

Fig. 1 Pathogenesis of stroke in carotid artery disease

が多い²⁴⁾。

以上をまとめると、頸動脈病変による脳虚血発症の病態は大きく (1) アテローム硬化の進展とプラークの不安定化, (2) 血小板およびフィブリン血栓の形成, (3) 脳灌流圧の低下の 3 つに分けることができる。脳灌流圧低下に対する治療には、頸動脈内膜剥離術 (CEA) などの外科的治療法以外に、現在のところよい内科的治療法がないことから、本稿では主としてアテローム硬化の進展・プラークの不安定化を阻止するための抗アテローム療法、血栓の生成・発育を阻止するための抗血栓療法を取り挙げて述べる。

抗アテローム療法

① HMG-CoA 還元酵素阻害薬

現在のところ、頸動脈におけるアテローム硬化の進展、プラークの不安定化を阻止するための治療法として、最も期待されるものは、高脂血症治療薬の HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (statin) である。statin にはコレステロール低下作用以外に、平滑筋細胞増殖抑制、血管内皮機能低下の改善 (NO 産生の増加)、酸化ストレスの減少 (酸化 LDL への変換抑制)、炎症反応の抑制、平滑筋細胞・マクロファージの泡沫化の抑制、線維性被膜の脆弱化の抑制 (コラーゲン分解酵素の産生抑制)、抗血栓作用の増強 (PAI-1 の抑制) などの多面的な抗アテローム硬化、抗プラーク不安定化作用があることが知られている¹⁰⁾。

statin が頸動脈のアテローム硬化の進展を阻止、ある

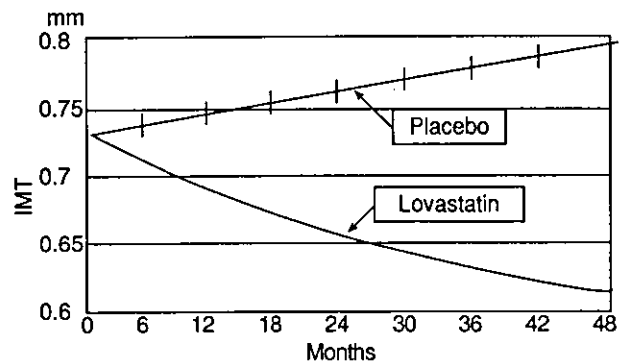


Fig. 2 Change in the combined thickness of the distal common carotid arterial far wall intima-media thickness (IMT) stratified by randomized treatment (from the Monitored Atherosclerosis Regression Study; MARS)¹⁴⁾

いはアテローム硬化を退縮させる可能性は、超音波検査による頸動脈 IMT を指標としたいくつかの RCT により明らかにされている。それらの研究の 1 つである Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS)¹⁴⁾ の成績をみると、プラセボ投与群では IMT は経年的に増加していくのに対し、statin の 1 つである lovastatin 投与群では逆に IMT の退縮が明らかである (Fig. 2)。同様の成績は pravastatin を用いた研究¹⁹⁾でも報告されている。また最近 Hegland ら¹³⁾は、すでに 40% 以上の頸動脈狭窄のある患者に対して、simvastatin が狭窄の進行抑制に有効であったと報告している。

Table 1 Effect of pravastatin on stroke events (from the Prospective Prava-statin Pooling (PPP) project)⁵⁾

Trial	Year	Pravastatin (n/1,000 patients · year)	Placebo (n/1,000 patients · year)	Relative risk reduction	p value
WOSCOPS	1995	2.9	3.2	11%	0.57
CARE	1996	5.2	7.6	32%	0.03
LIPID	1998	6.6	8.0	18%	0.05
CARE + LIPID		6.2	7.9	22%	0.01
All 3 trials		5.2	6.5	20%	0.01

Type and severity of stroke	Simvastatin- allocated (10,269)	Placebo- allocated (10,267)
Type		
Ischaemic	290 (2.8%)	409 (4.0%)
Haemorrhagic	51 (0.5%)	53 (0.5%)
Not classified	103 (1.0%)	134 (1.3%)
Severity		
Fatal	96 (0.9%)	119 (1.2%)
Severe	42 (0.4%)	51 (0.5%)
Moderate	107 (1.0%)	155 (1.5%)
Mild	138 (1.3%)	189 (1.8%)
Not classified	61 (0.6%)	71 (0.7%)
Any stroke	444(4.3%)	585(5.7%)

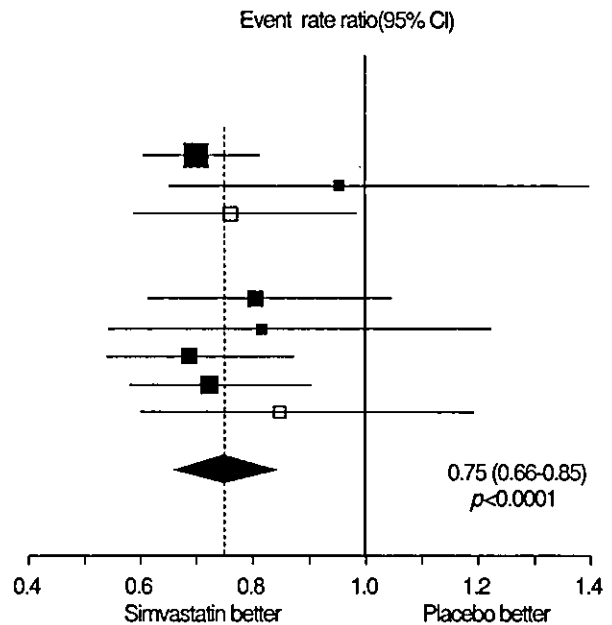


Fig. 3 Effects of simvastatin allocation on the first stroke (from the Heart Protection Study; HPS)¹²⁾

超音波検査では頸動脈プラークの内部性状の観察が可能であるが、内部が低輝度のプラークは、非低輝度プラークに比し、その後の脳梗塞発症の危険が大きいたことが明らかにされている(不安定プラーク)¹⁸⁾²²⁾。不安定プラークが低輝度になる理由は、脂質含量が多いことやプラーク内出血を反映しているものと推測されている。最近 Crisby ら⁸⁾は、CEA が予定されている患者を手術3カ月前から pravastatin 投与群とプラセボ群に振り分け、手術にて摘出したプラークを病理組織学的に検討することにより、pravastatin のプラーク安定化作用を検討した。この結果、pravastatin 投与群ではプラセボ群に比し、コラーゲンの含量が多く、逆に脂質含量、酸化 LDL、炎症細胞、アポトーシス細胞、metalloproteinases などがいずれも有意に少なく、pravastatin には3カ月という短期間でもプラーク安定化作用があることが示された。

statin が冠動脈疾患の一次予防、二次予防に有効であることは、いくつかの大規模な RCT によって確実となっ

ているが、その二次解析では冠動脈疾患のある例では、statin が脳卒中の発症も抑制することが明らかにされている¹⁰⁾。pravastatin を用いた冠動脈疾患に対する一次予防試験 (WOSCOPS)、二次予防試験 (CARE, LIPID) における脳卒中の発症予防効果をみた成績では⁵⁾、一次予防試験では有意な効果はみられないのに対し、二次予防試験では平均 22% の相対危険率減少がみられている (Table 1)。また最近、アテローム硬化性疾患発症のハイリスク患者を対象とした、これまでで最も大規模な脂質介入試験である Heart Protection Study (HPS)¹²⁾ の結果が発表されたが、それによれば simvastatin は冠動脈疾患の有無にかかわらず、ハイリスク患者における脳卒中発症の相対危険率を 25% 減少させた。有意に減少したのは脳梗塞で、脳出血の発症はプラセボとの間に差はなかった (Fig. 3)。従来、一般住民を対象とした疫学研究では、低コレステロール血症が脳出血発症の危険因子の一つとなることが指摘されているが¹⁶⁾²⁵⁾²⁹⁾、これまでの脂質介入

Table 2 Incidence of the primary outcome and deaths from any cause (from the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE) Investigators)²⁷⁾

	Ramipril group (n=4,645)	Placebo group (n=4,652)	Relative risk reduction	p value
Myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes	14.0%	17.8%	22%	<0.001
Myocardial infarction	9.9%	12.3%	20%	<0.001
Stroke	3.4%	4.9%	32%	<0.001
Death from cardiovascular causes	6.1%	8.1%	26%	<0.001

Table 3 Effects of study treatment on stroke in subgroups of patients (from the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS))²³⁾

	Perindopril group (Events/patients)	Placebo group (Events/patients)	Relative risk reduction (95% CI)
Combination	150/1,770	255/1,774	43% (30~54)
Single drug	157/1,281	165/1,280	5% (-19~23)
Hypertensive	163/1,464	235/1,452	32% (17~44)
Nonhypertensive	144/1,587	185/1,602	27% (8~42)
Total stroke	307/3,051	420/3,054	28% (17~38)

試験の成績では、コレステロール値の減少が脳出血発症を増加させるという成績はない。また、HPSにおける simvastatin の効果は、試験開始前のコレステロール値にかかわらず認められており、前述した statin のアテローム硬化への多面的作用を示唆する結果となっている¹²⁾。

