

図5 世界\*の主要死因<sup>6)</sup>

\*アフリカ, アメリカ, 地中海, ヨーロッパ, 東南アジア, 西太平洋諸国を含む.

\*\*虚血性心疾患, 脳血管障害, 炎症性心疾患, 高血圧性心疾患を含む.

たとえば, 虚血性脳卒中の再発予防のために抗血小板薬を投与したとしても, 抗血小板薬は全身に作用する薬剤なので, 同時に虚血性心疾患や末梢動脈疾患も予防する効果が期待できる(図1). したがって, 抗血小板薬の効果はこれらのアテローム血栓症によるすべての血管イベント(たとえば, 脳卒中, 心筋梗塞, 血管死)をどの程度抑制するかにより評価されるべきである(図6)<sup>7)</sup>.

著者らの行った血栓性疾患の全国調査によれば, わが国では脳梗塞患者が150~180万人いると推定された(図7)<sup>1)</sup>. これは心筋梗塞推定患者数73~84万人の2倍以上であった. 米国では, 脳梗塞患者数は心筋梗塞患者数の半分なので, いかにも日本人は心筋梗塞患者に比べて脳梗塞患者が多いかがわかる.

このような日米の両疾患頻度の相違は, 薬剤の介入試験を設計するとき問題となる. すなわち, 米国の心筋梗塞の頻度に基づいて標本サイズを決定すると, 統計学的第2種の過誤を犯す危険性がある. つまり, 有効であるという結果が得られるはずなのに心筋梗塞の発件数が少なすぎて有意水準に到達しないという恐れがあり, むしろ二次エンドポイントとして調査する脳卒中の発生率に有意差を認める可能性がある. 最近, わが国でもREACH RegistryやJ-TRACEといった大規模な前向き疾患登録調査研究が相次いで開始されたので, アテローム血栓症に

おける介入試験は今後これらのデータベースに基づいて立案する必要がある.

## 心房細動

心房細動は高齢になるほど発症しやすくなるので, 急激に高齢化が進行しているわが国では心房細動患者が激増しており, それに比例して心房細動による脳塞栓症が増加している. わが国で初めての脳梗塞急性期患者の全国実態調査(J-MUSIC)によれば, 急性虚血性脳卒中中で入院した患者の2割に心房細動を合併していた<sup>2)</sup>. 著者らの行った全国調査によれば, わが国には心房細動患者が125~143万人いると推定され, このうち脳卒中の危険因子として脳卒中・一過性脳虚血発作の既往, 75歳以上, 高血圧, 心不全, 糖尿病, 冠動脈疾患のいずれかを有する高リスクの心房細動患者は67~76万人いると推定された<sup>1)</sup>.

心房細動による脳塞栓症は左心房, とくに左心耳に形成される大きなフィブリン血栓が塞栓源となるので, 脳の主幹動脈を閉塞して大梗塞を生じやすく, 生命のおよび機能的予後が不良な傾向が強いので, 再発予防のみならず, 発症を未然に防ぐ一次予防がきわめて重要である. しかし, 心房細動患者の脳卒中リスクが高いとはいっても, 年間の脳卒中発症率は10%未満であり, 90%以上の患者はワルファリンを投与しなくても年間に一度も脳卒中を起こさない. こ

対象患者	試験数	血管イベント数		オッズ比 (CI)		オッズ減少率 (SE)
		抗血小板療法群	補正対照群	抗血小板療法群：対照群		
慢性心筋梗塞	12	1,345/9,984	1,708/10,022	0.8		25% (4)
急性心筋梗塞	15	1,007/9,658	1,370/9,644	0.7		30% (4)
脳梗塞/TIA	21	2,045/11,493	2,464/11,527	0.8		22% (4)
脳梗塞急性期	7	1,670/20,418	1,858/20,403	0.9		11% (3)
他の高リスク	140	1,638/20,359	2,102/20,543	0.8		26% (3)
小計：急性脳卒中以外	188	6,035/51,494	7,644/51,736	0.8		25% (2)
全試験	195	7,705/71,912	9,502/72,139	0.8		22% (2)

図6 主要なハイリスク患者における抗血小板療法の効果 (Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス)<sup>7)</sup>

のため、多数の心房細動患者を診療している循環器科の医師は危機意識が欠如しやすい。一方、神経内科医や脳外科医は脳卒中を生じて初めて心房細動患者を診察することが多いので、心房細動患者には重症の脳卒中が生じるものであるという印象を強く抱いている。実際、脳卒中専門医なら、高齢者で重症脳梗塞を生じたら第一に原因として心房細動を疑うであろう。

循環器内科医や一般内科医の心房細動患者に対する危機意識の欠如はワルファリンの過少治療をもたらしている。われわれの行った全国調査によれば、本来アスピリンによる脳卒中予防効果が期待できず、ワルファリンの適応であるはずの、脳卒中の危険因子を有する高リスク心房細動患者の68%にアスピリンが投与されており、ワルファリンの投与は59%にすぎなかった<sup>1)</sup>。

さらに、たとえワルファリンを適応どおりに投与したとしても、コントロールの方法に問題がある。ワルファリンの用量調節の指標には、世界共通の指標であるinternational normalized ratio (INR)を用いるべきであることは、世界保健機関 (WHO) も国際血栓止血学会 (ISTH) も20年以上前から呼びかけているが、INRを用いているのは病院でも60.6%、診療所にいたっては40.6%にすぎず、血液凝固が抑制されるほど感度が鈍くなるため、出血合併症の監視には危険なので用

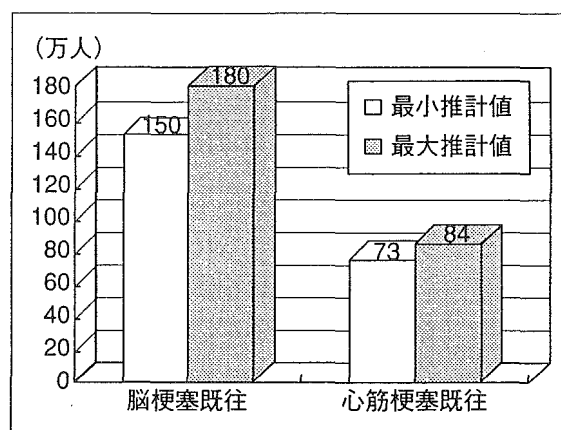


図7 全国アンケート調査による脳梗塞と心筋梗塞の推計患者数<sup>1)</sup>

11,697名の母集団から無作為抽出した3,357名にアンケート調査表を送付し、1,784名 (53%) から回収して以下の計算式から全国患者数を推計した。

$$\text{全国推計患者数} = \text{標本の患者数合計} \div \text{回収率} \div \text{抽出率}$$

いてはならないとされているトロンボテスト (TT) がいまだに病院で51.7%、診療所で57.9%にも用いられていた。これを診療科別に調査したところ、神経内科ではINRが81%に用いられており、TTが用いられていたのは26%にすぎなかったが、循環器内科ではINRが64%にしか用いられておらず、TTが51%にも用いられており、一般内科にいたってはINRの施行率は34%と低く、TTの施行率は57%もあった<sup>1)</sup>。

