

部の急性閉塞では対側の完全片麻痺, 感覚障害, 対側への共同偏視, 同名半盲, 重篤な失語 (左半球), 半側空間無視 (右半球) などをきたす。発症から48~72時間後には高度の脳浮腫をきたし, しばしば意識障害を伴う。脳圧亢進症状や脳幹症状を伴う場合には予後不良である⁵⁾。中大脳動脈の穿通枝であるレンズ核線状体動脈が閉塞した場合には, 内包の障害により対側上肢優位の片麻痺, 感覚障害をきたす。心原性脳塞栓により複数の穿通枝が同時に閉塞すると, 15mm を超える大きな病巣を呈することがあり, 線条体内包梗塞 (striatocapsular infarcts ; SCI) と呼ばれる。SCI では片麻痺や感覚障害に失語, 失行, 失認などの皮質症状を高率に伴う⁶⁾。中大脳動脈の皮質枝の閉塞では, 対側の上肢麻痺, 感覚障害, 同名半盲などをきたし, 左半球では失語・失行・失読・失書, 右半球では半側空間無視, 病態失認, 着衣障害などをきたしうる。前大脳動脈の閉塞では対側下肢の単麻痺, 下肢感覚障害, 失行, 共同偏視, 尿失禁, 痴呆, abulia (無為) などをきたす。尾状核など内側の病変では多幸症, 不安, 興奮, 抑うつなどの精神症状をきたす。両側前大脳動脈閉塞では無動性無言を呈する。まれに一過性の意識障害をきたすことがある⁷⁾。

椎骨・脳底動脈系の心原性脳塞栓症は上小脳動脈, 脳底動脈遠位部, 後大脳動脈などに起こることが多い³⁾。後大脳動脈の閉塞では同名半盲, 変形視, 幻視, 皮質盲, 純粋失読, 色覚異常, 視覚失認, 相貌失認などをきたす。上小脳動脈の閉塞では同側の失調, 企図振戦, Horner 症候群, 回轉性めまい, 対側の感覚障害 (橋上部外側症候群) などを呈する。脳底動脈先端部の閉塞では視床・中脳の傍正中枝および後大脳動脈が同時に閉塞することにより意識障害, 健忘, 無為, 垂直性眼球運動障害, 輻輳障害, 斜偏視, 瞳孔異常, 幻視, 視野障害などを呈する。脳底動脈近位部の閉塞では意識障害, 構音障害, 嚥下障害, 瞳孔反射異常, 眼筋麻痺, 顔面神経麻痺, 片麻痺または四肢麻痺, 両側 Babinski 反射陽性をきたす⁸⁾。

血管閉塞部位はとくに治療を行わなくても自己の線溶系による塞栓溶解の結果として, 塞栓子の末梢への移動や自然再開通を呈することが多い。この現象が発症早期に起こった場合には臨床的に麻痺の消失や軽快を認める。臨床症状が24時間以内に完全に回復し, 画像上も新たな梗塞巣をみない場合には一過性脳虚血発作 (TIA) と考えられる。また意識障害を伴う完全片麻痺あるいは四肢麻痺といった重篤

な症状が24時間以内に劇的に改善する現象が心原性脳塞栓症の約1割に観察され, spectacular shrinking deficit と呼ばれる⁹⁾。しかしこのような自然再開通の約8割は発症から24時間以上遅れて起こるため, 出血性梗塞や脳浮腫悪化の原因となりうる。アルガトロバン, オザグレルが心原性脳塞栓症に禁忌となっていること, 組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) 静脈内投与の使用が3時間以内に限定されていることなども出血性梗塞の危険性と関連する。

画像診断

CT では発症24時間以上経過しないと梗塞巣は同定できないが, 基底核や島皮質の不明瞭化, 白質・灰白質境界の消失, 脳溝の狭小化, 中大脳動脈の高信号 (dense MCA sign) などは発症2~3時間後に観察されることがある。これら early CT sign は脳梗塞の重症度との関連は示唆されるが, 血栓溶解療法の予後との関連は示されていない¹⁰⁾。

MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image ; DWI) は組織の水分子 (プロトン) の Brown 運動を反映する拡散係数 (ADC) の逆数で示され, 虚血により水分子の細胞内移動が起こると拡散係数の低下に伴い高信号を呈する。発症後2~4時間で梗塞巣が同定され, 病巣局在と同時に病型診断にも有用である。MRI 灌流画像 (perfusion image) は磁性造影剤 (ガドリニウム) が組織を通過する際の信号強度の低下度から脳血流量を測定する。造影剤濃度と信号強度の関わりに線形性が乏しいことより絶対値の測定は困難である。一方, 造影CTを用いたCT 灌流画像は定量性が高い。DWI・perfusion image とともに異常を呈するのは非可逆的損傷 (すなわち完成された梗塞巣) であり, DWI が正常で perfusion image が異常の部位は可逆的な虚血部位 (penumbra) と考えられる。急性期にこの diffusion-perfusion mismatch を同定できれば血栓溶解療法の適応を判断するのに有用と考えられる¹¹⁾。

positron emission tomography (PET) は陽電子放出核種 (¹⁵O など) を用いて脳血流量, 脳酸素消費量, 酸素摂取率を同時に測定することにより penumbra の領域を推測できる。すなわち虚血中心部では急性期より脳血流量, 脳酸素消費量, 酸素摂取率がいずれも低下するのに対して penumbra では脳血流量が低下しても, 酸素消費量は保たれ, 酸素摂取率は増加する。有用な検査であるが実施可能な

施設が限られており、脳梗塞には保険適応がないため現時点では実用的ではない。single photon emission CT (SPECT), Xe CT は γ 線を放出する核種を用いて脳血流量を測定することができる。設備は汎用されており、MRI と組み合わせることにより penumbra の部位を推測可能である。

MR アンギオグラフィー (MRA) や脳血管撮影により動脈閉塞部位を同定できる。しかし閉塞血管が自然再開通した後の検査では異常を認めない。また MRA, 脳血管撮影, 頸動脈超音波検査のいずれにおいても、心原性脳塞栓症では動脈硬化の所見を欠いているか、軽度であることが多い。経頭蓋ドブラでは中大脳動脈, 脳底動脈の血流を非侵襲的に同定可能であり、これら主幹動脈の閉塞と再開通を経時的に評価することができる¹²⁾。

心内血栓の検索には経食道心エコー, 胸部 CT が有用であり、経胸壁心エコーは検出率が低い。また奇異性脳塞栓の原因となる右→左シャントの同定には経頭蓋ドブラと経食道心エコーが有用である³⁾。

血液検査

心原性脳塞栓の急性期には凝固線溶系の活性化を反映して TAT (トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体), プロトロンビンフラグメント 1+2, フィブリンモノマー, D-ダイマー, PIC (プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体) などが上昇する。血小板活性化を反映する β トロポグロブリン (β -TG), 血小板第 4 因子 (PF4) も上昇することがある¹³⁾。

急性期治療

心原性脳塞栓症の急性期に有用な保険適応薬剤は現時点では抗浮腫薬と脳保護薬 (エグラボン) のみである。抗浮腫療法として高張グリセロールの静脈内投与は脳梗塞発症14日以内の死亡率を有意に減少させることが確かめられている。マンニトールの有効性については検討されていない。唯一の脳保護薬であるエグラボンは発症24時間以内の脳梗塞において有効性が示されているが、高齢者、腎機能障害、肝機能障害患者では致命的副作用が報告されており、慎重な投与を要する。

t-PA を用いた血栓溶解療法は、年齢、合併症、CT 所見などの適応基準を満たす場合は発症 3 時間以内の静脈内投与の有効性が期待される。t-PA は

本邦でも承認される予定である。同様の適応基準を満たす発症 6 時間以内の中大脳動脈塞栓についてはプロウロキナーゼの経動脈的な選択的局所血栓溶解療法の有効性が期待される。低容量ウロキナーゼ静脈内投与は承認されているが科学的根拠は乏しい¹⁴⁾。急性期脳梗塞に対するヘパリン使用については、発作性心房細動を繰り返す、人工弁置換後のワーファリンコントロール不良など再発の可能性がある場合には、再発予防効果が予想される。とくに閉塞血管の再開通後に出血性梗塞をきたしていない場合にはヘパリン使用による出血性梗塞の危険は低いと考えられるが、現時点ではエビデンスはない。

慢性期治療

心原性脳塞栓症の再発予防には抗凝固療法 (ワーファリン) が有用である。非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者の脳梗塞発症率は平均 5%/year であり、心房細動のない人々の 2~7 倍高いが、ワーファリンにより 47~71% の予防効果がある。60 歳未満の合併症のない NVAF 患者は経過観察でよいが、75 歳以上、脳卒中の既往や高血圧、糖尿病、虚血性心疾患の合併症のうちいずれかのリスクを有する NVAF 患者は抗凝固療法の適応である。抗凝固療法の指標としては international normalized ratio (INR) が用いられる。一般に NVAF 患者では 2.0~3.0, 70 歳以上の NVAF では 1.6~2.6, リウマチ性弁膜症や人工弁置換患者では 2.5~3.5 のコントロールが推奨される¹⁴⁾¹⁵⁾。

