

図5 プラバスタチン群およびアトルバスタチン群の投与12ヵ月後の頸動脈IMT平均値の変化量²¹⁾

p=0.03(プラバスタチン群vsアトルバスタチン群)
数値は平均値±SD.

II) の脂質低下療法の基準に合致した高コレステロール血症161例を対象として、頸動脈内膜中膜肥厚に及ぼすアトルバスタチンとシンバスタチンの効果を比較したRCT (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol ; ARBITER)²¹⁾ では、12ヵ月後にLDLコレステロールはアトルバスタチン投与群ではNCEPが推奨する100mg/dL未満への低下(148mg/dLから76mg/dLへの低下)が達成され、シンバスタチン投与群では中等度の低下(155mg/dLから110mg/dLへの低下)がもたらされたが、両側総頸動脈遠位部の遠位壁 (far wall) のBモード超音波画像をオフラインで解析して得られた平均IMTはアトルバスタチン群では減少(-0.034mm)したのに対し、シンバスタチン群では不変であり、両群間の変化量には有

意差が認められた (図5)。

3. スタチンの血栓形成に及ぼす効果

スタチンはプラークの安定化作用があることはよく知られているが、プラークの血栓形成能 (thrombogenesis) に関しては報告されていなかった。ATROCAP研究²²⁾ では2段階のCEAを施行した両側頸動脈狭窄患者59例を無作為割付し、アトルバスタチン(20mg/日)かプラセボを投与し、治療前後のCEA標本について免疫組織化学的分析を行ったところ、組織因子(TF)抗原量と組織因子経路阻害因子(TFPI)抗原量の平均値は、プラセボ投与群では1回目のCEAより2回目のCEAで有意に高値であったが、アトルバスタチン投与群ではTF抗原量、TFPI抗原量、TF活性がプラセボ群より有意に低値であったという結果が示された (図6)。

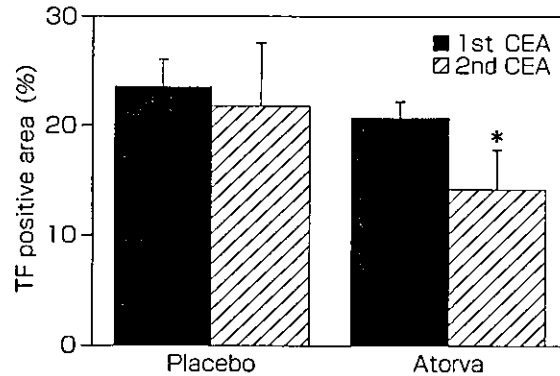


図6 1回目と2回目の内膜切除術標本における組織因子陽性面積

おわりに



頸動脈病変は脳梗塞やTIAの原因として重要であり、全身の動脈硬化の指標としても注目されている。脳梗塞やTIAの予防には抗血小板療法の有効性が証明されており、アテローム血栓性脳梗塞やTIAでは頸動脈のプラーク破綻を契機に形成される血小板血栓が塞栓源となって発症する症例が多いと考えられるが、抗血小板薬はプラーク上の血小板血栓の形成を抑制して脳卒中予防効果を発揮していると信じられている。しかしながら、実際には無症候性の頸動脈狭窄患者において抗血小板療法の脳卒中予防効果が明確に証明されているわけではない。

また、スタチンには脳卒中予防効果のあること

が注目されているが、この効果にはスタチンによる頸動脈プラークの進展阻止効果や退縮効果、さらにはプラークの安定化作用や抗血栓作用などが関与していると考えられる。しかしながら、スタチンもまた頸動脈狭窄患者における脳卒中予防効果が証明されているわけではない。

症候性頸動脈狭窄患者に関しては、頸動脈狭窄の程度のいかんにかかわらず抗血小板療法の脳卒中予防効果が確立されているが、スタチンに関しては症候性、無症候性を問わず脳卒中予防効果は証明されていないので、今後は無症候性頸動脈狭窄患者を対象とした抗血小板薬や症候性・無症候性頸動脈狭窄患者を対象としたスタチンの脳卒中予防効果を検討する大規模なRCTを行う必要があるように思われる。

参考文献

- 1) 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, 2002, 71-96.
- 2) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA. 273, 1995, 750-3.
- 3) Engelter, S. et al. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. Stroke. 35, 2004, 1227-8.
- 4) Gorelick, PB. et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. JAMA. 281, 1999, 1112-20.
- 5) 脳ドックの新ガイドライン作成委員会：脳ドックのガイドライン。日本脳ドック学会 (URL:http://www.snh.or.jp/jsbd). 2003.
- 6) 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。篠原幸人ほか編。東京、協和企画、2004.
- 7) Wolf, PA. et al. Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack : a statement for healthcare

特集

頸動脈を診る —検査・治療のすべて—

- professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 30, 1999, 1991-4.
- 8) Mohr, JP. et al. Internal carotid artery disease. *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, ed. By Barnett, HJM. et al. Churchill Livingstone, New York, 1992, 285-336.
 - 9) 内山真一郎. 一過性脳虚血. 脳血管障害. カレント内科 No.8. 中村重信 編. 東京, 金原出版, 1998, 98-109.
 - 10) 内山真一郎 ほか. 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・抗血栓療法研究班. 血栓止血誌. 14, 458 (抄録), 2003.
 - 11) Uchiyama, S. et al. Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke*. 20, 1989, 1643-7.
 - 12) Yamazaki, M. et al. Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res*. 104, 2001, 197-205.
 - 13) Leon, MB. et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*. 339, 1998, 1665-71.
 - 14) Payne, DA. et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation*. 109, 2004, 1476-81.
 - 15) Arab, D. et al. Use of intravenous abciximab as adjunctive therapy for carotid angioplasty and stent placement. *Internat J Cardiovasc Intervent*. 1, 2003, 61-6.
 - 16) Qureshi, AI. et al. Safety of high-dose intravenous eptifibatid as an adjunct to internal carotid artery angioplasty and stent placement : a prospective registry. *Neurosurgery*. 54, 2004, 307-17.
 - 17) Furberg, CD. et al for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group : Effects of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation*. 90, 1994, 1679-87.
 - 18) de Groot, E. et al. Effects of pravastatin on progression and regression of coronary atherosclerosis and vessel wall changes in carotid and femoral arteries : a report from the Regression Growth Evaluation Statin Study. *Am J Cardiol*. 76, 1995, 40C-6C.
 - 19) Hedblad, B. et al. Low-dose metotrolo CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness. Main results from the β -Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 103, 2001, 1721-6.
 - 20) Smilde, TJ. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis in familial hypercholesterolaemia (ASAP) : a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 357, 2001, 577-81.
 - 21) Taylor, AJ. et al. ARBITER : Arterial Biology for the investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol. A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 106, 2002, 2055-60.
 - 22) Cortellaro, M. et al. Atrovastatin and thrombogenesis of the carotid atherosclerosis plaque : the ATROCAP Study. *Thromb Haemost*. 88, 2002, 41-7.