脳卒中治療ガイドライン2004 (表3)<sup>8)</sup>でも、日

表3 脳卒中治療ガイドライン2004における心房細動患者の脳卒中予防のための抗血栓療法の推奨内容<sup>8)</sup>

## 推 奨

1. 脳卒中の危険因子として、脳卒中・一過性脳虚血発作(TIA)の既往、高齢(70~75歳以上)、心不全、高血圧の既往、冠動脈疾患、糖尿病のいずれかを合併した非弁膜症性心房細動(NVAF)患者にはワルファリンが推奨される(グレードA)。
2. ワルファリン療法の強度は、一般的にはinternational normalized ratio (INR) 2.0~3.0が推奨されるが、高齢のNVAF患者ではINRを1.6~2.6にとどめることが推奨される(グレードA)。
3. 脳卒中の既往や危険因子がないNVAF患者、もしくはワルファリンが禁忌のNVAF患者にはアスピリンが推奨される(グレードB)。

グレードA：行うよう強く勧められる(少なくとも1つのレベルIの結果)

レベルI：RCTのメタアナリシスまたは少なくとも1つのRCT

グレードB：行うよう勧められる(少なくともレベルIIの結果)

レベルII：よくデザインされた比較研究(非ランダム化)またはよくデザインされた準実験的研究

本循環器学会の抗血小板・抗凝固療法に関するガイドライン<sup>9)</sup>でも、ワルファリン療法の指標としてはINRを用いるべきであると明記されているので、今後日本でもTTを指標にワルファリン療法を行って重篤な出血性合併症を生じた場合に、医療訴訟を起こされると裁判で敗訴する事例が出てくる可能性を念頭に置く必要がある。

## 今後の展望

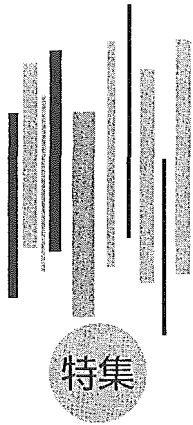
今や日本でも脳卒中の4分の3は脳梗塞が占め、脳梗塞の3分の2はアテローム血栓性脳梗塞か心原性脳塞栓症が占める時代になった。アテローム血栓性脳梗塞は心筋梗塞とともにアテローム血栓症の一病型であると位置づけられ、心原性脳塞栓症は心房細動などの心疾患が原因となることから、いずれも神経疾患であるとともに循環器疾患であるといえ、全身病として神経内科医と循環器内科医が一緒になって診療に取り組むべき疾患である。今後はこのような観点から、神経内科医も循環器内科医も学会活動や日常診療において、診療科の垣根を越えて研究活動や診療活動を協力しながら推進することが国民医療への大きな貢献につながると考える。

## 文 献

- 1) 内山真一郎, 堀 正二, 中村好一. 我が国における抗血栓療法の現況に関する全国調査—日本心臓財団・抗血栓療法研究班—(抄). 血栓止血誌 2003; 14: 458.
- 2) Sacco RL, Toni D, Mohr JP, et al. Classification of ischemic stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, et al, editors. Stroke: Pathophysiology, Diag-

nosis, and Management. New York: Churchill Livingstone; 1998. p. 341.

- 3) 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.
- 4) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. 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 2001; 104: 2118.
- 5) Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24: 35.
- 6) The World Health Report. Geneva: WHO; 2002.
- 7) 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.
- 8) 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, ほか・編). 東京: 協和企画; 2004.
- 9) 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. Circ J 2004; 68 Suppl IV: 1153.



# 新しい抗凝固薬：キシメラガトラン

*A novel anticoagulant : ximelagatran*

内山 真一郎  
UCHIYAMA Shinichiro

## 心房細動と抗血栓療法

Key words 心房細動 脳塞栓症 危険因子 トロンピン阻害薬 ワルファリン

### I. 疫学的背景

心房細動は高齢になるほど発症しやすくなり、75歳以上の高齢者では8人に1人の割合で発症するといわれており、日本では高齢者の急激な増加により心房細動患者が著しく増加している。このような心房細動患者の増加とともに心房細動による脳塞栓症が激増している。

脳梗塞に占める心原性脳塞栓症の比率は、かつては脳梗塞全体の15%または6分の1を占めるといわれていたが、最近では20~30%を占めると報告されるようになっており、30%台ずつを占めるアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞の比率に急速に近づいている<sup>1)2)</sup>。心原性脳塞栓症の3分の2は心房細動が原因であり、この比率は年々増加しており、心原性脳塞栓症増加の最大の要因は心房細動の増加であることは疑う余地がない。

われわれの行った血栓性疾患の全国実態調査によれば、脳卒中の何らかの危険因子[脳卒中・一過性脳虚血発作(TIA)の既往, 高齢(75歳以上), 心不全・高血圧・冠動脈疾患・糖尿病の合併]を有する高リスクの心房細動患者だけでも67~76万人存在し、中等度リスクの心房細動患者58~67万

東京女子医科大学脳神経センター神経内科 教授

人を合わせると、全部で125~143万人もいると推計された<sup>3)</sup>。

心房細動による脳塞栓症は左心房、特に左心耳内に形成された大きなフィブリン血栓が塞栓子として脳内へ流入し、脳の主幹動脈を閉塞するため大梗塞を生じやすく、生命的・機能的予後が不良な傾向が強い<sup>1)2)</sup>。われわれは、このように巨大なポピュレーションが存在し、今後の臨床医学における最重点課題のひとつとして取り組むべき心房細動のわが国における実態を把握して、データベースを構築するため、脳梗塞や心筋梗塞などのアテローム血栓症とともに心房細動患者5,000例を登録して追跡調査する大規模な前向き登録調査研究(Japan Thrombosis Registry for Atrial Fibrillation, Coronary or Cerebrovascular Events: J-TRACE)を全国多施設共同研究により開始した。

