

療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した施設において頸動脈内膜剝離術を行うことが推奨される(グレードB)。

(4) 症候性頸動脈軽度狭窄あるいは無症候性中等度ないし軽度狭窄における頸動脈内膜剝離術を行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

#### 7. 経皮的血管形成術とステント留置術

経皮的血管形成術/ステント留置術を行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

#### 8. EC-IC bypass

(1) 脳梗塞, TIA 再発予防の面からは, 症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞あるいは狭窄症など広い疾患範囲を対象とした場合, extracranial-intracranial (EC-IC) bypass 術は推奨できない(グレードD)。

(2) しかし, 上記疾患でもアセタゾラミドに対する脳血流増加率が低下している症例や positron emission tomography (PET) 上, 脳酸素摂取率が亢進している症例では, 脳梗塞, TIA 再発が有意に多く(グレードC1), 今後, EC-IC bypass 術は上記疾患における脳循環代謝量を有意に改善する可能性が期待され, 行うことを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●おわりに 最新の本邦における脳卒中合同ガイドライン(案)の“脳梗塞”に関する推奨部分のみ紹介した。ただし, 一部変更の可能性もあるので, 最終版<sup>2)</sup>をご確認いただきたい。これらは, エビデンスに基づき作成されたものであるが, 高いエビデンスがない治療法も多く, 現在得られるベストエビデンスを参考に推奨のグレードが決定されている。したがって, グレードCのものが目立つ。臨床においては, 実際に行う治療法のエビデンスレベル・推奨のグレードを理解することが重要である。また, 本邦の脳卒中合同ガイドラインの完成とほぼ同時期に米国脳卒中協会から虚血性脳卒中の初期管理ガイドラインの改訂版<sup>3)</sup>が発表された。こちらもぜひ一読されたい。

#### 文献

- 1) 厚生科学研究費補助金 21世紀型医療開拓推進研究事業(EBM分野): Evidenceに基づく日本人脳梗塞患者の治療ガイドライン策定に関する研究(H12-21 EBM-003)。平成13年度総括研究報告書(主任研究者: 福内靖男), 2002
- 2) 脳卒中合同ガイドライン委員会(委員長: 篠原幸人)(編): 脳卒中治療ガイドライン 2003, 印刷中
- 3) Adams HP, et al: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke; A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 34: 1056-1083, 2003

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

## 消化器内科レジデントマニュアル

編集 東京大学消化器内科

●B6変型 頁412 2003年  
定価(本体4,500円+税)  
[ISBN4-260-10276-1]

第一線の消化器内科医の知見と経験を結実させた実践的診療マニュアル。検査・手技上注意すべき点, 診断のポイント, 治療の原則, 患者への説明の要点など, 現場で求められる情報・ノウハウを過不足なく記載。個々の患者に合った適切な診療を行うためのツールとして, 研修医・若手医師はもとより, 臨床医一般にも有用。

# 脳梗塞——病型別にみた超急性期の最新治療戦略

棚橋 紀夫\*

-----要 旨-----

脳梗塞超急性期には、臨床病型をできるだけ明らかにして、発症後の時間、重症度を考慮し治療戦略を決定する。発症後3~6時間以内の症例では、血栓溶解療法（静脈内投与・局所投与）の適応をまず検討する。血栓溶解療法の適応外の症例では、抗凝固薬（アルガトロバン、ヘパリン）、抗血小板薬（オザグレル、アスピリン）の適応を考慮する。特に、アテローム血栓性脳梗塞にはアルガトロバン、オザグレル、ラクナ梗塞にはオザグレルの適応がある。

さらに、脳浮腫治療薬のグリセロールは、頭蓋内圧亢進を伴うような症例に有効であるが、ラクナ梗塞でも脳血流改善を目的に使用する場合がある。抗酸化薬であるエダラボンは、脳保護作用を有し、脳梗塞のあらゆる臨床病型に適応を有する。心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞は重症例が多く、特に早期に適切な治療方針を決定し、病態の悪化、再発を防止することが肝要である。

脳浮腫治療薬、抗血栓薬、脳保護薬をその臨床病型に応じて適切に併用することが、脳梗塞超急性期の最新の治療戦略である。

はじめに

1990年、米国の国立神経疾患・脳卒中研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke; NINDS)の脳血管障害分類Ⅲ版<sup>1)</sup>では、脳梗塞は、①発症機序、②臨床カテゴリー(病型)、③責任血管領域の立場から分類している(表1)。発症機序による分類は、①血栓性(thrombotic)、②塞栓性(embolic)、③血行力学性(hemodynamic)であり、臨床病型は、①脳内や頸部の大血管の粥状硬化に起因するアテローム血栓性梗塞(atherothrombotic stroke)、②心疾患に起因する心原性塞栓(cardioembolic stroke)、③穿通枝の細小動脈硬化に起因するラクナ梗塞(lacunar stroke)、④その他に分類される。

NINDSの臨床病型は実際の臨床に即しており、その有用性が評価されている。欧米では、脳

表1 NINDS (1990) による脳梗塞の分類<sup>1)</sup>

脳梗塞 (brain infarction)
1) 発症機序による分類 (mechanisms)
① 血栓性 (thrombotic)
② 塞栓性 (embolic)
③ 血行力学性 (hemodynamic)
2) 臨床病型分類 (clinical categories)
① アテローム血栓性 (atherothrombotic)
② 心原性塞栓性 (cardioembolic)
③ ラクナ (lacunar)
④ その他 (other)
3) 部位別の症候による分類 (symptoms and signs by site) (病巣局在 distribution)
① 内頸動脈 (internal carotid artery)
② 中大脳動脈 (middle cerebral artery)
③ 前大脳動脈 (anterior cerebral artery)
④ 椎骨脳底動脈 (vertebrobasilar artery)
a) 椎骨動脈 (vertebral artery)
b) 脳底動脈 (basilar artery)
c) 後大脳動脈 (posterior cerebral artery)

\*TANAHASHI Norio 慶應義塾大学医学部神経内科〔〒160-8582 東京都新宿区信濃町35〕

梗塞の超急性期治療を行う場合、急性期虚血性脳卒中として、まとめて扱う場合が多いが、本邦では、画像診断の進歩、臨床病型に応じた治療薬が存在することにより、脳梗塞急性期患者では病型別対応の必要性が生じている。

## 病型診断

脳梗塞急性期患者の臨床病型の区別は、来院時には必ずしも容易ではない。臨床症状、心疾患の有無などの一般内科的所見に加え、CT スキャン、MRI (拡散強調画像を含む)、MR angiography、頸部超音波検査などの検査により、より正確な臨床病型診断が可能となる。

しかし、実際には、これらの検査を来院時にすべて施行できるとは限らないため、施行できる検査と臨床所見で病型を推定し治療選択を行う。特に入院時にラクナ梗塞が疑われた症例が、アテローム血栓性脳梗塞と判明するケースが多い。また、発症様式から塞栓症が疑われるが塞栓源が不明な例もしばしば認める。近年、アテローム血栓性脳梗塞の増加、ラクナ梗塞の減少が指摘されている。

図1に脳梗塞急性期医療の実態に関する研究(平成12年)<sup>2)</sup>の脳梗塞の病型頻度を示す。特に、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症では、発症後できるだけ早期に治療を開始し、症状の進展、再発を防止することが重要である。

## 発症3～6時間以内の超急性期例に対する血栓溶解療法

現在、脳梗塞急性期の治療の中で、治療効果についてのエビデンスがあり、もっとも注目されているのが血栓溶解療法である。組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) の静脈内投与は臨床病型を問わない。

### 1. t-PA 静脈内投与

米国のNINDSの報告<sup>3,4)</sup>では、発症後3時間以内の脳梗塞患者にt-PA (alteplase 0.9 mg/kg) かプラセボを点滴静注し、その効果を検討した。患者は発症時間の明らかな症例のみとし、CTで脳出血の認められた症例、収縮期血圧が185

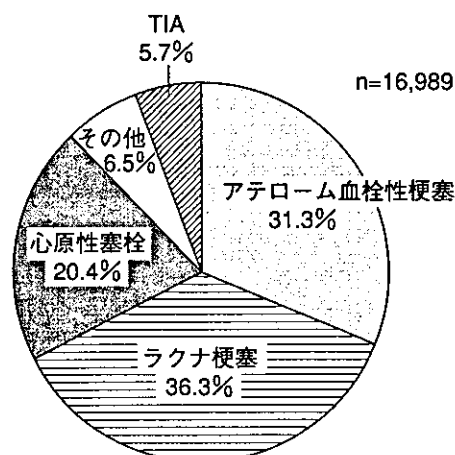


図1 脳梗塞の病型別頻度 (脳梗塞急性期医療の実態に関する研究、平成12年度研究報告<sup>2)</sup>)

mmHg以上、拡張期血圧が110 mmHg以上の症例、症状が急速に回復している症例や症状が軽微のものは除外した。その結果、3カ月後の機能予後 (Barthel index, modified Rankin scale, Glasgow outcome scale, NIH stroke scale (NIHSS)) がt-PA群で有意に改善した。後遺症が軽度かまったくない予後良好例が、t-PA群ではプラセボより少なくとも30%多かった (図2)。