抗血栓療法による再発予防のエビデンス

東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 内山真一郎

KEY WORDS

- 脳梗塞
- 抗血小板療法
- 抗凝固療法
- ガイドライン

Evidence of Secondary Prevention with Antithrombotic Therapy.
Shinichirō Uchiyama (教授)

はじめに

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、抗血栓療法は最も本質的な治療法であるといえる。脳梗塞は臨床概念によりアテローム血栓性、心原性、ラクナ、その他の4病型に分類され、各病型は血栓の関与や組成が異なるので、抗血栓療法の適応や種類は個別に考える必要がある。脳卒中合同ガイドライン委員会¹⁾や日本循環器学会の抗血栓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、筆者は両方のガイドライン委員会の委員の1人として関与している。本稿では、このような背景を踏まえ、脳梗塞やTIAにおける再発予防のための抗血栓療法の適応と効果について、証拠に基づく医療 (EBM) の観点から述べてみたい。

I. 非心原性脳梗塞

1. 単独療法

筆者も共同研究者である Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) は、閉塞性血管障害の高リスク患者(血管イベントの年間発症率3%以上)を対象として行われた287件の無作為化比較試験(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)³⁾。

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カーブ現象がみられ、75~150mgが最も効果が大きく、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)³⁾。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。

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

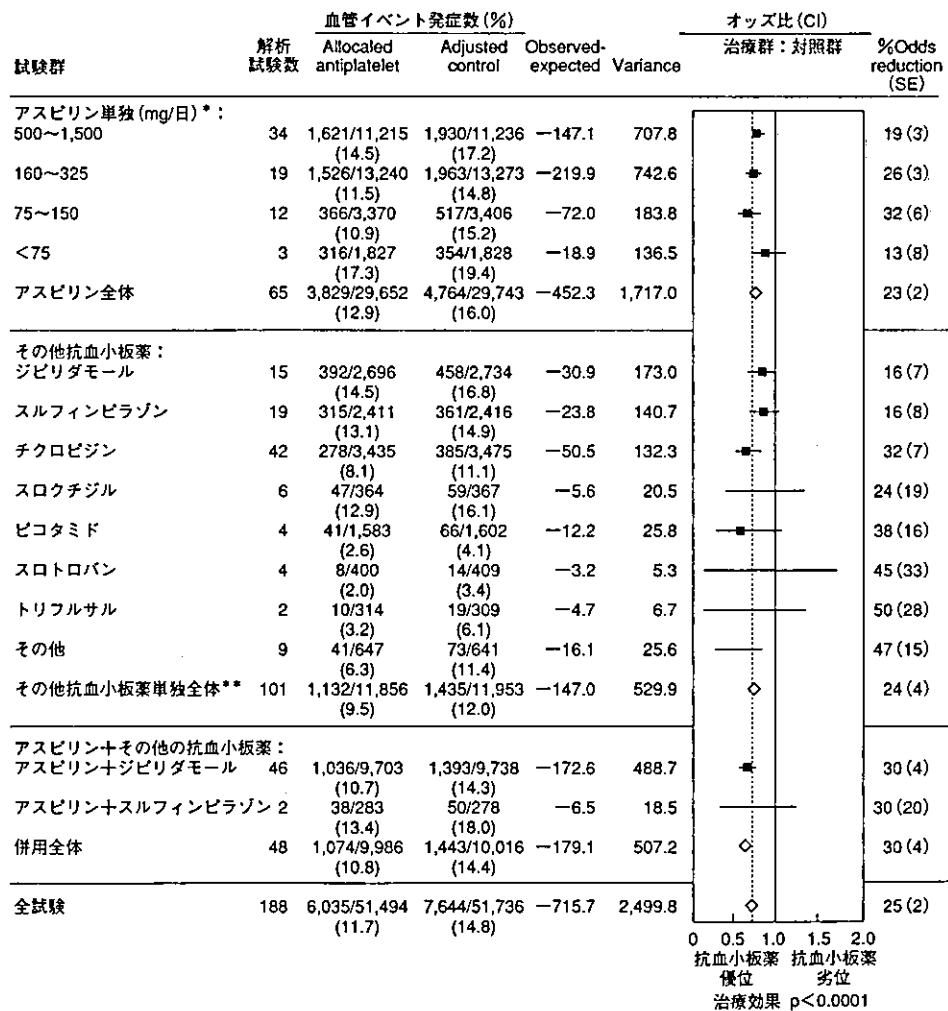


図1. Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス²⁾

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。

** : インドブフェン, 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95%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。