現在、脳梗塞患者を対象として statin の脳卒中発症の二次予防効果を検証する介入試験が進行中であり、この試験の結果が明らかになれば、statin の脳卒中予防効果がより明白になるものと期待される。

② アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬

statin と並んで抗アテローム薬としての有効性が期待されるものは、降圧薬の一つである ACE 阻害薬である。ACE 阻害薬も statin と同様に本来の降圧作用以外に血管内皮機能改善 (NO 産生の増加)、血管リモデリングの改善、血管平滑筋細胞増殖の抑制、プラーク破綻の抑制、インスリン抵抗性の改善、線溶活性の亢進などの抗アテローム硬化作用があることが知られている¹⁰⁾。

ACE 阻害薬の有効性を最もはっきりと示した RCT は Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)⁴⁾²⁷⁾ である。HOPE では 55 歳以上で心血管障害の既往または糖尿病に加えて 1 つ以上の危険因子のあるハイリスク患者 9,297 人を、ACE 阻害薬の一つである ramipril 投与群とプラセボ群に振り分け、平均 5 年間追跡した。この結果、主要エンドポイントである心筋梗塞、脳卒中の発症、または心血管死の相対危険率は、ramipril 投与群で 22% 減少した (Table 2)。脳卒中だけをみると、その値

は 32% (致死性脳卒中は 61%) の減少とさらに大きかった。

両群間の血圧値の差は小さく (収縮期血圧 3.8 mmHg, 拡張期血圧 2.8 mmHg)、またベースラインの血圧値にかかわらず効果がみられていることから、ramipril の有効性は、前述した降圧効果以外の作用によるものであることが推測されている。また最近 HOPE のサブ試験で、ramipril の IMT に対する作用を検討した成績が報告されたが¹⁷⁾、ramipril は statin と同様にプラセボに比し、IMT の肥厚を抑制する効果がみられた。

Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)²³⁾ は、ACE 阻害薬の perindopril の脳卒中再発予防効果を検討した RCT である (Table 3)。5 年以内に脳卒中または TIA の既往のある患者 6,105 名が perindopril 群とプラセボ群に振り分けられ、平均 4 年間追跡調査された。この結果、全体として perindopril 群ではプラセボ群に比し、平均 9/4 mmHg の降圧がみられ、脳卒中再発の相対危険率は 28% 減少した。しかし、perindopril 群を perindopril 単独療法群と利尿薬の indapamide 併用群に分けて比較すると、単独療法群では相対危険率減少は 5% とその差は有意ではなく、併用療法群でのみ 43% と有意の相対危険率減少がみられた。

降圧の程度は単独療法群では 5/3 mmHg、併用療法群では 12/5 mmHg と、併用療法群でより大きな降圧がみられていることから、本試験における再発率減少は降圧効果による可能性が高く、脳卒中の二次予防における血圧管理の重要性を物語っている。

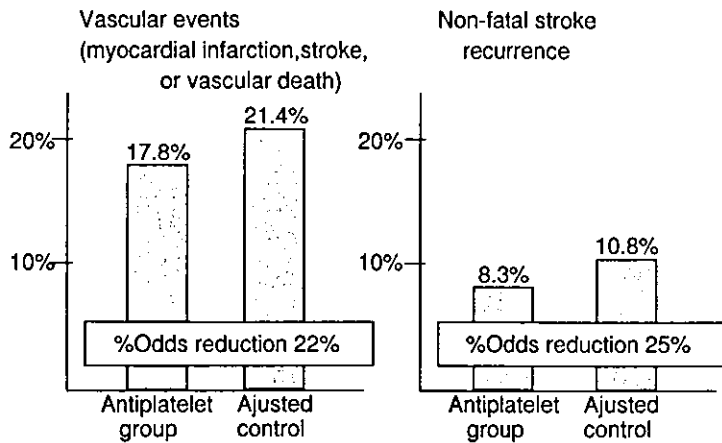


Fig. 4 Effects of antiplatelet therapy on vascular events (myocardial infarction, stroke, or vascular death) and non-fatal recurrent stroke in patients with previous stroke or transient ischemic attack (from the Antithrombotic Trialists' Collaboration; ATT)³⁾

抗血栓療法

① 抗血小板薬

現在わが国で、脳梗塞に対して適応のある経口抗血小板薬は aspirin と ticlopidine である。急性期においても aspirin の投与が有効であることは、大きな RCT の meta-analysis⁶⁾により明らかとなっているが、その効果は大きなものではないので、ここでは主として抗血小板薬の脳梗塞発症に対する一次予防、二次予防効果について述べる。また、わが国では脳梗塞急性期の抗血小板薬として ozagrel が使われているが、国内の小規模な臨床試験²¹⁾以外にその有効性を明らかにした RCT に乏しい。

これまでに行われた RCT の meta-analysis¹¹⁾によれば、aspirin が脳梗塞の一次予防に有効であるというエビデンスはない。また、無症候性頸動脈狭窄において、aspirin が脳梗塞発症予防に有効であるというエビデンスもない。Côte ら⁷⁾は 50%以上の頸動脈狭窄のある患者 372 例を、aspirin 投与群とプラセボ群に分けて平均 2.3 年経過観察したが、主要エンドポイントである血管事故（心筋梗塞、脳卒中、血管死）の発症率は、aspirin 群 11.0%、プラセボ群 12.3%と差がなかった。また脳卒中だけの発症率を検討しても両群間に差はみられなかった。

抗血小板薬の脳梗塞再発予防効果は、Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) による大規模な meta-analysis³⁾によって明らかとなっている。それによれば抗血小板薬による脳卒中患者における血管事故（心筋梗塞、脳卒中、血管死）発症のオッズ比減少は 22%、脳卒中再発の減少は 25%であった (Fig. 4)。また、aspirin の投与量別にオッズ比減少率を比較すると 75 mg 未満: 13%、75~150 mg: 32%、160~325 mg: 26%、500~1500 mg: 19%であり、75~150 mg で最も低かった。また、aspirin と ticlopidine との比較では、ticlopidine は aspirin に対し

て 12%のオッズ比減少を示したが、投与初期にまれに肝機能障害、顆粒球減少、血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用の発生がみられることから、現在のところ aspirin に次ぐ二次選択薬と考えるべきである。欧米では ticlopidine に代わり、同じチエノピリジン誘導体の抗血小板薬で、より安全性が高い clopidogrel が二次選択薬とされている（わが国では現在臨床治験中）。

② 抗凝固薬

頸動脈病変の進展と病態の項で述べたように、頸動脈病変で最も問題となるのは、高度狭窄から急性閉塞に至る段階で生じるフィブリン血栓による遠位動脈塞栓である²⁴⁾。しばしば中大脳動脈主幹部あるいは皮質枝が閉塞し、重篤な皮質梗塞を生じる。このため頸動脈病変をはじめとしたアテローム血栓性梗塞では急性期治療や慢性期の二次予防として、以前から抗凝固薬が使用されてきたが、これまでのところ、その有効性についての明らかなエビデンスは得られていない。

脳梗塞急性期の抗凝固薬としては、heparin およびその類似薬、抗トロンピン薬である argatroban がある。heparin ないしその類似薬の脳梗塞急性期における有効性は International Stroke Trial (IST)¹⁵⁾をはじめ、いくつかの大規模な RCT により検討されてきたが、いずれも negative な結果に終わっている²⁾。低分子ヘパリンノイドである danaparoid を用いた Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)²⁸⁾においても、発症 24 時間以内の脳梗塞全体では danaparoid の有効性は示されなかった。

しかし、脳梗塞の臨床病型別の二次解析では、アテローム血栓性梗塞だけは 3 カ月後の転帰良好の患者の割合が danaparoid 群 (ORG) 68.1%、プラセボ群 54.7%と、danaparoid 群に有意に多くみられた (Fig. 5)。また頸動脈の 50%以上の狭窄または閉塞があり、頸動脈病変が原

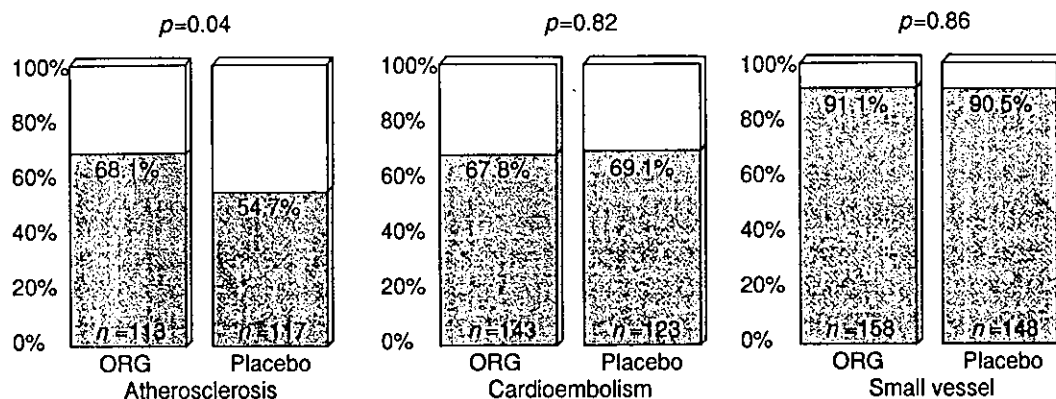


Fig. 5 Influence of stroke subtype on rates of favorable outcome at 3 months after stroke. Atherosclerosis refers to atherothrombotic infarction and small vessel to lacunar infarction (from the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment: TOAST)²⁸⁾

