

表6 「脳卒中治療ガイドライン2004」における喫煙の管理¹⁾

3. 脳卒中一般の発症予防 / 3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理
(5) 喫煙

推奨

喫煙者には禁煙が推奨される(グレードA)。

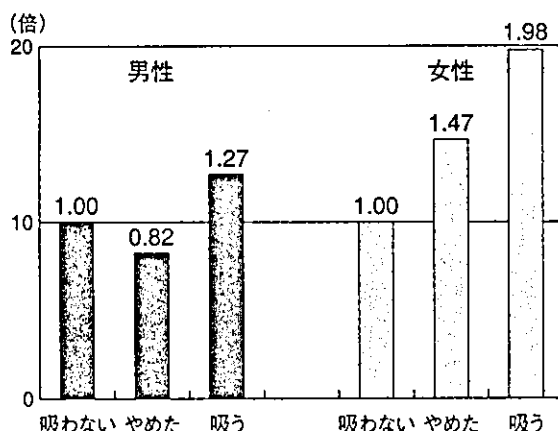


図7 男女別喫煙と脳卒中発症との関係⁴⁷⁾

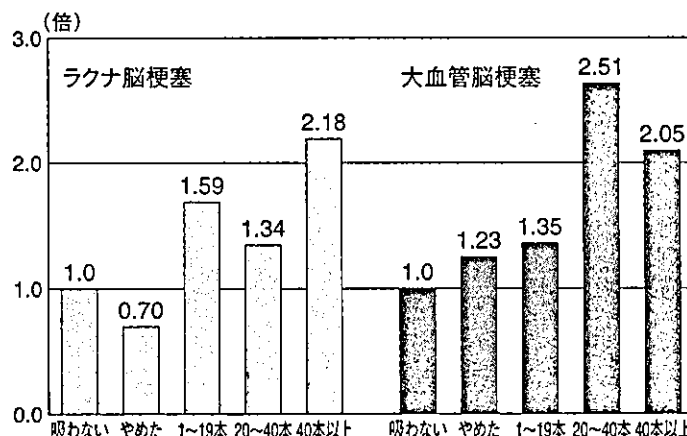


図8 喫煙とラクナ脳梗塞および大血管の脳梗塞の発症との関係(男性)⁴⁷⁾

る⁴⁵⁾。Framingham Study⁴⁴⁾によれば、男女を問わず脳卒中の相対危険度は喫煙本数が多いほど高くなり、禁煙により低下する⁴⁶⁾。

厚生労働省研究班の多目的コホート研究(JPHC研究)によれば、40～59歳の男性2万人、女性2万2千人を11年間追跡調査した結果、喫煙者は非喫煙者に比べて男性で1.3倍、女性で2.0倍脳卒中のリスクが高いことが最近報告された⁴⁷⁾。喫煙者の割合は女性では6%であり、男性の53%に比べると低いが、喫煙の影響は男性よりも強い傾向がうかがわれた(図7)⁴⁷⁾。脳卒中の中でも、喫煙とくも膜下出血の関係は強く、脳卒中のリスクは喫煙者で非喫煙者に比べて男性で3.6倍、女性で2.7倍高かった⁴⁷⁾。また、脳梗塞の病型別検討では、喫煙者は非喫煙者よりラクナ梗塞が1.5倍、アテローム血栓性脳梗塞が2.2倍リスクが高かった(図8)⁴⁷⁾。

喫煙が虚血性脳卒中の危険因子となる機序に関しては、フィブリノーゲンの増加⁴⁸⁾、血小板凝集能の亢進⁴⁹⁾、ヘマトクリットの増加⁵⁰⁾、線溶活性の低下⁵¹⁾、血管収縮による脳血流の減少⁵²⁾、HDLの低下⁵³⁾、直接的な内皮の傷害⁵⁴⁾などが考えられている。一方、喫煙がくも膜下出血の危険因子となる機序に関しては不明であるが、活性化した肺マクロファージからの蛋白分解酵素(proteinase)の遊離による脳動脈瘤の脆弱化⁵⁵⁾や、粥状硬化の進展によるウイリス動脈輪への血行動態性ストレスの増加⁵⁶⁾が示唆されている。

VI. 飲酒

「脳卒中治療ガイドライン2004」では、脳卒中の予防には大量の飲酒を避けるべきであることが推奨されている(表7)¹⁾。

欧米での飲酒と脳卒中の関係を研究した報告を検索すると、飲酒量と出血性脳卒中の間には直線的な比例関係を示す成績が多い^{2,57～59)}。久山町研究でも、第一集団を26年間(1961～1987)追跡した成績によれば、高血圧者では飲酒量が多いほど脳出血の発症率が高いことが示されている⁶⁰⁾。また、厚生労働省の多目的コホート研究(JPHC Study)においても、出血性脳卒中の多変量相対リスクは飲酒量が多いほど高かった(図9)⁶¹⁾。なお、この研究では脳内出血とくも膜下出血の個別な解析もしているが、いずれも1週間に150グラム以上の飲酒で有意な相対リスクの増加を認めている。飲酒と脳卒中の関係を検討した53件の研究をメタアナリシスにより解析した成績によれば、出血性脳卒中の相対リスクはアルコール消費の増加とともに直線的に増加する(図10)⁶²⁾。

飲酒と虚血性脳卒中との関係は出血性脳卒中との関係ほど単純ではなく、少量飲酒では虚血性脳卒中のリスクがむしろ低くなり、大量飲酒では出血性脳卒中と同様に高くなるというJカーブ現象がみられるとの報告が多い^{2,57～59)}。前述の久山町研究でも、高血圧者では、脳梗塞の発症率は日本酒に換算して1日1.5合

表7 「脳卒中治療ガイドライン2004」における飲酒の管理¹⁾

3. 脳卒中一般の発症予防 /3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理
(6) 飲酒

推奨

脳卒中の予防には大量の飲酒を避けるべきである(グレードB)

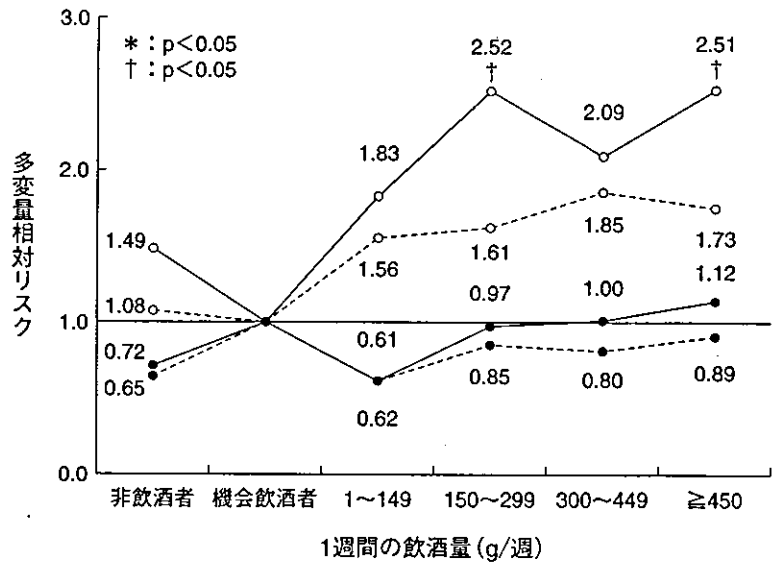


図9 飲酒量と脳卒中の相対リスク(厚生労働省多目的コホート研究)。飲酒量による出血性脳卒中と虚血性脳卒中の多変量相対リスク。白丸は出血性脳卒中, 黒丸は虚血性脳卒中を示す。直線は基準となる飲酒量を示す。破線は最近の飲酒量を用いたモデルを示す。

(文献61より引用)

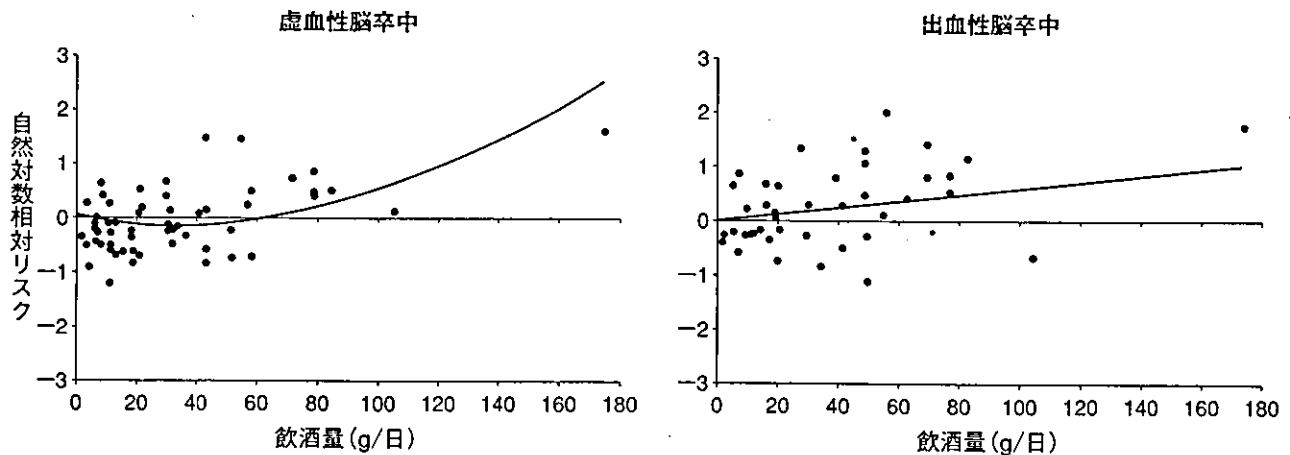


図10 飲酒量と脳卒中の相関についてのメタアナリシス。大部分の研究では, さまざまな飲酒量に対して1つ以上の相対リスクの評価を行っている。(文献62より引用)