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⁾。

筆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⁾。

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

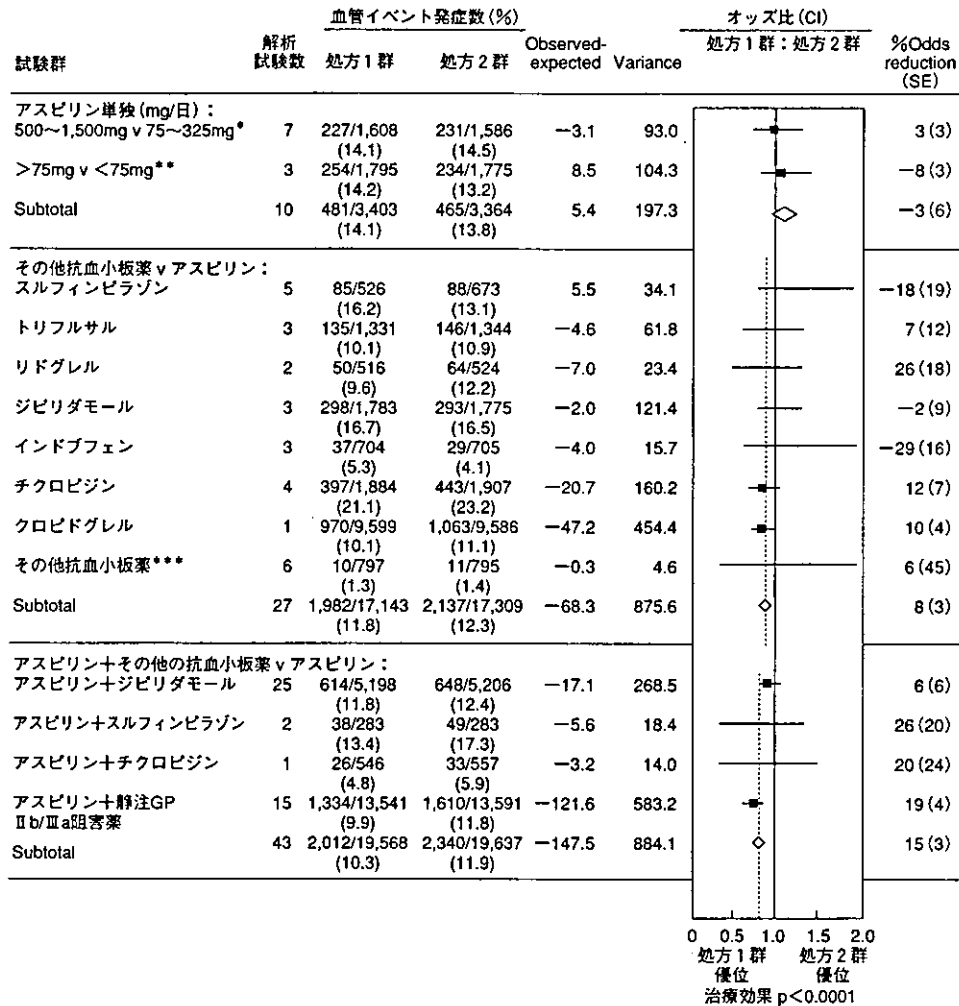


図2. Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス²⁾

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も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, トラピジール, E5510, エプチフィバチド, 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99%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。

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、本年4月に脳梗塞にも適応が承認された。

2. 併用療法

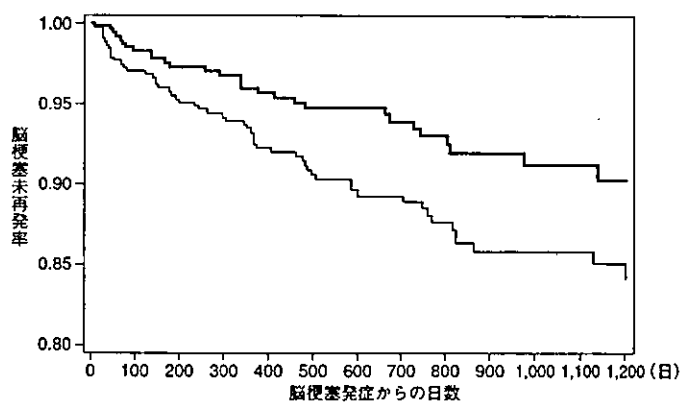
ジビリダモールの血小板凝集抑制作用には、アデノシンの再取り込み抑制作用も関与していると考えられ、アスピリンと併用した場合、これらの抗血小板作用とアスピリンのCOX(シクロオキシゲナーゼ)阻害作用が同時に発揮されるため、再発予防効果が高まると考えられる。ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2)⁷⁾では、アスピリンとジビリダモールの併用療法は、相加的に脳梗塞再発予防効果高めるという結果が示された。この併用効果を支持する根拠として、最近筆者らの行った*in vitro*の実験によれば、全血中のSIPAはアスピリンによっては抑制されず、高濃度のジビリダモールにより抑制され、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)⁹⁾。

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COX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、おのおの単独療法よりも強力な抗血小板作用であることを筆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)⁹⁾。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なか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、なん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)、血管障害の危険因子を有する心房細動患者14,000例を対象としてアスピリンとクロピドグレルの併用療法をワルファリン療法またはアスピリン単独療法と比較し、さらにアンジオテンシン受容体阻害薬の併用効果を検討するAtrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE)、虚血性脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、頸動脈病変、アテローム血栓症の危険因子のいずれかを有する



| リスク患者数 | 526 | 421 | 386 | 364 | 327 | 284 | 248 | 219 | 174 | 151 | 129 | 103 | 78 |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 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⁾

—: シロスタゾール, - - -: プラセボ
脳梗塞1,095例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)。

15,200例を対象としてアスピリンの単独療法とクロピドグレルとの併用療法を比較するClopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA)などが進行中である。

血小板膜糖蛋白(GP) II b/III a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 II b/III a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¹²⁾。ATTの解析では、アスピリンとGP II b/III a阻害薬の併用療法は、アスピリン単独療法より有意に血管イベント低減効果が大きかった(図2)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⁾。

II. 心原性脳塞栓症

心房細動

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)¹³⁾。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある(図5)¹³⁾。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)¹³⁾。

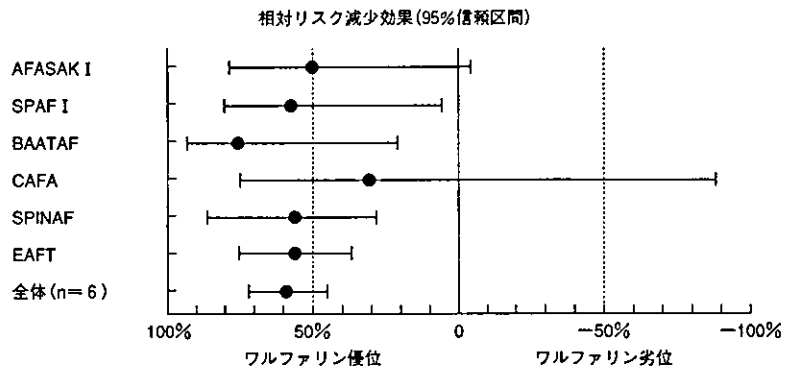


図4. 非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹³⁾ 調節した用量のワルファリンとプラセボとの比較。

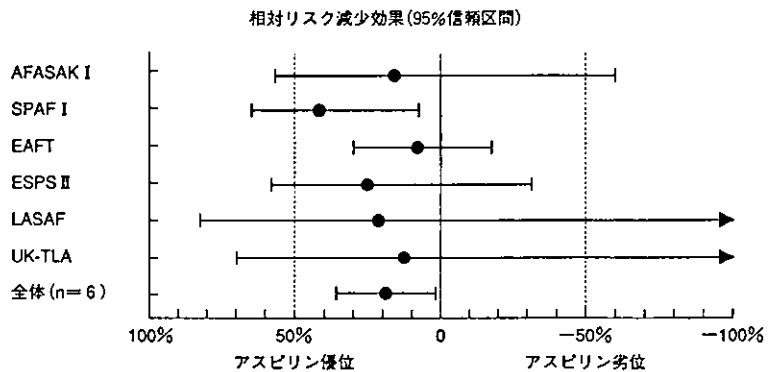


図5. NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹³⁾ 調節した用量のアスピリンとプラセボとの比較。

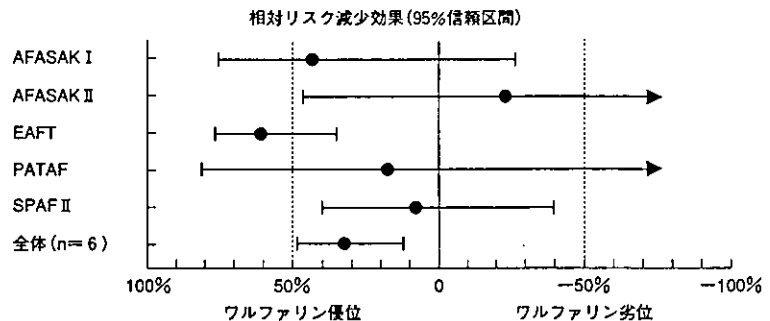


図6. NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹³⁾ 調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較。

