

ever, plasma vWF levels have been correlated positively with the incidence of coronary thrombosis.^{12,13} In addition, fibrin-dependent platelet procoagulant activity requires vWF and its GP Ib receptor,¹⁴ and our animal experimental study showed that a monoclonal antibody against vWF inhibits occlusive thrombus formation in arteries.¹⁵ Such evidence suggests that vWF in thrombi actually contributes to coronary occlusive thrombus formation.

Occlusive thrombi were also consistently rich in TF, which was closely localized with fibrin. Himer et al¹⁶ found that active TF in human thrombi is associated with fibrin, leukocytes, and platelets. Our results support this observation. Whether intravascular TF originates from leukocytes, platelets, or the vascular wall remains controversial. Chou et al¹⁷ reported that hematopoietic cell-derived microparticle TF contributes to thrombus propagation. Conversely, Day et al¹⁸ demonstrated that vascular TF is more important for thrombus formation than TF derived from blood cells. We showed that fibrin-rich thrombus formation in arteries depends largely on increased vascular wall thrombogenicity.¹⁵ Although our studies did not address this issue, the obvious co-localization of TF and fibrin suggests that intravascular TF would be active and thus play an important role in activating the intravascular coagulation cascade.

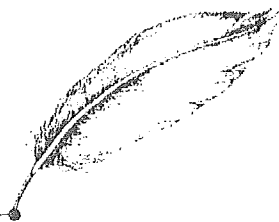
One limitation of this study was a possible discrepancy between thrombus age and the time after the onset of clinical symptoms.^{3,4} Although we could not define the exact onset of thrombus formation, we excluded organized thrombi to minimize this limitation. The possibility that the spatial distribution of the constituents of thrombi is broken by catheter aspiration could not be excluded. Also, the study cohort was small, so the inherent bias in patient selection could not be evaluated.

1. Ruggeri ZM. Perspective series: cell adhesion in vascular biology—von Willebrand factor. *J Clin Invest* 1997;99:559–564.
2. Marutsuka K, Hatakeyama K, Yamashita A, Asada Y. Role of thrombogenic factors in the development of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:1–8.
3. Murakami T, Mizuno S, Takahashi Y, Ohsato K, Moriuchi I, Arai Y, Mifune J, Shimizu M, Ohnaka M. Intracoronary aspiration thrombectomy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;82:839–844.
4. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, Ploegmakers JP, Meesterman M, de Winter RJ. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:1160–1165.
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893–1900.
6. Sato Y, Hatakeyama K, Yamashita A, Marutsuka K, Sumiyoshi A, Asada Y. Proportion of fibrin and platelets differs in thrombi on ruptured or eroded coronary atherosclerotic plaque in human. *Heart* 2005;91:526–530.
7. Nagata Y, Usuda K, Uchiyama A, Uchikoshi M, Sekiguchi Y, Kato H, Miwa A, Ishikawa T. Characteristics of the pathological images of coronary artery thrombi according to the infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction. *Circ J* 2004;68:308–314.
8. Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Groups. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311–322.
9. Goto S, Ikeda Y, Saldivar E, Ruggeri ZM. Distinct mechanisms of platelet aggregation as a consequence of different shearing flow conditions. *J Clin Invest* 1998;101:479–486.
10. Kulkarni S, Doppeide SM, Yap CL, Ravanat C, Freund M, Mangin P, Heel KA, Street A, Harper IS, Lanza F, Jackson SP. A revised model of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000;105:783–791.
11. Loscalzo J, Inbal A, Handin RI. von Willebrand protein facilitates platelet incorporation in polymerizing fibrin. *J Clin Invest* 1986;78:1112–1119.
12. Whincup PH, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Rumley A, Lowe GD. von Willebrand factor and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J* 2002;23:1764–1770.
13. Sakai H, Goto S, Kim JY, Aoki N, Abe S, Ichikawa N, Yoshida M, Nagaoka Y, Handa S. Plasma concentration of von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2000;84:204–209.
14. Beguin S, Kumar R, Keularts I, Seligsohn U, Collier BS, Hemker HC. Fibrin-dependent platelet procoagulant activity requires GPIb receptors and von Willebrand factor. *Blood* 1999;93:564–570.
15. Yamashita A, Furukoji E, Marutsuka K, Hatakeyama K, Yamamoto H, Tamura S, Ikeda Y, Sumiyoshi A, Asada Y. Increased vascular wall thrombogenicity combined with reduced blood flow promotes occlusive thrombus formation in rabbit femoral artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2420–2424.
16. Himer J, Kling D, Fallon JT, Nemerson Y, Riederer MA. In situ localization of tissue factor in human thrombi. *Blood* 2002;99:4249–4250.
17. Chou J, Mackman N, Merrill-Skoloff G, Pedersen B, Furie BC, Furie B. Hematopoietic cell-derived microparticle tissue factor contributes to fibrin formation during thrombus propagation. *Blood* 2004;104:3190–3197.
18. Day SM, Reeve JL, Pedersen B, Farris DM, Myers DD, Im M, Wakefield TW, Mackman N, Fay WP. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood* 2005;105:192–198.

