

- 固・抗血小板療法に関するガイドライン. *Circulation J* 68 (suppl IV) : S1153-S1230, 2004
- 16) 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 : 234-238, 2002
- 17) Diener HC, Bogousslavsky 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* 364 : 331-337, 2004
- 18) Uchiyama S, Sone R, Nagayama T *et al* : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20 : 1643-1647, 1989
- 19) Yamazaki M, Uchiyama S, Iwata M *et al* : Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression by flow cytometry in patients with ischemic cerebrovascular cerebral infarction disease. *Thromb Res* 104 : 197-205, 2001
- 20) Douglas JS Jr ; Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) : Late Breaking Clinical Trials from Plenary Session I and Interventional Cardiology, AHA, 2003
- 21) Kwon SU, Cho YJ, Koo JS *et al* : Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis. The multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 36 : 782-786, 2005

2-2. 薬剤介入による血栓症の一次予防

# 6) アスピリン



東京女子医科大学脳神経センター神経内科教授 内山真一郎(Uchiyama, Shinichiro)

*THROMBOSIS and Circulation*

## § 論文のポイント

- [1] 健康男性医師を対象とした Physician's Health Study ではアスピリンにより心筋梗塞はあきらかに減少したが、脳卒中と心血管死はイベント数が十分でなく、結論が得られなかった。
- [2] 心血管リスク(高血圧, 高コレステロール血症, 糖尿病, 心筋梗塞の家族歴, 65歳以上)を有する男女を対象とした Primary Prevention Project ではアスピリンが安全性の許容範囲内で予防効果を示した。
- [3] 45歳以上の健康女性を対象とした Women's Health Study ではアスピリンにより脳卒中は減少したが、心筋梗塞, 心血管死, 一次エンドポイントは有意な影響がなかった。
- [4] 6件の一次予防試験のメタ解析によれば, アスピリンにより全体と男性では心筋梗塞は減少したが脳卒中は減少せず, 女性では脳卒中は減少したが心筋梗塞は減少しなかった。
- [5] 現時点までのエビデンスでは, アスピリンによる一次予防効果は健康成人では証明されていないが, アテローム血栓症の危険因子を有する症例や高齢者では期待できると考えられる。
- [6] 現在, 日本でアテローム血栓症の危険因子を有する高齢者でアスピリンの一次予防効果を検討する大規模臨床試験が進行中である。

## § キーワード

Physician's Health Study / Primary Prevention Project /

Women's Health Study / Japan Primary Prevention Project / 心血管リスク

## はじめに

アテローム血栓症(脳梗塞, 心筋梗塞, 末梢動脈疾患)におけるアスピリンの血管イベント(脳卒中, 心筋梗塞, 血管死)予防効果は多くのランダム化比較試験(RCT)やそれらのメタ解析<sup>1)</sup>により証明され, 日本のガイドライン<sup>2)</sup>でもそれらのエビデンスに基づきアスピリンの投与が推奨されているが, アスピリンにアテローム血栓症の一次予防効果があるかどうかはまだ十分に確立されていない。しかし, これまでに米国では Physician's Health Study<sup>3)</sup>が行われており, つい最近 Women's Health Study<sup>4)</sup>の成績も発表されたが, これらの大規模臨床試験において健常成人の男女でのアスピリンの一次予防効果が検討されている。また, 英国では心血管リスクを有する患者でアスピリンによる血管イベントの一次予防効果を検討する Primary Prevention Project (PPP)<sup>5)</sup>と呼ばれるランダム化比較試験(RCT)が行われた。

本稿ではこれらの成績をメタ解析<sup>6)</sup>の成績を含めて紹介し, 現時点での見解を述べるとともに, 現在進行中の臨床試験も紹介し, 今後の展望についても触れてみたい。

## Physician's Health Study の成績

Physician's Health Study<sup>3)</sup>では, 22,071名の男性医師において325 mg/日のアスピリンが心血管死を減少させるかどうかを平均60.2ヵ月間追跡調査して検討している。心筋梗塞

のリスクは44%減少したが[相対リスク(RR) 0.56, 95%信頼区間(CI) 0.45~0.70], 脳卒中は有意ではないものの, わずかに増加し(図1), この傾向は出血性脳卒中において観察された(RR 2.14, 95% CI 0.96~4.77)(図2)。心血管疾患による死亡はアスピリンにより減少しなかった(RR 0.96, 95% CI 0.60~1.54)。

以上の成績より, アスピリンにより心筋梗塞のリスクは明らかに減少

するが, 脳卒中と心血管死についてはイベント数が十分ではないため結論的なことはいえないと考えられた。

## Primary Prevention Project の成績

PPP<sup>5)</sup>では, 1つ以上の主要な心血管リスク(高血圧, 高コレステロール血症, 糖尿病, 心筋梗塞の家族歴, 65歳以上の高齢)を有する4,495例(女性2,583例)において低用量アスピリン(100 mg/日)による

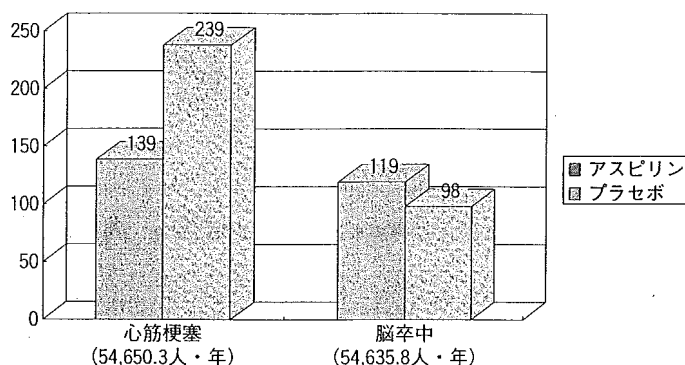


図1 Physician's Health Studyにおけるアスピリン投与群とプラセボ投与群の心筋梗塞と脳卒中の発症患者数

(文献4より改変引用)