NVAF患者における脳卒中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¹⁴⁾。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1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)¹⁵⁾¹⁶⁾。

NVAF患者では高齢になるほど脳卒中中リスクが高まるので、ワルファリンが必要となるが、同時にワルファリンによる頭蓋内出血のリスクも高まるというジレンマがある¹⁷⁾。厚生省循環器病研究班が、脳塞栓症を生じたNVAF 115例にinternational normalized ratio (INR) 2.2～3.5(目標値2.5)(55例)のワルファリン療法と、INR 1.5～2.1(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¹⁸⁾。また、大出血を生じた6例中5例は70歳以上だったことから、高齢のNVAF患者における脳塞栓症の再発予防にはINR 1.5～2.1に下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して解析すると、軽症脳梗塞とTIAはINRと一定の相関がなかつ

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)¹⁹⁾。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)とほとんど一致している¹⁵⁾¹⁶⁾。

日本循環器学会の研究班はNVAF 1,000例を対象として、アスピリン(150～200mg)の脳塞栓症一次予防効果を検討するJapanese Atrial Fibrillation Stroke Study (JAST)²⁰⁾を行ったが、896例の段階で中止され、2002年の日本心臓病学会で発表された。脳梗塞とTIAはア

スピリン群(429例)24例、対照群(アスピリン無投与：467例)20例で有意差がなく、大出血はアスピリン群が7例で、対照群の2例より有意に多く、虚血性と出血性の全イベントもアスピリン群(3.10%/年)で対照群(2.29%/年)より有意に多かった。

最近、脳卒中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)とワルファリン(INR 2.0～3.0)を比較するメガスタディー(Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation ; SPORTIF)が行われた。

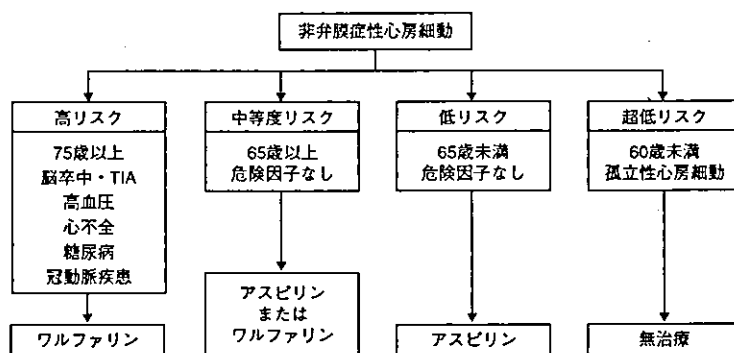


図7. NVAF患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン

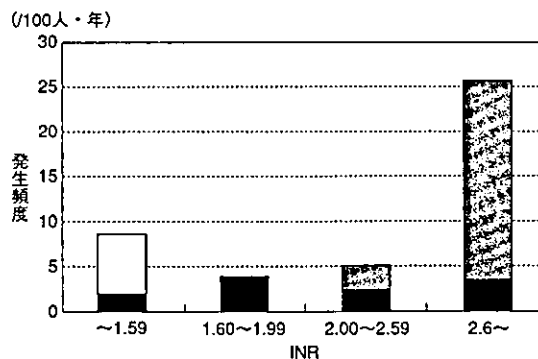
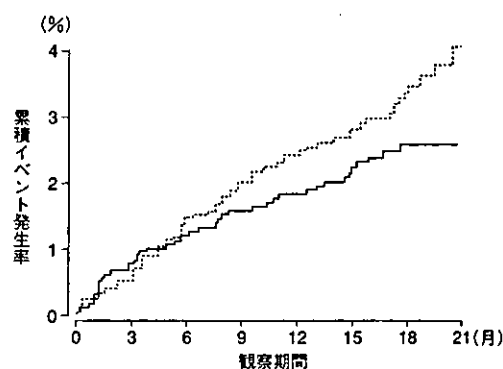


図8. INRと脳卒中・大出血の関係¹⁹⁾

□：大梗塞，■：軽症脳梗塞とTIA，▨：大出血

日本からも240例以上が登録されたオープンラベルのSPORTIF-Ⅲ(3,410例)と、ダミーのINRを用いた二重盲検のSPORTIF-V(3,922例)が行われたが、先行していたSPORTIF-Ⅲの結果が発表された。脳卒中と全身塞栓はキシメラガトラン群(1.6%)でワルファリン群(2.3%)より少ない傾向があり(p=0.10)、大出血もキシメラガトラン群(1.3%)でワルファリン群(1.8%)と同等以下であった(図9)²¹⁾。今後SPORTIF-Vの結果と合わせて本剤の有効性と安全性が確定、承認されれば、ワルファリンにまつわる血液凝固検査、ビタミンK摂取制限、他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。



| リスク患者数 | ワルファリン | キシメラガトラン |
|--------|--------|----------|
| 1,703 | 1,633 | 1,576 |
| 864 | 318 | 865 |
| 318 | 358 | 358 |

図9. Stroke Prevention with the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran Compared with Warfarin in Patients with Non Valvular Atrial Fibrillation (SPORTIF III) の成績²¹⁾

.....: ワルファリン, —: キシメラガトラン
 少なくとも1つ以上の脳卒中の危険因子をもった非弁膜症性心房細動3,410例において、脳卒中または全身塞栓の発症率はキシメラガトラン投与群でワルファリン投与群より少ない傾向があった(p=0.1000)。

Ⅲ. 抗血栓療法のガイドライン

脳卒中治療ガイドライン2004では、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞を含む非心原性脳梗塞には、抗血小板療法の適応があるとされた(表1)¹⁾。ただし、ラクナ梗塞では脳出血の危険性を回避するため、血圧のコントロールが前提となることが明記されている。抗血小板薬の選択肢としては、アスピリン、チクロピジン、シロスタゾールがあげられている。これに対して、心原性脳塞栓症には抗凝固療法が第1選択となることが明記された(表2)¹⁾。再発予防の抗凝固療法にはワルファリンが用いられ、通常はINR 2.0~3.0が治療域となるが、高齢者では重篤な出血合併症を回避するため、それより低いINR 1.6~2.6が推奨されている(表3)¹⁾。

表1. 非心原性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞など)の再発予防のための抗血小板療法(脳卒中治療ガイドライン2004)¹⁾

- ①非心原性脳梗塞の再発予防には、抗血小板薬の投与が推奨される(グレードA)。
- ②现阶段で非心原性脳梗塞の再発予防上、最も有効な抗血小板療法(本邦で使用可能なものはアスピリン75~150mg/日、チクロピジン200mg/日(以上グレードA)およびシロスタゾール200mg/日、2分服(グレードB)である。
- ③非心原性脳梗塞のうち、ラクナ梗塞の二次予防にも抗血小板薬の使用が奨められる(グレードB)。ただし十分な血圧のコントロールを行う必要がある。

