

表 6-24 抗血小板療法追跡最終時(>1 カ月)の死亡または要介助  
Cochrane Stroke Group によるメタアナリシス(文献3より抜粋)

薬剤	抗血小板薬群	対照群	オッズ比(95%CI)
アスピリン	9247/20207	9497/20190	0.95(0.91-0.98)
トロンボキサン合成酵素 阻害薬	67/140	77/143	0.79(0.49-1.25)
合計	9314/20347	9574/20333	0.94(0.91-0.98)

日本で用いられているチクロピジンや海外で用いられているクロピドグレルのようなチエノピリジンは血小板 ADP 受容体(P2Y<sub>12</sub>)阻害薬であり、ADP 依存性の血小板凝集に対する特異的な阻害作用を發揮する。一方、サルボグレラートは血小板 5HT<sub>2</sub>受容体阻害薬であり、セロトニン依存性の血小板凝集に対する特異的な阻害作用を發揮する。

シロスタゾールはサイクリック AMP に特異的なフォスフォジエステラーゼ(PDE)タイプ 3 阻害薬であり、ジピリダモールはサイクリック AMP に特異的な PDE タイプ 5 阻害薬である。

糖蛋白(GP) IIb/IIIa 阻害薬は現在までに知られた、あらゆる血小板受容体アゴニストの種類のカかわらず、血小板凝集の最終共通経路である GP IIb/IIIa へのフィブリノーゲンの結合を阻害する強力な抗血小板薬である。

## ■ 2. 脳梗塞急性期治療のエビデンス

発症後 48 時間以内の脳梗塞 2 万例を対象とした International Stroke Trial(IST)<sup>1)</sup>と Chinese Acute Stroke Trial(CAST)<sup>2)</sup>を含む無作為化比較試験(RCT)をメタアナリシスにより解析した Cochrane Stroke Group の成績によれば、アスピリンは治療期間中の虚血性脳卒中の再発を有意に減少させ、症候性頭蓋内出血をわずかに増加させる傾向はあるが、長期の転帰不良例を有意に減少させる効果のあることが示されている(表 6-24)<sup>3)</sup>。

しかしながら、アスピリンは英語で modest(ほどほど)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 TXA<sub>2</sub>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。オザグレルは我が国で行

われた RCT により発症後 5 日以内の脳血栓症患者において 1 カ月後の運動障害を有意に改善する効果のあることが示されている<sup>4)</sup>。しかしながら、アスピリンとの比較試験が行われていないため、アスピリンとの優劣は不明である。

欧米で発症後 24 時間以内の急性虚血性脳卒中患者 74 例を対象として GPIIb/IIIa のモノクローナル抗体である abciximab(c7E3 Fab)の第 II 相臨床試験が国際共同研究として行われた<sup>5,6)</sup>。3 カ月後の後遺症が軽度か全くない症例は実薬群で 35%とプラセボ群 20%より多く、日常生活動作(ADL)の改善も実薬群で 50%とプラセボ群 40%より多く、副作用として最も危惧された重篤な出血合併症も生じなかった。

その後第 III 相臨床試験が発症後 6 時間以内の脳梗塞 400 例において行われた<sup>7)</sup>。5 日以内の症候性頭蓋内出血は実薬群で 3.6%、プラセボ群で 1%であり、有意差はなく、3 カ月後の modified Rankin score で評価した転帰改善例は有意ではなかったが、軽症と中等症では実薬群でプラセボ群より多い傾向がみられた。この結果を受けて規模を拡大した第 3 相臨床試験(AbEST2)が開始された。AbEST2 の一次解析対象は発症後 5 時間以内の脳梗塞 1200 例であり、発症後 5~6 時間または睡眠中に発症し、覚醒後 3 時間以内の脳梗塞(Wake-up stroke)600 例も不随対象となっている。

## ■ 3. 脳梗塞再発予防のエビデンス

Antithrombotic Trialists' Collaboration(ATT)が開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)を対象として行った 287 件の 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

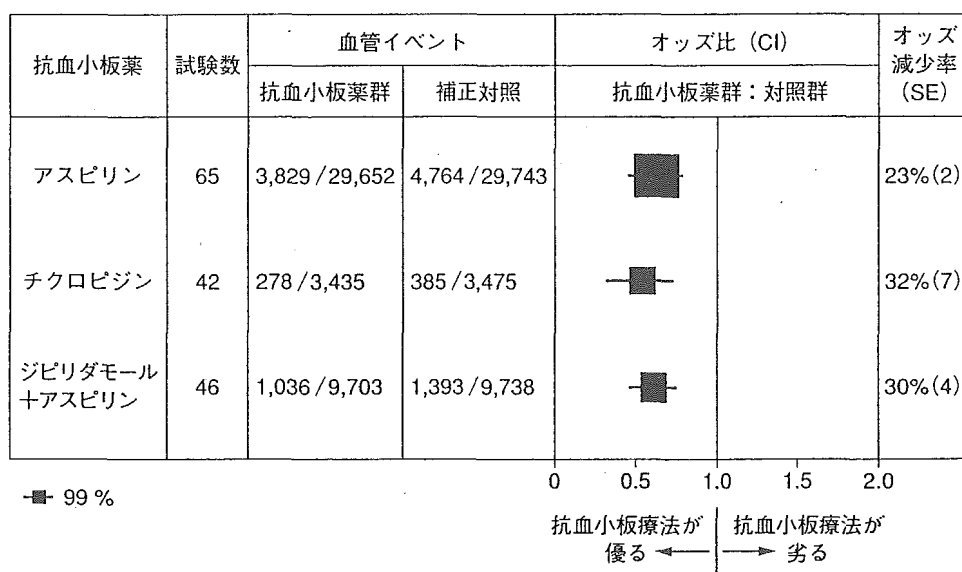


図 6-16 抗血小板薬別の血管イベント低減効果(文献 8 より改変)  
(Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス)

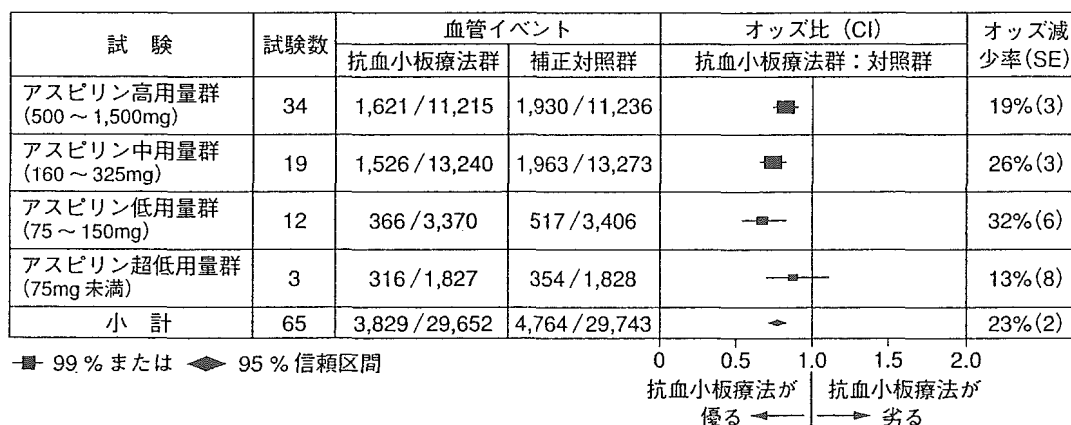


図 6-17 アスピリンの用量別比較(文献 8 より改変)  
(Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス)

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<sup>8)</sup>。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 6-16)<sup>8)</sup>。

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 カーブ効果が見られ、75~150 mg が最も効果が大きく、75 mg 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 6-17)<sup>8)</sup>。

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 6-18)<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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。