その結果、発症後3時間以内の脳梗塞患者に対するt-PAの静脈内投与が、まず米国で認可され、その後カナダ、ドイツ、韓国などで認可されている。米国でのt-PAの静脈内投与が認可されて以来、その使用経験が報告されている。プロトコル違反例 (たとえば発症3時間を過ぎた症例) にt-PAを投与すると出血性合併症が起きやすいこと、また少数例であるがアナフィラキシーショックの症例も報告されている。本邦でも、t-PA (alteplase 0.6 mg/kg) を用いた発症3時間以内の脳梗塞患者に対する臨床試験が開始されており、近い将来に使用できる可能性がある。

### 2. 局所線溶解療法

急性期脳梗塞患者に対する血栓溶解薬の動脈内投与に関しては、いまだ議論が多い。PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II)<sup>5)</sup>では、発症6時間以内の脳血管造影で確認された中大脳動脈閉塞患者を対象に、動脈内にrecombinant prourokinase (r-proUK) を投与しヘパリンを併用した群と、ヘパリンのみ使用した

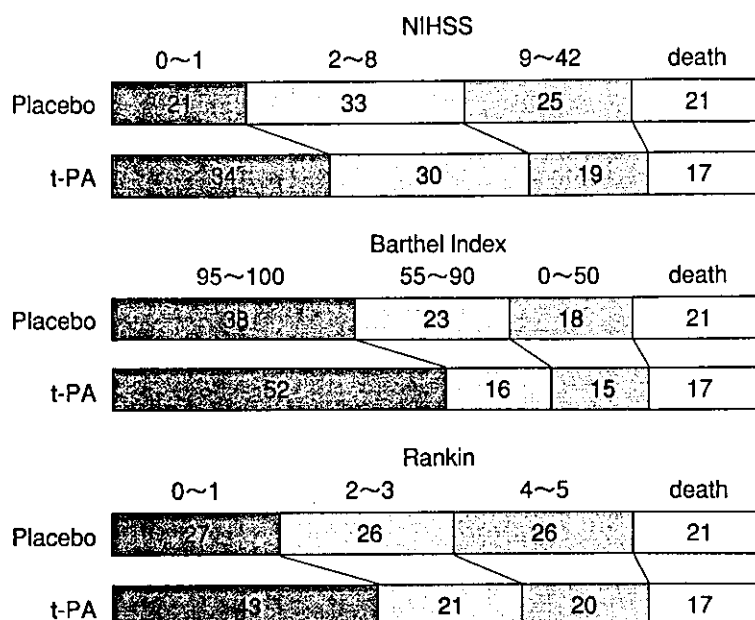


図2 NINDS t-PA 試験結果<sup>3)</sup>

上段は NIH Stroke Scale (NIHSS), 中段は Barthel index, 下段は Rankin scale による比較。

群で無作為化比較 open-label 試験が行われた。その結果, r-proUK の 6 時間以内の動脈内投与は症候性脳出血を増加させるが, 90 日目の臨床結果が改善することが示された。

本邦でも脳梗塞超急性期例に urokinase を用いた局所投与(動脈内投与)が試みられているが, 有用性を示す十分なエビデンスは得られていない。本邦でも, 発症 6 時間以内の中大脳動脈閉塞患者を対象とした urokinase による局所線溶療法の有効性を確認する無作為化比較試験 (MELT-Japan) が開始された。

血栓溶解療法は, 3~6 時間と therapeutic time window が狭いため, 適応となる症例に限られるが, 本邦で行われた脳梗塞急性期医療の実態に関する研究(平成 12 年: 研究代表者: 山口武典)<sup>2)</sup>では, 発症 3 時間以内に病院に到達した脳梗塞患者は全体で 36.8%, 筆者の所属する慶應義塾大病院に救急車で来院した脳梗塞患者では, 発症 2 時間以内に 40% が病院に到達しているという結果が得られている<sup>9)</sup>。

病院に到達後に検査に時間を要する, 家族からの informed consent の取得に時間を要する点などが, 血栓溶解療法の適応の阻害因子となってい

る。また, 血栓溶解療法の適応患者の選別に ischemic penumbra のイメージングが重要視されるようになり, MRI の perfusion weighted image (PWI) と diffusion weighted image (DWI) の mismatch 症例, 虚血領域の残存血流量 (SPECT では相対血流量が 40~70%, Xe-CT では 7~20 ml/100 g/min など)<sup>7)</sup>が血栓溶解療法の適応があるとされている。

### 発症後 3~6 時間以後の症例に対する病型別治療

発症後 3~6 時間を経過して血栓溶解療法の適応がないか, 発症後 3~6 時間以内でも血栓溶解療法の適応がない症例に対する治療を病型別に述べる。

#### 1. アテローム血栓性脳梗塞

アテローム血栓性脳梗塞には血栓性 (thrombotic), 塞栓性 (embolic; artery-to-artery embolism), 血行力学性 (hemodynamic; watershed infarction) の三つの場合がある。

アテローム血栓性脳梗塞は進行発作を呈することが多く, また治療により進行を阻止することが

表2 脳梗塞急性期の病型別治療

	アテローム血栓性	ラクナ	心原性
血栓溶解療法			
t-PA 静注	● (3時間以内)未認可	● (3時間以内)未認可	● (3時間以内)未認可
UK 動注	● (6時間以内)		● (6時間以内)
少量 UK 静注	●	●	
抗血小板療法			
オザグレール	●	●	
アスピリン (160~300 mg/日)	●	●	
抗凝固療法			
低用量ヘパリン	● (進行型)	● (進行型)	● (再発予防)
アルガトロバン	●		
抗脳浮腫療法			
グリセオール	●	●	●
脳保護薬			
エグラボン	●	●	●

●適応あり

可能な場合があるので、臨床経過を注意深く観察することが重要である。特に脳底動脈血栓症では、進行発作を呈する場合が多い。

主幹動脈に高度狭窄-閉塞病変がある場合は、急性な安静度拡大(頭位挙上)や降圧療法が脳循環悪化による症候の悪化、再発をもたらさう。したがって、原則的に降圧薬は使用しない。また、ベッドからの頭位挙上、離床は慎重に行う。

本病型の病態には、血小板機能亢進、凝固能亢進が関与している。したがって、アルガトロバン、ヘパリン、オザグレール、アスピリン、少量ウロキナーゼなどが使い分けられる。特に進行例では、アルガトロバンが第一選択薬となる。ヘパリンの有効性については、以前から議論があったが、大規模無作為化試験(International Stroke Trial; IST)<sup>9)</sup>の結果ではその有効性は認められなかった。しかし、進行例ではしばしば使用される。脳浮腫に対しては、グリセロールが用いられる。また、抗酸化作用を有する脳保護薬エグラボンを使用する。

## 2. ラクナ梗塞

急性期治療は、抗血小板作用と血流改善作用を有するオザグレールが有効である。また、アスピリンもラクナ梗塞急性期に有効であることが示されている。その他、少量ウロキナーゼ、低分子デキストランなどが用いられる<sup>9)</sup>。グリセロールは、虚血領域の脳浮腫改善、脳血流増加作用を期待して

使用される。

## 3. 心原性脳塞栓症

発症3~6時間以内の症例では、血栓溶解療法のもっとも良い適応となる(前述)。血栓溶解療法の適応外の症例では、脳保護薬エグラボンはもっとも良い適応である。早期再発の危険が高い心原性脳塞栓症のうち、人口弁、心臓内血栓の存在する患者、心臓弁膜症・重症心不全を伴った心房細動患者では、抗凝固療法としてヘパリン(投与量をAPTTで調節)が使用される場合が多い。

米国のCerebral Embolism Task Force<sup>10,11)</sup>は、心原性脳塞栓症では発症後2週間以内の再発率が平均12%であり、早期抗凝固療法の指針を示している。すなわち、非細菌性心原性塞栓症で発症後24時間以後にCTスキャンをとり、出血性脳梗塞であった場合、および出血性脳梗塞がなくても大梗塞または中等症以上の高血圧(180/100 mmHg以上)合併例は、大出血を生じる危険性があるので早期抗凝固療法は避けるべきであり、これらの症例では抗凝固療法の開始は発症後少なくとも7日間は見合わせ、follow up CTを施行して開始の有無や時間を決定する。その他の症例では、すぐに抗凝固療法を開始するとする方針である。

しかし、最近の疫学研究では心原性脳塞栓症の原因の大部分を占める非弁膜症性心房細動例では、急性期の再発率はより低いことが示されている。

心原性脳塞栓症は、脳浮腫が高度となりやすく、早期からの脳浮腫対策が必要である。

---

### おわりに

---

上述のように、脳梗塞急性期例では、その病態・治療指針が異なるため、できるだけ早期に病型診断をすることが肝要である。病型に即した治療により、症状の進展、再発予防を目指す。現在では、脳浮腫治療薬、抗血栓薬、脳保護薬の併用が脳梗塞超急性期治療の根幹である。表2に脳梗塞急性期の病型別治療のまとめを示す。

..... 文 献 .....

