

のですが、最初の入院時の時点での治療方針についてはいかがでしょうか。

峰松 私もやはりオザグレルの点滴とか、エビデンスレベルがあまり高くないと言われますが、デキストランの点滴をします。脱水がありそうであれば、そういったものを点滴静注するという形がメインになると思います。

高木 アスピリンはどうですか。

峰松 IST や CAS といった急性期アスピリン療法の大規模試験の成績に基づくと、こういう例もアスピリンということになるのでしょうか。

高木 施設によっては脳梗塞はアスピリンを全例投与しているところもあるようです。

が、峰松先生のところでは必ずしもそうではないですか。

峰松 ピュアな穿通枝梗塞であれば、アスピリンの全例投与はしていませんね。やはり高血圧がメインの原因になっている場合には、微小脳出血の検出感度に優れる T2* MRI を実施すると、結構あちこちに出血の跡があるということもあります。

ただ、この症例 C に関して言えば、それ以外に糖尿病、高脂血症といかにもアテローム血栓症を起こしそうな背景因子がそろっていますので、当初は別にして、しばらくしてから落ち着いた段階でアスピリン投与、あるいは他の抗血小板薬を使うことが多いと思います。

Point. 2 branch atheromatous disease とは？

高木 このケースではオザグレル点滴静注を始めたけれども、麻痺が徐々に翌日、翌々日という形で進行して、MRA で穿通枝の梗塞巣が拡大して、具体的には3スライスに及びました。皮質枝領域にはないけれども、穿通枝領域の大型のラクナ梗塞といってもいいかもしれませんが、最近はこういうケースでは branch atheromatous disease と診断されることもあると思います（注：branch atheromatous disease については17頁、足立論文も参照のこと）。

branch atheromatous disease というのは読者の中にはあまり知らない方もいると思いますので、ご説明頂けますか。

内山 それに関してはラクナ梗塞の定義に関する歴史的な変遷があると思うのですが、一般的な最も広い意味では皮質下の直径 15 mm 未満の梗塞で、主幹動脈病変も心原性塞栓源もないという患者さんはすべてラクナ梗塞という診断になると思います。

しかし逆に皮質下の梗塞であっても 15 mm

を超えるとその定義からはずれてしまう。MRI のスライスのとり方にもよるわけですが、この症例のように3スライス以上にわたって小梗塞が認められれば、確かに軸位断では 15 mm 未満かもしれませんが、前額断や矢状断を撮った場合は、長い径はすでにそのクライテリアをはずれるということから、ラクナ梗塞という診断にはならなくなってしまいます。

それから血管のテリトリーから深部穿通枝の単一閉塞によると考えられる小梗塞のみをラクナ梗塞と呼ぶべきだという非常に狭義のラクナ梗塞に限定する立場に立っている人たちもいるわけです。

そうするとそういう狭義のラクナ梗塞からはずれるような、特にこの症例では頭蓋内外の主幹動脈病変はなかったようですが、例えば M1 の狭窄性病変があって、大きめの、あるいは穿通枝に沿った細長い梗塞を起こす。脳幹部で言えば、脳表に達するような形の梗塞を起こしているというような病態を branch

atheromatous disease と呼んでいるわけです。

ラクナ梗塞に関しては最近では少し考え方が変わってきて、高血圧だけではなくて糖尿病とか高脂血症などの頻度もアテローム血栓性梗塞と変わらないなどという話になっていますが、特にこの BAD と呼ばれるようなタイプは、高血圧によるリポヒアリノーシスあるいは fibrinoid necrosis ではなくて、糖尿病や高脂血症といった主幹動脈の粥状硬化の原因になるリスクファクターをもっている症例が多いと言われています。

ですからある意味ではアテローム血栓性梗塞のミニチュア版のようなものが、穿通枝の近位部あるいは起始部に起こっているという認識があって、アテローム血栓性梗塞と同じように病態の把握、予後の推定、治療方針を立てるべきではないかと言われています。

実際、この症例も進行性脳卒中を起こしているわけで、先程言った狭義のラクナ梗塞の場合には穿通枝という終末枝の閉塞ですのでほとんど短時間の間に症状が完成してしまうということから、進行性脳卒中を呈する患者さんは少ないと言われているのですが、そういう意味でもアテローム血栓性梗塞に準じて治療を考えるべきではないかということが強調されています。

高木 すると branch atheromatous disease と診断するには、主幹動脈に狭窄があるケースに限定したほうが良いということでしょうか。

内山 そもそも私自身は branch atheromatous disease を一つの疾患概念として病型分類の中で独立させるべきであるという立場はとっておりませんので、それ以前の問題になってしまうのですが、強いてこの branch atheromatous disease を一つの概念としてと

らえるとすれば、主幹動脈に狭窄あるいは閉塞がある患者さんということが、かなりコンビンキングな条件にはなると思います。

しかし実際の临床上は、皮質下の 15 mm 以上の梗塞であっても主幹動脈に閉塞が認められなくて、このようなプロフィールを示す患者さんはかなりの頻度でいるわけです。ですからそういう場合にこの病名を使うのは非常に便利だと思うのですが、まだその辺のところはコンセンサスが得られていないと思います。ですからこれからそういう病態をどう定義して扱っていくかという課題が残っていると思います。

峰松 もともと branch atheromatous disease は、Caplan が 1970 年代にあった病理学研究の成果をみんなが無視していたので、もう一回リバイバルさせたものです。穿通枝梗塞がアテローム硬化と無関係なところで議論されているが、意外とそうでないものもあることを我々は病理学的に観察したことがあると言ったんです。その時は underused とか、underrecognized entity という表現をしています。日本人は、少し読み間違えているのかどうか知りませんが、要するに原因不明の皮質下穿通枝領域の比較的大きな梗塞に対して、全て branch atheromatous disease という名前を当てはめて論じている人がいます。私はこれは overused だという立場でいつも議論しております。

だからこの branch atheromatous disease という病理名は、何か別の概念、名称に置き換えたほうが実際の今の日本で使用されている意味に近いと思います。つまるところは、アテローム血栓性梗塞に準じて治療を行っているというだけのことと思うのですが、どうでしょうか。

Point.3 進行性脳梗塞に対する治療方針は？

高木 確かに本当に branch が atheromatous に詰まっているかどうかという証拠は Caplan のわずかな剖検例しかない、臨床的に証明のしようがない、というところが一番問題だと思います。ただ、実際にこういうケースにはかなりの頻度で遭遇します。オザグレルで治療を開始して、症状が進行した場合は、峰松先生のところではどういう治療方針をとられますか。

峰松 進行しはじめるとアルガトロバンに切り換えて、それでも効かなければさらにヘパリンを入れたりアスピリンを使ったり。みんなこれには苦勞していますね。

以前、日本脳卒中学会の日本脳卒中スケール (Japan stroke scale) の開発段階で、経時的なデータがとられています。ラクナも進行する例が多く、それからアテローム血栓性梗塞もさらに進行する例があつて、あるところでピークを迎えています。むしろいわゆる脳血栓症と従来言われていたものの多くが、数日ないし1週間ぐらいまで進行するケースが非常に多いということを我々は知っているんです。進行しはじめてから、あわてて治療方針を切り換える。いつもここを何とかできないかと思つているのですが、これは内山先生にもお聞きしたいんですけども、恐らく血小板活性化とか、非常に微小な循環レベルでの凝固系の問題とか、これが病態を悪化させていて、しかもそれを的確に抑える手段を我々はもっていないというのが現状ではないかと思つています。

内山 その点に関しては我々も以前、血液凝固マーカーを連続症例で測定して、NINDS III分類での temporal profile による分類によりグループ化して解析したデータを発表していますが、stable stroke あるいは

improving stroke のグループに比べて progressing stroke のグループでは血小板の活性化だけではなくて凝固の活性化も起こっている症例が多いという結果が得られました。そういう症例では stroke in evolution が thrombosis in evolution によって起こっている可能性があるというコンセプトからすると、抗凝固療法の適応と考えてもよいのではないのでしょうか。

確かに虚血性脳卒中全体をとってみると、今までの大規模臨床試験で抗凝固療法の長期予後改善効果に関しては全部ネガティブな成績が出ています。しかし唯一 TOAST というトライアルがあつて、そこでは病型別の解析も行われているのですが、その成績によると3ヵ月後の転帰に関してはアテローム血栓性梗塞では心原性塞栓やラクナ梗塞と違って、転帰「きわめて良好」並びに「良好」例が有意にプラセボ群より多かったという成績が出ています。