表2. 心原性脳塞栓症の再発予防のための抗血小板療法(脳卒中治療ガイドライン2004)¹⁾

心原性脳塞栓症の再発予防には抗凝固薬ワルファリンが第1選択であり(グレードA)、ワルファリン禁忌の患者のみアスピリンなどの抗血小板薬を投与する(グレードB)。

表3. 抗凝固療法(脳卒中治療ガイドライン2004)¹⁾

- ①弁膜症を伴わない心房細動(NVAF)のある脳梗塞または一過性脳虚血発作(TIA)の再発予防では、ワルファリンが第1であり、international normalized ratio(INR)2.0~3.0が推奨される(グレードA)。
- ②リウマチ性心臓病、拡張型心筋症などの器質的心疾患を有する症例にはINR 2.0~3.0が推奨される(グレードA)。70歳以上のNVAFのある脳梗塞またはTIA患者では、INR 1.6~2.6が推奨される(グレードB)。出血性合併症はINR 2.6を超えると急増する(グレードB)。
- ③人工弁をもつ患者では、INR 2.0~3.0以下にならぬようにコントロールすることが推奨される(グレードA)。

米国心臓協会脳卒中評議会のガイドライン²²⁾によれば、アテローム血栓性脳梗塞では頸動脈病変の程度にかかわらず、すべての症例に抗血小板療法の適応があり、ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞にも抗血小板療法の適応があり、心原性脳塞栓症では心房細動、急性心筋梗塞、人工弁置換、左室血栓を合併した脳梗塞患者では抗凝固療法の適応があるが、その他の塞栓源となる心疾患を合併した脳梗塞患者には抗血小板療法でよいとされていた(表4)。その後、心房細動、急性心筋梗塞、人工弁置換、左室血栓合併例を除く、非心原性脳梗塞患者を対象としてワルファリンとアスピリンの再発予防効果を検討する Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)が行われたが、結果はこのガイドラインを支持するものであった(図10)²³⁾。また、このガイドラインでは抗血小板薬の選択肢としてアスピリン、チクロピジンの他にクロピドグレルとアスピリン・ジビリダモールの併用があげられているが、重篤な副作用の発現頻度の差を考慮してチクロピジンよりクロピドグレルの優先順位が上になっており、欧米ではアスピリンとジビリダモールの合剤が発売されている。

文 献

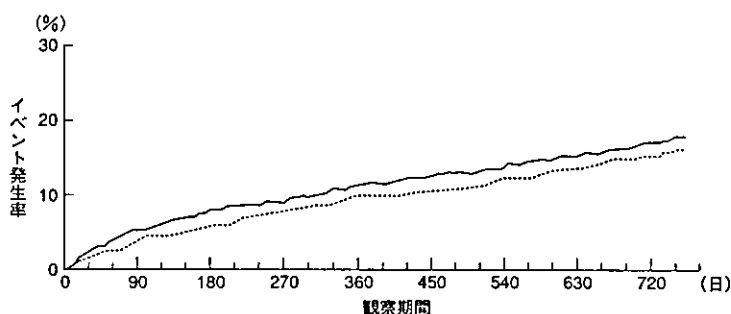
- 1) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2004。日本脳卒中学会／日本脳神経外科学会(脳卒中の外科学会)／日本神経学会／日本神経治療学会／日本リハビリテーション医学会、2004
- 2) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial in-

表4. 米国心臓協会脳卒中評議会による脳梗塞・TIA患者における再発予防のガイドライン

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

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

(文献²²⁾より改変引用)



| リスク患者数 | | | | | | | | | |
|--------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| ワルファリン | 1,103 | 1,047 | 1,013 | 998 | 972 | 956 | 939 | 924 | 885 |
| アスピリン | 1,103 | 1,057 | 1,032 | 1,004 | 984 | 974 | 951 | 932 | 900 |

図10. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)の成績²³⁾

—: ワルファリン,: アスピリン

虚血性脳卒中の再発または死亡のKaplan-Meier解析。脳卒中の再発率は有意差(11%)はないものの、全観察期間中アスピリン投与群よりワルファリン投与群で高かった。

faction, and stroke in high risk patients. Br Med J 324: 71-86, 2002

- 3) 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: 1779-1784, 2000
- 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) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, et al : Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. Stroke 25: 1547-1551, 1994
- 6) Gotto 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
- 7) 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
 - 8) Nakamura T, Uchiyama S, Yamazaki M, et al : Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma. *Cerebrovasc Dis* 14 : 264-282, 2002
 - 9) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, et al : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20 : 1643 - 1647, 1989
 - 10) Yamazaki M, Uchiyama S, Iwata M, et al : Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104 : 197-205, 2001
 - 11) Leon MB, 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
 - 12) 内山真一郎, 山崎昌子 : 新しい抗血小板療法-GP II b/III a阻害薬-. 脳血管障害とその治療. 杉田秀夫, 福内靖男, 柴崎 浩, 他 監, 神経・筋疾患の最新医療, 先端医療シリーズ14 : 神経・筋疾患. 東京, 先端医療技術研究所, 78-82, 2001
 - 13) 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
 - 14) Atrial Fibrillation Investigators : Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation : analysis of pooled data from five randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 154 : 1949-1957, 1994
 - 15) 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 : 1112-1120, 1999
 - 16) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. *Circulation* 104 : 2118-2150, 2001
 - 17) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1166-1167, 2001
 - 18) Yamaguchi T for Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Study Group : 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 : 817-821, 2000
 - 19) 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, 2001
 - 20) 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. III) : 993-1005, 2000
 - 21) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators : Stroke prevention with the oral thrombin inhibitor ximelagatran compared with Warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III) : randomised controlled trial. *Lancet* 362 : 1691-1698, 2003
 - 22) Wolf PA, Clagett P, Easton JD, 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
 - 23) Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group : A comparison of warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345 : 1444-1451, 2001

アルコールと脳卒中

内山真一郎

UCHIYAMA Shinichiro/東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科

飲酒量と脳出血の間には直線的な比例関係があり、飲酒量が多いほど脳出血のリスクは高まり、飲酒はくも膜下出血の危険因子でもある。また、少量の飲酒は脳梗塞のリスクを低下させるが、大量飲酒は脳梗塞のリスクを増大させる。したがって、大量飲酒は脳出血と脳梗塞の共通の危険因子となり、脳卒中全体のリスクを高めるので、脳卒中予防には大量飲酒を避けるべきである。