【文 献】

- 1) National Institute of Neurological Disorder and Stroke Ad hoc Committee: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637-676, 1990.
- 2) 峰松一夫: 脳血管障害の疫学統計. 山口武典監, 心原性脳塞栓症, 医学書院, 東京, 2003, pp 12-16.
- 3) 内山真一郎: 心原性脳塞栓症. 日本臨床別冊 領域別症候群シリーズ 26 神経症候群 I, 1999, pp 158-161.
- 4) Stein B, Fuster V, Halperin JC, et al: Antithrombotic therapy in cardiac disease: An emergency approach based on pathogenesis and risk. Circulation 80: 1501-1513, 1989.
- 5) Donnan GA, Levi CR: Large and panhemispheric infarcts. In: Bogousslavsky J, Caplan LR, ed, Stroke Syndromes. Cambridge University Press, New York, 1995, pp 300-305.
- 6) 鄭秀明, 内山真一郎: Striatocapsular infarction の臨床. 日本臨床 51 (Suppl): 770-774, 1993.
- 7) Sawada T, Kazui S: Anterior cerebral artery.

- Bogousslavsky J, Caplan LR, ed, Stroke Syndromes. Cambridge University Press, New York, 1995, pp 235-246.
- 8) Caplan LR: Posterior cerebral artery. In: Bogousslavsky J, Caplan LR, ed, Stroke Syndromes. Cambridge University Press, New York, 1995, pp 290-299.
 - 9) Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T: 'Spectacular shrinking deficit': Rapid recovery from a major hemisphereic syndrome by migration of an embolus. *Neurology* 42: 157-162, 1992.
 - 10) Patel SC, Levine SR, Tilley BC, et al: Lack of clinical significance of early ischemic change in computed tomography in acute stroke. *JAMA* 286: 2830-2838, 2001.
 - 11) 百島祐貴: 脳梗塞; 急性期の画像診断; MRI. 神経内科 58 (Suppl 3): 158-165, 2003.
 - 12) 上村和夫, 畑澤順, 日向野修一: 脳血管障害のポジトロン CT (PET) とシングルフォトン CT (SPECT) の活用; 脳虚血急性期の循環代謝障害を中心に. 後藤文夫, 他編, *Annual Review 神経* 1995, 中外医学社, 東京, 1995, pp 34-43.
 - 13) 内山真一郎: 血液凝固異常と脳血管障害. 荒木淑郎, 他編, *最新内科学体系66 脳血管障害*, 中山書店, 東京, 1996, pp 54-66.
 - 14) 脳卒中合同ガイドライン委員会, 篠原幸人, 他編: *脳卒中治療ガイドライン2004*. 協和企画, 東京, 2004, pp 22-67.
 - 15) 内山真一郎: 心原性脳塞栓症慢性期の再発予防; 抗凝血薬療法の至適レベルとそのモニタリング. *脳と循環* 3(4): 319-322, 1998.

抗血栓療法の継続のポイント

赫 洋美 内山真一郎* 東京女子医科大学神経内科 *教授

SUMMARY

脳梗塞は、急性期治療後、治療を中断することなく再発予防を目的とした慢性期の治療に移行する。ラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞には、抗血小板薬の使用が推奨される。心原性脳塞栓症のうち、非弁膜性心房細動の再発予防にはワルファリンが第一選択であり、INR2.0~3.0が推奨されるが、70歳以上の高齢者にはINR1.6~2.6が推奨される。卵円孔開存を合併した脳梗塞再発予防には、ワルファリンが使用されるがコンセンサスは得られていないが、深部静脈血栓症を合併している場合はワルファリン療法の適応となる。脳梗塞の再発予防には、これらの治療と同時に、危険因子のコントロールも行う必要がある。

はじめに

脳梗塞では急性期治療の後、治療を中断することなく引き続き再発予防を目的とした慢性期の治療へと移行することが大切である。なぜならば、治療の中断により、反跳現象を生じ、再血栓や再

塞栓による脳梗塞の再発を招く危険性があるからである。また、急性期治療と同様に、慢性期でも病型別に治療を選択する必要がある。以下、病型別に慢性期治療について述べる。

I

ラクナ梗塞

基底核のラクナ梗塞を対象とした厚生省循環器病研究委託費による共同研究によれば、抗血小板薬投与群と非投与群の年間脳梗塞再発率は有意差がなかったことから、日本ではラクナ梗塞には抗血小板薬の適応がないとの意見が根強かった。ラクナ梗塞の主な発症機序として考えられていた lipohyalinosis や fibrinoid necrosis には、血小板血栓の関与が考えにくく、出血しやすいことから脳梗塞再発予防には血圧のコントロールが最も重

要であるとされていた。しかし、ラクナ梗塞の発症機序は多様であり、最近の病理学的研究によれば、ラクナ症候群を呈するような症候性のラクナ梗塞では、微小粥腫 (microatheroma) が重要であることがわかってきた (図1)¹⁾。また、穿通枝起始部の粥腫により、穿通枝全長に沿って梗塞を生じる branch atheromatous disease (分枝粥腫病) は、進行性脳卒中を呈しやすく、危険因子として糖尿病、高脂血症の合併が多く認め、大血管

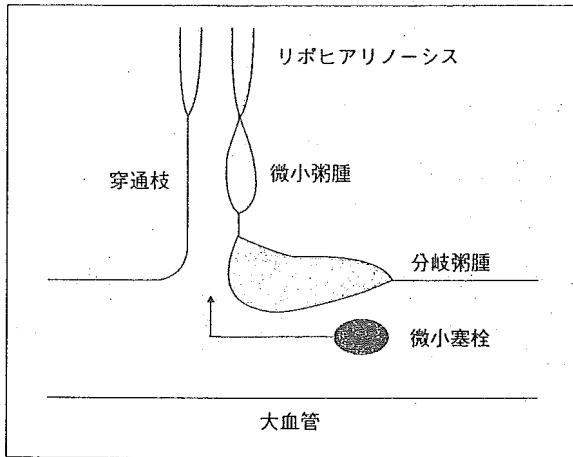


図1 ラクナ梗塞の発生機序

病変を有する症例が多いので、アテローム血栓性脳梗塞として対処する必要があり、抗血小板療法の適応があると考えられる。また、主幹動脈の粥

腫斑に由来する微小塞栓が原因となるラクナ梗塞もかなり多いと考えられるようになった。

2000年にわが国において、シロスタゾール(200mg/日、2分服)の脳梗塞再発予防効果を検討する多施設共同研究(Cilostazol Stroke Prevention Study; CSPS)が行われた²⁾。CSPSでは脳梗塞1,000例中75%の症例がラクナ梗塞であったが、40%以上の有意なリスク低減効果が示された。CSPSの成績は、ラクナ梗塞患者の多くに抗血小板療法による再発予防効果が期待できることを示唆している。2004年に発表された脳卒中治療ガイドラインでも、ラクナ梗塞の二次予防に、十分な血圧のコントロール下での抗血小板薬の使用を推奨している³⁾。

II

アテローム血栓性脳梗塞

1) 抗血小板薬の有用性

アテローム血栓性脳梗塞は大血管の粥状硬化に起因し、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙が危険因子となるので、これらの危険因子のコントロールを行うとともに、血栓の組成が血小板主体であることから、再発予防には抗血小板療法の適応がある。Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)の解析結果によれば、血管イベントの有意な低減効果が証明された抗血小板薬はアスピリン、アスピリンとジピリダモールの併用、チクロピジンであり、血管イベントはアスピリンで23%、アスピリンとジピリダモールの併用で30%、チクロピジンで32%減少した(図2)^{4,5)}。

2) アスピリン単独療法

アスピリンの至適用量については、1994年のAntiplatelet Trialists' Collaboration (APT)の

メタ分析では高用量(500~1,500mg)、中等量(160~325mg)、低用量(75~150mg)の各用量群間での血管イベント低減率に有意差はなく、胃腸障害発現率が高用量で有意に高かったので、至適用量は75~325mg/日との見解が示されていた。これに対し、2002年に発表されたATTの解析結果では、アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ現象がみられ、75~150mgの低用量群で最も低減率が高く(32%リスク減)、75mg未満の超低用量群の効果は有意でないという結果が示された⁴⁾。これらをふまえ、脳卒中治療ガイドラインでは非心原性脳梗塞の再発予防にアスピリン75~150mgを推奨している³⁾。

3) アスピリン併用療法

アスピリン単独療法と他の抗血小板薬との併用療法との直接比較では、European Stroke Prevention Study-2 (ESPS-2)によりアスピリ