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¹⁾により証明され, 日本のガイドライン^{2,3)}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 Study⁴⁾が行われており, つい最近 Women's Health Study⁵⁾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)⁶⁾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⁹⁾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 Study⁴⁾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

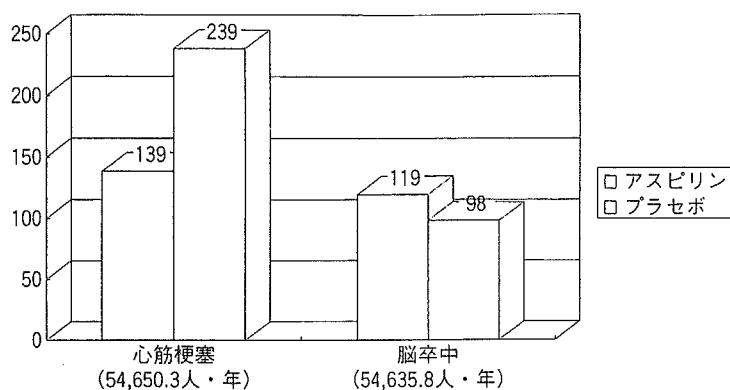


図1 Physician's Health Studyにおけるアスピリン投与群とプラセボ投与群の心筋梗塞と脳卒中の発症患者数

(文献4より改定引用)

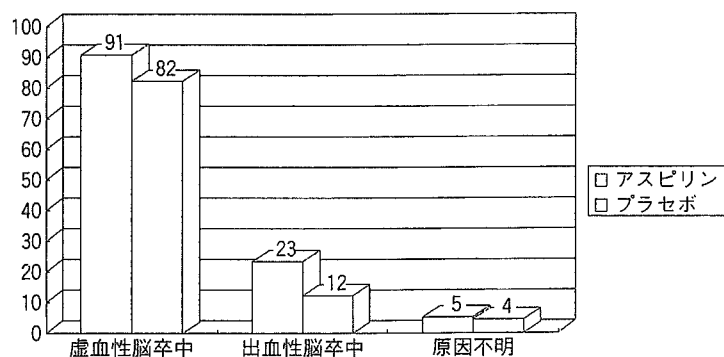


図2 Physician's Health Studyにおける脳卒中の病型別発症数

(文献4より改定引用)

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], 脳卒中に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

PPP⁶⁾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

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しう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 Study²⁾では, 45歳以上の健康女性 39,876名にアスピリン 100 mg 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, $p = 0.04$)。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

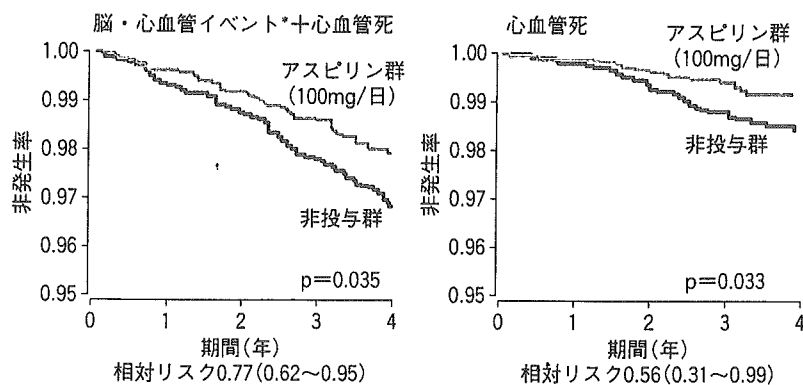


図3 冠危険因子保有患者における低用量アスピリンの脳・心血管イベント予防効果 (Primary Prevention Project)

* : 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中

(文献6より引用)

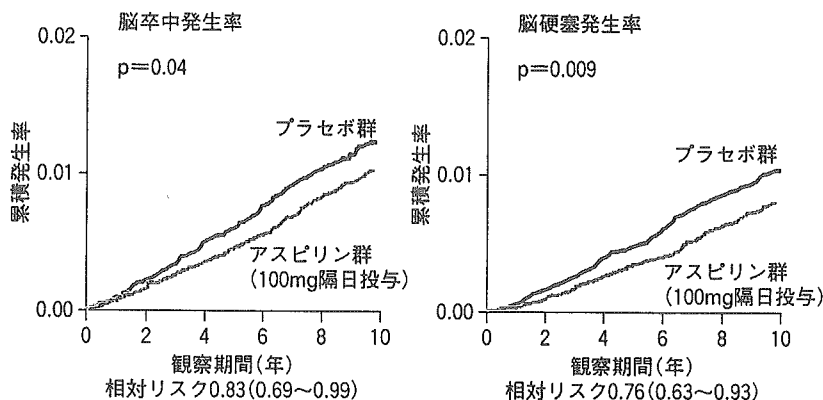


図4 健康女性におけるアスピリンによる脳卒中予防効果 (Women's Health Study)

(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的心筋梗塞(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¹⁰⁾は Women's Health Study を含む 6 件の試験¹¹⁻¹⁴⁾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。

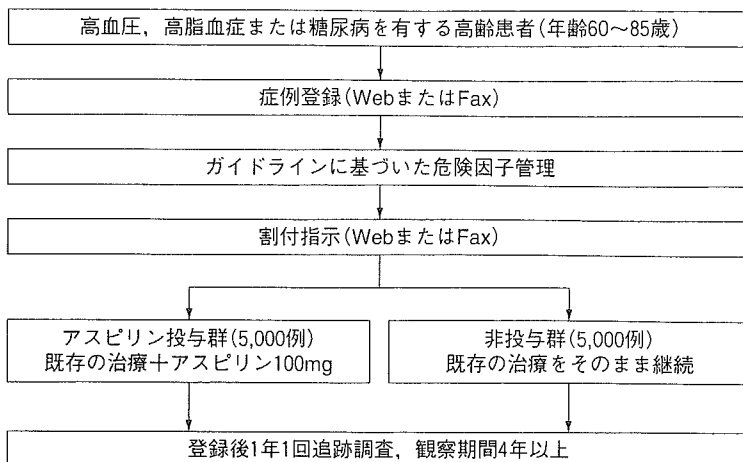


図5 JPPP 試験計画

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¹⁰⁾。Antithrombotic Trialists' Collaboration¹⁾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 Force¹¹⁾と American Heart Association¹²⁾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