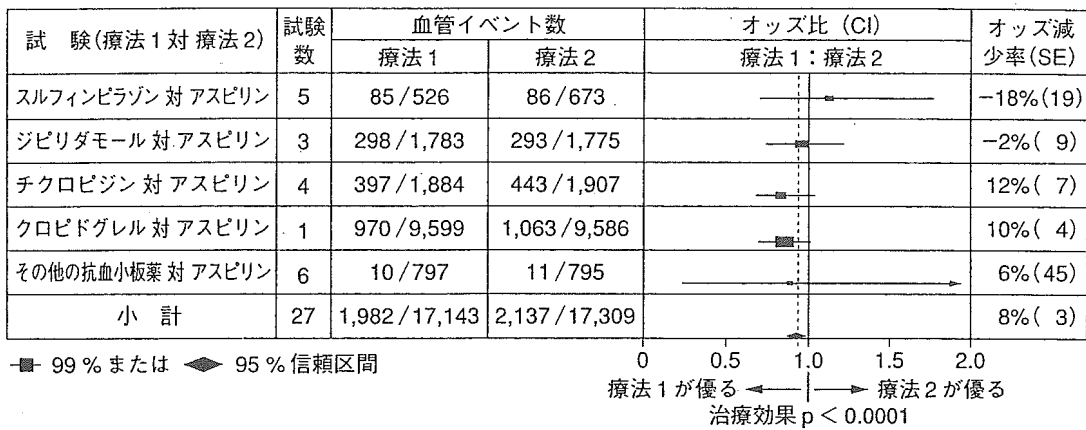


図 6-18 アスピリンと他の抗血小板薬の直接比較(文献 8 より改変)  
(Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス)

クロピドグレルは脳梗塞・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<sup>10)</sup>。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。

生体内での血栓形成に重要な役割をはたしている, 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<sup>11)</sup>。

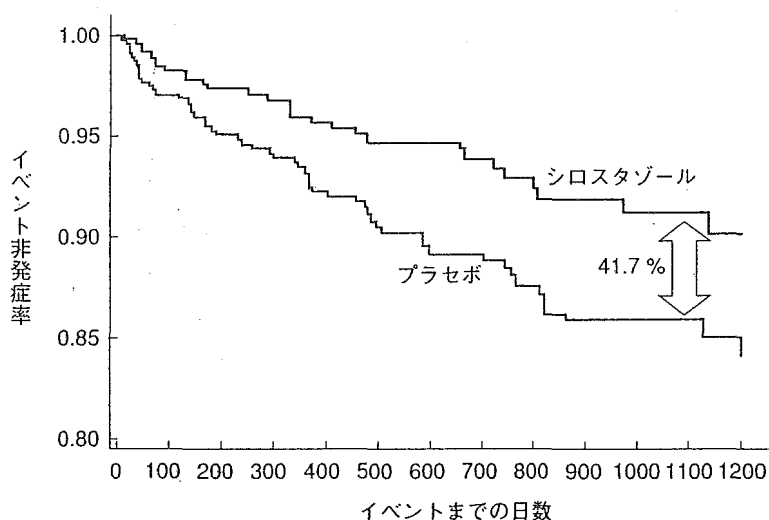
本邦で 1,000 例以上の脳梗塞患者を対象とし, プラセボを対照薬として用いた Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS) によりシロスタゾールの脳梗塞再発予防効果が示された(図 6-19)<sup>12)</sup>。この RCT の対象となった患者の 75% は MRI 上, 皮質下小梗塞であったが, 病型別解析によりラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示された。シロスタゾールはこれまで末梢動脈疾患に適応があったが, 2003 年 4 月に脳梗塞にも適応が承認された。

European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2) によれば, アスピリンとジピリダモールの併用が各々

の単独療法に比べて相加的な脳梗塞再発予防効果があるという成績が示されている<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。ただし, 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 6-20)<sup>8)</sup>。

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, 各々の単独療法よりも強力な抗血小板療法である<sup>15,16)</sup>。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 6-20)<sup>8)</sup>。

海外では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 (75 mg) 単独療法とクロピドグレル (75 mg)・アスピリン (75 mg) 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, 最近その成績が発表された。18 カ月間の虚血性イベントはクロピドグレル単独投与群



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 6-19 Cilostazol Secondary Stroke Prevention Study の成績  
 (文献 12 より改変)

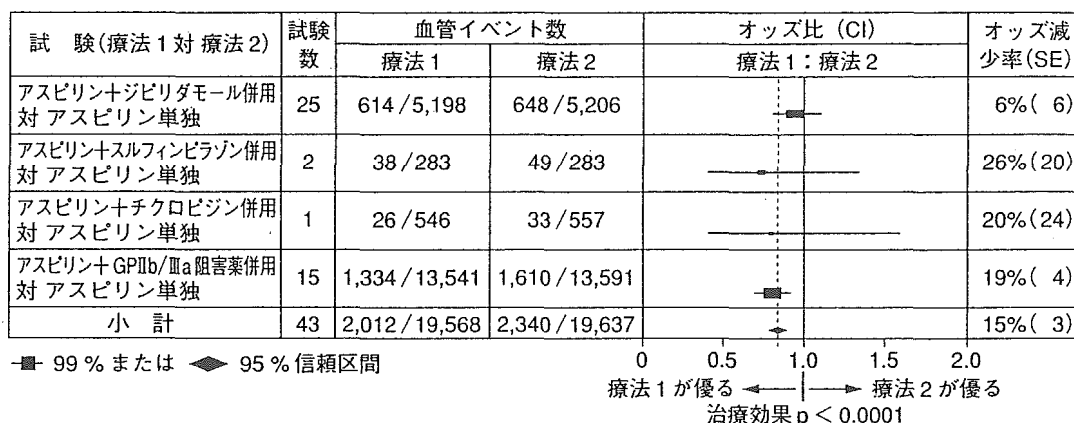


図 6-20 アスピリン単独療法と併用療法の比較(文献 8 より改変)  
 (Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシス)

(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(図 6-21)<sup>17)</sup>。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。

#### 4. 抗血小板療法のガイドライン

2004年初頭に我が国ではじめて発表された脳卒中治療ガイドライン 2004(表 6-25)<sup>18)</sup>と海外の主要国で発表されているガイドライン<sup>19)</sup>で共通して推奨されている抗血小板療法は発症後 48 時間以内の脳梗塞に対するアスピリンである。アスピリンの投与量については、IST<sup>1)</sup>で 300 mg、CAST<sup>2)</sup>で 160 mg が用いられていたため、160~300 mg が推奨されることとなった。このアスピリンの用量は後述する長期の血管イベント予防のために推奨されている 75~

150 mg よりも多いが、これは急性血栓症にはただちに TXA<sub>2</sub> 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学的根拠にも合致している。

脳卒中治療ガイドライン 2004 では、発症後 5 日以内の脳血栓症にオザグレールを推奨している(表 6-25)<sup>17)</sup>。しかし、エビデンスとしては我が国で行われた 1 件の RCT しかないことを考慮して推奨のレベルをグレード B に下げている<sup>4)</sup>。

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の再発予防には抗血小板療法の適応があるとされた(表 6-26)<sup>18)</sup>。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

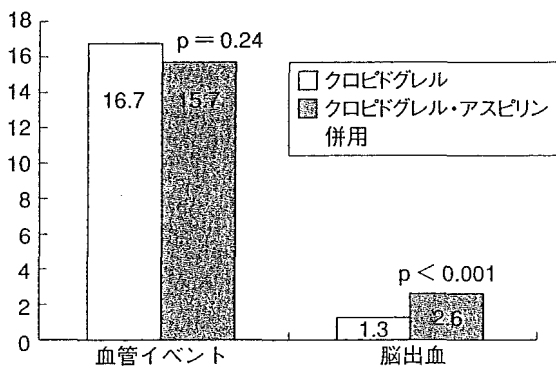


図 6-21 MATCH の成績<sup>17)</sup>

表 6-25 脳梗塞急性期の抗血小板療法(脳卒中治療ガイドライン 2004)<sup>18)</sup>

#### 推奨

1. オザグレールナトリウム 160 mg/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 160~300 mg/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 6-26 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)<sup>18)</sup>

#### 推奨

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. 現段階では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 75~150 mg/日、チクロピジン 200 mg/日(以上グレード A)およびシロスタゾール 200 mg/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。

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。

米国心臓学会脳卒中評議会のガイドラインによれば、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るとされている(表 6-27)<sup>20)</sup>。抗血小板薬の選択肢としてはアスピリン、チクロピジンの他にクロピドグレルとアスピリン・ジピリダモールの併用があげられている。

