

血栓溶解薬は必要ないだろうと思って期待していましたが、日本人は欧米の量では大出血を起こします。2/3ぐらいが適量で、われわれの用量反応曲線は心臓も脳もかなり低用量のほうにずれています。日本人の止血のメカニズムは違うと理解したほうがいいと思います。

血栓がどの程度後ろに延びているかによって効果が変わりますが、一番重要なことは、そこにどの程度血流が来ているかです。完全閉塞しているものは溶けにくいですが、壁血栓のようなものは溶けやすい。臓器特異性がそれで説明できるかどうかは明らかではありません。

プラスミンはすでにアメリカで臨床試験に入っています。最初にこれを局注して、うまくインターベンションにつなげて、トータルとして治療成績を上げる方向になればいいかなと期待しています。

● 座長のまとめ

異なる専門分野のエキスパートの先生方が多数参加されたため、さまざまな「相違点」が話題となった。投与方法による違い、臓器による違い、人種による違いなど興味ある討論が続いたセッションであった。新たな治療法へのヒントも多くあったように思う。

わが国では、脳の領域は米国に遅れること10年、ようやく血栓溶解療法が使用可能となったが、実施率も含めて有効性はまだ低率に留まっている。多くの脳梗塞の患者さんにこの薬剤の恩恵を与えるためには、われわれ脳卒中専門医に課せられた使命は極めて重いものと再認識した次第である。

総説

組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) 静注による血栓溶解療法 — 現状と将来展望

棚橋 紀夫*

Thrombolysis by Intravenous Tissue Plasminogen Activator (t-PA) — Current Status and Future Direction

Norio Tanahashi*

Abstract

In Japan, the intravenous tissue plasminogen activator (t-PA) Alteplase (0.6 mg/kg) administration of the within 3 h of the onset of acute ischemic stroke was approved for therapeutic use in the year 2006. t-PA induces thrombolysis in patients with acute ischemic stroke, and this method has gradually gained recognition among physicians and the general population. However, the number of patients who were treated using Alteplase is low (4,000-5,000 patients/year), and this figure accounts for only 2-3% of the annual number of cases of ischemic stroke. There is little doubt that Alteplase treatment is a potentially effective modality for some patients with acute ischemic stroke. The post-marketing surveillance of 4,749 Japanese patients treated using Alteplase showed that 33% of the patients had modified Rankin scale (mRS) scores of 0-1, 17% of patients died and 4.5% presented with symptomatic intracerebral hemorrhage (ICH); these results were comparable to those from other countries. The expansion of the therapeutic time window has been a matter of concern. The investigators of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) have reported that there was significant improvement in the clinical outcomes of patients with acute ischemic stroke when Alteplase was administered 3-4.5 h after the onset of the symptoms. Mismatches in perfusion- and diffusion-weighted (DW) magnetic resonance imaging (MRI) images have been used for selecting patients 3 h after the onset of symptoms, and the findings from MRI, dwimages (DWI) and MR angiography are practical predictors of t-PA therapy within 3 h of onset. The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan study showed that local intra-arterial fibrinolysis is effective in patients with embolic MCA occlusion within 6 h of the onset of symptoms. Combining the initiation of intravenous t-PA administration with further intra-arterial fibrinolysis or mechanical thrombolectomy may improve the recanalization rate. Thrombolysis in combination with ultrasound-enhanced clot lysis is another attractive therapy. In Japan the neuroprotective agent edaravone (radical scavenger) is commonly used in combination with t-PA, and it is expected to decrease the hemorrhagic transformation after t-PA administration. Acute cerebral ischemic symptoms may occasionally precede thoracic aortic dissection. Thoracic aortic dissection after t-PA administration may prove to be fatal, and it is an important disorder that must be differentially diagnosed.

Key words : tissue plasminogen activator (t-PA), cerebral infarction, cerebral hemorrhage, diffusion/perfusion mismatch, orolingual angioedema

* 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科 [〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1] Department of Neurology, International Medical Center, Saitama Medical University, 1397-1 Yamane, Hidaka-shi, Saitama 350-1298, Japan

Table 1 t-PA 静注患者の適応基準 (文献4より)

- ・評価可能な神経学的所見により脳梗塞と診断
- ・神経学的所見が自然寛解していない
- ・神経学的徴候が中等度異常で単独ではない
- ・重症患者を治療するには注意が必要である
- ・くも膜下出血を示唆する徴候がない
- ・発症3時間以内に治療を開始できる
- ・3カ月以内に頭部外傷の既往がない
- ・3カ月以内に心筋梗塞の既往がない
- ・21日以内に消化管出血や尿路系出血を起こしていない
- ・14日以内に手術を行っていない
- ・圧迫不能な部位の動脈穿刺を7日以内に行っていない
- ・頭蓋内出血の既往がない
- ・血圧が高くない(収縮期血圧<185 mmHg かつ拡張期血圧<110 mmHg)
- ・検査中の活動性出血あるいは外傷(骨折)はない
- ・経口抗凝固薬を使用していないか、使用していてもINR ≤1.7
- ・48時間以内にヘパリンを使用している場合、aPTTが正常
- ・血小板数>100,000/mm³
- ・血糖値>50 mg/dL (2.7 mmol/L)
- ・発作後に神経学的障害が残存している虚撃でない
- ・CT上多発脳葉性梗塞(低吸収域が大脳半球の1/3以上)ではない
- ・患者または家族が治療のリスクと利益を理解している

はじめに

脳卒中による死亡者は、わが国では年間約13万人で死因の第3位であるが、脳卒中罹患患者は272万人と推定されている¹⁾。脳卒中は高齢者に多い疾患であり、高齢者の寝たきり原因の最大の原因である。脳卒中のうち、脳梗塞はその3/4を占め最も多い。脳梗塞の急性期治療は、血栓溶解療法、脳浮腫治療薬、抗凝固療法、抗血小板療法、脳保護薬などがあり、これらの治療法が、発症後経過時間、重症度、臨床病型などを参考に選択される²⁾。複数の治療法が併用される場合が多い。これらの治療法のうち最も効果が期待されるのが組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)静注による血栓溶解療法であるが、出血性合併症のリスクもあるため厳格に症例を選択することが求められている^{3,4)}。本稿では、t-PA静注療法の現状と問題点、将来展望について解説する。

I. 脳梗塞の病態とt-PA静注療法

脳動脈の閉塞・狭窄によりその灌流領域のエネルギー不足(酸素、ブドウ糖の供給が低下しATP不足に陥る)

が生じることにより症状が発現する。神経細胞の不可逆的变化(梗塞)は、脳虚血の程度と持続時間によって決定される。実際に脳虚血で来院した患者に血栓溶解療法を施行する場合、再灌流により組織を救助できるかどうかは閉塞血管の灌流領域が不可逆的变化に陥っていないことが必要条件となる。近年、MRIによる拡散強調画像所見が重要視される由縁である。再灌流までの時間を一刻も早くする必要があり、t-PA静注療法の場合は発症後3時間以内の症例のみ治療が保険承認されている。実際の脳組織の変化は、発症3時間以内でも不可逆的变化に陥っている場合もあれば、3時間を超えても可逆的な場合もある。したがって、3時間を超えても再灌流療法の適応症例を探すため、diffusion-perfusion mismatch (DPM) 所見が目玉されている。

II. t-PA (アルテプラゼ) 静注療法の実際^{3,5)}

患者搬入から投与開始まで60分以内を目標としている。病歴聴取・診察まで10分以内、画像診断(読影)まで45分以内、血栓溶解療法開始まで60分以内を目指している。患者搬入後、t-PA静注療法施行決定までの手順は大きく分けると、①問診・診察(NIHSS: NIH Stroke Scaleを含む)、②臨床検査(心電図、血液検査など)、③CTスキャン、④インフォームドコンセント取得、という手順になる。

1. 画像診断

出血性疾患の鑑別(脳出血、くも膜下出血)、および脳梗塞の場合early CT signの広範囲な脳溝の圧排、基底核構造の不鮮明化、島皮質の不明瞭化の有無を明らかにするため単純CTスキャンが推奨される。MRIが施行できる施設ではCTスキャンに加えてMRI所見を参考にすることによって、より安全にt-PA適応を決定することができる。CTで広汎なearly CT sign、CT/MRI上の圧排所見(正中構造偏位)の症例は禁忌となる。

2. 適応患者の選択

Table 1に、t-PA静注患者の適応基準を示す⁴⁾。本邦では、適応例、慎重投与例、禁忌例に分ける。t-PA静注療法の適応、除外基準を確認するためチェックリスト(Table 2)が用いられている³⁾。確認事項として、発症時刻(最終未発症確認時間)、治療が発症3時間以内であること、症状の急速な改善がない、軽症(失調、感覚障害、構音障害、軽度の麻痺のみを呈する)ではない、がある。さらに禁忌事項の確認と続く。適応例であれば、イン

Table 2 t-PA 静注療法チェックリスト (文献3より)