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¹⁾により証明され，日本のガイドライン^{2,3)}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)⁴⁾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。

PHS⁴⁾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 0.60～1.5⁴⁾）（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⁵⁾。Antithrombotic Trialists' Collaboration⁶⁾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 Force⁸⁾とAmerican Heart Association⁷⁾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。PHS⁹⁾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)⁸⁾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	
50~59	51/3725 (1.4)	87/3725 (2.3)	0.58	0.02
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	
Past	63/4373 (1.4)	105/4301 (2.4)	0.59	0.99
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	
160~209	12/1587 (0.8)	37/1511 (2.5)	0.29	0.04
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	
70~79	24/2999 (0.8)	40/3076 (1.3)	0.61	0.88
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	
110~129	40/5072 (0.8)	75/5129 (1.5)	0.52	0.48
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	
Weekly	70/5419 (1.3)	112/5313 (2.1)	0.61	0.26
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	
23.0127~24.4075	32/2700 (1.2)	46/2627 (1.8)	0.68	0.90
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.

抗血栓療法による再発予防のエビデンス

東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 内山真一郎

KEY WORDS

- 脳梗塞
- 抗血小板療法
- 抗凝固療法
- ガイドライン

はじめに

脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので、抗血栓療法は最も本質的な治療法であるといえる。脳梗塞は臨床概念によりアテローム血栓性、心原性、ラクナ、その他の4病型に分類され、各病型は血栓の関与や組成が異なるので、抗血栓療法の適応や種類は個別に考える必要がある。脳卒中合同ガイドライン委員会¹⁾や日本循環器学会の抗血栓療法に関するガイドライン委員会では脳梗塞における抗血栓療法のガイドラインを作成したが、筆者は両方のガイドライン委員会の委員の1人として関与している。本稿では、このような背景を踏まえ、脳梗塞やTIAにおける再発予防のための抗血栓療法の適応と効果について、証拠に基づく医療(EBM)の観点から述べてみたい。

I. 非心原性脳梗塞

1. 単独療法

筆者も共同研究者であるAntithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)は、閉塞性血管障害の高リスク患者(血管イベントの年間発症率3%以上)を対象として行われた287件の無作為化比較試験(RCT)で、無作為化された約20万症例をメタアナリシスにより解析した結果、脳梗塞・TIA患者における抗血小板療法の有効性が再確認された²⁾。抗血小板薬別の解析では、アスピリンが23%、チクロピジンが32%、アスピリンとジピリダモールの併用が30%の有意な血管イベント(脳卒中、心筋梗塞、血管死)低減効果を認めた(図1)²⁾。

アスピリンの用量別解析では、アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ現象がみられ、75~150mgが最も効果が大きく、75mg未満の効果は有意ではなかったという結果が示された(図1)²⁾。したがって、著者を含む

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

ATTの共同研究者間の新しい統一見解として、脳梗塞の再発予防には75～150mgを推奨することとなった。

アスピリンと他の抗血小板薬を直接比較したRCTをメタアナリシスにより解析したATTの成績によれば、血管イベント低減効果はチクロピジンがアスピリンより12%高く、チクロピジン

と同じチエノピリジン誘導体であるクロピドグレルもアスピリンより10%高かったが、これらの差は有意ではなかった(図2)²⁾。しかし、チクロピジンとクロピドグレルを同じチエノピリジンとして一括してメタアナリシスにより解析し直すと、アスピリンとの差は有意となる³⁾。したがって、チエノ

ピリジンはアスピリンより、血管イベント低減効果に有意に優れているといえる。

クロピドグレルはチクロピジンと同じチエノピリジン誘導体であり、脳梗塞・心筋梗塞・末梢動脈閉塞症においてアスピリンを上回る血管イベント(脳梗塞、心筋梗塞、血管死)低減効果