### II. ワルファリンの問題点

前述したように、心房細動による脳塞栓症は一度発症すると予後不良の傾向が強いことから、再発予防はもちろんのこと、発症を未然に防ぐ一次予防がきわめて重要である。前述したような脳卒中の危険因子をどれかひとつでも有する心房細動

患者にはアスピリンによる脳卒中予防効果は期待できないので、ワルファリンの適応となることが昨年発表された脳卒中治療ガイドライン2004<sup>4)</sup>でも、日本循環器学会の抗血小板・抗凝固療法に関するガイドライン<sup>5)</sup>でも明記されている。

しかしながら、ワルファリンには血液凝固モニター、ビタミンK摂取制限、多剤との相互作用など種々の使いにくさがあり、本来適応となるべき心房細動患者にも十分使用されていないのが現状である。実際、前述したわれわれの全国調査によれば、本来ワルファリンの適応となる高リスクの心房細動患者にもワルファリンは59%にしか使用されておらず、アスピリンの68%を下回っていた<sup>3)</sup>。

しかし、日本循環器学会の研究班が行った心房細動患者におけるアスピリンの脳卒中一次予防研究(Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial : JAST)によれば、脳卒中・TIAの発症率はアスピリン投与群と非投与群で差がなく、重篤な出血合併症はアスピリン投与群で非投与群より多い傾向を認めたことから、心房細動患者におけるアスピリンの有用性は示されなかった<sup>6)</sup>。JASTの結果は心房細動患者の脳卒中予防にはやはりアスピリンではなく、第一選択はワルファリンであることを示唆している。

最近、このようなワルファリンの煩雑さをすべて解消するような経口投与可能な直接的トロンビン阻害薬キシメラガトランが開発され、ワルファリンとの有効性と安全性を比較する大規模臨床試験が行われ、その成績が発表された。

### Ⅲ. キシメラガトランの薬理特性

トロンビンは血小板の活性化と凝固の活性化に共通な血栓形成のキーマediatorである。ワルファリンはビタミンK依存性の凝固因子の合成を抑制することによりトロンビンの生成を抑制する間接的トロンビン阻害薬であるが、キシメラガトランは生体内で活性代謝物であるメラガトラン

に変換し、トロンビン分子に特異的に結合し、その作用を直接的に阻害する<sup>7)8)</sup>。

キシメラガトランは用量反応性に優れ<sup>9)</sup>、体重・年齢・性・人種により影響されないことが確認されている<sup>10)~12)</sup>。キシメラガトランは臨床的に問題となる食品との薬理的な相互作用を示さず、チトクロームP450酵素系に基づく薬物相互作用もほとんどない<sup>13)</sup>。したがって、本剤はワルファリンと異なり、凝固モニターや用量の調節が必要ないという利点がある。

### Ⅳ. 大規模臨床試験の成績

最近、心房細動患者の脳卒中危険因子として高血圧、75歳以上、脳卒中・TIA・全身塞栓症の既往、左室機能不全(左室駆出率<40%または症候性うっ血性心不全)、65歳以上の冠動脈疾患または糖尿病のいずれかを有する心房細動患者を対象としてキシメラガトランとワルファリン(INR 2.0~3.0)を比較する大規模臨床試験(Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation : SPORTIF)が行われた。

日本人の心房細動患者217例が参加したオープンラベルのランダム化比較試験であるSPORTIF-Ⅲ(3,410例)と、ダミーのINRを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験であるSPORTIF-V(3,922例)が行われた(図1)。

まず、先行していたSPORTIF-Ⅲの結果が先に発表された。脳卒中または全身塞栓の年間発症率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ったが、有意差はなかった( $P=0.10$ ) (図2)<sup>14)</sup>。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%)と同等以下であり、大出血と小出血を合計した全出血性合併症の発現率はキシメラガトラン群(25.8%)でワルファリン群(29.8%)より有意に少なかった。