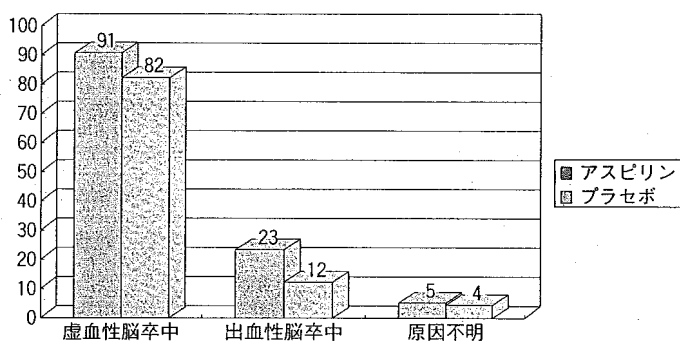


図2 Physician's Health Studyにおける脳卒中の病型別発症数

(文献4より改変引用)

血管イベントの一次予防効果が検討された。アスピリンにより血管死(1.4%から0.8%へ, RR 0.56, 95% CI 0.31~0.99)と血管イベント(8.2%から6.35%へ, RR 0.77, 95% CI 0.62~0.95)は有意に減少した(図3)。高度の出血はアスピリン群で無アスピリン群より多かった(1.1%対0.3%,  $p < 0.0008$ )。

以上の成績より、少なくとも1つの主要な心血管リスクを有する患者では男性でも女性でも危険因子の管理とともに、低用量のアスピリンの投与が許容する安全性の範囲内で予防効果に貢献すると考えられた。

### Women's Health Study の成績

Women's Health Study<sup>2)</sup>では、45歳以上の健康女性39,876名にアスピリン100mgまたはプラセボを隔日投与し、10年間観察して初発の主要な心血管イベント(非致死的心筋梗塞, 非致死性脳卒中, 心血管死)を調査した。

追跡期間中、主要な心血管イベントはアスピリン投与群では477例、プラセボ投与群では522例に生じ、アスピリンにより9%リスクが減少したが、有意ではなかった(RR 0.91, 95% CI 0.80~1.03,  $p = 0.13$ )。個々のエンドポイントに関しては、脳卒中はアスピリン投与群でプラセボ投与群と比較して17%減少し、有意であった(RR 0.83, 95% CI 0.69~0.99,  $p = 0.04$ ) (図4)。これは、虚血性脳卒中が24%減少したためであり(RR 0.76, 95% CI 0.63~0.93,  $p = 0.009$ ) (図4)、出血性脳卒中は有意

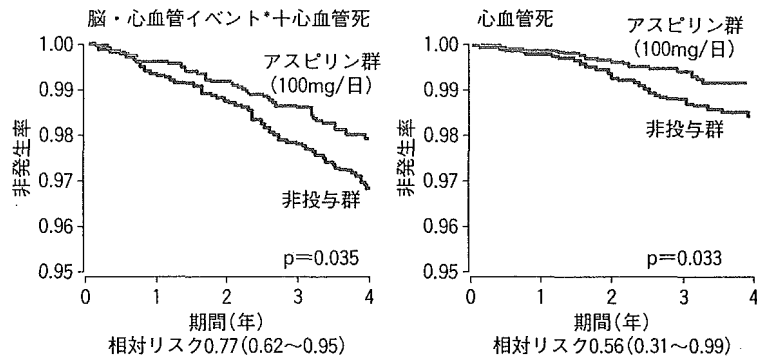


図3 冠危険因子保有患者における低用量アスピリンの脳・心血管イベント予防効果(Primary Prevention Project)

\*: 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中

(文献6より引用)

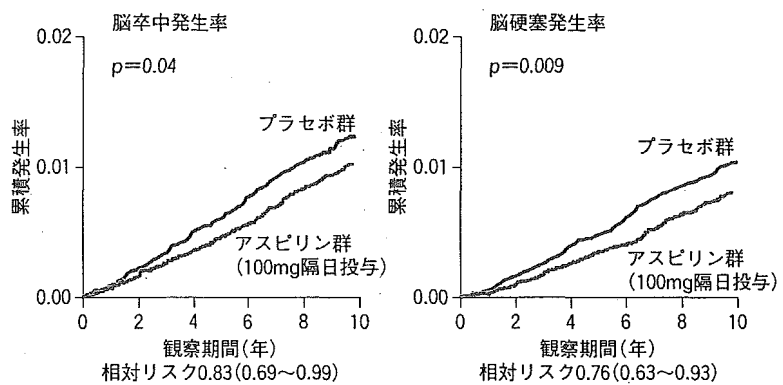


図4 健康女性におけるアスピリンによる脳卒中予防効果(Women's Health Study)

(文献5より引用)

ではないものの増加した(RR 1.24, 95% CI 0.82~1.87,  $p = 0.31$ )。

プラセボと比較してアスピリンは致死性または非致死性心筋梗塞(RR 1.02, 95% CI 0.84~1.25,  $p = 0.83$ )や心血管死(RR 0.95, 95% CI 0.74~1.22,  $p = 0.68$ )には有意な効果がなかった。輸血を要する消化管出血はプラセボ群よりアスピリン群で多かった(RR 1.40, 95% CI

1.07~1.83,  $p = 0.02$ )。層別解析によれば、65歳以上の女性では主要な心血管イベント、虚血性脳卒中、心筋梗塞のリスクはアスピリン投与により有意に減少した。

結論として、この女性を対象とした大規模な一次予防試験の結果は、アスピリンにより脳卒中中のリスクは減少し、心筋梗塞と心血管死のリスクは変わらず、一次エンドポイント

全体には有意な影響はなかったことを示している。

## メタ解析の成績

Ridker ら<sup>9)</sup>は Women's Health Study を含む 6 件の試験<sup>9)~11)</sup>で無作為化された、心疾患の既往のない 55,580 例を対象としてメタ解析を行っている。全体では、プラセボと比較してアスピリンにより心筋梗塞のリスクは有意に減少したが (RR 0.76, 95% CI 0.62 ~ 0.95,  $p = 0.69$ ), 脳卒中のリスクの減少は有意ではなかった (RR 0.97, 95% CI 0.83 ~ 1.13,  $p = 0.69$ )。性別の層別解析によれば、女性では脳卒中のリスクは有意に 19% 減少し (RR 0.81, 95% CI 0.69 ~ 0.96,  $p = 0.01$ ), 心筋梗塞のリスクは減少しなかった (RR 0.99, 95% CI 0.83 ~ 1.19,  $p = 0.95$ )。これに対して男性では、アスピリン療法により心筋梗塞は有意に 32% 減少し (RR 0.68, 95% CI 0.54 ~ 0.86,  $p = 0.001$ ), 脳卒中は有意ではないが増加した (RR 1.13, 95% CI 0.96 ~ 1.33,  $p = 0.15$ )。これらの男女差は心筋梗塞 ( $p = 0.01$ ) でも脳卒中 ( $p = 0.005$ ) でも有意であった。