因と考えられる脳梗塞例だけで検討すると、やはり3カ月後の転帰良好の患者の割合は、danaparoid群で有意に多いという成績が得られている¹⁾。したがって頸動脈病変においては、急性期における抗凝固療法が有効である可能性も残されている。

わが国では急性期のアテローム血栓性梗塞には主に抗トロンピン薬である argatroban が使われている。本薬剤の有効性のエビデンスも国内の小規模な臨床試験²⁶⁾の結果だけにとどまるが、現在北米でも脳梗塞急性期における臨床試験が開始されており、その結果が期待されている。わが国で行われた脳梗塞急性期の argatroban と oza-grel との比較試験⁹⁾では、全体として両薬剤の効果に有意差はみられなかったが、皮質枝領域の梗塞例には argatroban の方が有意に優るという結果であった。したがって、現段階ではわが国における頸動脈病変を含めたアテローム血栓性梗塞の第一選択の抗血栓薬は argatroban と考えられる。

脳梗塞の再発予防における抗凝固療法の有効性は、心房細動例をはじめとした心原性脳塞栓症では確立しているが、非心原性の脳梗塞における有用性には議論が多かった。最近、非心原性脳梗塞に対する抗血小板療法 (aspirin) と抗凝固療法 (warfarin) の再発予防効果を比較検討した大きな RCT²⁰⁾の結果が発表された。その結果、発症30日以内の脳梗塞例の2年間の脳卒中の再発または死亡は、aspirin群16.0%、warfarin群17.8%で両群間に有意差はみられなかった。またアテローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞、原因不明の脳梗塞と病型別に分けて検討しても、いずれも両群間の有効性に差はみられなかった。これまで頸動脈の高度狭窄例だけを対象とした研究は行われていないが、フィブリン血栓が生じやすい状況下では、warfarin が aspirin よりも有効である可能性

も残されており、今後の検討が必要である。

まとめ

1. 頸動脈病変の薬物療法では、アテローム硬化の進展とプラークの不安定化を抑制する抗アテローム療法と、血栓の生成・発育を抑制する抗血栓療法が重要である。

2. 抗アテローム療法として高血圧合併例には ACE 阻害薬、高脂血症合併例には statin の積極的な投与を考慮すべきである。高血圧、高脂血症非合併例に対するこれらの薬物療法の適応は今後の課題である。

3. 頸動脈病変からの脳梗塞の発症・再発予防のための抗血栓療法は、aspirin の少量療法 (75~150 mg/日) が第一選択である。頸動脈病変を原因とする脳梗塞の急性期、慢性期における抗凝固療法の有効性については、これまでのところ確たるエビデンスはない。

文献

- 1) Adams HP Jr, Bendixen BH, Leira E, Chang KC, Davis PH, Woolson RF, Clarke WR, Hansen MS: Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery: A report of the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 53: 122-125, 1999.
- 2) Adams HP Jr: Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischemic stroke. *Stroke* 33: 856-861, 2002.
- 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. *BMJ* 324: 71-86, 2002.
- 4) Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfeld J: Use of ramipril in preventing stroke: Double blind randomised trial. *BMJ*

- 324: 1-5, 2002.
- 5) Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J: Reduction of stroke events with pravastatin: The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project. *Circulation* 103: 387-392, 2001.
 - 6) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1641-1649, 1997.
 - 7) Côté R, Battista RN, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A: Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med* 123: 649-655, 1995.
 - 8) Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J: Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques. *Circulation* 103: 926-933, 2001.
 - 9) 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人, 小林祥泰, 藤島正敏, 田崎義昭, 小川暢也, 菅 信一: 脳血栓症急性期における argatroban の効果—sodium ozagrel との比較臨床試験. *神経治療* 18: 273-282, 2001.
 - 10) Gorelick PB: Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: Unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: An invited review. *Stroke* 33: 862-875, 2002.
 - 11) Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Manson-Hing M, Kronmal RA: Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: Meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 57: 326-332, 2000.
 - 12) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7-22, 2002.
 - 13) Hegland Ø, Dickstein K, Larsen JP: Effect of simvastatin in preventing progression of carotid artery stenosis. *Am J Cardiol* 87: 643-645, 2001.
 - 14) Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Liu C, Alaupovic P, Kwong-Fu H, Azen SP: Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 124: 548-556, 1996.
 - 15) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1569-1581, 1997.
 - 16) Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 320: 904-910, 1989.
 - 17) Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris I, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley WA, Teo KK: Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 103: 919-925, 2001.
 - 18) Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O: Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: The Tromsø Study. *Circulation* 103: 2171-2175, 2001.
 - 19) Mercuri M, Bond G, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio S, Descovich G, Ricci G, Rubba P, Mancini M, Gallus G, Bianchi G, D'Alo G, Ventura A: Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 101: 627-634, 1996.
 - 20) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345: 1444-1451, 2001.
 - 21) 大友英一, 香沢尚之, 小暮久也, 平井俊策, 後藤文男, 赫 彰郎, 田崎義昭, 荒木五郎, 伊藤栄一, 藤島正敏, 中島光好: 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性—プラセボを対照とした多施設二重盲検試験. *臨床医薬* 7: 353-388, 1991.
 - 22) Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, Brant WE, Reid C: Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: An independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Radiology* 208: 649-654, 1998.
 - 23) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001.
 - 24) 高木 誠: アテローム血栓性脳梗塞. 小林祥泰 (監), 田中耕太郎, 中川原譲二, 橋本洋一郎 (編): 脳卒中ナビゲーター. 東京, メディカルレビュー社, 2002, pp. 126-127.
 - 25) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K, Detels R: Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 13: 62-73, 1982.
 - 26) 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 大友英一, 後藤文男, 荒木五郎, 小玉隆一, 神田 直, 伊藤栄一, 澤田 徹, 藤島正敏, 佐久間昭, 津谷喜一郎, 菅 信一: 脳血栓症急性期における抗トロンビン薬 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.
 - 27) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342: 145-153, 2000.
 - 28) The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *JAMA* 279: 1265-1272, 1998.
 - 29) Yano K, Reed DM, MacLean CJ: Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 20: 1460-1465, 1989.

要 旨

頸動脈病変の内科的治療

高木 誠

頸動脈病変に対する薬物療法では、アテローム硬化の進展とプラークの不安定化を抑制する抗アテローム療法と、血栓の生成・発育を抑制する抗血栓療法が重要である。抗アテローム療法としては、高脂血症治療薬の statin と降圧薬の ACE 阻害薬の有効性を示唆するエビデンスが集積されつつある。これらの薬物には脂質低下、降圧作用以外にも多面的な抗アテローム硬化作用があることが知られている。抗血小板薬であるアスピリンは脳梗塞の急性期治療薬ならびに再発予防薬としての有効性は確立しているが、一次予防に有効であるエビデンスはない。また、抗凝固療法は非心原性脳梗塞に対する急性期治療薬、再発予防薬としての有効性は明らかではない。

脳外誌 12 : 362-369, 2003

会員の皆様へ

●入会・転居・休会のご案内●

1. 入会ご案内

入会ご希望の方は申込み書一式を電話、FAX あるいは葉書にて事務局までご請求ください。

入会金 5,000 円

年会費 15,000 円 (専門医, 新専門医)

10,000 円 (非専門医, 協力会員, 外国人会員)

2. 脳神経外科ジャーナル送付についてのお断り

機関誌“脳神経外科ジャーナル”を年間 12 冊発行し、入会された時点から送付させていただきます。ただし、入会時以前に発行されたその年度分の機関誌については送付されません。ご了承ください。

3. 会費の納入期について

当該年度の会費は総会の開かれた年の年末までに納入するようご協力ください。

4. 会費長期未納の方へ

分割支払もお受けしたいと思っておりますので、事務局へご相談ください。

5. 転居・転任される方へ

転居・転任される方は速やかに学会事務局までご一報ください。

6. 国外留学される方へ

国外留学される方は、留学予定期間・留守中連絡方法および送付先などを渡航前に学会事務局までご一報ください。留学期間中、休会という形をとられますと、その期間の“脳神経外科ジャーナル”をお受け取りになれません。機関誌をご希望の方は、会費をあらかじめ全納いただくか、各年度毎に納入してください。