SPORTIF-Vの結果も2003年11月に米国心臓学会(AHA)で発表され、本年に入り、論文としても発表された。脳卒中または全身塞栓の年間発症

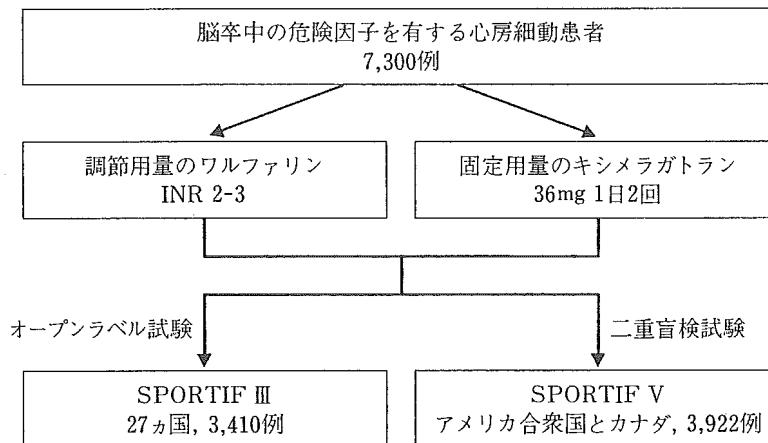


図1 SPORTIF の試験計画

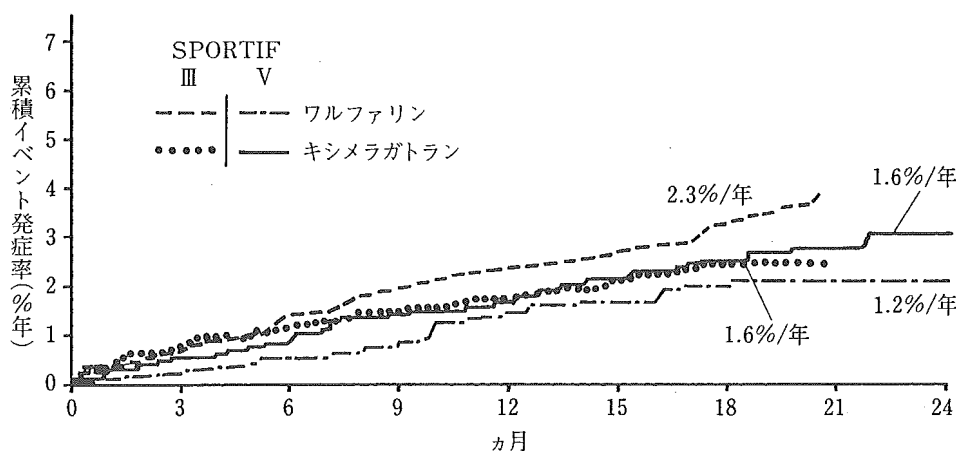


図2 SPORTIF III・Vの成績<sup>(4)(15)</sup>  
脳卒中と全身塞栓

率は、キシメラガトラン群では SPORTIF-III と全く同じ1.6%であったが、ワルファリン群では SPORTIF-III より低く1.2%であった(図2)<sup>15)</sup>。しかし、いずれにしても SPORTIF-V でもキシメラガトランのワルファリンに対する非劣性(有意には劣っていない)は証明された。

さらに、SPORTIF-III と SPORTIF-V を統合して解析すると、高リスクの心房細動患者における塞栓症予防効果はキシメラガトランとワルファリンで全く同等であるという結果が示された(図3)。

これらの大規模臨床試験成績とメタ解析の成績から、ワルファリンに代わりうる初めての薬剤であり、かつワルファリンの欠点をすべて解消する画期的な薬剤であることから、実に半世紀にわ

たって続いたワルファリンの時代が遂に終焉を迎えることになるかと注目されたが、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)。

### V. 今後の展望

医師と患者の両者から多くの期待を寄せられながら、残念なことにキシメラガトランは肝機能障害という副作用のため適用承認を見送られてしまった。このことにより、もうしばらくは不便であっても脳卒中リスクの大きい心房細動患者には

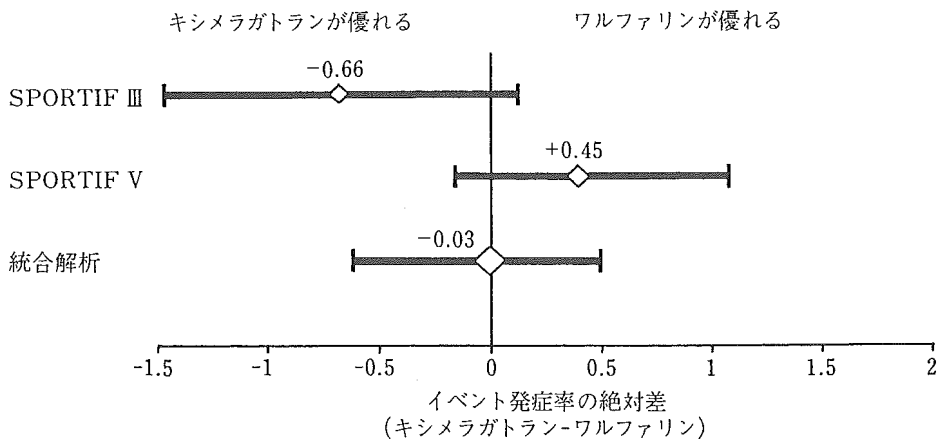


図3 SPORTIF IIIとVの統合解析

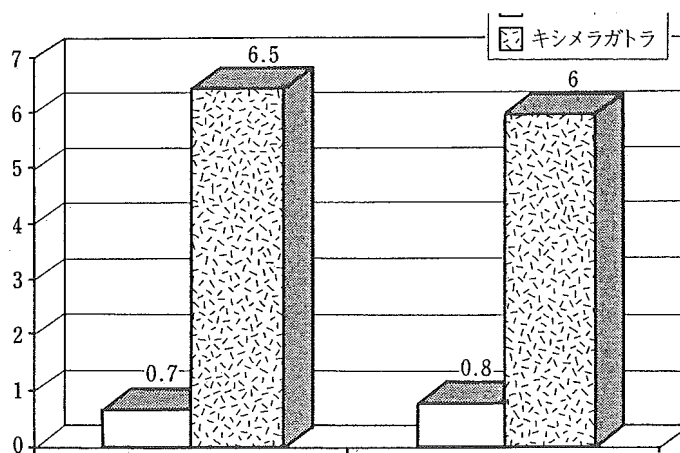


図4 SPORTIF IIIとVにおけるキシメラガトランとワルファリンの肝毒性  
正常上限の3倍以上のALTの上昇<sup>14)15)</sup>

ワルファリンを使い続けなければならないであろう。しかしながら、国内外の製薬会社はキシメラガトラン以外の多数の経口トロンビン阻害薬や、トロンビン阻害薬のライバルになるであろうといわれている経口Xa阻害薬の開発競争を展開しており、心房細動患者に対する臨床応用が模索されている。すでに一部の薬剤は初期の臨床試験を開

始しており、第二相用量探索試験においてキシメラガトランよりはるかに肝機能障害の発現頻度が少ないことが確認された薬剤もある。

いずれにせよ、21世紀の抗凝固薬は長く続いたヘパリンとワルファリンの時代に終止符が打たれ、これらの新しい抗凝固薬の時代になるであろうと多くの専門家が予測している。

文 献

- 1) 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.
- 2) 小林祥泰：脳卒中データバンク2005. 中山書店，東京，2005.
- 3) 内山真一郎，堀 正二，中村好一：わ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(抄) 14：458，2003.
- 4) 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.
- 5) 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* 68(Suppl IV) : 1153-1230, 2004.
  - 6) 堀 正二, 石川欽司, 内山真一郎, ほか : 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.
  - 7) Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R, et al : Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thromb Haemost* 79 : 110-118, 1998.
  - 8) Gustafsson D, Elg M : The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran : A mini-review. *Thromb Res* 109 (Suppl) : S9-S15, 2003.
  - 9) Eriksson UG, Bredberg U, Gislén K, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor in young healthy male subjects. *Eur Clin Pharmacol* 59 : 35-43, 2003.
  - 10) Johansson LC, Frison F, Logren U, et al : Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 42 : 381-392, 2003.
  - 11) Sarich TC, Teng R, Peters GR, et al : No influence of obesity on the pharmacokinetics of ximelagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *Clin Pharmacokinet* 42 : 485-492, 2003.
  - 12) Johansson LC, Andersson M, Fager G, et al : No influence of ethnic origin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran following oral administration of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, to healthy male volunteers. *Clin Pharmacokinet* 42 : 475-484, 2003.
  - 13) Bredberg E, Andersson TB, Frison L, et al : Ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, has a low potential for cytochrome P450-mediated drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 42 : 765-777, 2003.
  - 14) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators : Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III) : Randomised controlled trial. *Lancet* 362 : 1691-1698, 2003.
  - 15) SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators : Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A randomized trial. *JAMA* 293 : 690-699, 2005.