<確認事項>		
発症時刻 (最終未発症確認時刻)	_____	<input type="checkbox"/>
治療開始 (予定) 時刻	_____ (≤ 3時間)	<input type="checkbox"/>
症状の急速な改善がない		<input type="checkbox"/>
軽症 (失調, 感覚障害, 構音障害, 軽度の麻痺のみを呈する) ではない		<input type="checkbox"/>
<禁忌>		あり-----なし---
・既往歴		
頭蓋内出血既往		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3カ月以内の脳梗塞 (TIA は含まない)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3カ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
21日以内の消化管あるいは尿路出血		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
14日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
治療薬の過敏症		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
・臨床所見		
痙攣		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
くも膜下出血 (疑)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
出血の合併 (頭蓋内出血, 消化管出血, 尿路出血, 後腹膜出血, 喀血)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
頭蓋内腫瘍・脳動脈瘤・脳動静脈奇形・もやもや病		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
収縮期血圧 (適切な降圧療法後も 185 mmHg 以上)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
拡張期血圧 (適切な降圧療法後も 110 mmHg 以上)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
・血液所見		
血糖異常 (<50 mg/dL, または >400 mg/dL)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
血小板 100,000/mm ³ 以下		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ワルファリン内服中, PT-INR>1.7		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ヘパリン投与中, APTT の延長 (前値の 1.5 倍以上または正常範囲を超える)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
重篤な肝障害		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
急性膵炎		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
・画像所見		
CT で広汎な早期虚血性変化		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
CT/MRI 上の圧排所見 (正中構造偏位)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<慎重投与 (適応の可否を慎重に検討する)>		あり-----なし---
・既往歴		
10日以内の生検・外傷		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10日以内の分娩・流早産		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3カ月以上経過した脳梗塞		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
蛋白製剤アレルギー		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
・臨床所見		
年齢 75 歳以上		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
NIHSS スコア 23 以上		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
JCS100 以上		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
消化管潰瘍・憩室炎, 大腸炎		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
活動性結核		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
糖尿病性出血性網膜症・出血性眼症		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
血栓溶解薬, 抗血栓薬投与中		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
月経期間中		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
重篤な腎障害		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
コントロール不良の糖尿病		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
感染性心内膜炎		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

<注意事項>

1. 確認事項は完全に満足する必要がある。
2. 一項目でも「禁忌」に該当すれば実施しない。
3. 一項目でも「慎重投与」に該当すれば、適応の可否を慎重に検討し、治療を実施する場合でも「リスクとベネフィット」を患者本人・家族に正確に説明し同意を得る必要がある。

	90日後のmRS				症例数	年齢	投与前 NIHSS (median)	症候性 脳出血 (%)
	0-1	2-3	4-5	6				
本邦市販後調査	33%	21%	30%	17%	4,749	71	15	4.5
J-ACT	37%	20%	33%	10%	103	71	15	5.8
NINDS t-PA	39%	21%	27%	17%	168	69	14	6.4
NINDS 偽薬	26%	25%	27%	21%	165	66	15	0.6
SITS-MOST	39%	31%	23%	11%	6,136	68	12	7.3
STARS	35%	21%	31%	13%	389	69	13	3.3
CASES	32%	25%	24%	22%	1,135	73	14	4.6

Fig. 1 市販後調査または大規模臨床試験における t-PA 治療成績

フォームドコンセントの取得へとステップを進め、禁忌例であれば適応がないということで他の治療手段を考慮することになる。

3. プロトコール違反例

海外の大規模ランダム化比較試験において、プロトコール違反例に出血性合併症が多く、死亡率も高いことが報告されている⁶⁻⁸⁾。本邦での市販後調査⁹⁾で同様のプロトコール違反例もみられる。発症3時間以降の投与、24時間以内の抗凝固薬の投与、収縮期血圧>185 mmHg、拡張期>110 mmHg、投与前CTで広範な虚血性変化あり、3カ月以内の脳梗塞既往などである。

III. t-PA 静注療法の国内外の現状、治療成績

1996年に米国FDAは、t-PAの静脈内投与をNINDS t-PA試験結果¹⁰⁾に基づき認可した。以来、米国、ヨーロッパなどで使用されその治療成績が発表されている。一方、本邦では2005年10月に使用開始されて3年以上経過した。年間に400~5,000例に施行されている。

1. 使用頻度

施設により報告が異なるが、脳梗塞入院例のうちの2~3%から10%を越す施設まである。地域の救急体制、病院の受け入れ体制が整っている場合にはt-PA施行率が高いが、夜間体制が整っていない施設もあり施設間の格差も大きい。諸外国、本邦においても全体としてはt-PA施行率は決して高くなく、本邦の年間脳梗塞患

者数を20万人と推定すると全体の2~3%にt-PAが施行されていると試算される。t-PA施行率が低い理由として、臨床現場の統計からは、発症時間の明らかでない患者がしばしば存在すること、発症後すぐに救急車を要請しないため病院到着時間が遅れること、ひとり暮らしのためインフォームドコンセントが取れない、出血性合併症の危惧のため医師の側がt-PA施行適応患者を厳格に選定する傾向がある、他院を経由して来院するため病院到着時間が遅れる、などの理由が挙げられている。早期病院受診の必要性が叫ばれ、脳卒中に関する市民啓発運動、救急隊員を対象とした脳卒中病院前救護などの講習が開始されている。

2. 治療成績

諸外国、本邦でも市販後成績が発表されている。本邦での市販後調査成績(中間成績:4,749例)⁹⁾、全欧州の使用成績調査SITS-MOST(約6,136例)¹¹⁾、カナダでの市販後調査CASES(1,135例)¹²⁾、米国の市販後調査STARS(389例)¹³⁾およびNINDS t-PA study(624例)¹⁰⁾、J-ACT試験(103例)⁴⁾の治療成績の一覧表をFig. 1に示す。この結果では、ほぼ一定の治療成績が得られている。90日後のmodified Rankin Scale(mRS)0-1が32~39%、mRS6(死亡)が11~22%であった。症候性頭蓋内出血も3.3~6.4%であった。実際に各施設でt-PA静注療法を行った場合、対象とした症例の重症度が問題となるため、Fig. 1で示すようにbaseline NIHSS(中央値)が問題となる。SITS-MOSTのみが12であり軽症例に施行されていることが示された。われわれの施

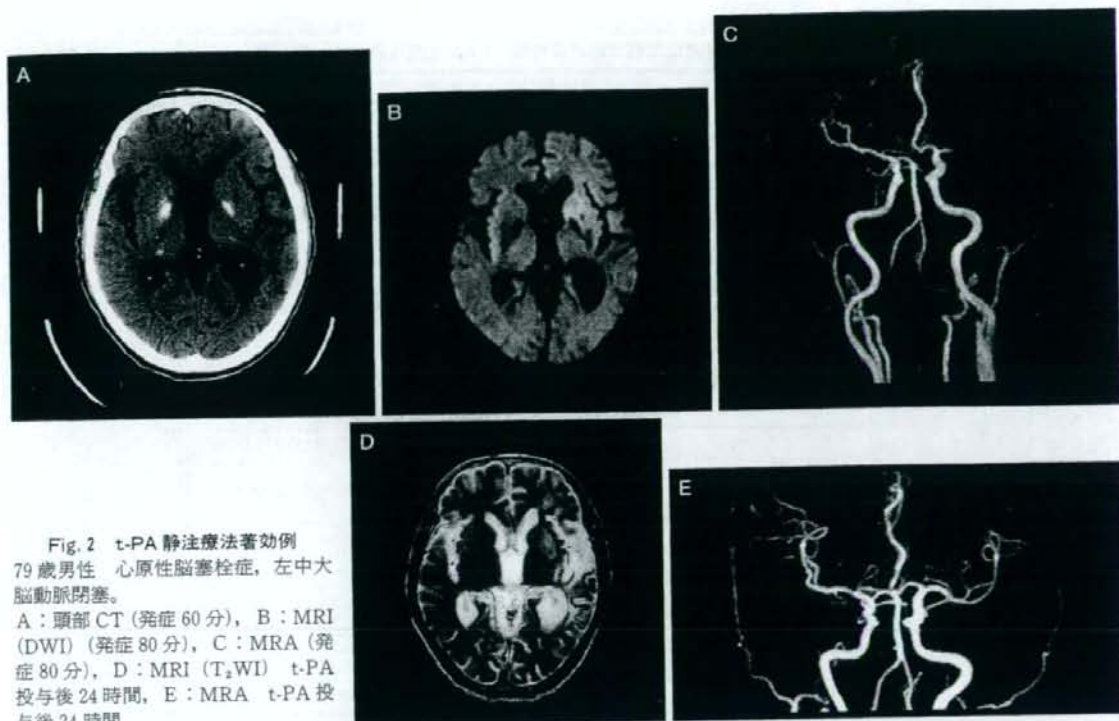


Fig. 2 t-PA 静注療法著効例
79 歳男性 心原性脳塞栓症, 左中大脳動脈閉塞。
A: 頭部 CT (発症 60 分), B: MRI (DWI) (発症 80 分), C: MRA (発症 80 分), D: MRI (T₂WI) t-PA 投与後 24 時間, E: MRA t-PA 投与後 24 時間。