未満の飲酒は飲酒しない場合より低い傾向があるが, 1.5合以上の飲酒は1.5合未満の飲酒より有意に高いことが示されている⁶⁰⁾。また, 前述した厚生労働省の多目的コホート研究(JPHC Study)においても, 40~59歳の男性では虚血性脳卒中の多変量相対リスクは1週間に1~149グラム(エタノール換算, たとえば1合の日本酒は23g)の少量飲酒者で機会飲酒者に比べて有意に低く, 脳梗塞の病型別検討ではラクナ梗塞で有意に低いという成績が報告されている(図9)⁶¹⁾。

前述したメタアナリシスによれば, 飲酒量と全脳卒中の相対リスクの間には非直線的な相関があり, 非飲酒者と比べて, 12g/日未満の飲酒は全脳卒中の有意な相対リスク低下に関連していた⁶⁾が, 60g/日以上飲酒は全脳卒中の有意なリスク増加に関連し, 飲酒と虚血性脳卒中の相対リスクの間の相関はJ型であり, 12g/日未満および12~24g/日の飲酒でリスクがもっとも低く, 60g/日以上飲酒でリスクがもっとも高かった(表8)⁶²⁾。

アルコールの種類と脳卒中の関係を検討した研究は

表8 飲酒量と脳卒中の相対リスクに関するメタアナリシス

研究 件数	飲酒量(g/日)				p 値	
	< 12	12 ~ 24	24 ~ 60	> 60	直線相関 検定*	非直線 相関検定
合計	35	0.83(0.75-0.91)	0.91(0.78-1.06)	1.10(0.97-1.24)	1.64(1.39-1.93)	.002
〈脳卒中の病型〉						
虚血性	15	0.80(0.67-0.96)	0.72(0.57-0.91)	0.96(0.79-1.18)	1.69(1.34-2.15)	.004
出血性	12	0.79(0.60-1.05)	0.98(0.77-1.25)	1.19(0.80-1.79)	2.18(1.48-3.20)	.17
〈性〉						
男性	27	0.89(0.79-1.01)	0.94(0.84-1.05)	1.08(0.96-1.21)	1.76(1.57-1.98)	< .001
女性	16	0.66(0.61-0.71)	0.79(0.56-1.11)	0.80(0.49-1.30)	4.29(1.30-14.14)	< .001
〈研究デザイン〉						
コホート	19	0.82(0.73-0.92)	0.94(0.84-1.05)	1.06(0.90-1.23)	1.63(1.49-1.79)	.02
ケースコントロール	16	0.80(0.67-0.97)	0.65(0.44-0.96)	1.12(0.92-1.37)	1.98(1.35-2.92)	.03

*：非直線的な相関が統計学的に有意ではなかった場合のみ直線的な相関を検定している。(文献62より引用)

少ない。Framingham Study⁶³⁾ではワインのみで虚血性脳卒中のリスク低減効果が認められ、ビールとスピリッツ(強い酒)では認められなかったと報告している。Copenhagen City Heart Study⁶⁴⁾では、心・脳血管障害による死亡は3~5杯のワインにより56%減少し、同量のビールにより28%減少したが、スピリッツによつては減少しなかったという。また、同研究のその後の報告ではワインのみが脳卒中の減少に関連していたという⁶⁵⁾。ケースコントロール研究でも、若年女性では虚血性脳卒中のオッズはワインでのみ低く、ビールやスピリッツでは有意な効果がなかったと報告している⁶⁶⁾。

このように、アルコールの種類別に脳卒中に及ぼす効果を検討した研究では、ワインで脳卒中予防効果が大きく、スピリッツでは予防効果が乏しい傾向がうかがわれる。しかし、多くの飲酒者は複数のアルコールを飲用しており、飲酒習慣のアンケート調査に基づいてアルコールの種類別に脳卒中予防効果を正確に分析するのは難しいように思われる。もし、ワインに脳卒中予防効果が大きいとすれば、アルコール以外の作用が関与していると考えられ、ワインに含まれるポリフェノールやタンニンなどの成分による抗動脈硬化作用や抗血栓作用が関与している可能性が考えられる²⁾。

飲酒の脳梗塞予防効果には多くの要因が関与していると考えられる。飲酒は脂質代謝に影響を及ぼし、抗動脈硬化作用のある高比重リポ蛋白コレステロール(HDL)を増加させる効果のあることが知られている⁶⁷⁾。特に、赤ワインはHDL増加作用のあることがよく知られている。また、アルコールは血小板凝集能を抑制し、凝固因子にも影響することが血栓止血学分野では以前からよく知られていた。この血小板凝集

の抑制には、血管内皮細胞からのプロスタサイクリン(PGI₂)の産生増加も関与しており、PGI₂は血管弛緩作用のあることも脳梗塞発症には予防的に作用するであろう⁶⁸⁾。また、少量の飲酒は血小板フィブリノーゲン低下作用もあることが知られている⁶⁹⁾。さらに、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)や一酸化窒素(NO)の産生も飲酒に影響されることが報告されている⁶⁹⁾。われわれは、フィンランドのOulu大学神経内科のHillbom教授らと、ずり応力惹起血小板凝集(SIPA)と凝血学的因子に及ぼす飲酒の影響を検討したところ、SIPAは食事の有無にかかわらず赤ワイン(エタノール60g)摂取後有意に低下した(図11)⁷⁰⁾。

一方、大量飲酒による虚血性脳卒中のリスク増加には血管攣縮、不整脈の誘発、心筋障害、線溶の抑制などの関与が指摘されている⁵⁸⁾。急性大量飲酒(binge drinking)の脳梗塞誘発効果には、心房細動発作の誘発⁷¹⁾や、急激な血流の増加による塞栓子の遊離⁷²⁾が要因として挙げられている。われわれは、前述したHillbom教授らとの共同研究において、中等量のワイン摂取によりplasminogen activator inhibitor 1(PAI-1)活性が有意に上昇することを報告した⁷⁰⁾。急性大量飲酒では、PAI-1活性が急峻に上昇することにより線溶が抑制されることが、脳梗塞の発症の引き金になることも危惧される。

これに対して、大量飲酒による出血性脳卒中のリスク増加に関しては、血液凝固の低下、血圧の上昇、直接的な血管損傷などが関与している可能性が示唆されている⁷³⁾。大量のアルコールは穿通枝動脈の脆弱化をもたらし、高血圧を介してさらにフィブリノイド壊死や微小動脈瘤の形成を助長すると考えられる⁷⁴⁾。また、飲酒による血圧上昇には、東洋人の飲酒による

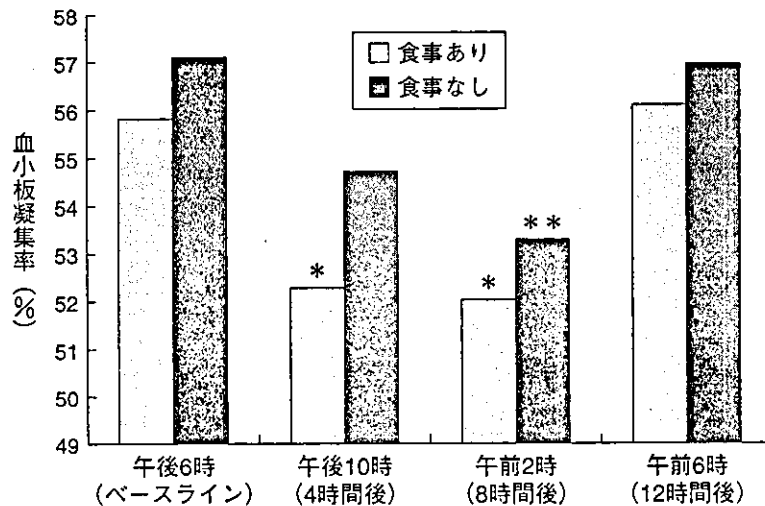


図 11 ざり応力惹起血小板凝集に及ぼす赤ワイン(エタノール 60 g)の効果
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (文献 70 より改変引用)

顔面紅潮に関与しているアルデヒド脱水素酵素の遺伝子多型が関係することを示唆する研究もみられる⁷⁵⁾。

American Heart Association (AHA) の Stroke Council による, 脳卒中・一過性脳虚血発作患者における虚血性脳卒中予防のガイドライン⁷⁶⁾では, 飲酒は中等量まで(2杯以下, 一杯 = 12 g)が目標として掲げられており, 過量飲酒を中止するよう患者や家族を励ますか, 公式な禁酒プログラムを配布することを推奨している。心血管疾患と脳卒中の一次予防のための AHA のガイドライン 2002 年版⁷⁷⁾では, 飲酒は男性では 2 杯以下, 女性では 1 杯以下に制限することが推奨されている。European Union Stroke Initiative のガイドライン⁷⁸⁾では, 大量飲酒は止めるよう説得すべきであり, 少量～中等量は脳卒中予防効果があるであろうとの推奨がなされている。