これらの試験に参加した人達のうち、プラセボ群の成績から推察すると、男性では脳卒中より心筋梗塞が発症しやすく、女性では心筋梗塞より脳卒中が発症しやすいことがアスピリンの効果に影響を与えた可能性がある。

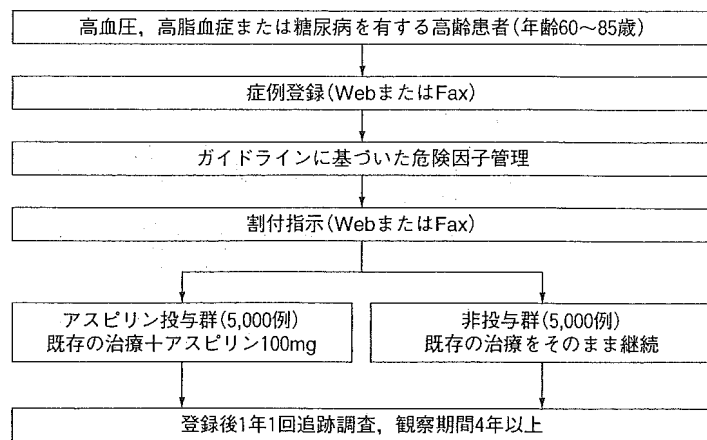


図5 JPPP 試験計画

## アスピリンによる一次予防効果の現時点での評価

アスピリンの適応は有効性と安全性のバランスにより決定されるべきである。そのためには虚血性イベントと出血性イベントの両者のリスクの層別化が必要である<sup>10)</sup>。Antithrombotic Trialists' Collaboration<sup>1)</sup>のメタ解析によれば、血管イベント(脳卒中、心筋梗塞、血管死)の年間発症リスクが3%以上の症例では、アスピリンにより血管イベントがきわめて有意に減少し、出血イベントも有意に増加するが、血管イベントの減少がはるかに上回るため、アスピリンの適応が正当化される。これに対して、血管イベントの既往がない例では、血管イベントの発症リスクはこれより低くなるが、どの程度のリスクまでがアスピリンの適応となるかが問題となる。少なくとも、出血イベントのリスク増加により相殺されてしまうほど血管イベントの

リスク低減効果が低い場合にはもちろん適応とはならない。一次予防のガイドラインとしては、2002年の Preventive Services Task Force<sup>11)</sup>と American Heart Association<sup>12)</sup>は初発の冠動脈疾患の10年間のリスクが6~10%の成人にアスピリンを推奨している。しかし、女性ではこのような基準が当てはまらないかもしれない。

アスピリンの適応を決定するためのエビデンスはまだ不十分といわざるを得ず、今後のさらなるデータの集積が必要であるが、現時点までのエビデンスに基づけば、アスピリンの一次予防効果は危険因子のない健康成人では疑問であるが、何らかの危険因子を有する症例や高齢者では期待できるように思われる。

## 今後の展望

現在、アスピリンの一次予防効果を検討する様々な臨床試験が各国で

行われているが、日本においても著者らは厚生労働科学研究補助金による循環器疾患等総合研究事業として「動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者に及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究」(Japan Primary Prevention Project with Aspirin in the Elderly with One or More Risk Factors of Vascular Events ; JPPP)(試験総括医師：池田康夫)を推進中である。

JPPPは、高血圧、高脂血症、糖尿病を有する60～85歳の男女1万例を登録し、ガイドラインに基づいた危険因子の管理下にアスピリン100mg投与群かアスピリン無投与群に無作為割り付けして4年間追跡調査し、主要な虚血性および出血性のイベント発症を両群間で比較するオープンラベルのRCTである(図5)。

欧米人と日本人では脳卒中と心筋梗塞、および虚血性脳卒中と出血性脳卒中の発症比率が異なり、アスピリンの有効性と安全性が欧米人とは異なる可能性があり、世界人口に大きな比率を占めるアジア人における、初めての大規模な臨床試験であることから、欧米からも大きな注目を集めている。

## References

- 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 : 71-86, 2002
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group : final report on the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. *New Engl J Med* 321 : 129-135, 1989
- 5) Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al : A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *New Engl J Med* 352 : 1293-1304, 2005
- 6) Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP) : Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk : a randomized trial in general practice. *Lancet* 357 : 89-95, 2001
- 7) Peto R, Gray R, Collins R et al : Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 296 : 313-316, 1988
- 8) The Medical Research Council's General Practice Research Framework : Thrombosis prevention trial : randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 351 : 233-241, 1998
- 9) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al : Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351 : 1755-1762, 1998
- 10) Hankey GJ, Eikelboom JW : Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. Benefits depend on the patient's absolute cardiovascular and bleeding risks. *MedJ Australia* 177 : 343-344, 2002
- 11) Preventive Services Task Force : Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events : recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 136 : 157-160, 2002
- 12) Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al : AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke : 2002 update : consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 106 : 388-391, 2002

# Treatment

特集

## 抗血小板・抗凝固療法

東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科 教授

内山 真一郎

*Uchiyama Shinichiro*

### はじめに

今や日本人の脳卒中の4分の3以上を占める脳梗塞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脳梗塞の最も本質的な治療法であるといえる。抗血栓療法には抗血小板療法と抗凝固療法がある。脳梗塞は臨床概念によりアテローム血栓性、心原性、ラクナ、そのほかの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。日本脳卒中学会を中心とする脳卒中合同ガイドライン委員会は昨年初頭に「脳卒中治療ガイドライン2004」を発表した<sup>1)</sup>。また、日本循環器学会も「抗血小板・抗凝固療法に関するガイドライン」を昨年末に発表した<sup>2)</sup>。著者は両