はじめに

脳卒中は日本を含むすべての先進国で死因の3位以内に入っており、身体障害(disability)の原因疾患としては、どの先進国でも第1位を占めている¹⁾。アルコール飲料は世界中で消費されており、飲酒と脳卒中の関係は公衆衛生上も臨床的にも大きなインパクトがある。20年以上にわたって多くの疫学研究が脳卒中の危険因子と予防因子の両面からアルコールの役割を検討してきた。大量の飲酒は全脳卒中、虚血性脳卒中、出血性脳卒中のリスク増加に関連していたと報告されているが、少量～中等量の飲酒と脳卒中の関係を検討した研究は必ずしも一致していない。また最近、これらの研究をメタアナリシスにより解析した成績も報告された。これらのエビデンスに基づき、海外では脳卒中のガイドラインが飲酒を取り上げており、本年初頭に発表された本邦初の脳卒中治療ガイドラ

インでも飲酒を危険因子のひとつとして取り上げた。

本稿では、脳卒中における飲酒の意義について、これまでに得られたエビデンスと、それらに基づいて提唱された各国のガイドラインの推奨内容を紹介するとともに、脳卒中にアルコールが関与するメカニズムについても述べてみたい。

1 飲酒と出血性脳卒中

古い研究では、脳卒中の病型を考慮せずに飲酒との関係を解析した報告が多かったが、飲酒の影響は脳卒中の病型により異なることが徐々に明らかとなってきたことから、最近の研究では脳卒中を出血性脳卒中と虚血性脳卒中に分類して飲酒の影響を検討するようになった。出血性脳卒中としては、脳出血のみか、脳出血とくも膜下出血の両者を対象とした研究がほとんどであ

Key words

- アルコール
- 脳卒中
- 脳梗塞
- 脳出血
- くも膜下出血

り、硬膜下血腫や硬膜外血腫に関しては、系統的な疫学研究のエビデンスが見当たらない。

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³⁾⁻⁵⁾。久山町研究でも、第1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(図1)⁶⁾。また、厚生労働省の多目的コホート研究(JPHC Study)においても、40~59歳の男性地域住民19,544例を214,504人・年追跡調査したところ、219例に脳内出血、73例にくも膜下出血を生じたが、全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2)⁷⁾。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150g以上の飲酒で有意な相対リスクの増加を認めている。

MEDLINEで検索可能な、1966年1月から2002年4月までに発表された研究で、①全脳卒中、虚血性脳卒中、出血性(脳内または全)脳卒中がエンドポイントである観察コホートまたはケースコントロール研究、②飲酒と関連した脳卒中の相対リスクが記載されている、③アルコール消費が定量化されている、④非飲酒者が対照群として用いられている、という条件を満たした53件の研究を対象としたメタアナリシスによれば、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した(図3)⁸⁾。

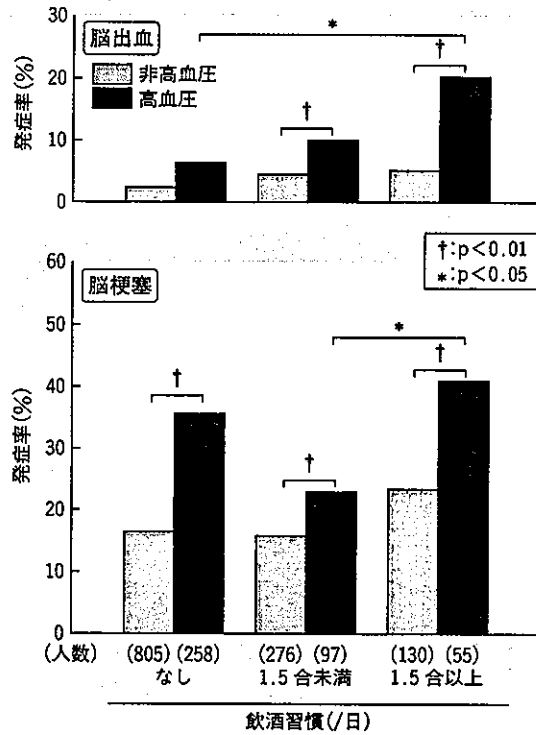


図1 飲酒と高血圧のレベル別にみた脳出血と脳梗塞発症率性・年齢調整、久山町男女1,621名、1961~1987年。

飲酒と虚血性脳卒中

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³⁾⁻⁵⁾⁹⁾。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(図1)⁶⁾。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1~149g(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

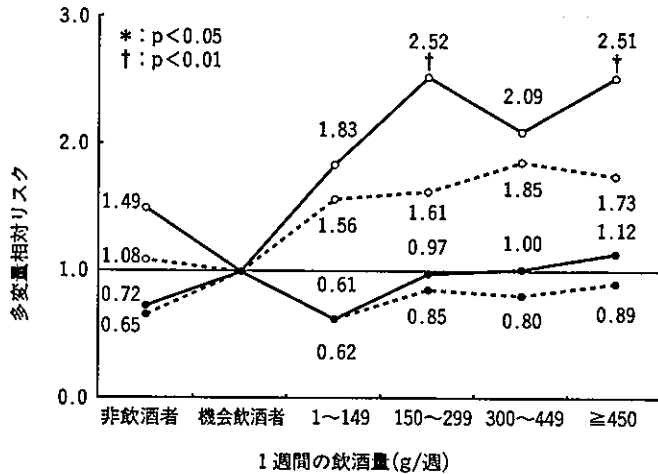


図2 飲酒量と脳卒中の相対リスク(厚生労働省多目的コホート研究)
飲酒量による出血性脳卒中と虚血性脳卒中の多変量相対リスク。白丸は出血性脳卒中、黒丸は虚血性脳卒中を示す。直線は基準となる飲酒量を示す、破線は最近の飲酒量を用いたモデルを示す。(文献7より引用)

いう成績が報告されている(図2)⁷⁾。

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、12 g/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(表1)⁸⁾が、60 g/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、12 g/日未満および12~24 g/日の飲酒でリスクが最も低く、60 g/日以上飲酒でリスクが最も高かった(図3)⁸⁾。

アルコールの種類と脳卒中

アルコールのタイプと脳卒中の関係を検討した研究は少ない。Framingham Study¹⁰⁾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、

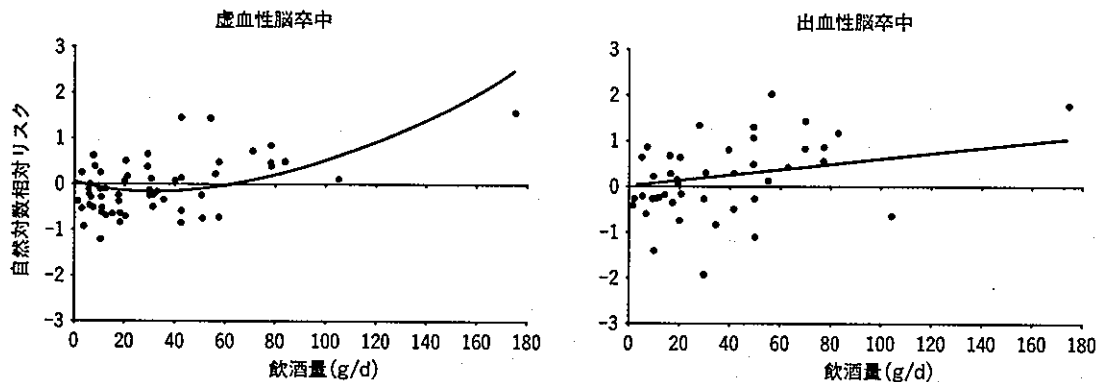


図3 飲酒量と脳卒中の相関についてのメタアナリシス
大部分の研究では、さまざまな飲酒量に対して1つ以上の相対リスクの評価を行っている。(文献8より引用)