試験群	症例数	血管イベント発症率(%)		Observed-expected	Variance	オッズ比(OR)	
		Allocated antiplatelet	Adjusted control			治療群/対照群	% Odds reduction (SE)
アスピリン単独 (mg/日)* :							
500~1,500	34	1,621/11,215 (14.5)	1,930/11,236 (17.2)	-147.1	707.8		19 (3)
160~325	19	1,526/13,240 (11.5)	1,963/13,273 (14.8)	-219.9	742.6		26 (3)
75~150	12	366/3,370 (10.9)	517/3,406 (15.2)	-72.0	183.8		32 (6)
< 75	3	316/1,827 (17.3)	354/1,828 (19.4)	-18.9	136.5		13 (8)
アスピリン全体	65	3,829/29,652 (12.9)	4,764/29,743 (16.0)	-452.3	1,717.0		23 (2)
その他抗血小板薬 :							
ジピリダモール	15	392/2,696 (14.5)	458/2,734 (16.8)	-30.9	173.0		16 (7)
スルフィンピラゾン	19	315/2,411 (13.1)	361/2,416 (14.9)	-23.8	140.7		16 (8)
チクロピジン	42	278/3,435 (8.1)	385/3,475 (11.1)	-50.5	132.3		32 (7)
スロクチジル	6	47/364 (12.9)	59/367 (16.1)	-5.6	20.5		24 (19)
ピコタミド	4	41/1,583 (2.6)	66/1,602 (4.1)	-12.2	25.8		38 (16)
スロトロバン	4	8/400 (2.0)	14/409 (3.4)	-3.2	5.3		45 (33)
トリフルサル	2	10/314 (3.2)	19/309 (6.1)	-4.7	6.7		50 (28)
その他	9	41/647 (6.3)	73/641 (11.4)	-16.1	25.6		47 (15)
その他抗血小板薬 単独全体**	101	1,132/11,856 (9.5)	1,435/11,953 (12.0)	-147.0	529.9		24 (4)
アスピリン+その他抗血小板薬 :							
アスピリン +ジピリダモール	46	1,036/9,703 (10.7)	1,393/9,738 (14.3)	-172.6	488.7		30 (4)
アスピリン +スルフィンピラゾン	2	38/283 (13.4)	50/278 (18.0)	-6.5	18.5		30 (20)
併用全体	48	1,074/9,986 (10.8)	1,443/10,016 (14.4)	-179.1	507.2		30 (4)
全試験	188	6,035/51,494 (11.7)	7,644/51,736 (14.8)	-715.7	2,499.8		25 (2)

0 0.5 1.0 1.5 2.0
抗血小板薬 抗血小板薬
優位 劣位
治療効果 p < 0.0001

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

高リスク患者（急性期脳卒中患者を除く）における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の間接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。

*：いくつかの試験は1つ以上の比較に貢献している。

**：インドobufen、フルルピプロフェン、GR3219B、ダゾキシベン、トラビジールを含む。

各試験群の対象群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比（黒い正方形）と99%信頼区間（水平線）を示す。各比較に対するメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。

ン・ジピリダモール併用療法は、それぞれの単独療法より脳梗塞・TIAの再発予防効果が相対的に高まるという結果が示された⁶⁾。しかし、ESPS-1

を含めたメタ解析では単独療法と併用療法の間有意差がなかった（図3）^{4,5)}。欧米では、脳梗塞・TIA患者に対してジピリダモール200mgと

処方	血管イベントの発生数(%)		Odds Ratio (95% CI)		Odds Ratio (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)
	処方1群	処方2群	Observed/Expected	Variance		
アスピリン単独 (mg/日):						
500~1,500mg v 75~325mg*	7	227/1,608 (14.1)	231/1,586 (14.5)	-3.1	93.0	3 (3)
> 75mg v < 75mg**	3	254/1,795 (14.2)	234/1,775 (13.2)	8.5	104.3	-8 (3)
Subtotal	10	481/3,403 (14.1)	465/3,364 (13.8)	5.4	197.3	-3 (6)
その他抗血小板薬 v アスピリン:						
スルフィンピラゾン	5	85/526 (16.2)	88/673 (13.1)	5.5	34.1	-18 (19)
トリフルサル	3	135/1,331 (10.1)	146/1,344 (10.9)	-4.6	61.8	7 (12)
リドグレール	2	50/516 (9.6)	64/524 (12.2)	-7.0	23.4	26 (18)
ジピリダモール	3	298/1,783 (16.7)	293/1,775 (16.5)	-2.0	121.4	-2 (9)
インドブフェン	3	37/704 (5.3)	29/705 (4.1)	-4.0	15.7	-29 (16)
チクロピジン	4	397/1,884 (21.1)	443/1,907 (23.2)	-20.7	160.2	12 (7)
クロピドグレール	1	970/9,599 (10.1)	1,063/9,586 (11.1)	-47.2	454.4	10 (4)
その他抗血小板薬***	6	10/797 (1.3)	11/795 (1.4)	-0.3	4.6	6 (45)
Subtotal	27	1,982/17,143 (11.8)	2,137/17,309 (12.3)	-68.3	875.6	8 (3)
アスピリン+その他の抗血小板薬 v アスピリン:						
アスピリン +ジピリダモール	25	614/5,198 (11.8)	648/5,206 (12.4)	-17.1	268.5	6 (6)
アスピリン +スルフィンピラゾン	2	38/283 (13.4)	49/283 (17.3)	-5.6	18.4	26 (20)
アスピリン +チクロピジン	1	26/546 (4.8)	33/557 (5.9)	-3.2	14.0	20 (24)
アスピリン+静注 GP IIb/IIIa 阻害薬	15	1,334/13,541 (9.9)	1,610/13,591 (11.8)	-121.6	583.2	19 (4)
Subtotal	43	2,012/19,568 (10.3)	2,340/19,637 (11.9)	-147.5	884.1	15 (3)

図3 Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス²⁾
高リスク患者における血管イベントに及ぼす各種抗血小板薬の効果の直接比較。500例以上の高リスク患者を含むメタアナリシスのみを示す。

*: 1,400mg/日と350mg/日を比較した試験とジピリダモールを投与された患者間で1,000mg/日と300mg/日を比較したもう1件の試験(急性期脳卒中患者を除外)を含む。
 **: 75~325mg/日と<75mg/日を比較した2件の試験と500~2,500mg/日と<75mg/日を比較した1件の試験を含む。
 ***: シロスタゾール, スロトロバン, トラピジール, E5510, エプチフィバチド, GR3219Bを含む。
 各試験群の処方1群と処方2群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と95%信頼区間(水平線)を示す。特定の比較に対する全試験のメタアナリシスと95%信頼区間をオープンダイヤモンドで示す。

アスピリン25mgの合剤の1日2回投与が適応として承認されている。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cyclooxygenase

(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、それぞれの単独療法よりも強力な抗血小板療法であると考

えられるが、現在までのところ単独療法との有意差は検出されていない (図3)。

糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 阻害薬は血小板凝集の最終共通経路を阻害する強力な抗血小板薬である。ATTの解析では、アスピリンとGP IIb/IIIa阻害薬の併用療法はアスピリン単独療法より有意に血管イベント低減効果が大きかった (図3)。しかし、これまでに行われたRCTはいずれも急性冠症候群を対象としており、まだ虚血性脳卒中を対象としたRCTは行われておらず、本併用療法はアスピリン単独療法より出血合併症が多かったことも今後の課題である。

④ チェノピリジン

ATTの報告によれば、血管イベントの低減効果はチクロピジンが12%、クロピドグレルが10%アスピリンを上回っていたが、いずれも有意ではなかった (図3)。しかし、チクロピジンとクロピドグレルをチェノピリジンとして一括して再解析すると、アスピリンとの差は有意になる⁷⁾。よってチェノピリジンはアスピリンを上回る血管イベント低減効果があると考えられる。しかし、チクロピジンは好中球減少症や血栓性血小板減少性紫斑病といった重篤な副作用があるため、慎重な経

過観察 (投薬2ヵ月以内は2週間ごとに血液検査を行う) が必要である。一方、クロピドグレルに関しては、心血管イベントに対するクロピドグレルとアスピリンの有効性を比較検討したRCT (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events : CAPRIE) で、クロピドグレル (75mg/日) はアスピリン (325mg/日) と比較し、虚血性脳卒中の再発を有意に低減した (8.7%, $p=0.043$) という結果が発表された⁸⁾。クロピドグレルは、チクロピジンで認められるような重篤な合併症の報告もなく、海外では高い評価を得ている。わが国では、第Ⅲ相臨床試験が終了しており、現在厚生労働省に承認申請中である。

海外では、危険因子を有する脳梗塞または一過性脳虚血発作 (TIA) を対象としてクロピドグレル (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した国際共同研究 (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients : MATCH) の結果が最近報告され、両者の血管イベント低減効果に差は見られず、重篤な出血合併症は併用療法群で有意に多く認められた ($p < 0.0001$)⁹⁾。