## ■新しい治療■

# トロンビン阻害薬キシメラガトランによる 心房細動患者の血栓塞栓症予防

内山真一郎

### ● はじめに

心房細動は高齢になるほど発症しやすくなり、75歳以上の高齢者では8人に1人の割合で発症するといわれており、わが国では人口の急激な高齢化により心房細動患者が著しく増加している。脳梗塞に占める心原性脳塞栓症の割合は徐々に大きくなっており、かつては15%または1/6といわれていたのが、現在では20~30%を占めるようになった。現在でも心原性脳塞栓症の2/3は心房細動が原因であり、この比率は年々上昇している。急性期脳梗塞患者の全国実態調査(J-MUSIC)によれば、約2割に心房細動が合併しており、われわれの行った血栓性疾患の全国実態調査によれば、高リスクの心房細動患者は67~76万人、中等度リスクの心房細動患者は58~67万人、合計125~143万人いると推計された。心房細動による脳塞栓症は左心房、特に左心耳内に形成された大きなフィブリン血栓が塞栓子として脳の主幹動脈を閉塞するため大梗塞を生じやすく、生命的・機能的予後が不良な傾向が強いことから、再発予防のみならず、発症を未然に防ぐ一次予防の重要性が強調されている。脳塞栓症のリスクが大きい心房細動患者にはワルファリンが第一選択となるが、ワルファリン使用には血液凝固モニター、ビタミンK摂取制限、他剤との相互作用など種々の煩雑さがあり、本来適応となるべき心房細動患者にも十分使用されていないのが現状である。実際、前述したわれわれの全国調査によれば、本来ワルファリンの適応となる高リスクの心房細動患者にもワルファリンは59%にしか使用されておらず、アスピリンの68%を下回っていた。

最近、このようなワルファリンの煩雑さをすべて解消するような経口投与可能な直接的トロンビン阻害薬キシメラガトランが開発され、ワルファリンと

の有効性と安全性を比較する大規模臨床試験が行われ、その成績が発表された。そこで本稿では、このキシメラガトランの大規模臨床試験成績を紹介し、今後の展望を述べてみたい。

### ● キシメラガトランの特性

トロンビンは血小板と凝固の両者を活性化する血栓形成のキーマediatorである。ワルファリンはビタミンK依存性の凝固因子の合成を抑制することにより、トロンビンの生成を抑制する間接的トロンビン阻害薬であるが、キシメラガトランは生体内でメラガトランに変換し、トロンビン分子に特異的に結合し、その作用を直接的に阻害する<sup>1,2)</sup>。

キシメラガトランは用量反応性に優れ<sup>3)</sup>、体重・年齢・性・人種により影響されないことが確認されている<sup>4~6)</sup>。キシメラガトランは臨床的に問題となる食品との薬理的な相互作用を示さず、チトクロームP450酵素系に基づく薬物相互作用もほとんどない<sup>7)</sup>。したがって、本剤はワルファリンと異なり、凝固モニターや用量の調節が必要ないという利点がある。

### ● 大規模臨床試験の成績

最近、心房細動患者の脳卒中危険因子である高血圧、75歳以上の高齢、脳卒中・一過性脳虚血発作・全身塞栓症の既往、左室機能不全(左室駆出率<40%または症候性うっ血性心不全)、65歳以上の冠動脈疾患または糖尿病のいずれかを有する非弁膜症性心房細動(NVAF)患者を対象としてキシメラガトランとワルファリン(INR2~3)を比較するStroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation (SPORTIF) 研究が行われた。日本からも217例が参加したオープンラベルの無作為

うちやま しんいちろう：東京女子医科大学附属脳神経センター 神経内科学

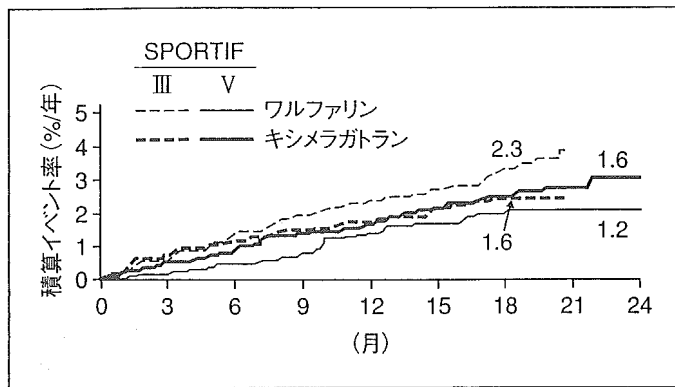


図1 SPORTIF-III・Vの成績  
脳卒中と全身塞栓のITT解析

化比較試験であるSPORTIF-III (3,410例)と、ダミーのINRを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験である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。脳卒中または全身塞栓の年間発症率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った ( $p=0.10$ ) (図1)<sup>8)</sup>。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%)と同等以下であり、大出血と小出血を合計した全出血性合併症の発現率はキシメラガトラン群 (25.8%)でワルファリン群 (29.8%)より有意に少なかった<sup>8)</sup>。しかし、副作用として肝酵素 (ALT) が正常上限の3倍以上に上昇した症例が、ワルファリン群 14例 (1%)に比べキシメラガトラン群 107例 (6%)と有意に多かった ( $p<0.0001$ )。

SPORTIF-Vの結果も2003年11月に米国心臓学会 (AHA) で発表された。脳卒中または全身塞栓の年間発症率は、キシメラガトラン群ではSPORTIF-IIIとまったく同じ1.6%であったが、ワルファリン群ではSPORTIF-IIIより低く1.2%であったものの、SPORTIF-Vでもキシメラガトランのワルファリンに対する非劣性 (有意には劣っていない) は証明された。

SPORTIF-IIIとSPORTIF-Vを統合して解析すると、高リスクの心房細動患者における塞栓症予防効果は、キシメラガトランとワルファリンでまったく同等であるという結果が示された (図2)。