ですから虚血性脳卒中全体では確かに抗凝固療法の効果に関しては否定的だと思うのですが、そういうサブタイプに関しては、必ずしも最初からそういうサブタイプをねらった大規模臨床試験はまだ行われていないので、今後そういうスタディを行つて検証する必要もあるのではないかと思います。

峰松 アルガトロバンもいわゆるラクナ梗塞を除く脳血栓症が対象ですね。

内山 そうですね。

峰松 まさにそういう概念でやられた結果で、国内の RCT ではあつても一応差がついていると……。

内山 それも第二のエビデンスになり得ると思つています。ちょっと弱いエビデンスですが。

峰松 TOASTの主要評価項目としては出なかったけれども、副次的解析では決してネガティブではなかった。やはり私は、非常に強力な凝固抑制法が開発されたり、さらに抗血小板薬との併用がうまくいけば、進行性脳卒中ももう少しうまくコントロールできるのではと期待をもっています。今の段階では試行錯誤しながら日常診療をやっているというのが現状です。

高木 我々のところでもオザグレルで進行すると、だいたいアルガトロバンかヘパリンに変えるということをやっているのですが、進行してから変えても一般的には遅いというか、なかなか止まらないことが多いので、いかにそういう進行しそうなケースを早く見極めるかということだと思のですが、その辺がまだなかなか良い方法がないと思います。

峰松 例えばアルガトロバンあたりは用量の条件がきつすぎます。症例によっては、保険承認で認められている量以上に使ったほうが効果を期待できるのではないかと。それを先ほど先生が言われたように進行が始まるか始まらないかのところで始めて、それがどうなるかというものをみるような研究をやらなければいけないのではないかと思います。

国内承認の量というのはどうですか。

内山 その一つの参考になるのはアメリカ

では ARGISS 1 というトライアルが行われて、日本と違って5日間持続点滴静注療法でやるということと、もう一つはAPTTでタイトレーションをやっているんです。ですから明らかな抗凝固活性が発揮されているような用量を決めて、それで投与しています。

残念ながら長期の転帰改善効果は全体としては認められなかったのですが、有意ではありませんがアテローム血栓性梗塞だけを抽出すると効いている傾向があるという成績が出ています。ですから本当に凝固の活性化を抑えることによって血栓の成長を抑えるのであれば、今の日本のアルガトロバンの保険適用量は、かなり便宜的に臨床試験がやりやすいということで決められたので、血栓止血学的な理論的根拠が乏しいわけです。もし本当に効かせる気でやるのであれば、アメリカで行われたような治療法も考えてみるべきではないかと思います。

峰松 ヘパリンに切り換えるというわけですが、ヘパリンだと凝固活性抑制の程度というのは主治医が決められるんですね。だからアルガトロバンの保険適用量では限度があるという判断で、もっと強力にということでヘパリンを使っている。薬としてはアルガトロバンのほうがはるかに洗練された薬なので、私はその点が少し残念だと思っています。

Point. 4 再発予防対策は？

高木 急性期の進行した場合の治療方針というのはなかなか難しいところがありますが、基本的な線は抗凝固療法への切り換えということで、お二人の先生のご意見も一致していると思います。

その後の再発予防対策ということに関して

はアテローム血栓性梗塞に準じた抗血小板療法ということでよいでしょうか。

内山 これについては抗血小板療法と考えて問題はないと思います。

峰松 あとはリスク・コントロールですね。

* * *

高木 今日では3つの症例を介して日常の臨床の現場で遭遇することが多いと思われるケースの治療の方針についてディスカッションして頂きました。

1例目と2例目は比較的ストレートフォワードなケースだと思うのですが、3例目のようなケースに関しては branch atheroma-

tous disease の概念であるとか、進行例への治療方針などについて、今後十分に検討しなければいけないことがたくさんあるということもおわかり頂けたのではないかと思います。

本日はどうもありがとうございました。

1. 病期別の抗血栓療法の進歩

慢性期の抗血栓療法の進歩

内山真一郎

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

Uchiyama, Shinichiro

論文のポイント

1. アテローム血栓性脳梗塞は血小板依存的疾患病態であり、再発予防には抗血小板療法の適応があり、抗血小板療法はアテローム血栓症による全血管イベント(脳卒中、心筋梗塞、血管死)の低減効果により評価されるべきである。
2. ラクナ梗塞の病因は多様であり、症候性ラクナ梗塞の成因には穿通枝遠位部のリポヒアノーシスよりも穿通枝近位部の微小粥腫、branch atheromatous disease、主幹動脈由来の微小血栓が重要であり、これらによるラクナ梗塞の再発予防には抗血小板療法の適応がある。
3. 高リスクの心内血栓源を有する脳梗塞の再発予防にはワーファリンによる抗凝固療法の適応があり、中等度リスクの心内血栓源を有する脳梗塞でも血栓症の特徴を有している場合には凝固療法を行うべきである。
4. 抗血小板薬の選択肢はアスピリン、チクロピジン、アスピリンとジピリダモールの併用、シロスタゾールであり、海外ではチクロピジンよりも副作用の少ないクロピドグレルが用いられている。
5. 高リスクの心房細動患者の脳卒中予防には今後ワーファリンに代わりうる薬剤として経口トロンビン阻害薬キシメラگرانが期待される。

キーワード

アテローム血栓性脳梗塞／心原性脳塞栓症／ラクナ梗塞／抗血小板療法／抗凝固療法

はじめに

脳梗塞は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので抗血栓療法は最も本質的な治療法であり、脳梗塞慢性期の再発予防には危険因子の管理と並ぶ2本柱の1つである^{1)~4)}。抗血栓療法には抗血小板療法と抗凝固療法があり、脳梗塞の病型により

使い分けが必要となる⁵⁾⁶⁾。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・抗凝固療法に関するガイドライン委員会では脳梗塞における抗血栓療法のガイドラインを作成したが、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た^{7)~9)}。本稿では、このような背景を踏まえ、脳梗塞慢性期における抗血栓療法について、

抗血栓療法の適応根拠を述べた後、ガイドラインの根拠となったエビデンスと最近の進歩を述べてみたい。

脳梗塞の病型からみた抗血栓療法の適応根拠

1. アテローム血栓性脳梗塞

アテローム血栓性脳梗塞、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症(ASO)は不安定粥腫の破綻を契機に形成される血小板血栓による動脈の閉塞という病態を共有しており、アテローム血栓症(atherothrombosis)と総称されるようになった。アテローム血栓症は、血小板依存性疾患病態であり、抗血小板療法の適応がある¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。また、抗血小板療法は全身に作用する薬剤なので、たとえ脳梗塞の再発予防を目的に投与しても同時に心筋梗塞やASOの予防効果も期待できることから、抗血小板療法の効果は脳卒中、心筋梗塞、血管死のような、アテローム血栓症による血管イベント全体の低減効果により評価されるべきである。

2. ラクナ梗塞

ラクナ梗塞に対する抗血小板療法の適応については、特に本邦では異論が多かった。その根拠の1つとして抗血小板薬による効果が期待しにくく、脳出血のリスクが高いので、リスク対効果比が大きいのではないかという点が挙げられる。しかし、ラクナ梗塞の成因には脳出血と共通の基盤となるフィブリノイド壊死やリポヒアリノーシス以外に微小粥腫(microatheroma)、主幹動脈の粥腫斑に由来する微小血栓、穿通枝起始部の粥腫に由来する分枝粥腫病(branch atheromatous disease)などの多様な病態が関与している¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。これらの皮質下小梗塞を生じる病態はいずれも血小板血栓の関与が考えられ、再発予防には抗血小板療法の有効性が期待され、ラクナ梗塞全体としては再発予防効果のほうに脳出血リスク増大効果よりはるかに大きいと考えられる。

実際、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙といった危険因子の頻度にはアテローム血栓性脳梗塞と

ラクナ梗塞の間に有意差がないという事実が国内外で共通して報告されるようになった。また、本邦ではシロスタゾールによるラクナ梗塞の再発予防効果も報告された。なお、海外では非心原性の脳梗塞はすべて抗血小板療法の適応があるとされており、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞を区別して考える習慣はない。

3. 心原性脳塞栓症

左心腔内に形成される血栓や、心腔内を通過する血栓の塞栓源である深部静脈血栓はいずれもフィブリン血栓であることから、心原性脳塞栓症の再発予防は本来すべて抗凝固療法の適応となるはずである¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。実際、脳卒中治療ガイドラインでも心原性脳塞栓症の再発予防は抗凝固療法の適応となることが明記された¹⁰⁾。しかしながら、心内塞栓源を合併した脳梗塞が本当に心原性脳塞栓症であるかが問題となる。