方のガイドラインの作成委員の一人として関与した。本稿では、このような背景を踏まえ、脳梗塞の急性期と慢性期における抗血小板療法と抗凝固療法について、ガイドラインの推奨根拠となったエビデンスを述べるとともに、ガイドライン作成後に報告されたエビデンスの最新情報を紹介する。

### 脳梗塞急性期

#### 1. 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>3)</sup>とChinese Acute Stroke Trial (CAST)<sup>4)</sup>という2件の大規模臨床試験とCochrane Stroke Group (CSG)のメタアナリシス<sup>5)</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

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

表1 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>1)</sup>

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

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：良くデザインされた比較研究(非ランダム化)または良くデザインされた準実験的研究

示されていることから、欧米のガイドラインと同様に脳卒中治療ガイドライン2004(表1)<sup>1)</sup>でも日本循環器学会のガイドライン<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160~300mg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75~150mg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)A2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。

本邦ではTXA2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3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(表1)<sup>1)</sup>。しかし、海外ではランダム化比較試験(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。

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、

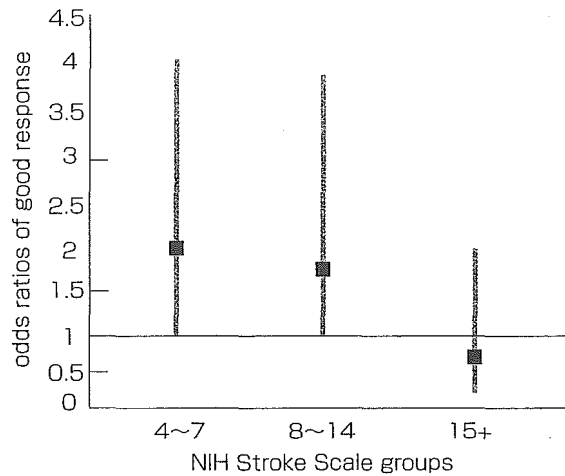


図1 発症後12時間以内の脳梗塞に対するabciximabの効果<sup>3)</sup>

有意差はなく、3カ月後の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見られた(図1)<sup>6)</sup>。

## 2. 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<sup>7)</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>7)</sup>。従って、海外のガイドライン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



表2 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>1)</sup>

1. 発症48時間以内の脳梗塞ではヘパリンを使用することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)
2. 脳梗塞急性期に低分子ヘパリン(保険適応外)、ヘパリノイド(保険適応外)は使用することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)
3. 発症48時間以内で病変最大径が1.5cmを超過するような脳梗塞(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)

グレードC1：行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない

グレード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：良くデザインされた比較研究(非ランダム化)または良くデザインされた準実験的研究

り、本邦の脳卒中治療ガイドライン(表2)<sup>1)</sup>でも日本循環器学会のガイドライン<sup>2)</sup>でもエビデンスがないので推奨できないと記載された。

本邦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3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2004<sup>1)</sup>や日本循環器学会のガイドライン<sup>2)</sup>でも同様な記載がなされたが、海外では用いられておらず、メタアナリシスのエビデンスはない<sup>7)</sup>。その後、本邦では発症後48時間以内のラクナ梗塞を除く脳血栓症を対象としてオザグレールとの比較試験が行われ、同等であるとの結果が示された<sup>8)</sup>。

アメリカでは発症後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3相臨床試験が予定されている<sup>9)</sup>。

## 脳梗塞慢性期

### 1. 抗血小板療法

Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)のメタアナリシスによれば、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RCTで無作為化された約20万症例を解析した結果、脳梗塞・TIA患者におけるアスピリンを中心とした抗血小板療法の有効性が再確認された<sup>10)</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<sup>10)</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、75~150mgがもっとも効果が大きく、75mg未満の効果は有意ではなかったという結果が示された<sup>10)</sup>。

アスピリンとほか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<sup>10)</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

## 特集

### ブレインアタック up date

表3 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>1)</sup>

- 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/day, チクロピジン200mg/day (以上グレードA)およびシロスタゾール200mg/day, 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

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: 良くデザインされた比較研究(非ランダム化)または良くデザインされた準実験的研究

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>11)</sup>.

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<sup>12)</sup>. しかし, 最近日本でも脳梗塞1,000例を対象としてクロピドグレルとチクロピジンの安全性を比較する第3相臨床試験が行われ, 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.

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<sup>13)</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, 病型別のサブ解析によりラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示された. シロスタゾールはこれまで末梢動脈疾患にのみ適応があったが, 2003年4月に脳梗塞にも適応が

承認され, 脳卒中治療ガイドライン(表3)<sup>1)</sup>にも, 非心原性脳梗塞の再発予防のための抗血小板薬としてアスピリン, チクロピジンとともに推奨された.

European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2)<sup>14)</sup>ではアスピリンとジピリダモールの併用療法は相加的に脳梗塞再発予防効果を高めるという結果が示された. ただし, ESPS-1を含めたATTの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<sup>10)</sup>. このメタアナリシスの結果に基づき, 脳卒中治療ガイドライン(表3)<sup>1)</sup>では抗血小板薬の選択肢としてアスピリンとジピリダモールの併用療法は記載されなかったが, 日本循環器学会のガイドラインでは欧米のガイドラインと同様に, この併用療法が選択肢として加えられた(図2)<sup>2)</sup>.