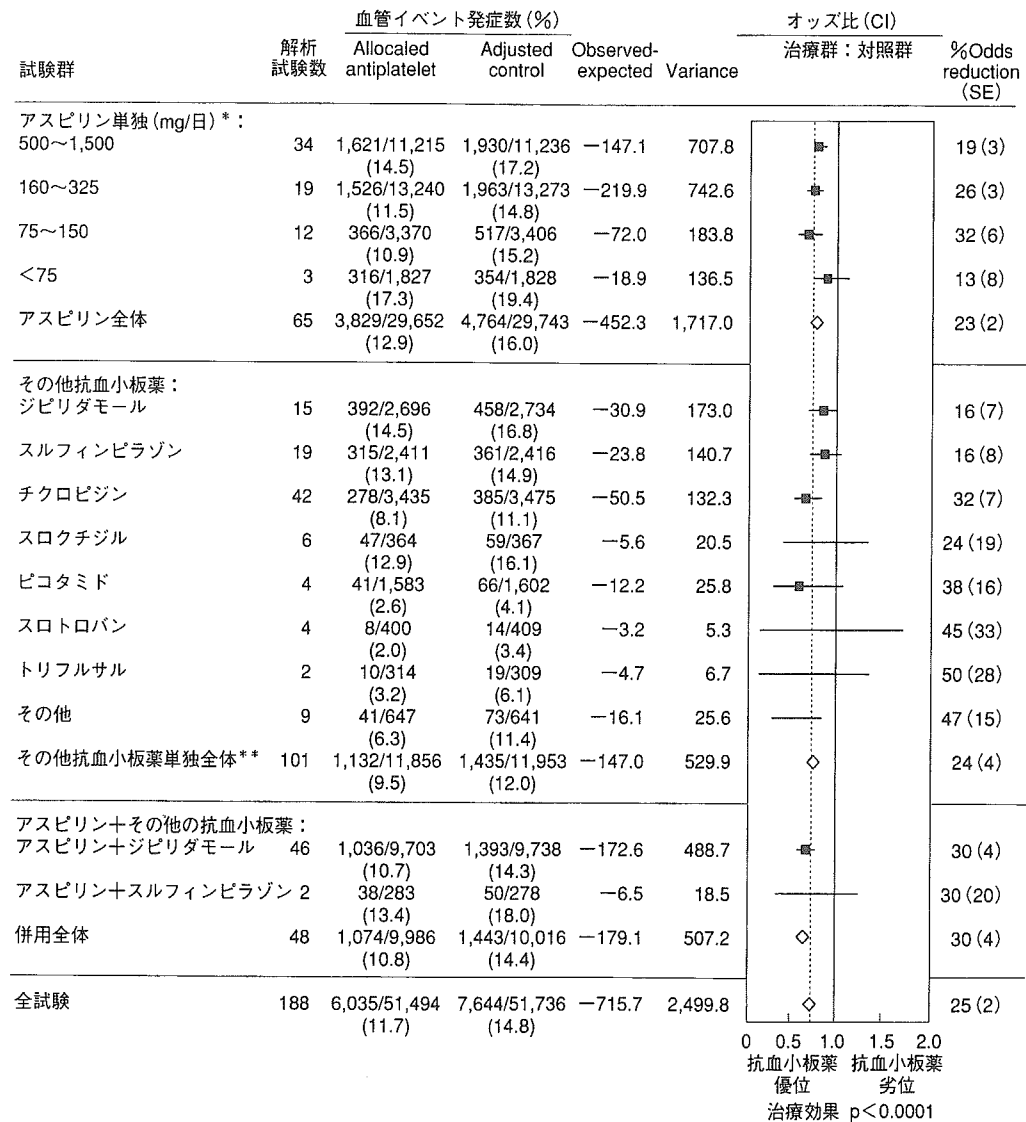


図1. Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス²⁾

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

* : いくつかの試験は1つ以上の比較に貢献している。

** : インドブフェン、フルルビプロフェン、GR32191B、ダゾキシベン、トラピジールを含む。

各試験群の対照群に対する治療群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と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。

を示し、チクロピジンより好中球減少や血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤な副作用が少ないことから海外では高い評価を得ているが、残念ながらまだ日本では承認されていない⁴⁾。

筆者らの検討によれば、生体内での

血栓形成に重要な役割を果たしていると考えられる、ずり応力惹起血小板凝集(SIPA)は、チクロピジンやクロピドグレルにより強力に抑制されるが、アスピリンによっては抑制されず、このようなチエノピリジンとアスピリン