例えば、Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study¹¹⁾によれば、脳梗塞患者の1/3以上に卵円孔開存(PFO)が合併していたが、ワーファリン治療群とアスピリン治療群の再発率には差がなかった。したがって、脳梗塞患者にPFOが発見されたら抗凝固療法の適応があるとはいえない。すなわち、それぞれの心疾患がどの程度心原性脳塞栓症を生じるリスクが高いかが問題となる。例えば、心房細動を合併した脳梗塞患者の少なくとも2/3以上は心原性脳塞栓症であると考えられており、このような高リスクの心疾患では非心原性脳梗塞も起こす可能性があるものの、よりリスクが高く、重篤な心原性脳塞栓症を予防するため抗凝固療法を行うべきである。それとは反対に、PFOのような脳塞栓リスクが中等度の心疾患であっても、心原性脳塞栓症の特徴を示している場合にはやはり抗凝固療法を選択すべきであろう。

抗血栓療法のエビデンス

1. 抗血小板療法

抗血小板療法が非心原性脳梗塞の再発予防に有効であることは、これまでに行われた多くの

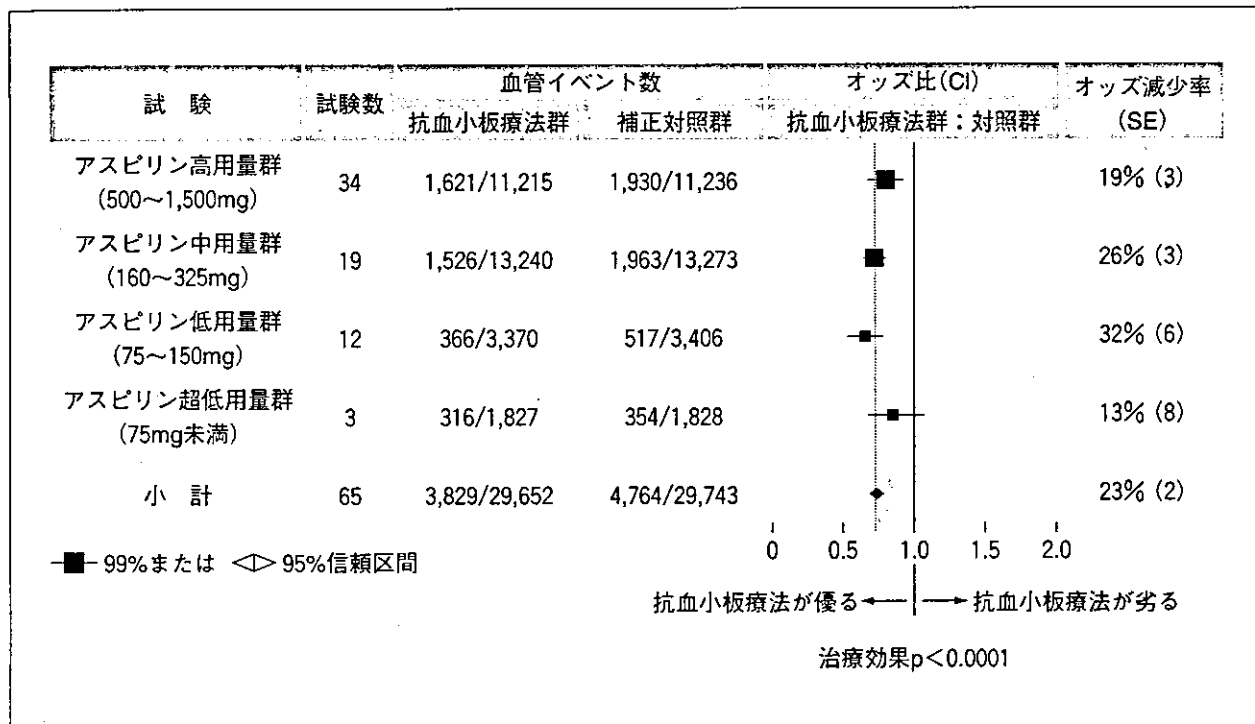


図1 閉塞性血管障害の高リスク患者における血管イベント(脳卒中, 心筋梗塞, 血管死)に及ぼすアスピリンの用量別効果を間接比較した Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス

各アスピリン群の対照群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と99%信頼区間(水平線)を示す。各比較に対する結果のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。(文献12より引用)

RCTやそれらのメタアナリシスにより証明されている¹²⁾。抗血小板薬の中で脳梗塞の再発予防効果が証明されているのは、アスピリン、チクロピジン、ジピリダモール、クロピドグレル、シロスタゾールである。

アスピリンに関しては、Antithrombotic Trialists' Collaborationのメタアナリシスに基づき、最も高い血管イベント低減効果を示した75~150mgの少量投与が推奨される(図1)¹²⁾。なお、胃腸障害の発現頻度を考慮した場合、緩衝錠よりも腸溶錠が推奨される¹³⁾。

チクロピジンやクロピドグレルのようなチエノピリジンは、アスピリンよりもやや血管イベント低減効果に優れている(図2)¹⁴⁾。しかし、日本で用いられているチクロピジンは肝障害、好中球減少、血小板減少性紫斑病といった副作用が問題となる。クロピドグレルはチクロピジンよりこれらの重篤な副作用が少ないことから海外では高い評

価を得ており、日本で行われ、最近開鍵されたチクロピジンとの比較試験でもこの事実が確認されたが、残念ながらもまだ日本では承認されていない。

ジピリダモールもアスピリン、チクロピジンと並ぶ古典的な抗血小板薬であるが、単独では脳梗塞再発予防効果がやや弱く、アスピリンとの併用による相加的な効果が示されている(図3)¹⁵⁾。したがって、脳梗塞の再発予防に用いる場合にはジピリダモールの徐放錠を少量のアスピリンと併用することが推奨される¹⁰⁾。実際欧米ではこのような合剤が用いられている。

シロスタゾールは、本邦で行われたRCTにより脳梗塞再発予防効果が証明されている(図4)¹⁶⁾。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、病型別解析によりラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示された。脳卒中治療ガイドラインにも、層別解析でラクナ梗塞の再発予防効果が証明されたことが明記されてい