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke : Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990
- 2) 健康科学総合研究事業 : 脳梗塞急性期の実態に関する研究 (H 10-健康-071), 平成 12 年度研究報告
- 3) 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

- 4) Grotta JC : Acute stroke therapy at the Millennium : Consummating the marriage between the laboratory and bedside. The Feinberg Lecture. *Stroke* 30 : 1722-1728, 1999
- 5) Furlan A, et al : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA* 282 : 2003-2011, 1999
- 6) Yamaguchi K, et al : Thrombolysis candidates for the treatment of stroke at an emergency department in Japan. *Acad Emerg Med* 9 : 754-758, 2002
- 7) Donnan GA, et al : Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurology* 1 : 417-425, 2002
- 8) International Stroke Trial Collaborative Group : The International Stroke Trial (IST) : a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349 : 1569-1581, 1997
- 9) 棚橋紀夫 : ラクナ梗塞. *臨床医* 23 : 34-36, 1997
- 10) Cerebral Embolism Task Force : Cardiac brain embolism. *Arch Neurol* 43 : 71-84, 1986
- 11) Cerebral Embolism Task Force : Cardiac brain embolism. The second report of the cerebral embolism task force. *Arch Neurol* 46 : 727-743, 1989

## 脳梗塞の再発予防における 抗血小板療法・抗凝固療法

棚橋 紀夫\*

### 要 旨

脳梗塞再発予防には、臨床病型に応じ、抗血小板療法、抗凝固療法が行われる。アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞には、アスピリン、チクロピジンなどの抗血小板療法が中心となる。近年、クロピドグレル、ジピリダモール、シロスタゾールなどの有効性が報告されているが、いまだ認可されていない。心原性脳塞栓症にはワルファリンによる抗凝固療法が行われるが、原因となる心疾患によりその強度が異なる。

### 脳梗塞の再発予防における抗血小板療法

表1に1999年に米国心臓病協会(AHA)から出された虚血性脳卒中の再発予防に対する治療指針を示す<sup>1)</sup>。臨床病型別に分けて示されているが、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞で抗血小板薬の適応がある。米国では抗血小板薬の選択順位が示されており、アスピリン、クロピドグレル、アスピリンと徐放性ジピリダモールの併用、チクロピジンの順である。本邦ではジピリダモール、クロピドグレルは適応がなく、アスピリンまたはチクロピジンが使用される。

2002年1月にAntithrombotic Trialists' Collaboration(ATT)は、閉塞性血管障害のハイリスク患者20万例を対象とした266

件の無作為化比較試験を国際共同研究で収集し、抗血小板療法による血管イベント(死亡、心筋梗塞、脳卒中)の低減効果をメタアナリシスで解析した結果を報告している<sup>2)</sup>。その結果、抗血小板薬は有意な非致命的脳卒中の低減効果を示し、オッズ減少率は25%であった(図1)。脳梗塞、一過性脳虚血発作(TIA)を対象とした場合も、25%のオッズ減少率であった。さらに、アスピリンの容量別効果について、75~150mgが血管イベントの低減率が最も高く、75mg未満の低減効果は有意ではないという結果が示された(図2)。また、アスピリンと他の抗血小板薬を直接比較した無作為化比較試験のメタアナリシスの結果では、アスピリンを有意に上回る血管イベント低減効果を示した抗血小板薬は認められなかった。しかし、チクロピジンの血管イベント低減効果はアスピリンを12%上回っており、クロピドグレルもアスピリンを10%上回っていた。

\* 慶應義塾大学医学部 神経内科 講師

キーワード：脳梗塞，抗血小板療法，抗凝固療法，アスピリン，チクロピジン，ワルファリン

表1 虚血性脳血管障害の管理・予防ガイドライン (1999年AHA脳卒中評議会)

● アテローム硬化性頸動脈疾患 ≥ 70% 狭窄 50~69% 狭窄 < 50% 狭窄	合併症が6%未満なら頸動脈内膜切除術, 抗血小板薬* 危険因子によっては頸動脈内膜切除術, 抗血小板薬 抗血小板薬
● 心原性脳塞栓症 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 (抗凝固薬は検討中)
● その他の病型 ラクナ梗塞と原因不明脳梗塞	抗血小板薬 (抗凝固薬は検討中)
* 抗血小板薬: 1. アスピリン 2. クロピドグレル 3. ジピリダモール徐放錠+アスピリン 4. チクロピジン	

略語: 巻末の「今月の略語」参照

European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2)<sup>3)</sup> は欧州で行われた大規模な無作為化比較試験であるが, ジピリダモール徐放錠 400mg/日の脳梗塞再発予防効果が証明され, ジピリダモールとアスピリン 50mg/日の相加的な併用効果も示された。また, 虚血性血管障害のハイリスク患者 (脳梗塞, 心筋梗塞, 間欠性跛行を有する末梢動脈閉塞症) におけるチクロピジンの誘導体であるクロピドグレル 75mg/日とアスピリン 325mg/日の有用性の無作為化比較試験も報告されている<sup>4)</sup>。その結果, クロピドグレルはアスピリンを上回る血管イベント防止効果があり, 安全性も中等量のアスピリンと同等であった。

シロスタゾールは, 血小板のホスホジエステラーゼを阻害し, cAMP を増加させて血小板凝集を抑制し, 血管を拡張させる働きを有する。本邦での脳梗塞 (心原性脳塞栓症を除く) 慢性期患者 1,095 名を対象としたシロスタゾール 200mg/日の再発予防効果を検討する多施設共同研究 (Cilostazol Stroke Prevention Study: CSPS)<sup>5)</sup> では, 脳梗塞の年間再発率はシロスタゾール群では 3.7%, プラセボ群では 5.78% であり, シロスタゾー

ル群で 41.7% の相対リスクの低下を示した。臨床病型別では, ラクナ梗塞ではシロスタゾールの有意な再発予防効果が認められたが, アテローム血栓性脳梗塞では有意差がなかった。

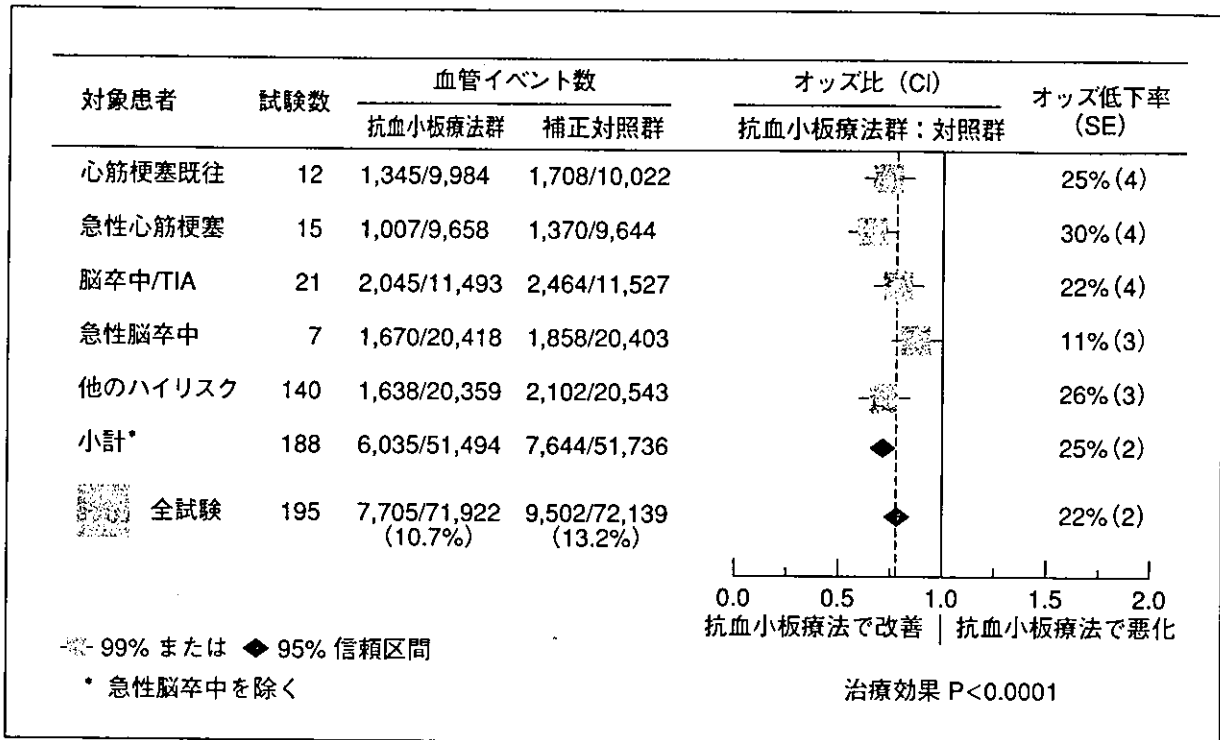
このように, 脳梗塞再発予防にはアスピリン, チクロピジン以外に有望な抗血小板薬があり, 今後その認可が待たれる。