III

心原性脳塞栓症

心原性脳塞栓症は、かつては脳梗塞全体の15%を占めるといわれていたが、最近では高齢者の増加や、診断技術の進歩により脳梗塞の20~30%を占めると報告されるようになった。心原性脳塞栓症は、大きなフィブリン栓子が脳の主幹動脈を閉塞させるため大梗塞になりやすく、他の脳梗塞よりも予後不良の傾向が強い。

① 非弁膜症性心房細動

心原性脳塞栓症の原因の3分の2は非弁膜症性心房細動 (NVAF) である。NVAF患者における抗血栓療法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、ワルファリンの有効性が示さ

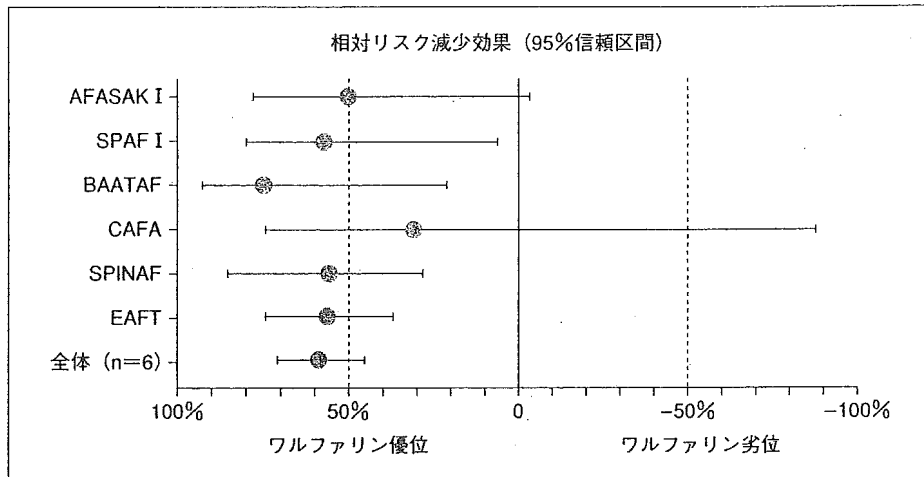


図4 非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者における脳卒中 (虚血性および出血性) 予防のための抗血栓療法
調節した用量のワルファリンとプラセボの比較。(文献 5, 10) より引用

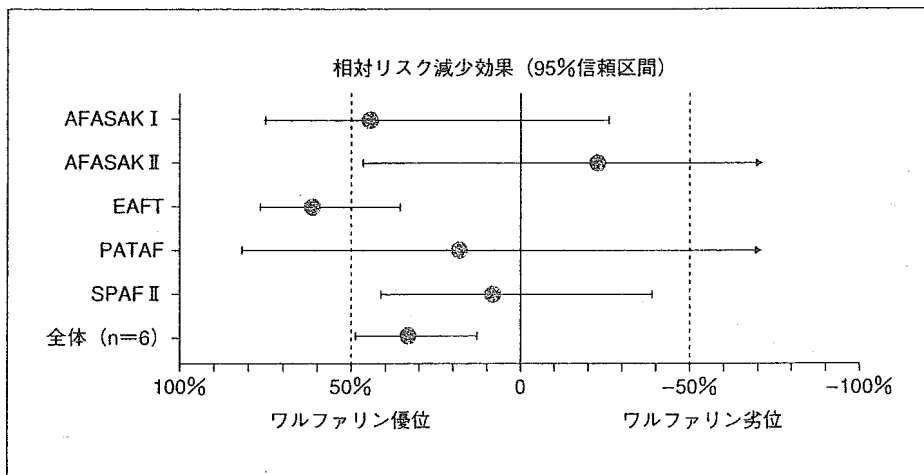


図5 NVAF 患者における脳卒中 (虚血性および出血性) 予防のための抗血栓療法
調節した用量のワルファリンとアスピリンの比較。(文献 5, 10) より引用

れている (図4)^{5, 10)}。また、アスピリンも 22%ながら有意な減少効果があるが、アスピリンとワルファリンを直接比較すると、減少効果はワルファリンがアスピリンを有意 (38%) に上回っている (図5)^{5, 10)}。NVAF 患者では、高齢になるほど脳卒中のリスクは高まるのでワルファリンの適応となるが、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¹¹⁾。厚生省循環器病研究委託事業による研究班が、脳塞栓症

を生じた NVAF115 例に international normalized ratio (INR) 2.2~3.5 (目標値 2.5) (N = 55) のワルファリン療法と INR1.5~2.1 (目標値 1.9) (N = 60) のワルファリン療法を比較する RCT を行ったところ、脳塞栓症の発症は前者で 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 例に見られたのに対して後者では 1 例にも見られず、有意差が認められた¹²⁾。また、大出血を生じた 6 例中 5 例は 70 歳以上であっ

た。これらをふまえ、脳卒中治療ガイドラインでは、NVAF 患者の脳梗塞または TIA の再発予防ではワルファリンが第 1 選択であり、INR2.0～3.0 が推奨しているが、70 歳以上の患者には INR1.6～2.6 を推奨している³⁾。また、高齢者では出血合併症が急増するため INR2.6 を超えないほうがよいとしている。

2) 卵円孔開存

卵円孔開存 (PFO) は成人の奇異性脳塞栓症の原因として重要であり、原因不明の脳梗塞の最大の要因と考えられているが、一般住民における頻度も非常に高いので、PFO が発見されたからといって必ずしも脳梗塞の原因とは限らない。Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) によれば、PFO を合併した脳梗塞患者においてワルファリンとアスピリンの脳梗塞再発予防効果は有意差がなかった。PFO 患者の塞栓源は深部静脈血栓症 (DVT) なので、超音波検査や MRI による DVT の検索が重要である。DVT の再発予防にはワルファリン療法の適応があるので、DVT を合併した PFO 患者は必然的にワルファリン療法の適応と考えるべきであろう。一方、Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study によれば、アスピリンが投与された脳梗塞患者において、PFO のみ、または心房中隔瘤 (ASA) のみが合併していても、PFO も ASA もない場合と脳梗塞再発率は有意差がなかったが、PFO と ASA の両者が合併していると、どちらも合併していない場合より有意に脳梗

塞再発率が高かった。このため、アピリン以外の再発予防対策が必要と考えられ、ワルファリンの適応があると考えられる¹³⁾。ただし、PICSS でのサブ解析では、このような傾向は示されていないことから、コンセンサスは得られていない。

3) その他の心内塞栓源

AHA の脳卒中評議会によるガイドラインでは、確実な心内塞栓源として NVAF のほかに左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換を合併した脳梗塞患者にはワルファリンが適応となるが、その他の塞栓源となり得る心疾患の合併例には抗血小板薬の適応と考えてよく、抗凝血薬については検討中であるとされていた。

抗凝血薬について検討した研究 (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke ; WARSS) によれば、確実な心内塞栓源である NVAF、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換合併例を除くすべての非心原性脳梗塞 2,000 例において、ワルファリン (INR1.4～2.8, 平均 2.0) 投与群ではアスピリン (325mg) 投与群より再発率が有意ではないものの 11% 高く、大出血も多い傾向があった。よってこれらの脳梗塞患者にはワルファリンを適応とする根拠はないと考えられる¹⁴⁾。

脳卒中治療ガイドラインでは、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 INR2.0～3.0 が推奨されている。また、人工弁をもつ患者では、INR2.0～3.0 以下にならないようにコントロールすることが推奨されている。

おわりに

脳梗塞の慢性期治療について述べた。脳梗塞治療は、急性期治療から中断することなく継続して慢性期治療へ移行していくことが重要である。また、

脳梗塞再発予防には、当然のことながら、危険因子のコントロールも同時に行っていく必要がある。

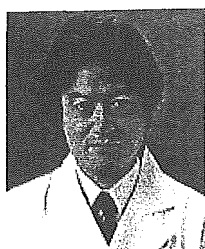
(参考文献)

- 1) 内山真一郎, 山崎昌子, 岩田 誠: 脳梗塞の再発予防. 日本内科学会雑誌, 91 : 77-83, 2002.
- 2) Goto F, Togi H, Hirai S, et al : Cilostazol stroke prevention study : a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis; 9 : 147-157, 2000.
- 3) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 脳梗塞慢性期. 脳卒中治療ガイドライン 2004, 第1版, 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 他, 協和企画, 東京, 55-94, 2004.
- 4) Antithrombotic Trials' 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, 324 : 71-86, 2002.
- 5) 内山真一郎: 抗凝固薬・抗血小板薬. 総合臨床, 53 : 2521-2530, 2004.
- 6) Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al : European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci, 143 : 1-13, 1996.
- 7) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW : Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trial. Stroke, 31 : 1779-1784, 2000.
- 8) Gent M : A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet, 348 : 1329-1339, 1996.
- 9) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al : 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.
- 10) Hart RG, Benavente O, McBride, et al : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. Ann Intern Med, 131 : 492-501, 1999.
- 11) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med, 40 : 1166-1167, 2001.
- 12) 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, 31 : 817-821, 2000.
- 13) 内山真一郎: 虚血性脳卒中の抗血小板療法. 分子脳血管病, 4 : 393-401, 2002.
- 14) 内山真一郎: 脳血管障害における抗血栓療法. 日本血栓止血学会誌, 13 : 141-150, 2002.