## B. 抗凝固療法

### 図 1. 抗凝固薬の種類と作用機序

表 6-28 に脳梗塞急性期に用いられる抗凝固薬の作用の比較をまとめた<sup>20)</sup>。

最も長い間用いられてきた抗凝固薬である未分画ヘパリンはさまざまな分子量を含む酸性多糖体であるが、表 6-28 にあげたような種々の欠点がある。これらの欠点の多くは大分子量分画に由来することから、これを除去して製剤化したのが低分子ヘパリンである。低分子ヘパリンは用量依存性に優れているので、未分画ヘパリンのように活性化部分トロン

表 6-27 脳梗塞・TIA 患者の病型別再発予防指針<sup>20)</sup>  
(米国心臓学会脳卒中評議会, 1999)

病型	治療方針
●アテローム硬化性頸動脈疾患	
≥70%狭窄	合併症が6%未満なら頸動脈内膜切除術, 抗血小板薬*
50~69%狭窄	危険因子によっては頸動脈内膜切除術, 抗血小板薬*
<50%狭窄	抗血小板薬*
●心原性脳塞栓症	
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*(抗凝固薬は検討中)
●その他の病型	
ラクナ梗塞と原因不明の脳梗塞	抗血小板薬*(抗凝固薬は検討中)

抗血小板薬: 1. アスピリン 2. クロピドグレル 3. ジピリダモール徐放錠+アスピリン  
4. チクロピジン

表 6-28 未分画ヘパリン(UFH), 低分子ヘパリン(LMWH), トロンピン阻害薬(TI)の作用特性<sup>21)</sup>

作用	UFH	LMWH	TI
凝固抑制	IIa = Xa	IIa < Xa	IIa
AT-III依存性	あり	あり	なし
Heparin cofactor II 依存性	あり	あり	なし
PF4 による中和	あり	ありうる	なし
内皮からの PF4 遊離	あり	ありうる	なし
血小板減少症	あり	ありうる	なし
肝毒性	あり	ありうる	なし
用量依存性	不良	良好	良好
血栓結合トロンピンの抑制	なし	なし	あり
血管透過性の亢進	あり	なし	なし

ポプラスチン(APTT)により用量を調節する必要はない。トロンピン阻害薬はトロンピン分子に特異的に結合してその作用を阻害する薬剤であり、ヘパリンに起因する欠点や副作用がなく、用量依存性にも優れている。

再発予防に用いられる経口的な抗凝固薬であるワルファリンは肝臓で合成されるビタミン K 依存性の凝固因子のγカルボキシル化を阻害することにより抗凝固活性を発揮する薬剤であり、international normalized ratio (INR) により用量を調節する必要がある。

## 2. 脳梗塞急性期治療のエビデンス

これまでに海外を中心に行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 では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<sup>22)</sup>。Cochrane Stroke Group によるメタアナリシスでも抗凝固療法は治療期間中の虚血性脳卒中の再発は有意に減少させるが、症候性頭蓋内出血を有意に増加させてしまい、長期の転帰不良例を減少させる効果がないという結果が示されている(表 6-29)<sup>23)</sup>。

我が国では発症後 48 時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症(すなわちアテローム血栓性脳梗塞)にト

表 6-29 抗凝固療法追跡最終時(>1 カ月)の死亡または要介助(文献 23 より抜粋)  
(Cochrane Stroke Group によるメタアナリシス)

薬剤	抗凝固薬群	対照群	オッズ比(95%CI)
未分画ヘパリン(皮下注)	6063/9717	6062/9718	1.00(0.94-1.06)
低分子ヘパリン	400/723	210/355	0.85(0.66-1.10)
ヘパリノイド(静注)	159/641	167/635	0.92(0.72-1.19)
合計*	6635/11109	6454/10737	0.99(0.94-1.05)

\*ヘパリノイド(皮下注)も含む

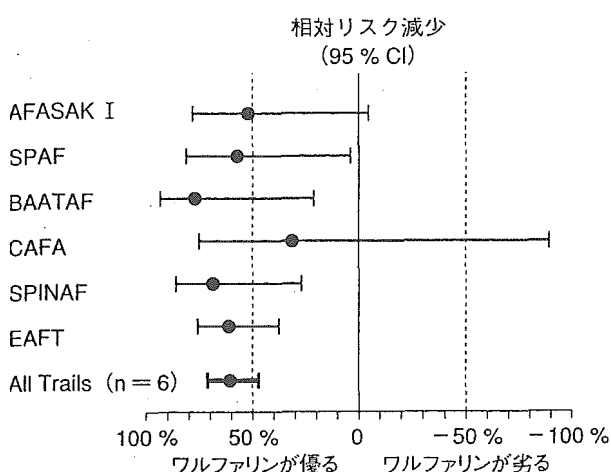


図 6-22 非弁膜症性心房細動患者におけるワルファリンの脳卒中予防効果  
(ワルファリン対プラセボ)(文献 25 より引用)

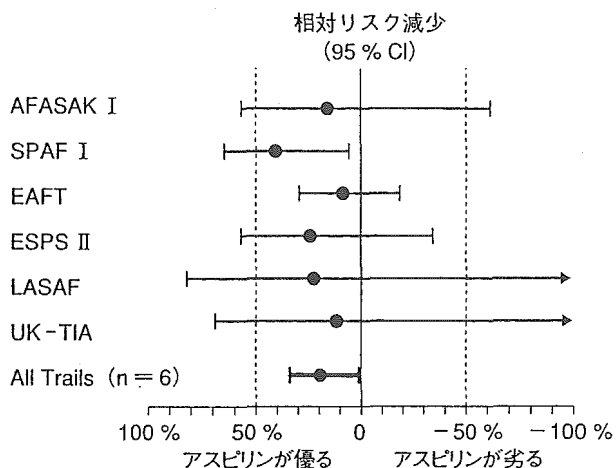


図 6-23 非弁膜症性心房細動患者におけるアスピリンの脳卒中予防効果  
(アスピリン対プラセボ)(文献 25 より引用)

ロンビン阻害薬アルガトロバンの適応が承認されている<sup>23)</sup>。

### ■ 3. 脳梗塞再発予防のエビデンス

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 6-22)<sup>25)</sup>。また、アスピリンも 22%ながら有意な減少効果がある(図 6-23)<sup>25)</sup>。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 6-24)<sup>25)</sup>。

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<sup>26)</sup>。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

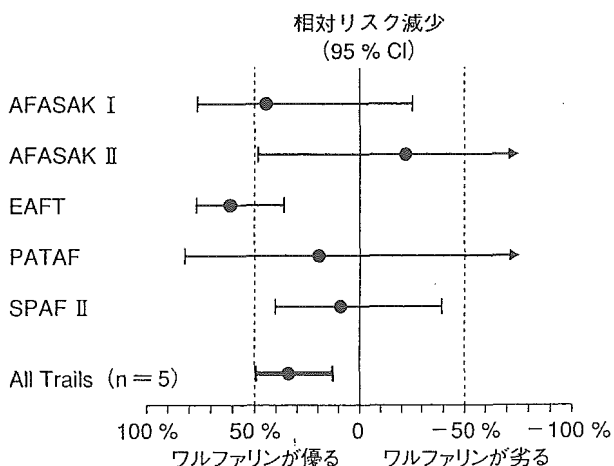


図 6-24 非弁膜症性心房細動患者における脳卒中予防効果  
(ワルファリン対アスピリン)(文献 25 より引用)

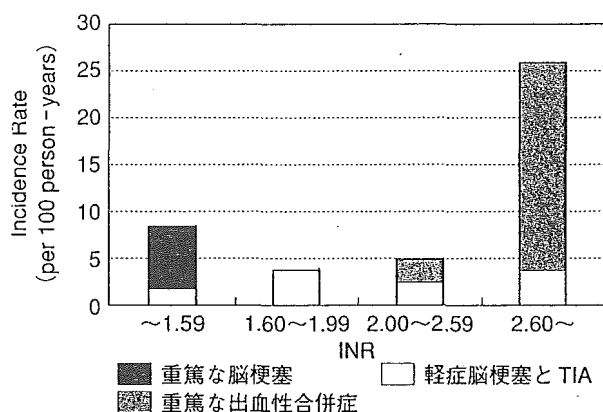


図 6-25 INR と虚血性・出血イベント発症率(文献 27 より引用)

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<sup>27)</sup>。また、大出血を生じた 6 例中 5 例は 70 歳以上だった。