米国ではラクナ梗塞の再発予防にも抗血小板薬が推奨されているが, 本邦ではラクナ梗塞に対する抗血小板療法の効果について議論があった。

厚生省循環器病研究班による無作為化比較試験によれば, 脳梗塞予防効果は証明されなかった<sup>6)</sup>。ラクナ梗塞の血管病変は主にリポヒアリノーシスによる血管壁の肥厚であるが, 血管壊死が併存している場合には脳出血の危険性もありうる。特にアスピリン使用例での脳出血が多い。ラクナ梗塞の原因となる血管病変には, さらに穿通枝の微小粥腫, 分岐部の粥腫 (branch atheromatous disease), 主幹動脈からの微小塞栓による場合もある。このような場合には抗血小板療法の適応があると考えられる。したがって, ラクナ梗塞の患

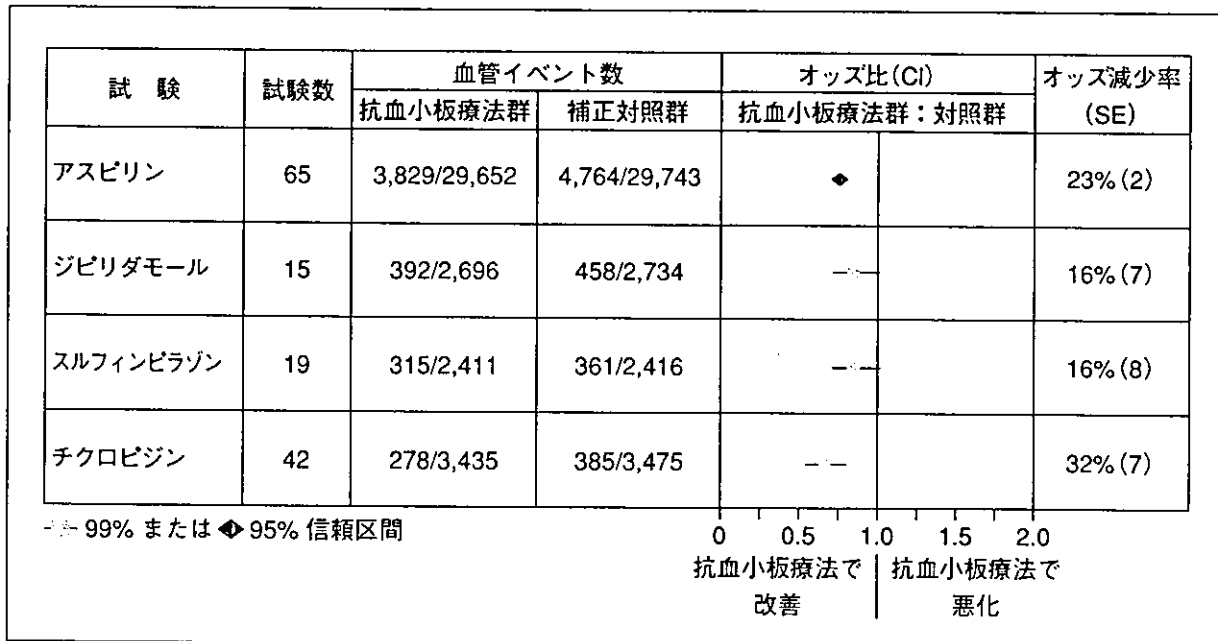


図1 ハイリスク患者における抗血小板療法の効果  
(Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス)



略語：巻末の「今月の略語」参照

図2 抗血小板療法の効果比較



略語：巻末の「今月の略語」参照

者でも血管病変の有無をできるだけ詳細に検討する必要があると考えられる。また、抗血小板薬の種類についても十分な検討はなされ

ていない。筆者らは、チクロピジンがアスピリンよりも脳出血が少なく、ラクナ梗塞の再発予防に有効であったとする結果を報告し

た<sup>7)</sup>。さらに、上述したように、ラクナ梗塞の再発をシロスタゾールがプラセボに比較して有意に減少させることが明らかになった<sup>5)</sup>。

#### 脳梗塞の再発予防における抗凝固療法

非弁膜症性心房細動 (NVAF) のある脳梗塞または TIA では、年間脳梗塞発症率は対照群 12% に比べてワルファリン群 (INR 2.5~4.0) 4% と有意に低下し、ワルファリンの再発予防効果が示されている<sup>8~10)</sup>。ワルファリン群とアスピリン群の比較試験では、NVAF 患者の脳卒中発症のリスク低下率はアスピリン群 22% に比べてワルファリン群 62%、年間脳梗塞再発のリスク低下率はアスピリン群 2.5% に比べてワルファリン群 8.4% であり、ワルファリンの有効性が示されている<sup>11)</sup>。NVAF の脳梗塞患者でワルファリン療法中の再発群の INR と非再発群の INR を比較した場合、INR 2.0 未満では脳梗塞の再発率が有意に増加し、INR 4.0~5.0 では出血性イベントが多いので、脳梗塞再発予防の INR は 2.0~3.0 を目標にする<sup>12)</sup>。

本邦の研究では、NVAF の脳梗塞および TIA 患者において、低用量ワルファリン群 (INR 1.5~2.1, 目標 1.9) と常用量群 (INR 2.2~3.5, 目標 2.5) では脳梗塞の再発率に差がなかったが、常用量群の高齢者で出血の副作用を認めたため、高齢者においては INR 1.5~2.1 の低用量群のほうが常用量群より安全であり<sup>13)</sup>、また重篤な脳塞栓症および出血性合併症の予防のためには、高齢者ではワルファリンの至適治療域が INR 1.6~2.6 であり、2.6 を超えないほうが良いとする報告もある<sup>14)</sup>。

人工弁のある患者では、INR 2.5~3.5 を目標に抗凝固療法を実施する<sup>15~17)</sup>。

また最近、非心原性脳梗塞患者の再発予防に対してワルファリン (INR 1.4~2.8) とアスピリン (325mg/日) の効果を比較検討し

た試験結果<sup>18)</sup> では、2年間で虚血性脳卒中の再発、死亡率、大出血の頻度に有意差はないとする結果が得られた。

表 1 に、AHA の心原性脳塞栓症患者の再発予防の指針を示す。

#### 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) 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.
- 3) Diener H C, et al: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143: 1-13, 1996.
- 4) CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329-1339, 1996.
- 5) Gotoh F, et al: Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke and Cerebrovas Dis* 9: 147-157, 2000.
- 6) Yamaguchi T, et al for the Japanese Antiplatelet Stroke Prevention Study Group: Benefits and hazards of antiplatelet therapy for ischemic cerebrovascular disease. *脈管学* 34: 279-285, 1994.
- 7) 棚橋紀夫: ラクナ梗塞の急性期治療の基本と再発予防. *脳卒中* 17: 571-577, 1995.
- 8) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 342 (8882): 1255-1262, 1993.
- 9) Koudstaal P J: Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient is-

- chemic attacks (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 1995.
- 10) Koudstaal PJ: Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 1995.
  - 11) Hart RG, et al: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131 (7): 492-501, 537-538, 1999.
  - 12) Hylek EM, et al: An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 335 (8): 540-546, 1996.
  - 13) Yamaguchi T, et al: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 31 (4): 817-821, 2000.
  - 14) 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 (12): 1183-1188, 2001.
  - 15) Turpie AG, et al: Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1 (8597): 1242-1245, 1988.
  - 16) Saour JN, et al: Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 323 (11): 756-757, 1990.
  - 17) Altman R, et al: Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101 (3): 427-431, 1991.
  - 18) Mohr JP, et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345: 1444-1451, 2001.
- 

### Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for the Secondary Prevention of Cerebral Infarction

Norio Tanahashi

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

## 10.

## 脳梗塞

## E. 急性期の治療

## g. 血液レオロジー因子改善療法\*

● 棚橋紀夫\*\*

**Key Words** : hemorheology, hemodilution therapy, glycerol, ancrod, low molecular weight dextran

## はじめに

脳梗塞急性期には、血液粘度を上昇させるようなさまざまな血液レオロジー因子の異常がみられる。赤血球変形能低下、赤血球凝集能亢進、白血球活性化、フィブリノゲン上昇、血漿粘度増加などである<sup>1)2)</sup>。脳虚血時には、脳循環自動調節能が障害され<sup>3)</sup>、血管反応性も低下するため、血液粘度が脳血流に影響しやすくなる。したがって、さまざまな血液レオロジー因子改善療法が試みられてきた。