脳卒中の一次予防

—ガイドライン改訂に向けて

Primary prevention of stroke



内山真一郎

Shinichiro UCHIYAMA

東京女子医科大学脳神経センター神経内科

◎脳卒中の危険因子と一次予防対策について『脳卒中治療ガイドライン 2004』刊行後に報告されたエビデンスを中心に紹介し、ガイドライン改訂に向けた展望を述べた。『脳卒中治療ガイドライン 2004』では脳卒中の確立された危険因子として高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動、喫煙、飲酒を取り上げたが、これらの危険因子に関するあらたなエビデンスを紹介するとともに、生活習慣病として重要性を増している肥満とメタボリックシンドロームを取り上げ、脳卒中の危険因子という観点から、これまでに得られたエビデンスを紹介し、各危険因子についてガイドラインの改訂時にあらたに取り上げられるべきポイントを述べた。

Key word : 脳卒中, 一次予防, ガイドライン

2004年初頭にわが国ではじめて脳卒中の治療に関するガイドラインが発表された。著者はこのガイドラインのなかで脳卒中一般の発症予防、すなわち脳卒中の一次予防のガイドライン作成を担当したが、エビデンスとして確立されている危険因子として高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動、喫煙、飲酒を取り上げた。ガイドライン発表後もつぎつぎと新しいエビデンスが報告されている。

本稿ではこれらの背景を踏まえて脳卒中の一次予防に関するガイドラインの改訂に向けた展望を述べてみたい。

● 高血圧

『脳卒中治療ガイドライン 2004』では、グレードAのもっとも強いレベルで高血圧患者には降圧療法が推奨された¹⁾。脳卒中の発症リスクは、降圧療法による収縮期血圧の低下度が大きいほど低下することが、降圧療法介入試験のメタアナリシスにより示されており²⁻⁴⁾、積極的な(aggressive)降圧療法は消極的な(mild)降圧療法よりも脳卒中予防効果が大きく^{2,4)}、脳卒中の予防には血圧は低ければ低いほどよい(The lower, the better)というコン

セプトがコンセンサスとなっている²⁾。

脳卒中の予防には最終目標値として140/90 mmHg未滿に血圧を維持することが推奨されているが、実際には140/90 mmHgの降圧目標を達成している患者は半分にも満たないとの報告⁵⁾もみられ、脳卒中の予防にはさらなる降圧療法の徹底が望まれる。また、つい最近発表された日本高血圧学会の『高血圧治療ガイドライン 2004年版』⁶⁾では高齢者の降圧目標は従来の年齢に応じた段階的な降圧目標が廃止され、一律に140/90 mmHg未滿とされ、若年・中年者ではさらに厳しい130/85 mmHg未滿が降圧目標として推奨された。

『脳卒中治療ガイドライン 2004』の推奨では降圧薬の種類までは言及していなかった¹⁾。降圧薬の種類別に脳卒中予防効果をメタアナリシスにより解析した成績によれば、相対リスク(RR)はプラセボと比較してアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が0.72(95%信頼区間:0.64~0.81)、カルシウム(Ca)拮抗薬が0.62(0.47~0.82)であり、利尿薬・β遮断薬と比較してACE阻害薬が1.09(1.00~1.18)、Ca拮抗薬が0.93(0.86~1.10)であったが、Ca拮抗薬と直接比較したACE阻害薬は1.12

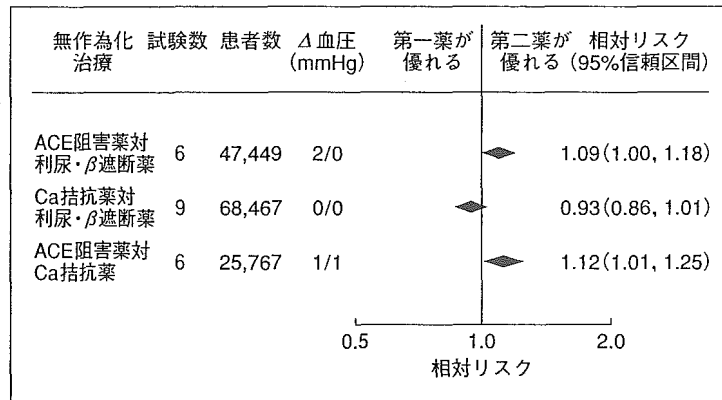


図 1 異なる降圧薬による脳卒中予防効果の比較⁴⁾
(Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration)

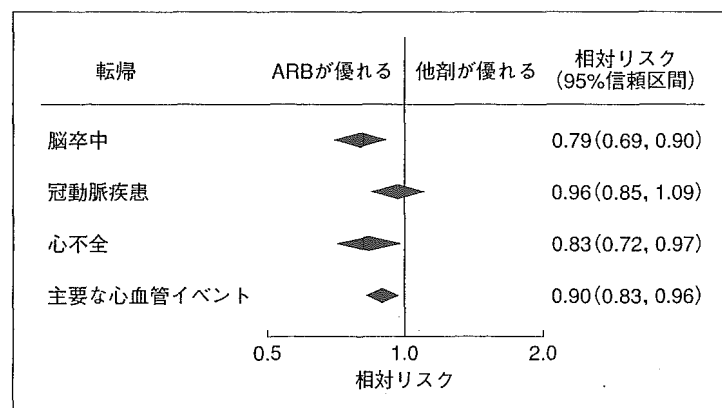


図 2 アンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)と他の降圧薬の比較
(16,791 例；2478 イベント；血圧差 $-3/-2$ mmHg)⁴⁾
(Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration)

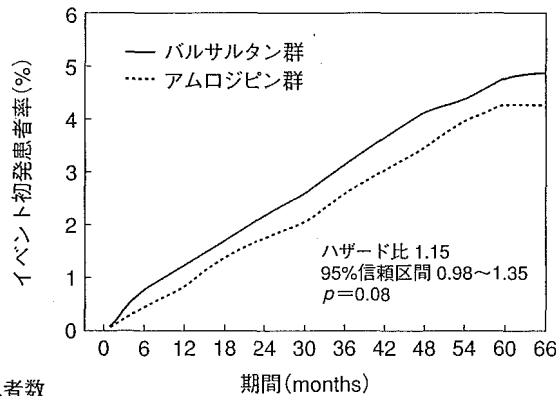
(1.01~1.25)であり、脳卒中予防効果は Ca 拮抗薬が有意に優れていた(図 1)⁴⁾。また、アンジオテンシン II タイプ 1 受容体阻害薬(ARB)と他の降圧薬を比較した無作為化比較試験(RCT)をメタアナリシスにより解析した成績によれば、ARB 投与群の脳卒中相対リスクは 0.79(0.69~0.90)であり、ARB が脳卒中予防効果に有意に優れていた(図 2)⁴⁾。さらに、最近発表された Varsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) 試験によれば、ARB(バルサルタン)と Ca 拮抗薬(アムロジピン)の間には、脳卒中発症率は、初期の降圧度に差があったためか Ca 拮抗薬がやや優れていたものの、有意差はなかった(図 3)⁷⁾。

降圧療法は降圧薬の種類よりも十分な降圧を達成することが重要ではあるが、ガイドラインの改訂に際してはこれらのエビデンスに基づいて、あ

る程度は降圧薬の種類についても推奨内容に盛り込む必要があるであろう。ちなみに、『高血圧治療ガイドライン 2004 年版』⁶⁾では脳卒中患者に使用すべき降圧薬として具体的に Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB、利尿薬があげられている。

糖尿病

『脳卒中治療ガイドライン 2004』では糖尿病患者の脳卒中予防には血糖のコントロールはもちろんであるが、同時に血圧のコントロールが重要であることが強調されている^{1,2)}。これはイギリスで行われた UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)において血糖のコントロールにより細小血管症(網膜症、腎症、末梢神経障害)は予防できても大血管症である脳卒中は予防できなかったが、血圧を厳密にコントロールすれば、わずかな血糖の低下で



リスク患者数	期間 (months)											
バルサルタン群	7,649	7,494	7,448	7,312	7,170	7,022	6,877	6,692	6,515	6,093	3,859	1,516
アムロジピン群	7,596	7,499	7,455	7,334	7,195	7,055	6,918	6,744	6,587	6,163	3,846	1,532

図 3 VALUE試験におけるバルサルタン投与群とアムロジピン投与群の脳卒中発症率⁷⁾

も有意に脳卒中の発症率が減少するという成績に基づいている⁸⁾。『高血圧治療ガイドライン 2004 年版』⁶⁾では、アメリカで発表された JNC7⁹⁾の改訂を受けて、糖尿病患者では 130/80 mmHg 未満の非常に厳しい降圧目標が推奨された。