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 6-25)<sup>28)</sup>。

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(ximelagatran)とワルファリン(INR 2~3)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。日本からも 200 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 の結果が先に発表された。脳卒中と全身塞栓は ximelagatran 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 ximelagatran 群(1.3%)でワルファリン群(1.8%)と同等以下であった(図 6-26)<sup>29)</sup>。SPORTIF-V の結果も最近発表され、本剤がワル

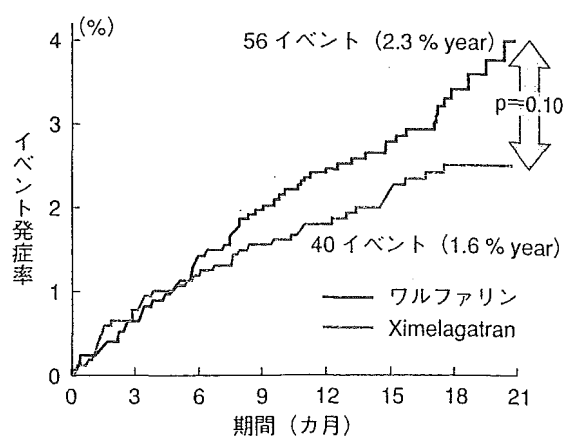


図 6-26 キシメラガトラン投与群とワルファリン投与群の脳卒中・全身塞栓発症率(文献 28 より引用改変)

ファリンと同等の有効性と安全性を有することが確認された<sup>30)</sup>。近い将来、本剤が承認されれば、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、多剤との相互作用の煩雑さを解消し、本来抗凝固療法の適応となるべき心房細動患者に適正に用いられる薬剤になると期待されていたが、SPORTIF III と SPORTIF V のどちらにも正常上限の 3 倍を超える肝酵素の上昇がワルファリンより明らかに多く発現したことから、米国食品医薬品局(FDA)は長期投与による安全性が保障できないとして承認を見送ってしまった。

#### 図 4. 抗凝固療法のガイドライン

脳卒中治療ガイドライン 2004 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 6-30)<sup>18)</sup>。

米国脳卒中学会(ASA)のガイドラインでも、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している<sup>19)</sup>。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



表 6-30 脳梗塞急性期の抗凝固療法(脳卒中治療ガイドライン 2004)<sup>18)</sup>

推 奨

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 1.5 cm を超すような脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)には、選択的トロンビン阻害薬のアルガトロバンが推奨される(グレード B).

表 6-31 心原性脳梗塞の再発予防(脳卒中治療ガイドライン 2004)<sup>18)</sup>

推 奨

心原性脳梗塞の再発予防は抗凝固薬ワルファリンが第 1 選択薬であり(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).

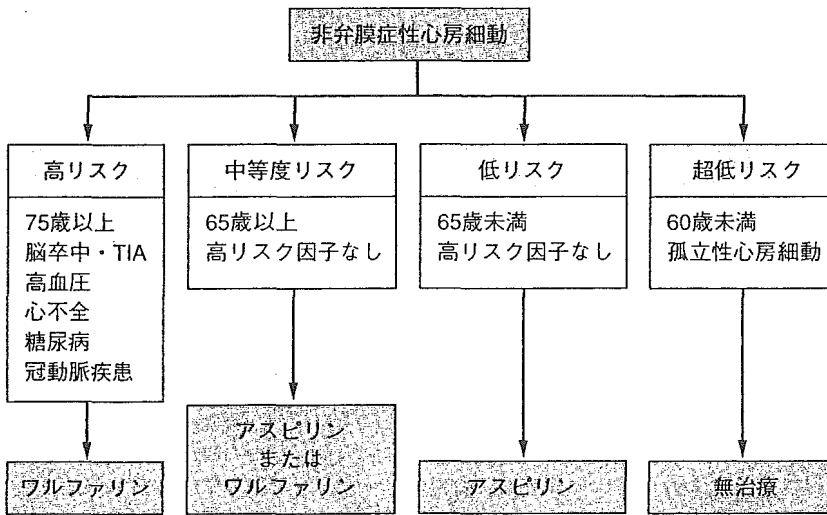


図 6-27 非弁膜症性心房細動の治療指針<sup>31,32)</sup>

を推奨している。また、ASA のガイドラインでは、「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<sup>19)</sup>。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<sup>21)</sup>。

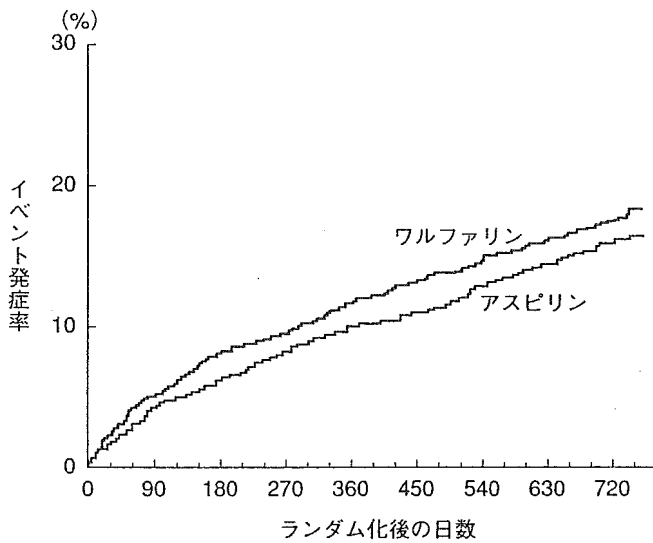
脳卒中治療ガイドライン 2004 では発症後 48 時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症(アテローム血栓性脳梗塞)にアルガトロバンが推奨されている(表 6-30)<sup>18)</sup>。しかし、アルガトロバンのエビデンスは日本で行われた 1 件の RCT<sup>24)</sup>しかない事実を考慮して推奨レベルをグレード B に下げている。

脳卒中治療ガイドライン 2004 では心原性脳塞栓症には抗凝固療法が第一選択となり、ワルファリンが禁忌の場合のみアスピリンの適応があることが明記された(表 6-31)<sup>18)</sup>。心原性脳塞栓症の原因となる心疾患の 3 分の 2 を占める 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<sup>31)</sup>。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

表 6-32 心原性脳塞栓症再発予防のための抗凝固療法  
(脳卒中治療ガイドライン 2004)<sup>18)</sup>

推 奨

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、ワルファリンが第一であり、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、INR1.6~2.6 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、INR2.0~3.0 以下にならぬようコントロールすることが推奨される(グレード A)



患者数:

ワルファリン	1103	1047	1013	998	972	956	939	924	885
アスピリン	1103	1057	1032	1004	984	974	951	932	900

図 6-28 Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) (文献 35 より引用改変)

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 6-27)<sup>32,33)</sup>。

しかしながら、日本循環器学会の研究班が 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 Japanese Atrial Fibrillation Stroke Study (JAST)<sup>34)</sup> を行った成績によれば、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。したがって、NVAF 患者における脳卒中の一次予防については、少なくとも日本人においてはアスピリンが有効であるとのエビデンスはない。

脳卒中治療ガイドライン 2004 では NVAF 患者における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 (70 歳以上) では重篤な出血合併症を回避するため、それより低い INR1.6~2.6 が推奨されている (表 6-32)<sup>18)</sup>。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 INR1.6~2.5 (目標値 2.0) とほとんど一致している<sup>32,33)</sup>。

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 6-27)<sup>20)</sup>。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 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 6-28)<sup>35)</sup>。すなわち、ワルファリン投与群とアスピリン投与群の脳梗塞再発率の差は 11%であり、有意ではなかったが、ワルファリン投与群で高く、全観察期間を通じてワルファリン投与群の再発率が上回っていた。

## ●文献

- 1) 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*. 1997; 349: 1569-81.
- 2) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997; 349: 1641-9.
- 3) Cochrane Stroke Group (Gubits G, Counsell C, Sandercock P). Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (review). The Cochrane database of systematic reviews. In: Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2002.
- 4) 大友英一, 沓沢尚之, 木暮久也, 他. 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性. *臨床医薬*. 1991; 7: 353-88.
- 5) The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic stroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke*. 2000; 31: 601-9.
- 6) 内山真一郎, 山崎昌子. 新しい抗血小板療法—GP IIb/IIIa 阻害薬—. In: 杉田秀夫, 福内靖男, 柴崎 浩, 監. 脳血管障害とその治療. 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; 2001: 78-82.
- 7) Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbEST) Investigators. Emergent administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: in press.
- 8) 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*. 2002; 324: 71-86.
- 9) 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*. 2000; 31: 1779-84.
- 10) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348: 1329-39.
- 11) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, et al. Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke*. 1994; 25: 1547-51.
- 12) 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*. 2000; 9: 147-57.
- 13) Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neuro Sci*. 1996; 143: 1-13.
- 14) 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*. 2002; 14: 264-82.
- 15) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, et al. Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke*. 1989; 20: 1643-47.
- 16) 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*. 2001; 104: 197-205.
- 17) Diener HC, Bogouslavsky J, Brass LM, et al, on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331-7.
- 18) 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. In: 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 他編. 東京: 協和企画; 2004.
- 19) Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, 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*. 2003; 34: 1056-83.
- 20) 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*. 1999; 30: 1991-4.
- 21) 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). 1999: 354-7.