## 血液希釈療法

血液希釈療法は、血管閉塞により脳血流は低下しているが、側副血行により神経細胞は生存している領域(ischemic penumbra)の血流を増加させる目的で導入された。血液希釈によりヘマトクリットは減少し、血流は増加させるが、酸素運搬能を減少させる。組織への酸素供給は逆U字型を示す。ヘマトクリットが下がるにつれて酸素供給は増加しピークに達する。ヘマトクリットがさらに低下すると酸素供給は低下し始める<sup>4)</sup>。この現象は種々の種族の末梢組織で証明されたが、ヘマトクリットとヒトの脳への酸素

供給の関連でも同様の関係が示されている<sup>5)</sup>。脳梗塞患者においても、血液希釈療法は虚血側のみではなく健常側の脳血流を増加させる<sup>6)~8)</sup>。動物を用いた脳虚血モデルでは、血液希釈により脳梗塞巣の縮小効果が確認されている。また、perfluorocarbon乳剤やdoaspirin cross-linked hemoglobinのような酸素運搬血液希釈剤が動物の脳虚血モデルで脳梗塞サイズを減少させたとする報告もみられる<sup>9)10)</sup>。虚血脳への酸素供給に関する至適ヘマトクリットは未だ確定していない。正常の末梢組織への最大酸素供給はヘマトクリットが30~33%とされているが、脳組織への最大酸素供給はヘマトクリット40~45%である<sup>4)11)</sup>。血液希釈はふつう血漿増量剤の投与によって達成されるが、この際、瀉血を行う場合と行わない場合がある。血漿増量の程度と瀉血のバランスにより高容量、等容量、低容量血液希釈がある。臨床試験でもっともよく用いられる血漿増量剤はdextran40であった。しかし、hydroxy-starch (HES, pentastarchとも呼ばれる)とアルブミンも用いられてきた。血液希釈療法の臨床的な検討は1960年代に始まった。初期の非無作為化対照試験の結果はその有効性を示唆する結果であった<sup>12)~15)</sup>。その後、血液希釈療法は脳梗塞急性期患者で広く世界で認められ施行されるようになった。しかしその後、多くの無作為化比較試験が行われたが、その結果は議論の多いものであった。

\* Rheotherapy for acute ischemic stroke.

\*\* Norio TANAHASHI, M.D.: 慶應義塾大学医学部神経内科[〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]; Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, JAPAN.

その後、現在までに行われた脳梗塞急性期症例を対象とした、血液希釈療法に関する16のRCTの結果がCochrane Review<sup>16)</sup>で報告されている。16の試験で、合計2,956例が対象となったが、12の試験では症例数が110人未満と少なく、もっとも大規模な試験はイタリアの多施設試験で、他の15試験の合計数とほぼ同じであった。1969～76年の報告は、dextranの投与を中心に行われ瀉血を行わずhypervolemic希釈療法であった。その後の試験は瀉血と血漿増量剤(dextran 40, hydroxyethyl starch (HES), アルブミンなど)投与との組み合わせであった。ヘマトクリットの目標は33～38%未満であった。

### 血液希釈療法の効果

方法を問わずすべての血液希釈療法で検討すると、発症後短期(7～28日)の死亡率、長期(3～6カ月)の死亡率に有意差は得られなかった。長期(3～6カ月)の機能予後は、Strandの報告では血液希釈療法の有効性が示されたが、他の試験では有意差はみられなかった。全体としては統計学的有意差はなかった。副作用として心臓合併症の増加が有意に増加することがScandinavian Multicentre Trial<sup>17)</sup>で報告されたが、全体では有意な心臓合併症はみられなかった。

一方、サブグループ解析でhypervolemic血液希釈療法(瀉血なし)、isovolemic希釈療法(瀉血あり)と分けてその効果をもみても、いずれも早期および長期死亡率、長期予後において有意差は認められなかった。さらに血漿増量剤の種類別の検討でもdextran 40, HES, アルブミンともに有効性は示されなかった。

また、体外循環(heparin-induced extracorporeal LDL precipitation, rheopheresis)を用いた血液希釈療法も、脳梗塞急性期の治療法としての有効性が十分に検討されていない<sup>18)19)</sup>。

このように血液希釈療法の効果は否定的であった。したがって、血漿増量剤を用いた血液希釈療法は、脳梗塞急性期の治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。

### 高張液グリセロール

グリセロールは、脳浮腫治療薬として使用さ

れるが、血液レオロジー因子を改善する。著者らは、グリセロール投与前後で赤血球凝集能を測定し有意に減少させることを報告した(図1)<sup>20)</sup>。

### フィブリノゲン 低下薬

フィブリノゲン低下薬は、血漿中のフィブリノゲンを減少させるため、血液粘度が減少し虚血部位の血流が増加する。この薬剤は、血栓形成に必要な物質を減少させるため抗凝固作用も発揮する。Pit vipersの毒液から抽出されたいくつかの成分が、フィブリンではなくフィブリノゲンを分解することが知られているが、代表的なものとしてはancrod, batroxobinがある。Ancrodは、Malaysian pit viper (*Calloselasma rhodostoma*)の抽出物で、人のフィブリノゲンを急速に分解する。フィブリノゲンの量をモニターすることにより脱フィブリノゲンのコントロールが可能である。Ancrodは、他の凝固因子や血液成分には直接影響を与えない。この薬剤は内因性組織プラスミノゲンアクチベーターの遊離を促進し間接的な血栓溶解作用を持つ<sup>21)</sup>。さらに、血栓溶解薬に比べ出血の危険性はより少ない。Ancrodは、1970年代から末梢血管疾患、深部静脈血栓症、網膜中心静脈血栓症を対象に、ヨーロッパ、カナダで使用されてきた。また、ヘパリン誘導性血小板減少症の代用抗凝固薬として血栓症の予防に用いられてきた。本邦では、batroxobinは慢性動脈閉塞症、振動病における末梢循環障害、突発性難聴を対象に使用されている。著者は、急性期脳梗塞患者に対してのbatroxobin単回投与の赤血球凝集能への影響を検討したが、10単位投与で、血漿フィブリノゲンは65%減少し、同時に赤血球凝集能は30%減少することを明らかにした(図2)<sup>22)</sup>。虚血性脳卒中急性期を対象とした脱フィブリノゲン療法は、欧米でancrodを用いて検討されており、現在までに4つのRandomized Controlled Trial<sup>23)～26)</sup>が報告されている。1983年にHossmannら<sup>22)</sup>は、30人の虚血性脳卒中患者を対象にancrodを投与し、低分子dextranかマンニトールのみを用いた群と、これにancrodを加えた群で比較した。血漿フィブリノゲン濃度は100～130mg/dlに低下させた。その結果、神経学的スコアがancrod群でより改