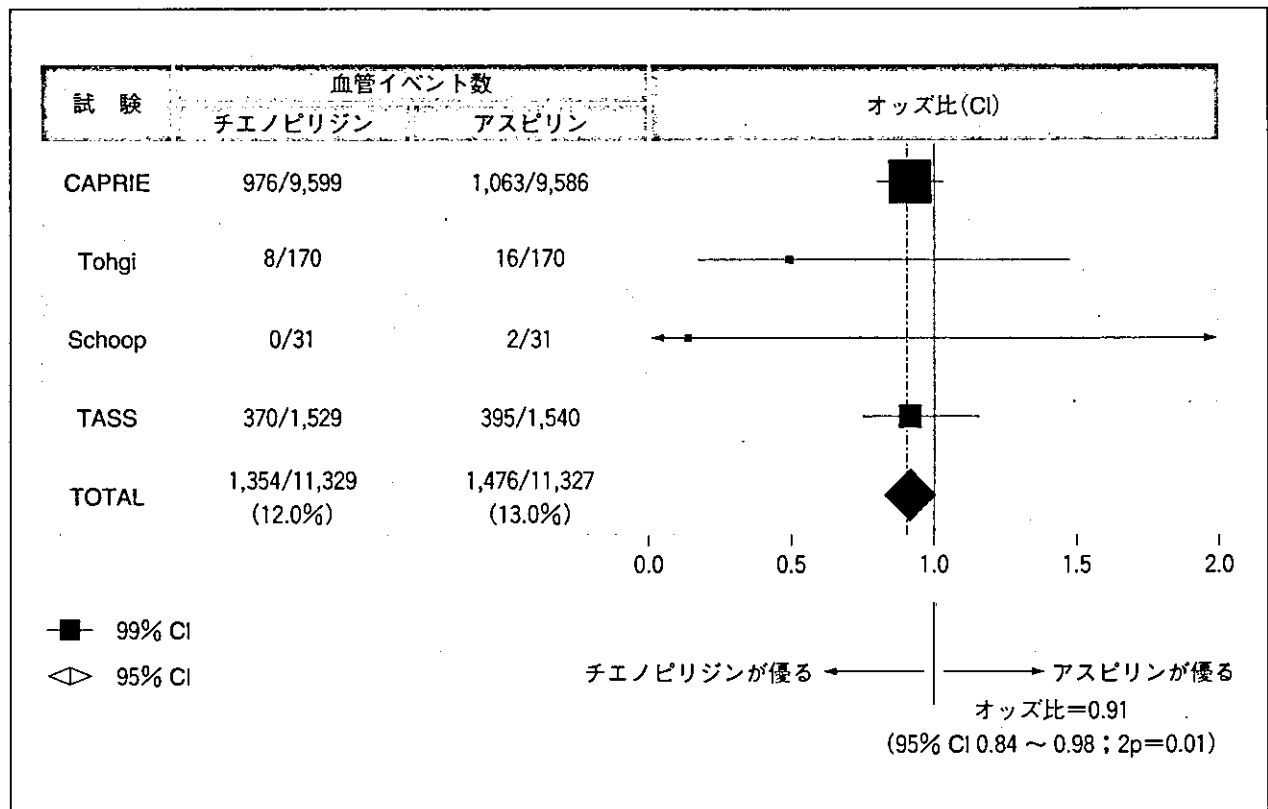


図2 閉塞性血管障害の高リスク患者における血管イベント(脳卒中, 心筋梗塞, 血管死)に及ぼすアスピリンとチエノピリジン(チクロピジンとクロピドグレル)の効果を直接比較した無作為化比較試験のAntithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス
各チエノピリジン群のアスピリン群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と99%信頼区間(水平線)を示す。各比較に対する結果のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。(文献14より引用)

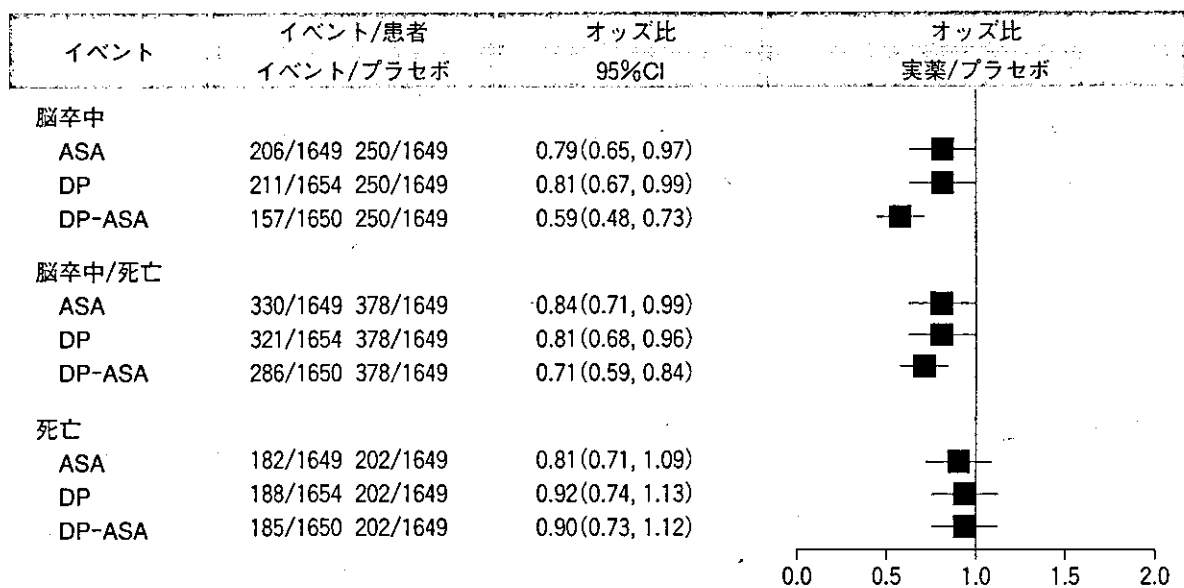
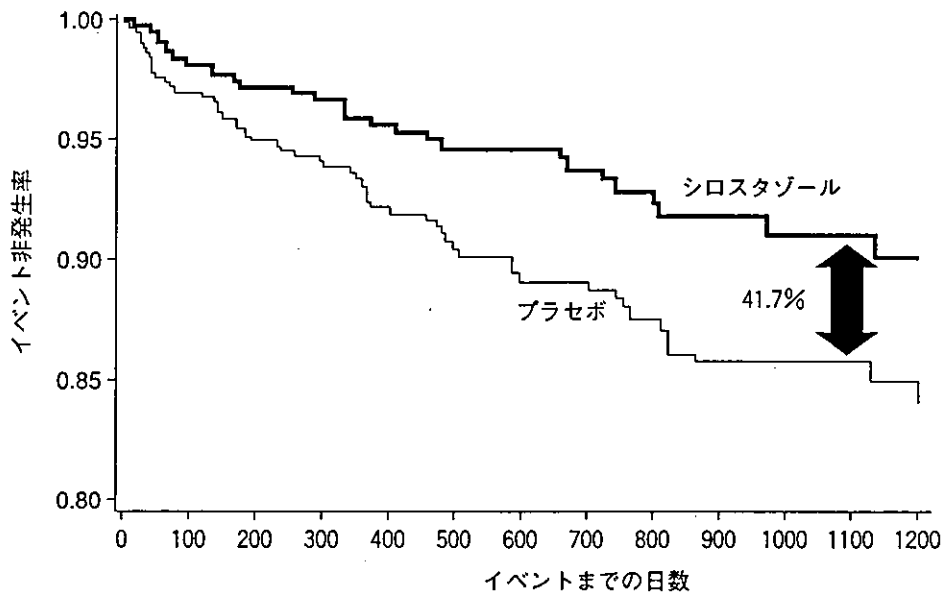


図3 European Stroke Prevention Study 2におけるアスピリンとジピリダモールの単独または併用の効果
ASA : aspirin, DP : dipyridamole (文献15より引用)



患者数：

シロスタゾール	526	421	366	364	327	284	248	219	174	151	129	103	78
プラセボ	526	466	429	403	364	297	264	232	201	177	156	116	96

図4 Cilostazol Stroke Prevention Study におけるシロスタゾールの脳梗塞再発予防効果

(文献 16 より引用)

る¹⁰⁾。

アスピリンとチクロピジンの併用療法は、各々の単独療法よりも強力な抗血小板療法になりうることを著者らは報告してきた¹⁷⁾¹⁸⁾。アスピリンとチクロピジンの併用療法をアスピリン単独療法と直接比較した RCT をメタアナリシスにより解析した ATT の成績では、血管イベント低減効果の差は証明されていないが、急性冠症候群のステント留置例を対象とした RCT では併用療法で単独療法より血管イベントが有意に少なかったことから、このような症例ではアスピリンとチクロピジンの併用療法が世界的なコンセンサスとなっている¹⁹⁾。これに準じて頸動脈狭窄のステント留置例にもこの併用療法が行われることが多く、われわれが施行した全国調査では頸動脈内膜剥離術後にも両剤の併用療法が多く行われていた²⁰⁾。海外ではチクロピジンに代わりクロピドグレルが多く用いられており、アスピリンとクロピドグレルの併

用療法をいずれかの単独療法と比較する、多くの大規模臨床試験が進行中である²¹⁾。

2. 抗凝固療法

これまでに行われた非弁膜症性心房細動 (NVA) 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、脳卒中の発症はワーファリンにより 62% も減少し (図 5)²²⁾、極めて有効であり、アスピリンも 22% ながら有意な減少効果がある (図 6)²²⁾ が、アスピリンはワーファリンと直接比較すると有意に 36% 劣っている (図 7)²²⁾。

NVA 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、高齢、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる²³⁾。これらの危険因子のいずれかを有する NVA 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ーファリンが適応となり、いずれの

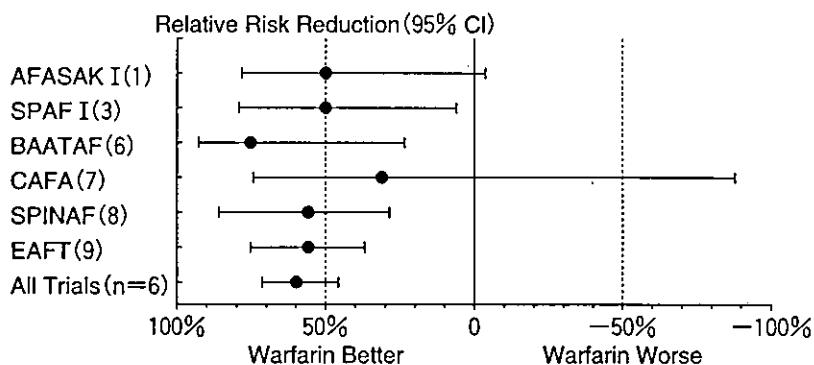


図5 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法:調節した用量のワーファリンとプラセボとの比較
(文献22より引用)