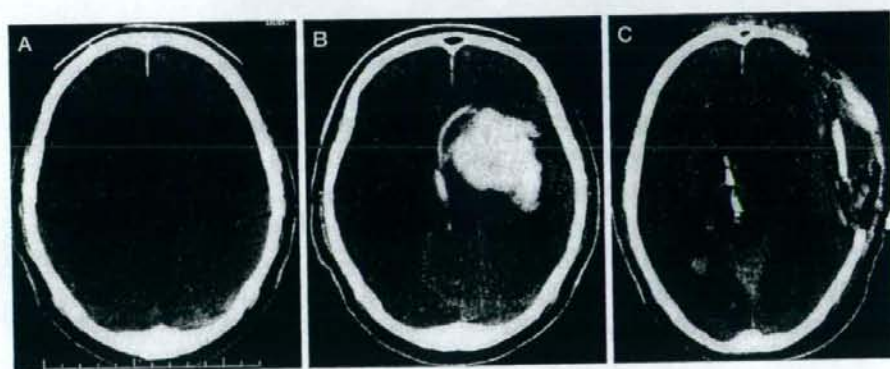


Fig. 3 t-PA 静注療法後症候性脳出血例
74 歳男性, 心原性脳塞栓症, 右片麻痺。t-PA 投与後に症候性脳出血発症。開頭血腫除去術施行。
頭部 CT (A: 発症後 1.5 時間, B: 発症後 10 時間, C: 発症後 48 時間)。

設での 33 例の治療成績は, 発症 90 日後の mRS 0-1: 33%, mRS 2-3: 26%, mRS 4-5: 26%, mRS 6(死亡), 10%と大規模臨床試験の成績とほぼ一致していた。しかし症候性脳出血 (36 時間以内) は 15%と高率であった。Fig. 2, 3 に自施設での t-PA 静注療法の著効例と症候性脳出血例を示す。

3. 臨床病型と治療成績

本邦の市販後調査成績 (Table 3) では, 心原性脳塞栓症が 2,837 例と最も多く, 次いでアテローム血栓性脳梗塞 1,149 例, ラクナ梗塞 201 例であった。mRS 0-1 率はそれぞれ 29.4%, 34.1%, 56.7%であった。死亡はそれぞれ 19.8%, 11.1%, 0.5%であり, 症候性頭蓋内出血は 5.6%, 2.3%, 2.3%であった。t-PA 静注療法は脳梗塞の

Table 3 脳梗塞臨床病型別治療成績 (t-PA 市販後調査の中間報告)

臨床病型	集計 例数	3ヵ月後 mRS		症候性頭蓋内出血	
		0-1の小計 例数 (%)	6死亡 例数 (%)	集計例数	発現例数 (%)
心原性脳塞栓症	2,837	834 (29.4)	562 (19.8)	4,332	242 (5.6)
アテローム血栓性脳梗塞	1,149	392 (34.1)	127 (11.1)	1,753	41 (2.3)
ラクナ梗塞	201	114 (56.7)	1 (0.5)	300	7 (2.3)
鑑別困難・その他	546	214 (39.2)	98 (17.9)	763	32 (4.2)
不明・未記載	16	7 (43.8)	1 (6.3)	37	0 (0.0)

Table 4 重症度 (投与前 NIHSS score) と発症3ヵ月後の mRS および症候性脳出血 (t-PA 市販後調査の中間報告)

投与前 NIHSS	集計 例数	3ヵ月後 mRS		症候性頭蓋内出血	
		0-1の小計 例数 (%)	6死亡 例数 (%)	集計例数	発現例数 (%)
4以下	202	154 (76.2)	4 (2.0)	290	4 (1.4)
5~9	1,022	601 (58.8)	38 (3.7)	1,415	36 (2.5)
10~14	982	376 (38.0)	28 (10.1)	1,490	65 (4.4)
15~20	1,290	250 (19.4)	255 (19.8)	1,925	111 (5.8)
21以上	1,024	127 (12.4)	335 (32.7)	1,686	84 (5.0)
不明・未記載	229	53 (23.1)	78 (34.1)	379	22 (5.8)

すべての臨床病型に有効であることが示されていたが、最も多く施行される心原性脳塞栓症に対して治療成績が最も悪いことが明らかになった。この結果は、t-PA 静注療法を行わなくても心原性脳塞栓症では重症例が多く予後が最も悪いため、t-PA 施行により予後を悪化させているとは解釈されない。ラクナ梗塞への施行例は少ないものの治療成績は極めて良好であった。ラクナ梗塞では、臨床症状が軽微であり、軽症（失調、感覚障害、構音障害、軽度の麻痺のみを呈する）は禁忌となっており、対象から除外される可能性も高い。また、画像診断と特に MRI, MRA が施行された場合、責任血管が同定されないため t-PA 非施行例となる場合も増加しているものと思われる。

4. 重症度と治療成績

本邦の市販後調査成績 (Table 4)⁹⁾ では、投与前 NIHSS が 15 以上から治療成績が悪化することが示されている。一方、投与前 NIHSS が 9 以下、特に 4 以下では極めて治療成績が良いことが示されている。特に注目すべき点は投与前 NIHSS が 15 以上では、治療成績が悪化しているが、症候性頭蓋内出血は 5% 台であり、t-PA による症候性頭蓋内出血により予後を悪化させているとするよりは、梗塞巣そのものが大きく重症であったためと

考えられる。

5. 閉塞血管と治療成績

本邦の市販後調査成績 (Table 5)⁹⁾ によれば、内頸動脈では mRS 0-1: 13.8%, 死亡率 31.5%, 症候性頭蓋内出血 4.7%, 中大脳動脈では、mRS 0-1: 38.4%, 死亡率 9.7%, 症候性頭蓋内出血 4.0%, 椎骨脳底動脈では mRS 0-1: 28.9%, 死亡率 23.7%, 症候性頭蓋内出血 3.8% とする結果であった。経頭蓋超音波ドップラー検査を用いた閉塞血管と t-PA による再開通率を検討した報告¹⁰⁾ では、Proximal MCA 30%, Distal MCA 44%, Tandem ICA/MCA 27%, Terminal ICA 6%, Basilar 33% であった (Table 6)。このように内頸動脈閉塞例では t-PA による治療成績は極めて不良であることが示されている。t-PA 静注療法は内頸動脈閉塞例に対して禁忌とはなっていない。

IV. t-PA 静注療法の合併症

1. 出血性合併症

出血性合併症、特に症候性頭蓋内出血が問題となる。Fig. 1 に示したように数%に認められる。一方、非症候性頭蓋内出血は本邦での市販後調査⁹⁾ では 17%, J-ACT¹⁴⁾

Table 5 閉塞血管と治療成績 (t-PA 市販後調査の中間報告)

責任病巣の血管領域 (集計対象はMRI実施例)	3ヵ月後 mRS			症候性頭蓋内出血	
	集計 例数	0-1の小計 例数 (%)	6死亡 例数 (%)	集計例数	発現例数 (%)
内頸動脈	254	35 (13.8)	80 (31.5)	385	18 (4.7)
椎骨・脳底動脈	156	45 (28.9)	37 (23.7)	238	9 (3.8)
前大脳動脈	33	11 (33.3)	37 (12.1)	56	0 (0.0)
中大脳動脈	1,241	477 (38.4)	120 (9.7)	1,869	75 (4.0)
後大脳動脈	51	17 (33.3)	7 (13.7)	75	4 (5.3)
複数血管領域	69	10 (14.5)	22 (31.9)	150	10 (10.0)
その他・不明・未記載	245	102 (41.6)	36 (14.7)	366	12 (3.3)

Table 6 閉塞血管と t-PA 静注療法の成績 (文献 15 より)

	Proximal MCA	Distal MCA	Tandem ICA/MCA	Terminal ICA	Basilar
症例数	166	116	22	17	10
完全再開通	30%	44%	27%	6%	33%
mRS0-1 (3M)	25%	52%	21%	18%	25%
死亡率	24%	17%	14%	45%	75%
症候性脳出血	12%	4%	5%	12%	33%

[略語] MCA: middle cerebral artery, ICA: internal carotid artery

では31%に認められた。症候性頭蓋内出血をきたす要因として、CTによる早期虚血変化、DWI volume, ADC volume, 重症度(NIHSS>20)、血糖高値または糖尿病、血小板数減少、高血圧、高齢、プロトコル違反などが指摘されている¹⁸⁻²⁴⁾。症候性頭蓋内出血は、頭蓋超音波ドップラー検査による検討では、早期再開通で血流の完全回復が得られる場合は低い、投与後に早期血管再開通が得られない場合に症候性脳出血が多いことが示されている²⁵⁾。

2. アナフィラキシー反応および血管浮腫

t-PA投与後、口唇・舌の血管浮腫が2~5%に報告²⁶⁻³⁰⁾されている。1例ではアナフィラキシー反応で死亡例があった。口唇・舌の血管浮腫は典型例では軽度で一過性であり、病巣半球と反対側に生じる。血管浮腫のリスクとしてアンギオテンシン変換酵素阻害薬の使用、島皮質および前頭葉皮質病変が指摘されている。アンギオテンシン変換酵素阻害薬とt-PAの関連については、bradykininの産生を高めるため、またはneurokinin (substance Pなど)の増加による可能性が指摘されている。