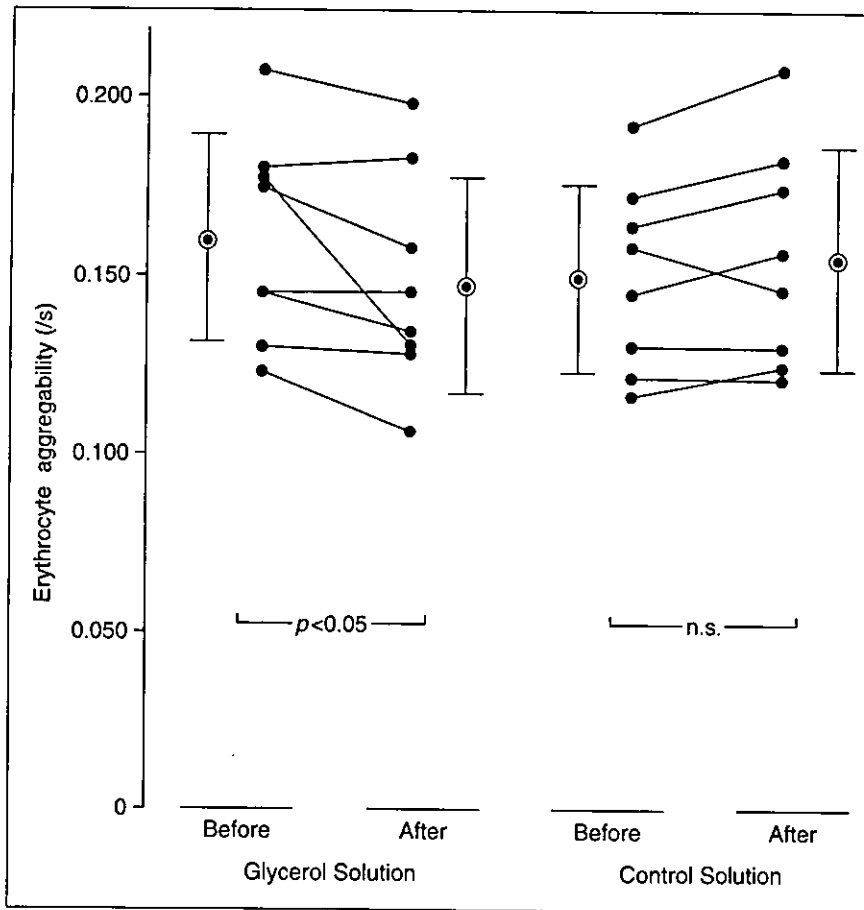


図1 高張グリセロール液投与(500ml/3時間)前後の赤血球凝集能の変化

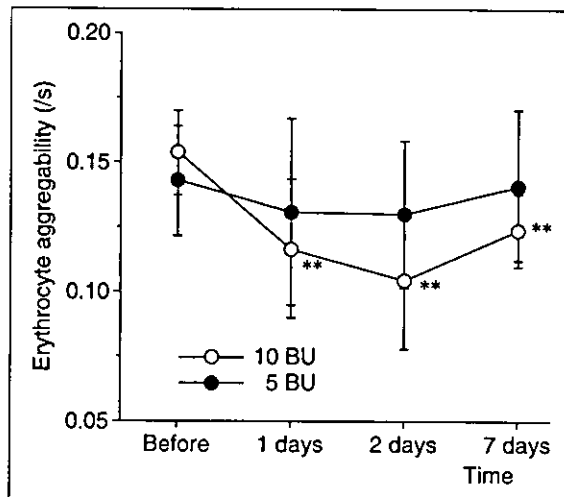


図2 Batroxobin投与後の赤血球凝集能の変化

善した。1988年Olingerら<sup>24)</sup>は、20例の虚血性脳卒中患者を対象にancrod(7日間投与)とplaceboの効果と比較した。中等度以上の重症例では、3カ月後の機能予後がancrod群でより改善した。これらの結果をうけ、1994年The Ancrod Stroke Study Investigators<sup>24)</sup>により132例の発症6時間以

内の虚血性脳卒中を対象に、ancrod群(7日間投与)とplacebo群RCTが行われ、3カ月後の機能予後を検討した。その結果、ancrod投与6時間後のフィブリノゲン値が130mg/dl以下の群では、それ以上の群に比較しScandinavian Stroke Scaleで評価した機能予後、死亡率、Barthel Indexがより改善した。さらに2000年に米国で行われたStroke Treatment with Ancrod Trial<sup>26)</sup>の結果が報告された。発症3時間以内の虚血性脳卒中500例を対象にancrod群とプラセボ群でRCTが行われた。Ancrodの投与法は72時間連続投与し、その後96時間後と120時間後に1時間の追加投与をした。Ancrod群ではフィブリノゲン値を1.18~2.03 micromol/lに減少させた。その結果、発症90日後の予後良好例(Barthel Indexが95以上)がプラセボ群で34.4%であったのに対し、ancrod群で42.2%と有意( $p=0.04$ )に高かった。死亡率は両群間で差はなかったが、機能予後不良例はancrod群11.8%、プラセボ群19.8%とancrod群が有意( $p=0.01$ )に低かった。症候性脳出血はancrod群5.2%、プラセ

ボ群2.0%とancrod群で多い傾向( $p=.06$ )があった。また、無症候性脳出血は、ancrod群19.0%、プラセボ群10.7%とancrod群で有意( $p=.01$ )に多かった。以上のように脱フィブリノゲン療法の有効性を示す報告が散見されるが大規模試験は少ない。未だ欧米においても脱フィブリノゲン療法は、虚血性脳卒中急性期の治療薬としては認可されていない。本邦でもancrodを用いた臨床試験は行われていない。

### おわりに

血液レオロジー因子改善療法のうち血液希釈療法は、理論的には脳梗塞急性期に有効であると思われるが、臨床試験でその有効性が確認されなかった。しかし、低分子dextranは有効性を示すエビデンスがないにもかかわらず脳梗塞急性期の治療薬としてしばしば使用されている。また、グリセロールのように本来の脳浮腫改善作用以外に血液レオロジー因子改善作用を有するものもある。今後、種々の薬剤での有効性を示すエビデンスの集積が望まれる。

### 文 献

- 1) Wood, J.H. & Kee, D.G.: Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. *Stroke*, 16 : 765-772, 1985.
- 2) 棚橋紀夫：脳虚血とヘモレオロジー。日本バイオレオロジー学会誌, 9 : 11-22, 1995.
- 3) Paulson, O.B.: Cerebral apoplexy (stroke). Pathogenesis, pathophysiology and therapy as illustrated by regional blood flow measurements. *Stroke*, 2 : 327-360, 1971.
- 4) Chien, S.: Haemorheology in disease : Pathophysiological significance and therapeutic implications. *Clin. Hemorheol.*, 1 : 419-442, 1981.
- 5) Todd, M.M., Wu, B., Maktabi, M., et al.: Cerebral blood flow oxygen delivery during hypoxemia and hemodilution: role of arterial oxygen content. *Am. J. Physiol.*, 267 : H2026-H2031, 1994.
- 6) Wood, J.H., Polyzoids, K.S., Epstein, C.M., et al.: Improvement in cerebral blood flow and power spectral EEG after isovolemic hemodilution in stroke patients. *J. Cerebral. Blood Flow. Metab.*, 3 : 588-589, 1983.
- 7) Hartmann, A., Tsuda, Y., Lagreze, H., et al.: Effect of hemodilution with regional cerebral blood flow flow in patients with acute cerebral infarction. In *Cerebral ischemia and hemorheology* (edited by Hartmann, A. & Kuschinsky, W.), Berlin, Springer-Verlag, 1987, pp. 423-428.
- 8) Vorstrup, S., Andersen, A., Juhler, M., et al.: Hemodilution increases cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Stroke*, 20 : 84-89, 1989.
- 9) Kline, R.A., Negendank, W., McCoy, L., et al.: Beneficial effects of isovolemic hemodilution using a perfluorocarbon emulsion in a stroke model. *Am. J. Surg.*, 162 : 103-106, 1991.
- 10) Aronowski, J., Strong, R. & Grotta, J.C.: Combined neuroprotection and reperfusion therapy for stroke. Effect of lubeluzole and diaspirin cross-linked hemoglobin in experimental focal ischemia. *Stroke*, 27 : 1571-1576, 1996.
- 11) Kusunoki, M., Kimura, K., Nakamura, M., et al.: Effects of hematocrit variations on cerebral blood flow and oxygen transport in ischemic cerebrovascular disease. *J. Cerebral. Blood Flow. Metab.*, 1 : 413-417, 1981.
- 12) Gottstein, U., Seidmeyer, I. & Heuss, A.: Treatment of acute cerebral ischemia with low-molecular dextran. Results of a retrospective study. *Dtsch. Med. Wschr.*, 101 : 223-227, 1976.
- 13) Gottstein, U.: Normovolemic and hypervolemic hemodilution in cerebrovascular ischemia. *Bibl. Haematol.*, 47 : 127-138, 1981.
- 14) Wood, J.H. & Fleischer, A.S.: Observations during hypervolemic hemodilution of patients with acute focal cerebral ischemia. *J.A.M.A.*, 249 : 2999-3004, 1982.
- 15) Korosue, K., Ishida, K., Matsuoka, H., et al.: Clinical, hemodynamic, and hemorheological effects of isovolemic hemodilution in acute cerebral infarction. *Neurosurgery*, 23 : 148-153, 1988.
- 16) Asplund, K., Israelsson, K. & Schampi, I.: Hemodilution for acute ischemic stroke. *The Cochrane Library-2001 Issue 4*.
- 17) Scandinavian Stroke Study Group : Multicenter trial

- of hemodilution in acute ischemic stroke : I. Results in the total patients population. *Stroke*, 18 : 691-699, 1987.
- 18) Berrouschot, J., Barthel, H., Koster, J., et al.: Extracorporeal rheopheresis in the treatment of acute ischemic stroke : A randomized pilot study. *Stroke*, 30 : 787-92, 1999.
- 19) Lechner, H., Walzl, M., Walzl, B., et al.: First experience in application of heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.) in acute thromboembolic stroke. *Ital. J. Neurol., Sci.*, 14 : 251-255, 1993.
- 20) Ohta, K., Gotoh, F., Tomita, M., et al.: Hypertonic glycerol solution improves hyperaggregability in occlusive cerebrovascular disease. *Clin. Hemorheol.*, 10 : 515-524, 1990.
- 21) Pollack, V.E., Glas-Greenwalt, P., Olinger, C.P., et al.: Ancrod causes rapid thrombolysis in patients with acute stroke. *Am. J. Med. Sci.*, 299 : 319-325, 1990.
- 22) Tanahashi, N., Fukuuchi, Y., Tomita, M., et al.: Effect of single intravenous administration of batroxobin on erythrocyte aggregation in patients with acute-stage cerebral infarction. *Clin. Hemorheol.*, 15 : 89-96, 1995.
- 23) Hossmann, V., Heiss, W.D., Bewermeyer, H., et al.: Controlled trial of ancrod in ischemic stroke. *Arch. Neurol.*, 40 : 803-808, 1983.
- 24) Olinger, C.P., Brott, T.G., Barsan, W.G., et al.: Use of ancrod in acute or progressing ischemic cerebral infarction. *Ann. Emerg. Med.*, 17 : 1208-1209, 1988.
- 25) The Ancrod Stroke Study Investigators : Ancrod for the treatment of acute ischemic brain infarction. *Stroke*, 25 : 1755-1759, 1994.
- 26) Sherman, D.G., Atkinson, R.P., Chippendale, T., et al.: Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial. *Stroke Treatment with Ancrod Trial. J.A.M.A.*, 283 : 2395-2403, 2000.