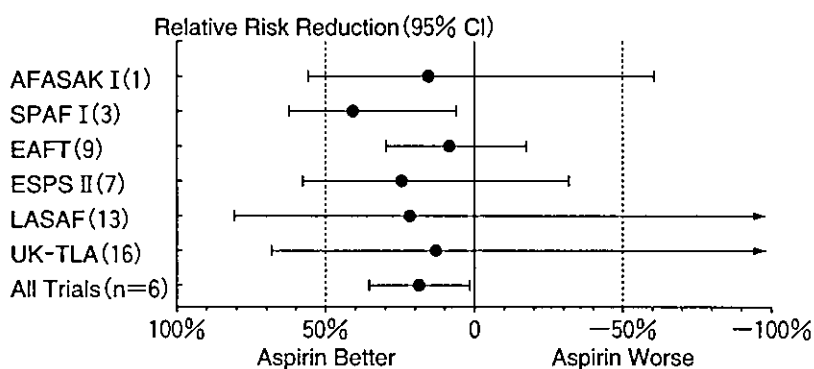


図6 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法:調節した用量のアスピリンとプラセボとの比較
(文献22より引用)

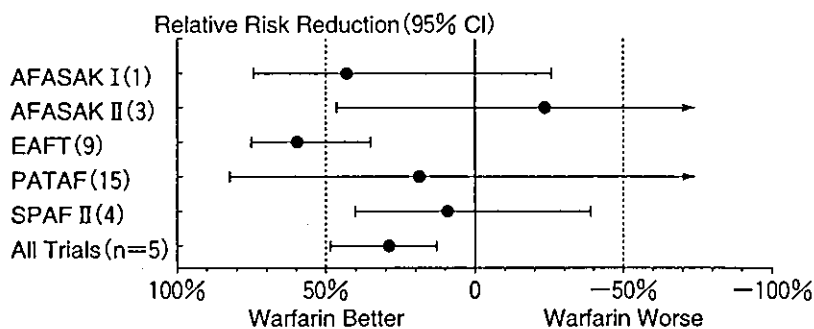


図7 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法:調節した用量のワーファリンとアスピリンとの比較
(文献22より引用)

危険因子もない75歳未満のNVAF患者にはアスピリンでもワーファリンでもよく、60歳未満の孤立性心房細動(lone af)は通常無治療でよい²⁴⁾。

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ーファリンが必要となるが、同時にワー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²⁵⁾。厚生省循環器病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)のワーファリン療法とINR 1.5 ~ 2.1(目標値 1.9)のワー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²⁶⁾。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

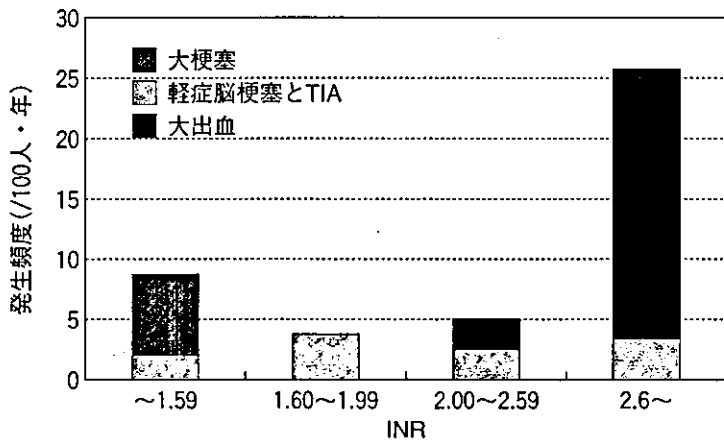


図8 ワーファリン療法施行中の非弁膜症性心房細動患者におけるINRと脳卒中・大出血の関係 (文献25より引用)

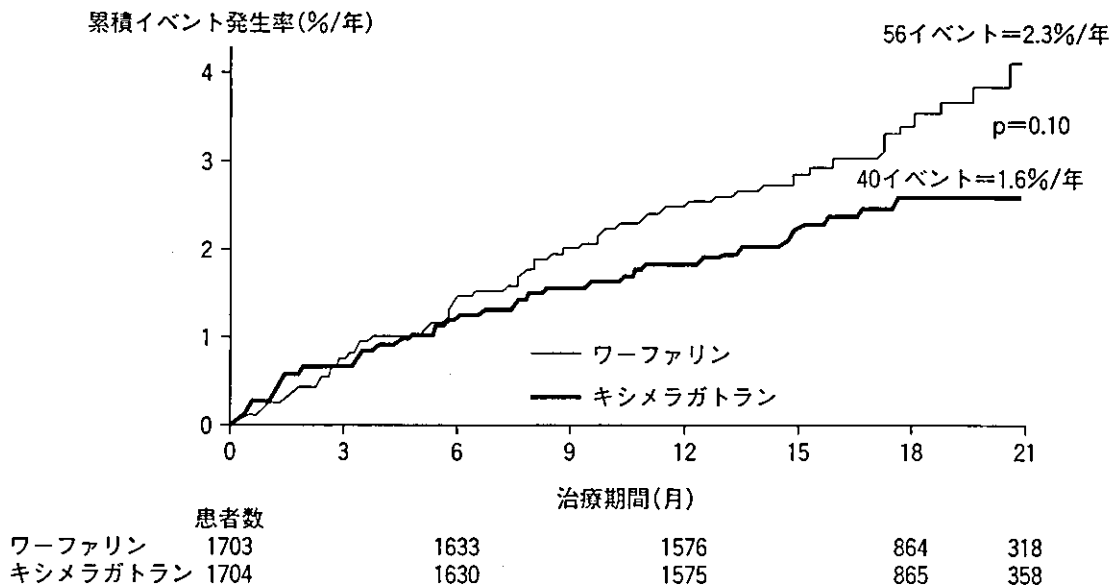


図9 SPORTIF-IIIの成績

脳卒中の危険因子を有する非弁膜症性心房細動患者におけるキシメラガトラン投与群とワーファリン投与群の脳卒中・全身塞栓発症率の比較 (文献30より引用)

INR 1.5 ~ 2.1 に下方修正したほうがよいというのがわれわれ研究班の結論であった。

このRCTと、それ以前に国立循環器病センターで行われた後ろ向き研究の結果を統合解析すると、軽症脳梗塞とTIAはINRと一定の相関が

なかったが、大梗塞はすべてINR 1.6未満で生じており、大出血はINR 2.6以上で頻発していた(図8)²⁷⁾。この成績は欧米のガイドラインで高齢のNVAF患者に治療オプションとして推奨されているINR 1.6 ~ 2.5 (目標値 2.0)と一致して

いる²⁸⁾。

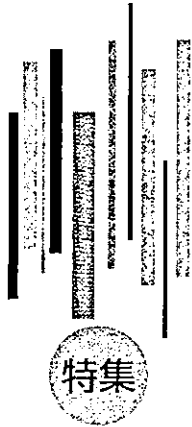
日本循環器学会の研究班は NVAF 896 例を対象としてアスピリン (150 ~ 200 mg) の脳塞栓症一次予防効果を検討する RCT を行ったが、脳梗塞と TIA はアスピリン群と対照群 (アスピリン無投与) で有意差がなく、大出血はアスピリン群で対照群より有意に多く、虚血性と出血性の全イベントもアスピリン群で対照群より有意に多かった²⁹⁾。したがって、少なくとも日本人の NVAF 患者ではアスピリンの脳卒中一次予防効果はまだエビデンスがないといえる。

最近、脳卒中の危険因子を有する NVAF を対象として経口トロンビン阻害薬 (キシメラガトラン) とワーファリン (INR 2 ~ 3) を比較するオープンラベルの RCT (APORTIF-III) が、日本人の 200 例以上を含む 3,410 例を無作為化して行われたが、脳卒中と全身塞栓はキシメラガトラン群でワーファリン群より少ない傾向があり、大出血もキシメラガトラン群でワーファリン群と同等以下であった (図 9)³⁰⁾。また、この RCT と並行して北米で行なわれた、ダミーの INR を用いた二重盲検による RCT (APORTIF-V) も発表され、脳卒中と全身塞栓の発症率と出血合併症の頻度はいずれもワーファリンと同等であるという結果が示された。これら 2 件の RCT によりキシメラガトランとワーファリンの同等性が示されたことから、本剤はワーファリンにまつわる血液凝固検査、ビタミン K 摂取制限、多剤との相互作用の煩雑さを解消する画期的なパラダイムシフトをもたらすと期待されている。