日本脳神経外科コンgres事務局

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

順天堂大学医学部脳神経外科内

TEL 03-3813-1039 FAX 03-5684-3096

http://wwwsoc.nii.ac.jp/jcns/index.html

E-mail: jcns@med.juntendo.ac.jp

21世紀の降圧療法Strategy

梗塞から脳を守るために

(司会) 田中耕太郎 慶應義塾大学医学部神経内科講師
 岩本 俊彦 東京医科大学老年病学教室助教授
 高木 誠 東京都済生会中央病院神経内科部長
 神谷 達司 日本医科大学内科学第2教室講師 (発言順)

■はじめに

田中 本日は、高血圧と密接に関連する脳卒中を数多く診療されている専門の先生方にお集まりいただき、脳卒中予防を視野に入れた降圧療法について、最新の情報をふまえながらお伺いしたいと思います。脳卒中の死亡率は、1960年代後半をピークに減少傾向にあります。これは、脳出血の減少が大きく影響しています(図1)。また血圧も1960年代をピークに、特に、高齢者で低下しており、血圧コントロールが脳出血の予防に大きく貢献していることがよく表われています(図2)。その一方で、脳梗塞の死亡率は経年的に増加しており、従来の降圧療法について、治療目標値や降圧方法など、多くの部分を見直さなければならないことを示唆しているのかもしれませんが。なぜなら、減少傾向にあるとはいえ、わが国の脳卒中死亡率は先進国の中で男女と

も最も高く、また、たとえ死から免れたとしても寝たきりとなる原因疾患の40%が脳卒中であるという統計にもあるように、脳卒中の発症は非常に大きな社会的問題を含んでいると考えられるからです。

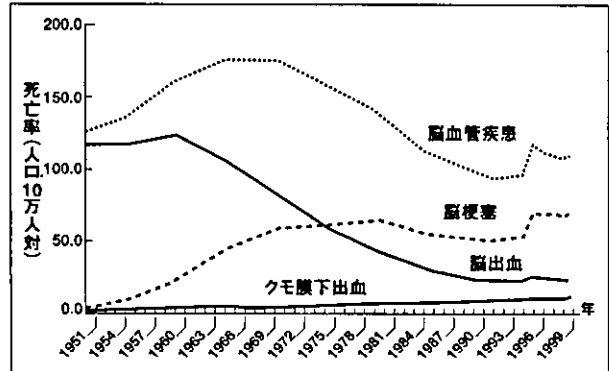


図1 脳血管疾患による死亡率の推移(人口動態統計より引用)

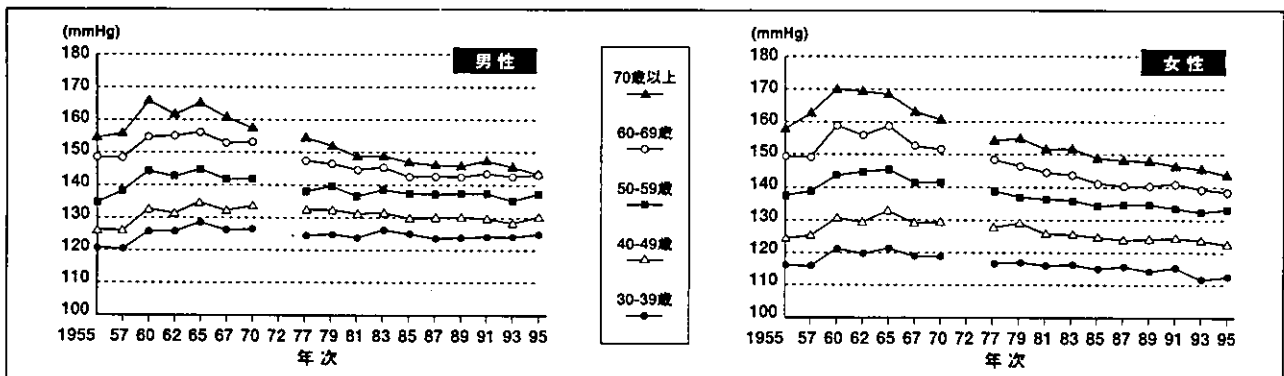
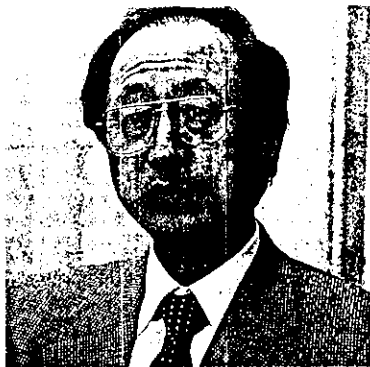


図2 年齢別にみた収縮期血圧の平均値の時代的推移(厚生省国民栄養調査に基づき作成)

高血圧治療ガイドライン2000年版より



岩本俊彦

■脳梗塞一次予防における血压管理

田中 最初に、それぞれの先生方に降圧療法を開始する血压値の目安、そしてどれくらいまで血压を下けているのか、伺ってみたいと思います。はじめに、岩本先生は老年医学がご専門ですので、脳梗塞の一次予防、あるいは脳卒中予備軍の高齢者を診察する機会が多いと思いますが、いかがでしょうか。

岩本 基本的には米国合同委員会のガイドライン(140/90mmHg以上)に則って、降圧薬の投与を考慮しています。しかし、このガイドラインは、比較的若年者が中心で、しかも心疾患の一次予防を主眼にしています。ですから、高齢者場合には患者さん個々の病態に留意し、長寿科学班のガイドラインを基本に考えています。つまり、70歳代で150mmHg以上、80歳以上で160mmHg以上が薬物療法の対象となります。実際には、160mmHg以上の場合に投与を開始しています。

そして、血压は脳血管障害の最大の危険因子であるということをふまえ、降圧目標を140/90mmHg未満としています。高齢者では150mmHg未満と緩めです。食事療法などの生活指導を行いながら必要な場合には降圧薬を投与していますが、高齢者では厳格な食事療法を継続するのが難しいため、薬物療法が中心となる場合が多いです。

田中 高木先生は、若年者も含めて幅広い年齢層を診察されていますが、降圧療法はどのように開始されていますか。

高木 私も患者さんの年齢や個々の病態に応じた薬物療法を行っています。合併症のない場合は、まず160/95mmHg以上程度を目安としていますが、合併症のある場合、また、40~50歳代の方では非薬物療法で血压が下がらない場合は、140/90mmHg以上で薬物療法を開始します。そして、私も140/90mmHg未満を降圧目標値と考えています。

田中 神谷先生は大学病院で診療されているので、若干異なってくるのでしょうか。

神谷 「日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン」「長寿科学総合研究班による老年者高血圧の治療指針」を参考にしながら、患者さんの合併症や危険因子を考慮して治療を行っています。60歳代では140/90mmHg以上の場合、最初に減塩を指示して、それでも血压が下がらない場合は薬物療法を開始します。また、70歳代では150/90mmHg以上、80歳代では160/90mmHg以上の場合、同様な手順で薬物療法を開始しています。治療目標値は患者さんの年齢によって多少の差はあるのですが、収縮期血压が140~150mmHg未満で、拡張期血压が90mmHg未満を1つの目安と考えています。

■脳梗塞一次予防における降圧薬の選択

田中 降圧目標を達成するにあたって、降圧薬はどのように選択されているのですか。

神谷 基本的には、ARB、ACE阻害薬、Ca拮抗薬が治療の中心になっています。β遮断薬は、頻脈を気にする若年の患者さんには使うことがあるのですが、年配の患者さんにはあまり使いません。これらの中でどれを第一選択薬にするかということについては、患者さんの血压の高さに依存しており、血压が高い場合はlong actingなCa拮抗薬を最初に使っています。一方、血压があまり高くなって、降圧薬の投与を迷うような場合には、ARBやACE阻害薬を選択しています。しかし、最近ではARBやACE阻害薬も降圧効果がかなり増強されてきているので、昔ほど降圧効果が強いからCa拮抗薬を選ぶという必要はなくなっているように感じております。

岩本 私はACE阻害薬を第一選択薬にしております。その理由は、今のところARBのエビデンスが少ないので、数多くのエビデンスが示されているACE阻害薬を使っているということです。しかし最近では、ARBでもエビデンスが示されておりますので、今後はARBを第一選択薬として使っていくことを考えています。いずれにしても、各々の降圧薬の副作用に注意して選択しています。たとえば高齢者にACE阻害薬を投与する場合、腎機能に注意しながら投薬しなくてはならないなどです。

高木 血圧が非常に高い場合はCa拮抗薬を投与し、それで不十分な場合や、患者さんが糖尿病や虚血性心疾患を合併している場合は、ARBやACE阻害薬を追加しています。一方、血圧がそれほど高くない患者さんや高齢者に対しては、ARBかACE阻害薬を選択しています。私も、以前はACE阻害薬を選択することが多かったのですが、最近では咳の副作用を避けるためにARBを選択することが多くなっています。