### ● 今後の展望

本剤が承認されれば、半世紀どころか60年の長きにわたって続いたワルファリンの時代に終止符を

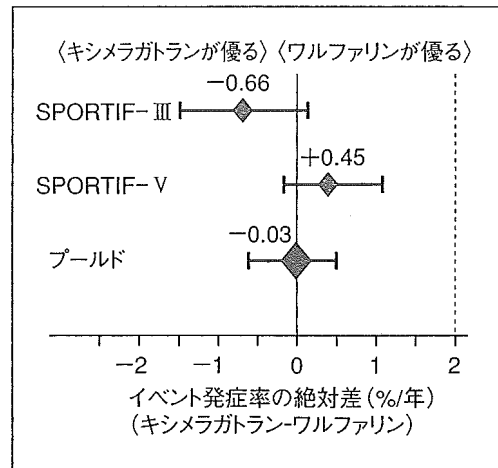


図2 SPORTIF-IIIとSPORTIF-Vの統合解析結果

(Halperin JL: SPORTIF V Late Breaking Clinical Trials, The 71th Scientific Session, American Heart Association, Orland, November 11, 2003)

打ち、ワルファリンに伴う血液凝固検査、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であろう、と大きな期待が寄せられていた。しかしながら、残念なことに米国食品医薬品局 (FDA) はキシメラガトランにより肝機能障害が無視できない頻度で発現しており、一部に重篤な症例も存在したことに注意を喚起し、長期投与による安全性が保障されないとの見解を示し、適応承認を見送った。

しかし、国内外ではキシメラガトラン以外の経口トロンビン阻害薬や、トロンビン阻害薬のライバルになるであろうといわれている経口第Xa因子阻害薬が開発され、臨床応用が模索されており、心房細動患者を対象とした臨床試験が開始されようとしている。いずれにせよ、21世紀の抗凝固薬は長く続いたヘパリンとワルファリンの時代に終止符が打たれ、これらの新しい抗凝固薬の時代になるであろうと多くの専門家が予測している。

### 文献

- 1) Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R, et al. Thromb Haemost 1998; 79: 110-8.
- 2) Gustafsson D, Elg M. Thromb Res 2003; 109 (Suppl): S9-S15.
- 3) Eriksson UG, Bredberg U, Gislen K, et al. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 35-43.
- 4) Johansson LC, Frison F, Logren U, et al. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 381-92.

- 5) Sarich TC, Teng R, Peters GR, et al. Clin Pharmacokinet 2003 ; 42 : 485-92.
- 6) Johansson LC, Andersson M, Fager G, et al. Clin Pharmacokinet 2003 ; 42 : 475-84.
- 7) Bredberg E, Andersson TB, Frison L, et al. Clin Phar-

- macokinet 2003 ; 42 : 765-77.
- 8) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III-Investigators. Lancet 2003 ; 362 : 1691-8.

## suggestion

### 心房細動の成因について

心房細動の成因に関しては、古くから多くの論争的となっており、初期の「興奮旋回説」と「異所性刺激生成説」の対立に始まり、「細動の原因や時期により両者の役割が異なる」との考えなど、多くの大家を交えての論争・対立を経て、「多数巣興奮旋回説」、「リーディングサークル説」、さらには「さまよい興奮説」など、この30~40年は興奮旋回を基盤にした成因説が優勢となっていた。確かに詳細な違いはともかく、主体は興奮旋回が少なくとも細動の維持・持続に深く関与し、そこには不応期の短縮、不均一性が基盤として存在し、リモデリングがそれらの発現・進展に関わることが広く支持されてきたように思われた。ところが、Haïsguirreらによる、肺静脈起源に対するカテーテルアブレーションによって一過性心房細動を治癒できるとする成績は、これまでの多くの考えとは逆に、肺静脈起源の異所性興奮が心房細動成因の主役であることを強く印象付けた。人における肺静脈起源の異所性興奮が、「異常自動能」が主体であるのか、「興奮旋回（左心房を含む）」によるのかはまだ不詳な点が多いところではある。しかるに、アブレーションの技術・方法の違いはあっても、肺静脈と左心房との間を電氣的に完全に隔離することにより、少なくとも1~2年前後の短期間における心房細動の治癒率は80%以上に期待できることが明らかにされている。なかには、一過性のみならず持続性心房細動についても本法の有効性があるとされる。このことは、肺静脈と左心房との電氣的結合を隔絶すれば、心房細動の発症を予防できるか、少なく

ともその発症を相当の期間遅らせることが可能であることをうかがわせる。

それでは、これまで細動の発生や成因に関して重要視されてきた「不応期の不均一性」や「リモデリングによる不応期の短縮」の果たす役割はどこにあるのであろうか？さらには、肺静脈と左心房の果たす役割に比べ、アブレーションの成績からみれば、右心房については、細動の発生にはあまり積極的な役割を果たしていないかのごとく思われる。電気生理学的ないしは機能的にみれば、左心房に比べ右心房は自動能を有する細胞・組織が豊富に存在し、機能やチャネルの分布が異なる細胞の存在が多く、これらの意味からは左心房よりはるかに機能的には不均一性が高いといえる。したがって、興奮旋回を生じやすい基盤が存在、ないしは生じやすいことが容易に想像される。

上記のような電氣的・構造的な差異を考慮すると、人における心房細動の発生をより確実に予防することに関して、カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術のより確実に安全な方法の確立、その長期成績の有効性検討とともに、不応期の不均一性とリモデリングを含めた右心房の果たす役割を明らかにすることは、高齢者に多発する難治性心房細動の予防に欠かせぬ情報が隠されていると思われる。それらの機序を明らかにし、これらの点をターゲットとした薬剤の開発も望まれるところである。

平岡昌和  
(労働保険審査会)

# 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、最近では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)の治験が盛ん

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(0.9 mg/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>。この試験では、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りコンビナント製剤)<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、