V. t-PA 静注療法の問題点と今後の展望

1. MRI診断に基づいた患者選択

t-PA静注療法適応患者の選択には、頭部CTによるearly CT signの有無が重要なポイントとなっている。しかし、多くの施設においては、来院後の血液検査結果を待つ間にMRI施行可能な施設も多くなっている。MRIによって得られる拡散強調画像(DWI)による病変の有無、大きさ、MRAによる責任血管の同定は、頭部CTよりも患者選択により有用である。今後、投与前MRI(DWI)による高信号領域の範囲をCTによる基準と同様にMCA領域の1/3以上に及んだ場合を禁忌とするかどうかの問題となる。脳梗塞超急性期におけるMRI(DWI)陽性病変は、多くの場合は不可逆変化として捉えられているが、超早期の場合は再開通により可逆的である可能性もあり今後検討すべき課題である。Kimuraら³¹⁾は、発症3時間以内のt-PA施行症例49例の投与前DWI高信号域をDWI Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS)で評価し、予後との関連を検討した。ASPECTS 5以下では劇的改善は1/8であったのに対し、ASPECTS 5以上では21/41と有意に高かった。DWI ASPECTS 5以下が予後不良の独立した

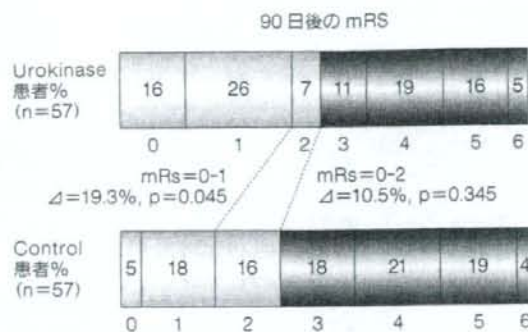


Fig. 4 MELT-Japan の成績

予測因子であることを示した。また、内頸動脈閉塞が認められた場合、局所線溶療法は禁忌とされているが、t-PA 静注療法を行うのかどうかは判断に迷う場合が多い。機能予後は悪いが、再開通率は極めて低いいためか、症候性脳出血の頻度も低い。今後、後述する機械的血栓除去術の適応も検討する必要がある。

2. Diffusion-perfusion mismatch (DPM) の応用

現在、MRI 画像上で DPM を呈する発症 3 時間以降の症例に対する t-PA の適応が注目されている。DEFUSE^{22,23)} では、発症 3～6 時間の DPM 症例では early reperfusion が多く、症候性頭蓋内出血の発現頻度はかなり低いこと、梗塞巣の拡大が小さいこと、臨床的改善が高いことが報告されている。

Schellinger らによる臨床試験 (対象: 1,210 例)²⁴⁾ では、CT-based で発症 3 時間以内に診断された群、MRI-based で発症 3 時間以内に診断された群、発症 3 時間を超過して DPM を呈した群の 3 群に分けて比較したところ、症候性頭蓋内出血の割合は発症 3 時間を経過した DPM 群においても 4.4% にすぎず、発症 3 時間以内の MRI-based 群では、その割合がさらに減少していた。mRS 0-1 の割合も発症 3 時間を経過した DPM 群では 40% であり、DPM を指標とした therapeutic time window の延長が大いに期待を持たれている。EPITHET²⁵⁾ では、発症 3～6 時間における DPM 症例を対象として検討された。梗塞巣拡大の低減に有意差はないが、reperfusion については有意に増大することが認められた。DPM については、各施設・MRI 機種により diffusion 画像、perfusion 画像の標準化がされていないことが指摘され、標準化が進みつつある。

発症 3 時間以内の超急性期における DPM の有効性については十分な検討がなされていない。筆者らは、CT-

perfusion 法を 14 症例に施行し、DPM の t-PA 静注療法適応症例選択における有用性を検討した。その結果、来院時 NIHSS score が 11 以下で MRA 上主幹動脈病変 (閉塞または狭窄) が無い例では DPM は認めなかった。T-PA 投与後の機能予後の改善はきわめて良好であった。一方、NIHSS score が 15 以上の例で主幹動脈病変が認められた症例は全例 DPM が認められた。これらの症例では t-PA により必ずしも再開通は得られず、予後不良の症例も認められた。この結果からは、発症 3 時間以内の症例では、入院時 NIHSS score、DWI 病変の大きさ、主幹動脈病変を参考に DPM の有無が推測されると考えられた。発症 3 時間以上の症例に比べると DPM の t-PA 適応症例選択における有用性は低いと考えられた²⁶⁾。

3. 第 2, 第 3 世代の血栓溶解薬

アルテプラゼは第 1 世代の t-PA であるが、半減期が長く、血栓親和性がより強い第 2, 第 3 世代の t-PA の応用が検討されている。DIAS-1²⁷⁾ では、発症 3～9 時間の脳梗塞急性期症例で MRI による DPM 例を対象として desmoteplase の効果が検討され、プラセボと比較し、高い再開通率、臨床症状の改善、低い症候性脳出血が認められた。その後の追試試験では、明らかな有効性が得られなかったが、さらに検討中である。

4. アルテプラゼ静注による therapeutic time window の延長の可能性

Hacke ら (ECASS Investigators) は、発症 3～4.5 時間の急性期脳梗塞症例 821 例を対象に、アルテプラゼ 0.9 mg/kg の効果をプラセボ群を対照として無作為化比較試験²⁸⁾ を行った。90 日後も mRS 0-1 の割合はアルテプラゼ群 52.4%、プラセボ群 45.2% であり有意 ($p=0.04$) にアルテプラゼ群で優っていた。頭蓋内出血の頻度はアルテプラゼ群 27.0%、プラセボ群 17.6% ($p<0.05$)、症候性頭蓋内出血はアルテプラゼ群 2.4%、プラセボ群 0.2% ($p<0.008$) と有意にアルテプラゼ群で増加した。しかし、死亡率はアルテプラゼ群 7.7%、プラセボ群 8.4% と有意差を認めなかった。この成績は、アルテプラゼ静注療法 (0.9 mg/kg) が 4.5 時間まで有効である可能性を示している。この試験における成績は NINDS 試験、その他の臨床試験と比較しても成績がよい。患者選択基準についてみると、脳梗塞の既往のある糖尿病患者、経口抗凝固薬服用患者、NIHSS>25 の患者が除外されている点が NINDS 試験および本邦の適応基準と異なっていた。プラセボ群の治

療成績も良く、NIHSS score (median) はアルテプラゼ群 9、プラセボ群 10 であり、他の試験とは異なり軽症患者に施行されたことにも留意する必要があると思われる。今後議論されるものと思われる。この試験結果から、therapeutic time window の延長が議論されるものと思われる。

5. 局所線溶療法

PROACT II³⁹⁾ では、発症 6 時間以内の脳血管造影で確認された中大脳動脈閉塞患者を対象に、動脈内に recombinant prourokinase (r-proUK) を投与しヘパリンを併用した群と、ヘパリンのみを使用した群で無作為化比較 open-label 試験が行われた。その結果、r-proUK の 6 時間以内の動脈内投与は症候性脳出血を増加 (r-proUK 群 10%、コントロール群 2%) させるが、90 日目の臨床結果が有意に改善 (90 日目の mRS 0-2 が r-proUK 群 40%、コントロール群 25%) することが示された。その後、本邦で発症 6 時間以内の塞栓性中大脳動脈閉塞患者を対象とした urokinase による局所線溶療法の有効性を確認する無作為化比較試験 (MELT Japan)⁴⁰⁾ が報告された (Fig. 4)。一次エンドポイント (90 日後の mRS 0-2) は有意差を認めなかったが、二次エンドポイントである 90 日後の mRS 0-1 では、局所線溶療法がコントロール群に比較し有意に多かった。しかし、問題点として適応となる症例が少ない点がある。今後、局所線溶療法が発症 6 時間以内のみならず、3 時間以内の症例に対してもアルテプラゼ静注療法に代わって施行されるかどうか注目される。また、hyperdense MCA sign が認められる症例を対象として、t-PA の動注と静注を比較した最近の検討⁴¹⁾ では、転帰良好 (mRS 0-1) 例の割合が動注群で高い結果が得られている。対象症例には M1 や ICA の閉塞例が含まれている可能性もあるが、主幹動脈閉塞例に対する臨床効果では動注が静注よりも優れることが示唆されている。

6. t-PA 静注療法と局所線溶療法の併用

アルテプラゼ静注療法 (0.6 mg/kg を 30 分で投与) を施行後、血管造影を施行し、再開通していなければマイクロカテーテルで 2 時間かけて総計 22 mg まで投与する方法により NINDS rt-PA 療法の成績よりも優れた成績が得られたため、現在、従来のアルテプラゼ静注療法と併用療法の無作為化比較試験が進行中である⁴²⁾。またアルテプラゼ静注療法を full dose で行ったあとでも局所線溶療法が安全に行えるとされている⁴³⁾。さらに、中大脳動脈閉塞患者で経頭蓋 color-Coded Duplex