田中 最近、米国で報告された大規模試験ALLHATでは、利尿薬を見直すような結果となっておりますが、利尿薬の使用についてどのようにお考えですか。

岩本 高齢者は脱水傾向があるという認識をもって治療にあたっていますので、利尿薬を積極的に使うことには抵抗を感じております。

高木 高血圧の患者さんは、脳血管障害をはじめとして糖尿病や高脂血症を合併していることが多く、耐糖能や脂質代謝への悪影響があるので使用に関しては躊躇しています。

田中 本邦における高血圧のガイドラインでは、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBとならんで利尿薬が推奨されていますが、私の経験でも、利尿薬が投与されていた患者さんで、血液検査により低カリウム血症が認められたことが、ときどきありました。確かに利尿薬に関しては、数多くのエビデンスが示されていますが、新患の方に最初から投与する気にはなれないというのが現状です。



田中耕太郎

神谷 PROGRESSではACE阻害薬単独で血圧低下が4mmHgのみであったのに対し、利尿薬を併用すると10mmHg低下しました。ALLHATではCa拮抗薬に匹敵する効果も得られています。しかし、私も副作用のことがどうしても気になって使っていないのが現状です。ARBが糖尿病の進展や合併症の防止にも効果があるという報告もあり、ARBを選択しています。

■どのような指標を参考にして血圧を管理すべきか

田中 実際の臨床の現場では、白衣高血圧やmasked hypertensionという問題もあると思いますが、どのような血圧コントロールを実践されているのでしょうか。

岩本 ガイドラインに示されている降圧目標は、随意血圧を基にしていますが、24時間血圧を測定すると随意血圧では表せない異常を発見することがあります。しかし、患者さん全員の24時間血圧を測定するのは難しいため、家庭血圧計で起床時と夕食後に血圧を測定していただき、その推移を外来血圧と照らし合わせながら降圧療法をすすめています。

田中 家庭血圧を測定していますと、早朝血圧もみることが出来ますね。すると、早朝血圧が高い方も少なくないようですが、そういう患者さんにはどのような治療をされていますか。

高木 まず、long actingの降圧薬を使ってみます。また、服薬時刻を就寝前にしたり、 α 遮断薬を追加するとい

うことをケース・バイ・ケースで行っていますが、なかなかうまくいかないのが実情です。

田中 確かに早朝血圧をあまり低くすると、夜間の血圧が下がりすぎるといった問題が生じてきますので、コントロールすることは難しいかもしれませんね。T(trough)/P(peak)比の高いlong actingの降圧薬に期待したいですね。

神谷 Morning surgeが続く場合には、24時間血圧を測定してdipperとnon-dipperを区別し、dipperの患者さんには夜間血圧が下がりすぎない降圧薬を選択しています。カンデサルタンは24時間以上降圧効果が持続するという報告もあり、ARBの中で最も持続性があるといわれているようです(図3)。

岩本 私は血圧日記に降圧薬の服用時刻も記録していただき、それを参考にしています。Morning surgeについては、やはり高木先生がいわれたようにlong actingの降圧薬に変更する、夕方から夜にかけて降圧薬を追加して服用してもらう、などの工夫をしています。

■脳梗塞一次予防のエビデンスを示したSCOPEに対する評価

田中 脳梗塞一次予防に関して最近の話題として、SCOPE試験が報告されています。本試験は軽症の高

血圧を有する70~89歳の高齢者を対象に、カンデサルタンをベースとした降圧療法の予後について検討した試験です(図4)。その結果、一次エンドポイントである主要心血管系イベント発症率には有意差を認めなかったのですが、非致死性脳卒中中の発症リスクがカンデサルタン群で28%低下したことが報告されています(図5)。この結果をみると、ARBは心イベントよりも脳卒中の予防に優れているのではないかとの印象も受けます。しかし、対照群とカンデサルタン群の収縮期血圧の差はわずかに3.2mmHgでしたが(表1)、カンデサルタン群が有意に脳卒中を抑えたというのは非常な驚きです。さらに本試験では、MMSE(Mini-Mental State Examination)が28点以下と認知機能が若干障害されているグループで、カンデサルタンベースの降圧療法により認知機能のさらなる低下が抑制されたことや(図6)、QOL(Quality of life)の改善が優れていたと報告されています。このようなSCOPEの結果をどのように評価されますか。

岩本 日本でも、SCOPEの対象となった年齢の高血圧患者は多いことから、カンデサルタンは、こうした患者さんに積極的に使われるべき降圧薬であることを示した成績であったというのが第一印象です。それから、カンデサルタンがMMSEの低下を抑制したことは、高血圧に伴う痴呆性の疾患に対しても何らかの予防的な効果が期待できるものと思います。なぜなら、最近、アルツハイマー型痴呆にも血管性因子が大きく関与し

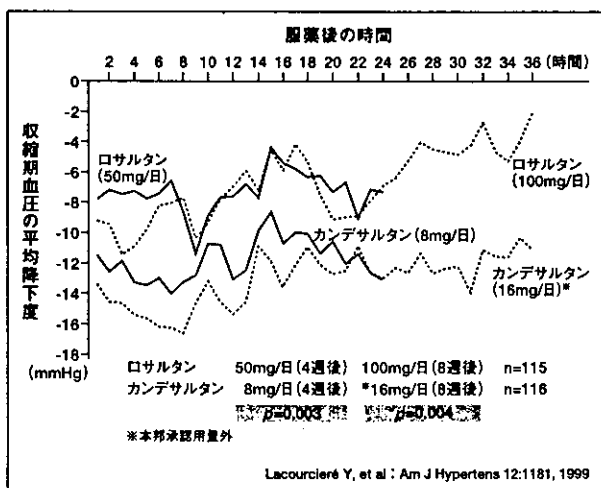


図3 服薬後の収縮期血圧平均降下度

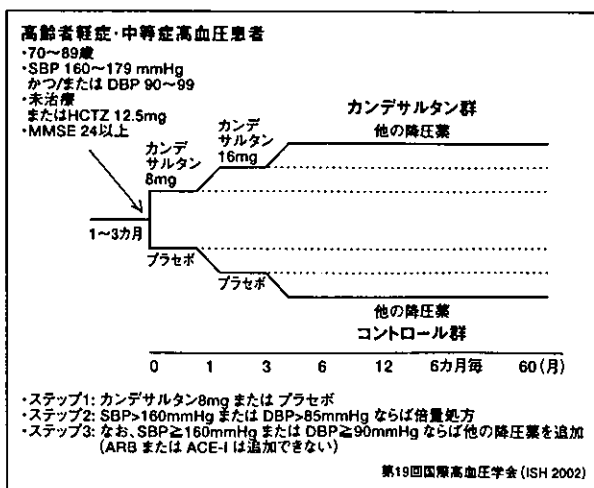


図4 SCOPE Studyのプロトコル

ていることが多くの疫学調査や病理学的成績から明らかにされているからです。しかも、SCOPEでは、2～3年という短い試験期間でMMSEにこれだけの差が出たことは、長期間投薬を継続すればさらに明確なエビデンスになると思います。

高木 確かに、高齢者高血圧症の患者さんは非常に多いですから、カンデサルタンベースの降圧療法により脳卒中の発症が抑制された事実は、日常診療の場でも重要な意味をもつと思います。カンデサルタン群と対照群間の3.2mmHgという血圧差をどう評価するかという問題は残されていますが、それがカンデサルタンの脳に対する直接的保護効果を示しているのかもしれませんが、しかし、それ以上に脳卒中では血圧をきちんと下げることが一番重要であるということは明らかです。カンデサルタン群で145/80mmHgまで降圧できていることが重要だと思います。



高木 誠

高血圧側へシフトするという問題が生じますので、降圧薬を選択する場合には自動調節能への影響についても考慮することが非常に重要となります。SCOPEで使われたカンデサルタンについては、基礎的な実験結果が数多く報告されており、たとえばSHR-SPにカンデサルタンを4週間投与した検討では、自動調節能の下限域が低下することが明らかにされています。ですから、145mmHg前後までの降圧であ

■カンデサルタンは脳循環自動調節能に悪影響を及ぼさない

神谷 高齢者では脳循環自動調節能が低下しているため、積極的な降圧に対して生じるジレンマをどう考えたらよいのでしょうか。

田中 確かに高齢者では、動脈硬化の進行とともに脳循環自動調節能のプラトー領域が狭くなり、かつ

表1 血圧値の推移 (ITT解析)

	ベースライン		最終訪問時		血圧値の変化(補正後)	
	カンデサルタン群	コントロール群	カンデサルタン群	コントロール群	カンデサルタン群 (n=2,468)	コントロール群 (n=2,455)
収縮期血圧 (mmHg, 平均)	166	167	145	149	-21.7	-18.5
拡張期血圧 (mmHg, 平均)	90	90	80	82	-10.8	-9.2
血圧値の変化における群間差(補正後)						
	平均		95%信頼区間		p値	
収縮期血圧 (mmHg)	-3.2		-4.4;-1.9		<0.001	
拡張期血圧 (mmHg)	-1.6		-2.2;-0.9		<0.001	

第19回国際高血圧学会 (ISH 2002)