References

- 1) 内山真一郎, 山崎昌子, 岩田 誠: 脳梗塞の再発予防. 日内会誌 91 : 77-83, 2002
- 2) 内山真一郎: 閉塞性脳血管障害の再発予防. 脳外誌 : 402-409, 2002
- 3) 内山真一郎: 脳梗塞の危険因子—最近の話題と新展開—. 臨床神経 42 : 1064-1068, 2002
- 4) 内山真一郎: 脳卒中合併症の薬物治療はどうあるべきか. Modern Physician 22 : 1467-1474, 2002
- 5) 内山真一郎: 脳卒中の予防における抗血栓薬治療の意義. 日本医事新報 4104 : 43-49, 2002
- 6) 内山真一郎: 脳血管障害における抗血栓療法. 血栓止血誌 13 : 141-150, 2002
- 7) 内山真一郎, 永山正雄, 棚橋紀夫: 脳卒中治療ガイドラインの意義と動向. 臨床医 29 : 2-13, 2003
- 8) 内山真一郎: EBM と脳卒中評価システム. Clin Neurosci 20 : 884-886, 2002
- 9) 内山真一郎: Evidence Based Medicine における文献検索・吟味と IT 利用法. 臨床神経 42 : 1182-1185, 2002
- 10) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン 2004, 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信編, 日本脳卒中学会/日本脳神経外科学会 (日本脳卒中の外科学会)/日本神経学会/日本神経治療学会/日本リハビリテーション医学会: 東京, 2004
- 11) Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al : Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale : Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation 105 : 2625-2631, 2002
- 12) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Br Med J 324 : 71-86, 2002
- 13) 内山真一郎: 抗血小板薬としてのアスピリン. 日病薬会誌 50 : 126-132, 2001
- 14) Hankey GJ, Sudlow CLM, Danbabin DW, 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
- 15) Diener HC, Cunha L, Forbes 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
- 16) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, 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
- 17) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, et al : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. Stroke 20 : 643-

- 1647, 1989
- 18) Yamazaki Uchiyama S, Iwata M : Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104 : 197-205, 2001
 - 19) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al : A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 339 : 1665-1671, 1998
 - 20) 内山真一郎, 堀 正二, 中村好一: 我が国における抗血栓療法の実況に関する全国調査—日本心臓財団助成研究・抗血栓療法研究班—。第26回日本血栓止血学会学術集会, 平成15年11月29日, 東京
 - 21) 内山真一郎: 脳梗塞・一過性脳虚血発作。血液フロンティア 13 : 1079-1091, 2003
 - 22) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131 : 492-501, 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 : 1949-1957, 1994
 - 24) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, 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
 - 25) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1166-1167, 2001
 - 26) Yamaguchi T for Japanese Non Valvular Atrial Fibrillation-Embolic 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 : 817-821, 2000
 - 27) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T : Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1183-1188
 - 28) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. *Circulation* 104 : 2118, 2001
 - 29) 堀 正二, 石川欽司, 内山真一郎, 他: 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) : 993-1005, 2000
 - 30) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators : Stroke Prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III) : randomised controlled trial. *Lancet* 362 : 1691-1698, 2003



抗凝固薬・抗血小板薬

Anticoagulants and anti-platelet agents

内山 真一郎
UCHIYAMA Shinichiro

循環器系疾患—予防最前線

Key words 脳梗塞 再発予防 抗血小板療法 抗凝固療法 ガイドライン

脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので抗血栓療法は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、抗血小板療法と抗凝固療法のどちらが適応になるかは病型により異なる。脳卒中合同ガイドライン委員会¹⁾は脳梗塞における抗血栓療法のガイドラインを作成したが、著者は委員会のメンバーの一人としてガイドライン作成に関与した。本稿では、このような背景を踏まえ、虚血性脳血管障害における抗血小板療法と抗凝固療法のガイドラインを紹介し、その根拠となったエビデンスについて概説する。

I. 非心原性脳梗塞

1. アスピリン

著者も共同研究者の一人として関与している Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) が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件の無作為化比較試験(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、脳梗塞・TIA患者におけるアスピリンを中心とした抗血小板療法の有効性が再確認された²⁾。抗血小板薬別の解析では、アスピリンが23%、チ

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

クロピジンが32%、アスピリンとジピリダモールの併用が30%の有意な血管イベント(脳卒中、心筋梗塞、血管死)低減効果を認めた(図1)²⁾。

アスピリンの用量別解析では、アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ効果がみられ、75~150mgがもっとも効果が大きく、75mg未満の効果は有意ではなかったという結果が示された(図1)²⁾。したがって、著者を含むATTの共同研究者間の新しい統一見解として脳梗塞の再発予防には75~150mgを推奨することとなった。

2. チエノピリジン

アスピリンと他の抗血小板薬を直接比較したRCTをメタアナリシスにより解析したATTの

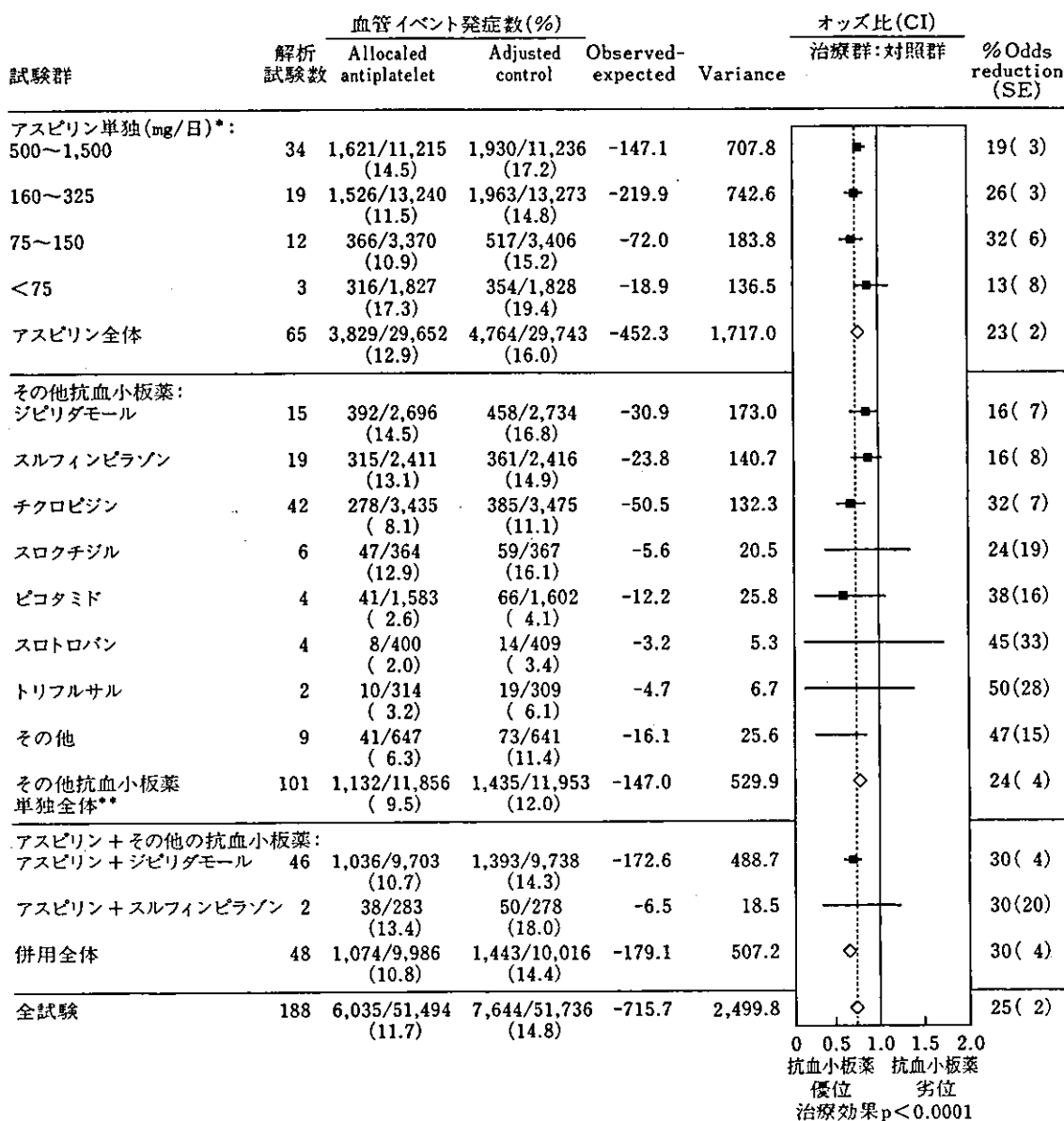


図1 Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス²⁾
 高リスク患者(急性期脳卒中患者を除く)における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の間接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。
 * : いくつかの試験は1つ以上の比較に貢献している。
 ** : インドプフェン, フルルピプロフェン, GR32191B, ダゾキシベン, トラビジールを含む。
 各試験群の対象群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と99%信頼区間(水平線)を示す。各比較に対するメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。

