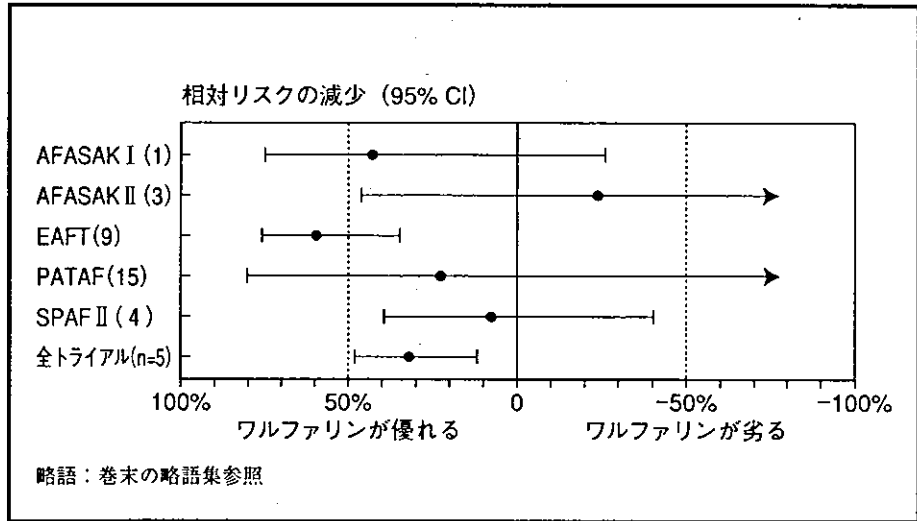
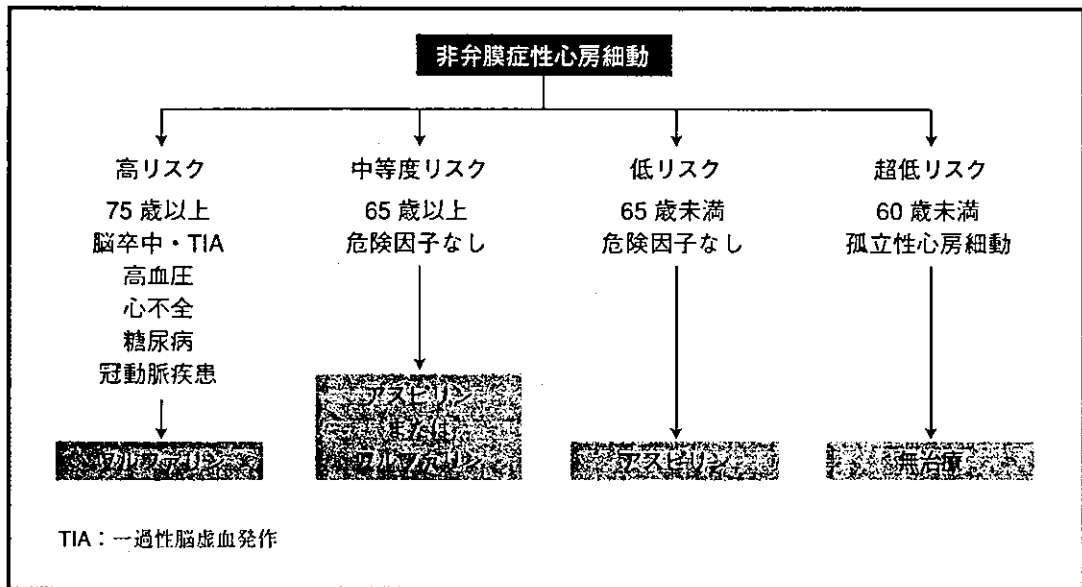


図6 非弁膜症性心房細動患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン



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¹⁷⁾。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 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例に見られたのに対して後者では1例にも見られず、両群間には有意差があった¹⁸⁾。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に下げたほうがよいと考えられる。また、虚血性脳卒中と出血性脳卒中を合計した頻度が最も低くなると期待される高齢者の治療オプションとしては、INR 1.6～2.5または2.6（目標値2.0）が提唱されている¹⁹⁻²¹⁾。

