

トピックス

表 1. 脳梗塞の原因となる血液凝固異常症（文献 3 より引用）

1. 抗リン脂質抗体症候群
2. 凝固阻止因子欠乏症：アンチトロンビンⅢ，プロテインC，プロテインS欠乏症
3. DIC, Trousseau症候群
4. ホモシスチン尿症，ホモシステイン血症
5. リポ蛋白 (a) 血症
6. 赤血球の異常：赤血球增多症，真性多血症
7. 骨髄増殖性疾患，白血病
8. 血小板の異常：血小板增多症，血栓性血小板減少性紫斑病，ヘパリン起因性血小板減少症
9. 過粘稠症候群：異常蛋白血症，マクログロブリン，クリオグロブリン，骨髄腫
10. 経口避妊薬（エストロゲン・プロゲステロン製剤）

表 2. 血液凝固異常症（血栓性素因）による脳梗塞の特徴（文献 3 より引用）

1. 既往歴に流産，経口避妊薬の内服，静脈血栓症，動脈血栓症を有する。
2. 家族歴に静脈血栓症，動脈血栓症，血族結婚がある。
3. 合併症として膠原病（自己免疫疾患），悪性腫瘍，血液疾患，腎不全，ビタミン欠乏症（ビタミン B6・B12，葉酸），心疾患がある。
4. 妊娠，出産，外傷，手術，透析，感染を契機に発症した。

症（thrombotic microangiopathy：TMA）の 1 疾患であり，脳動脈の多発性微小血栓症により脳症を呈する死亡率の高い重篤な疾患で，チクロピジンの副作用としても生じることが問題となった²⁾。TTPは高分子量の von Willebrand 因子（vWF）の多量体の切断酵素（disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13：ADAMTS13）に対する抗体が産生され，vWF の高分子多量体が異常に増加して動脈内のずり応力により血小板凝集を誘発し，小動脈を閉塞するとともに，血栓形成による血小板消費の結果，血小板が減少する特異な病態である²⁾。治療は血漿交換が第一選択である。

ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia：HIT）は，ヘパリンに対する自己抗体が血小板を活性化して生じる病態で

表 3. 血液凝固異常症（血栓性素因）のスクリーニング検査（文献 3 より引用）

1. 凝固活性化マーカー：βトロンボグロブリン，血小板第 4 因子，トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体，Dダイマー，プロトロンビン・フラグメント 1+2
2. 抗リン脂質抗体：カルジオリピン抗体（IgG，IgM），β2GPI抗体，ループスアンチコアグラント，血清梅毒反応（生物学的凝陽性），活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）
3. 凝固阻止因子：アンチトロンビンⅢ・プロテインC・プロテインS活性値，（遊離）プロテインS抗原量
4. その他：リポ蛋白 (a)，ホモシステイン
5. 一般検査：CRP，赤沈，血算，ヘマトクリット，フィブリノーゲン
6. 免疫学的検査：抗核抗体，抗DNA抗体

あり，播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）と誤診して治療方針を誤ると重大な事態を招く恐れがある^{3,4)}。ヘパリン療法中に脳梗塞を発症し，血小板減少を伴っている場合（HIT II型）には，必ずHITの可能性を念頭に置いて鑑別診断を行う必要がある^{3,4)}。HITはヘパリンと血小板第 4 因子（PF4）の複合体に対する自己抗体が産生されることにより生じる³⁾。HIT抗体の検出にはヘパリン惹起血小板凝集法とELISA法によるヘパリン・PF4複合体抗体の測定が推奨される^{3,4)}。治療は直ちにヘパリンを中止，抗トロンビン薬（アルガトロバン）を投与する^{3,4)}。

2) 血液凝固異常症

高フィブリノーゲン血症は脳梗塞の独立した危険因子であることが以前より知られている^{3,5)}。フィブリノーゲンはフィブリンの前駆体であり，血小板同士を架橋する蛋白でもあるので，フィブリノーゲンの増加は凝固と血小板の両方の活性化を引き起こしやすくする^{3,5)}。また，血漿フィブリノーゲンの増加は血液粘度を上昇させることも血栓形成を助長する要因となる^{3,5)}。一方，フィブリノーゲンは急性反応性蛋白でもあるので，脳組織損傷や感染症でも増加し，脳梗塞の結果として増加する側面もあり，脳梗塞に併発する感染症によっても増加する^{3,5)}。さらに，フィ

トピックス

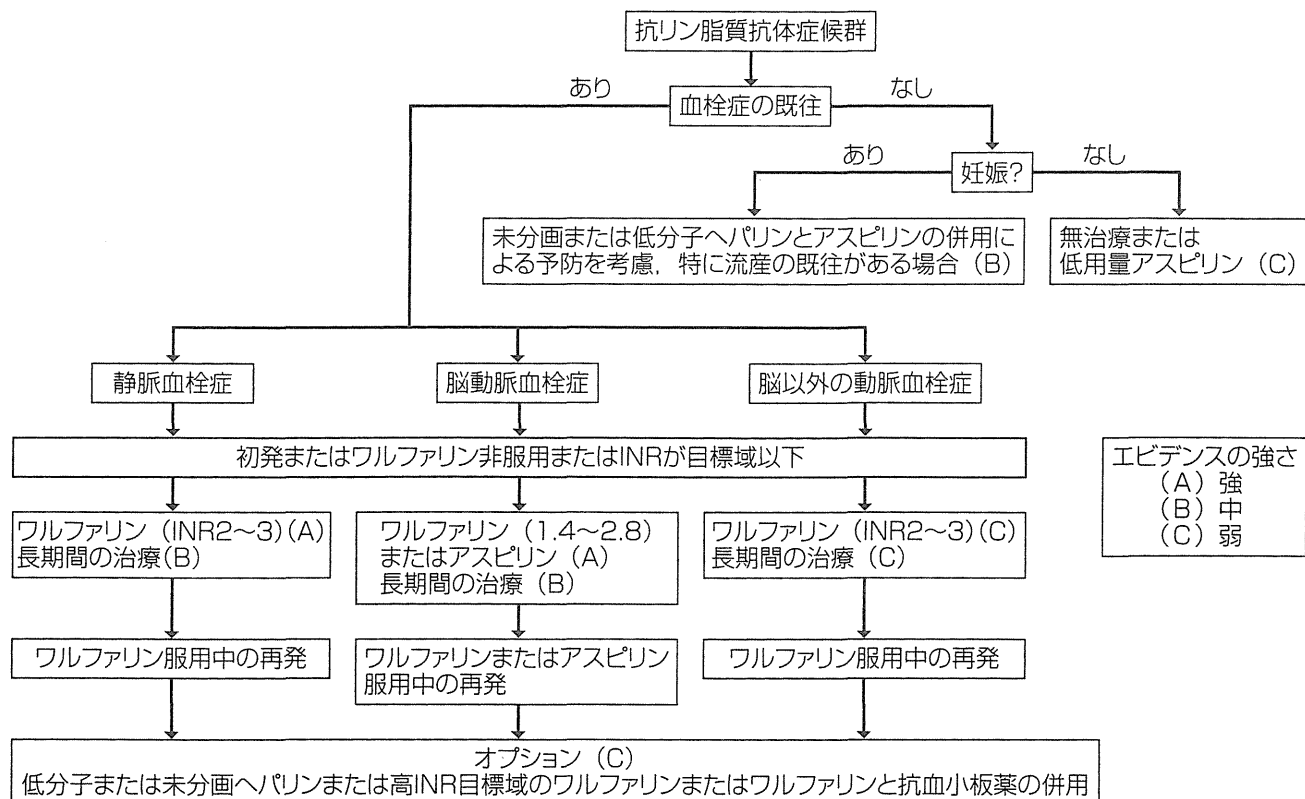


図. 抗リン脂質抗体症候群における抗血栓療法の適応指針 (文献7より引用・改変)

ブリノーゲンはCRPと並んで慢性炎症のマーカーでもあり、フィブリノーゲンの持続高値は脳梗塞のリスクマーカーともなりうる^{3,5)}。

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome: APS) は、脳梗塞の原因となる後天性血液凝固異常症としては最も頻度が高い疾患であり、抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody: APA) は急性虚血性脳卒中中の10%前後に何らかのAPAが陽性を示す (表1)^{3,5,6)}。APSに伴う脳梗塞は若年と女性に多く、脳卒中症状以外に片頭痛、てんかん、認知症などの他の神経症状を伴いやすく、心疾患の合併が多く、椎骨脳底動脈系の脳梗塞が比較的多いのが特徴である^{3,6)}。APSの亜型として脳梗塞に網状皮斑を伴うSneddon症候群がある。APSの診断にはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2GPI抗体のいずれかが12週間の間隔で陽性が再現されることが必要とされている (表3)^{3,6)}。一方、

スクリーニング検査でこれらの抗体が陰性であっても、APSの可能性が否定できない場合には、抗プロトロンビン抗体や抗フォスファチジルセリン抗体などの特殊なAPAも測定すべきである。APSを伴った脳梗塞の再発予防にワルファリンがアスピリンより有効か否かはエビデンスが十分ではない^{3,6)}。図にMcMaster大学が提唱している抗血栓療法の治療指針を示す⁷⁾。

Trousseau症候群は、潜在性の悪性腫瘍の遠隔効果 (remote effect) により神経症状を生じる傍悪性腫瘍神経症候群 (paraneoplastic neurologic syndrome) の一つであり、悪性腫瘍に伴う慢性DIC (前DICまたはDIC準備状態) により脳卒中症状を生じる病態である^{1,3,8)}。脳は凝固外因系の引き金となるトロンボプラスチンが豊富で、トロンビンの拮抗因子であるトロンボモジュリンが乏しいためDICの標的臓器となりやすい (表1)。脳梗塞の成因の多くはDICに併発した非細菌

性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis : NBTE) による心原性脳塞栓症と考えられ、その他の原因として血管内凝固による微小血栓・塞栓、細菌性塞栓、腫瘍塞栓、脳静脈・静脈洞血栓症が挙げられる^{1,3,8)}。深部静脈血栓症 (DVT) 由来の卵円孔開存による奇異性脳塞栓症も報告されており、血管炎が関与していると考えられる症例もある。原因となる悪性腫瘍は固形癌が多く、その中では婦人科的腫瘍が最も多い^{1,3,8)}。トロンビン・アンチトロンビン複合体やDダイマーなどの凝固線溶活性化マーカーが著明に上昇するのが特徴である (表2)^{1,3,8)}。治療は癌に対する治療が優先されるが、抗血栓療法は抗凝固療法の適応があり、ワルファリンは有効性が期待しにくく、ヘパリン (未分画ヘパリン, 低分子ヘパリン, ヘパリノイド) が第一選択である。特に、血小板やフィブリンノーゲンを補充する際には再発予防のためヘパリン投与が必須である。