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<sup>10)</sup>. しかし, 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<sup>15)</sup>。

海外ではチクロピジンよりもクロピドグレルが用いられているが、何らかの危険因子を有する軽症脳梗塞またはTIA7,600例を対象にクロピドグレル(75mg)単独療法とクロピドグレル(75mg)・アスピリン(75mg)併用療法の血管イベント低減効果を比較するManagement of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH)が行われた。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(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3)<sup>16)</sup>。

## 2. 抗凝固療法

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、極めて有効である<sup>17)</sup>。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある<sup>17)</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%劣る<sup>17)</sup>。

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(>75歳)、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる<sup>18)</sup>。欧米のガイドライン<sup>19)</sup>と同様に、脳卒中治療ガイドライン(表4)<sup>1)</sup>と日本循環器学会のガイドライン<sup>2)</sup>では、これらの危険因子のいずれかを有するNVAF患者ではワルファリンが適応となることが記載された。

NVAF患者では高齢になるほど脳卒中リスクが

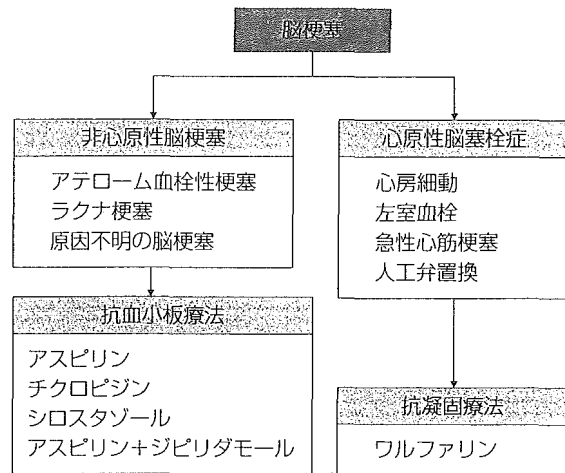


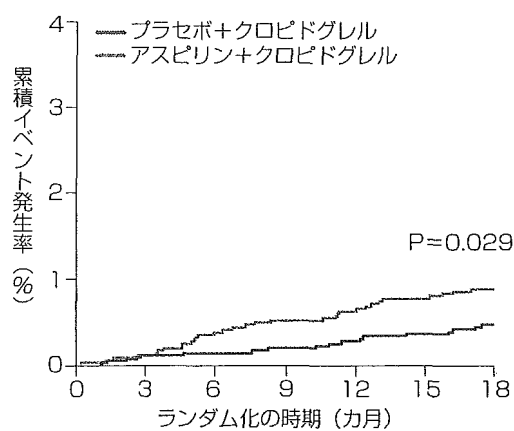
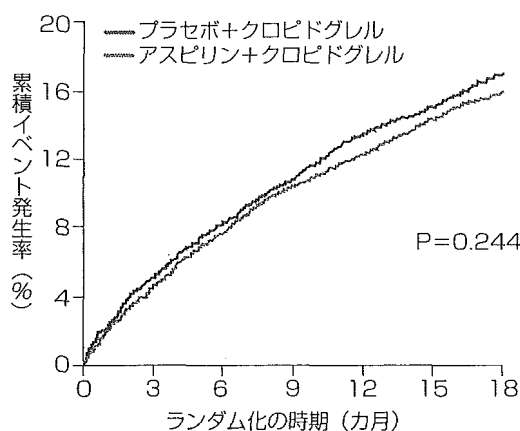
図2 脳梗塞慢性期における抗血栓療法の適応<sup>2)</sup>

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>20)</sup>。厚生省循環器病研究班が脳塞栓症を生じたNVAF115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INR1.5~2.1(目標値1.9)(60例)のワルファリン療法を比較するRCTを行ったところ、脳塞栓の発症は前者で1例、後者で2例であり有意差はなかったが、重篤な出血合併症は前者で6例見られたのに対して後者では1例にも見られず、両群間には有意差があった<sup>21)</sup>。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INR1.5~2.1に下方修正した方が良いと考えられた。

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INR1.6未満で生じており、大出血はINR2.6以上で頻発していた<sup>22)</sup>。この成績は欧米のガイドラインで高齢のNVAF

特集

ブレインアタック up date



患者数	
アスピリン	
+	3,797 3,576 3,440 3,321 3,229 3,130 2,441
クロピドグレル	
プラセボ	
+	3,802 3,576 3,439 3,326 3,200 3,119 2,446
クロピドグレル	

患者数	
アスピリン	
+	3,724 3,691 3,643 3,601 3,552 3,508 2,756
クロピドグレル	
プラセボ	
+	3,781 3,576 3,686 3,638 3,582 3,544 2,823
クロピドグレル	

一次エンドポイント：脳卒中、心筋梗塞、血管死、急性虚血性イベントによる再入院

症候性頭蓋内出血

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で有意差がなく出血性イベント（症候性頭蓋内出血）はクロピドグレル単独投与群よりクロピドグレル・アスピリン併用投与群に有意に2倍多かった

図3 MATCH研究の成績<sup>19)</sup>

表4 抗凝固療法（脳卒中治療ガイドライン2004）<sup>1)</sup>

1. 弁膜症を伴わない心房細動（NVA F）のある脳梗塞または一過性脳虚血発作（T I A）の再発予防では、ワルファリンが第一であり、international normalized ratio（I N R）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I N R 2.0～3.0が推奨される（グレードA）。70歳以上のNVA Fのある脳梗塞またはT I A患者では、I N R 1.6～2.6が推奨される（グレードB）。出血性合併症はI N R 2.6を超えると急増する（グレードB）
3. 人工弁を持つ患者では、I N R 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）

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

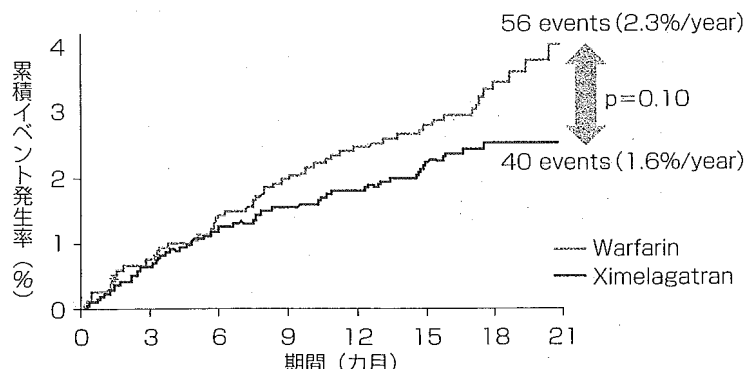
グレードB：行うよう勧められる（少なくともレベルIIの結果）

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

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>19)</sup>。これらのエビデンスに基づき、脳卒中