これらのガイドラインで共通しているのは, 大量飲酒は出血性脳卒中のみならず虚血性脳卒中のリスクも増加させ, 脳卒中全体のリスクを増加させることから止めるよう生活指導することが強く推奨されていることである。

文 献

- 1) 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. 日本脳卒中学会/日本脳神経外科学会(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, 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信編, 協和企画, 東京, 2004
- 2) 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
- 3) MacMahon H, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-774, 1990
- 4) 藤島正敏: 日本人の脳血管障害. 日内会誌 85: 1407-1418, 1996
- 5) Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH: Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335: 827-838, 1990
- 6) Staessen JA, Ji-Guang Wang, Thijs L: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358: 1305-1315, 2001
- 7) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362: 1527-1535, 2003
- 8) MacMahon S, Neal B, Chapman N, Cutler J, Fagard R, Whelton P, Yusuf S, Agodoa L, Baigent C, Black H, Boissei P, Brenner B, Brown M, Bulpitt C, Byington R, Chalmers J, Collins R, Dahlof B, Davis B, Estacio R, Fox K, Hansson L, Holman R, Hunsicker L, Kostis J, Kuramoto K, Kusek J, Lees R, Lewis E, Lindholm LH, Liu L, Lubsen J, Malacco E, Mancia G, Martin I, Pepine C, Pfeffer M, Pitt B, Poole-Wilson P, Remuzzi G, Rodgers A, Ruggenti P, Schrier R, Sever P, Sleight P, Staessen J, Teo K, Turner R, Wing L, Zanchetti A: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 355: 1955-1964, 2000
- 9) Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines

- for the management of hypertension. *J Hypertens* 17 : 151-183, 1999
- 10) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン 2000 年版, 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編, 日本高血圧学会, 東京, 2000
 - 11) Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D : Differential control of systolic and diastolic blood pressure : factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 36 : 594-599, 2000
 - 12) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A for the VALUE trial group : Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial. *Lancet* 363 : 2022-2031, 2004
 - 13) Kannel WB, McGee DL : Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 241 : 2035-2038, 1979
 - 14) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K : Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 257 : 949-952, 1987
 - 15) Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC : Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 41 : 202-208, 1992
 - 16) 大村隆夫, 上田一雄, 清原 裕 : 一般住民の 22 年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連. 久山町研究. *糖尿病* 36 : 17-24, 1993
 - 17) 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究班 (主任研究者 : 山口武典) : 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 健康科学総合研究事業研究報告書, 2001
 - 18) 小林祥泰編 : 脳卒中データバンク. 中山書店, 東京, 2003
 - 19) Millikan C, Futrell N : The fallacy of the lacune hypothesis. *Stroke* 23 : 1251-1257, 1990
 - 20) Mohr JP : Lacunes. *Stroke : Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. 3rd edition (ed Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM), Churchill Livingstone, New York, 1998, pp 913-928
 - 21) Caplan LR : Intracranial branch atheromatous disease : A neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 39 : 1246-1250, 1989
 - 22) Tei H, Uchiyama S, Maruyama S : Capsular infarcts : location, size and etiology of pure motor hemiparesis, sensorimotor stroke and ataxic hemiparesis. *Acta Neurol Scand* 88 : 269-273, 1993
 - 23) 内山真一郎, 堤 由紀子 : 脳血管障害における超音波. *脳神経* 50 : 1059-1070, 1998
 - 24) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *Br Med J* 317 : 703-713, 1998
 - 25) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Rocella EJ and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee : The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 289 : 2560-2572, 2003
 - 26) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD : Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,997 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 320 : 904-910, 1989
 - 27) Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group : Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 352 : 1801-1807, 1998
 - 28) 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
 - 29) Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ : Stroke, statins, and cholesterol : a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 28 : 946-950, 1997
 - 30) Crouse JR III, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD : Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 157 : 1305-1310, 1997
 - 31) 内山真一郎 : 脳卒中の二次予防. 後藤文男, 編 : *Annual Review 神経*, p115-127, 中外医学社, 東京, 2000
 - 32) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH : Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke : a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 128 : 89-95, 1998
 - 33) Vaughan CJ, Delanty N : Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 30 : 1969-1973, 1999
 - 34) Corvol J-C, Bouzamonto A, Sirol Metal : Differential effects of lipid lowering therapy on stroke prevention. *Arch Intern Med* 163 : 669-676, 2003
 - 35) Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB : Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke* 22 : 983-988, 1991
 - 36) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TF : The natural history of atrial fibrillation : incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 98 : 476-484, 1995
 - 37) Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A on behalf of the college of French cardiologists : Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. *Circulation* 99 : 3028-3035, 1999
 - 38) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijs HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. A

- report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practical Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practical Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 104 : 2118-2150, 2001
- 39) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA : Anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131 : 492-501, 1999
- 40) 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
- 41) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1166-1167, 2001
- 42) 日本循環器学会学術委員会 : 本邦における心房細動患者の脳梗塞と抗血栓療法の実態についての調査研究. *Jpn Circulation J* 64 (Suppl III) : 993-1005, 2000
- 43) Abott RD, Reed DM, Yano K : Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 315 : 717-720, 1986
- 44) Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ : Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 259 : 1025-1029, 1988
- 45) Shinton R, Beevers G : Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 298 : 789-794, 1989
- 46) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M : Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 274 : 155-160, 1995
- 47) Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S for Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Group : Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women. The JPHC Study Cohort I. *Stroke* 35 : 1248-1253, 2004
- 48) Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengsten K, Larsson B, Welin L, Tibblin G : Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311 : 501-505, 1984
- 49) Renaud S, Blache D, Dumont E, Thevenon C, Wissendanger T : Platelet function after cigarette smoking in relation to nicotine and carbon monoxide. *Clin Pharmacol Ther* 36 : 389-395, 1984
- 50) Smith JR, Landau SA : Smoker's polycythemia. *N Engl J Med* 298 : 6-10, 1978
- 51) Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KAA, Boon NA, Webb DJ : Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking, a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 99 : 1411-1415, 1999
- 52) Rogers RL, Meyer JS, Shaw TG, Mortel KP : Abstinence from cigarette smoking improves cerebral perfusion among elderly chronic smokers. *JAMA* 235 : 2970-2974, 1985
- 53) Ginsberg HN : Nonpharmacologic management of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 86 : 41 L-45 L, 2000
- 54) Nagy J, Demaster E, Wittmann I, Shultz P, Raji L : Induction of endothelial injury by cigarette smoking. *Endothelium* 5 : 251-263, 1997
- 55) Weitz JL, Crowley KA, Landman SL, Lipman BI, Yu J : Increased neutrophil elastase activity cigarette smokers. *Ann Intern Med* 107 : 680-682, 1987
- 56) Handa H, Hashimoto N, Nagata I, Hazama F : Saccular cerebral aneurysm in rats : a newly developed animal model of the disease. *Stroke* 14 : 847-866, 1983
- 57) Hillbom M, Juvela S, Numminen H : Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk* 6 : 223-228, 1999
- 58) Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L : Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal stroke : a systematic review. *Addiction* 96 : 1743-1756, 2001
- 59) Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD : Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology* 21 : 115-122, 2002
- 60) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M : The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 26 : 368-372, 1995
- 61) Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S : Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men : The JPHC Study Cohort I. *Stroke* 35 : 1124-1129, 2004
- 62) Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL : Alcohol consumption and risk of stroke. A meta-analysis. *JAMA* 289 : 579-588, 2003
- 63) Djousse L, Ellison C, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA : Alcohol consumption and risk of ischemic stroke. The Framingham Study. *Stroke* 33 : 907-912, 2002
- 64) Trelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G : Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke : the Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 29 : 2467-2472, 1998
- 65) Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G : Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ* 310 : 1165-1169, 1995
- 66) Malarcher AM, Giles WH, Croft JB, Wozniak MA, Wityk RJ, Stolley PD, Stern BJ, Sloan MA, Sherwin R, Price TR, Macko RF, Jhonson CJ, Earley CJ, Buchholz DW, Kittner SJ : Alcohol intake, type of beverage, and risk of cerebral infarction in young women. *Stroke* 32 : 77-83, 2001
- 67) Renaud S, Lorgeril M : Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 339 : 1523-1526, 1992
- 68) Gorelick PB : The status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke* 20 : 1607-1610, 1989