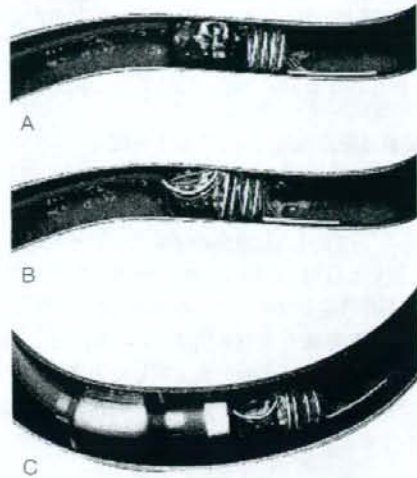


Fig. 5 機械的血栓除去装置 (文献 47 より引用)

Sonography を用いたモニターにより静脈内投与と動脈内投与の併用療法の有用性を示す報告がみられる⁴⁴⁾。

7. 機械的血栓除去術の導入

機械的血栓除去術は、血栓溶解薬を使用しないため、出血性合併症の頻度が低い利点を有する。Merci Retrieval System (Fig. 5) を用いた血栓除去術の安全性、有用性を示す報告⁴⁵⁾ がなされ、内頸動脈閉塞症例でも再開通率が高いことが示された⁴⁶⁾。IV-t-PA で再開通が得られなかった症例においても安全に施行できるとする報告⁴⁷⁾ もみられる。脳底動脈閉塞例に対する機械的血栓除去術の有用性も検討されている⁴⁸⁾。今後の臨床応用が期待される。

8. 脳保護薬との併用による therapeutic time window の延長

欧米では発症 6 時間以内の脳梗塞患者を対象にフリーラジカル捕捉薬 NXY-059 の臨床第 III 相試験 (SAINT-1)⁴⁹⁾ が行われ 3 カ月後の mRS がプラセボ群に比較しわずかながらであるが有意に有効であったこと、さらに t-PA 併用症例では NXY-059 投与群で有意にプラセボ群に比し出血性合併症が抑制されていたことで注目された。しかし、症例数を増やしたその後の試験 (SAINT-2) で NXY-059 の効果はまったく認められなかった⁵⁰⁾。本邦では、エダラボンが脳保護薬として承認されており広く使用されている。エダラボンが t-PA との併用により

therapeutic time window を延長させるかどうか, あるいは出血性合併症を低下させるかどうかが注目されている。

9. 頭蓋超音波併用による血栓溶解促進

2 MHz 頭蓋超音波ドップラーを含む超音波は, 機械的圧脈波を血栓に当て血栓表面に循環する t-PA をより暴露することにより血栓溶解を促進することが期待されている。既に CLOTBUST 試験⁵¹⁾ で t-PA 投与後 2 時間以内の完全再開通が増えることが示された。さらに t-PA による血栓溶解能力を高めるために超音波 contrast agents (microbubbles) なども併用した頭蓋超音波ドップラーの効果の有効性が示されている⁵²⁾。現在臨床試験が進行中である。

10. 大動脈解離症例の鑑別

胸部大動脈解離症例で, 脳虚血症状を呈し t-PA 投与により死亡した症例が報告され, その鑑別, 対策が注目されている⁵³⁾。胸痛または背部痛, 胸部 X 線での縦隔の拡大所見, 四肢の脈拍触知(左右差), 血圧低下, 血圧の左右差, 大動脈弁逆流性雑音, 左片麻痺などに注意し疑われれば胸部造影 CT, 頸部血管エコー検査を行うことが推奨される。

11. 法律的問題

t-PA 静注療法が広く社会で認知されるようになり, 患者が t-PA 治療を受ける権利も認識されるようになった。したがって, 法律的にも医療機関が患者の t-PA 治療に関する loss of chance を生じさせないようにする必要も議論されつつある⁵⁴⁾。出血性合併症の可能性もあり, カルテ記載を詳細に行うこと, インフォームドコンセントの取得, 迅速な患者移送が求められる。

おわりに

t-PA 静注療法を中心に現状と将来展望について解説した。脳梗塞急性期治療薬のうち最も効果が期待される治療法であるが, その問題点も明らかになった。今後, この治療法ができるだけ多くの脳梗塞患者に適切に使用され脳梗塞患者の予後改善に役立つことを期待したい。

文 献

- 鈴木一夫: 世界および我が国の脳卒中発症率, 死亡率の変遷と将来予測. 日本臨牀 64 (増刊号 7): 32-37, 2006
- 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. 協和企画, 2004 年 3 月発行
- 日本脳卒中学会医療向上社会保険委員会・rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針部会: rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針. 脳卒中学会ホームページ (<http://www.jsts.gr.jp>)
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, et al: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Stroke 38: 1655-1711, 2007
- 棚橋紀夫: rt-PA 静注療法ハンドブック. 中外医学社, 2006
- Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurrú C, et al: Protocol violations in community-based rtPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. Stroke 32: 12-16, 2001
- Bravata DM, Kim N, Concato J, Krumholz HM, Brass LM: Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. Arch Intern Med 162: 1994-2001, 2002
- Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. Stroke 34: 2847-2850, 2003
- アルテプラゼ注(虚血性脳血管障害急性期)使用成績調査の中間集計—第 4 回—. 2008 年 9 月 田辺三菱製薬株式会社・協和発酵株式会社
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 333: 1581-1587, 1995.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, et al: Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet 369: 275-282, 2007
- Hill MD, Buchan AM, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. CMAJ 172: 1307-1312, 2005
- Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, et al: Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study. JAMA 283: 1145-1150, 2000
- Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, et al: Alteplase at 0.6mg/kg for acute is-

- chemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* **37**: 1810-1815, 2006
- 15) Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, et al; CLOTBUST Investigators: Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* **38**: 948-954, 2007
 - 16) The NINDS t-PA Stroke Study Group: Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* **28**: 2109-2118, 1997
 - 17) Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, et al: Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* **105**: 1679-1685, 2002
 - 18) Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, et al: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* **363**: 768-774, 2004
 - 19) Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, et al: Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older: the tPA stroke survey experience. *Stroke* **31**: 370-375, 2000
 - 20) Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, Georgiadis D, Baumann A, et al: Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* **65**: 1795-1798, 2005
 - 21) Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, et al: Predictor of hemorrhagic transformation, after intravenous recombinant tissue plasminogen activator. Prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* **33**: 2047-2052, 2002
 - 22) Landberg MG, Albers GW, Wijman CA: Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis* **24**: 1-10, 2007
 - 23) Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG, et al: Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* **63**: 52-60, 2008
 - 24) Martí-Fàbregas J, Bravo Y, Cocho D, Martí-Vilalta JL, Díaz-Manera J, et al: Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials. *Cerebrovasc Dis* **23**: 85-90, 2007
 - 25) Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, Demchuk AM, Siddiqui M, et al: Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study. *Neurology* **71**: 1304-1312, 2008
 - 26) Hill MD, Barber PA, Takahashi J, Demchuk AM, Feasby TE, et al: Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ* **162**: 1281-1284, 2000
 - 27) Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, et al: Hemi-oro-lingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* **60**: 1525-1527, 2003
 - 28) Rafii MS, Koenig M, Ziai WC: Oro-lingual angioedema associated with ACE inhibitor use after rtPA treatment of acute stroke. *Neurology* **65**: 1901, 2005
 - 29) Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Tóñez C, Marsch S, Steck AJ, et al: Life-threatening oro-lingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol* **252** (10): 1167-1170, 2005
 - 30) 岡田陽子, 芝崎謙作, 坂井健一郎, 小林和人, 井口保之, 他: rt-PA 静注療法後に口舌血管性浮腫を呈した ACE 阻害薬服用中の心原性脳塞栓症の 1 例. *臨床神経* **48**: 278-280, 2008
 - 31) Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Terasawa Y, Inoue T, et al: Large ischemic lesions on diffusion-weighted imaging done before intravenous tissue plasminogen activator thrombolysis predicts a poor outcome in patients with acute stroke. *Stroke* **39**: 2388-2391, 2008
 - 32) Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, et al: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* **60**: 508-517, 2006
 - 33) Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, et al: Relationships between infarct growth, clinical outcome, and early recanalization in diffusion and perfusion imaging for understanding stroke evolution (DEFUSE). *Stroke* **39**: 2257-2263, 2008
 - 34) Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, et al: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows. An analysis of 1210 patients. *Stroke* **38**: 2640-2645, 2007
 - 35) Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, et al: Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomized trial. *Lancet Neurol* **7** (4): 299-309, 2008
 - 36) 出口一郎, 武田英孝, 古屋大典, 服部公彦, 名古屋春満, 他: 脳梗塞急性期症例の t-PA 静注療法適応選択における CT perfusion の有用性について. *脳卒中*, 2009 (印刷中)