- 22) Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, 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 Division of the American Heart Association). *Stroke*. 2002; 33: 1934-42.
- 23) Cochrane Stroke Group (Gubits G, Counsell C, Sandercock P, et al). Anticoagulants for acute ischaemic stroke (review). The Cochrane Database of systematic reviews. The Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Issue 4. 2002.
- 24) 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 他. 脳血栓症急性期に対する抗トロンピン薬 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*. 1992; 161: 887-907.
- 25) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 492-501.
- 26) Uchiyama S. Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med*. 2001; 40: 1166-7.
- 27) 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: multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke*. 2000; 31: 817-21.
- 28) 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*. 2001; 40: 1183-8.
- 29) Executive 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): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 362: 1691-8.
- 30) SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIFV Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690-9.
- 31) 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*. 1994; 154: 1949-57.
- 32) 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*. 1999; 281: 1112-20.
- 33) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation*. 2001; 104: 2118-50.
- 34) 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*. 2000; 64 (Suppl III): 993-1005.
- 35) Mohr JP, Thompson JLP, 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*. 2001; 345: 1444-51.

〈内山真一郎〉

# 血栓溶解療法と抗血栓療法

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

## POINT

- 脳梗塞急性期の血栓溶解療法、抗凝固療法、抗血小板療法の、ガイドラインでの推奨根拠となったエビデンスを概説するとともに最新情報を紹介し、今後の展望を述べた。
- 発症後3時間以内の脳梗塞には組織プラスミノゲンアクチベーター静脈投与の適応があり、最近発症後9時間以内の脳梗塞に第三世代の血栓溶解薬の有効性も示唆された。
- いかなる種類のヘパリンも転帰改善効果は示されていないが、わが国ではアルガトロバンが承認されており、米国でも第二相用量探索試験で安全性が証明された。
- 世界的にコンセンサスが得られている抗血小板薬はアスピリンのみであり、わが国ではオザグレルが承認されているが、最近 GP IIb/IIIa 阻害薬の有効性と安全性を示唆する臨床試験成績が報告された。

## はじめに

脳梗塞の大多数は血栓による脳動脈の閉塞に起因するので、抗血栓療法は脳梗塞の最も本質的な治療法であるといえる。広義の抗血栓療法には抗血小板療法、抗凝固療法、血栓溶解療法が含まれるが、最近抗血小板療法と抗凝固療法のみを抗血栓療法とよび、血栓溶解療法は別に分類することが多くなった。

2004年初頭、日本脳卒中学会を中心とする5学会合同の脳卒中治療ガイドライン<sup>1)</sup>が発表され、2004年暮れには日本循環器学会(日循)も抗血小板・抗凝固療法に関するガイドライン<sup>2)</sup>を発表した。筆者は両ガイドラインに作成委員の一人として関与したが、これらのガイドラインでは、これまでに得られたエビデンスのレベルに基づいて、脳梗塞に対する抗血栓療法と血栓溶解療法の推奨グレードが明記された。

ブレインアタックキャンペーンは、米国での脳梗塞超急性期の組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の適応承認に端を発しており<sup>3)</sup>、日

本でも最近安全性試験が終了し<sup>4)</sup>、適応承認が待望されている。また、海外では第三世代の血栓溶解薬の第二相臨床試験で有望な成績が報告された<sup>5)</sup>。抗血小板療法に関しては、脳梗塞急性期において世界的にコンセンサスが得られているのはアスピリンしかないのが現状であるが、糖蛋白(GP)IIb/IIIa阻害薬への期待が高まっており<sup>6)</sup>、抗凝固薬に関しては、半世紀以上続いたヘパリンとワーファリンの時代から、トロンビン阻害薬やXa因子阻害薬の時代になりつつある。

脳梗塞慢性期の抗血栓療法も再発予防には重要なテーマであるが、残念ながら誌面の制約があるため、本稿では脳梗塞急性期に限定して、ガイドラインの推奨根拠となった血栓溶解療法と抗凝固療法のエビデンスを概説するとともに、ガイドライン発表後に報告された最新のエビデンスと今後の展望についても述べてみたい。

## 血栓溶解療法

わが国では1980年代の前半に、脳梗塞急性期患者においてウロキナーゼ(UK)の治療が盛ん

に行われ、1か月後の改善度がプラセボより有意に優れていたという結果が示され、UK1日6万単位の点滴静注が保険適応でも承認された<sup>7)</sup>。しかし、血栓止血学的には、このようなきわめて少量のUKが、脳動脈を閉塞した血栓を溶解するとは考えられず、本来の目的には現在ほとんど用いられておらず、脳卒中治療ガイドライン<sup>1)</sup>や日循のガイドライン<sup>2)</sup>でも、考慮してもよいが十分な科学的根拠はないとされている。

米国国立保健研究所(NIH)の研究班が、発症後3時間以内の虚血性脳卒中624例において、CT上の早期虚血徴候がない症例に限定し、アルテプラゼ(0.9mg/kg)の有効性を検討する臨床試験(NINDS t-PA研究)を行い、3か月後の転帰良好例が、実薬群でプラセボ群より有意に30%多かったという成績を発表した<sup>3)</sup>。この治療では、脳梗塞の病型別解析も行っているが、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞のいずれにも有効であるという結果が得られたことから、発症後3時間以内のあらゆる病型の虚血性脳卒中に、米国食品医薬品局(FDA)はアルテプラゼの静脈投与を承認した。

血栓溶解療法の無作為化比較試験(RCT)をメタアナリシスにより解析したCochrane Stroke Group(CSG)の成績によれば、発症後7~10日以内の症候性頭蓋内出血は、t-PAの静注により3倍以上、ストレプトキナーゼ(SK)の静注により5倍以上有意に増加してしまうという結果が示されている<sup>8)</sup>。これに対して、追跡最終時の死亡または介助を要する転帰不良例は、t-PAの静注により有意に30%減少したが、SKの静注によっては減少しなかった(表1)<sup>8)</sup>。したがって、t-PAの静注は頭蓋内出血のリスクは増大するものの、転帰改善効果というベネフィットはそのリスクを帳消しにする以上に大きいことから、その使用が正当化されると解釈されている。

一方、米国ではCT上、早期虚血徴候の出現していない、発症後6時間以内の中大脳動脈のM1またはM2の閉塞180例に対して、プロUKの局

表1 血栓溶解薬投与後追跡最終時の死亡または要介助

薬剤	血栓溶解薬群	対照群	オッズ比 (95%CI)
SK静注	311/497	311/486	0.94 (0.72~1.24)
t-PA静注	715/1401	773/1,363	0.79 (0.68~0.92)
SK静注+ASA*	99/156	94/153	1.09 (0.69~1.73)
プロUK動注**	91/147	55/73	0.55 (0.31~1.00)
合計	1,216/2,001	1,233/2,075	0.83 (0.73~0.94)

UK:ウロキナーゼ, SK:ストレプトキナーゼ, t-PA:組織プラスミノーゲンアクチベーター, ASA:アスピリン

\* アスピリンとの併用対アスピリン単独.

\*\* ヘパリン静注との併用対ヘパリン静注単独.