- 69) Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glynn RJ, Hennekens CH : Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA* 272 : 929-933, 1994
- 70) Numminen H, Kobayashi M, Uchiyama S, Iwata M, Ikeda Y, Riutta A, Syrjala M, Kekomaki R, Hillbom M : Effects of alcohol and the evening meal on shear-induced platelet aggregation and urinary excretion of prostanoids. *Alcohol & Alcoholism* 35 : 594-600, 2000
- 71) Lip GY, Beevers DG, Singh SP, Watoson RDS : ABC of atrial fibrillation. Aetiology, pathophysiology, and clinical features. *BMJ* 311 : 1425-1428, 1995
- 72) Hillbom M, Numminen H, Juvela S : Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 30 : 2307-2312, 1999
- 73) Jackson VA, Sesso HD, Burning JE, Gaziano M : Alcohol consumption and mortality in men with preexisting cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 163 : 1189-1193, 2003
- 74) MacMahon S : Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension* 9 : 111-121, 1987
- 75) Itoh T, Matsumoto M, Nakamura M, Okada A, Shirahashi N, Hougaku H, Hashimoto H, Sakaguchi M, Handa N, Takeshita T, Morimoto K, Hori M : Effects of daily alcohol intake on the blood pressure differ depending on an individual's sensitivity to alcohol : oriental flushing as a sign to stop drinking for health reasons. *J Hypertens* 15 : 1211-1217, 1997
- 76) Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, Goldstein LB, Gorelick PB, Kelly-Hayes M, Sacco RL, Whisnant JP : 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
- 77) Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franlin BA, Goldstein LB, Greenlan P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF, Smith SC, Stone NJ, Taubert KA : AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke : 2002 update. *Circulation* 106 : 388-391, 2002
- 78) Leys D, Kwiecinski H, Bogouslavsky J, Bath P, Brainin M, Diener HC, Kaste M, Sivenius J, Hennerici MG, Hacke W for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee : Prevention. *Cerebrovasc Dis* 17 (suppl 2) : 15-29, 2004

Antithrombotic Therapy for Acute Ischemic Stroke

脳梗塞急性期の抗血栓療法

- 内山真一郎
- UCHIYAMA Sinichiro
- 東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科

脳梗塞急性期の血栓溶解療法、抗凝固療法、抗血小板療法について日米両国のガイドラインを比較し、一致点と相違点を取り上げ、それらの意味するところを私見を交えて考察した。組織プラスミノゲンアクチベーターは米国では承認されているが、日本では承認されておらず、アルガトロバンとオザグレレルは日本では承認されているが、米国では承認されていないなど薬剤の相違も少なくなく、根拠となったエビデンスレベルも異なる。ヘパリン系薬剤の予後改善効果はエビデンスがないが、特定の病型における適応は今後の課題である。

はじめに

2004年初頭にわが国ではじめての脳卒中治療ガイドラインが発表された¹⁾。このガイドラインは冒頭にも述べられているように、日本人による日本人のための日本人のエビデンスを重視した内容になっており、必然的に海外で発表されているガイドラインとは異なった記載がかなりみられる。筆者も当ガイドライン作成委員の一人として関与しているが、本稿では脳梗塞急性期における血栓溶解療法、抗凝固療法、抗血小板療法の推奨内容を昨年発表されたAmerican Stroke Association (ASA) の推奨内容と対比させて相違点をピックアップし、それら

の意味するところについて私見を交えて考えてみたい。

1. 経静脈的血栓溶解療法

脳卒中治療ガイドライン2004では、脳梗塞急性期の血栓溶解療法を静脈内投与と経動脈的投与に分けて記載しているが、血栓溶解薬の静脈内投与に関しては、まず現時点で最も有効性に関するエビデンスがある組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) について保険適応外であることをこことわったうえで、医師と施設を限定して適応基準を厳格化した条件のもとに、最も強いグレードAのレベルで推奨している (表①)¹⁾。遺伝子組換えt-PA (rt-PA) の適応基準に関しては、1994年に発表されたAmerican Heart Association (AHA) のガイドライン²⁾を註として記載している。

これに対して、ASAが昨年、機関誌「Stroke」に発表したガイドライン³⁾では、表②に示したように、発症後3時間以内の脳梗塞症例にはt-PAの使用を強く推奨しているが、NIHSS22点以上の重症例には治療効果が

KEY WORDS

脳梗塞急性期
血栓溶解療法
抗凝固療法
抗血小板療法
ガイドライン

表① 日本における脳梗塞急性期の血栓溶解療法（静脈内投与）のガイドライン
（脳卒中治療ガイドライン2004¹⁾より引用）

1. 組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA、保険適応外）の静脈内投与は、経験を積んだ専門医師が適切な設備を有する施設で、適応基準（脳梗塞発症3時間以内、CTで早期虚血所見がないかまたは軽微、など）を十分に満たす場合については、脳梗塞急性期の治療法として有効性が期待される（グレードA）。ただし、上記の条件を満たさない場合、予後を悪化させる可能性があるため、その使用は専門的施設で行なわれるべきである。
2. 低用量（60,000単位/日）ウロキナーゼの点滴静脈内投与は、急性期（5日以内）の脳血栓症患者に治療法として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）。
3. ストレプトキナーゼ（保険適応外）の静脈内投与は、脳梗塞の急性期に行わないよう勧められる（グレードD）。

表② 米国における脳梗塞急性期の経静脈的血栓溶解療法のガイドライン
（American Stroke Association, 2003³⁾より引用）

1. 虚血性脳卒中発症後3時間以内の注意深く選択した患者にはrt-PAの経静脈投与が強く推奨される（グレードA）。
2. 重症（NIHSS>22）の脳卒中患者はrt-PAで治療しようがしまいが予後はきわめて不良であり、出血のリスクが大きいことも考慮すべきである。
3. 担当医は治療開始前に血圧の安定化を確認すべきである。
承諾書をもらう必要はないが、他の治療と同様に患者と家族には危険性と有効性を説明すべきである。
4. 現在までのところ、rt-PAほどの安全性と有効性が確立されている他の血栓溶解薬はなく、ストレプトキナーゼとアネクロッドの使用を支持するデータはない（グレードA）。

期待できないと述べており、家族には有効性のみならず危険性についても説明しておくことを推奨し、t-PA以外の血栓溶解薬は推奨できないとしている。

日米のガイドラインで共通して推奨できないとされているストレプトキナーゼ（SK）については、ASAはエビデンスがないという表現にとどまっているのに対して、日本のガイドラインではおこなわないよう奨められるという強い否定的表現になっているが、そもそもSKは日本では用いられていない。また、ASAのガイドラインではアネクロッドのエビデンスがないとしているが、そもそもこの薬剤はフィブリノーゲン低下薬であり、薬理学的には血栓溶解薬ではなく、むしろ抗凝固薬に分類されるべきである。

ウロキナーゼ（UK）の持続点滴静注療法に関しては、日本のガイドラインでは保険適応が承認されているにもかかわらず、十分なエビデンスがないと述べられており、ASAのガイドラインにいたっては、このような投与量と投与方法によるUKの治療が海外でおこなわれていないためガイドラインで議論する対象にもされていない。しかし、本来ならば有効か無効かの決着をつけるには国際的

な評価基準を用いた判定法により長期（たとえば3ヵ月後）のアウトカムに及ぼす効果を十分な症例数での無作為比較試験（RCT）により再度検討すべきであろう。

2. 経動脈的血栓溶解療法

脳卒中治療ガイドラインの推奨内容を表①に示す¹⁾。本来ならば血栓溶解薬の薬剤名を明記すべきであるが、どの項目にもそのような記載はみられない。日本で保険適応が認められている血栓溶解薬はUKのみであるが、UKという名前が見当たらないばかりか、保険適応の有無も記載がない。実際には、血栓溶解薬の経動脈投与はわが国では保険適応が承認されていない。わが国ではこの点がこれまであいまいなままUKの経動脈投与がおこなわれてきた。

一方、ASAのガイドラインでは、pro-UKの経動脈投与は米国食品医薬品局（FDA）が認可していないことを明記している（表②³⁾。Pro-UKの動注療法を承認するにはPROACTII⁴⁾以外にもう1件のRCTで有効性を証明する必要がある、メタアナリシスでも有効性を示す必要があるというのがFDAの見解である。また、本ガ

イドラインではrt-PA静注療法の適応がある場合にはおこなってはならないとしている。これは、発症後3時間以内の脳梗塞患者においてpro-UKとrt-PAの有効性と安全性を比較したRCTがなく、pro-UKの動注療法がrt-PAの静注療法より有効であるとのエビデンスがないからである。無作為化していない比較試験や後ろ向きの比較試験はあるが、これらはエビデンスとなりえない。米国ではFDAがrt-PA静注療法を承認しているので、このような見解は至極当然である。わが国でもrt-PA静注療法が適応承認された場合には、UK動注療法は発症後3～6時間の脳梗塞に適応を限定すべきである。なぜなら、UKまたは他の血栓溶解薬の動注療法がrt-PA静注療法より明らかに有効でないかぎり、血管造影とカテーテルのリスクと経費を勘案した場合、動注療法は静注療法より優先順位が下になると考えられるからである。

脳卒中治療ガイドラインでは十分なエビデンスがないにもかかわらず、SPECTなどで残存血流量が35%未満の症例には経動脈的血栓溶解療法が推奨できないとしている¹⁾が、ASAのガイドラインではこのような記載はない³⁾。最近、AHAは脳虚血における灌流画像のガイドライン⁵⁾を発表したが、灌流画像が急性脳虚血に対する治療の危険性と有効性の判定に有用であるかどうかについてはコントロールされたアウトカム研究が必要であるとし、灌流画像検査をおこなうことによる治療開始の