ホモシステイン (Hcy) 尿症はシスタチオニン合成酵素の欠損による常染色体性劣性の遺伝性疾患である。Hcy尿症が血管内皮傷害を引き起こし、脳梗塞などの動脈血栓症の原因になることは以前より知られていたが、Hcy血症も脳梗塞の危険因子であるとの報告が多い (表1)^{1,3,5)}。Hcy血症は日本人でも10%前後にみられ、血中Hcy値は加齢、腎障害、ビタミンB6・B12欠乏、葉酸欠乏、エストロゲン含有経口避妊薬で増加する^{1,3)}。葉酸代謝経路のメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) のAlaからValへの点変異がMTHFRの活性低下をもたらして、脳梗塞を含む心血管疾患の危険因子となることが報告されている^{1,3,5)}。ただし、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12の投与はHcy値を低下させるものの、これらのビタミン投与による脳梗塞の予防効果は証明されていない。

リポ蛋白 (a) 血症は動脈硬化や血栓症の危険因子になると考えられている (表1)^{1,3)}。リポ蛋白

(a) の分子構造はプラスミンの前駆物質であるプラスミノーゲンと著しい相同性を有しており、内皮細胞やフィブリンへのプラスミノーゲンの結合を競合的に阻害するのみならず、生理的な線溶抑制蛋白であるプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター (PAI-1) の内皮からの遊離を促進して線溶活性を抑制する^{1,3)}。リポ蛋白 (a) の血中濃度は遺伝的要因に規定されており、アポリポ蛋白 (a) の遺伝子多型のクリングル反復数y5' 非翻訳領域の遺伝子多型と関連する^{1,3)}。多くの後ろ向き研究ではリポ蛋白 (a) が脳梗塞患者や頸動脈狭窄患者で増加していたと報告しているが、大規模な前向き研究ではリポ蛋白 (a) が脳梗塞の独立した危険因子であることは証明されていない^{1,3)}。リポ蛋白 (a) を低下させる特異的な治療はなく、スタチンでは低下しないが、ニコチン酸で低下する。

先天性血栓性素因は凝固阻止因子の欠乏により生じることが多く、凝固阻止因子欠乏症の中で比較的頻度が高く、臨床的に重要なのはプロテインC (PC)、プロテインS (PS)、アンチトロンビンIII (ATIII) 欠乏症である (表1)^{1,3,5)}。凝固活性化は動脈血栓症よりも静脈血栓症に重要な役割を果たしているため、凝固阻止因子欠乏症では脳梗塞より静脈血栓症を生じやすく、脳梗塞を生じた患者でもDVT、肺塞栓症、脳静脈血栓症の既往を有するケースが多い^{1,3)}。また、凝固阻止因子欠乏症では妊娠、出産、外傷、手術、透析、感染により凝固阻止因子の急激な低下をきたしやすいので、これらを契機に発症した脳梗塞患者では凝固阻止因子欠乏症を疑う必要がある (表2)^{1,3)}。

ATIII欠乏症は常染色体性優性遺伝疾患であり、日本人における先天性ATIII欠乏症は0.18%であると推測されている^{1,3)}。古典的ATIII欠乏症 (ヘテロ接合体) (I型) はATIIIの抗原量と活性値の両者が低値 (正常者の50%) を示す。単一塩基の置換、少数塩基の欠失または挿入、遺伝子

トピックス

の全または部分欠損により引き起こされる^{1,3)}。II型は、抗原量は正常であるが、活性値の低下を認め、ミスセンス変異による分子異常症により引き起こされる^{1,3)}。ATIII欠乏症による脳梗塞の急性期にはATIIIの補充とヘパリンの併用を行い、慢性期には一時的過凝固状態を回避するためヘパリンの橋渡しをしながらワルファリンに切り替える。PC欠乏症は、成人になって血栓症を発症する95%はII型(ヘテロ接合体)であり、一般人口の0.2~0.3%に存在し、活性値は30~50%に低下する。これまでに報告されているPC遺伝子異常のほとんどは点変異である。PC欠乏症による脳梗塞の治療には急性期にはヘパリン、慢性期にはワルファリンの適応があるが、ワルファリン投与開始後ワルファリンは少量から徐々に開始する必要がある。活性化PC製剤はより安全で、強力な効果が期待できる。

プロテインS欠乏症は常染色体優性遺伝であり、欧米人では0.03%~0.13%にしかみられないのに対して日本人では1.12%前後にみられ、先天性血栓性素因の中で最も頻度が高い。特にPS欠乏症をきたすPS K96E変異は日本人の55人に一人がヘテロ接合体に持つ遺伝子多型の一つで軽度PS活性が低下する。PS欠乏症は抗原量と活性値が低下するI型、抗原量が正常で活性値が低下するII型、総抗原量が正常で遊離抗原量と活性値が低下するIII型に分類される。これまでの報告の大多数はI型またはIII型である。PSは経口避妊薬や妊娠でエストロゲンが増加すると低下し、妊娠では正常の20%にまで低下するといわれている。脳梗塞急性期にはヘパリン(未分画、低分子、ヘパリノイド)の静脈投与、脳梗塞慢性期には永続的なワルファリンの適応がある。

3) 過粘稠症候群

ヘマトクリットの上昇は血液粘度の上昇をもたらす。脳梗塞の危険因子となることが知られており、赤血球増多症や真性多血症は赤血球の増加によりヘマトクリットが上昇するので脳梗

塞の原因となる(表1)¹⁾。高齢者では発熱、下痢、嘔吐、炎天下での水分摂取不足などによる脱水が生じると、若年者では問題とならない程度のヘマトクリットや血液粘度の上昇でも容易に脳梗塞が誘発される¹⁾。

骨髄増殖性疾患や白血病などの血液疾患や感染症による白血球の増加は脳内の毛細血管の閉塞をもたらす。脳微小循環を障害するので脳梗塞の原因となりうる(表1)¹⁾。また、異常蛋白血症(paraproteinemia)、マクログロブリン血症、骨髄腫などによる過粘稠症候群は大分子量の蛋白分子の増加により血漿粘度が上昇し、脳梗塞の原因となる¹⁾。

2. 出血性素因

1) 抗血栓薬・血栓溶解薬使用

脳内出血をきたす止血異常として最も頻度が高いのは抗血栓薬による出血性合併症である。抗血栓薬の中で最もリスクが高いのはワルファリンである⁵⁾。また、ワルファリンにアスピリンなどの抗血小板薬を併用すると脳出血のリスクはさらに高まる⁹⁾。抗血小板薬を2剤併用すると単剤よりも脳出血のリスクは高まる⁹⁾。抗血小板薬の中でもシロスタゾールは他の抗血小板薬より脳出血のリスクが低い。トロンビン阻害薬ダビガランやXa因子阻害薬リバーロキサバンなどの新規経口抗凝固薬はワルファリンより脳出血のリスクが低い。血栓溶解療法による脳出血の頻度は心筋梗塞よりも脳梗塞で高率である¹⁰⁾。血栓溶解療法に伴う脳出血の危険因子は高齢、高血圧、糖尿病、低体重、脳血管障害の既往、MRI拡散強調画像での広範な虚血病巣、脳アミロイドアンギオパチーの存在である¹⁰⁾。

ワルファリン療法中に合併した脳出血では、抗凝固療法を中止し、ビタミンKや血液製剤を用いて可能な限り速やかにINRを低下させる¹⁰⁾。血液製剤としては新鮮凍結血漿よりもプロトロン

ビン複合体（第IX因子複合体）（保険適応外）の使用が推奨される¹⁰⁾。脳塞栓症再発の危険性が高い抗凝固療法施行例での脳出血ではINRの正常化後にヘパリンでAPTTを1.5～2倍にコントロールする¹⁰⁾。血栓溶解療法に合併した脳出血に対しては血栓溶解薬を速やかに中止し、フィブリノーゲンなどの凝固因子の低下やPT, APTTの延長に対して血液製剤やプロタミンなどで補正する¹⁰⁾。外科的血腫除去術については、出血傾向の補正後に、機能予後を考慮して適応を検討する¹⁰⁾。

2) 血小板の量的・質的異常

軽度の血小板数減少のみで脳出血の原因になることはないが、血小板数が極度に低下すると脳出血を生じることがある⁵⁾。血小板数が1万/mm³未満になると脳出血のリスクが高まる。最も頻度の高い血小板減少をきたす疾患は特発性血小板減少性紫斑病（ITP）であるが、ITPのように血小板膜に結合する抗体が存在する場合には血小板数が1万/mm³以上でも脳出血を生じうる。ITPで脳出血を生じた場合の緊急対応としては、血小板輸血、免疫グロブリンの静注、脾摘、減圧開頭術が症例に応じて選択される。

血小板の質的異常により血小板機能低下を示す先天性血小板機能異常症としてはGlanzmannの血小板無力症、von Willebrand病、Bernard-soulier症候群などが挙げられるが、これらの疾患の重症例ではまれに脳出血をきたすことがある⁵⁾。脳出血が発症した場合の唯一の治療法は血小板輸血である。海外では外科的手術の適応がある場合には遺伝子組み換え活性型第VII因子製剤の治療が承認されているが、国内では保険適応外である。

3) 血液凝固異常症

脳出血の原因となる代表的な血液凝固異常症

は血友病である。血友病はX連鎖遺伝形式を示す先天性出血性素因であり、第VIII因子の欠乏症である血友病Aと第IX因子の欠乏による血友病Bがあるが、80%以上は血友病Aが占める。中枢神経系の出血は5%未満であり、まれであるが、軽微な外傷により発症しやすく、発症すると死亡や重篤な後遺症の可能性があり、緊急対応が必要となる。脳出血を発症した場合には速やかに第VIII因子や第IX因子の濃縮製剤を経静脈的に十分に補充する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 内山真一郎：血液凝固機能，脳神経外科学体系9閉塞性脳血管障害．山浦 晶総編集，橋本信夫専門編集．中山書店，東京，2004，32-44.
- 2) 内山真一郎：血液凝固異常症による脳梗塞の診断と手引き，若年性脳卒中治療の手引き．循環器病研究委託費12指-2若年世代の脳卒中の診断，治療，予防戦略に関する全国多施設共同研究．峰松一夫編．大阪国立循環器病センター内科脳血管部門，2003，31-37.
- 3) 石西綾美，他：血栓性血小板減少性紫斑病．脈管学 49：359-364，2009.
- 4) 宮田茂樹，山本晴子：ヘパリン起因性血小板減少症の治療．血栓止血誌 19：195-198，2008.
- 5) 星野晴彦，高木 誠訳：凝固異常，“uncommon”脳卒中．田川皓一監訳．西村書店，東京，2004，88-97.
- 6) 内山真一郎，嚇 洋美：抗リン脂質抗体症候群．特集：膠原病に伴う神経・筋障害：診断と治療の進歩．日内会誌 99：1759-1763，2010.
- 7) Lim W, et al: Management of antiphospholipid antibody syndrome. JAMA 295:1050-1057, 2006.
- 8) 内山真一郎，清水優子：悪性腫瘍患者にみられる脳梗塞（Trousseau症候群）．神経内科 58：463-467，2003.
- 9) Toyoda K, et al: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multicenter, observational study. Stroke 39:1740-1745, 2008.
- 10) 篠原幸人，他：脳卒中治療ガイドライン2009．脳卒中合同ガイドライン委員会，東京，2009.