UKPDS のサブ解析によれば、II 型糖尿病患者における数学的予測モデルによる脳卒中予知因子として収縮期血圧のほかにも高脂血症と喫煙が抽出されている¹⁰⁾。したがって、糖尿病患者の脳卒中予防には高血圧以外に高脂血症と喫煙の管理も重要であるといえる。一方、空腹時血糖や HbA1c のみを指標にして血糖コントロールを行うことの問題点が指摘されるようになった^{11,12)}。最近の研究によれば、食後の高血糖(高血糖スパイク)が心血管リスクや頸動脈病変の進展に関与することが報告されている^{11,12)}。また、インスリン抵抗性は糖尿病とは独立した危険因子であるとの報告もみられる²⁾。

● 高脂血症

『脳卒中治療ガイドライン 2004』では冠動脈疾患患者にスタチンの大量投与が脳梗塞の発症予防に推奨された¹⁾。これは二次エンドポイントとしての脳卒中予防効果を証明した HMGCoA 還元酵素阻害薬(スタチン)の介入試験の大多数が冠動脈疾患を対象にしており、投与量も日本で用いられているよりかなり高用量であったことに由来しており、日本人の一般的な高脂血症患者における常用

量のスタチンの脳卒中予防効果についてはエビデンスがない¹⁾。

現在、わが国において冠動脈疾患のない高脂血症(総コレステロール値 220~270 mg/dl) 8,000 例を対象としてプラバスタチンの常用量(10~20 mg)を食事療法のみと比較する大規模臨床試験(MEGA Study)が進行中であり、2005 年 3 月にすべての症例の追跡調査が終了する予定となっている。本試験の一次エンドポイントは冠動脈疾患であるが、二次エンドポイントとして脳卒中の発症を調査しており、貴重なエビデンスが得られるものと期待されている。

● 心房細動

非弁膜症性心房細動(NVAF)の脳塞栓症予防にワルファリンはきわめて有効であり、脳卒中の発症を 1/3 に減らすことができる。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、高齢(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 NVAF 患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果は期待できず、ワルファリンが適応となることが『脳卒中治療ガイドライン 2004』では明記された¹⁾。しかし、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、他剤との相互作用などの煩雑さがあり、本来適応となる患者達に十分使用されていないのが現状であり、著者らの行った全国調査でもワルファリンの適応となる高リスクの NVAF 患者においてワ

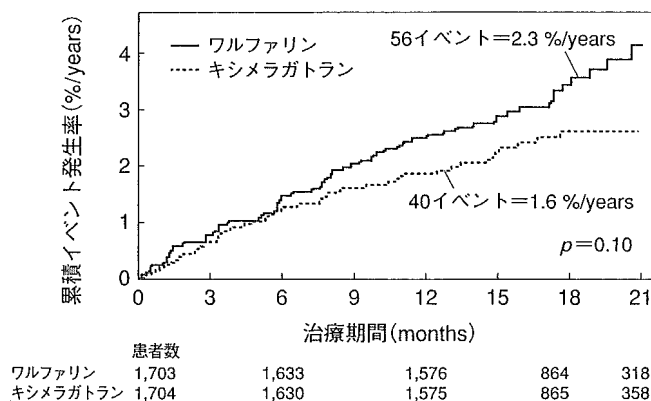


図 4 SPORTIF-IIIにおけるキシメラガトラン投与群とワルファリン投与群の脳卒中と全身塞栓の発症率のITT解析¹⁴⁾

ワルファリンは59%の患者にしか使用されていない¹³⁾。

最近、脳卒中の危険因子を有するNVAF患者を対象として選択的経口ロニ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RCT(Stroke Prevention 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の結果がさきに発表された。

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4)¹⁴⁾。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[RR減少率14%, 95%信頼区間(CI)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の結果も2003年11月にAmerican Heart Association(AHA)の年次総会で発表された。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。SPORTIF-IIIとSPORTIF-Vを統合解析すると、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。これらの結果を受けて本薬剤が承認されれば、ワルファリン使用時のすべての煩雑さから開放され、抗凝固療法の適正使用につながる画期的な薬剤になるのではないかと期待が大きかった。

しかし、アメリカ食品医薬品局(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生じており、一部に重篤な症例もあったことから、長期投与による安全性が保障されていないとして適応承認を見送った。現在、国内外で他のロニン阻害薬や多くのXa阻害薬が開発され、NVAF患者を対象とした臨床試験が計画されている。残念ながら、これらの薬剤のエビデンスが確立されるまではもうしばらくはワルファリンの時代が続くようである。

喫煙

『脳卒中治療ガイドライン2004』では脳卒中を予防するため喫煙者には禁煙が推奨された¹⁾。最近、発表された厚生労働省研究班の多目的コホート研究(JPHC研究)によれば、40~59歳の男性2万人、女性2万2千人を11年間追跡調査した結果、喫煙者は非喫煙者に比べて男性で1.3倍、女性で2.0倍脳卒中のリスクが高いことが報告された¹⁵⁾。脳卒中の中なかでも喫煙とくも膜下出血の関

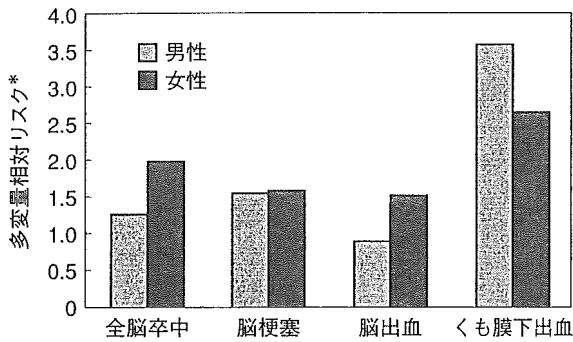


図 5 喫煙の脳卒中リスク (JPHC研究)¹⁵⁾

*: 非喫煙者のリスクを1としたときの多変量相対リスク。

係は強く、脳卒中のリスクは喫煙者で非喫煙者に比べて男性で3.6倍、女性で2.7倍高かった(図5)¹⁵⁾。

今後は脳卒中などの血管イベントに及ぼすニコチンパッチなどの禁煙手段を含む禁煙プログラムの効果を検証するような試験が行われるであろう。ちなみに、煙のない喫煙(嗅ぎタバコや噛みタバコ)は脳卒中のリスクが非喫煙者と同等であることが報告されている¹⁶⁾。

飲酒

『脳卒中治療ガイドライン 2004』では脳卒中の予防には大量の飲酒を避けるべきであることが推奨された¹⁾。JPHC研究では出血性脳卒中の多変量相対リスクは飲酒量が多いほど高かった(図6)¹⁷⁾。なお、この研究では脳内出血とくも膜下出血の個別な解析もしているが、いずれも1週間に150g以上の飲酒で有意なRRの増加を認めている。飲酒と脳卒中の関係を検討した53件の研究をメタアナリシスにより解析した成績によれば、出血性脳卒中の相対リスクはアルコール消費の増加とともに直線的に増加していた(図7)¹⁸⁾。

JPHC研究によれば、40~59歳の男性では虚血性脳卒中の多変量RRは1週間に1~149g(エタノール換算,たとえば1合の日本酒は23g)の少量飲酒者で機会飲酒者に比べて有意に低いという¹⁷⁾。前述したメタアナリシスによれば、飲酒量と全脳卒中の相対リスクの間には非直線的な相関があり、非飲酒者と比べて、12g/day未満の飲酒は全脳卒中の有意な相対リスク低下に関連してい

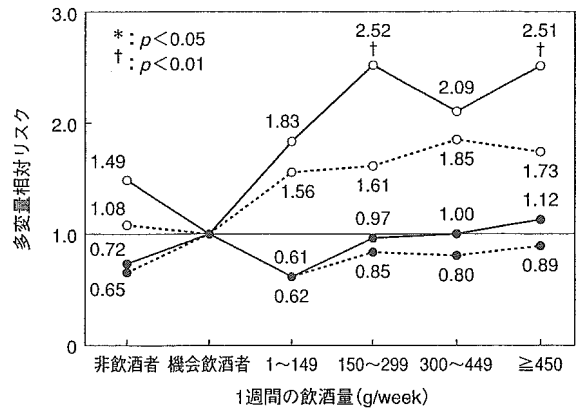


図 6 飲酒量と脳卒中の相対リスク (JPHC研究)¹⁷⁾

飲酒量による出血性脳卒中(○)と虚血性脳卒中(●)の多変量相対リスク。直線は基準となる飲酒量を示す。破線は最近の飲酒量を用いたモデルを示す。

たが、60g/day以上の飲酒は全脳卒中の有意なリスク増加に関連し、飲酒と虚血性脳卒中の相対リスクの間の相関はJ型であり、12g/day未満および12~24g/dayの飲酒でリスクがもっとも低く、60g/day以上の飲酒でリスクがもっとも高かった(図7)¹⁸⁾。