遅れと費用に見合うデータがあるであろうかと疑問を投げかけている。筆者もこれらの点についてはまったく同感である。

◆ 3. 抗凝固療法

脳卒中治療ガイドラインでは発症後48時間以内の脳梗塞にはヘパリン静注療法を考慮してもよいが、十分な科学的根拠はなく、低分子ヘパリンやヘパリノイドについても同様であるとしている(表⑥)¹⁾。これは、これまでに海外を中心におこなわれた未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドの静注または皮下注投与のRCTやそれらのメタアナリシスで長期のアウトカムを有意に改善したというエビデンスがないことにもとづいている⁶⁾。

ASAのガイドラインでは、これらのヘパリン系薬剤が長期のアウトカムを有意に改善しなかったというメタアナリシスのエビデンスを根拠として、長期のアウトカム改善効果を目的とした抗凝固療法はグレードAのレベルで推奨できないと、わが国の脳卒中治療ガイドラインより強い否定的な表現になっている(表⑥)³⁾。すなわち、脳卒中治療ガイドラインの推奨レベルではグレードD(おこなわないよう勧められる)に相当する表現といえる。

これは、「有効ではない」というエビデンスに対する解釈や評価の相違を反映しているように思われる。脳卒

表⑥ 日本における血栓溶解療法(経動脈的投与)のガイドライン
(脳卒中治療ガイドライン2004¹⁾より引用)

1. 神経脱落症候を有する中大脳動脈塞栓性閉塞においては、来院時の症状が軽症か中等症で、CT上梗塞巣を認めず、発症から6時間以内に治療開始が可能な症例に対しては経動脈的な選択的局所血栓溶解療法が推奨される(グレードB)。
2. しかし、上記の条件下であっても総頸動脈あるいは内頸動脈などからの血栓溶解薬の動注は推奨されない(グレードC2)。また、シングルフォトンエミッションCT(SPECT)などで残存血流量が35%未満の症例においては、経動脈的血栓溶解薬の投与は推奨されない(グレードD)。

表⑦ 米国における頸動脈的血栓溶解療法のガイドライン
(American Stroke Association, 2003³⁾より引用)

1. 経動脈的血栓溶解療法は中大脳動脈の大血管閉塞による6時間以内の脳梗塞患者に限定した治療法である(grade B)。
2. 経動脈的血栓溶解療法はFDAが認めておらず、rt-pro UKは臨床的に用いることはできないので、rt-PAを症例報告で支持されるようなコンセンサスに基づいて外挿する。
3. 治療は脳血管造影と脳血管内治療に熟達した脳卒中センターで行う必要がある。
4. 重要なこととして、経静脈的なrt-PAの適応がある患者に経動脈的な血栓溶解療法を行うべきではない。

表⑤ 日本における抗凝固療法のガイドライン
(脳卒中治療ガイドライン2004¹⁾より引用)

1. 発症48時間以内の脳梗塞ではヘパリンを使用する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)。
2. 脳梗塞急性期に低分子ヘパリン(保険適応外)、ヘパリノイド(保険適応外)は使用する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)。
3. 発症48時間以内で病変最大径が1.5cmを越すような脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)には、選択的トロンピン阻害薬のアルガトロバンが推奨される(グレードB)。

表⑥ 米国における抗凝固療法のガイドライン
(American Stroke Association, 2003³⁾より引用)

1. 急性虚血性脳卒中患者に神経学的転帰の改善や早期の再発予防を目的とした緊急の抗凝固療法は推奨できない(grade A)。
2. 特定のサブグループ(アテローム血栓性脳梗塞、塞栓症再発の高リスク患者など)に早期抗凝固療法が有効であるか否かはさらに研究が必要である。
3. 早期抗凝固療法は中等症から重症の患者には重篤な頭蓋内出血の危険性が高いので推奨できない(grade A)。
4. rt-PAの静脈内投与後24時間以内に抗凝固療法を開始すべきではない(grade A)。
経静脈的な抗凝固薬は画像検査で頭蓋内出血が否定されるまでは処方すべきではない。
5. 抗凝固のレベルは厳密にモニターすべきであり、治療域をはずれた場合は用量を調節すべきである。

中治療ガイドラインでは「有害である」というエビデンスのあるもののみをグレードDとしており、「有効ではない」というエビデンスはグレードCの推奨レベルに相当するという解釈であり、しかも「おこなうことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない(グレードC1)」という評価は、一部の症例には有効性が期待できるかもしれないという肯定的なニュアンスを含んでいる。

ASAのガイドラインでも、その点は含みを残しており、「特定のサブグループ(アテローム血栓性脳梗塞、塞栓症再発の高リスク患者など)に早期抗凝固療法が有効であるか否かはさらに研究が必要である。」と述べている(表⑥)³⁾。脳梗塞急性期の抗凝固療法については海外でも意見が一致しておらず、論争がつづいている⁷⁾。アテローム血栓性脳梗塞、塞栓症再発の高リスク患者の他にも、進行性脳卒中、脳底動脈血栓症などの椎骨脳底動脈系脳梗塞、抗リン脂質抗体症候群に伴った脳梗塞、動脈解離による脳梗塞、大動脈弓粥腫由来の脳梗塞などのサブグループは、エビデンスがないものの抗凝固療法の適応となる病態と考えられてきた⁸⁾ことから、今後これらのサブグループにおける抗凝固療法の大規模なRCTによる検討が望まれる。

さらに、ASAのガイドラインでは中等症から重症の脳

梗塞には抗凝固療法が推奨できないことや、抗凝固療法は活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)で厳密にコントロールすることを推奨している。これらの記載は脳卒中治療ガイドラインにはみられない。

発症後48時間以内の脳梗塞に対するヘパリンの有効性と安全性を検討したInternational Stroke Trial (IST)⁹⁾によれば、Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) 分類によるtotal anterior circulation infarction(全前循環梗塞)、すなわち大脳半球性大梗塞ではヘパリン療法をおこなうと6ヵ月後のアウトカム不良例がかえって増加してしまう傾向が認められた。これは、このような梗塞例は塞栓症が多いため出血性梗塞を生じた場合、ヘパリン療法により血腫を増大させてしまうためと考えられ、このような事態を避けるためASAのガイドラインでは、中等症から重症の脳梗塞には抗凝固療法が推奨できないことが明記されたように思われる。

ISTではAPTTの測定試薬や測定法が各国間で統一されていないことを理由にヘパリン療法はAPTTによる調節なしに固定した用量が用いられた。ISTの結果が発表された当初から、このことがヘパリンの有効性と安全性の成績に影響を及ぼした可能性が指摘されていた。一方、米国ではヘパリン療法をおこなうからにはAPTTによる

titrationをおこなって有効で安全な治療域に用量を調節すべきであるという考えが根強いことがASAのガイドラインにも反映されているように思われる⁶⁾。

脳卒中治療ガイドラインでは発症後48時間以内の脳梗塞にアルガトロバンが推奨されている。しかし、アルガトロバンのエビデンスは日本でおこなわれた1件のRCT¹⁰⁾しかないため、ASAのガイドラインでは当然推奨されていない。また、脳卒中治療ガイドラインでも、この事実を考慮して推奨レベルをグレードBに下げている。アルガトロバンはトロンピンを分子標的とする薬剤であり、間接的な抗トロンピン薬であるヘパリンよりも安全性が高いと考えられるが、これをエビデンスとして証明するには今後ヘパリンとの安全性を比較するRCTが必要であろう。

米国でも最近、発症後12時間以内の脳梗塞患者を対象としてアルガトロバンの安全性と有効性を検討するパイロットスタディがおこなわれ、その結果が昨年AHA主催の国際脳卒中会議で発表された。このRCTでは2用量のアルガトロバンをプラセボと比較したが、アルガトロバンの投与方法がわが国と異なっており、bolusの静注に引きつづいて5日間の持続点滴静注をおこない、しかも投与量はAPTTで調節するという方法がおこなわれたが、3群間で症候性頭蓋内出血の頻度は有意差がなく、3ヵ月後のアウトカムにも有意差がなかったという結果であった。しかし、症例数が少ないので、このRCTだけで結論を下すことはできない。いずれにせよ、このようなアルガトロバンの投与方法はわが国でおこなわれている方法よりも薬理的には合理的なように思われる。今後、規模を拡大して第3相試験に進むかどうかは検討中とのことである。

4. 抗血小板療法

脳卒中治療ガイドラインでは、発症後5日以内の脳血栓症にオザグレルを推奨している(表⑦)¹⁾が、エビデンスとしてはアルガトロバンと同様にわが国でおこなわれた1件のRCT¹¹⁾しかない。当然ながらASAのガイドラインではオザグレルは推奨されていない(表⑥)³⁾。また、アルガトロバンと同じく、この点を考慮して脳卒中治療ガイドラインでも推奨のレベルをグレードBに下げている(表⑦)¹⁾。