治療ガイドラインでは、NVA F患者の標準的な指標としてはINR2.0～3.0が推奨されるが、高齢のNVA F患者ではINR1.6～2.6が推奨された

特集  
ブレインアタック up date



脳卒中と全身塞栓の発症率はITT解析ではワーファリン投与群の年間2.3%に比べてキシメラガトラン投与群では年間1.6%と、少ない傾向があった

図4 SPORTIF-IIIにおける脳卒中と全身塞栓症の発症率<sup>23)</sup>

(表4)<sup>1)</sup>

最近、脳卒中の危険因子として高血圧、75歳以上、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の危険因子を有する非弁膜症性心房細動（NVAF）患者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（INR2～3）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。SPORTIF-IIIでは、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4）<sup>23)</sup>。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（相対リスク減少率14%、95%信頼区間4～12%、 $p=0.007$ ）。しかし、副作用として肝酵素（alanine aminotransferase）の正常上限の3倍以上の上昇がワルファリン群14例（1%）に比べキシメラガトラン群107例（6%）で有意に多かった（ $p<0.0001$ ）。

SPORTIF-Vでは、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<sup>24)</sup>。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。

本剤が承認されれば、半世紀以上にわたって続いたワルファリンの時代に終止符を打ち、ワルファリンに伴う血液凝固検査、ビタミンK摂取制限、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であろうと大きな期待が寄

特 集  
ブレインアタック up date

せられていたが、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ロンビン阻害薬や、ロンビン阻害薬のライバルといわれている多くの経口Xa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おり、数年後にはこれらの新しい抗凝固薬の時代になるであろうと予測される。

#### 参考文献

- 1) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2004. 日本脳卒中学会/日本脳神経外科学会(脳卒中の外科学会)/日本神経学会/日本神経治療学会/日本リハビリテーション医学会. 篠原幸人ほか編. 東京, 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.* 68 (Suppl. IV), 2004, 1153-230.
- 3) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 349, 1997, 1569-81.
- 4) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 349, 1997, 1641-9.
- 5) Cochrane Stroke Group (Gubits G et al): Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (review). The Cochrane database of systematic reviews. In Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2002
- 6) Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators. Emergent administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 36, 2005, in press.
- 7) Cochrane Stroke Group (Gubits, G. et al.). Anticoagulants for acute ischaemic stroke (review). The Cochrane Database of systematic reviews. The Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2002.
- 8) 福内靖男 ほか. 脳血栓症急性期におけるアルガトロバンの効果—sodium ozagrel との比較臨床試験—. *神経治療.* 18, 2000, 273-82.
- 9) LaMonte, MP. et al. Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1). A randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke.* 35, 2004, 1677-82.
- 10) 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, 71-86.
- 11) Hankey, GJ. 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, 2000, 1779-84.
- 12) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 348, 1996, 1329-39.
- 13) Gotoh, F. et al. Cilostazol Stroke Prevention Study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 9, 2000, 147-57.
- 14) Diener, HC. et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 143, 1996, 1-13.
- 15) Leon, MB. et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med.* 339, 1998, 1665-71.
- 16) Diener, HC. 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.* 364, 2004, 331-7.
- 17) Hart, RG. et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 131, 1999, 492-501.
- 18) Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized clinical trials. *Arch Intern Med.* 154, 1994, 1949-57.
- 19) Fuster, V. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation.* 104, 2001, 2118-50.
- 20) Uchiyama, S. Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med.* 40, 2001, 1166-7.
- 21) 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.

特集  
ブレインアタック up date

- randomized trial. *Stroke*. 31, 2000, 817-21.
- 22) Yasaka, M. et al. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med*. 40, 2001, 1183-8.
- 23) 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*. 36, 2003, 1691-8.
- 24) 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, 2005, 690-9.

PHS ; Physicians' Health Study (Aspirin Component)

## 臨床の立場から

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

アテローム血栓症（脳梗塞，心筋梗塞，末梢動脈疾患）におけるアスピリンの血管イベント（脳卒中，心筋梗塞，血管死）予防効果は，多くのランダム化比較試験（RCT）やそれらのメタ解析<sup>1)</sup>により証明され，日本のガイドライン<sup>2)</sup>でもそれらのエビデンスに基づきアスピリンの投与が推奨されているが，アスピリンに血管イベントの一次予防効果があるかどうかは不明である。そこで，Physician's Health Study (PHS)<sup>3)</sup>は健常成人においてアスピリンの一次予防効果を検討した。

PHS<sup>4)</sup>では，22,071名の男性医師において325mg/日のアスピリンが心血管死を減少させるかどうかを平均60.2ヵ月間追跡調査して検討している。心筋梗塞のリスクは44%減少した〔相対リスク（RR）0.56，95%信頼区間（CI）0.45~0.70〕（表1）。一方，脳卒中は有意ではないものの，わずかに増加し，この傾向は主に出血性脳卒中において観察された（RR 2.14，95%CI 0.96~4.77）（表2）。心血管疾患による死亡はアスピリンにより減少しなかった（RR 0.96，95%CI 0.60~1.5<sup>4)</sup>）（表3）。サブ解析の結果によれば，心筋梗塞のリスク減少は50歳以上でのみ明らかであった（表4）。効果はすべてのコレステロールレベルで認められたが，低レベルでもっとも大きかった（表4）。アスピリン群の潰瘍の相対リスクは1.22（95%CI 0.98~

1.53，P=0.08），輸血を要した相対リスクは1.71であった。以上の成績より，アスピリンにより心筋梗塞のリスクは明らかに減少するが，脳卒中と心血管死についてはイベント数が十分ではないため結論は得られなかったとしている。