アルコールの種類と脳卒中の関係を検討した研究は少ないが、Framingham Study¹⁹⁾ではワインのみで虚血性脳卒中のリスク低減効果が認められ、ビールとスピリッツ(強い酒)では認められなかったと報告している。Copenhagen City Heart Study²⁰⁾では心・脳血管障害による死亡は3~5杯のワインにより56%減少し、同量のビールにより28%減少したが、スピリッツによつては減少しなかったという。また、同研究のその後の報告ではワインのみが脳卒中の減少に関連していたという²¹⁾。このように、アルコールの種類別に脳卒中に及ぼす効果を検討した研究ではワインで脳卒中予防効果が大きく、スピリッツでは予防効果が乏しい傾向がうかがわれる。しかし、多くの飲酒者は複数のアルコールを飲用しており、飲酒習慣のアンケート調査に基づいてアルコールの種類別に脳卒中予防効果を正確に分析するのは難しいように思われる。もしワインに脳卒中予防効果が大きいとすれば、アルコール以外の作用が関与していると考えられ、ワインに含まれるポリフェノールやタンニンなどの成分による抗動脈硬化作用や抗血栓作用

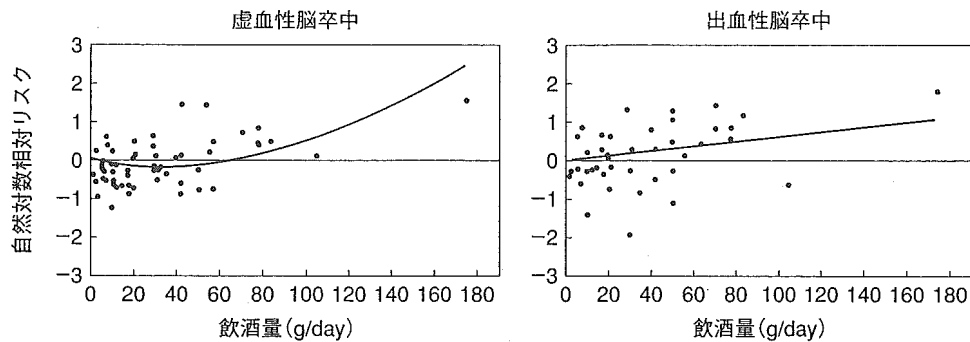


図7 飲酒量と脳卒中についてのメタアナリシス¹⁸⁾
 大部分の研究では、さまざまな飲酒量に対して1つ以上の相対リスクの評価を行っている。

が関与している可能性が考えられる²²⁾。

AHAのStroke Councilによる虚血性脳卒中予防のガイドライン²³⁾では飲酒は中等量まで(2杯以下, 一杯=12g)が目標として掲げられており, 過量飲酒を中止するよう患者や家族を励ますか, 公式な禁酒プログラムを配布することを推奨している。心血管疾患と脳卒中の一次予防のためのAHAのガイドライン2002年版²⁴⁾では飲酒は男性では2杯以下, 女性では1杯以下に制限することが推奨されている。European Union Stroke Initiativeのガイドライン²⁵⁾では大量飲酒は止めるよう説得すべきであり, 少量~中等量は脳卒中予防効果があるであろうとの推奨がなされている。

● 肥満

『脳卒中治療ガイドライン2004』では脳卒中の確立された危険因子として取り上げなかった。しかし, 肥満は近年の食生活の欧米化により日本でも大きな問題となっており, 脳卒中の危険因子としても重要性を増していることから, ガイドライン改定の際には触れざるをえないように思われる。

肥満は加齢とともに増加し, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症に関連するので, これらの危険因子を介して脳卒中のリスクを高めていると考えられるが, 最近, 肥満はアディポサイトカインを介して直接的に動脈硬化や血栓形成を促進することも明らかにされた²⁶⁾。

Helath Professional Follow-Up Study²⁷⁾によれば, 心血管疾患や脳卒中の既往がない40~75歳の男性の医療従事者28,643名を5年間追跡調査し, 年

齢で補正した脳卒中のRRをクインタイル(5分位)間で比較したところ, 最低5分位と比較した最高5分位のRRはbody mass index(BMI)では1.29(95%CI: 0.73~2.27)であったが, ウエスト・ヒップ比では2.33(95%CI: 1.25~4.37)であった, これらの結果は男性では内臓脂肪型肥満がBMIよりも脳卒中の予知因子になることを示唆している。

一方, 女性ではBMIが増加するほど虚血性脳卒中のリスクが増加するという成績が報告されている。Nurses' Health Study²⁸⁾によれば, 冠動脈疾患・脳卒中・癌に罹患したことの無い33~53歳の女性看護師116,759名を16年間追跡調査したところ, 年齢, 喫煙, 閉経後ホルモン剤の使用, 閉経の状態を補正した多変量解析ではBMIが27kg/m²以上の女性は虚血性脳卒中のリスクが有意に増加し, RRは21kg/m²未満の女性と比べて27~28.9kg/m²のBMIで1.75(95%CI: 1.17~2.59), 29~31.9kg/m²のBMIで1.90(95%CI: 1.28~2.82), 32kg/m²以上のBMIで2.37(95%CI: 1.60~3.50)であった。また, BMIで補正した多変量解析では調査開始までの18年間で増加した体重は虚血性脳卒中のリスクに相関しており, 体重減少か5kg未満の体重増加と比較したRRは11~19.9kgの増加で1.69(95%CI: 1.26~2.29), 20kg以上の増加で2.52(95%CI: 1.80~3.52)であった。これらの成績は女性では肥満と体重増加のいずれもが虚血性脳卒中の重要な危険因子であることを示唆している。

日本人の成績としては, 久山町研究においてBMIは脳梗塞全体では明らかな危険因子とはなっていないが, 性別・病型別サブ解析では女性

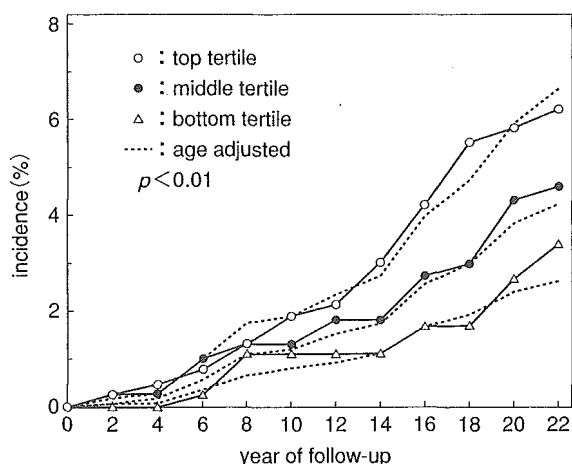


図 8 Honolulu Heart ProgramにおけるBMI3分位の血栓塞栓性脳卒中リスク³⁰⁾

のラクナ梗塞の発症には独立した危険因子となっていたことが報告されている²⁹⁾。また、55~68歳の非喫煙日系アメリカ人男性 1,163 名において BMI と血栓塞栓性脳卒中の関係を検討した Honolulu Heart Program³⁰⁾の成績によれば、22 年間の追跡調査の結果、脳卒中の発症率は BMI の増加とともに増加した ($p < 0.01$) (図 8)。下、中、上 3 分位の BMI における血栓塞栓性脳卒中中のリスクは 1,000 例中それぞれ 28.7, 40.7, 55.4 であり、上 3 分位では下 3 分位の 2 倍高かった。年齢および収縮期血圧と血糖を含む残りの交絡因子を調節すると下 3 分位の BMI (20.3 kg/m^2) と比較して上 3 分位の平均 BMI (26.6 kg/m^2) は 2.1 (95%CI: 1.1~4.1) であった。これらの結果から心血管疾患の一般的な危険因子を有さない高齢中年非喫煙男性では BMI の増加が血栓塞栓性脳卒中中のリスク増大に関与していると結論している。

AHA の Stroke Council による虚血性脳卒中の一次予防のためのガイドライン³¹⁾では、是正しうる可能性のある危険因子のひとつとして肥満があげられている。このガイドラインでは肥満は 17.9% の頻度で存在し、一般住民におけるリスクは 12~20% であり、RR またはオッズ比 (OR) は 1.75~2.37 であり、治療によるリスクの低減効果はまだ prospective な RCT により示されていないが、男性では腹部内臓型肥満、女性では肥満と体重増加が脳卒中の独立した危険因子であることが示唆されており、肥満者の減量は脳卒中につながる合併

症の増加を防ぐためにも推奨されるとしている。

メタボリックシンドローム

近年、メタボリックシンドロームは心血管疾患の危険因子として非常に大きな注目を集めており、脳卒中の危険因子としても重視されるようになってきていることから、今回の脳卒中治療ガイドラインでは何らかの形で触れざるをえないであろう。