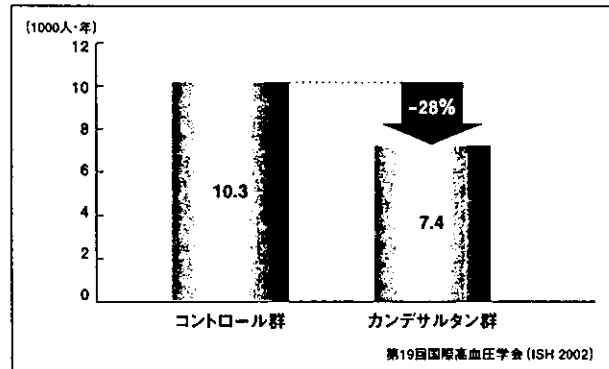


図5 非致死性脳卒中の発現頻度 (ITT解析)

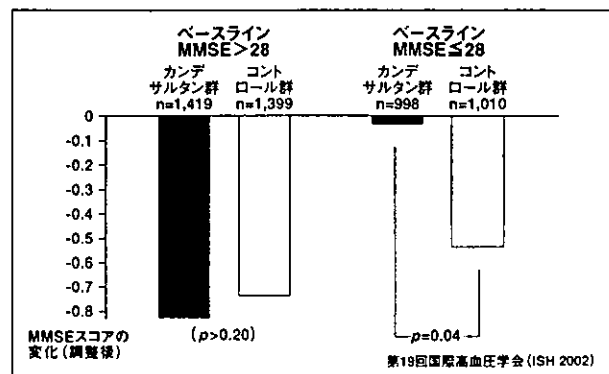


図6 MMSEスコアの変化 (ITT解析)

れば、頸動脈や主幹動脈の閉塞などの合併症がない限り、カンデサルタンは比較的安全な薬剤であると思います。

岩本 追加させていただきますと、SHR-SPにカンデサルタンを投与した検討では、血管の中膜面積と内腔面積の比であるML比が減少して血管リモデリングが改善されたことや、脳血流量の低下は認められなかったことも報告されています。

■脳梗塞急性期における血压管理のエビデンスを示したACCESSに対する評価

田中 脳梗塞急性期の血压管理については、最近注目すべき試験として、カンデサルタンを使用したACCESSの結果が報告されました。本試験の対象は、運動麻痺があり、入院時の血压が200/110mmHg以上で、意識が正常な急性期の脳梗塞患者です。脳梗塞発症72時間以内にカンデサルタンないしプラセボを二重盲検法で投与開始し、7日目以降は両群ともカンデサルタンを投与して1年間追跡しました(図7)。その結果、カンデサルタン群ではプラセボ群と比べて、「死亡+血管イベント」が47.5%減少したと報告されています(図8)。なお、血压の推移に注目してみますと、7日目まではカンデサルタン群がプラセボ群に比べてやや低下していますが、両群間に有意な差は認められておりません。このACCESSの結果については、どのような印象をおもちですか。

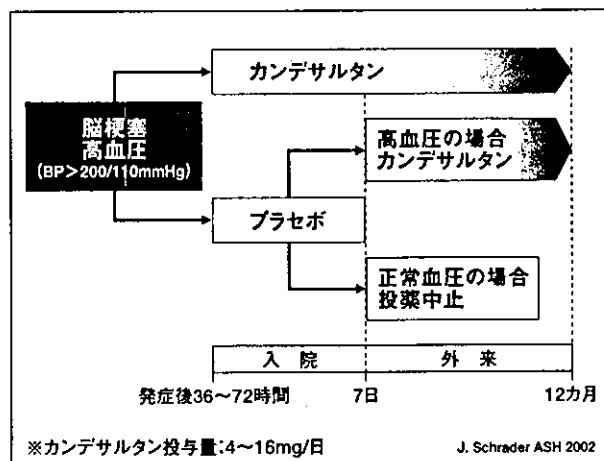


図7 ACCESS Studyのフローチャート

神谷 われわれが今まで受けてきた教育では、基本的には脳梗塞急性期には降圧療法は行わず、収縮期血压220mmHg以上、あるいは拡張期血压130mmHg以上の場合にのみ降圧療法を実施するとされていたので、急性期のARB投与が予後を改善させたことには非常に驚かされました。カンデサルタン群とプラセボ群で血压に有意な差はみられなかったことを考えると、カンデサルタンの脳保護作用がかなり強く働いたのではないかとの印象を受けました。

高木 私もACCESSの結果には大変驚いております。カンデサルタン群とプラセボ群の血压にはほとんど差がないので、やはりカンデサルタンには虚血巣に対する保護効果があるのではないのでしょうか。しかも、3カ月後にはみられなかったイベントの累積発現率の差が12カ月後に大きな差となって出ている。最初の7日間にカンデサルタンを投与した影響が、3カ月以降に現れるというのは非常に興味深いことです。

岩本 私も、両群間の血压差がほとんどなかったにもかかわらず、予後に差がついたということは、やはり降圧作用以外の脳保護作用が関与したのではないかという印象を強く感じます。

■脳梗塞二次予防における血压管理と降圧目標

田中 続いて、脳梗塞を起こされて退院された患者さんの二次予防についてお聞きますが、このような思

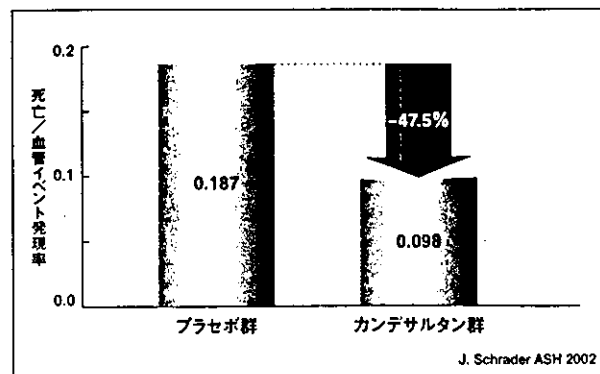


図8 イベントの累積発現率

者さんの血圧のコントロールに関してどのような注意や工夫をされていますか。

高木 二次予防に関しては、この数年間で大きく変わりました。以前は、脳梗塞を一度起こした患者さんは血圧を下げすぎではいけないとされていましたが、最近では二次予防でも血圧をきちんと下げなければならないというエビデンスが示されてきています。二次予防における降圧目標値に関してはさまざまな意見がありますが、私は140/90mmHgを目標として積極的に降圧すべきであると考えています。その際に、患者さんの病型や合併症、年齢に十分配慮する必要があることはいうまでもありません。

田中 病型に対してどのような配慮をされているのですか。

高木 アテローム血栓性梗塞で、主幹動脈に高度狭窄や閉塞がある場合には、血圧をどこまで下げたらいいかという問題はありますが、血圧を高いまま放置することはありません。アテローム血栓性梗塞では、140/90mmHgを目標に降圧療法を行います。それ以下まで血圧を下げるか否かは迷うところです。一方、ラクナ梗塞や脳出血の場合は、より積極的に血圧を下げています。

岩本 頸動脈に狭窄がある場合について申し上げますと、私は90%以上の狭窄でない限り、降圧します。一方、狭窄が90%以上の場合は、SPECTで血流の予備能を測定して、予備能が低下している場合はゆっくりと時間をかけて降圧します。またこの時には、過降圧の指標として、めまいや立ちくらみの発現に特に注意を払っています。

田中 現在では、二次予防の降圧レベルは一昔前よりは低くするというエビデンスが出てきているとお話でしたが、日常臨床の中でJカーブ現象のようなことを経験されたことはありますか。

高木 Jカーブ現象の発現は、いわれているほど多くないと思います。ただし、起立性低血圧があって血圧



神谷達司

が極端に変動するような患者さんでは、それが誘因となって脳梗塞を発症したということは経験しています。

岩本 PROGRESSでは、最初の観察期間に降圧に対する忍容性を検討したのですが、血圧を下げるとめまいなどの副作用が発現したためエントリーできなかった例が10%強あったと聞いています。ですから、特に二次予防では降圧する際は、慎重に時間をかけて行うべきだと思います。

田中 確かに、脳卒中直後で自動調節能が障害されている場合は、急速で過度の降圧は控えるべきだと思います。しかし、脳卒中発作1カ月以降では、徐々に降圧し、最終的な目標としては、PROGRESSの結果をふまえて、130~140/75~90mmHg前後が適切と思います。

岩本 以前は、切れ味がよくて確実な降圧効果のある薬剤を選択することが多かったのですが、今はゆっくりと、およそ2カ月程度かけて血圧を下げていくという考え方で、ARBやACE阻害薬を使うことが多くなりました。

神谷 私も、糖尿病のような合併症がある場合は、臓器保護作用の強い薬剤ということでARBやACE阻害薬を積極的に選択しています。

■今後の課題

田中 それでは最後に、脳梗塞を予防するうえでの今後の課題についてはいかがでしょうか。

高木 日本では、血圧コントロールとともに、最初に脳出血が減少し、次いでラクナ梗塞が減少していることが、最近明らかにされつつあります。しかし一方で、アテローム血栓性梗塞は増加しています。このような梗塞を減少させるためには、高脂血症、糖尿病のような血圧以外の危険因子の管理も併せて必要になってくると思います。今後は、種々の治療法を組み合わせることによって、どのくらいリスクが減らせるかということが重要な検討課題となってくると思います。