卵円孔開存（PFO）は成人の奇異性脳塞栓症の原因として重要であり、原因不明の脳梗塞の最大の要因と考えられているが、一般住民における頻度も非常に高く、脳梗塞患者にPFOが発見されたからといって必ずしも脳梗塞の原因とは限らない²²⁾。Patent foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study（PICSS）²³⁾によれば、PFOを合併した脳梗塞患者においてワルファリンとアスピリンの脳梗塞再発予防効果は有意差がなかった。しかし、Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study²⁴⁾によれば、アスピリンが投与された脳梗塞患者においてPFOか心房中隔瘤（ASA）のみが合併していても、PFOもASAもない例と脳梗塞再発率は有意差がなかったが、PFOとASAの両者が合併していると、どちらも合併していない場合より有意に脳梗塞再発率が高かったことから、アスピリン以外の再発予防対策、すなわちワルファリンが推奨されると考えられる。

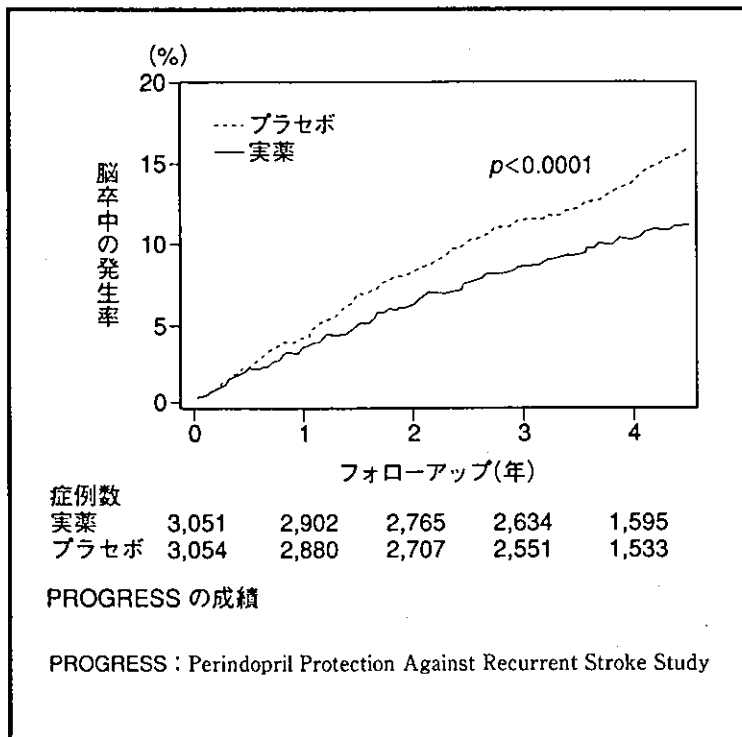
危険因子の管理

1. 高血圧

降圧療法による脳卒中の1次予防効果は確立されていたが、脳卒中患者における降圧療法の脳卒中2次予防効果は十分には証明されていなかった。最近、脳卒中患者6,000例以上を対象とし、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬ペリンドプリル単独か、利尿薬インダパミドとの併用による脳卒中再発予防効果を最低4年間観察して検討したPerindopril Protection Against Recurrent Stroke Study（PROGRESS）²⁵⁾の成績によると、脳卒中の相対リスクは有意に28%低下した（図7）。

PROGRESSの成績により降圧療法は脳卒中の1次予防効果のみならず2次予防効果もあることが証明された。Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaborationによるメタアナリシスによれば、

図7 実薬投与およびプラセボ投与に割り付けた対象者の脳卒中の累積発生率（文献²⁶⁾より引用）



積極的な降圧療法は消極的な降圧療法より脳卒中予防効果が大きい²⁶⁾。また、Staessen らのメタアナリシスによれば、降圧度が大きいほど脳卒中予防効果は大きい²⁷⁾。これらの事実は脳卒中の予防には降圧薬の種類よりも降圧度が重要であることを示唆している。これまでは、過度の降圧により再発率が上昇する「Jカーブ現象が見られたとする少数例のケースコントロールスタディーの結果が報告されていた²⁸⁾が、PROGRESS の成績は脳卒中の2次予防にも血圧は「低ければ低いほどよい (the lower, the better)」という原則があてはまることを示している。

国際高血圧学会や日本を含む各国の高血圧学会における共通のコンセンサスとして、脳梗塞患者の降圧目標は 140 / 90 mmHg 未満が提唱されている。

2. 糖尿病

海外の多くの疫学研究により糖尿病は脳梗塞の危険因子として確立されている^{29~31)}。また、久山町研究でも糖尿病のみならず耐糖能異常だけでも正常者より脳梗塞発症率は有意に高いという調査結果が示されている³²⁾。