のSIPA抑制効果の差が血管イベント低減効果の差の一因であると考えられる⁵⁾。

シロスタゾールは、ジピリダモールと同じフォスフォジエステラーゼ(PDE)阻害薬であるが、ジピリダモ

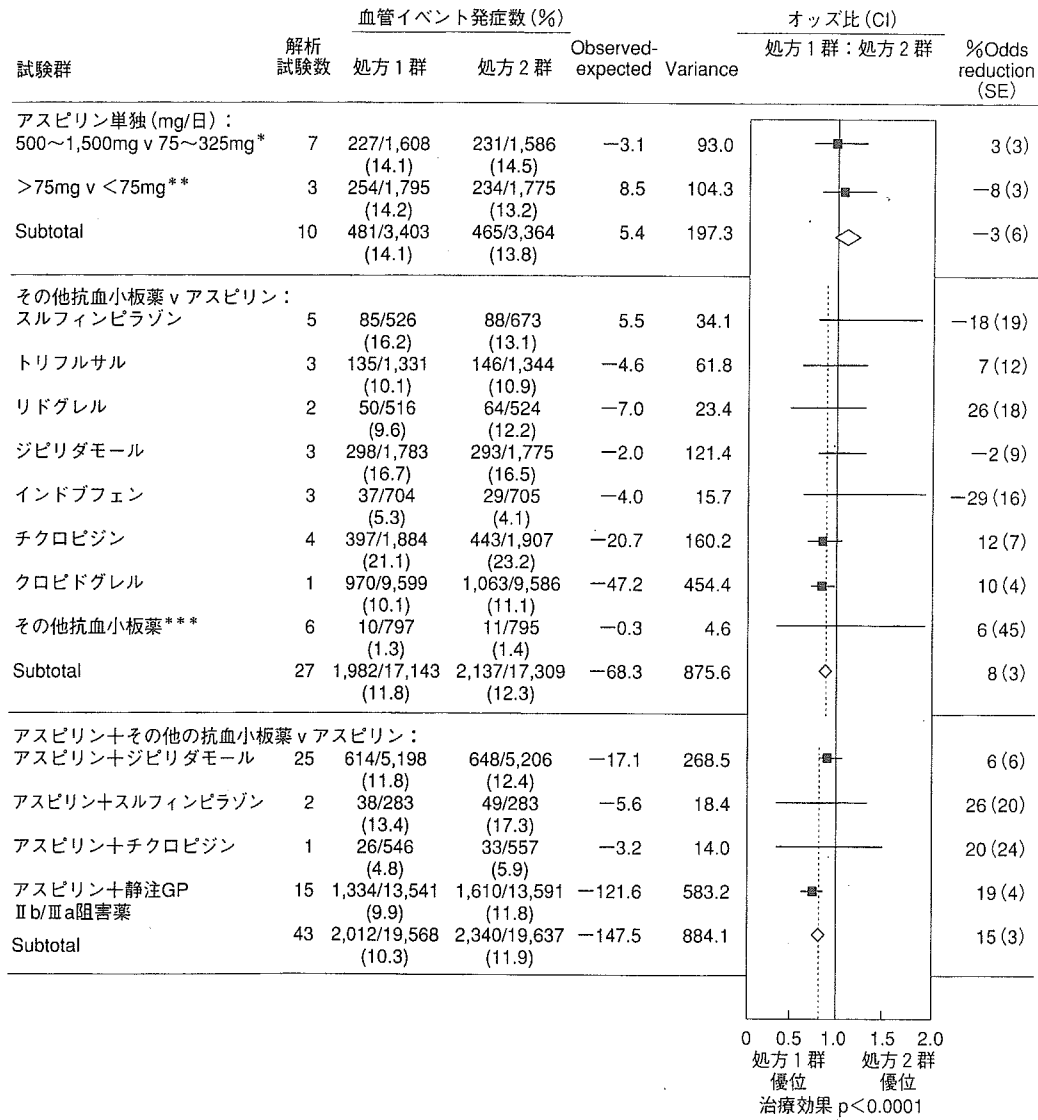


図2. Antithrombotic Trialists' Collaborationによるメタアナリシス²⁾

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

* : 1,400mg/日と350mg/日を比較した試験とジピリダモールも投与された患者間で1,000mg/日と300mg/日を比較したもう1件の試験(急性期脳卒中を除外)を含む。

** : 75~325mg/日と<75mg/日を比較した2件の試験と500~2,500mg/日と<75mg/日を比較した1件の試験を含む。

*** : シロスタゾール, ストロバン, トラピジール, E5510, エプチフィバチド, GR32191Bを含む。各試験群の処方1群と処方2群におけるイベントの層別化オッズ比(黒い正方形)と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。

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。最近、本邦で1,000例以上の脳梗塞患者を対象とし、プラセボを対照薬として用いたCilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)により、シロスタゾールの脳梗塞再発予防効果が示された(図3)⁶⁾。このRCTの対象となった患者の75%はMRI上、皮質下小梗塞であったが、病型別のサブ解析によりラクナ梗塞で有意な再発予防効果が示された。シロスタゾールはこれまで末梢動脈疾患にのみ適応があったが、本年4月に脳梗塞にも適応が承認された。

2. 併用療法

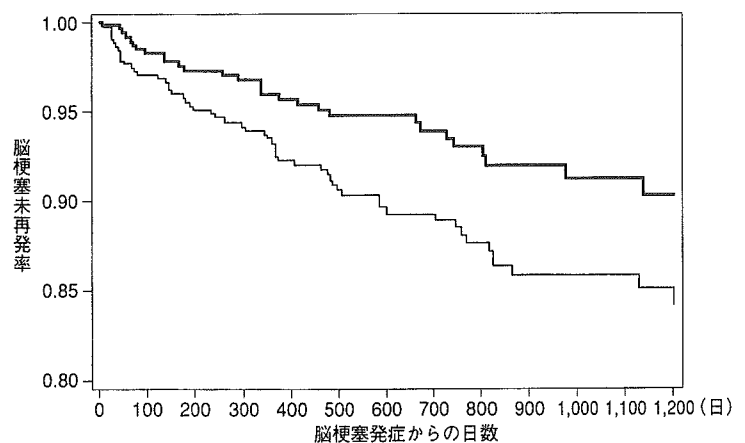
ジピリダモールの血小板凝集抑制作用には、アデノシンの再取り込み抑制作用も関与していると考えられ、アスピリンと併用した場合、これらの抗血小板作用とアスピリンのCOX(シクロオキシゲナーゼ)阻害作用が同時に発揮されるため、再発予防効果が高まると考えられる。ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2)⁷⁾では、アスピリンとジピリダモールの併用療法は、相加的に脳梗塞再発予防効果を高めるという結果が示された。この併用効果を支持する根拠として、最近筆者らの行った*in vitro*の実験によれば、全血中のSIPAはアスピリンによっては抑制されず、高濃度のジピリダモールにより抑制され、この抑制効果はアスピリンとの併用により増強された⁸⁾。ただし、今回のATTの成績によれば、ESPS-1を含めたメタアナリシスでは、アスピリン単独療法との血管イベント低減効果の差は証明されなかった(図

2)⁹⁾。

アスピリンとチクロピジンの併用療法は、アスピリンによるCOX阻害作用とチクロピジンによるADP受容体阻害作用が同時に発揮されるので、おのおの単独療法よりも強力な抗血小板療法であることを筆者らは報告してきた⁹⁾¹⁰⁾。しかし、アスピリンとチクロピジンの併用療法をアスピリン単独療法と直接比較したRCTをメタアナリシスにより解析したATTの成績では、血管イベント低減効果の差は証明されていない(図2)²⁾。ただし、その後行われた急性冠症候群のステント留置例を対象とした1件のRCTでは、併用療法で単独療法より血管イベントが有意に少なかったことから、このような症例ではアスピリンとチクロピジンの併用療法が世界的なコンセンサスとなっている¹¹⁾。