(Cochrane Stroke Group. The Cochrane Library, Issue 4, 2002<sup>8)</sup>より)

所動注療法を検討するRCT(PROACT II)<sup>9)</sup>が行われ、3か月後の転帰良好例がプラセボと比較して有意に多いという結果が示された<sup>8)</sup>が、1件のRCTのみではエビデンスとして十分ではないとして承認を見送ってしまい、その後メーカー側も開発を断念してしまった。

わが国では米国のプロトコールとほぼ同様なエントリー基準を用いて、発症後6時間以内のM1・M2閉塞例を対象として、UK72万単位の局所動注療法の有効性と安全性を検討するRCT(MELT Japan)が進行中であるが、症例のエントリーをインターネット上で全国から募っている(<http://melt.umin.ac.jp/>)にもかかわらず苦戦を強いられており、治療群に合併症が予想以上に多く、現在までのところ対照群との間に有意差がなく、有効性が示されていない。

発症後3~9時間の虚血性脳卒中を対象として、第三世代の血栓溶解薬であるデスモテプラゼ(吸血コウモリの唾液から抽出したリコンビナント製剤)<sup>10)</sup>の国際共同研究(Desmoteplase in Acute Ischaemic Stroke)が行われ、プラセボに比べて有意に高い再灌流率と転帰改善効果が示された(図1)<sup>5)</sup>。この試験では、選択基準として、

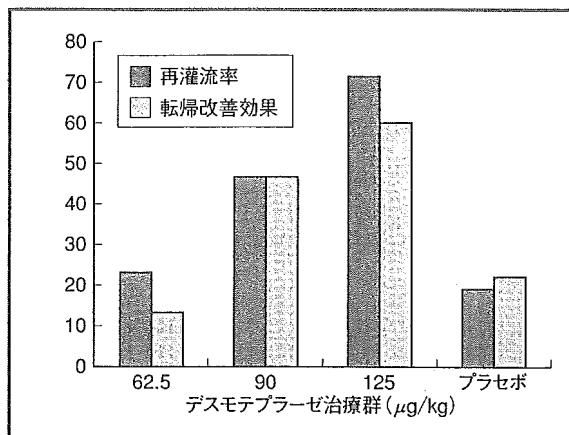


図1 DIASにおける再灌流率と転帰良好率 (Hacke W, et al. Stroke 2005 ; 36 : 66-73<sup>5)</sup> より)

MRI上のdiffusion perfusion mismatchが採用されたことも注目された。拡散強調画像で梗塞巣に陥っておらず、灌流強調画像で血流が低下している領域がdiffusion perfusion mismatchとよばれ、可逆的な血流低下部位として血栓溶解療法のターゲットになる虚血性ペナンプラに相当すると考えられている。本試験成績は、第三世代の血栓溶解薬とmultimodal MRIを用いれば、therapeutic time windowを大きく拡大できる可能性を示唆しており、第三相臨床試験の成績によっては血栓溶解療法に画期的な進歩をもたらすかもしれない。

## 抗凝固療法

CSGのメタアナリシスによれば、いかなる剤型のヘパリン(未分画ヘパリン, 低分子ヘパリン, ヘパリノイド)も, 脳梗塞急性期患者の転帰改善効果を示していない(表2)<sup>11)</sup>。ヘパリンは治療期間中の脳梗塞の再発を減らす, 脳出血の発症を増やしてしまうので, 全脳卒中を減らすことができない<sup>11)</sup>。したがって, 海外のガイドライン<sup>12)</sup>では, 脳梗塞急性期の治療法としてヘパリンは推奨されなくなっており, わが国の脳卒中治療ガイドライン<sup>1)</sup>でも日循のガイドライン<sup>2)</sup>で

表2 抗凝固療法追跡最終時(>1か月)の死亡または要介助

薬剤	抗凝固薬群	対照群	オッズ比 (95%CI)
未分画ヘパリン(皮下注)	6,063/9,717	6,062/9,718	1.00 (0.94~1.06)
低分子ヘパリン	400/723	210/355	0.85 (0.66~1.10)
ヘパリノイド(静注)	159/641	167/635	0.92 (0.72~1.19)
合計*	6,635/11,109	6,454/10,737	0.99 (0.94~1.05)

\*ヘパリノイド(皮下注)も含む

(Cochrane Stroke Group. The Cochrane Library, Issue 4, 2002<sup>11)</sup>より)

も, 考慮してもよいが十分な科学的根拠がないとされている。

わが国では, トロンビン阻害薬であるアルガトロバンが, 脳梗塞急性期患者を対象とした第三相臨床試験のサブ解析で, 発症後48時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症(すなわちアテローム血栓性脳梗塞)に転帰改善効果が示されたことから, このような適応が承認されており, 脳卒中治療ガイドライン<sup>1)</sup>や日循のガイドライン<sup>2)</sup>でも, 同様な記載がなされた。アルガトロバンはトロンビン分子の活性部位に特異的に結合し, フィブリノーゲンの同部位への結合を競合的に阻害することにより, フィブリン生成を阻害する直接的トロンビン阻害薬であり, ヘパリンよりも出血性合併症を生じにくく, ヘパリンのように血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia)を生じることがない<sup>13)</sup>。しかし, 海外では用いられておらず, まだメタアナリシスのエビデンスはない<sup>11)</sup>。

米国では発症後12時間以内の脳梗塞171例を対象として, 活性化部分トロンボプラスチン時間で用量を調節したアルガトロバンの, 5日間持続静注療法の安全性を検討するRCTが行われたが, 症候性頭蓋内出血は高用量(5.1%), 低用量(3.4%), プラセボ(0%)の間に有意差がなく, 安全

性が確認されたことから、大規模な第三相臨床試験が予定されている<sup>14)</sup>。

脳梗塞急性期における抗凝固療法は今後、早期再発リスクの高い心原性脳塞栓症、進行性脳梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、脳底動脈血栓症、動脈解離による脳梗塞、抗リン脂質抗体症候群による脳梗塞といった、特定のサブタイプの脳梗塞に対するトロンピン阻害薬や、凝固第Ⅹ因子阻害薬のような、第二世代の抗凝固薬の臨床試験を行う必要がある<sup>15)</sup>。

### 抗血小板療法

発症後 48 時間以内の脳梗塞患者を対象とした International Stroke Trial (IST)<sup>16)</sup> と Chinese Acute Stroke Trial (CAST)<sup>17)</sup> という 2 件の大規模臨床試験と、CSG のメタアナリシス<sup>18)</sup> により、アスピリンはわずかではあるが、有意な長期の転帰改善効果のあることが示されている (表 3)<sup>18)</sup> ことから、欧米のガイドラインと同様に、脳卒中治療ガイドライン<sup>1)</sup> でも日循のガイドライン<sup>2)</sup> でも、脳梗塞を発症したら直ちにアスピリンの投与を開始することを推奨している。アスピリンの用量は、IST と CAST で用いられた用量に基づいて 160~300 (または 325) mg が推奨されている。この用量は、慢性期の長期予防のために推奨されている 75~150 mg より多いが、動脈血栓症急性期には直ちにトロンボキサン(TX)<sub>A2</sub> の合成を阻害する loading dose を投与すべきであるというコンセプトにも合致している。

わが国では TXA<sub>2</sub> 合成酵素阻害薬であるオザグレルが、発症後 5 日以内の脳血栓症患者に、第三相臨床試験で運動障害を改善する効果のあることが示されたことから用いられており、脳卒中治療ガイドラインでもこのような適応が記載された<sup>1)</sup>。オザグレルは TXA<sub>2</sub> 合成のみを選択的に阻害し、内皮でのプロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 合成には影響を与えないので、アスピリンジレンマを回避しうることから、薬理的にはアスピリンよ

表 3 抗血小板療法追跡最終時 (> 1 か月) の死亡または要介助

薬剤	抗血小板薬群	対照群	オッズ比 (95%CI)
アスピリン	9,247/20,207	9,497/20,190	0.95 (0.91~0.98)
トロンボキサン 合成酵素阻害薬	67/140	77/143	0.79 (0.49~1.25)
合計	9,314/20,347	9,574/20,333	0.94 (0.91~0.98)

(Cochrane Stroke Group. The Cochrane Library, Issue 4, 2002<sup>18)</sup> より)