神谷 血圧だけでなく基礎疾患や合併症の管理ももちろん大切ですが、特に脳血管障害の患者さんは痴呆になりやすいので、家族の協力やその服薬指導に注意しています。

岩本 高血圧の患者さんでは、神経学的に異常所見がなくても、MRIをとると30%強の方に無症候性脳梗塞が見つかります。このような患者さんは、すでに脳梗

塞を起こしたものとして、降圧治療を実施していかなければならないと思います。

■おわりに

田中 最近では、MRIなどの画像検査の性能が非常に向上したこともあって、たまたま頭痛があるからMRIをとったり、糖尿病の患者さんが念のためMRIをとったという場合に、ラクナ梗塞が発見されることがよくあります。これは、人口の高齢化とともに、一次予防と二次予防を区別する意味がなくなってきているということなのかもしれません。SCOPEの対象も70～89歳の高血圧患者であったことを考えると、無症候性脳梗塞が多く含まれていた可能性は高いのですが、こうした患者さんで予防効果が認められたということは評価すべき点だと思います。このようなエビデンスを受けてわれわれも、脳梗塞の予防に関する意識をさらに進歩させる必要があると思います。本日は誠にありがとうございました。

3

脳梗塞急性期の抗血栓療法

守屋里織 高木 誠

MORIYA Saori, TAKAGI Makoto/東京都済生会中央病院神経内科

脳梗塞急性期には抗凝固療法、抗血小板療法が重要であるが、世界的にEBMとして確立されている薬剤は少ない。急性期脳梗塞全体においては、抗凝固療法の有効性を証明するデータはほとんどない。抗血小板療法としては、アスピリンが主として再発防止においてわずかながら有意とされる。世界的にもAncrod、Abciximabなどが新しく臨床応用されつつあるが、日本ではアルガトロバン、オザグレネルナトリウムがすでに認可されている。今後は病型に基づき、これら薬剤の効果を検討する必要がある。

はじめに

脳梗塞急性期の診断ならびに治療は、近年のさまざまな診断技術の進歩、海外におけるt-PA(tissue plasminogen activator)経静脈投与による血栓溶解療法の認可により変貌を遂げつつある。しかしわが国では、前述の血栓溶解療法は現在治験段階であり、かつこの適応は米国でのNINDSの報告¹⁾に基づき発症3時間以内のみに限られることを考えると、抗凝固療法、抗血小板療法が今後も非常に重要な役割を担うものと考えられる。

ここでは主に、現在国内外で広く使用・検証されている抗凝固療法・抗血小板療法について、EBMの観点より検討する。

1 抗凝固療法

1. ヘパリン

今日、国内外を問わず、何らかの血栓性機序による脳梗塞はしばしばヘパリン(unfractionated heparin)により加療されるが、現在までに検討された大規模試験において、ヘパリンの急性期脳梗塞に対する有効性を明らかにしたものはない。

ヘパリンとアスピリンの効果を比較検討したInternational Stroke Trial (IST)²⁾では、発症48時間以内の脳梗塞19,435例が登録され、半数をヘパリン投与群(低用量群;5,000単位・1日2回皮下注, 高用量群;12,500単位・1日2回皮下注)・残り半数を非投与群に無作為に割り付け、かつ半数ずつアスピリン投与群と非投与群に割り付け解析を行った。その結果、14日

Key words

- ① 脳梗塞
- ② 急性期
- ③ 抗血栓療法
- ④ 抗凝固療法
- ⑤ 抗血小板療法

表1 ISTにおけるヘパリン投与成績の要約

	14日後			6ヵ月後			
	ヘパリン群	非ヘパリン群	予防数/1,000 (SD)	ヘパリン群	非ヘパリン群	予防数/1,000 (SD)	
総数(n)	9,716	9,717		9,641	9,644		
全死亡	876(9.0%)	905(9.3%)	3(4)	完全回復；自立	1,655(17.2%)	1,641(17.0%)	-2(5)
虚血性脳卒中	283(2.9%)	370(3.8%)	9(3)**	完全回復でないが自立	1,923(19.9%)	1,941(20.1%)	2(6)
出血性脳卒中	120(1.2%)	41(0.4%)	-8(1)****	要介助	3,898(40.4%)	3,986(41.3%)	9(7)
虚血性+出血性脳卒中	396(4.1%)	411(4.2%)	2(3)	全死亡	2,165(22.5%)	2,076(21.5%)	-9(6)
死亡または致死性脳卒中	1,136(11.7%)	1,171(12.0%)	4(5)	全死亡または要介助	6,063(62.9%)	6,062(62.9%)	0(7)

** : 2p<0.01, **** : 2p<0.00001.

以内の死亡または発症6ヵ月における死亡・要介助の割合は、各治療群間において差がみられなかった(表1)。発症14日以内の虚血性再発作については、ヘパリン投与群で2.9%、非投与群で3.8%と有意に低率であったが、出血性脳血管障害は投与群で1.2%、非投与群で0.4%と明らかな増加があり、脳血管障害全体としてはそれぞれ4.1%、4.2%とほぼ打ち消される結果となった。頭蓋外の致命的な出血または出血性脳血管障害は、高用量群で有意に多かった。

慢性心房細動患者の脳梗塞二次予防の観点では、抗凝固療法の意義が確立されている。しかし、抗凝固療法をいつから始めるべきか、発症後間もない急性期から行うべきかどうかについては議論が多い。ISTにも3,109例の心房細動合併例が登録されているが、

このグループにおいては、ヘパリン投与群1,000例に対し21例の虚血性再梗塞の減少効果があったものの、16例の出血性脳卒中の増加がみられ、やはり心房細動例においても急性期に関してはヘパリン投与が有効であるという結果は認められなかった。

また、実際の診療場においては、発症後に神経症候の増悪をみる、いわゆるStroke in Progressionもヘパリン投与の対象とされることがあるが、この場合も実際にヘパリン投与が梗塞の進行を抑えることを証明したデータはなく、全体として現時点でヘパリンの急性期脳梗塞に対する投与を積極的に支持する根拠はない。

2. 低分子ヘパリン/ヘパリノイド

低分子ヘパリン(low molecular weight heparin; LMWH)/ヘパリ

ノイドは、凝固因子のうち主にXa因子を阻害することにより抗凝固作用を発揮する薬剤で、ヘパリンに比し血小板減少症のリスクが少ないことが特徴である。

香港において発症48時間以内の脳梗塞患者308名を対象に行われた低用量または高用量のnadroparin皮下投与による二重盲検試験では、高用量群・低用量群・プラセボ群間で3ヵ月後の死亡および自立に差がないことが明らかとなった⁹⁾。この試験では、6ヵ月後の生命・機能予後において用量依存性に改善がみられたが、のちにヨーロッパで追試されたFraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS bis)¹⁰⁾では6ヵ月後のpoor outcomeの割合に有意差がみられず、否定的な結果であった。

また、心房細動合併脳梗塞において

表2 TOASTにおける3ヵ月後の転帰良好例の病型別解析

	3ヵ月後の転帰良好例			3ヵ月後の転帰とも良好例		
	ダナパロイド群 (%)	プラセボ群 (%)	p値	ダナパロイド群 (%)	プラセボ群 (%)	p値
全病型	75.2	73.7	.49	49.5	47.0	.35
アテローム血栓性梗塞	68.1	54.7	.04	43.4	29.1	.02
心原性脳塞栓	67.8	69.1	.82	48.3	47.2	.86
ラクナ梗塞	91.1	90.5	.86	58.9	62.8	.48
その他の原因による脳梗塞	84.6	82.4	.87	53.8	58.8	.79
原因不明の脳梗塞	71.4	73.9	.56	46.2	44.7	.75

たびたび問題となる急性期における脳梗塞再発防止効果に関しては、同じく低分子ヘパリンであるダルテパリンとアスピリンの二重盲検試験であるHeparin in Acute Embolic Stroke Trial(HAEST)⁹⁾が2000年に発表されている。発症30時間以内の心房細動を伴う急性期脳梗塞症例を対象に、224例をダルテパリン100単位/kg・1日2回皮下注群、225例をアスピリン群に割り付け検討を行っているが、14日以内の再発作・症候性/無症候性脳出血の頻度、14日後または3ヵ月後の機能予後のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

ヘパリノイドに関しては、米国におけるTrial of the Heparinoid ORG 10172(danaparoid) in Acute Stroke (TOAST)⁹⁾がある。これは発症24時間以内の脳梗塞患者を対象とし1,281人が登録されたが、3ヵ月後の転帰良

好例の割合はコントロール群と差がみられなかった。このデータの病型別解析では、主幹動脈に硬化性病変を伴う群においては3ヵ月後の転帰良好例の割合は有意に多く、アテローム血栓性脳梗塞に対しては有効であると考えられる(表2)。また、深部静脈血栓症や症候性肺塞栓症はダナパロイドナトリウム投与群で明らかに少なく、これらの予防、または静脈血栓症に関連する脳梗塞においては有効性が高い。