- 37) Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, et al; DIAS Study Group: The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS). A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* **36**: 66-73, 2005
- 38) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, et al; ECASS Investigators: Thrombolysis with Alteplase 3- to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **359**: 1317-1329, 2008
- 39) Furlan A, Higashida R, Ringelstein EB: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: A randomized controlled trial. *JAMA* **282**: 2003-2011, 1999
- 40) Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, et al; MELT Japan Study Group: Randomized Trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke. The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan. *Stroke* **38**: 2633-2639, 2007
- 41) Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedelchev K, et al: Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* **39**: 379-383, 2008
- 42) The IMS II Trial Investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II study. *Stroke* **38**: 2127-2135, 2007
- 43) Shaltoni HM, Albright KC, Gonzales NR, Weir RU, Khaja AM, et al: Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? *Stroke* **38**: 80-84, 2007
- 44) Sekoranja L, Loulidi J, Yilmaz H, Lovblad K, Temperli P, et al: Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke. A transcranial color-coded duplex sonography-guided pilot study. *Stroke* **37**: 1805-1809, 2006
- 45) Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, et al: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. Results of the MERCI trial. *Stroke* **36**: 1432-1440, 2005
- 46) Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS; MERCI and Multi MERCI Writing Committee: Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion. *Stroke* **38**: 1274-1280, 2007
- 47) Smith WS for the Multi MERCI Investigators: Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the Multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol* **27**: 1177-1182, 2006
- 48) Bergui M, Stura G, Daniele D, Cerrato P, Bernardino M, et al: Mechanical thrombolysis in ischemic stroke attributable to basilar artery occlusion as first-line treatment. *Stroke* **37**: 145-150, 2006
- 49) Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, et al; Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT I) Trial Investigators: NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **354**: 588-600, 2006
- 50) Diener HC, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, et al; SAINT I and II Investigators: NXY-059 for the treatment of acute stroke. Pooled analysis of the SAINT I and II trials. *Stroke* **39**: 1751-1758, 2008
- 51) Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, et al; CLOTBUST Investigators: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **35**: 2170-2178, 2004
- 52) Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, et al: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* **37**: 425-429, 2006
- 53) 榎橋紀夫: 虚血性脳卒中症状を呈した大動脈解離症例の報告について. *脳卒中* **30**: 450-451, 2008
- 54) Weintraub MI: Thrombolysis (tissue plasminogen activator) in stroke. A medicolegal quagmire. *Stroke* **37**: 1917-1922, 2006

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

神経救急・集中治療ハンドブック

Critical Care Neurology

監修 篠原幸人
編集 永山正雄・濱田潤一

●A5 頁496 2006年
定価5,775円(本体5,500円+税5%)
[ISBN978-4-260-00132-8]

多くの研修医・臨床医が苦手とする神経救急症候・疾患診療のエッセンスを、それぞれ第一線の専門家が教える。頭痛や意識障害など頻度・重要度の高い症候の定義/診察ポイント/診断の進め方/対応とコンサルト、また脳卒中をはじめとした主要な神経救急疾患の定義/症候と所見/鑑別/治療/合併症と管理まで、プラクティカルに解説。

<総説>

虚血性脳卒中における抗血小板療法の現状と将来

棚橋 紀夫¹⁾Key words: アスピリン, クロピドグレル, シロスタゾール, 脳梗塞, 抗血小板療法
(脳卒中 30:834-840, 2008)

はじめに

虚血性脳血管障害に対する抗血小板療法は、脳梗塞急性期の治療薬として、あるいは脳梗塞または一過性脳虚血発作後の再発予防を目的に使用される。虚血性脳血管障害に対する抗血小板療法の現状と将来展望を述べる。

脳梗塞急性期での抗血小板薬

脳梗塞急性期には血小板活性化を抑制するため抗血小板薬が使用されるが、急性心筋梗塞に対する抗血小板薬の有効性に比較するとその有効性は確実なものではない。2002年1月にAntithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)¹⁾は、閉塞性血管障害のハイリスク患者20万例を対象とした266件の無作為比較試験を国際共同研究で収集し、抗血小板療法による血管イベント(死亡、心筋梗塞、脳梗塞)の低減効果をメタアナリシスで解析した結果を報告している。その結果、抗血小板薬は急性期脳卒中例では、オッズ減少率は11%であった。脳梗塞急性期に対して使用される抗血小板薬は、欧米ではアスピリンのみであるが本邦では選択的トロンボキサンA₂合成阻害薬(オザグレルナトリウム)がある。

2007年の米国脳卒中協会からのガイドライン²⁾では、アスピリン(初期投与量は325mg)は、脳梗塞発症24~48時間以内に投与すべきであるとしているが、tPAなどの急性期治療薬の代用薬ではないとしている。アスピリンの急性期での使用は血栓溶解薬や抗凝

固薬に比較すると重大な出血性合併症はより少ない。しかし、血栓溶解療法に補助的治療としてアスピリンを使用すると出血性合併症の増加する可能性がある。したがって、血栓溶解療法施行24時間以内のアスピリンの使用は禁忌である。本邦の「脳卒中治療ガイドライン2004」³⁾では、発症早期(24~48時間以内)の症例に対して、アスピリン160~300mg/日の経口投与が推奨されている(グレードA)。また、オザグレルナトリウム160mg/日の点滴投与は、急性期(発症5日以内)の脳血栓症(心原性脳塞栓症を除く脳梗塞)患者の治療法として推奨される(グレードB)。

1) 選択的トロンボキサンA₂合成阻害薬(オザグレルナトリウム)

発症5日以内の脳血栓症にオザグレルナトリウム160mg/日を点滴静注した我が国の臨床試験では、14日後と28日後に運動麻痺を中心とした機能予後に有意な改善が認められた⁴⁾。オザグレルナトリウムは抗血小板作用以外に血流増加作用もある。特に虚血周辺部での脳血流増加が期待される。本剤は、脳血栓症急性期(発症5日以内)に80mgを1日2回、14日使用している。血栓溶解療法、抗凝療法に比較して出血性合併症の頻度は極めて少ない。アテローム血栓性脳梗塞を対象としたオザグレルとアルガトロバンの比較試験でもその臨床効果に有意差を認めなかった⁵⁾。特にラクナ梗塞により有効とされている。

2) アスピリン

急性期脳梗塞に対するアスピリンの有効性については、2つの大規模試験の結果が参考となった。48時間以内の急性期虚血性脳血管障害に対するアスピリン300mg/日の効果を検討したInternational Stroke Trial (IST)⁶⁾の結果では、アスピリンは脳梗塞の発症後14日以内の再発を有意に予防して、出血性脳卒中を増

¹⁾埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科
(2008年9月12日受付, 2008年9月15日受理)

表1 米国内臓病協会 (AHA) による非心原性脳梗塞またはTIAに対する抗血栓療法 (経口抗凝固薬および抗血小板薬) に関する推奨 update

クラスIの推奨事項

1. 非心原性脳梗塞またはTIAの患者において、脳卒中の再発およびその他の心血管イベントの発生リスクを低下させるためには、経口抗凝固薬よりも抗血小板薬が推奨される (クラスI-エビデンスレベルA)
2. アスピリン (50~325mg/日) 単独療法、アスピリン+徐放性ジピリダモール併用およびクロピドグレル単独療法投与はいずれも、初期治療としての選択が可能である (クラスI-エビデンスレベルA)*
3. アスピリン+徐放性ジピリダモール併用は、アスピリン単独よりも推奨される (クラスI-エビデンスレベルB)

クラスIIの推奨事項

1. 直接比較試験に基づくと、クロピドグレルはアスピリン単独よりも優れている可能性がある (クラスIIb-エビデンスレベルB)
2. アスピリンアレルギーがある患者にはクロピドグレルが適切である (クラスIIa-エビデンスレベルB)

クラスIIIの推奨事項

クロピドグレルにアスピリンを併用すると出血のリスクが高まる。脳梗塞またはTIAの患者に対しては、アスピリンとクロピドグレルの併用療法は、患者が本療法に対する特別な適応 (冠動脈ステントまたは急性冠症候群) を有していない限りは、ルーチンには推奨できない。

加せなかった。しかし、6カ月後の死亡または機能予後は、非投与群と有意差を認めなかった。アスピリンは脳以外の部位の出血性合併症が問題となるがヘパリンを併用しなかった群では有意な増加ではなかった。発症48時間以内の虚血性脳卒中患者20,000例を対象にアスピリン160mg/日を4週間投与した効果を検討したChinese Acute Stroke Trial (CAST)²⁾の結果では、4週間後の死亡もしくは非致死性脳卒中の頻度がアスピリン群で5.3%、プラセボ群では5.9%で有意差を認め、12%の相対危険度の減少を示した。退院時における死亡もしくは要介護の状態がアスピリン群で30.6%、プラセボ群では31.7%であり、アスピリンが優る傾向にあった。一方、出血性合併症 (脳出血および輸血を必要とするような頭蓋以外の出血) は、アスピリン群で増加したが、プラセボ群との有意差は認めなかった。IST及びCASTのメタアナリシスの結果³⁾では虚血性脳卒中の再発、死亡、非致死性脳卒中を有意に抑制するが、出血性合併症を増加させるが有意ではないとする結果であった。さらに、アスピリンの有効性が、年齢、性、意識レベル、心房細動、CT所見、血圧、脳卒中分類、ヘパリンの併用などに関わらず認められた。しかし、アスピリンの効果はnumber needed to treat (NNT) が6カ月で100であった³⁾。

3) GPIIb/IIIaモノクローナル抗体 (Abciximab)

血小板膜糖蛋白のGPIIb/IIIaに対するモノクローナル抗体 (Abciximab) の発症6時間以内の脳梗塞患者400例を対象とした無作為化比較試験 (第二相試験) では、Abciximab群で有意な機能予後の改善が得られた¹⁰⁾。しかし、第三相試験では出血性合併症の増加の