海外ではチエノピリジンのなかでは主にクロピドグレルが用いられているが、最近ではアスピリンかクロピドグレル

かという選択よりもアスピリンとクロピドグレルの併用療法に関心が向けられており、多くの大規模臨床試験が行われている。たとえば、なんらかの危険因子を有する軽症脳梗塞またはTIA 7,600例を対象に、クロピドグレル(75mg)単独療法と、クロピドグレル(75mg)・アスピリン(75mg)併用療法の血管イベント低減効果を比較するManagement of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH)、血管障害の危険因子を有する心房細動患者14,000例を対象としてアスピリンとクロピドグレルの併用療法をワルファリン療法またはアスピリン単独療法と比較し、さらにアンジオテンシン受容体阻害薬の併用効果を検討するAtrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE)、虚血性脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、頸動脈病変、アテローム血栓症の危険因子のいずれかを有する



リスク患者数													
シロスタゾール	526	421	386	364	327	284	248	219	174	151	129	103	78
プラセボ	526	466	429	403	364	297	264	232	204	177	155	116	96

図3. Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)の成績⁶⁾

—: シロスタゾール, - - -: プラセボ

脳梗塞1,095例において脳梗塞再発の相対リスクは、シロスタゾールにより41.7%減少した(p=0.0150)。

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

血小板膜糖蛋白(GP) II b/III a阻害薬は、あらゆる血小板受容体アゴニストによる血小板凝集の最終共通経路であるGP II b/III aへの、フィブリノゲンの結合を阻害する強力な抗血小板薬である¹²⁾。ATTの解析では、アスピリンとGP II b/III a阻害薬の併用療法は、アスピリン単独療法より有意に血管イベント低減効果が大きかった(図2)²⁾。しかし、これまでに行われたRCTはいずれも急性冠症候群を対象としており、まだ虚血性脳卒中を対象としたRCTは行われておらず、本併用療法はアスピリン単独療法より出血合併症が多かったことも今後の課題である²⁾。

II. 心原性脳塞栓症

心房細動

心房細動は高齢者ほど発症率が高くなるので、急激に高齢化社会が進行している日本では心房細動による脳塞栓症が激増しており、その予防対策が緊急課題となっている。これまでに行われた、非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における抗血栓療法のRCTをメタアナリシスにより解析した成績によると、脳卒中の発症はワルファリンにより62%も減少し、きわめて有効である(図4)¹³⁾。また、アスピリンも22%ながら有意な減少効果がある(図5)¹³⁾。しかし、アスピリンはワルファリンと直接比較すると有意に36%劣っていた(図6)¹³⁾。

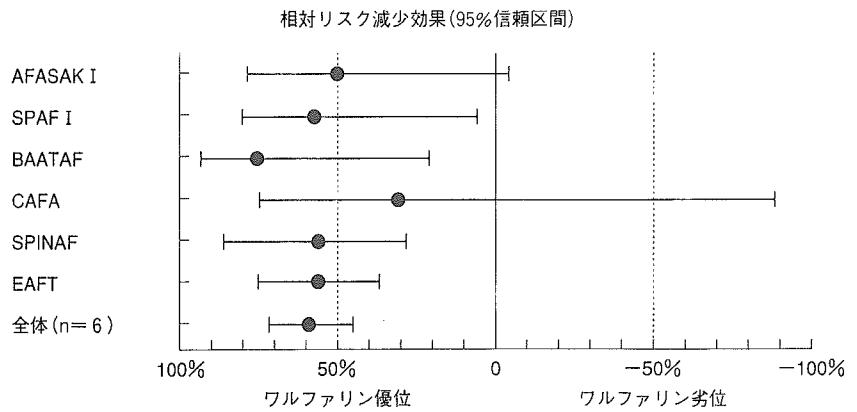


図4. 非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹³⁾ 調節した用量のワルファリンとプラセボとの比較。

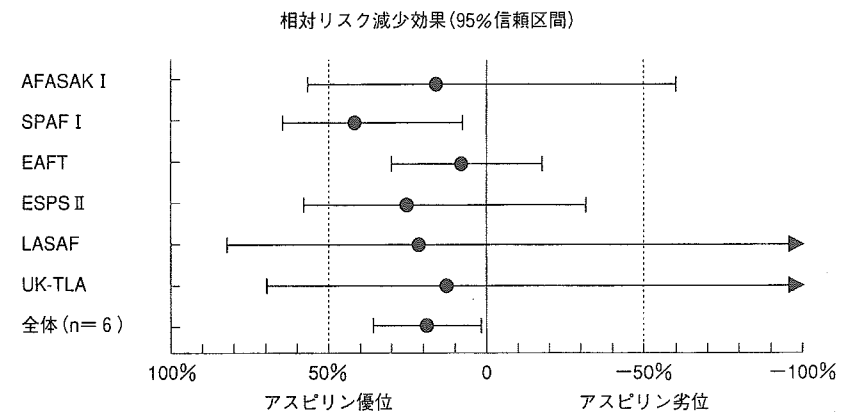


図5. NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹³⁾ 調節した用量のアスピリンとプラセボとの比較。