脳卒中予防と脂質管理

東京女子医科大学 医学部 神経内科学講座 主任教授

内 山 真一郎

1. 脳卒中と脂質異常の疫学

以前は、脂質異常は脳卒中の危険因子としては重要ではないと考えられていたが、最近では食生活の欧米化により脂質異常症患者が増加し、脳卒中の危険因子としての重要性が増している。脳卒中と高コレステロール血症の関係を初めて明らかにしたのは 35 万人の日系米人を対象とした MRFIT 研究である (図 1)¹⁾。この研究では 160 mg/dl 以上の総コレステロール (TC) 値が高くなればなるほど虚血性脳卒中の相対危険度が高まることが示された。また、日本と中国の 11 件のコホート研究をメタ解析した成績によれば、非出血性

脳卒中の相対危険度は TC 値が高まるほど高くなる (図 2)²⁾。さらに、韓国の公務員を対象とした大規模な長期間の研究によれば、TC 値が高くなるほど虚血性脳卒中のリスクは高まることが示されている (図 3)³⁾。このように、高 TC 血症が虚血性脳卒中の危険因子であることは今や疑う余地がないといえる。

久山町研究によれば、近年虚血性脳卒中患者では代謝性危険因子の合併頻度が年代ごとに増加しており、高 TC 血症も食生活の欧米化とともに増加していることが明らかにされている (図 4)⁴⁾。日本脳卒中データバンク 2009 年版によれば、脳卒中の 4 分の 3 を脳梗塞が占め、脳梗塞で入院し

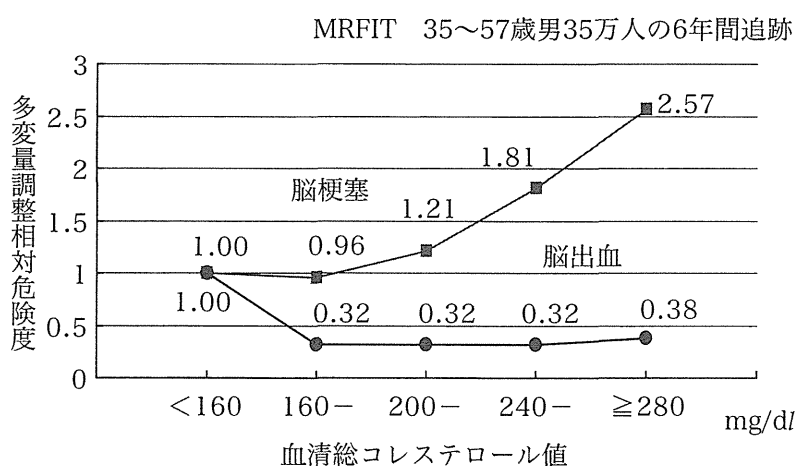


図 1 血清総コレステロール値と脳卒中危険度 (文献 1 より引用・改変)

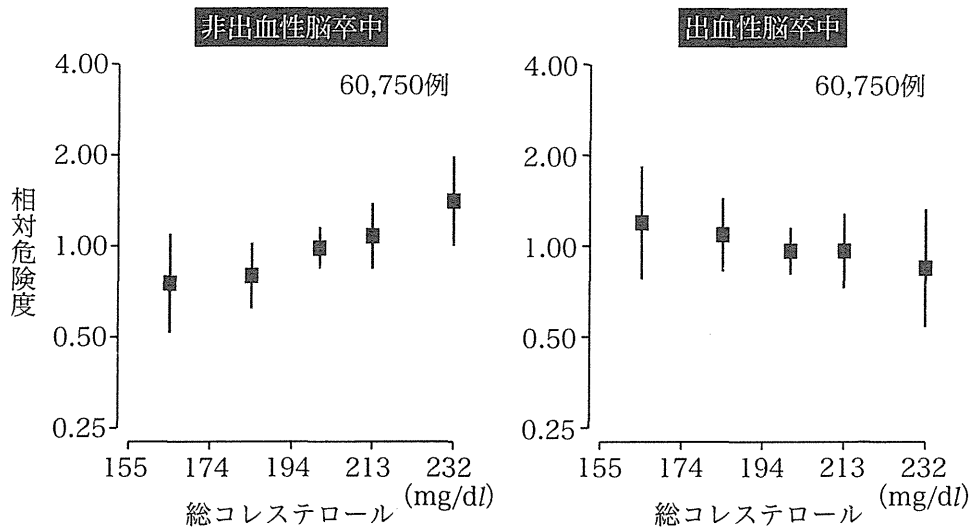


図 2 TC と非出血性・出血性脳卒中発症率 (日本・中国の 11 コホート研究)
(文献 2 より引用・改変)

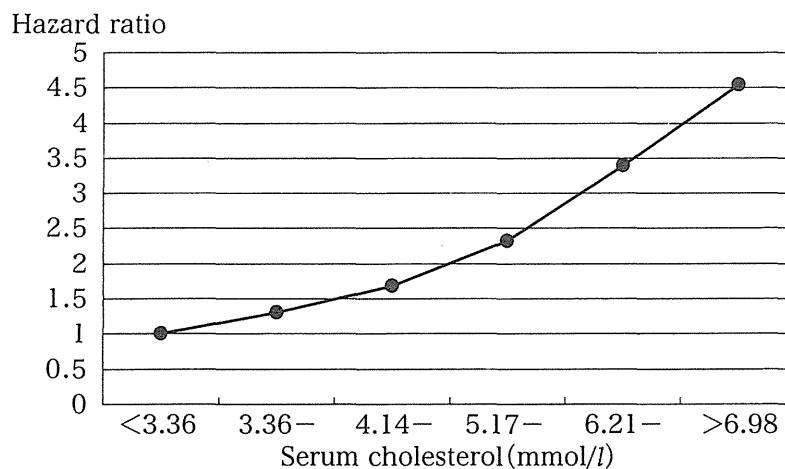


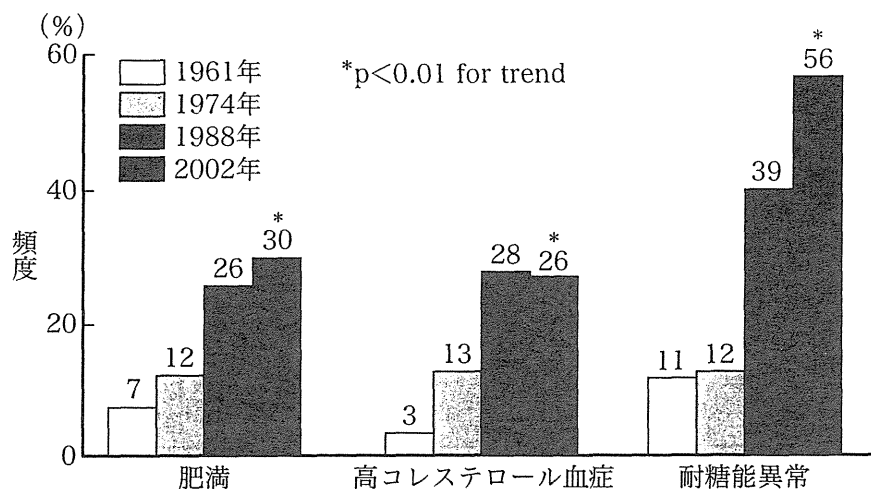
図 3 血清コレステロールと虚血性脳卒中中のリスク
Korean National Health System Study, 1986-2001
787,442 人の公務員に生じた 6328 件の虚血性脳卒中中の解析
(文献 3 より引用・改変)

た患者の病型別内訳ではアテローム血栓性脳梗塞がラクナ梗塞を上回っていた (図 5)⁵⁾。このようなアテローム血栓性脳梗塞の増加には高 TC 血症を始めとした代謝性危険因子の増加が関与していると考えられる。しかしながら、近年の日本人の死亡または身体障害の最大の原因になっている三大血栓塞栓症である脳卒中、心筋梗塞、心房細動患者を 8,000 例以上登録して長期に観察した J-TRACE 研究によれば、高 TC 血症の無治療率は 28% であり、高血圧の無治療率 10% をはるかに上回っていた (図 6)⁶⁾。すなわち、高 TC 血症は脳卒

中の危険因子として重要性を増しているにもかかわらず、その管理は著しく不十分であると考えられる。

2. スタチンの脳卒中予防効果

これまでに行われたスタチンの介入試験における脳卒中予防効果をメタ解析した成績によれば、スタチンには 20% 以上の脳卒中予防効果があると報告されている (図 7)⁷⁾。また、このメタ解析では LDL 低下率が大きいほど脳卒中リスク低下率も大きいことが示されている (図 8)⁷⁾。その後



久山町4集団の断面調査, 40~79歳, 年齢調整.

肥満: body mass index $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$.

高コレステロール血症: 総コレステロール $\geq 220 \text{ mg/dl}$ または高脂血症治療薬服用.