表1 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/d) | | | | 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) | .004 | .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8より引用)

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 Study¹¹⁾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、スピリッツによっ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¹²⁾。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[オッズ比(OR)0.55, 95%信頼区間(CI)0.31~0.98], ビール(OR 0.92, 95% CI 0.53~1.61)やスピリッツ(OR 1.35, 95% CI 0.73~1.61)では有意な効果がなかったと報告している¹³⁾。

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

が伺われる。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。もしワインの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¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。

4 飲酒と脳卒中の再発

アルコール中毒は脳卒中再発の独立した予知因子であることが示されている。たとえば、Northern Manhattan Stroke Study¹⁵⁾では、大量飲酒者のほぼ半数が5年以内に脳梗塞を再発し、

非大量飲酒者の22%より有意に高率であった。また、1週間に160g以上の過剰飲酒が、高齢者でさえ長期の脳卒中再発のリスクを増大させるとの前向き研究の報告もみられる¹⁶⁾。

くも膜下出血患者では短期の再出血率は飲酒に影響されないが、発作前の大量飲酒は明らかに転帰を悪化させるという¹⁷⁾。また、脳内出血患者では入院後の血腫の増大は発症直前の飲酒量に相関するという¹⁸⁾。

Physician's Health Study¹⁹⁾によれば、脳卒中の既往を有する1,320例の男性について4年半追跡調査し、飲酒の影響を検討したところ、少量~中等量の飲酒により全死亡および心血管死亡が有意に減少したという(表2)。

表2 脳卒中既往患者における飲酒レベルによる死亡の相対リスク(95%信頼区間)(Physician's Health Study)

| 死亡率 | 飲酒量(杯数) | | | | P値 |
|---------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|
| | Rarely or Never (Referent) | <1 per wk | 1-6 per wk | ≥1 per d | |
| 合計 | | | | | |
| 死亡数 | 128 | 39 | 93 | 109 | ... |
| 年齢補正 | 1.0 | 0.82(0.58-1.18) | 0.67(0.51-0.88) | 0.73(0.56-0.94) | .03 |
| 危険因子補正 [†] | 1.0 | 0.88(0.60-1.28) | 0.64(0.48-0.85) | 0.71(0.54-0.94) | .03 |
| 心血管疾患 | | | | | |
| 死亡数 | 101 | 29 | 62 | 75 | ... |
| 年齢補正 | 1.0 | 0.78(0.52-1.18) | 0.57(0.42-0.79) | 0.64(0.47-0.86) | .008 |
| 危険因子補正 [†] | 1.0 | 0.89(0.58-1.36) | 0.56(0.40-0.79) | 0.64(0.46-0.88) | .008 |
| 癌 | | | | | |
| 死亡数 | 11 | 4 | 12 | 16 | ... |
| 年齢補正 | 1.0 | 0.99(0.32-3.14) | 1.05(0.46-2.40) | 1.26(0.58-2.71) | .51 |
| 危険因子補正 [†] | 1.0 | 1.23(0.38-4.03) | 1.10(0.42-2.69) | 1.19(0.59-3.10) | .50 |

* : すべてのカテゴリーの飲酒量についての直線傾向検定(linear trend test)のP値。

† : 以下の危険因子で補正した；喫煙，糖尿病，BMI，運動，狭心症，心筋梗塞。

(文献19より引用)

5 飲酒と血管性痴呆

これまでに行われた大多数の研究では、血管性痴呆は男性と女性に等しく認められるが、男性の方が大量飲酒者が多いことが示されている²⁾。しかし、血管性痴呆のリスクがあるアルコール中毒者は早期に死亡しやすいので、両者の関係を証明するのは難しい。

久山町研究²⁰⁾によれば、飲酒は血管性痴呆の独立した危険因子であることが多変量解析により示されている(相対リスク2.18, 95%CI 1.01~4.70)。一般住民を対象としたケースコントロール研究において、Lindsayら²¹⁾はアルコール中毒が血管性痴呆の危険因子であることを報告している。

Leukoaraiosis(び漫性白質病変)と飲酒の関係を検討した報告もみられる。leukoaraiosisのリスクは日常的な中等量の飲酒により低下する(OR 0.50, 95%CI 0.28~0.87)が、日常的な大量飲酒により上昇する傾向がある(OR 1.3, 95%CI 0.5~3.3)ことが報告されている²²⁾。leukoaraiosisは血管性痴呆やアルツハイマー病に高率に認められることから、痴呆に関連していると考えられている。

飲酒と脳卒中の関係に 関与するメカニズム

これまで述べてきたように、多くの研究において少量~中等量の飲酒は脳梗塞のリスク減少効果があることが示唆されている。このような飲酒の脳梗

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(図4)。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²³⁾。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の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²⁴⁾。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²⁴⁾。さらに、組織プラスミノゲンアクチベーター

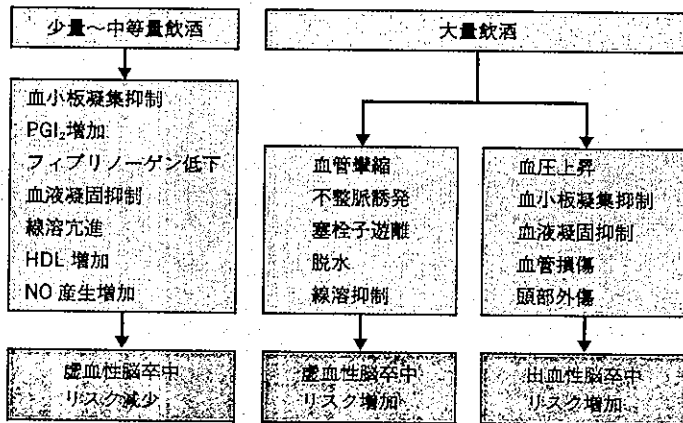


図4 飲酒が脳卒中に及ぼす影響のメカニズム

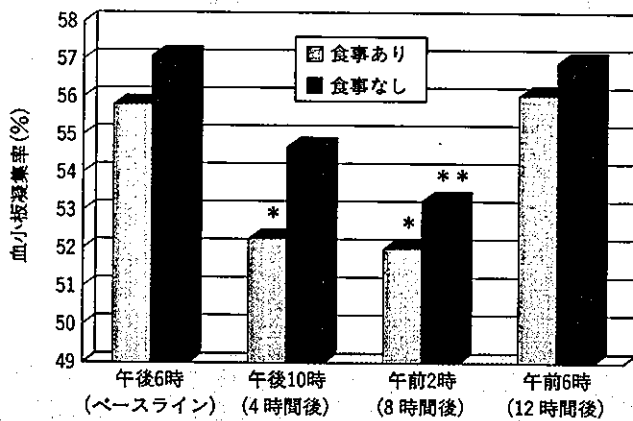


図5 ずり応力惹起血小板凝集に及ぼす赤ワイン(エタノール60g)の効果
* : p<0.05, ** : p<0.01. (文献26より改変引用)