英国で行われた UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)³³⁾³⁴⁾によれば、Ⅱ型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病）では血糖のコントロールにより細小血管症（網膜症，腎症，末梢神経障害）は減少するものの，大血管症である脳卒中は減少しなかったが，血圧を厳密にコントロールすれば，わずかな血糖の低下でも有意に脳卒中の発症率が減少するという成績が報告されている。ただし，糖尿病患者を対象として血糖降下療法による脳梗塞の2次予防効果を検討した試験はまだ行われていない。

3. 高脂血症

これまで高脂血症は冠動脈疾患の危険因子として重視されてきたが、脳卒中の危険因子としてはそれほど注目されていなかった。しかし、最近の研究では脳卒中を脳梗塞と脳出血に分類して解析されるようになり、総コレステロール値が高いほど脳梗塞の相対危険度が高くなるという結果が示されている³⁵⁾³⁶⁾。また、低 HDL/LDL 比³⁷⁾や低 HDL 血症³⁸⁾が脳梗塞の危険因子になることも報告されている。最近日本で行われた HMGCoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の大規模臨床試験（J-LIT）のサブアナリシスによれば、総コレステロールが 240 mg/dl 以上か HDL が 40 mg/dl 未満になると虚血性脳血管イベントの相対危険度が有意に増加したという結果が示された。

冠動脈疾患や高脂血症患者で行われたスタチンの大規模臨床試験では Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)³⁹⁾、Cholesterol Recurrent Events (CARE) Study⁴⁰⁾、Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study⁴¹⁾のいずれにおいてもスタチンの脳卒中発症予防効果が認められており、メタアナリシスにより解析した成績によれば、スタチンにより脳卒中の発症は 20～30% 減少した⁴²⁾⁴³⁾。ただし、これまでスタチンの RCT はいずれも冠動脈疾患患者で検討されてきたが、今後は脳卒中患者でスタチンの再発予防効果を証明する必要がある。現在、高 LDL 血症を有し、冠動脈疾患を合併していない脳梗塞または TIA 患者を対象としたアトルバスタチンの大規模臨床試験（Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level；SPARCL）が進行中であり、さらに日本でも同様な患者を対象としたスタチンの大規模臨床試験が計画されている。

4. 喫煙

喫煙は欧米において脳卒中の危険因子であることが報告されており⁴⁴⁾⁴⁵⁾、日本を含む各国で行われた研究のメタアナリシスでも喫煙は脳梗塞の有意な危険因子であることが示されている⁴⁶⁾。日本でも男性では 20 本以上の喫煙が脳梗塞の危険因子であることが報告されている⁴⁷⁾。禁煙による脳梗塞の再発予防効果はまだ証明されていないが、脳梗塞のリスクは禁煙により低下する⁴⁵⁾⁴⁸⁾ことから、脳梗塞患者には禁煙を勧めるべきである。

内山真一郎

文献

- 1) Wolf P A, et al: Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30: 1991-1994, 1999.
- 2) Mohr JP, et al for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group: A comparison of warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345: 1444-1451, 2001.
- 3) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 324: 71-86, 2002.
- 4) 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: 1779-1784, 2000.
- 5) CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329-1339, 1996.
- 6) Gotoh F, et al: Cilostazol Stroke Prevention Study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9: 147-157, 2000.
- 7) Diener HC, et al: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143: 1-13, 1996.
- 8) ESPS Group: European Stroke Prevention Study. *Stroke* 21: 1122-1130, 1990.
- 9) Uchiyama S, et al: Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20: 1643-1647, 1989.
- 10) Yamazaki M, et al: Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104: 197-205, 2001.
- 11) Leon MB, et al: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 339: 1665, 1998.
- 12) 内山真一郎, 他: 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 (杉田秀夫他 監), p78-82, 先端医療技術研究所, 東京, 2001.
- 13) Collier BS: Anti-GP II b/III a drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 86: 427-443, 2001.
- 14) Hart RG, et al: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131: 492-501, 1999.
- 15) 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: 1949-1957, 1994.
- 16) Hart RG, et al: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51: 674-681, 1998.
- 17) Uchiyama S: Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40: 1166-1167, 2001.
- 18) Yamaguchi T for Japanese Non Valvular