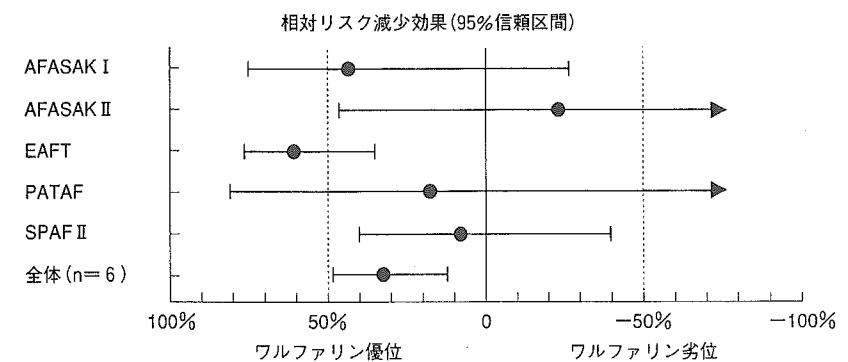


図6. NVAF患者における脳卒中(虚血性および出血性)予防のための抗血栓療法¹³⁾ 調節した用量のワルファリンとアスピリンとの比較。

NVAF患者における脳卒中のリスクは一律ではなく、脳卒中・TIAの既往、加齢、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患が危険因子となる¹⁴⁾。欧米のガイドラインによれば、これらの危険因子のいずれかを有するNVAF患者ではアスピリンによる脳卒中予防効果が期待できないのでワルファリンが適応となり、いずれの危険因子もない65~75歳のNVAF患者にはアスピリンでもワルファリンでもよく、60~65歳の患者にはアスピリンが第1選択となり、60歳未満の孤立性心房細動 (Ione AF) は通常無治療でよいとされている (図7)¹⁵⁾¹⁶⁾。

NVAF患者では高齢になるほど脳卒中リスクが高まるので、ワルファリンが必要となるが、同時にワルファリンによる頭蓋内出血のリスクも高まるというジレンマがある¹⁷⁾。厚生省循環器病研究班が、脳塞栓症を生じたNVAF 115例にinternational normalized ratio (INR) 2.2~3.5 (目標値2.5) (55例) のワルファリン療法と、INR 1.5~2.1 (目標値1.9) (60例) のワルファリン療法を比較するRCTを行ったところ、脳塞栓の発症は前者で1例、後者で2例であり有意差がなかったが、重篤な出血合併症は前者で6例にみられたのに対して後者では1例にもみられず、両群間には有意差があった¹⁸⁾。また、大出血を生じた6例中5例は70歳以上だったことから、高齢のNVAF患者における脳塞栓症の再発予防にはINR 1.5~2.1に下方修正したほうがよいというのが、われわれ研究班の結論であった。

このRCTと、それ以前に国立循環器病センターで行われた後ろ向き研究の結果を統合して解析すると、軽症脳梗塞とTIAはINRと一定の相関がなかつ

たが、大梗塞はすべてINR 1.6未満で生じており、大出血はINR 2.6以上で頻発していた (図8)¹⁹⁾。この成績は、欧米のガイドラインで高齢のNVAF患者に治療オプションとして推奨されている、INR 1.6~2.5 (目標値2.0) とほとんど一致している¹⁵⁾¹⁶⁾。

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

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

最近、脳卒中の危険因子を有するNVAFを対象として、経口トロンビン阻害薬 (キシメラガトラン) とワルファリン (INR 2.0~3.0) を比較するメグスタディー (Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin Inhibitors in Atrial Fibrillation; SPORTIF) が行われた。