しかし、総じていずれの薬剤も明確な予後改善効果・再発防止効果を示したとはいえず、急性期脳梗塞に対する有効性は否定的である。

3. Ancrod

Ancrodはマレーシアクサリヘビの蛇毒より精製されたプロテアーゼであり、ヒト体内ではフィブリノペプチドAをフィブリノーゲンから遊離させ

る作用によって急速な脱フィブリノーゲン化を起こすことにより凝固を抑制する⁷⁾。1970年代より、主としてヨーロッパ・カナダで末梢動脈疾患・さまざまな血栓塞栓症などに対し使用されてきたという背景を持つ薬剤で、脳梗塞急性期に関する検討は1980年代より始まっているが、2000年に発表された米国におけるStroke Treatment with Ancrod Trial(STAT)¹⁰⁾により本薬剤への注目が高まったといえる。本試験では、主として発症3時間以内の脳梗塞患者500人を無作為にAncrod群・プラセボ群に割り付け検討を行った。主に90日後の機能状態および症候性頭蓋内出血・死亡率に関して評価がなされたが、良好な機能状態が得られた患者の割合はAncrod群42.2%、プラセボ群34.4%でAncrod群でより多かった(p=0.04)。死亡率は両群間で差はみられなかったが、

症候性脳出血は Ancrod 群において 5.2%とプラセボ群の 2.0%に比較して統計学的に有意ではないものの増加の傾向がみられた(p=0.06)。本試験では、発症から3時間以内に Ancrod の72時間の持続点滴を開始し、さらに96時間後と120時間後に追加点滴を行っているが、その用量は血漿フィブリノーゲン値を至適範囲内に低下させるよう調節されている(1.18~2.03 μmol/L)。フィブリノーゲン値のモニタリングにより良好な機能予後が得られる可能性が示唆されたが、t-PAの経静脈投与による血栓溶解療法が世界的に承認されつつある現在、本試験でも数例登録されている発症3時間以降の脳梗塞に対する本剤の効果の検討が待たれるところである。

4. アルガトロバン

わが国で開発され、1996年より認可された選択的抗トロンビン薬である。虚血巣に生成される局所トロンビンによる凝固のみならず、トロンビンによる血小板凝集をも抑制することが知られており、これらの作用により脳微小循環を改善し⁹⁾、いわゆる ischemic penumbra(虚血性ペナンプラ)における神経細胞救済に有効であると考えられている。

アルガトロバンの国内第Ⅲ相二重盲検試験は、発症後5日以内の脳梗塞急性期症例で、意識障害がⅡ-I(10点)以下、かつ①CT上の低吸収域の最大径が1.5cm以下、②皮質症候を有する、のいずれかが認められる症例を対象として行われた。その結果、投与

28日後の全般改善度において「改善」以上を示した症例は、アルガトロバン群で54.2%、プラセボ群で23.7%と前者で有意に高かった。しかし、発症48時間以内の早期に投与が開始された例についての層別解析では、アルガトロバンの改善率がさらに高く(アルガトロバン群66.7%、プラセボ群22.6%)、最終的に本薬剤は、発症48時間以内のラクナを除く血栓性脳梗塞(現在の分類ではアテローム血栓性梗塞)の治療薬として承認された経緯がある。副作用などの程度を評価した概括安全度においても、「安全である」率はアルガトロバン群で86.7%、プラセボ群で81.4%と差は認められず、機能予後・安全性の両面において良好な結果が得られている¹⁰⁾。

世界的には2002年、米国で発症12時間以内の脳梗塞を対象としたアルガトロバン持続静注試験であるARGIS-1(Argatroban in Ischemic Stroke)が開始された。

2 抗血小板療法

1. アスピリン

アスピリンはすでにいくつかの大規模試験において、その急性期脳梗塞に対する効果を確立している薬剤である。

発症48時間以内の脳梗塞を対象とし、160mg/日・4週間のアスピリン投与の効果を検討した Chinese Acute Stroke Trial(CAST)¹¹⁾では、発症4週の死亡はアスピリン投与群で

わずかであるが有意に低かった(アスピリン群3.3%:プラセボ群3.9%; 2p=0.04)。出血性脳血管障害はアスピリン群1.1%、プラセボ群0.9%と若干増加の傾向にあったが、虚血性再発作はそれぞれ1.6%、2.1%と有意に減少し、4週後の死亡あるいは再発作と比較すると、それぞれ5.3%、5.9%とアスピリン群で有意に低率であった(2p=0.03)。

前述のISTでも、同様にアスピリン300mg/日の発症48時間以内の脳梗塞への効果が検討されているが、発症14日以内の死亡においては有意差がみられないものの、同じく発症14日以内の虚血性再発作はアスピリン群2.8%、プラセボ群3.9%と前者で有意に低かった(表3)。出血性脳血管障害を含めてもそれぞれ3.7%、4.7%と、全体としてアスピリンの再発作に対する良好な成績を証明しているといえる²⁾。

なお、CAST・ISTのメタ解析では、脳梗塞急性期1,000例へのアスピリン投与で、早期死亡・再発作または晩期死亡を10例減少させる効果があることが予測されている¹²⁾。

2. Abciximab

より強力な抗血小板作用を持つ血小板膜糖蛋白GPⅡb/Ⅲaのモノクローナル抗体である Abciximab は、米国ではすでに虚血性心疾患の治療に用いられている薬剤で、脳梗塞への応用も検討されている。GPⅡb/Ⅲaは血小板表面に発現している糖蛋白であり、高ずり応力下で接着分子やフィブリノ

表3 ISTにおけるアスピリン投与成績の要約

	14日後				6ヵ月後		
	アスピリン群	非アスピリン群	予防数/1,000 (SD)		アスピリン群	非アスピリン群	予防数/1,000 (SD)
総数(n)	9,719	9,714		総数(n)	9,639	9,646	
全死亡	872(9.0%)	909(9.4%)	4(4)	完全回復、自立	1,694(17.6%)	1,602(16.6%)	-10(5)
虚血性脳卒中	275(2.8%)	378(3.9%)	11(3)***	完全回復でない が自立	1,945(20.2%)	1,919(19.9%)	-3(6)
出血性脳卒中	87(0.9%)	74(0.8%)	-1(1)	要介助	3,927(40.7%)	3,957(41.0%)	3(7)
虚血性+ 出血性脳卒中	361(3.7%)	446(4.6%)	9(3)**	全死亡	2,073(21.5%)	2,168(22.5%)	10(6)
死亡または 致死性脳卒中	1,099(11.3%)	1,208(12.4%)	11(5)*	全死亡または 要介助	6,000(61.2%)	6,125(63.5%)	13(7)

* : 2p<0.05, ** : 2p<0.01, *** : 2p<0.001.

ーゲンと結合し血小板凝集塊を形成する作用を担っているが、Abciximabはこれを抑制することで急性期の梗塞の拡大を防ぐことが予測されている。また、血小板の接着自体は損なわず出血のリスクも低いとされ、その安全性の面でもさまざまな血栓症において検討が行われている¹³⁾。

発症24時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に欧米で行われた第II相試験では、解析症例数は74例と少ないものの、投与群において重篤な頭蓋内出血の合併がみられず、かつ3ヵ月後の機能予後もプラセボ群に比し良好であった。無症候性脳出血はAbciximab群で有意に増加がみられるものの、その投与量との関連性は証明されず、全体としての安全性・有効性は比較的良好と考えられた¹⁴⁾。

この結果をふまえて、発症6時間以

内の脳梗塞症例400例を対象とした第III相試験であるAbciximab in Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT)が行われ、投与群における良好な機能予後と死亡率の低下が示唆されており¹⁵⁾、詳細な解析結果が待たれる。

3. オザグレルナトリウム

脳梗塞の際には、血管閉塞とその末梢での内皮障害・血小板の活性化に伴う微小循環不全が問題となるが、この過程に関わるさまざまな因子のうち、血小板凝集作用・血管収縮作用を持つトロンボキサンA₂を抑制することにより脳梗塞急性期における脳循環の改善が期待される。

オザグレルナトリウム(以下、オザグレル)は選択的なトロンボキサンA₂合成酵素阻害作用を有し、実験上では脳虚血時の循環障害の改善効果や脳浮

腫の減少などが報告されている薬剤である¹⁶⁾。本薬剤もわが国で発症後5日以内の脳梗塞急性期症例のうち、意識障害がI度以下、かつ運動麻痺を有する患者を対象に第III相二重盲検試験が行われた。その結果、発症28日での機能予後における有効性が確認された(全般改善度が改善以上の割合がオザグレル群62.3%、プラセボ群37.2%)¹⁷⁾。梗塞領域別の層別解析では、皮質枝領域(アテローム血栓性梗塞)より穿通枝領域梗塞(主にラクナ梗塞)に有効性が高いことが明らかであり、オザグレルはわが国では、主としてラクナ梗塞の急性期抗血栓薬として使われている。

また最近、わが国で脳血栓症急性期に対するアルガトロバンとオザグレルの比較臨床試験が行われた。その結果、投与28日後の全般改善度に両群間に