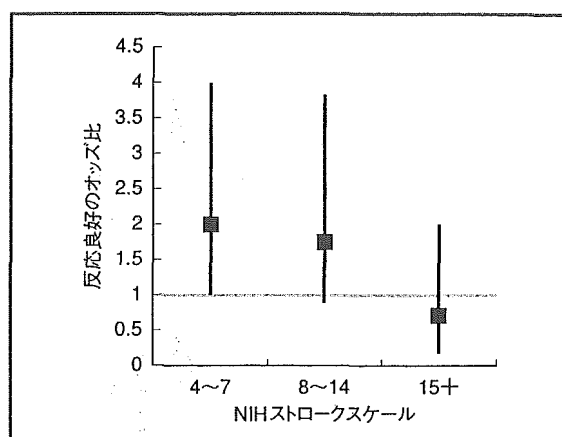


図 2 発症後 6 時間以内の脳梗塞に対する abciximab の効果

(AbESTT Investigators. Stroke 2005 ; 36 : 880-90<sup>6)</sup> より)

り優れた薬剤であるといえる<sup>19)</sup>。しかし、海外では RCT が行われていないため、メタアナリシスによる解析を行うことができず、アスピリンとの比較試験は行われていないので、アスピリンとの優劣も不明である (表 3)<sup>18)</sup>。

最近、発症後 6 時間以内の脳梗塞 400 例を対象として、血小板膜糖蛋白 (GP) IIb/IIIa のモノクローナル抗体である abciximab の RCT が行われた。5 日以内の症候性頭蓋内出血は abciximab 投与群で 3.6 %、プラセボ投与群で 1 % であり、有意差はなく、3 か月後の modified Rankin Scale で評価した転帰改善例は有意ではなかったが、軽症と中等症では abciximab 群でプラセボ群より多い傾向がみられた (図 2)<sup>6)</sup>。



この結果を受けて、規模を拡大した第三相臨床試験 (AbEST2) が開始された。AbEST2 の一次解析対象は発症後 5 時間以内の脳梗塞 1,200 例であり、発症後 5~6 時間または睡眠中に発症し、覚醒後 3 時間以内の脳梗塞 (wake-up stroke) 600 例も付随対象となっている。投与量・投与方法は AbEST と同様であり、有効性の主要評価項目

は 3 か月後の modified Rankin Scale のレスポンス、安全性の主要評価項目は投与後 5 日間または退院時のいずれか早い時点における症候性頭蓋内出血となっている。本試験により本剤の有効性が証明されれば、脳梗塞超急性期の薬物療法として、アルテプラゼより安全な治療法としての期待が高まるであろう。

## ■ 文献

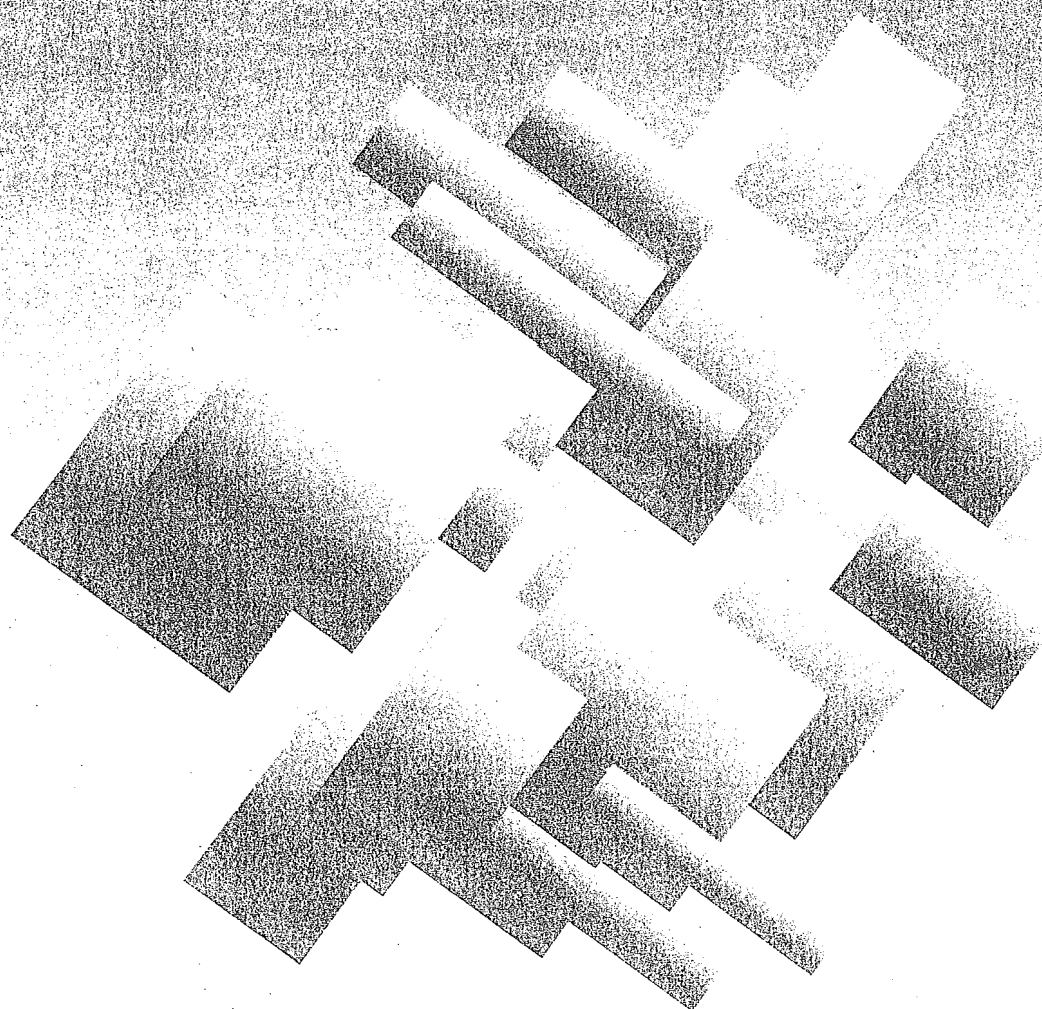
- 1) 脳卒中合同ガイドライン委員会 (篠原幸人, ほか編). 脳卒中治療ガイドライン 2004, 日本脳卒中学会/日本脳神経外科学会 (脳卒中の外科学会)/日本神経学会/日本神経治療学会/日本リハビリテーション医学会. 協和企画; 2004.
- 2) 循環器疾患の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003 年度合同研究班報告). 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. *Circulation J* 2004; 68 (Suppl. IV) : 1153-230.
- 3) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333 : 1581-7.
- 4) 峰松一夫, 山口武典, 端 和夫, ほか. 発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対する GMK-527 (アルテプラゼ) 静注療法臨床試験の結果. *脳卒中* 2004; 26 : 139 (抄録).
- 5) Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS). A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36 : 66-73.
- 6) Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators : Emergent administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36 : 880-90.
- 7) 内山真一郎. 急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法. 特集 : 血管医学の展開. *内科* 2000; 85 : 862-7.
- 8) Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. In : *The Cochrane Library*, Issue 4, Update Software. Oxford; 2002.
- 9) Furlan AJ, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study : A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282 : 2003-11.
- 10) 内山真一郎. 血栓溶解薬の進歩. 特集 : 脳梗塞に対する血栓溶解薬の進歩. *脳と神経* 2000; 52 : 851-6.
- 11) Cochrane Stroke Group (Gubits G, Counsell C, Sandercock P, et al). Anticoagulants for acute ischaemic stroke (review). *The Cochrane Database of systematic reviews*. In : *The Cochrane Library*, The Cochrane Collaboration, Issue 4. Oxford; 2002.
- 12) 内山真一郎. 脳梗塞急性期の抗血栓療法. *ガイドライン国際比較. 分子脳血管病* 2004; 3 : 475-80.
- 13) 内山真一郎. 抗トロンピン薬アルガトロバン. *新しい作用機序の薬. 日病薬誌* 1997; 33 : 1139-45.
- 14) LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, et al. Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1). A randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke* 2004; 35 : 1677-82.
- 15) 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)* 1999; 354-7.
- 16) 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* 1997; 349 : 1569-81.
- 17) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349 : 1641-9.
- 18) Cochrane Stroke Group (Gubits G, Counsell C, Sandercock P, et al). Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (review). *The Cochrane database of systematic reviews*. In : *The Cochrane Library*, The Cochrane Collaboration, Issue 4. Oxford; 2002.
- 19) 内山真一郎, 菊地美由紀, 鈴木ひろみ, ほか. 脳血栓症急性期におけるトロンボキサン A<sub>2</sub> 合成酵素阻害薬オザゲレルナトリウムの有用性と尿中プロスタノイドに及ぼす影響. *Prog Med* 1995; 15 : 879-89.