メタボリックシンドロームは、かつてはマルチプルリスクファクター症候群、インスリン抵抗性症候群、シンドローム X、死の四重奏ともよばれたが、最近英語をそのままカタカナ表記した“メタボリックシンドローム”という用語に統一された。本症候群は、肥満によるインスリン抵抗性を基盤として糖尿病、高血圧、高脂血症を引き起こす病態であり、それぞれの危険因子が軽度であっても、これらの危険因子が重なりあうことにより心血管リスクが著しく高まることが問題となっている³²⁾。わが国では動脈硬化学会、糖尿病学会、肥満学会、高血圧学会、循環器学会の 5 学会に腎臓病学会、血栓止血学会も加わって診断基準策定委員会が組織された。メタボリックシンドロームに対する脳卒中学会での取組みは一步出遅れた感が否めないが、今後脳卒中の危険因子としても注目されることは間違いなく、ガイドライン改訂時には最新のエビデンスを積極的に取り込む必要がある。

現時点で存在するメタボリックシンドロームの診断基準として、世界保健機関 (WHO)³³⁾ は 2 型糖尿病、耐糖能異常、空腹時高血糖、インスリン抵抗性のいずれかと腹部内臓肥満、高中性脂肪血症、低 HDL 血症、高血圧、微量アルブミン尿のうち 2 つ以上満たすこととしており、アメリカ国立コレステロール教育プログラム・成人治療パネル III (NCEP-ATPIII)³⁴⁾ は腹部内臓肥満、高中性脂肪血症、低 HDL 血症、高血圧、空腹時高血糖のうち 3 つ以上満たすこととしている。

アメリカの The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) によれば、メタボリックシンドロームは、年齢、性、人種、喫煙を調節したモデルの多変量解析において心筋

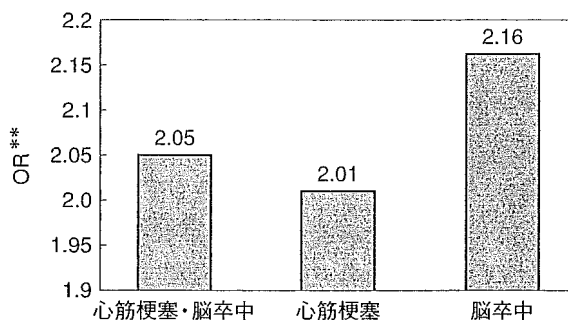


図9 メタボリックシンドロームの心筋梗塞・脳卒中リスク(NHANES*)³⁵⁾

* : The Third National Health and Nutrition Examination Survey

** : 横断相関のオッズ比と95%信頼区間

梗塞(OR : 2.01, 95%CI : 1.53~2.64)のみならず脳卒中(OR : 2.16, 95%CI : 1.48~3.16)とも有意に相関していた(図9)³⁵⁾。

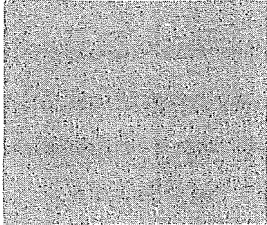
文献

- 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(篠原幸人・他編)。日本脳卒中学会/日本脳神経外科学会(脳卒中中の外科学会)/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) 内山真一郎：脳梗塞の危険因子—最近の話題と新展開—。臨床神経，42 : 1064-1068, 2002。
- 3) Staessen, J. A. et al. : *Lancet*, 358 : 1305-2315, 2001。
- 4) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : *Lancet*, 362 : 1527-1535, 2003。
- 5) Lloyd-Jones, D. M. et al. : *Hypertension*, 36 : 594-599, 2000。
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2004年版(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編)。日本高血圧学会，2004。
- 7) Julius, S. et al. for the VALUE trial group : *Lancet*, 363 : 2022-2031, 2004。
- 8) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group : *Br. Med. J.*, 317 : 703-713, 1998。

- 9) Chobanian, A. V. et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee : *JAMA*, 289 : 2560-2572, 2003。
- 10) Kothari, V. et al. : *Stroke*, 33 : 1776-81, 2002。
- 11) The DECODE Study Group : *Arch. Intern. Med.*, 161 : 397-404, 2001。
- 12) The DECODE Study Group : *Diabetes Care*, 26 : 688-696, 2003。
- 13) 内山真一郎・他：日本血栓止血学会誌(抄)，14 : 458, 2003。
- 14) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIFIII Investigators : *Lancet*, 362 : 1691-1698, 2003。
- 15) Mannam, T. et al. for Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Group : *Stroke*, 35 : 1248-1253, 2004。
- 16) Asplund, K. : *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 45 : 383-394, 2003。
- 17) Iso, H. et al. : *Stroke*, 35 : 1124-1129, 2004。
- 18) Reynolds, K. et al. : *JAMA*, 289 : 579-588, 2003。
- 19) Djousse, L. et al. : *Stroke*, 33 : 907-912, 2002。
- 20) Gronbaek, M. et al. G : *Br. Med. J.*, 310 : 1165-1169, 1995。
- 21) Trelsen, T. et al. : *Stroke*, 29 : 2467-2472, 1998。
- 22) 内山真一郎 : *Brain Med*, 16 : 205-212, 2004。
- 23) Wolf, P. A. et al. : *Stroke*, 30 : 1991-1994, 1999。
- 24) Pearson, T. A. et al. : *Circulation*, 106 : 388-391, 2002。
- 25) Leys, D. et al. for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee : *Cerebrovasc. Dis.*, 17(Suppl. 2) : 15-29, 2004。
- 26) 内山真一郎：内科，92 : 267-272, 2003。
- 27) Walker, S. P. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, 144 : 1143-1150, 1996。
- 28) Rexrode, K. M. et al. : *JAMA*, 277 : 1539-1545, 1997。
- 29) Tanizaki, Y. et al. : *Stroke*, 31 : 2616-2622, 2000。
- 30) Abbott, R. D. et al. : *Stroke*, 25 : 2370-2376, 1994。
- 31) Goldstein, L. B. et al. : *Circulation*, 103 : 163-182, 2001。
- 32) 松澤祐次 : *Progress in Medicine*, 24 : 2139-2140, 2004。
- 33) Alberi, K. G. M. M. and Zimmet, P. Z. for the WHO Consultation : *Diabet. Med.*, 15 : 539-553, 1998。
- 34) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults : *JAMA*, 285 : 2486-2497, 2001。
- 35) Ninomiya, J. et al. : *Circulation*, 109 : 42-46, 2004。

* * *

血液凝固異常と脳卒中



Coagulopathy and stroke

教授

内山真一郎

Shinichiro UCHIYAMA

東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科

KEY WORDS

抗リン脂質抗体症候群
凝固阻止因子欠乏症
播種性血管内凝固症候群
Trousseau症候群
遺伝子多型

SUMMARY

脳梗塞の原因となる血液凝固異常症には血小板増多症、血栓性血小板減少性紫斑病、ヘパリン誘発性血小板減少症、抗リン脂質抗体症候群、凝固阻止因子欠乏症、播種性血管内凝固症候群、Trousseau症候群、ホモシステイン血症、リボ蛋白(a)血症などが挙げられる。また、様々な血液凝固異常症の遺伝子多型が脳梗塞の危険因子として報告されている。

はじめに
血液凝固異常には血液凝固亢進と血液凝固低下があり、脳卒中には虚血性脳卒中と出血性脳卒中があるが、本稿では血液凝固亢進と虚血性脳卒中について扱うこととする。虚血性脳卒中の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞といった主要な病型の脳梗塞でも血小板・凝固・線溶活性化を認めるが、本稿ではこれらについては触れず、NINDS-Ⅲにおける脳梗塞の臨床概念による分類で「その他」に分類される病態について取り上げ、概説する。

血小板異常症

血小板の量的・質的異常は血小板活性化をもたらし、脳梗塞の危険因子となる¹⁾⁻⁵⁾。原発性血小板血症は血小板機能の亢進した血小板数の増加により

強力な脳梗塞の危険因子となる。血小板増多症(原発性血小板血症)では血小板数が増加するので、血小板同士が結合(すなわち凝集)しやすくなり、血小板凝集惹起剤を用いなくても自然に血小板凝集が生じる現象(血小板自然凝集, spontaneous platelet aggregation : SPA)が観察される⁶⁾。SPAの評価には、従来の比濁法(透光度法)よりも散乱光による粒子計測型血小板凝集計が有用である⁷⁾。また、原発性血小板血症では骨髄から新たに産生されたばかりの凝集性の高い血小板が末梢血中に増加するので、通常の惹起剤による血小板凝集能も亢進する。

血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)は脳動脈の多発性血栓症により脳症を呈する死亡率の高い重篤な疾患であり、最近チクロピジンによる副作用としても生じることが問題となった¹⁾⁻⁵⁾。TTPでは高分子量のvon Willebrand因子(vWF)の多量体(高分子量vWFマル