成績によれば、血管イベント低減効果はチクロピジンがアスピリンより12%高く、チクロピジンと同じチエノピリジン誘導体であるクロピドグレルもアスピリンより10%高かったが、これらの差は有意ではなかった(図2)²⁾。しかし、チクロピジンとクロピドグレルを同じチエノピリジンとして

一括してメタアナリシスにより解析し直すとアスピリンとの差は有意となる³⁾。したがって、チエノピリジンはアスピリンより血管イベント低減効果に有意に優れているといえる。

クロピドグレルはチクロピジンと同じチエノピリジン誘導体であり、脳梗塞・心筋梗塞・末梢動

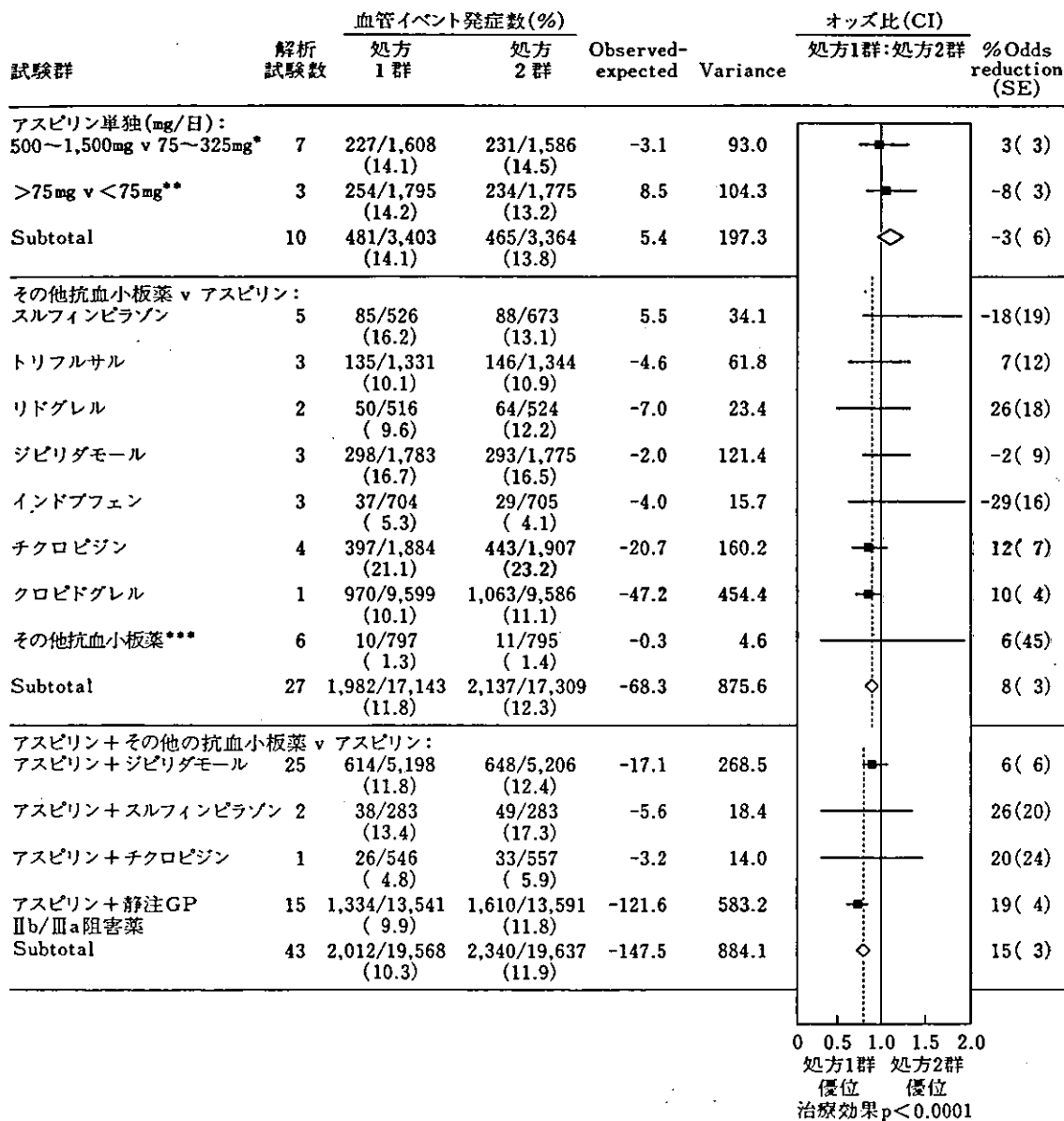


図2 Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス²⁾

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

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

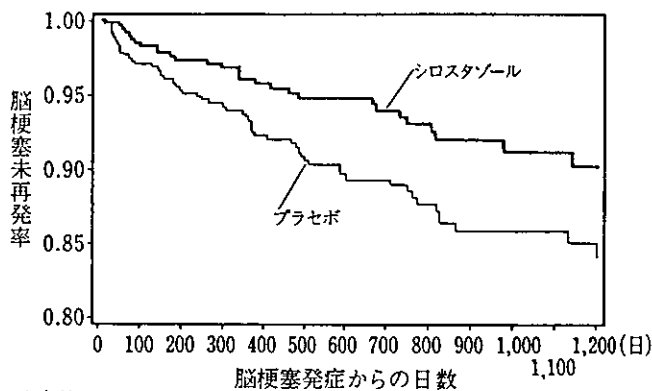
** : 75~325mg/日と<75mg/日を比較した2件の試験と500~2,500mg/日と<75mg/日を比較した1件の試験を含む.

*** : シロスタゾール, スロトロバン, トラビジール, E5510, エプチフィバド, GR32191Bを含む.

各試験群の処方1群と処方2群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と95%信頼区間(水平線)を示す. 特定の比較に対する全試験のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す.

脈閉塞症においてアスピリンを上回る血管イベント(脳梗塞, 心筋梗塞, 血管死)低減効果を示し, チクロピジンより好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用が少ないことから海

外では高い評価を得ているが, 残念ながらまだ日本では承認されていない⁴⁾. しかし, 最近日本でも脳梗塞1,000例を対象としてクロピドグレルとチクロピジンの安全性を比較する第3相臨床試験



リスク患者数	0	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1,000	1,100	
シロスタゾール	526	421	386	364	327	284	248	219	174	151	129	103	78
プラセボ	526	466	429	403	364	297	264	232	204	177	155	116	96

図3 Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)の成績⁶⁾
脳梗塞1,095において脳梗塞再発の相対リスクは、シロスタゾールにより41.7%減少した(p=0.0150)。

が行われ、クロピドグレルはチクロピジンより肝障害や好中球減少などの副作用が有意に少ないことが確認され、現在適応承認を申請中である。

著者らの検討によれば、生体内での血栓形成に重要な役割を果たしていると考えられる、ずり応力惹起血小板凝集(SIPA)はチクロピジンやクロピドグレルにより強力に抑制されるが、アスピリンによっては抑制されず、このようなチエノピリジンとアスピリンのSIPA抑制効果の差が血管イベント低減効果の差の一因であると考えられる⁵⁾。

3. シロスタゾール

シロスタゾールはジピリダモールと同じフォスフォジエステラーゼ(PDE)阻害薬であるが、ジピリダモールがサイクリック GMP に特異的な PDE 5 を主に抑制するのに対して、シロスタゾールはサイクリック AMP に特異的な PDE 3 を抑制する。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(図3)⁶⁾。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た。シロスタゾールはこれまで末梢動脈疾患にのみ適応があったが、2003年4月に脳梗塞