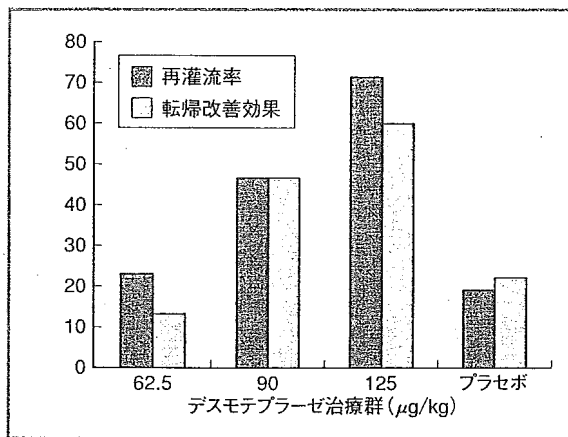


図1 DIASにおける再灌流率と転帰良好率  
(Hacke W, et al. Stroke 2005 ; 36 : 66-73<sup>5)</sup> より)

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が，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，トロンピ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ピ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ピン阻害薬であり，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ビン阻害薬や、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)

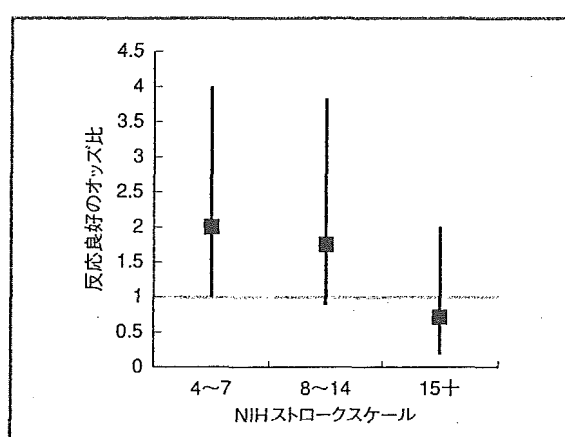


図 2 発症後 6 時間以内の脳梗塞に対する abciximab の効果

(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) 蜂松一夫, 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.

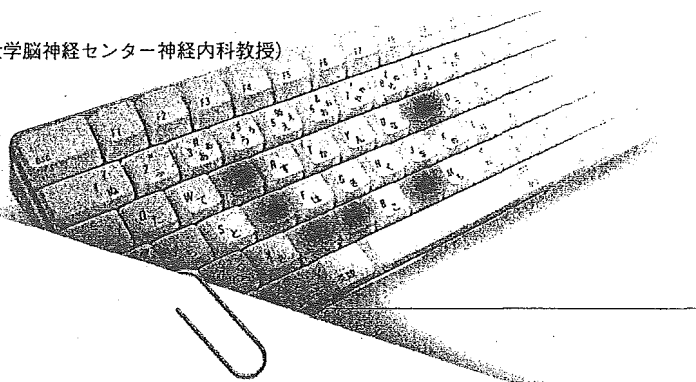


# 3

## Part 1 エビデンスでみる抗血小板薬の有用性

# シロスタゾールのエビデンス

内山真一郎（東京女子医科大学脳神経センター神経内科教授）



### Point

- 日本で行われた発症後1～6ヵ月の脳梗塞1,095例を対象とするシロスタゾールのプラセボを用いたランダム化比較試験CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study) では、脳梗塞の年間発症率は実薬群3.37%、プラセボ群5.78%であり、シロスタゾールの有意な ( $p=0.0149$ ) 40%以上の脳梗塞再発予防効果が示された。
- シロスタゾールは非心原性脳梗塞の病型の如何にかかわらず再発予防効果が期待できる。
- MATCHの成績で示されたように、クロピドグレルとアスピリンの併用療法では虚血性イベントのリスク低減効果のみならず、出血性イベントのリスクが増大する危険性も考慮し、虚血性イベントと出血性イベントのリスクの層別化を行い、リスク対効果比を勘案して適応を決定することが今後重要になると考えられる。
- CSPSによれば、シロスタゾール群とプラセボ群の脳出血発生率は差がなく、閉塞性動脈硬化症患者において、出血時間はシロスタゾールによっては延長せず、アスピリンやクロピドグレルにシロスタゾールを追加しても、それ以上の延長は起こらないことが示されている。このことから、シロスタゾールは出血のリスクが少ない抗血小板薬であるといえる。

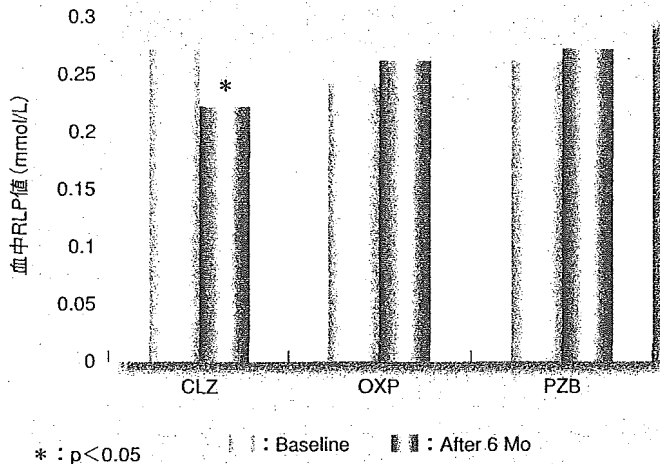


図1 間欠性跛行患者におけるシロスタゾール(CLZ)、ペントキシフィリン(OXP)、プラセボ(PZB)のレムナトリポ蛋白(RLP)に及ぼす効果(文献9より引用)

シロスタゾールは、アスピリンやチクロピジンと並んで古くから用いられている抗血小板薬であるジピリダモールと同じホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬であるが、ジピリダモールがサイクリックGMPに特異的なPDE5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PDE3を抑制する<sup>1)</sup>。シロスタゾールはPDE阻害薬の特徴として抗血小板作用以外に血管拡張作用も併せもち、さらに最近の研究では抗動脈硬化作用、内皮機能改善作用、抗炎症作用もあることが知られるようになった。

本稿ではシロスタゾールの多面的効果(pleiotropic effects)について概説した後、脳血管障害を中心として冠動脈疾患や末梢動脈疾患などのアテローム血栓症におけるシロスタゾールの臨床効果に関する最近のエビデンスを紹介する。