アスピリンの適応は有効性と安全性のバランスにより決定されるべきである。そのためには虚血性イベントと出血性イベントの両者のリスクの層別化が必要である<sup>5)</sup>。Antithrombotic Trialists' Collaboration<sup>6)</sup>のメタ解析によれば，血管イベント（脳卒中，心筋梗塞，血管死）の年間発症リスクが3%以上の症例では，アスピリンにより血管イベントがきわめて有意に減少し，出血イベントも有意に増加するが，血管イベントの減少がはるかに上回るので，アスピリンの適応が正当化される。これに対して，血管イベントの既往がない例では，血管イベントの発症リスクはこれより低くなるが，どの程度のリスクまでアスピリンの適応となるかが問題となる。少なくとも出血イベントのリスク増加により相殺されてしまうほど血管イベントのリスク低減効果が低い場合にはもちろん適応とはならない。

一次予防のガイドラインとしては，2002年のPreventive Services Task Force<sup>7)</sup>とAmerican Heart Association<sup>8)</sup>は初発の冠動脈疾患の10年間のリスクが6~10%（年間0.6~1.0%）の成人



表1 心筋梗塞および脳卒中の発症リスク  
(Aspirin Component of the Physician's Health Study)

End Point	Aspirin Group	Placebo Group	Relative Risk	95% Confidence Interval	P Value
Myocardial infarction					
Fatal	10	26	0.34	0.15~0.75	0.007
Nonfatal	129	213	0.59	0.47~0.74	<0.00001
Total	139	239	0.56	0.45~0.70	<0.0001
Person-years of observation	54,560.0	54,355.7	—	—	—
Stroke					
Fatal	9	6	1.51	0.54~4.28	0.43
Nonfatal	110	92	1.20	0.91~1.59	0.20
Total	119	98	1.22	0.93~1.60	0.15
Person-years of observation	54,650.3	54,635.8	—	—	—

表2 虚血性、出血性脳卒中の発症リスク  
(Aspirin Component of the Physician's Health Study)

Type of Stroke	Aspirin Group	Placebo Group	Relative Risk	95% Confidence Interval	P Value
Ischemic					
Mild	69	61	1.13	0.80~1.60	0.48
Moderate, severe, or fatal	21	20	1.05	0.57~1.95	0.88
Unknown severity	1	1	—	—	—
Total	91	82	1.11	0.82~1.50	0.50
Hemorrhagic					
Mild	10	6	1.67	0.61~4.57	0.32
Moderate, severe, or fatal	13	6	2.19	0.84~5.69	0.11
Total	23	12	2.14	0.96~4.77	0.06
Unknown cause					
Mild	2	1	—	—	—
Moderate, severe, or fatal	1	2	—	—	—
Unknown severity	2	1	—	—	—
Total	5	4	—	—	—
Total	119	98	1.22	0.93~1.60	0.15

にアスピリンを推奨している。PHS<sup>9)</sup>で対象となった健康な医師のリスクはこれらのガイドラインのリスクを下回っていたと考えられる。心血管リスク（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、心筋梗塞の家族歴、65歳以上）を有する男女を対象としたPrimary Prevention Project (PPP)<sup>8)</sup>では、アスピリンが安全性の許容範囲内で予防効果を示した。PPPでは平均観察期間3.6年でアスピリン無投与群の血管イベ

ント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中）発症率は2.8%（年間0.78%）であったことから、これらのガイドラインの条件を満たしていたことになる。

アスピリンの適応を決定するためのエビデンスはまだ不十分といわざるを得ず、今後のさらなるデータの集積が必要であるが、現時点までのエビデンスに基づけば、アスピリンの一次予防効果は危険因子のない健康成人では疑問であり、何らかの危険因子を有する症例や高齢者で期待できるように思われる。

現在、アスピリンの一次予防効果を検討するさまざまな臨床試験が各国で行われているが、日本においても著者らは厚生労働科学研究補助金による循環器疾患等総合研究事業として「動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者に及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究」(Japan Primary Prevention Project with Aspirin in the

Elderly with One or More Risk Factors of Vascular Events; JPPP) (試験総括医師：池田康夫)を推進中である。

JPPPは、高血圧、高脂血症、糖尿病を有する60~85歳の男女1万例を登録し、ガイドラインに基づいた危険因子の管理下にアスピリン100mg投与群か、アスピリン無投与群に無作為割り付けして4年間追跡調査し、主要な虚血性および出血性のイベント発症を両群間で比較す

表3 死亡原因  
(Aspirin Component of the Physician's Health Study)

Cause	Aspirin Group	Placebo Group	Relative Risk	95% Confidence Interval	P Value
Total cardiovascular deaths	81	83	0.96	0.60~1.54	0.87
Acute myocardial infection (410)	10	28	0.31	0.14~0.68	0.004
Other ischemic heart disease (411~414)	24	25	0.97	0.60~1.55	0.89
Sudden death (798)	22	12	1.96	0.91~4.22	0.09
Stroke (430, 431, 434, 436)	10	7	1.44	0.54~3.88	0.47
Other cardiovascular (402, 421, 425, 428, 429, 437, 440, 441)	15	11	1.38	0.62~3.05	0.43
Total noncardiovascular deaths	124	133	0.93	0.72~1.20	0.59
Total deaths with confirmed cause	205	216	0.95	0.79~1.15	0.60
Total deaths	217	227	0.96	0.80~1.14	0.64
Person-years of observation	54,894.6	54,864.2	—	—	—

表4 アスピリン使用群の心筋梗塞トータルリスクサブ解析  
(Aspirin Component of the Physician's Health Study)