\* \* \*



## 10. 脳梗塞

### A. 急性期の病態

#### e. 血小板活性化と凝固・血液レオロジー異常\*

● 棚橋紀夫\*\*

**Key Words :** platelet activation, thrombin, hemorheology

#### はじめに

脳梗塞急性期の病態に血小板・凝固・線溶系および血液レオロジー異常は相互に作用しながら重要な役割を果たしている。しかし、脳梗塞の臨床病型(アテローム血栓性脳梗塞, 心原性脳塞栓, ラクナ梗塞など)によって血栓の成り立ちが異なるので、血小板・凝固・線溶系の果たす役割は各病型により若干異なっていると考えられる。アテローム血栓性脳梗塞では血小板活性化が、心原性脳塞栓症では凝固亢進が主体であるが、血小板活性化と凝固亢進は一体化しており一連の反応として捉えられる。本稿では、血小板活性化・凝固亢進・血液レオロジーの基礎的事項、次いで脳梗塞急性期におけるこれらの因子の状態、さらに脳微小循環障害との関連などについて述べる。

#### 血小板活性化の分子生物学的機構

血小板は、粥腫斑(atheromatous plaque)が形成されて内皮細胞が障害され内皮下組織が露出すると von Willebrand 因子が血小板膜蛋白(GP) Ib に結合することにより内皮下組織と粘着するようになり、同時に狭窄部に発生した高ずり応力により赤血球から放出されたアデノシン二リン酸、血小板・虚血脳組織・白血球で発生したアラキ

ドン酸カスケードから生成されたトロンボキサン<sub>2</sub>、血液凝固系の活性化により生成されたトロンビン、活性化して遊走・粘着した白血球や刺激された内皮から放出された血小板活性化因子などが血小板膜上のおおのこの受容体に結合して血小板を活性化し、キナーゼの活性化と蛋白のリン酸化を含む血小板内情報伝達機構が作動し、血小板膜受容体である GPIIb/IIIa の立体構造が変化し、接着分子であるフィブリノゲンの D ドメインが結合して血小板同志を架橋し、もう一つの接着分子であるトロンボスポンジンがその血小板膜受容体である GPIV とフィブリノゲンの D ドメインに結合して架橋を補強することにより血小板凝集が成立する<sup>1)2)</sup>(図 1)。

#### 血小板放出反応

血小板放出反応は血小板凝集に伴って生じ、放出物質は血小板凝集をさらに増強する。血小板中には濃染顆粒、 $\alpha$  顆粒、ライソゾーム、ペルオキシゾームという性質の異なった 4 つの顆粒が存在する。濃染顆粒は弱い刺激によっても血小板から容易に放出され、アデノシン二リン酸、セロトニン、カルシウムなどを含有しており、これらはさらに血小板凝集を促進する。 $\alpha$  顆粒はより強い刺激を放出に必用とし、フィブリノゲン、フィブロンectin、von Willebrand 因子、トロンボスポンジン、凝固第 V 因子、platelet-derived growth factor (PDGF)、epidermal growth

\* Platelet activation, hemostatic abnormalities and hemorheological abnormalities in acute ischemic stroke.

\*\* Norio TANAHASHI, M.D.: 慶應義塾大学医学部神経内科(☎160-8582 東京都新宿区信濃町35); Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, JAPAN.

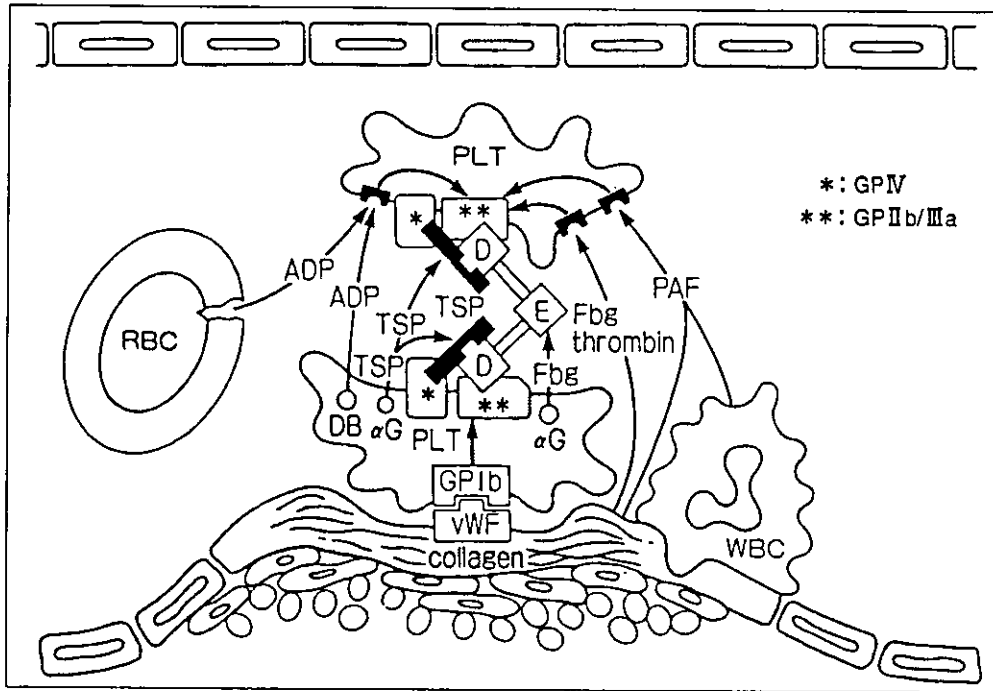


図1 血小板粘着・凝集の分子生物学的機構

ADP: アデノシン二リン酸, αG: α 顆粒, D: D ドメイン, DB: 濃染顆粒, E: E ドメイン, Fbg: フィブリノゲン, GP: 糖蛋白, PAF: 血小板活性化因子, PLT: 血小板, RBC: 赤血球, TSP: トロンボスポンジン, vWF: von Willebrand 因子, WBC: 白血球.

factor (EGF), insulin-like growth factor (IGF), transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ),  $\beta$ -トロンボグロブリン, 血小板第4因子などを含有している。また、ライソゾームはプロテアーゼを、ペルオキシゾームはカタラーゼを含有している。これらの物質は刺激に応じて血小板活性化後、数秒から数分以内に放出される。血小板で産生される、その他の血管作動性物質は顆粒中には貯蔵されておらず、血小板活性化に伴って合成され、ただちに放出される。これらの多くはアラキドン酸代謝物であり、cyclooxygenase経路からは血小板凝集作用と血管収縮作用を有するトロンボキサン $A_2$ が生成され、lipooxygenase経路からは炎症のmediatorである12-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE)が生成される<sup>12)</sup>(図2)。強い活性化刺激によって血小板から放出される顆粒内容物、とくにコラーゲン、トロンボキサン $A_2$ 、トロンピンが一次止血血栓を形成すると同時に活性化血小板表面では血液凝固の接触反応が増強し、プロトロンビン複合体からのトロンビン生成は20万倍にも促進される。血小板には凝固の第Xa因子と第V因子の受容体があり、凝

集反応に伴って顆粒から第V因子が放出される。トロンピンはそれ自身が強力な血小板活性化物質であり、放出反応やトロンボキサン $A_2$ のような血管作動性エイコサノイドの生成を惹起し、凝固の促進に加えて障害部位でさらに血小板活性化を促進する。血小板から放出されるvon Willebrand因子、トロンボスポンジン、フィブロネクチンのような接着蛋白は高ずり速度の血流における血小板凝集塊の安定化と血管内皮との相互作用に必須の物質である。