にも適応が承認され、脳卒中治療ガイドラインにも、非心原性脳梗塞の再発予防のための抗血小板薬としてアスピリン、チクロピジンとともに推奨された。

4. アスピリンとジピリダモールの併用

ジピリダモールの血小板凝集抑制作用にはアデノシンの再取込み抑制作用も関与していると考えられ、アスピリンと併用した場合、これらの抗血小板作用とアスピリンのCOX阻害作用が同時に発揮されるため再発予防効果が高まると考えられる。ESPS-2⁷⁾ではアスピリンとジピリダモールの併用療法は相加的に脳梗塞再発予防効果を高めるという結果が示された。この併用効果を支持する根拠として、最近著者らの行った *in vitro* の実験によれば、全血中のSIPAはアスピリンによっては抑制されず、高濃度のジピリダモールにより抑制され、この抑制効果はアスピリンとの併用により増強された⁸⁾。ただし、今回のATTの成績によれば、ESPS-1を含めたメタアナリシスではアスピリン単独療法との血管イベント低減効果の差は証明されなかった(図2)²⁾。

5. アスピリンとチエノピリジンの併用

アスピリンとチクロピジンの併用療法はアスピリンによるシクロオキシゲナーゼ阻害作用とチク

ロピジンによる ADP 受容体阻害作用が同時に発揮されるので、各々の単独療法よりも強力な抗血小板療法であることを著者らは報告してきた⁹⁾¹⁰⁾。しかし、アスピリンとチクロピジンの併用療法をアスピリン単独療法と直接比較した RCT をメタアナリシスにより解析した ATT の成績では、血管イベント低減効果の差は証明されていない(図 2)²⁾。ただし、その後行われた急性冠症候群のステント留置例を対象とした 1 件の RCT では併用療法で単独療法より血管イベントが有意に少なかったことから、このような症例ではアスピリンとチクロピジンの併用療法が世界的なコンセンサスとなっている¹¹⁾。

海外ではチエノピリジンの中では主にクロピドグレルが用いられているが、最近ではアスピリンかクロピドグレルかという選択よりもアスピリンとクロピドグレルの併用療法に関心が向けられており、多くの大規模臨床試験が行われている。たとえば、何らかの危険因子を有する軽症脳梗塞または TIA 7,600 例を対象にクロピドグレル(75mg)単独療法とクロピドグレル(75mg)・アスピリン(75mg)併用療法の血管イベント低減効果を比較する Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH) が行われ、最近その最終成績が発表された。18ヵ月間の虚血性イベントはクロピドグレル単独投与群(16.7%)とクロピドグレル・アスピリン併用投与群(15.7%)の間に有意差はなかったが、出血性イベントはクロピドグレル単独投与群(1.3%)に比べてクロピドグレル・アスピリン併用投与群(2.6%)で 2 倍多く、両群間には有意差があった¹²⁾。この成績は、併用療法に際してはリスク・ベネフィット比を十分に考慮して適応を考える必要のあることを示唆している。

6. アスピリンと糖蛋白 IIb/IIIa 阻害薬の併用

血小板膜糖蛋白(GP) IIb/IIIa 阻害薬はあらゆる血小板受容体アゴニストによる血小板凝集の最終共通経路である GP IIb/IIIa へのフィブリノゲ

ンの結合を阻害する強力な抗血小板薬である¹³⁾。ATT の解析ではアスピリンと GP IIb/IIIa 阻害薬の併用療法はアスピリン単独療法より有意に血管イベント低減効果が大きかった(図 2)²⁾。しかし、これまでに行われた RCT はいずれも急性冠症候群を対象としており、まだ虚血性脳卒中を対象とした RCT は行われておらず、本併用療法はアスピリン単独療法より出血合併症が多かったことも今後の課題である²⁾。また、長期の再発予防に用いることができるような経口の GP IIb/IIIa 阻害薬の開発はこれまでのところ残念ながらすべて失敗に終わっている。

II. 心原性脳塞栓症

1. ワルファリン

心房細動は高齢者ほど発症率が高くなるので、急激に高齢化社会が進行している日本では心房細動による脳塞栓症が激増しており、その予防対策が緊急課題となっている。これまでに行われた非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における抗血栓療法の RCT をメタアナリシスにより解析した成績によると、脳卒中の発症はワルファリンにより 62%も減少し、きわめて有効である(図 4)¹⁴⁾。また、アスピリンも 22%ながら有意な減少効果がある(図 5)¹⁴⁾。しかし、アスピリンはワルファリンと直接比較すると有意に 36%劣っていた(図 6)¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。欧米のガイドラインによれば、これらの危険因子のいずれかを有する NVAF 患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果が期待できないのでワルファリンが適応となり、いずれの危険因子もない 65~75 歳の NVAF 患者にはアスピリンでもワルファリンでもよく、60~65 歳の患者にはアスピリンが第一選択となり、60 歳未満の孤立性心房細動(lone af)は通常無治療でよいとされている(図 7)¹⁶⁾¹⁷⁾。

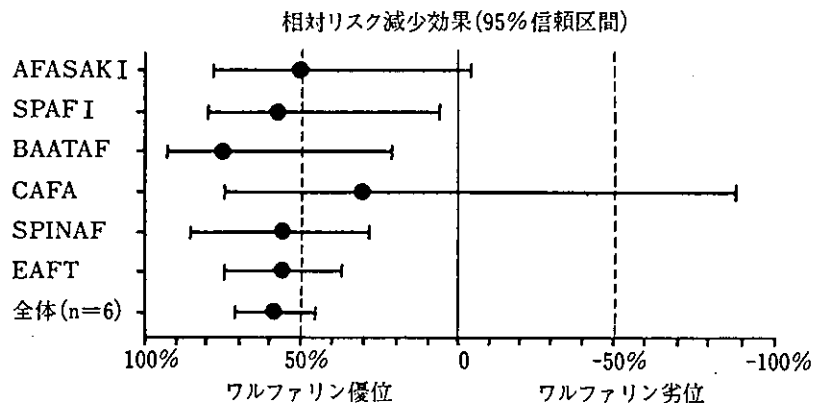


図4 非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹⁴⁾ 調節した用量のワルファリンとプラセボの比較

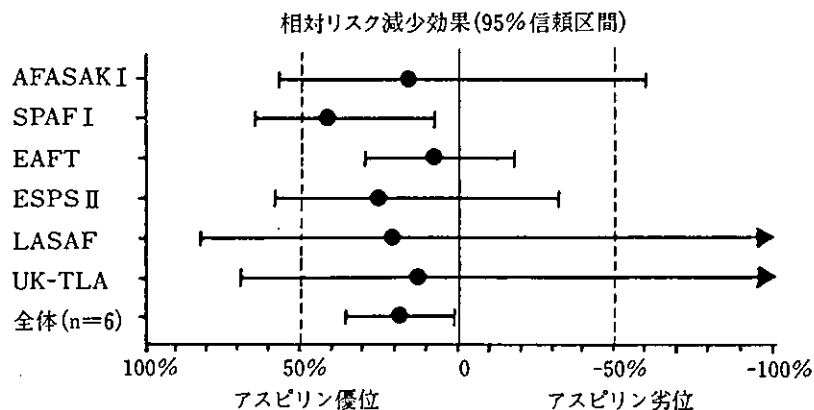


図5 NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹⁴⁾ 調節した用量のアスピリンとプラセボの比較

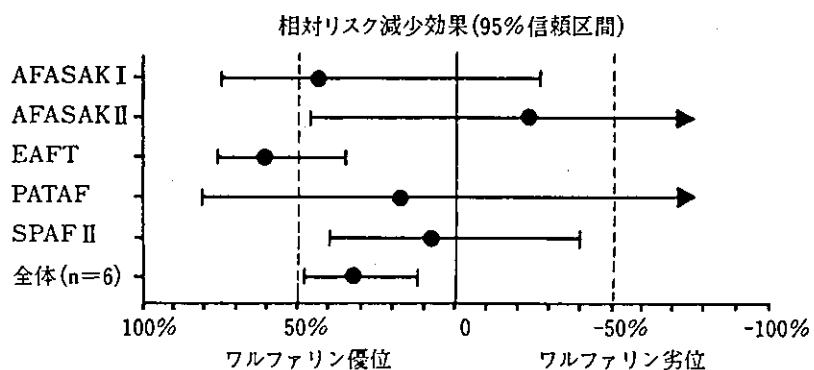


図6 NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹⁴⁾ 調節した用量のワルファリンとアスピリンの比較

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¹⁸⁾。厚生省循環器病研究班が脳塞栓症を生じた NVAF 115例に interna-

tional normalized ratio (INR) 2.2~3.5 (目標値 2.5) (55例) のワルファリン療法と INR1.5~2.1 (目標値1.9) (60例) 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