図 4 虚血性脳卒中患者における代謝性疾患の頻度の時代的推移 (久山町研究) (文献 4 より引用・改変)

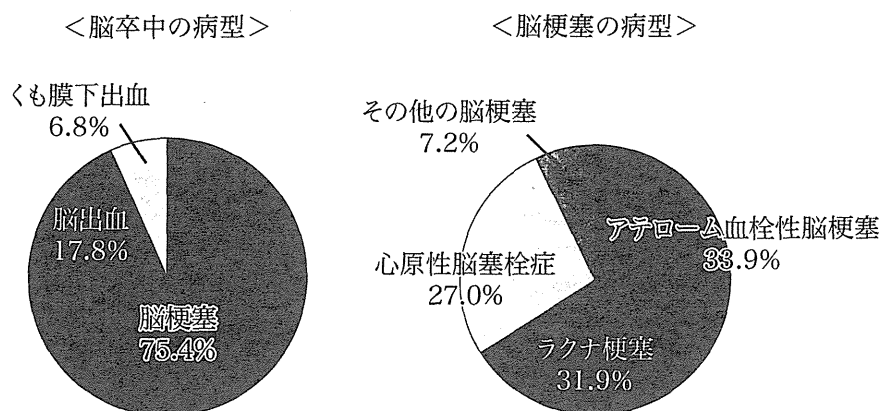


図 5 脳卒中と脳梗塞の病型別頻度 (日本脳卒中データバンク 2009) (n=45,021) (文献 5 より引用・改変)

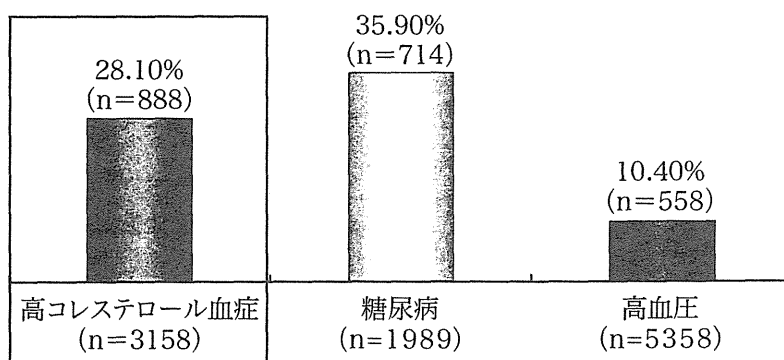


図 6 J-TRACE 研究における危険因子の無治療率 (文献 6 より引用・改変)

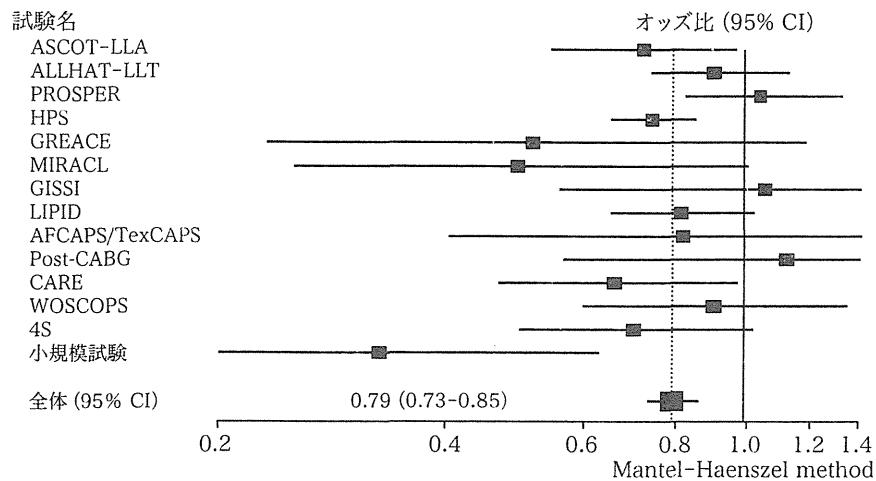


図 7 スタチン介入試験における脳卒中予防効果のメタ解析 (文献 7 より引用・改変)

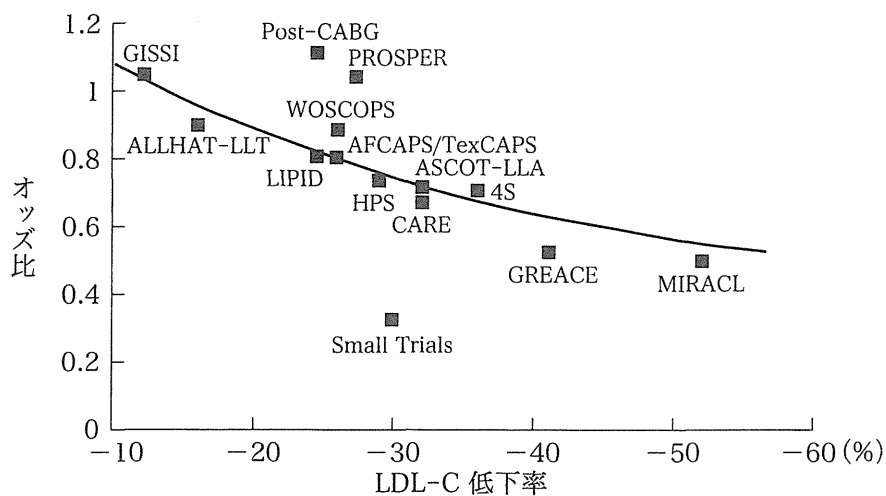


図 8 LDL-C 低下率と脳卒中発生率 (文献 7 より引用・改変)

発表されたメタ解析でもスタチンの脳卒中予防効果が証明されており、他の脂質低下療法や食事療法には有意な脳卒中予防効果はなかったという⁸⁾。

日本人の軽度～中等度の高 TC 血症を対象としてプラバスタチンの予防効果を検討した MEGA Study によれば、信頼しうる最初の 5 年間の観察期間における脳卒中の発症率は食事療法のみの群に比べてスタチン群で有意に 35% 減少した (図 9)⁹⁾。MEGA Study の女性に関するサブ解析によれば、それまで予防効果に疑問がもたれていた閉経期後の女性にこそスタチンの脳卒中予防効果は大きいことが判明した (図 10)¹⁰⁾。また、著者らは、LDL コレステロール (LDL-C) 低下の寄与度

を proportion of treatment effect (PTE) という新しい統計学的指標を用いて MEGA Study の成績を解析したところ、脳卒中は冠動脈疾患よりも LDL 低下以外の作用の寄与度が大きいことが判明したことを報告した (表 1)¹¹⁾。すなわち、スタチンの脳卒中予防効果には多面的効果 (pleiotropic effect) の影響が大きいことが示唆される。

脳卒中治療ガイドライン 2004¹²⁾では、「冠動脈疾患を伴う高脂血症患者には HMGCoA 還元酵素阻害薬の大量投与が脳梗塞予防に有効である (グレード A)」となっていたが、脳卒中治療ガイドライン 2009¹³⁾では、その後に集積されたエビデンスに基づき、「脂質異常症患者には LDL コレステロールをターゲットとした、HMGCoA 還元酵素

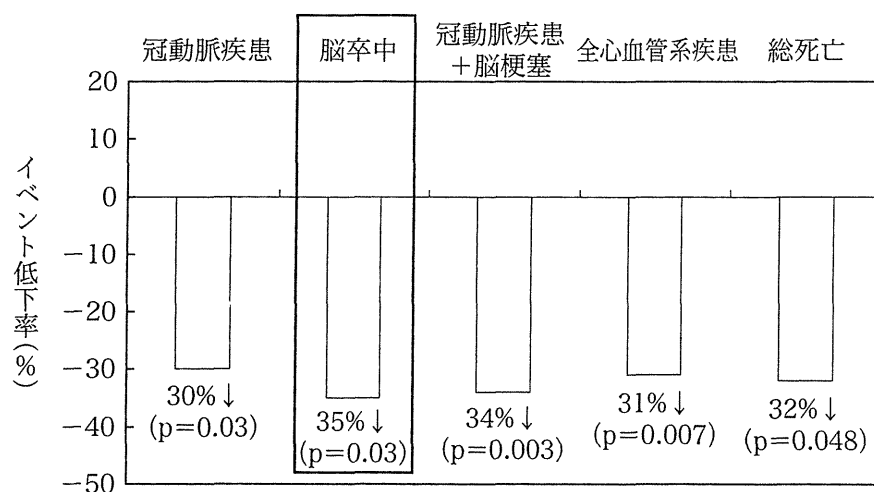


図 9 MEGA Study におけるプラバスタチンの血管イベント予防効果 (5 年間) (文献 9 より引用・改変)

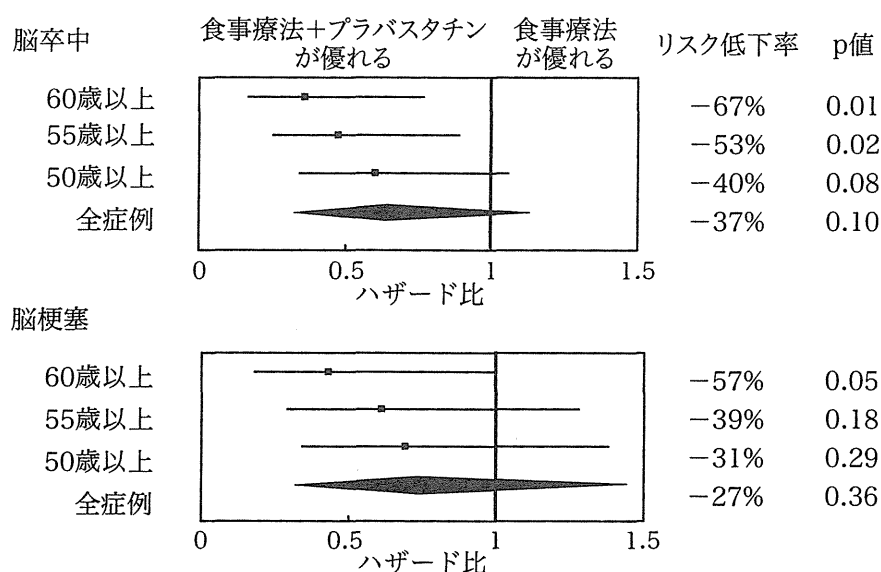


図 10 MEGA Study の女性におけるプラバスタチンの効果 (文献 10 より引用・改変)