脳梗塞急性期治療の有効性については、海外では

FDAをはじめとして長期(たとえば3ヵ月後)のアウトカム評価がコンセンサスとなっているが、オザグレルの第3相試験では1ヵ月までしか追跡しておらず、長期のアウトカムに及ぼす効果は不明である。また、Cochrane Stroke Groupでは治療期間中の早期再発と症候性頭蓋内出血を共通の指標としてメタアナリシスの解析項目としているが、オザグレルの第3相試験では症例数が少ないせいか、いずれのイベントもオザグレル投与群にもプラセボ投与群にも発生していなかったため解析ができなかった¹²⁾。

脳卒中治療ガイドラインとASAのガイドラインで共通して推奨しているのは発症後48時間以内の脳梗塞に対する160~300mgのアスピリンであり、推奨レベルも最も強いグレードAで一致している。その根拠となったのは発症後48時間以内の脳梗塞2万例を対象としたIST⁹⁾とChinese Acute Stroke Trial (CAST)¹³⁾というきわめて大規模な2件のRCTである。アスピリンの投与量については、ISTで300mg、CASTで160mgが用いられていたため、160~300mgが推奨されることとなった。

このアスピリンの用量は長期の血管イベント予防のために推奨されている75~150mgよりも多いが、これは急性血栓症には急性冠症候群のように、ただちにトロンボキサンA₂の合成を阻害するためにloading doseのアスピリンを投与すべきであるという薬理的根拠にも合致している。ガイドラインには示されていないが、欧米では第一日目に、このようなloading doseを投与したら、第2日目からは75~150mgの低用量に切り替えてしまう方法が一般的なようである。

しかしながら、アスピリンは長期のアウトカムを改善する効果があるといっても、英語でmodestと表現されているように、ごくわずかな効果しか期待できない。これに対して、オザグレルはアスピリンジレンマを解消するために開発されたトロンボキサンA₂合成酵素阻害薬であり、薬理的にはアスピリンより一歩進んだ薬剤である。しかしながら、アスピリンとの比較試験がおこなわれていないため、アスピリンとの優劣は不明である。今後、アスピリンとの優劣やアスピリンとの併用効果を検討するRCTが望まれる。

表⑦ 日本における抗血小板療法のガイドライン
(脳卒中治療ガイドライン2004¹⁾より引用)

1. オザグレネルナトリウム160mg/日の点滴投与は、急性期(発症5日以内)の脳血栓症(心原性脳塞栓症を除く脳梗塞)患者の治療法として推奨される(グレードB)。
2. アスピリン160~300mg/日の経口投与は、発症早期(48時間以内)の脳梗塞患者の治療法として推奨される(グレードA)。

表⑧ 米国における抗血小板療法のガイドライン
(American Stroke Association, 2003³⁾より引用)

1. 発症後24~48時間以内の大多数の患者にはアスピリンを投与すべきである(grade A)。
2. 血栓溶解薬使用後24時間以内に後療法としてアスピリンを投与することは推奨できない(grade A)。
3. アスピリンは他の急性期治療、特にrt-PAの経静脈投与の代用療法として用いるべきではない(Grade A)。
4. 他の血小板凝集抑制薬の急性期投与は推奨できない(Grade C)。

参考文献

- 1) 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, 日本脳卒中学会・日本脳神経外科学会(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, 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信編, 協和企画, 東京, 2004
- 2) Adams HP Jr *et al* : Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke : a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 90 : 1588-1601, 1994
- 3) Adams HP Jr *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
- 4) Furlan AJ *et al* : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study : A randomized controlled trial. *JAMA* 282 : 2003-2011, 1999
- 5) Latchaw RE *et al* : Guidelies and recommendation for perfusion imaing in cerebral ischemia. A scientific statement for healthcare professionals by the Writing Group on Perfision Imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke* 34 : 1084-1104, 2003
- 6) Coull BM *et al* : Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a Devison of the American Heart Association). *Stroke* 33 : 1934-1942, 2002
- 7) Donnan GA *et al* : Controversies in Stroke. *Stroke* 34 : 230-231, 2003
- 8) 内山真一郎：虚血性脳血管障害の抗凝固療法. 神経疾患—State of Arts. 医学のあゆみ(別冊), 中村重信編, 医歯薬出版, 東京, 1999, pp. 354-357
- 9) International Stroke Trial Collaborative Group : The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349 : 1569-1581, 1997
- 10) 田崎義昭ほか：脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬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
- 11) 大友英一ほか：脳血栓症急性期におけるOKY-046の臨床的有用性. 臨床医薬7 : 353-388, 1991
- 12) Cochrane Stroke Group (Gubits G, Counsell C, Sandercock P) : Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (review). The Cocrane database of systematic reviews. In Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2002
- 13) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group : Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349 : 1641-1649, 1997

うちやま・しんいちろう

内山真一郎 東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科教授
1949年、埼玉県生まれ。
1974年、北海道大学医学部卒業。1981~1983年、米国 Mayo Clinic 血栓症研究室留学。1987年、東京女子医科大学神経内科講師。1995年、同助教授。2001年より現職。専門は、脳卒中学、血栓止血学、臨床神経学。研究テーマは、虚血性脳卒中の血栓形成と抗血栓療法。

Treatment

特集

頸動脈病変に対する内科的治療： 抗血小板薬とスタチン

東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科 教授

内山真一郎

Uchiyama Shinichiro

はじめに

■ ■ ■

従来、日本人には少ないとされていた頸動脈病変が食生活の欧米化による生活習慣病の増加に伴って増加している。頸動脈病変は全身の動脈硬化の指標であるとともに、脳梗塞や一過性脳虚血発作（TIA）の直接的な原因となる。抗血小板薬やスタチンには脳梗塞やTIAの予防効果があることが、これまでに行われた大規模臨床試験やそれらをメタアナリシスにより解析した成績により示されている。これらの薬剤による、このような虚血性脳血管障害の予防効果には頸動脈病変に形成された血小板血栓や頸動脈病変の進展に及ぼす、これらの薬剤の効果が大きく関与していると考えられる。

本稿では、頸動脈病変に及ぼす抗血小板薬とス

タチンの効果について、これまでに得られたエビデンスと、それらに基づいて推奨されているガイドラインを紹介して概説する。

抗血小板薬

■ ■ ■

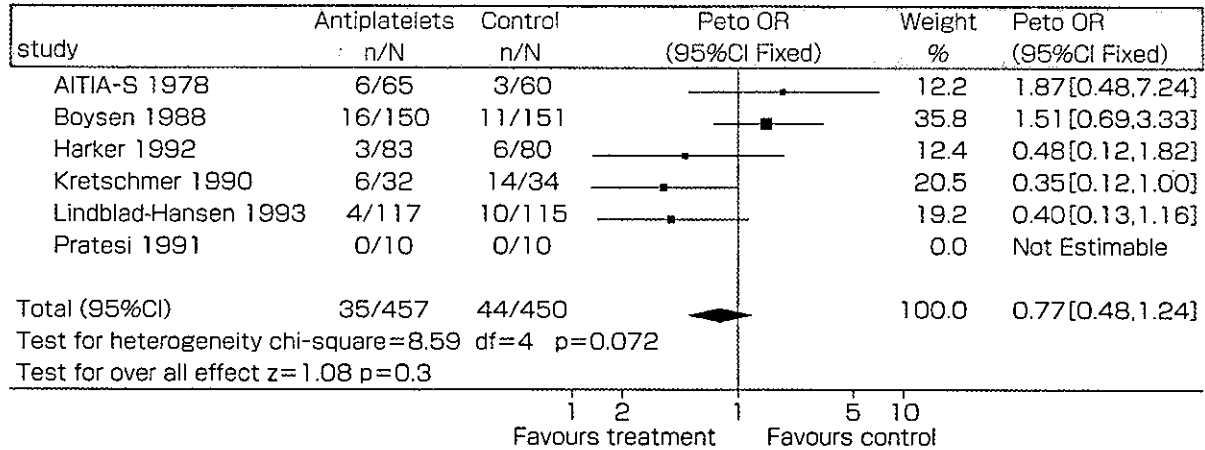
1. 頸動脈狭窄患者における抗血小板薬の脳卒中予防効果

意外な印象を受けるかもしれないが、実は無症候性頸動脈狭窄に対する抗血小板薬の有効性に関しては十分なエビデンスがない。Antithrombotic Trialists' Collaboration¹⁾も無症候性頸動脈狭窄患者に関しては無作為化比較試験（RCT）がほとんど行われていないため、メタアナリシスの対象となるデータベースが不十分であり、まだ解析が行ない得ていない。

特集

頸動脈を診る -検査・治療のすべて-

A : Outcome event 'death(all causes)'



B : Outcome event 'stroke(any)'