## シロスタゾールの多面的効果

①抗血小板作用としては糖尿病患者における血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)生成の抑制<sup>2)</sup>、②血管拡張作用としては脳梗塞慢性期患者における脳血流の増加<sup>3)</sup>、③抗動脈硬化作用としてはラット大動脈平滑筋細胞増殖の抑制<sup>4)</sup>、④内皮機能改善作用としてはヒト臍帯静脈培養血管内皮細胞におけるアポトーシスの抑制<sup>5)</sup>、⑤抗炎症作用としては血管内皮細胞におけるTNF- $\alpha$ によるMCP-1産生の抑制<sup>6)</sup>などが報告されている。著者らもシロスタゾールには、最近メタボリックシンドロームのバイオマーカーとしても注目されているレムナトリポ蛋白(remnant lipoprotein; RLP)による、ずり応力惹起血小板活性化の抑制作用や<sup>7)</sup>、血小板と白血球の活性化抑制による微小循環改善作用<sup>8)</sup>のあることを報告している。

また、シロスタゾールは閉塞性動脈硬化症(ASO)患者において、血中RLP値そのものを低下させる効果のあることも報告されている(図1)<sup>9)</sup>。シロスタゾールのRLP低下作用の詳細な機序は不明であるが、リポ蛋白リパーゼの抑制を介する作用が推測されている。

## 臨床試験におけるシロスタゾールのエビデンス

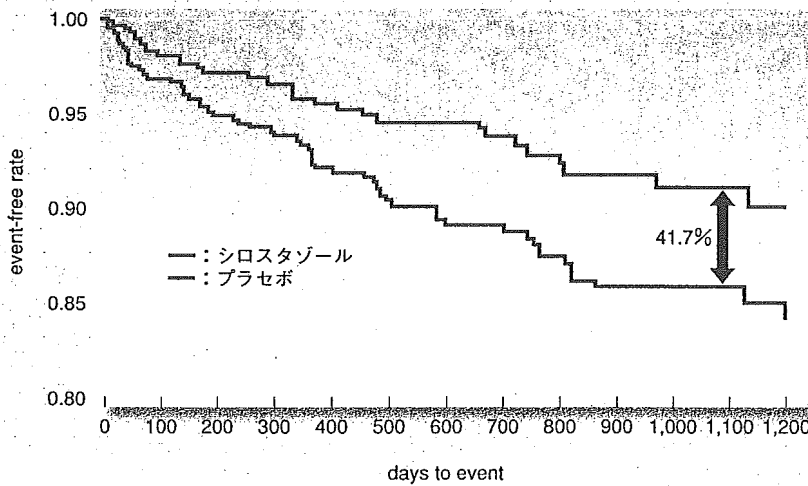
シロスタゾールはこれまで慢性動脈閉塞症に適応のある薬剤として日本や海外で用いられてきたが、最近日本で発症後1~6ヵ月の脳梗塞1,095例を対象とするシロスタゾールのプ



ラセボを用いたRCT (Cilostazol Stroke Prevention Study ; CSPS) が行われ、脳梗塞の年間発症率は実薬群3.37%、プラセボ群5.78%であり、シロスタゾールの有意な ( $p = 0.0149$ ) 40%以上の脳梗塞再発予防効果が示された (図2)<sup>10)</sup>。CSPSに登録された75%の患者は、画像上、皮質下小梗塞、すなわち広義のラクナ梗塞であり、病型別のサブ解析ではラクナ梗塞の有意なリスク低減効果が示された (表1)<sup>10)</sup>。CSPSの成績は多くのいわゆるラクナ梗塞患者に抗血小板薬の再発予防効果が期待しうることを示している。また、ラクナ梗塞に対するシロスタゾールの効果には抗血小板作用以外の多岐にわたる効果も関与して

いる可能性が示唆される。しかしながら、CSPSの病型別解析の成績をみると、統計学的にはラクナ梗塞のみで有意なリスク低減効果が示されたが、リスク減少率はアテローム血栓性脳梗塞も混合型梗塞も大差がなく、これらの病型の症例数が少なかったために有意差が示されなかった (統計学的第二種の過誤) と考えられ、これら3病型間のリスク減少率の間に不均一性 (heterogeneity) はないと判断される。したがって、シロスタゾールは非心原性脳梗塞の病型の如何にかかわらず再発予防効果が期待できるように思われる。

現在、わが国では市販後臨床試験として、脳梗塞に対するアスピリンとの比較における検



No. of patients at risk :

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2 CSPSの成績 (文献10より引用)



Part 1

証的試験が行われている。この試験は、非心原性脳梗塞2,600例を対象にシロスタゾール200mg投与群かアスピリン81mg投与群に無作為割付し、1～5年間追跡調査して、脳卒中およびその他の虚血性ならびに出血性イベントの発生率を多施設共同二重盲検群間比較試験により比較検討するものである。

近年、血管イベントの高リスク患者に対して、抗血小板薬の併用療法が盛んに行われるようになった。最近、何らかの危険因子を有する虚血性脳卒中またはTIAを対象にクロピドグレルとアスピリンの併用療法をクロピドグレル単独療法と比較する Management of

Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH) が行われた。18ヵ月間の虚血性イベントはクロピドグレル単独投与群とクロピドグレル・アスピリン併用投与群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に比べてクロピドグレル・アスピリン併用投与群で2倍多く、両群間には有意差があった<sup>11)</sup>。

MATCHの成績で示されたように、併用療法では虚血性イベントのリスク低減効果のみならず、出血性イベントのリスクが増大する危険性も考慮し、虚血性イベントと出血性イベントのリスクの層別化を行い、リスク対効果

病型	発症件数	年間発症率 (%)	相対リスク減少率 (95% CI)	p値
ラクナ梗塞				
シロスタゾール	20	2.97	43.4 (3.0~67.0)	0.373
プラセボ	39	5.25		
アテローム血栓性梗塞				
シロスタゾール	7	6.37	39.8 (-55.4~76.7)	0.2620
プラセボ	11	10.58		
混合型梗塞				
シロスタゾール	3	3.31	44.5 (-114.6~85.7)	0.4361
プラセボ	7	5.96		

CI=信頼区間

表1 脳梗塞の各病型におけるシロスタゾールの脳梗塞再発予防効果 (CSPS) (文献10より引用)

薬剤	脳出血発症例数			年間発症率	リスク減少率 (95% CI)	p値 (log-rank test)
	非致死	致死	合計			
シロスタゾール (nyr=890.4)	4	0	4	0.0045	36.7	0.4723
プラセボ (nyr=986.0)	6	1	7	0.0071	(-116.2~81.5)	

nyr : Patient-years at risk for endpoint cluster

表2 CSPSにおける脳出血の発症率 (文献10より引用)

nyr ; patient-years at risk for endpoint cluster