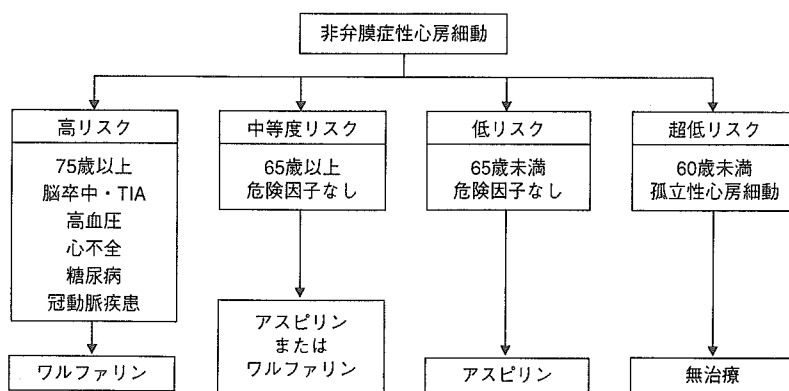


図7. NVAF患者における抗血栓療法による虚血性脳卒中予防のガイドライン

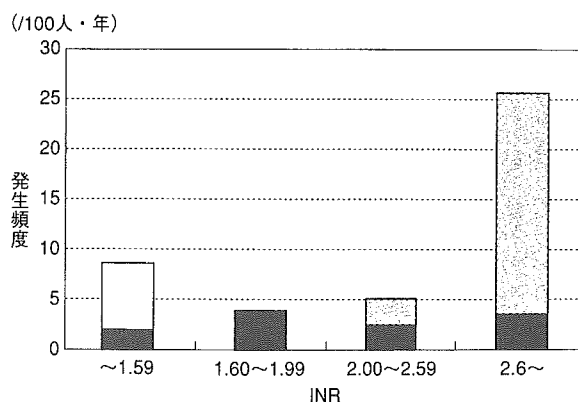


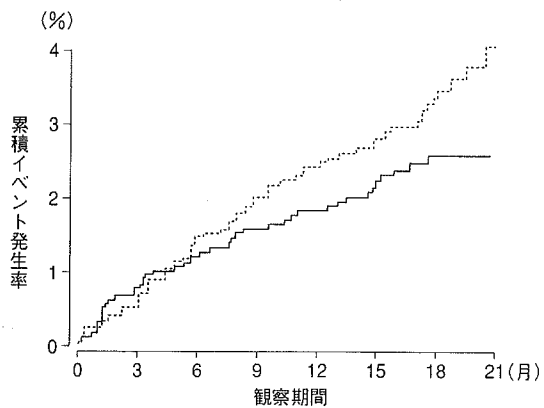
図8. INRと脳卒中・大出血の関係¹⁹⁾

□: 大梗塞, ■: 軽症脳梗塞とTIA, □: 大出血

日本からも240例以上が登録されたオープンラベルのSPORTIF-Ⅲ(3,410例)と、ダミーのINRを用いた二重盲検のSPORTIF-V(3,922例)が行われたが、先行していたSPORTIF-Ⅲの結果が発表された。脳卒中と全身塞栓はキシメラガトラン群(1.6%)でワルファリン群(2.3%)より少ない傾向があり(p=0.10)、大出血もキシメラガトラン群(1.3%)でワルファリン群(1.8%)と同等以下であった(図9)²¹⁾。今後SPORTIF-Vの結果と合わせて本剤の有効性と安全性が確定、承認されれば、ワルファリンにまつわる血液凝固検査、ビタミンK摂取制限、他剤との相互作用の煩雑さを解消する画期的なパラダイムシフトをもたらすと期待されている。

Ⅲ. 抗血栓療法のガイドライン

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



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

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

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

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

- ①非心原性脳梗塞の再発予防には、抗血小板薬の投与が推奨される(グレードA)。
- ②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/日、チクロピジン200mg/日(以上グレードA)およびシロスタゾール200mg/日、2分服(グレードB)である。
- ③非心原性脳梗塞のうち、ラクナ梗塞の二次予防にも抗血小板薬の使用が奨められる(グレードB)。ただし十分な血圧のコントロールを行う必要がある。

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

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

表3. 抗凝固療法(脳卒中治療ガイドライン2004)¹⁾

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

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

文 献

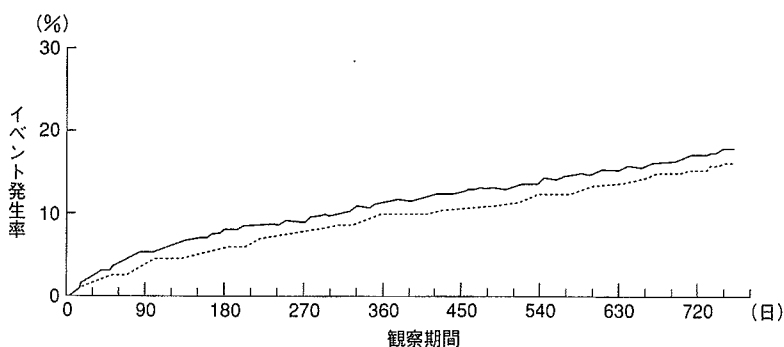
- 1) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2004。日本脳卒中学会／日本脳神経外科学会(脳卒中の外科学会)／日本神経学会／日本神経治療学会／日本リハビリテーション医学会、2004
- 2) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial in-

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

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

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

(文献²³⁾より改変引用)



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

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

— : ワルファリン, : アスピリン

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

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

- 3) Hankey GJ, Sudlow CLM, Danbabin DW, et al : Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. Stroke 31 : 1779-1784, 2000
- 4) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel

versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 348 : 1329-1339, 1996

- 5) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, et al : Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. Stroke 25 : 1547-1551, 1994
- 6) Gotto F, Tohgi H, Hirai S, et al : Cilostazol Stroke Prevention Study : a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral

- infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9 : 147-157, 2000
- 7) Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al : European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143 : 1-13, 1996
- 8) Nakamura T, Uchiyama S, Yamazaki M, et al : Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma. *Cerebrovasc Dis* 14 : 264-282, 2002
- 9) Uchiyama S, Nagayama T, Sone R, et al : Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. *Stroke* 20 : 1643-1647, 1989
- 10) Yamazaki M, Uchiyama S, Iwata M, et al : Measurement of platelet fibrinogen binding and P-selectin expression in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res* 104 : 197-205, 2001
- 11) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al : A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 339 : 1665-1671, 1998
- 12) 内山真一郎, 山崎昌子 : 新しい抗血小板療法-GP II b/III a阻害薬-. 脳血管障害とその治療. 杉田秀夫, 福内靖男, 柴崎 浩, 他 監, 神経・筋疾患の最新医療, 先端医療シリーズ14 : 神経・筋疾患. 東京, 先端医療技術研究所, 78-82, 2001
- 13) Hart RG, Benavente O, McBride R, et al : Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131 : 492-501, 1999
- 14) Atrial Fibrillation Investigators : Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation : analysis of pooled data from five randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 154 : 1949-1957, 1994
- 15) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al : Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 281 : 1112-1120, 1999
- 16) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. *Circulation* 104 : 2118-2150, 2001
- 17) Uchiyama S : Risk of ischemic stroke and hemorrhagic complications in warfarinized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1166-1167, 2001
- 18) Yamaguchi T for Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Study Group : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. *Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. Stroke* 31 : 817-821, 2000
- 19) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T : Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1183-1188, 2001
- 20) 堀 正二, 石川欽司, 内山真一郎, 他 : 本邦における心房細動患者の脳梗塞と抗血栓療法の実態についての調査研究. *Jpn Circulation J* 64(Suppl. III) : 993-1005, 2000
- 21) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators : Stroke prevention with the oral thrombin inhibitor ximelagatran compared with Warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III) : randomised controlled trial. *Lancet* 362 : 1691-1698, 2003
- 22) Wolf PA, Clagett P, Easton JD, et al : Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30 : 1991-1994, 1999
- 23) Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group : A comparison of warfarin and aspirin for prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345 : 1444-1451, 2001