表 1 MEGA Study における LDL-C 低下度の心血管イベントリスク低下度への寄与度 (文献 11 より引用・改変)

$$\text{LDL-C の寄与度 (proportion of treatment effect)} = \left[1 - \frac{\log (\text{追跡期間中 LDL-C 調整後ハザード比})}{\log (\text{LDL-C 調整なしハザード比})} \right] \times 100\%$$

イベント	ハザード比		PTE (%)
	LDL-C 調整なし	LDL-C 調整あり	
脳卒中	0.59	0.48	-38.6
脳梗塞	0.53	0.42	-33.8
冠動脈疾患	0.71	0.87	59.0
冠動脈疾患+脳梗塞	0.65	0.70	14.8
全心血管系疾患	0.68	0.71	10.4

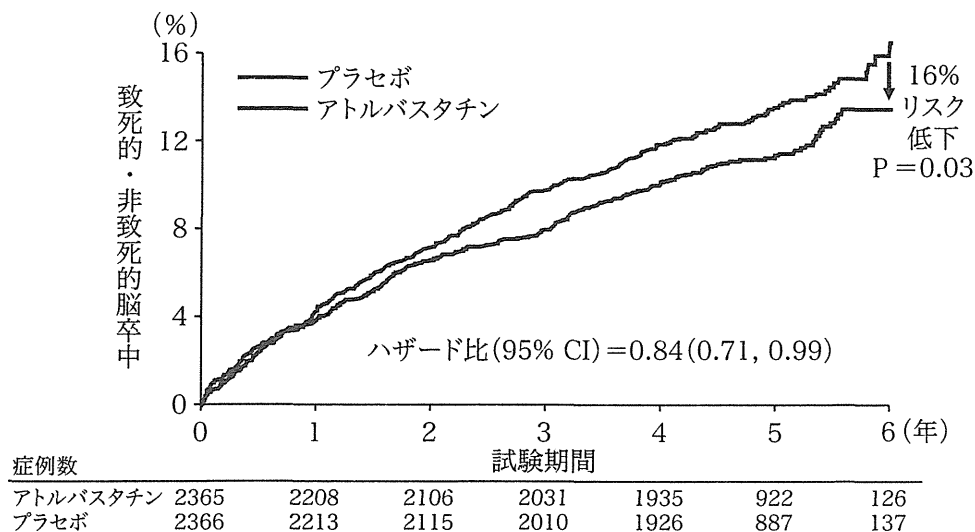


図 11 SPARCL におけるアトルバスタチンの脳卒中再発予防効果（文献 14 より引用・改変）

表 2 SPARCL における脳卒中のサブ解析（文献 14 より引用・改変）

事前に規定	アトルバスタチン (N=2,365) 例数 (%)	プラセボ (N=2,366) 例数 (%)	ハザード比 (95% CI)	P 値
1 次 エンドポイント	265 (11.2)	311 (13.1)	0.84 (0.71, 0.99)	0.03
致死性的 脳卒中	24 (1.0)	41 (1.7)	0.57 (0.35, 0.95)	0.03
非致死性的 脳卒中	247 (10.4)	280 (11.8)	0.87 (0.73, 1.03)	0.11
事後				
虚血性	218 (9.2)	274 (11.6)	0.78 (0.66, 0.94)	—
出血性	55 (2.3)	33 (1.4)	1.66 (1.08, 2.55)	—
うち致死性的出血性	17	18		—

阻害薬（スタチン）の投与が推奨される（グレード A）」と改定された。

SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) は脳卒中の既往患者を対象としてスタチンの脳卒中再発予防効果を検討した初めての介入試験であったが、プラセボ投与群と比較してアトルバスタチン投与群で有意な脳卒中再発予防効果が示された（図 11）¹⁴⁾。ただし、この国際共同研究に日本は参加しておらず、アトルバスタチンの投与量が 80 mg と日本の承

認用量よりはるかに大量であったため、日本人の脳卒中患者に外挿するには注意を要する。また、SPARCL の事後解析によれば、脳卒中のうち、虚血性脳卒中は有意に減少したが、出血性脳卒中は有意に増加した（表 2）¹⁴⁾。この SPARCL における出血性脳卒中の二次解析によれば、登録時の脳卒中が脳出血であったこと、年齢、ステージ 2 の高血圧が独立した危険因子となっていた（表 3）¹⁵⁾。一方、SPARCL における頸動脈狭窄患者のサブ解析によれば、頸動脈狭窄患者ではアトルバ

表 3 SPARCL における出血性脳卒中の二次解析（文献 15 より引用・改変）

出血性脳卒中のリスク	HR	95% CI	P value
登録時の出血性脳卒中	6.17	3.09-12.29	<0.0001
年齢	1.40	1.15-1.72	0.018
ステージ 2 の高血圧	2.22	1.06-4.67	0.0351
高血圧の既往	1.56	0.98-2.48	0.0607
女性	0.63	0.40-0.99	0.0445

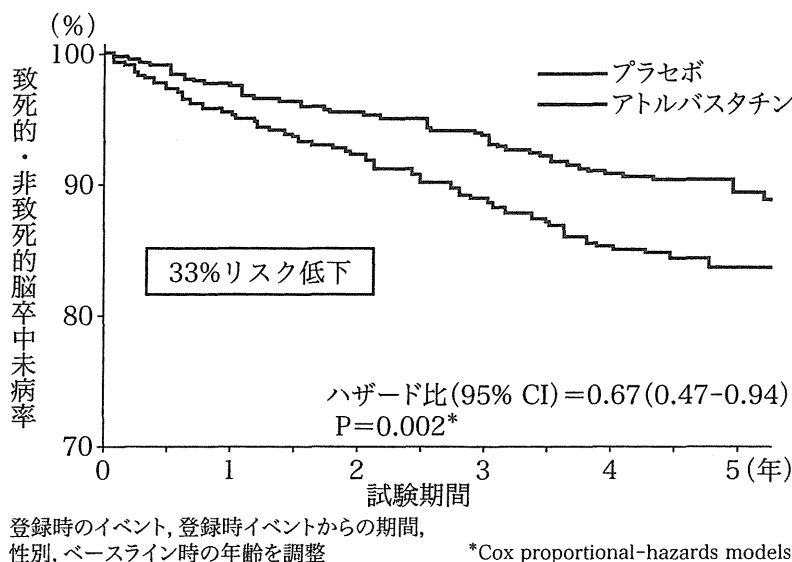


図 12 SPARCL における頸動脈狭窄症患者の脳卒中（文献 16 より引用・改変）

スタチンによる脳卒中再発予防効果が 30% とより大きいことが示された（図 12）¹⁶⁾。また、頸動脈狭窄症に対する内膜切除術施行例では 56% とさらに大きな脳卒中再発予防効果が示されている（図 13）¹⁶⁾。

日本脳卒中データバンクに登録された症例のうち、脂質異常症患者を退院後長期間追跡した観察研究によれば、スタチンが投与されていた患者群ではスタチンが投与されていなかった患者群より脳卒中の再発が有意に少なかった（図 14）¹⁷⁾。日本人の高脂血症（TC 250 mg/dl 以上）患者を対象としてプラバスタチンとイコサペンタエン酸（EPA）の併用効果を検討した JELIS（Japan EPA Lipid Intervention Study）の脳卒中サブ解析によれば、EPA 併用群ではプラバスタチン単独群に比べて有意に 20% 脳卒中の再発が少なかった¹⁸⁾。現在、日本人の虚血性脳卒中患者を対

象としてプラバスタチンの脳卒中再発予防効果を検討する介入試験（Japan Statin Against Recurrent Stroke ; J-STARS）が行われている。

脳卒中治療ガイドライン 2009¹³⁾では、「1. 脳梗塞の再発予防に脂質異常症のコントロールが推奨される（グレード C1）。2. 高用量のスタチン系薬剤は脳梗塞の再発予防に有効である（グレード B）。3. 低用量スタチン系薬剤で脂質異常症治療中の患者において、EPA 製剤の併用が脳卒中再発予防に有効である（グレード B）。」とされている。

3. 症候性頭蓋内動脈狭窄症と脂質異常

著者らは症候性頭蓋内動脈狭窄患者を対象として抗血小板薬の進展予防効果を検討する介入試験（Cilostazol Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis ; CA-

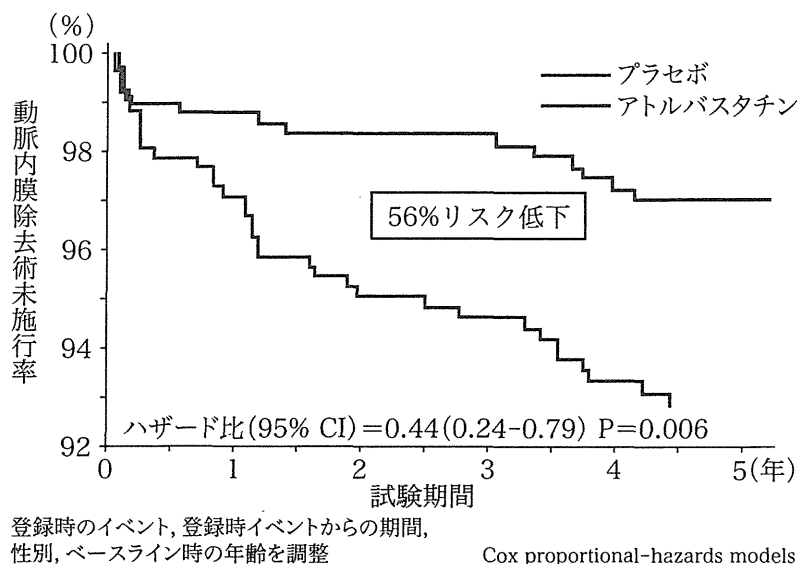
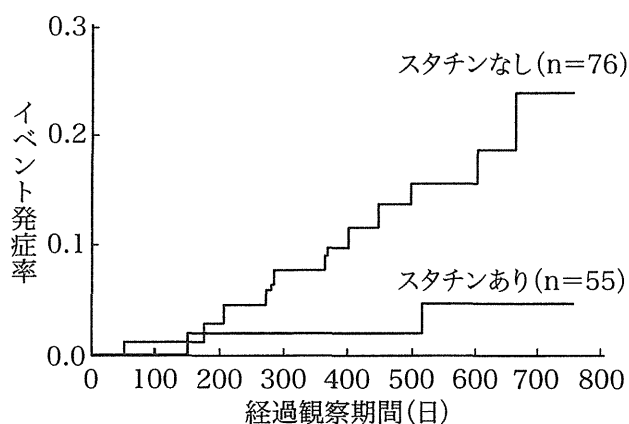


図 13 SPARCL における頸動脈狭窄症患者の内膜切除術施行
(文献 16 より引用・改変)



ログランク検定. $\chi^2=4.57$, $p=0.0325$.