ため試験が中断された¹¹⁾。

4) その他の抗血小板薬

チエノピリジン系の抗血小板薬であるクロピドグレルの脳梗塞急性期への効果を検討したFASER試験¹²⁾では、クロピドグレルの有効性は証明されなかった。またシロスタゾールについても脳梗塞急性期症例に対する効果が期待されているが、有効性を証明するエビデンスが現在までのところ得られていない。

虚血性脳卒中の再発予防を目的とした抗血小板療法

“脳卒中治療ガイドライン2004”³⁾においては、非心原性脳梗塞の再発予防にアスピリン、チクロピジン、シロスタゾールが推奨されている。本邦でも、2006年5月よりチクロピジンと同じチエノピリジン系のクロピドグレルが認可され、チクロピジンに代えて使用されるようになった。2006年に米国内臓病協会 (AHA) から出された虚血性脳卒中の治療指針¹³⁾では、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞に対して、アスピリン、アスピリンと徐放性ジピリダモールの併用、クロピドグレルが初回治療の選択肢であることが示されている。表1に米国内臓病協会 (AHA) による非心原性脳梗塞またはTIAに対する抗血栓療法 (経口抗凝固薬および抗血小板薬) に関する推奨 update¹⁴⁾を示す。表2に非心原性TIAに対するNational Stroke Associationのガイドライン¹⁵⁾を示す。アスピリンと徐放性ジピリダモールの併用、クロピドグレルが推奨されている。以下に、それぞれの抗血小板薬の特徴とエビデンスを示す。

1) アスピリン

表2 非心原性TIAに対するNational Stroke Associationのガイドライン

持続する非心原性塞栓を有する患者に対しては、脳卒中や他の血管イベントの二次予防として即刻毎日長期間継続する抗血小板療法を処方すべきである	Category 1
使用可能であれば、アスピリン(50mg)と徐放性ジピリダモール(200mg 1日2回)の併用は、TIA患者の脳卒中リスクを低減できる妥当な第一選択療法である	Category 1
さらなる血管イベントを予防するうえで、クロピドグレルはアスピリンよりもわずかではあるものの有効性が高いと考えられる	Category 1
脳の虚血イベントリスクの高い患者にとって、徐放性ジピリダモールとアスピリンの併用療法は、非致死性脳卒中を予防するために合理的な治療選択肢である	Category 3
アスピリンを服用中にアテローム血栓性TIAを発症した患者に対してはクロピドグレル(75mg/日)またはアスピリン(25mg)と徐放性ジピリダモール(200mg)1日2回が一般的に推奨される	Category 3
チエノピリジン誘導体による治療を開始するTIA患者では、副作用が少なくモニターの必要性も低いので、チクロピジンよりもクロピドグレルを使用すべきである	Category 4
非心原性塞栓によるTIAの患者に対して、クロピドグレルは第一選択薬として、または患者がアスピリン単独あるいはアスピリンとジピリダモールの併用に対して忍容性がないときに処方できる	Category 4

アスピリンは、血小板の cyclooxygenase-1 を不可逆的に阻害する。安価であり非心原性脳梗塞の再発予防に最も多く使用される。アスピリン 81mg (素錠) またはバイアスピリン 100mg (腸溶錠) が投与される。ATT¹⁶は、抗血小板薬は有意な非致死性脳卒中の低減効果をしめし、オッズ減少率は 25% であった。脳梗塞、一過性脳虚血発作 (TIA) を対象とした場合も、25% のオッズ減少率であった。さらに、アスピリンの用量別効果についても 75mg~150mg が血管イベントの低減率が最も高く、75mg 未満の低減効果は有意ではないという結果が示された。高用量のアスピリンでは胃腸出血のリスク上昇が認められる。アスピリンと他の抗血小板薬を直接比較した無作為化比較試験のメタアナリシスの結果では、アスピリンを上回る血管イベント低減効果を示した抗血小板薬は認められなかった。

2) ジピリダモール

Phosphodiesterase (PDE) 阻害薬で、血小板中のサイクリック AMP の分解を阻害する。

European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2)¹⁶は欧州で行われた大規模な無作為化比較試験であるが、ジピリダモール徐放錠 400mg/日の脳梗塞再発予防効果が証明され、ジピリダモールとアスピリン 50mg/日の相加的な併用効果も示された。動脈原性の脳虚血患者を対象にアスピリン単独とアスピリンとジピリダモールの併用する群での血管イベントの抑制効果の無作為化対照試験 (ESPRIT)¹⁷の結果では、併用群で有意にリスク低下が認められた。徐放性ジピリダモール使用群では頭痛が有意に増加する。本邦では、ジピリダモールは現在保険適応外であるが、アスピリンと徐放性ジピリダモールの合剤 (aggrenox) の有効性を確認

する臨床試験が進行中である。

3) チエノピリジン(チクロピリジン, クロピドグレル)

ADP 受容体 (P2Y₁₂) の阻害薬であり、ATT¹⁶の報告では、チクロピジンの血管イベント低減効果はアスピリンを 12% 上回っていた。また、チクロピジンの誘導体である clopidogrel も 10% 上回っていたが統計上の有意な差は見られなかった。CAPRIE study¹⁸では虚血性血管障害のハイリスク患者における clopidogrel 75mg/日とアスピリン 325mg/日の有用性の無作為化比較試験がおこなわれた。その結果、clopidogrel はアスピリンを 8.7% 有意に上回る血管イベント防止効果があり、安全性も中等量のアスピリンと同等であった。特に、糖尿病、高脂血症、他の臓器の血管イベントの既往を有する例では、クロピドグレルがアスピリンよりもより有効であった。

本邦でも、チクロピジン 200mg/日とクロピドグレル 75mg の比較試験が行われ、クロピドグレルはチクロピジンと同等の血管イベント抑制効果があり、副作用 (肝障害、好中球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病) が少ないとする結果が得られた¹⁹。MATCH²⁰では、脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作の既往がありさらに少なくとも 1 つ以上の血管障害の危険因子を有する高リスク患者ですでにクロピドグレル 75mg/日を服用している患者を対象に、アスピリン 75mg/日を加えた群とクロピドグレル単独群で心血管イベントの発生率を比較した。両群間で有意差はなく、アスピリン群で重篤な出血性合併症が増加したとする報告がなされた。CHARISMA²¹でもアスピリンとクロピドグレルの併用により、重篤な消化管出血が増加することが示された。したがって、アスピリンとクロピドグレルの併

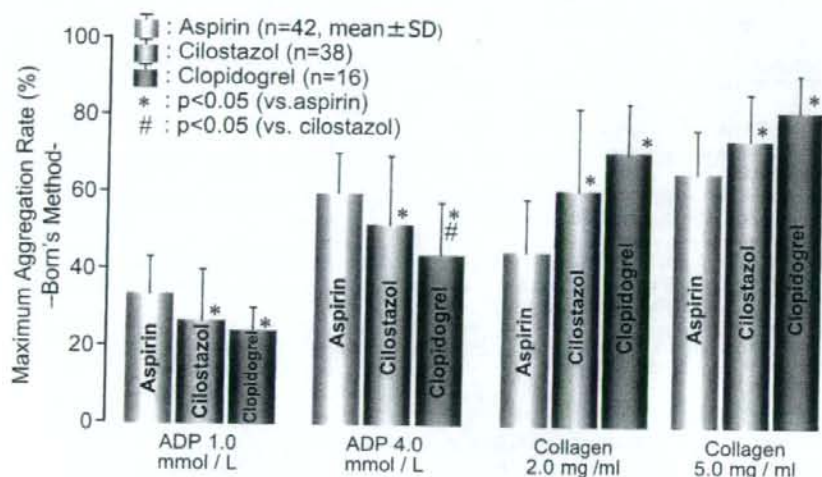


図1 非心原性脳梗塞患者における各種抗血小板薬服用後の血小板凝集能 (Born法)

用はリスクとベネフィットと考慮し、対象症例、投与期間を決定すべきである。クロピドグレルは一般には75 mg/日を投与するが、50kg未満の低体重者、75歳以上の高齢者では50mg/日を投与する。

4) シロスタゾール

ジピリダモールと同様に Phosphodiesterase (PDE) 阻害薬で、血小板中のサイクリック AMP の分解を阻害する。本邦での非心原性脳梗塞の慢性患者 1,095 名を対象としたシロスタゾール 200mg/日の再発予防効果を検討する多施設共同研究 (Clostazol Stroke Prevention Study: CSPTS)²²では、脳梗塞の年間再発率は、シロスタゾール群では 3.7%、プラセボ群では 5.78% であり、シロスタゾール群で 41.7% の相対リスクの低下を示した。臨床病型別にみるとラクナ梗塞では有意な再発効果が認められた。中国で行われた発症後 1~6 カ月の虚血性脳卒中患者 720 例を対象としたアスピリンとシロスタゾールと無作為化二重盲検試験²³では、観察期間は 12~18 カ月であったが、脳卒中の再発率には差を認めなかった。しかし、脳出血がアスピリン群に比較しシロスタゾール群で有意に少ないとする結果であった。また、症候性脳出血例では、血腫が認められた部位に脳微小出血が出血前に確認されていたとしている。現在、本邦でもシロスタゾールとアスピリンの比較試験 CSPTS-2 が進行中である。シロスタゾールは、抗血小板作用は比較的弱く、血流増加作用、内皮細胞機能維持作用も血管イベント抑制効果に関与して