	Aspirin Group no. of myocardial infarctions/total no. (%)	Placebo Group no. of myocardial infarctions/total no. (%)	Relative Risk	P Value of Trend in Relative Risk
Age (yr)				
40~49	27/4527 (0.6)	24/4524 (0.5)	1.12	0.02
50~59	51/3725 (1.4)	87/3725 (2.3)	0.58	
60~69	39/2045 (1.9)	84/2045 (4.1)	0.46	
70~84	22/740 (3.0)	44/740 (6.0)	0.49	
Cigarette smoking				
Never	55/5431 (1.0)	96/5448 (1.8)	0.58	0.99
Past	63/4373 (1.4)	105/4301 (2.4)	0.59	
Current	21/1213 (1.7)	37/1225 (3.0)	0.57	
Diabetes mellitus				
Yes	11/275 (4.0)	26/258 (10.1)	0.39	0.22
No	128/10,750 (1.4)	213/10,763 (2.0)	0.60	
Parental history of myocardial infarction				
Yes	23/1420 (1.6)	39/1432 (2.7)	0.59	0.97
No	112/9505 (1.2)	192/9481 (2.0)	0.58	
Cholesterol level (mg per 100mL)				
<159	2/382 (0.5)	9/406 (2.2)	0.23	0.04
160~209	12/1587 (0.8)	37/1511 (2.5)	0.29	
210~259	26/1435 (1.8)	43/1444 (3.0)	0.61	
≥260	14/582 (2.4)	23/570 (4.0)	0.59	
Diastolic blood pressure (mm Hg)				
≤69	2/583 (0.3)	9/562 (1.6)	0.21	0.88
70~79	24/2999 (0.8)	40/3076 (1.3)	0.61	
80~89	71/5061 (1.4)	128/5083 (2.5)	0.55	
≥90	26/1037 (2.5)	43/970 (4.4)	0.56	
Systolic blood pressure (mm Hg)				
<109	1/330 (0.3)	4/296 (1.4)	0.22	0.48
110~129	40/5072 (0.8)	75/5129 (1.5)	0.52	
130~149	63/3829 (1.7)	115/3861 (3.0)	0.55	
≥150	19/454 (4.2)	26/421 (6.3)	0.65	
Alcohol use				
Daily	26/2718 (1.0)	55/2727 (2.0)	0.45	0.26
Weekly	70/5419 (1.3)	112/5313 (2.1)	0.61	
Rarely	40/2802 (1.4)	65/2897 (2.2)	0.63	
Vigorous exercise at least once a week				
Yes	91/7914 (1.2)	140/7861 (1.8)	0.65	0.21
No	45/2997 (1.5)	92/3060 (3.0)	0.49	
Body-mass index				
≤23.0126	26/2872 (0.9)	41/2807 (1.5)	0.61	0.90
23.0127~24.4075	32/2700 (1.2)	46/2627 (1.8)	0.68	
24.4076~26.3865	32/2750 (1.2)	75/2823 (2.7)	0.44	
≥26.3866	49/2750 (1.8)	76/2776 (2.7)	0.65	

るオープンラベルのRCTである。欧米人と日本人のようなアジア人では脳卒中と心筋梗塞、および虚血性脳卒中と出血性脳卒中の発症比率が異なり、アスピリンの有効性と安全性が欧米人

とは異なる可能性があり、世界人口に大きな比率を占めるアジア人における初めての大規模な臨床試験であることから、JPPPは欧米からも注目されている。

#### 文 献

- 1) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71-96.
- 2) 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. 東京: 協和企画; 2004.
- 3) 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.
- 4) Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. *New Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
- 5) Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. Benefits depend on the patient's absolute cardiovascular and bleeding risks. *Med J Australia* 2002; 177: 343-4.
- 6) Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157-60.
- 7) Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
- 8) Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.

# 心原性脳塞栓に対する急性期内科治療

Neurological management for acute cardioembolic stroke

宮崎 一秀\* 内山真一郎\*\*  
Kazuhide Miyazaki and Shimichiro Uchiyama

◆key words：心原性脳塞栓，penumbra，血栓溶解療法

## 定 義

脳塞栓症とは、心臓、大動脈、頸動脈などで形成された凝血塊（塞栓子）が血行性に脳血管を閉塞する病態である。このうち心臓に起因するものを心原性脳塞栓症と呼ぶ。National Institute of Neurological Disorder and Stroke による脳卒中分類第Ⅲ版（NINDS-Ⅲ）に記載された三つの臨床病型分類（心原性脳塞栓症，アテローム血栓性脳梗塞，ラクナ梗塞）の一つである<sup>1)</sup>。

## 疫 学

心原性脳塞栓症は全脳梗塞の約15～30%を占める。これは本邦および欧米の住民疫学調査，多施設共同調査においてほぼ同等である。このうち塞栓源となる心疾患は心房細動が45～48%と大部分を占めている。ついでリウマチ性心疾患，急性心筋梗塞，心室瘤（心筋梗塞に伴う），機械式人工弁が多く，ほかに洞不全症候群，卵円孔開存，感染性心内膜炎，非細菌性血栓性心内膜炎，心臓内腫瘍（粘液腫）な

どがあげられる<sup>2)</sup>。原因となる心疾患を表1に示す<sup>3)</sup>。

## 発症のメカニズム

不整脈，弁膜症，左房拡大などにより心腔内における血液の乱流，停滞が生じると凝固線溶系が慢性的に活性化され，凝固阻止因子の消耗により凝固亢進状態となり左房や左室壁にフィブリン血栓が形成される。同時に機械式人工弁などでずり応力による血小板活性化を伴うと血小板とフィブリンを含む血栓が形成される<sup>4)</sup>。これらの血栓が大動脈より内頸動脈または椎骨脳底動脈の本幹あるいは分枝を閉塞することにより脳塞栓症を発症する。卵円孔開存や肺動静脈瘻に伴う脳塞栓症は深部静脈に形成された血栓が右→左シャントを介して脳動脈塞栓となる病態であり，奇異性脳塞栓症と呼ばれる。奇異性脳塞栓症はとくに若年性脳梗塞の原因として多い<sup>3)</sup>。

## 臨 床 像

内頸動脈系の心原性脳塞栓症は脳半球症候群を呈することが多い。内頸動脈または中大脳動脈起始

表1 心原性脳塞栓症の原因（文献<sup>3)</sup>より引用）

心臓弁膜症	リウマチ性弁膜症，人工弁置換，感染性心内膜炎，非細菌性血栓性心内膜炎，Libman-Sacks心内膜炎，僧帽弁逸脱，大動脈弁輪・僧帽弁輪石灰化，僧帽弁紐（mitral valve strand）
心内血栓	心房細動，洞不全症候群，心室デマンド型ペースメーカー，急性心筋梗塞，心筋症，左心室瘤，うっ血性心不全，粘液腫，心房中隔瘤
奇異性塞栓	卵円孔開存，心房中隔欠損，心室中隔欠損，Fallot四徴症，肺動静脈瘻

\* 東京女子医科大学神経内科 \*\* 同教授