図 14 脳卒中発症後の脂質異常症患者における観察期間中のスタチン投与の有無別の心血管イベント発症率 (文献 17 より引用・改変)

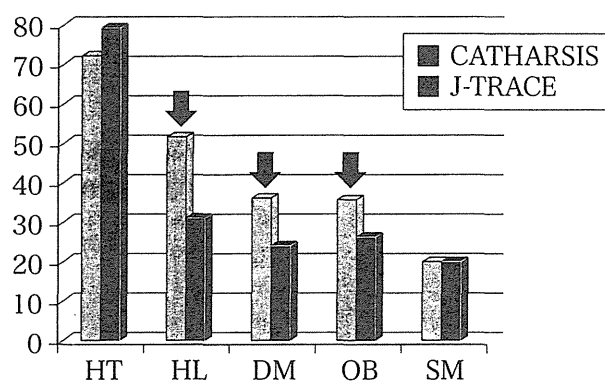
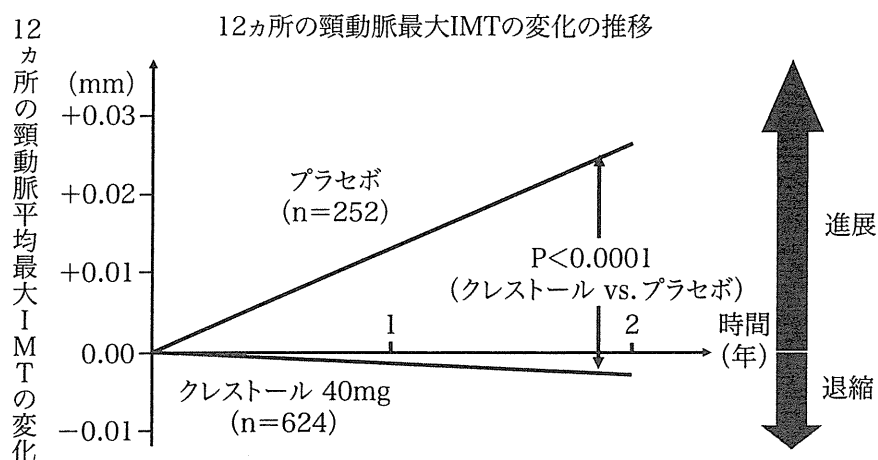


図 15 CATHARSIS と J-TRACE における危険因子の比較^{6), 19), 20)}

THARSIS, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00333164) を行ったが, そのベースラインデータを解析したところ, 危険因子として高血圧 (72.1%) 以外に高脂血症 (51.5%), 糖尿病 (35.8%), 肥満 (35.5%) といった代謝性危険因子の合併頻度が高く, しかも高脂血症と糖尿病の無治療率 (おのこの 21.2% と 33.9%) が高血圧の無治療率 (15.1%) より高かったことから, 日本人を含むアジア人に多いとされる症候性頭蓋内動脈狭窄患者においても抗血小板療法に加えて高血

圧のみならず高脂血症を含む代謝性危険因子の厳格な管理が必要であると考えられた¹⁹⁾.

図 15 は CATHARSIS と J-TRACE (Japanese Thrombosis Registry of Atrial Fibrillation, Coronary or Cerebrovascular Events)⁶⁾ における登録患者の危険因子を比較したものである. J-TRACE は近年の日本人の死亡または身体障害の原因となっている三大血栓塞栓性疾患である脳卒中, 心筋梗塞, 心房細動患者を 8,000 例以上同時に登録して長期間観察した全国多施設共同研究によるコホート研究である. 高血圧の頻度は J-TRACE のほうがやや高いが, 高脂血症, 糖尿病, 肥満の頻度は CATHARSIS のほうが高かった.



対象：無症候性動脈硬化症で最大IMT：1.2mm以上3.5mm未満の中等度高コレステロール血症患者984例
 *糖尿病，コントロール不良の高血圧，冠動脈疾患既往例を除く
 方法：多国籍共同無作為化二重盲検試験 ロスバスタチン40mgを2年間投与し、頸動脈アテローム性動脈硬化への効果を，頸動脈壁厚の変化を計測することによって，プラセボと比較検討

図 16 METEOR における Crestor の頸動脈 IMT に及ぼす効果
 (文献 20 より引用・改変)

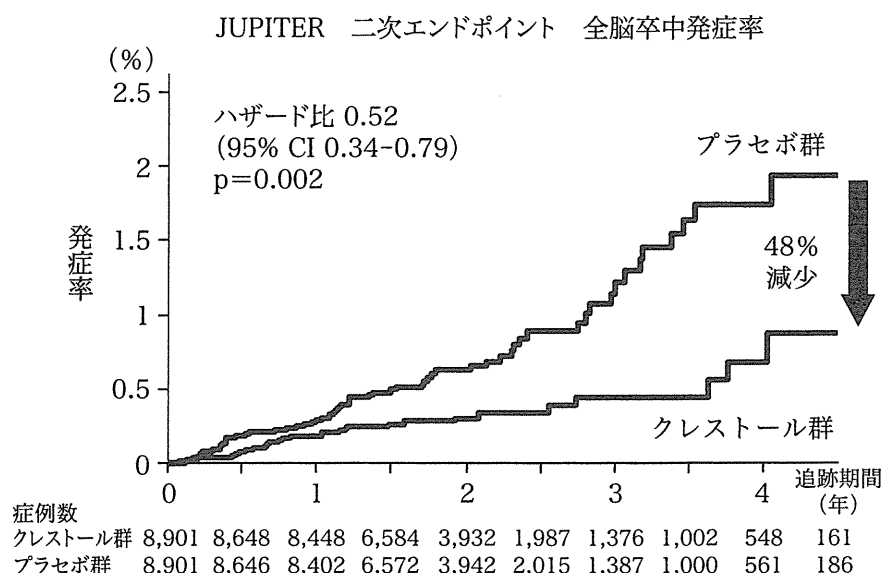


図 17 JUPITER におけるフルバスタチンの脳卒中予防効果 (文献 21 より引用・改変)

4. ロスバスタチンのエビデンス

ロスバスタチンの頸動脈内中膜複合体厚 (IMT) に及ぼす効果を検討した METEOR (Measuring Effect on Intima Media Thickness an Evaluation of Rosvastatin) 試験によれば，最大 IMT が 1.2 以上 3.5 mm 未満の中等度高コレステロール血症患者において，プラセボ群に比べて

ロスバスタチン群で有意な進展予防効果が示された (図 16)²⁰⁾。

LDL-C が 130 mg/dl 未満で，高感度 CRP が 2 mg/dl 以上の 17,802 例を対象とした JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosubastatin) 試験によれば，LDL-C，HDL-C，中性脂肪，高感度 CRP はいずれも有意におおの 50%，

4%, 17%, 37% 減少し, 脳卒中のサブ解析において二次エンドポイントである脳卒中は有意に 48% も減少した (図 17)²¹⁾. 脳卒中の病型としては, 全脳卒中のほかにも虚血性脳卒中も有意に減少した.

5. 米国心臓協会・脳卒中協会のガイドライン

米国心臓協会 (American heart Association) と米国脳卒中協会 (American Stroke Association) による脳卒中・一過性脳虚血発作 (TIA) 患者の脳卒中予防ガイドライン²²⁾によれば, 粥状動脈硬化症のエビデンスがあり, 冠動脈疾患を合併していない, LDL-C が 100 mg/dl 以上の虚血性脳卒中・TIA 患者には脳卒中と心血管イベントのリスクを減少させるため強力な脂質低下効果を有するスタチン療法が推奨されている. また, 冠動脈疾患を伴わない粥状動脈硬化性の虚血性脳卒中・TIA 患者には LDL-C の 50% 以上の低下または LDL-C 70 mg/dl 未満を到達目標として掲げている. さらに, コレステロールが上昇しているか冠動脈疾患を合併した虚血性脳卒中・TIA 患者には, それ以外に生活習慣の改善, 食事療法, 内服治療を含む NCEP III ガイドラインの順守を求めている. ちなみに, 低 HDL-C を伴った虚血性脳卒中・TIA 患者にナイアシンやフィブラート系薬剤の gemfibrozil を考慮してもよいとしている.

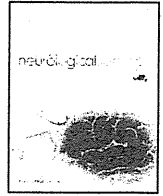
文 献

- 1) Iso, H., Jacobs, D. R., Wentworth, D., et al : Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*, 320 : 904-910, 1989.
- 2) Eastern Stroke Coronary Heart Disease Collaborative Research : Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet*, 352 : 1801-1807, 1998.
- 3) Ebrahim, S., Sung, J., Song, Y. M., et al : Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction : Korean national health system prospective cohort study. *BMJ*, 333 : Epub Jun 6, 2006.
- 4) 清原 裕 : 脳卒中発症率・病型別頻度の時代的変遷とその背景. 久山町のデータを中心に. イ

ンターベンション時代の脳卒中学 (上), 日本臨床, 64 (増刊) : 38-42, 2006.

- 5) 荒木信夫, 大槲陽一, 小林祥泰 : 病型別・年代別頻度. 脳卒中データベース 2009, 小林祥泰編, 中山書店, 東京, 2009, pp 22-23.
- 6) Uchiyama, S., Shibata, Y., Hirabayashi, T., et al : Risk factor profiles of stroke, myocardial infarction, and atrial fibrillation : a Japanese multicenter cooperative registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 19 : 190-197, 2010.
- 7) Amarenco, P., Labreuche, J., Lavalée, O., et al : Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis : systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*, 35 : 2902-2909, 2004.
- 8) De Caterina, M., Scarano, M., Marfisi, R., et al : Cholesterol-lowering interventions and stroke : insight. *Am Coll Cardiol*, 55 : 198-211, 2010.
- 9) Nakamura, H., Arakawa, K., Itakura, H., et al : Primary prevention of cardiovascular disease in Japan : results of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA), randomised study of pravastatin. *Lancet*, 368 : 1155-1163, 2006.
- 10) Mizuno, K., Nakaya, N., Ohashi, Y., et al : Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women : analysis of the management of Elevated cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (EMGA study). *Circulation*, 117 : 494-502, 2008.
- 11) Uchiyama, S., Nakaya, N., Mizuno, K., et al : Risk factors for stroke and lipid-lowering effect of pravastatin on the risk of stroke in Japanese patients with hypercholesterolemia : analysis of data from the MEGA study. *J Neurol Sci*, 284 : 72-76, 2009.
- 12) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信, 編 : 脳卒中治療ガイドライン 2004. 脳卒中合同ガイドライン委員会, 協和企画, 東京, 2004.
- 13) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 他編 : 脳卒中治療ガイドライン 2009. 脳卒中合同ガイドライン委員会, 協和企画, 東京, 2009.
- 14) Amarenco, P., Bogouslavsky, J., Callahan, A. 3rd, et al : High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 355 : 549-559, 2006.
- 15) Goldstein, L. B., Amarenco, P., Szarek, M., et al : Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*, 70 : 2364-2370, 2008.