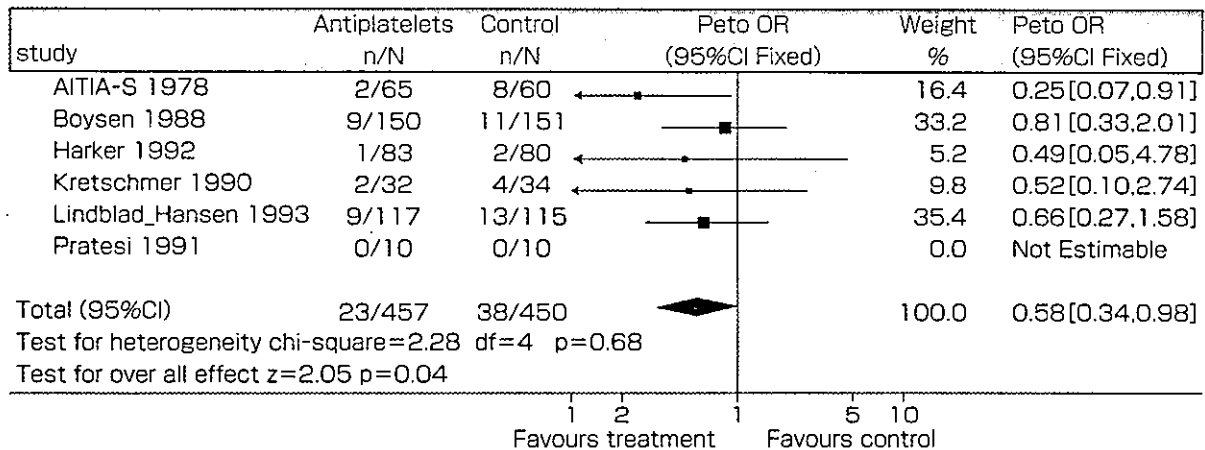


図1 頸動脈内膜切除術後の死亡と脳卒中中の抗血小板薬投与群と対照群の比較
(Cochrane Library, Issue3, 2003. Oxford : Update Software)

無症候性頸動脈狭窄患者において頸動脈内膜剝離術 (CEA) の有効性を検討した RCT (Asymptomatic Carotid Ather-osclerosis Study ; ACAS)²⁾ では、60%以上の狭窄例は狭窄と同側の TIA や脳卒中が CEA 群で内科療法群より有意に減少したが、全脳卒中と死亡は CEA 群と内科療法群で差がなかったという結果が示されている。ACAS では CEA 群においても内科療法群においても抗血小板薬としてアスピリンが投与されていた。CEA によって頸動脈病変に由来する

TIA や脳卒中は予防できたが、頸動脈病変に由来しない TIA や脳卒中および致死的な血管イベントは CEA によっては予防できず、両群に投与されていたアスピリンはこれらのイベントに予防効果があったため、このような成績がもたらされたと考えられる。

さまざまな程度の症候性または無症候性の頸動脈狭窄に対して CEA を施行した患者において抗血小板薬投与群と対照群を比較した RCT をメタアナリシスにより解析した Cochrane Stroke

表1⁶⁾ 虚血性脳血管障害患者の病型別再発予防対策⁷⁾ (米国心臓協会脳卒中評議会, 1999)

虚血性脳卒中の病型	治療方針
粥状硬化性頸動脈疾患 ≥70%狭窄	合併症が6%未満なら頸動脈内膜摘除術 抗血小板薬*
50~69%狭窄	危険因子によっては頸動脈内膜摘除術 抗血小板薬*
<50%狭窄	頸動脈内膜摘除術の適応なし 抗血小板薬*
脳塞栓症 明らかな塞栓源 NVAF 左室血栓, AMI 人工弁置換 可能な塞栓源	抗凝血薬 INR2~3 (目標2.5) INR2~3 (目標2.5) INR3~4 (目標3.5) 抗血小板薬* (抗凝固薬は検討中)
他の病型 ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞を含む	抗血小板薬* (抗凝固薬は検討中)

*アスピリン, クロピドグレル, ジピリダモール徐放錠とアスピリンの併用, チクロピジン

Groupの成績によれば, 治療期間が30日以上であり, 観察期間が3カ月以上あったRCTは6件あり, 907例が同定されたが, 死亡は, 抗血小板薬投与群と対照群の間に有意差はなかったが, 脳卒中は, 抗血小板薬投与群で対照群より有意に少なかった(図1)³⁾. 一方, 出血合併症に関しては, イベント数が少ないので断定的なことはいえないが, 頭蓋内出血も頭蓋外大出血も両群間で有意差がなかった. したがって, この成績は, CEA後の患者に抗血小板薬を投与することの正当性を示しているが, 抗血小板薬の投与量や種類はさまざまだったので, 特定の用量や種類を推奨する根拠は示していない. また, 症例数とイベント数の集積がまだ十分ではないため, 抗血小板薬の有効性と安全性における症候性頸動脈狭窄と無症候性頸動脈狭窄の相違や頸動脈狭窄率の程度による差異については不明である.

2. 頸動脈狭窄患者における抗血小板療法のガイドライン

海外のガイドライン⁴⁾では無症候性頸動脈狭窄患者では60%以上の狭窄にはCEAの適応を考慮するとされているが, 最良の内科療法としてアスピリンなどの抗血小板薬を投与することは前提条件として記載されており, 日本の脳ドックのガイドライン⁵⁾や脳卒中治療ガイドライン(表1)⁶⁾でも同様に記載された. また, 70%以上の症候性頸動脈狭窄患者にはCEAの適応があるとされているが, CEAを行うにしても行わないにしても頸動脈狭窄患者ではすべての症例に抗血小板療法の適応があるとされている(表2)⁷⁾.

このようなコンセンサスは, TIAの大多数は頸動脈の粥腫斑由来の血小板微小塞栓なので, 頸動脈由来のTIAやアテローム血栓性脳梗塞の予防には抗血小板薬が有効なはずであるという病態生理学的概念の影響も大きいように思われる^{8, 9)}.

表2 無症候性頸動脈狭窄患者における脳卒中予防のガイドライン(脳卒中治療ガイドライン 2004)⁹⁾

推奨
 高度(60%以上)の無症候性頸動脈狭窄には抗血小板療法をはじめとする最善の内科療法に加え、手術および周術期管理に熟達した施設では頸動脈内膜剥離術(CEA)が推奨される(グレードA)。

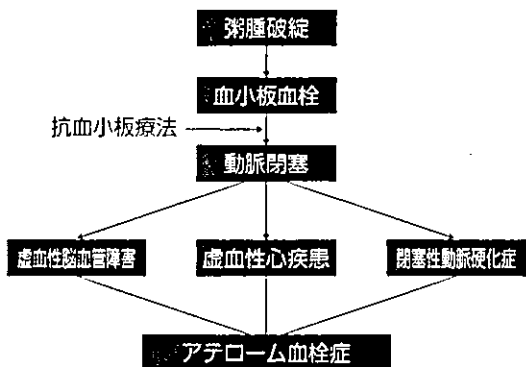


図2 アテローム血栓症と抗血小板療法のコンセプト

いうまでもなく、抗血小板療法は全身に作用する治療法なので、CEAのような局所的治療法と異なり、頸動脈病変に起因する脳卒中の予防のみならず、全身の動脈病変に起因する血管イベントを予防する効果が期待できる。すなわち、虚血性脳血管障害、虚血性心疾患、末梢動脈疾患は粥腫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機序を共有する血小板依存性疾患病態(platelet-dependent disease state)であり、アテローム血栓症(atherothrombosis)と総称され、抗血小板療法の適応となる病態であると解釈されている。したがって、頸動脈病変を有する患者に例え脳卒中やTIAを予防するため抗血小板薬を投与するとしても、同時に虚血性心疾患や末梢動脈疾患の発症も予防する効果が期待できるといえる(図2)。

3. 頸動脈狭窄患者における抗血小板薬の併用療法

一昨年著者らが行った抗血栓療法に関する全国実態調査によれば、CEAや頸動脈ステント後の抗血小板療法としてはアスピリンとチクロピジンの併用療法が多く行われていた¹⁰⁾。この併用療法はアスピリンのシクロオキシゲナーゼ阻害作用とチクロピジンのADP受容体阻害作用が同時に発揮されるので強力な抗血小板療法となる^{11, 12)}。このような併用療法は急性冠症候群の血管内治療において行われたRCTにより有効性が証明されており¹³⁾、急性冠症候群の血管内治療後の患者では標準的な治療法としてコンセンサスが形成されているが、頸動脈狭窄患者に対する血管内治療後の抗血小板療法としては脳卒中をエンドポイントとしたRCTが行われておらず、エビデンスがない。

最近、CEA施行患者にクロピドグレルとアスピリンの併用療法を行ったところ、脳塞栓症の減少に効果があったという少数例ながらRCTの成績が報告された¹⁴⁾。CEA後には2~3%に血栓塞栓性脳卒中が生じるといわれているが、この研究では150mgのアスピリンを投与している100例のCEA患者を無作為化し、手術前夜に46例にはクロピドグレル、54例にはプラセボを投与したところ、プラセボ群と比較しクロピドグレル群ではフローサイトメトリーにより測定したADP惹起血小板フィブリノゲン結合率が有意に低下