(tPA)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²⁵⁾。

われわれは、飲酒と脳卒中に関する

研究の世界的権威である、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5)²⁶⁾。

しかし、飲酒の脳卒中に及ぼす影響には人種差があるとの報告もみられる。Camargo²⁷⁾によれば、中等量の飲酒の影響は白人と日本人で異なり、この差は日本人では頭蓋内の小動脈の変化が強く、コーカシアンでは頭蓋外頸部動脈の変化が強いという人種的な動脈硬化の分布の差が関係しているのではないかという仮説を述べている。この仮説を支持する研究として、中等量の飲酒は脳の主幹動脈の粥状硬化とは逆相関を示すが、小動脈の硬化とは相関を示さないという報告がみられる²⁸⁾。しかし、最近では日本人でも食生活の欧米化により糖尿病や高脂血症が著しく増加しており、動脈硬化の分布もかなり欧米化してきていることから、中等量の飲酒が日本人の脳卒中に及ぼす影響については若年世代も含めて、今後さらに詳細な疫学的検討が必要のように思われる。

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(図4)⁴⁾。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²⁹⁾や急激な血流の増加による塞栓子の遊離³⁰⁾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プラスミノノーゲンアクチベーターインヒビター1(PAI-1)活性が有

意に上昇することを報告した²⁶⁾。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(図4)¹⁹⁾。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²¹⁾。また、飲酒による血圧上昇には、東洋人の飲酒による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²²⁾。

ガイドラインにおける 飲酒への対策

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³⁰⁾では、飲酒は中等量まで(2杯以下、1杯=12g)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³¹⁾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³²⁾では、大量飲酒はやめ

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(レベル1)との推奨がなされている。

本年初頭に発表されたわが国の脳卒中治療ガイドライン³⁰⁾では、一次予防としては「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)」ことが推奨され、二次予防としては「適量を超える飲酒は脳梗塞の発症を増加させるが、少量飲酒は脳梗塞の発症率を低下させる。少量飲酒が再発率を低下させるか否かは、十分な科学的根拠がない(グレードC1)」となっている。

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ることから、や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。また、少量飲酒に脳梗塞再発予防効果があることは、国内外に共通したコンセンサスであるといえるが、中等量飲酒についての見解は、日本と海外で必ずしも一致しておらず、日本人における中等量飲酒の脳卒中に及ぼす影響については、さらに今後の検討が必要であるように思われる。また、大量飲酒が脳梗塞の再発率を高めるとの報告は多いが、少量～中等量の飲酒に脳梗塞再発予防効果があるかどうかは海外でもまだ報告が少なく、日本人での成績はまだないので、今後の検討課題であるといえる。

●文献

1) American Heart Association : 2002

- Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas, American Heart Association, 2001
- 2) Warlow CP : Lancet 352(Suppl 3) : 1-4, 1998
 - 3) Hillbom M, Juvela S, Numminen : J Cardiovasc Risk 6 : 223-228, 1999
 - 4) Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR et al : Addiction 96 : 1743-1756, 2001
 - 5) Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD : Neuroepidemiology 21 : 115-122, 2002
 - 6) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H et al : Stroke 26 : 368-372, 1995
 - 7) Iso H, Baba S, Mannami T et al : Stroke 35 : 1124-1129, 2004
 - 8) Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL et al : JAMA 289 : 579-588, 2003
 - 9) 内山真一郎 : 臨床神経 42 : 1064-1068, 2002
 - 10) Djousse L, Ellison C, Beiser A et al : Stroke 33 : 907-912, 2002
 - 11) Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI et al : BMJ 310 : 1165-1169, 1995
 - 12) Trelsen T, Gronbaek M, Schnohr P et al : Stroke 29 : 2467-2472, 1998
 - 13) Malarcher AM, Giles WH, Croft JB et al : Stroke 32 : 77-83, 2001
 - 14) Renaud S, Lorigeril M : Lancet 339 : 1523-1526, 1992
 - 15) Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC et al : Neurology 44 : 626-634, 1994
 - 16) Moroney JT, Bagiella E, Tatemichi TK et al : Neurology 48 : 1317-1325, 1997
 - 17) Juvela S : BMJ 304 : 1663-1667, 1992
 - 18) Juvela S : Arch Neurol 52 : 1193-1200, 1995
 - 19) Jackson VA, Sesso HD, Burning JE et al : Arch Intern Med 163 : 1189-1193, 2003
 - 20) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I et al : Neurology 45 : 1161-1168, 1995
 - 21) Lindsay J, Herbert R, Rockwood K et al : Stroke 28 : 526-530, 1997

- 22) Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO et al : Stroke 26 : 588-592, 1995
- 23) Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL : Am J Cardiol 83 : 52-57, 1999
- 24) Gorelick B : Stroke 20 : 1607-1610, 1989
- 25) Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ et al : JAMA 272 : 929-933, 1994
- 26) Numminen H, Kobayashi M, Uchiyama S et al : Alcohol & Alcoholism 35 : 594-600, 2000
- 27) Camargo CA Jr : Stroke 20 : 1611-1626, 1989
- 28) Reed DM, Resch JA, Hayashi T et al : Stroke 19 : 820-825, 1988
- 29) Lip GY, Beevers DG, Singh SP et al : BMJ 311 : 1425-1428, 1995
- 30) Hillbom M, Numminen H, Juvela S : Stroke 30 : 2307-2312, 1999
- 31) MacMahon S : Hypertension 9 : 111-121, 1987
- 32) Itoh T, Matsumoto M, Nakamura M et al : J Hypertens 15 : 1211-1217, 1997
- 33) Wolf PA, Clagett GP, Easton JD et al : Stroke 30 : 1991-1994, 1999
- 34) Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al : Circulation 106 : 388-391, 2002
- 35) Leys D, Kwiecinski H, Bogouslavsky J et al for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee : Cerebrovasc Dis 17 (Suppl 2) : 15-29, 2004
- 36) 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) 協和企画, 東京, 2004