- 16) Sillesen, H., Amarenco, P., Hennerici, M. G., et al : Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis : a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*, 39 : 3297-3302, 2008.
- 17) Nomura, E., Kohriyama, T., Matsumoto, M., Kobayashi, S. : Clinical characteristics of first-ever atherothrombotic infarction or lacunar infarction with hyperlipidemia (J-STARS-C) : an analysis of data from the Stroke Data Bank of Japan. *Intern Med*, 44 : 1252-1257, 2005.
- 18) Tanaka, K., Ishikawa, Y., Yokoyama, M., et al : Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients : subanalysis of the JELIS trial. *Stroke*, 39 : 2052-2058, 2008.
- 19) Uchiyama, S., Sakai, N., Toi, S., et al for the CATHARSIS Study Group : Analysis of baseline data on the Cilostazol-Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis (CATHARSIS). International Stroke Conference 2011, Los Angeles, 2011.
- 20) Crouse, J. R. 3rd, Raichlen, J. S., Evans, G. W., et al : Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis : the METEOR Trial. *JAMA*, 297 : 1344-1353, 2007.
- 21) Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., et al : Rosubastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med*, 359 : 2195-2207, 2008.
- 22) Furie, K. L., Kasner, S. E., Adams, R. J., et al : Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack : a guidelines for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke Association. *Stroke*, 42 : 227-276, 2011.



Cilostazol combined with aspirin prevents early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: A pilot study

Tomomi Nakamura ^{a,b,*}, Shinji Tsuruta ^b, Shinichiro Uchiyama ^a

^a Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

^b Itabashi Chuo Medical Center, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 July 2011

Received in revised form 24 September 2011

Accepted 28 September 2011

Available online 19 October 2011

Keywords:

Cilostazol

Aspirin

Acute ischemic stroke

Stroke prevention

ABSTRACT

Recent randomized trials have shown that cilostazol is superior to aspirin for secondary stroke prevention. We hypothesized that combining cilostazol with aspirin is more effective than aspirin alone in patients with acute ischemic stroke. This randomized study compared the effects of oral aspirin alone to aspirin plus cilostazol in patients with non-cardioembolic ischemic stroke within 48 h of stroke onset. NIH Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS) scores were checked before and after 14 days and 6 months of drug administration. The primary and secondary endpoints were neurological deterioration or stroke recurrence (NIHSS score ≥ 1) within 14 days and 6 months, respectively. For statistical analysis, on-treatment analysis was conducted. Seventy-six patients were enrolled in the study. The primary endpoint was significantly higher in the aspirin group than in the aspirin plus cilostazol group (28% vs. 6%, relative risk (RR): 0.21, 95% confidence intervals (CI): 0.05–0.87, $p = 0.013$). Among the patients who did not reach these endpoints, the mean improvement in the NIHSS score at day 14 tended to be better (-1.8 ± 1.2 vs. -1.2 ± 1.0 , $p = 0.078$) and the frequency of the favorable functional status of mRS 0–1 at month 6 was significantly higher (RR: 1.48, 95% CI: 1.07–2.06, $p = 0.0048$) in the aspirin plus cilostazol group than in the aspirin group. Patients treated with aspirin plus cilostazol during the acute phase of stroke had less neurological deterioration and more favorable functional status than those treated with aspirin alone.

Crown Copyright © 2011 Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Cilostazol, a selective antagonist of phosphodiesterase 3, inhibits platelet aggregation [1,2]. The Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS) demonstrated that the long-term oral administration of this drug significantly reduced the recurrence of cerebral infarction [3]. Furthermore, recent randomized trials have suggested that cilostazol is superior to aspirin for secondary prevention of ischemic stroke [4–6]. On the other hand, the inhibitory effect of aspirin on stroke recurrence is modest, although aspirin is widely recommended for the treatment of acute ischemic stroke [7]. Aspirin fails to inhibit platelet aggregation in 5–55% of individuals, and this is known to be an important cause of clinical aspirin resistance or failure [8–11]. Aside from the aspirin resistance or failure, early neurological deterioration is reported to occur in between 12% and 42% of patients with acute ischemic stroke despite adequate antithrombotic treatment and represents a serious clinical problem [12–15].

Cilostazol has not only inhibitory effects on platelet aggregation but also vasodilating [16–18], endothelial protecting [18,19] and

anti-inflammatory effects [20], and these beneficial effects are likely to contribute to prevent early neurological deterioration. In addition, the plasma concentration of cilostazol after oral administration rises within 1 h and reaches a peak at approximately 3.6 h, and the maximal effect on platelet aggregation is approximately 6 h after administration [21]. Therefore, we assume that cilostazol may be a good option for the acute treatment of ischemic stroke to prevent early neurological deterioration or stroke recurrence. Considering these advantages of cilostazol, we hypothesized that combining cilostazol with aspirin is a more effective treatment than aspirin alone for secondary stroke prevention in patients with acute ischemic stroke. In the present study, the frequency of early neurological deterioration or stroke recurrence were compared among patients who started aspirin alone and those who started cilostazol combined with aspirin during the acute phase of ischemic stroke.

2. Subjects and methods

The subjects were 76 consecutive patients with non-cardioembolic ischemic stroke who were admitted to our hospital within 48 h after stroke onset. On admission, cardioembolic stroke was excluded, which was defined as the presence of potential cardioembolic sources determined by 12-lead electrocardiography and the medical history of heart diseases with high or medium-risk

* Corresponding author at: Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan. Tel.: +81 3 3353 8111; fax: +81 3 5269 7324.

E-mail address: tnakamur@nij.twmu.ac.jp (T. Nakamura).

embolic source described in TOAST classification [22]. Patients were also excluded if they had acute intracranial hemorrhage, consciousness disturbance, moderate to severe neurological symptoms (NIH Stroke Scale score ≥ 8), an indication for anticoagulation or thrombolysis, or a contraindication to antiplatelet drugs. Patients who were taking antithrombotic agents were also excluded. TOAST classification of acute ischemic stroke was applied to determine the subtype of ischemic stroke [22]. The ethics committee of our institution approved the present study, and written informed consent to participate was obtained from all patients or their family, who were subsequently enrolled between January 2007 and December 2009.

Patients were randomly allocated to either aspirin 300 mg alone once daily or cilostazol 100 mg twice daily plus aspirin 300 mg once daily. All patients underwent baseline electrocardiogram, biochemical and hematological measurements, chest X-rays, brain magnetic resonance imaging (MRI), and brain magnetic resonance angiography. Acute ischemic stroke was confirmed in all patients by brain MRI including diffusion weighted imaging (DWI). Neurological symptoms and functional status were assessed using NIH Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS) score, respectively. Drugs were administered within 48 h of stroke onset immediately after baseline evaluations. The dose of aspirin was reduced to 100 mg after day 4 in both groups and continued until the end of the study. The NIHSS score was checked twice each day (morning and evening) until day 14 during the admission and then checked every month at our outpatient clinic in patients discharged from hospital. The mRS score was checked at admission, day 14, and month 6. Neurological deterioration including stroke recurrence was defined as increased NIHSS scores by 1 or more points. Stroke recurrence was confirmed by worsened or additional neurological deficits and corresponding DWI positive lesions. If patients had adverse drug reactions that were associated with aspirin or cilostazol, the patient was discontinued from the study. The primary endpoint was neurological deterioration or stroke recurrence of increased NIHSS scores by 1 or more points within 14 days, and the secondary endpoint was neurological deterioration or stroke recurrence within 6 months. The NIHSS and mRS scores were recorded at day 14 and month 6 if the patient was not discontinued from the study, or did not reach those endpoints. No other antithrombotic drugs were administered and any surgical or endovascular interventions were not applied during the follow-up period. Besides the antithrombotic treatment using aspirin and cilostazol, conventional management for arterial blood pressure, blood glucose, and lipids was conducted equally in both groups according to a published guideline [23]. Both groups underwent equivalent rehabilitation as per the attending physicians' decisions.

Differences in baseline factors between the groups were compared using the χ^2 test for sex, vascular risk factors, distribution of mRS score and stroke subtypes, and Student's non-dependent *t*-test for age, time to study start from stroke onset, and NIHSS scores at study start. Differences in outcome parameters between the groups were assessed by the relative risk (RR) and their associated 95% confidence intervals (CI). Changes in NIHSS scores between the two treatment groups during the first 14 days and from day 15 to month 6 were compared using Mann–Whitney's *U* test. For statistical analysis, on-treatment analysis was conducted. Statistical significance was taken at the level of 5% using the statistical software, StatView 5.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA), on a personal computer running Windows.

3. Results

Seventy-six patients were enrolled in the present study. Baseline characteristics of the patients are shown in Table 1. There were no significant differences in age, sex, rates of vascular risk factors and the distribution of stroke subtypes between the two groups. The average times to randomization from stroke onset were 23 ± 14 and 25 ± 12 in the aspirin group and the aspirin plus cilostazol group,

Table 1
Baseline characteristics.