いる。また、シロスタゾールが症候性頭蓋内狭窄血管の進展を抑制するとする報告²⁴もあり、注目を集めている。シロスタゾールは、単独で使用した場合には出血時間の延長はなく、出血性合併症が少ないのが特徴である²⁵。しかし、頭痛、頻脈がみられることがあり注意を要する。

血小板凝集能

図 1, 2 に、虚血性脳卒中患者を対象とした、各種抗血小板薬の血小板凝集能検査の結果を示す。図 1 は Born 法による結果で、図 2 は全血血小板凝集能測定 (WBA-neo) の結果を示す。クロピドグレルは、ADP 凝集、アスピリンは collagen 凝集を抑制することが示された。

抗血小板薬の選択

表 3 に、脳梗塞・TIA 再発予防のための抗血小板薬の選択基準を示した。アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールの単独使用、さらにはこれらの薬剤の併用投与の選択枝がある。対象患者の再発リスクが高いかどうかを推定することが重要である。リスクの高低の判定に役立つポイントとして、まず合併する危険因子がある。糖尿病、高コレステロール血症、閉塞性動脈硬化症、虚血性心疾患などの危険因子がある場合は、リスクが高いと判断してよいと思われる。また、再発を繰り返している症例、脳梗塞病変が多発してい

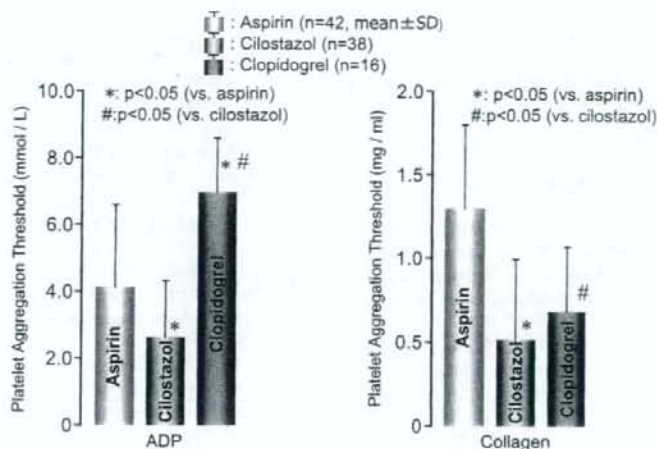


図2 非心原性脳梗塞患者における各種抗血小板薬服用後の血小板凝集能（全血血小板凝集能；WBA-neo法）

表3 脳梗塞・TIA再発予防のための抗血小板薬の選択基準

低リスク	アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール
高リスク	クロピドグレル、アスピリン+シロスタゾール
経皮的冠動脈形成術後	アスピリン+クロピドグレル
頸動脈ステント留置術後	アスピリン+クロピドグレル
— Riskの判定—	
・危険因子（糖尿病、高コレステロール血症、閉塞性動脈硬化症虚血性心疾患など）	
・脳主幹動脈閉塞・狭窄の有無（MRA、頸部超音波検査）	
・多発性脳梗塞の有無（CT、MRI）	
・出血リスク（Microbleeds）、陳旧性脳出血の有無	

る場合も高リスクと判断される。さらに、MRA、頸動脈超音波検査などにより脳主幹動脈閉塞・狭窄病変が認められれば高リスク群と判定される。高リスク群と判定されれば、クロピドグレル、アスピリン+クロピドグレルが推奨されよう。クロピドグレルとアスピリン+クロピドグレルの有効性の優劣については、比較試験が行われていないため明らかでない。PROFESS試験²⁰では、クロピドグレルとアスピリン+クロピドグレルの比較試験が行われ、血管イベント抑制効果は同じであったが、出血性合併症がアスピリン+クロピドグレル群で有意に増加したとする結果であった。冠動脈ステント、頸動脈ステントが行われた場合にはアスピリン+クロピドグレルがステントの種類も考慮し一定期間推奨される。リスクの低い患者では、アスピ

リン、クロピドグレル、シロスタゾールのいずれを使用してもよいが、特に脳微小出血（microbleeds）が多く認められたり、陳旧性脳出血がある場合には、出血性合併症の少ないシロスタゾールが推奨される。

現在開発中・臨床試験が進行している抗血小板薬

P₂Y₁₂ ADP受容体拮抗薬の prasugrel, cangrelor, AZD 6140, トロンボキサン受容体拮抗薬（S18886-terutroban）、トロンビン受容体（PAR-1）拮抗薬（SCH 530348）などがある。このうち、prasugrelは経皮的冠動脈形成術をおこなった急性冠症候群に対して、ステント血栓症を含む虚血性イベントをクロピドグレルに比較して有意に減少させたが、致死性出血を含めた大出血を有意に増加させた²¹。

おわりに

抗血小板療法は、虚血性脳血管障害における治療薬として重要な位置を占めており、今後さらに有用な薬剤の開発が望まれる。

参考文献

- 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. *BMJ* 324: 71-86, 2002
- 2) Adams HP, del Zoppo G, Albers MJ, et al: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 38: 1655-1711, 2007
- 3) 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. 協和企画, 2004
- 4) 大友英一, 斎沢尚之, 小暮久也ら: 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性—プラセボを対照とした多施設二重盲検試験. *臨床医薬* 7: 353-388, 1991
- 5) 橋内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人ら: 脳血栓症急性期における argatroban の効果. —sodium ozagrel との比較臨床試験—. *神経治療学* 18 (3): 273-282, 2001
- 6) International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1569-1581, 1997
- 7) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1641-1649, 1997
- 8) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al: Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke. A for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 31: 1240-1249, 2000
- 9) Gorelick PB: Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. An invited review. *Stroke* 33: 862-875, 2002
- 10) Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators: Emergency administration of Abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke. Result of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 36: 880-890, 2005
- 11) Adams Jr HP, Efron MB, Davalos A, et al: Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III Trial Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 39: 87-99, 2008
- 12) Kennedy J, et al for the Faster Investigators: Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 961-969
- 13) Sacco RL, Adams R, Albers G, et al: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 37: 577-617, 2006
- 14) Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al: Update of the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 39: 1647-1652, 2008
- 15) Johnson SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, et al: National stroke association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 60: 301-313, 2006
- 16) 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
- 17) ESPRIT Study Group: Aspirin dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 367: 1665-1673, 2006
- 18) CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329-1339, 1996
- 19) Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudear T, et al: A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 25: 40-49, 2008
- 20) Diener H-C, 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): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 331-337, 2004
- 21) Bhatt DL, FOX KA, Hacke W, et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354: 1706-1714, 2006

- 22) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al: Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke and Cerebrovasc Dis* 9: 147-157, 2000
- 23) Huang Y, Cheng Y, Li Y, et al: Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 7 (6): 494-499, 2008
- 24) Kwon SU, Cho Y-J, Koo J-S, et al: Cilostazol Prevents the Progression of the Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis The Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Cilostazol. *Stroke* 36: 782-786, 2005
- 25) Wilhite DB, Comerota AJ, Schmieder FA, et al: Managing PAD with multiple platelet inhibitors: the effect of combination therapy on bleeding time. *J Vasc Surg* 38: 710-713, 2003
- 26) Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al for the PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 359: 1238-1251, 2008
- 27) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al for the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357: 2001-2015, 2007

Abstract

Antiplatelet agents for ischemic stroke: current status and future directions

Norio Tanahashi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University

Antiplatelet agents are used in patients with ischemic stroke not only in the acute stage, but also in the chronic stage. Aspirin at 160-300mg/day is recommended within 24-48 h after onset, but is not a substitute for tissue plasminogen activator. Ozagrel sodium, a thromboxane A₂ synthase inhibitor, is used in Japan within 5 days after onset of cerebral thrombosis, which also increases cerebral blood flow in the penumbral area. No other antiplatelet agents have been verified to be effective in the acute phase of cerebral ischemia. In the chronic phase of non-cardioembolic stroke, aspirin, clopidogrel or aspirin with extended-release dipyridamole represent the initial options used around the world. However, cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, has been approved for secondary prevention of ischemic stroke in Japan. Cilostazol is known to not prolong bleeding time. Combination therapies such as aspirin plus clopidogrel, aspirin plus dipyridamole or aspirin plus cilostazol are used for high-risk patients, where risk is determined by factors such as diabetes mellitus, dyslipidemia, and major vessel occlusion or stenosis as diagnosed on magnetic resonance angiography or carotid echosonography. However, care is required regarding hemorrhagic complications. New antiplatelet agents such as P₂Y₁₂ ADP receptor antagonists (prasugrel, cangrelor, AZD 6140), thromboxane receptor antagonists (S18886-terutroban) and thrombin receptor antagonists (SCH530348) are under investigation.

(*Jpn J Stroke* 30: 834-840, 2008)

Key words: Aspirin, clopidogrel, cilostazol, cerebral infarction, antiplatelet therapy