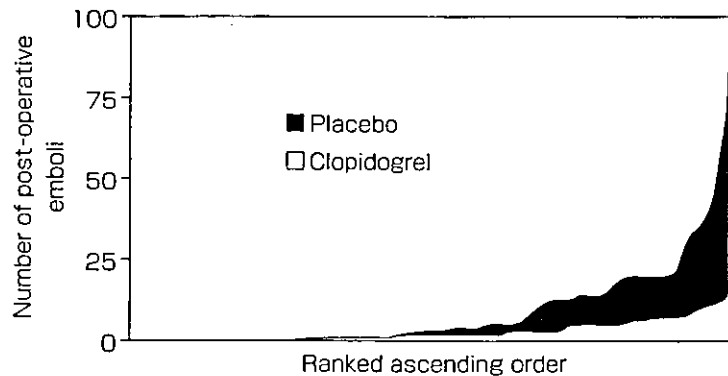


図3 頸動脈内膜切除術後3時間のアスピリン(150mg)＋プラセボ群とアスピリン(150mg)＋クロピドグレル(75mg)群の微小塞栓数¹⁴⁾

し、経頭蓋ドプラによりモニターした術後3時間の微小塞栓信号が20個以上の患者の相対リスクは10倍減少した(図3)が、血流再開から皮膚閉鎖までの時間(止血の指標)は有意に増加したという。

しかし、冠動脈疾患患者と脳血管障害患者では抗血栓薬による出血のリスクが異なることを念頭に置く必要がある。実際、動脈硬化の危険因子を有する軽症脳梗塞とTIAを対象としてチクロピジンと同じチエノピリジンであるクロピドグレルの併用療法をクロピドグレル単独療法と比較したManagement of Atherothrombosis with Clpidogrel in High-Risk Patients (MATCH)の成績が最近発表されたが、虚血性イベントは併用療法と単独療法で差がなく、出血合併症は併用療法で有意に多かったという成績が示された。このような併用療法のリスクを念頭に置いたうえで慎重に適応を判断する必要がある。

現在、アテローム血栓症(虚血性脳血管障害、虚血性心疾患、末梢動脈疾患)とそれらの危険因子を有する患者15,200例を対象としてアスピリンとクロピドグレルまたはプラセボを18~42カ月間投与して血管イベントの発症を調査する

Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA)というメガトライアルが進行中であり、危険因子の1つとして無症候性頸動脈患者が含まれているので、この大規模臨床試験が終了し、そのサブ解析の結果が待たれるところである。

4. 頸動脈狭窄患者の血管内治療における糖蛋白Ⅱb/Ⅲa阻害薬

最近海外では頸動脈の血管形成術やステント留置例における糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa阻害薬の静脈投与が試みられるようになった^{15, 16)}。初期のデータを見る限り、これらの血管内インターベンションに伴う脳虚血イベントの病態生理に基づく、低用量のヘパリンとGPⅡb/Ⅲa阻害薬の併用は正当化されるように思われるが、大規模なRCTのエビデンスがない現時点では慎重に見守る必要がある。前述したように、心臓と脳では出血のリスクが異なることは、これまでに行われた多くの大規模臨床試験が教えている。特に、血管内治療後の過灌流症候群(hyper-perfusion syndrome)による重篤な脳出血に及ぼす影響は重要な検討課題であろう。

表3* ロバスタチン投与群とワルファリン投与群のIMT進行度の比較¹⁷⁾

Outcome Measure	L placebo +W placebo	L active +W placebo	L active +W active
Mean maximum	0.006±0.003	-0.009±0.003 (p=0.001)*	-0.003±0.003 (p=0.06)
Single maximum	0.000±0.011	-0.036±0.011 (p=.12)*	-0.023±0.011 (p=.34)

L indicates lovastatin; W, warfarin. Values are in mm/y, mean±SEM.

*Difference from double placebo based on Bonferroni-adjusted ANCOVA with clinical center and baseline value as covariates. Significant differences (p < .05) in boldface type.

スタチン

■■■

スタチン (HMGCoA還元酵素阻害薬) は主に冠動脈疾患患者を対象とした大規模なRCTのサブ解析やそれらのメタアナリシスにより脳卒中予防効果のあることが注目されているが、頸動脈狭窄患者における脳卒中予防効果が確立されているとは言い難い。一方、スタチンによる頸動脈病変の進展阻止効果や退縮効果についてはかなり多くの報告がみられる。

1. 各種スタチンの頸動脈病変に及ぼす効果

Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS)¹⁷⁾ では、Bモード超音波検査と60～90パーセンタイルのLDLコレステロールにより定義された早期頸動脈硬化症919例において、ロバスタチン(20～40mg/日)の投与によりLDLコレステロールが6カ月で156.6mg/dLから113.1mg/dLに28%低下したが、両側頸動脈12壁の平均IMT_{max}は3年間で有意に減少した(表3)。また、この研究では主要な心血管イベント(致死性冠動脈疾患、非致死性冠動脈疾患、脳卒中)の発症もロバスタチン投与群でプラセボ投与群より有意に少なかったという結果が示された(5例対14例, p=0.04)。

血清コレステロール値が155～310mg/dLの男性885例を対象として、プラバスタチンの効果を検討したRegression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS)¹⁸⁾では、255例に頸動脈の超音波検査を施行しており、オフライン画像解析プロトコルに従ってプラバスタチン(40mg/日)またはプラセボの投与前後で6カ月ごとに16区域の頸動脈壁をBモードスキャンにより評価したところ、観察期間中総コレステロールが20%、LDLコレステロールが29%低下したが、プラバスタチンのIMTに及ぼす治療効果は有意であったものの、プラセボとの差は有意ではなかった(表4)。

無症候性の頸動脈プラークを有する793例を対象として、フルバスタチン(40mg/日)の効果を検討したRCT(β -blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study; BCAPS)¹⁹⁾では、36カ月後の頸動脈球の最大内膜中膜複合体厚(IMT_{max})が有意に減少(-0.009mm/年, 95%信頼区間-0.015～-0.003; p=0.002)したことを報告している。

2. 二種のスタチンの頸動脈病変に及ぼす効果の比較

30～70歳のヘテロ接合体家族性高コレステロール血症325例を対象として、アトルバスタチン

特集

頸動脈を診る - 検査・治療のすべて -

表4 冠動脈・頸動脈・大腿動脈の定量的測定結果の推移¹⁸⁾

	Atorvastatin	Simvastatin	p-Value
Coronary*			
Baseline (SD)	2.80 (0.46)	2.82 (0.48)	0.46
Follow-up (SD)	2.73 (0.44)	2.72 (0.45)	0.76
Change (SD)	-0.06 (0.19)	-0.10 (0.21)	0.019
Carotid †			
Baseline (SD)	0.82 (0.02)	0.82 (0.02)	0.94
Follow-up (SD)	0.80 (0.02)	0.79 (0.02)	0.14
Change (SD)	-0.02 (0.01)	-0.03 (0.01)	0.19
Femoral ‡			
Baseline (SD)	1.05 (0.04)	0.99 (0.05)	0.36
Follow-up (SD)	0.99 (0.04)	1.12 (0.04)	0.02
Change (SD)	-0.06 (0.05)	0.13 (0.05)	0.004

*Mean segment diameter (units=millimeters).
 † Mean far-wall intimal-medial thickness of common carotid artery (left and right) (units=millimeters).
 ‡ Mean far-wall intimal-medial thickness of common femoral artery (units=millimeters).

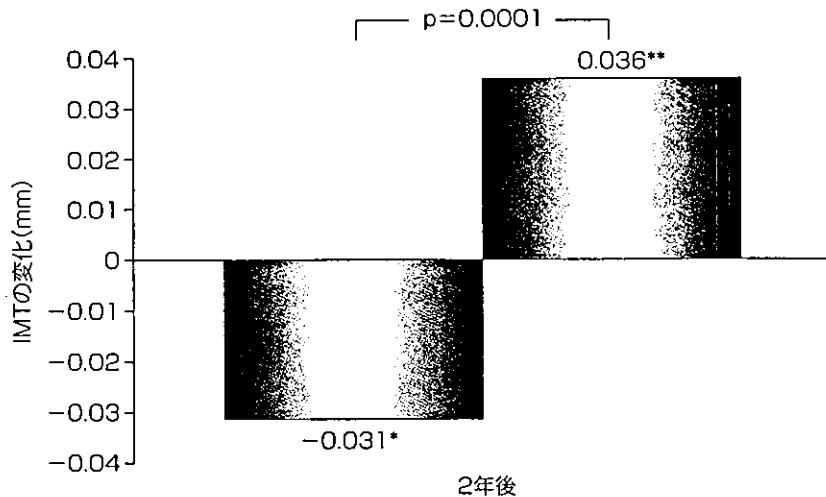


図4 頸動脈IMTの平均変化値²⁰⁾

■ アトルバスタチン群 (陰イオン交換樹脂併用例: 4例/160例) *p=0.0017vsベースライン
 ■ シンバスタチン群 (陰イオン交換樹脂併用例: 25例/165例) **p=0.0005vsベースライン

とシンバスタチンの頸動脈に及ぼす効果を検討したRCT (Atherosclerosis Progression in Familial Hypercholesterolemia; ASAP)²⁰⁾では、各10mmの内膜中膜の3部位(総頸動脈遠位部、頸動脈分岐部、内頸動脈近位部)をスキャンし、画像を半自動ソフトウェアプログラムを用いて解析

しており、2年後にLDLコレステロールはアトルバスタチン群で50.5%、シンバスタチン群で41.2%低下したが、平均IMTはアトルバスタチン群で有意に減少したのに対し、シンバスタチン群では有意に増加した(図4)。

米国コレステロール教育プログラム(NCEP-