# 脳卒中テキスト

正しい知識と治療・管理

東京女子医科大学教授

内山真一郎 著



南江堂

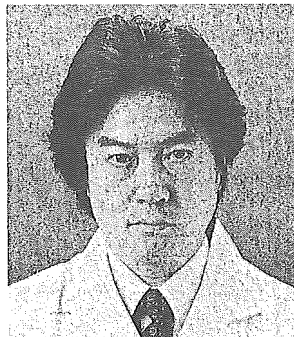
## ◀ 著者紹介 ▶

内山真一郎    うちやま しんいちろう

昭和49年北海道大学医学部卒業，東京女子医科大学総合内科研修医，昭和51年同神経内科助手，昭和56～58年米国メイヨークリニック留学，昭和62年東京女子医科大学神経内科講師，平成7年同助教授，平成13年同教授現在に至る。

主な研究分野：脳卒中学，血栓止血学，臨床神経学

主な学会の役職：日本脳卒中学会・日本血栓止血学会・日本神経超音波学会各理事，日本神経学会・日本神経治療学会・日本脳ドック学会・米国心臓学会（AHA）脳卒中評議会・米国心臓学会動脈硬化症・血栓症・血管生物学評議会各評議員，日本栓子検出と治療学会・日本頸部血管内治療学会各世話人，Antithrombotic Trialists' Collaboration，Cochrane Stroke Group 各共同研究班員，脳卒中合同ガイドライン委員会・日本神経学会治療ガイドライン ad Hoc 委員会脳血管障害小委員会・日本神経学会用語委員会・日本脳ドック学会新ガイドライン作成委員会小委員会・日本循環器学会「抗血小板・抗凝固療法に関するガイドライン」委員会各委員，独立行政法人医薬品医療機器総合機構特別委員，中国山東省済寧医学院客員教授。



著書：「脳卒中学」（医学書院），「血栓症治療ハンドブック」（メディカルレビュー社），「脳卒中 Brain attack の治療とケア」（医学芸術社），「脳卒中これだけ知れば怖くない」（実業の日本社）など多数。

医学雑誌：「分子脳血管病」・「Vascular Medicine」各編集主幹，「Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases」・「脳卒中」・「脳と神経」・「Vascular Lab」・「CASCADE」各編集委員，「東京女子医科大学雑誌」編集幹事，「医学と薬学」編集顧問，「血栓と循環」編集協力者，「Angiology Frontier」・「脳と循環」各編集アドバイザー，「Stroke」・「Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology」・「Thrombosis Research」・「Neurosonology」・「Internal Medicine」各査読委員。

### 脳卒中テキスト——正しい知識と治療・管理

2005年8月15日 発行

著者 内山真一郎

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7426 (営業)03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷 三美印刷/製本 ブックアート

© Shinichiro Uchiyama, 2005

定価は表紙に表示してあります。

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

Printed and Bound in Japan

ISBN4-524-22261-8

本書の無断複写を禁じます。

**JCLS** <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複写は，著作権法上での例外を除き，禁じられています。複写される場合は，そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム (TEL 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199) の許諾を得てください。

## ふたたび脚光を浴びる 血栓溶解薬

——急性期虚血性脳卒中の血栓溶解療法

*Thrombolytics revisited——thrombolytic therapy  
in acute ischemic stroke*

### Key point

- ◎発症後 3 時間以内の虚血性脳卒中には組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) 静脈内投与の適応がある。
- ◎ウロキナーゼの静脈内投与は有効性のエビデンスが十分ではなく、積極的には推奨できない。
- ◎発症後 6 時間以内の中大脳動脈の塞栓性閉塞には血栓溶解薬動脈内投与の有効性が期待されるが、エビデンスはまだ十分とはいえない。
- ◎今後は、第三世代の血栓溶解薬、MRI 拡散・灌流強調画像による治療許容時間の拡大、経頭蓋超音波増強血栓溶解療法などが期待されている。

1995 年に北アメリカで行われた t-PA (アルテプラゼ) の臨床試験で発症後 3 時間以内の虚血性脳卒中に t-PA を投与したところ、プラセボと比較して 3 カ月後の転帰良好例が有意に増加したという成績が発表された<sup>1)</sup>。これまで脳卒中急性期の治療薬として国際的に有効性が認められた薬剤がなかったため、この t-PA の治療成績はにわかに脚光を浴び、ブレインアタックキャンペーンの推進役になった。

t-PA は現在 40 カ国以上で脳梗塞急性期の治療薬として用いられているが、日本では承認されていなかった。しかし、ようやく日本でもまもなく承認される段階まできており、血栓溶解療法がふたたび脚光を浴びる時代になりそうである。

### 血栓溶解療法のエビデンス

#### 1. 血栓溶解薬静注療法

アメリカでは国立保健研究所 (NIH) の研究班が発症後 3 時間以内の虚血性脳卒中 624 例において CT 上の早期虚血徴候がない症例に限定し、アルテプラゼ (0.9 mg/kg) 静脈投与臨床試験 (NINDSt-PA 研究) を行ったところ、3 カ月後の転帰良好例が実薬群でプラセボ群より有意に 30% 多かったという成績が得られ

た<sup>1)</sup>。この治験では脳梗塞の病型別解析も行ったが、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞のいずれにも有効であるという結果が得られたことから、発症後 3 時間以内のあらゆる病型の虚血性脳卒中にアメリカ食品医薬品局 (FDA) はアルテプラゼの静脈投与を承認した。

これまでに世界中で行われた、すべての血栓溶解療法のランダム化比較試験 (RCT) をメタアナリシスにより解析した Cochrane Stroke Group の成績によれば、発症後 7~10 日以内の症候性頭蓋内出血は、t-PA の静注により 3 倍以上、ストレプトキナーゼ (SK) の静注により 5 倍以上有意に増加してしまうという結果が示されている (表 1)<sup>2)</sup>。これに対して追跡最終時の死亡または介助を要する転帰不良例は t-PA の静注により有意に 30% 減少したが、SK の静注によっては減少しなかった (表 2)<sup>2)</sup>。したがって、t-PA の静注は、頭蓋内出血のリスクは増大するものの、転帰改善効果というベネフィットはそのリスクを帳消しにする以上に大きいことから、その使用が正当化されると解釈されている。

日本では以前に行われたデュテプラゼの投与量を参考にし、海外で用いられている 0.9 mg/kg から減量してアメリカで行われたアルテプラゼのパイロッドスタディで頭蓋内出血がまったく発現しなかった 0.6 mg/kg を発症後 3 時間以内の脳梗塞 103 症例に静脈投与する安全性試験が行われ、NINDS t-PA 研究とほぼ同様な 3 カ月後の転帰 [modified Rankin Score (mRS) (「サイドメモ 1」参照) が 0~1 の症例が 36.9%] が示され、頭蓋内出血はかなり低率 (36 時間以内で 5.8%) で

### サイド メモ 1

#### modified Rankin Score

modified Rankin Score (mRS) (改訂版ランキンスコア) は脳卒中による身体障害度 (disability) の尺度であり、国際的に広く用いられている。mRS 0 は障害がまったくない完全回復。mRS 1 は軽度の障害はあるが、日常生活動作は制限されず、介助はまったく不要。mRS 2 は日常生活動作に軽度の制限はあるが、介助や監視は不要。mRS 3 は中等度の障害があり、ある程度の介助を要するが、自力歩行可能。mRS 4 は中等度~高度の障害があり、自力歩行は不能で、介助や監視を要する。mRS 5 は高度の障害があり、臥床状態で、持続的な介助と監視を要する。mRS 6 は死亡。mRS は脳卒中の重症度の尺度ではないので、入院時の評価にはふさわしくなく、通常退院時、3 カ月後、6 カ月後などに長期の転帰を評価することに用いる。

内山真一郎 / 東京女子医科大学脳神経センター神経内科  
Shinichiro UCHIYAMA