### 凝固・線溶活性化

凝固活性化は、セリンプロテアーゼ前駆体(凝固因子)が次々に活性化され、トロンピン(IIa)生成に至る一連の酵素反応である。凝固因子は活性型セリンプロテアーゼによる限定分解(活性化)を次々に受け、生成されたトロンピンによってフィブリノゲンは限定分解されてフィブリンモノマーへと変換、重合してフィブリン血栓が生成される。凝固反応は、二つの経路から活性化されるが、血液が異物面と接触すること(接触相)により開始されるが、内因性凝固反応の生体内、

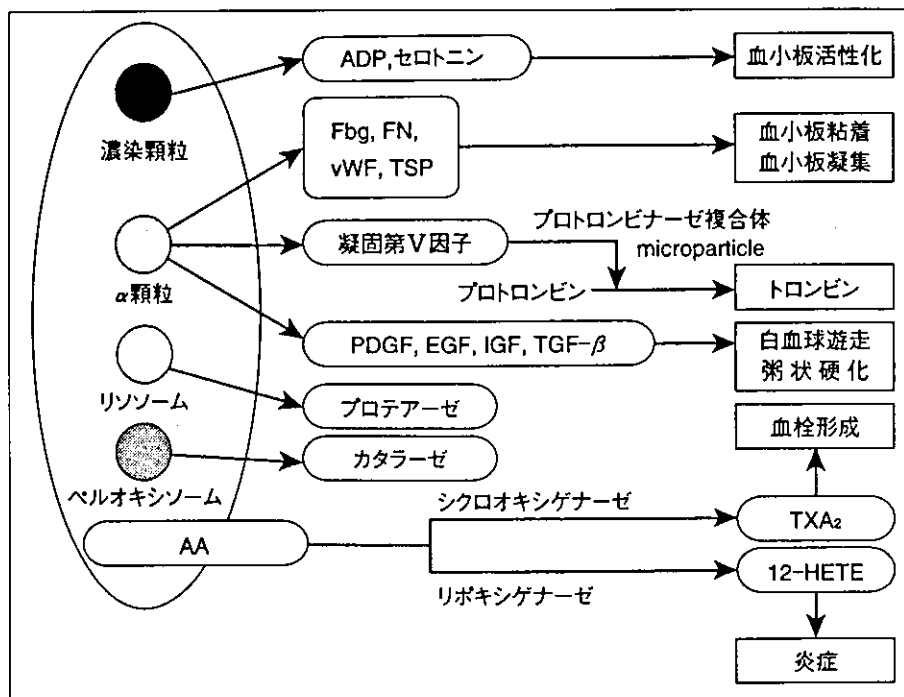


図2 血小板放出反応と放出物質の生物活性

特に血栓症における意義は不明である。一方、組織因子(tissue factor: TF)・活性型第VIIa因子の複合体により第IX, X因子を活性化する外因系は、生体内における血栓形成の主要な反応系である。外因系はtissue factor pathway inhibitor (TFPI)により制御を受けている。凝固活性化の生理的阻害反応として、ヘパリン・アンチトロンビン系とプロテインC・トロンボモジュリン系が存在する。血管内皮細胞でtissue plasminogen activator (t-PA)が産生され、t-PAによりプラスミンがプラスミノゲンから活性化され、フィブリンを分解する。この線溶の活性化に対して、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)や $\alpha_2$ -plasminogen inhibitorが制御因子として存在している。

### 脳虚血時の血小板活性化

脳虚血後に生じる血小板活性化因子、トロンボキサン $A_2$ 、トロンビン、カテコールアミンなどにより血小板が活性化される。脳梗塞急性期には、その臨床病型により異なるが、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症で特に血小板が活性化されている。この血小板活性化は、血漿ベータトロンボグロブリン、血小板第4因子、アデノシン二リン酸・アラキドン酸・血小板活性

化因子をアゴニストとする血小板凝集能、ずり応力による血小板凝集能、などにより証明されている<sup>2)3)</sup>。表1に脳梗塞急性期の凝血学的マーカーの変動を臨床病型別に示す。

### 脳虚血時の凝固亢進

前述したように活性化された血小板表面では血液凝固の接触反応が増強し、プロトロンビンからトロンビンへの変換を飛躍的に促進する。同時に血小板からはフォスファチジルセリンを大量に含んだ微粒子(platelet-derived microparticle)が無数に放出され、局所に作用してトロンビン生成に寄与する。トロンビンは血液凝固カスケードの最終産物で、フィブリン形成、凝固第V・VIII・XIII因子の活性化による凝固系へのポジティブフィードバックなどをするほか、血小板の活性化(凝集と放出)など、止血・血栓に中心的役割を果たす。このトロンビンが血小板に働く際の受容体がトロンビン受容体である。しかし、このトロンビン受容体は、血小板のみならず、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞、単球、脳神経細胞など生体の細胞に広いスペクトラムで発現している<sup>4)5)</sup>。トロンビンの動態の検討には、トロンビン生成の指標である $F_{1+2}$ 、トロンビン・アンチトロンビンIII複合

表 1 脳梗塞急性期における凝血学的因子の変動

	心原性脳塞栓症	アテローム血栓性脳梗塞	ラクナ梗塞
β-トロンボグロブリン(βTG)	↑↑	↑↑	→
血小板第4因子	↑	↑	→
thrombin-antithrombin III complex (TAT)	↑↑	↑	→
prothrombin fragment 1+2	↑↑	↑	→
D-dimer	↑↑	↑	→
plasmin α <sub>2</sub> -plasmin inhibitor complex (PIC)	↑	→	→
プロトロンビン時間(INR)	↑/→	→	→
第VII因子(FVII)活性	→	↑	↑/→
活性型第VII因子(FVII)活性	→	↑	↑/→
第X因子活性	→	→	→
tissue factor pathway inhibitor (TFPI) 活性	→	↓	↓
アンチトロンビン III 活性	↓	→	→
アンチトロンビン III 抗原量	→	→	→
プロテイン C 活性	↓	→	→
α <sub>2</sub> -プラスミンインヒビター	↓	→	→

体, およびトロンビン活性発現の直接の指標であるFPA(fibrinopeptide A), 二次線溶の発現マーカーであるD-dimerが用いられるが, 脳梗塞急性期, 特に心原性脳塞栓症ではもっともこれらの値が高値を示し, アテローム血栓性脳梗塞でも高値を示すことが知られている<sup>6)7)</sup>(表1参照). Landiら<sup>7)</sup>は, 脳血栓症再発例ではFPAの高値が持続して認められることを報告し, D'Angeloら<sup>8)</sup>は, 発症15日以内に死亡した脳血栓症患者では, 血漿プロテインCが有意に低下しており, これらはトロンビンの作用による消費の結果であるとしている. 凝固促進は, 血小板活性化因子の分泌, PGI<sub>2</sub>の産生低下, von Willebrand因子, トロンボスポンジンの産生亢進, 逆に凝固抑制因子であるヘパラン硫酸プロテオグリカン, トロンボモジュリンの低下, 線溶調節因子である組織調節因子である組織プラスミノゲンアクチベーター(PAI-1)の産生分泌促進によりもたらされる.

### 血小板活性化・凝固亢進に伴う 脳微小循環障害

脳梗塞特に心原性脳塞栓症やアテローム血栓性脳梗塞の急性期に局所的に血小板凝集と同時に血液凝固系の活性化が起こり, 大量のトロンビンが生成されると脳血管内でフィブリン血栓を形成すると同時に血小板の粘着・凝集が, 血管の収縮をひき起こすことにより微小循環障害

をひき起こす. フィブリン血栓ができると, トロンビンは血栓の中に取り込まれ, 血栓表面の, いわゆる固相中のトロンビンは血液凝固カスケードにpositive feedbackをかけることで, 新しいトロンビンの生成を促す. このトロンビンは, さらにフィブリノゲンをフィブリンに転換し, 血栓はさらに増大する. 一方, 局所線溶で血栓が溶解すると, 血栓内に取り込まれていたトロンビンが血中に遊離し, このトロンビンが末梢で内皮細胞を活性化したり, さらには微小循環障害をひき起こす可能性がある. 脳の小動脈ではトロンボモジュリンの分布が少なくトロンビンを向血栓性から抗血栓性にペクトル変換させる作用が弱く, 血栓の雪だるま式の増大が生じる. このようなフィブリン微小血栓の形成がペナンプラ領域の二次血栓に関与している.

動物の脳虚血モデルで, フィブリンを含む二次微小血栓がペナンプラ領域に認められることは既に多く報告されてきた. Okadaら<sup>9)</sup>は, baboonの中大脳動脈閉塞モデルで虚血領域の脳微小血管内のフィブリン血栓が再灌流時間の時間経過につれ増加し, 神経細胞障害と関連しているとしている. フィブリンは血管内のみならず, 血管外にも認められる. また, 組織因子に対する抗体をあらかじめ投与すると微小血管内のフィブリンが有意に減少したとしている.

Thomasら<sup>10)</sup>も, baboonの中大脳動脈閉塞・再灌流モデルで組織因子に対する抗体を前投与す