Characteristics	Aspirin	Cilostazol + aspirin	p
Number	38	38	
Age (year)	67 ± 10	66 ± 12	0.81
Sex (male)	27 (71)	29 (76)	0.80
Time to study start from stroke onset (h)	23 ± 14	25 ± 12	0.46
NIHSS score at study start	2.8 ± 1.6	3.2 ± 1.5	0.20
Distribution of mRS at study start			
mRS 1–2	6 (16)	4 (11)	0.50
mRS 3–4	32 (84)	34 (89)	0.50
Medical history			
Hypertension	33 (87)	29 (76)	0.38
Diabetes mellitus	16 (42)	10 (26)	0.23
Hyperlipidemia	11 (29)	12 (32)	1.00
Smoking habit	25 (66)	31 (82)	0.19
Stroke subtypes			
Large-artery atherosclerosis	7 (18)	8 (21)	0.77
Small-vessel occlusion	18 (47)	18 (47)	–
Other determined or undetermined etiology	13 (34)	12 (32)	0.81

Data are shown as no. of patients (%) or as means \pm SD (standard deviation). mRS indicates modified Rankin Scale.

respectively, and these were not significantly different between the groups. The average NIHSS scores at baseline were 2.8 ± 1.6 and 3.2 ± 1.5 in the aspirin group and the aspirin plus cilostazol group, respectively, and the difference was not significant. The distribution of mRS scores at baseline was also not different between the two groups.

During the first 14 days, one patient was withdrawn due to a drug eruption and one was withdrawn due to gastrointestinal bleeding in the aspirin group, and one patient due to a drug eruption and two due to palpitations were withdrawn in the aspirin plus cilostazol group (Fig. 1). Between day 15 and month 6, one patient was withdrawn due to a drug eruption, one was withdrawn due to an acute coronary event, and four were withdrawn due to a change in physician and loss to follow-up in the aspirin group, while one with palpitations and four who changed physicians were withdrawn in the aspirin plus cilostazol group (Fig. 1). No symptomatic intracranial hemorrhages occurred in either group during the entire follow-up period. During the first 14 days, 10 patients in the aspirin group reached the primary endpoint while two in the aspirin plus cilostazol group did (Table 2). Among patients who reached the primary endpoint, three in the aspirin group and one in the aspirin plus cilostazol group had stroke recurrence of different arterial regions. The frequency of the primary endpoint was significantly higher in the aspirin group than in the aspirin plus cilostazol group (28% aspirin vs. 6% aspirin plus cilostazol, RR: 0.21, 95% CI: 0.05–0.87, $p = 0.013$). Average increase in NIHSS scores among patients who reached the primary endpoint were 3.0 and 2.5 in the aspirin group and the aspirin plus cilostazol group, respectively. Between day 15 and month 6, only one patient in the aspirin plus cilostazol group reached the secondary endpoint (Table 2).

Among patients who did not reach the primary endpoint, the average NIHSS scores at day 14 were 1.4 ± 1.3 in the aspirin group and 1.4 ± 1.4 in the aspirin plus cilostazol group (Fig. 2). In these patients, the average change in NIHSS score was -1.2 ± 1.0 in the aspirin group during the first 14 days, while that in the aspirin plus cilostazol group was -1.8 ± 1.2 . The mean change in the NIHSS score tended to be greater neurological improvement in the aspirin plus cilostazol group than in the aspirin group, but which did not reach a statistical significance ($p = 0.078$). Among the same population, 13 patients (50%) of 26 in the aspirin group and 21 (64%) of 33 in the aspirin plus cilostazol group were in favorable functional status of mRS 0–1 at day 14, although the difference was not significant (Table 2).

Among patients who reached neither the primary nor secondary endpoint, the average NIHSS scores at month 6 were 0.8 ± 1.2 in the

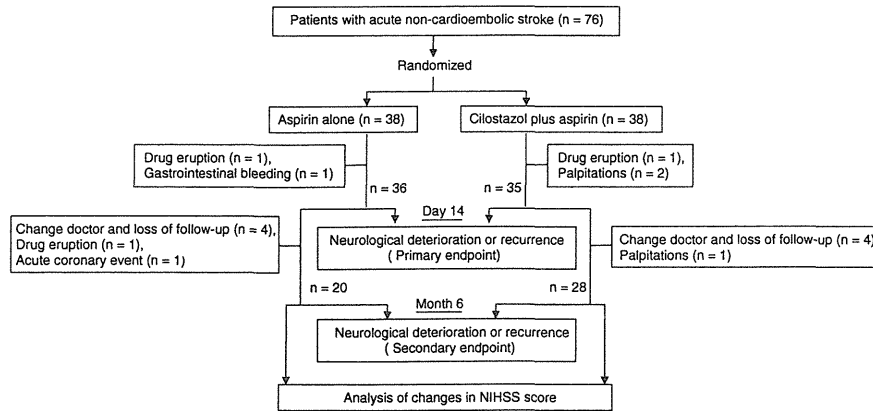


Fig. 1. Flow chart of the trial.

aspirin group and 0.5 ± 0.9 in the aspirin plus cilostazol group (Fig. 2). Between day 15 and month 6, the average change in the NIHSS score was -0.5 ± 0.6 in the aspirin group, while that in the aspirin plus cilostazol group was -0.9 ± 1.2 ; the difference was not significant ($p=0.24$). Among the same population, 13 patients (65%) of 20 in the aspirin group and 26 (96%) of 27 in the aspirin plus cilostazol group were in favorable functional status of mRS 0–1 at month 6 (Table 2). The frequency of the favorable functional status at month 6 was significantly higher in the aspirin plus cilostazol group than in the aspirin group (RR: 1.48, 95% CI: 1.07–2.06, $p=0.0048$).

4. Discussion

The results of the present study demonstrate that combining cilostazol with aspirin for the treatment of acute ischemic stroke decreased early neurological deterioration significantly more than aspirin alone during the first 14 days after starting medication. Furthermore, the present study's results suggest that combining cilostazol with aspirin might promote neurological improvement during the acute phase of stroke more than aspirin alone, although the difference in the degree of improvement was not significant among patients without neurological deterioration or stroke recurrence. We assume that these favorable effects arose from not only the antiplatelet effect but also the pleiotropic effects of cilostazol during the acute phase of stroke. Numbers of previous reports have shown that cilostazol has

favorable effects against thrombus formation, in addition to an inhibitory effect on platelet aggregation. These effects include improvement of endothelial function and dilatation of blood vessels by increasing production of nitric oxide [19]. In addition, cilostazol also has inhibitory effects against inflammation [20] and smooth muscle proliferation [24]. Furthermore, the results of present study demonstrate that more patients treated with cilostazol and aspirin were in favorable functional status of mRS 0–1 at month 6 when compared with those in the aspirin group. It has been recently reported that cilostazol has neuroprotective effects against ischemic brain injury [25,26], and these effects might contribute to improve functional status at month 6.

Aside from these pleiotropic effects of cilostazol in the prevention of neurological deterioration, cilostazol might inhibit neurological

Table 2
Primary and secondary endpoints.

	Aspirin	Cilostazol + aspirin	RR (95% CI)	p
Primary endpoint				
Neurological deterioration or recurrence within 14 days	10 (28)	2 (6)	0.21 (0.05–0.87)	0.013
Stroke recurrence within 14 days	3 (8)	1 (3)	0.34 (0.04–3.14)	n.s.
Favorable functional status at day 14				
mRS 0–1	13 (50)	21 (64)	1.27 (0.80–2.02)	n.s.
Secondary endpoint				
Neurological deterioration or recurrence within 6 months	0	1 (4)	–	–
Favorable functional status at month 6				
mRS 0–1	13 (65)	26 (96)	1.48 (1.07–2.06)	0.0048
Cardiovascular events	1 (4)	0	–	–
Major bleeding complications	1 (3)	0	–	–

Data are shown as no. of patients (%), RR and CI indicate relative risk and confidence intervals, respectively.

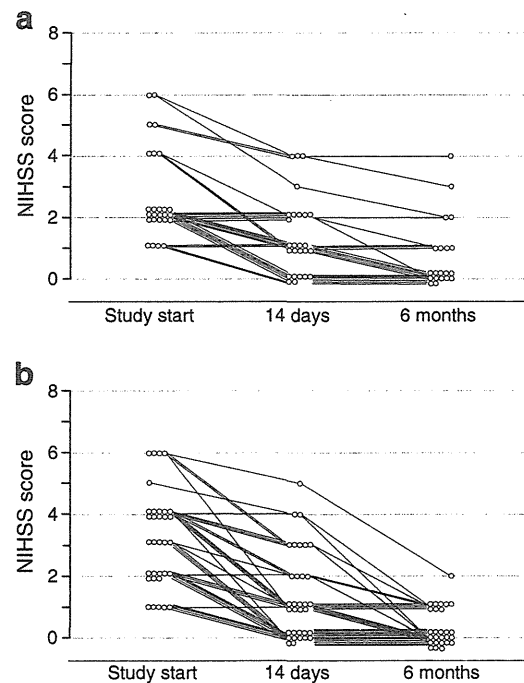


Fig. 2. Individual changes in NIHSS scores among patients who reached neither the primary nor secondary endpoint in (a) the aspirin group and (b) the aspirin plus cilostazol group. The average NIHSS scores at baseline were 2.8 ± 1.6 and 3.2 ± 1.5 in the aspirin group and the aspirin plus cilostazol group, respectively. The average changes in NIHSS scores during the first 14 days were -1.2 ± 1.0 and -1.8 ± 1.2 in the aspirin group and the aspirin plus cilostazol group, respectively, and those between day 15 and month 6 were -0.5 ± 0.6 and -0.9 ± 1.2 in the aspirin group and the aspirin plus cilostazol group, respectively.

worsening especially in patients who have aspirin resistance or failure. Although long-term aspirin treatment reduces the incidence of cardiovascular events by approximately 22%, about 10–20% of aspirin-treated patients experience recurrent ischemic events within 5 years [27,28]. Cilostazol might provide an inhibitory effect against platelet aggregation even when patients have aspirin resistance and decrease the risk of recurrent ischemic events. In addition, it is reasonable to conduct intensive antiplatelet therapy during the acute phase, since platelet functions are exaggerated, especially in the acute phase of ischemic stroke, and gradually attenuate towards the chronic phase [29]. In the MATCH trial, combining clopidogrel with aspirin showed a beneficial trend compared with clopidogrel alone in the subgroup of patients randomized within 7 days of TIA or stroke, although there was no benefit with long-term combination treatment [30]. Recently, the Fast Assessment of Stroke and Transient ischemic attack to prevent Early Recurrence (FASTER) pilot study reported that combining clopidogrel with aspirin showed a trend towards a reduced early risk of vascular events compared with aspirin alone in patients with TIA or minor ischemic stroke after 24 h of onset [31]. Thus, dual or triple antiplatelet drugs would be a good option for intensive antiplatelet treatment during the acute phase of ischemic stroke. In any case, early use of dual antiplatelet drugs would be better than aspirin alone in patients with acute ischemic stroke, since there is no information about whether patients have aspirin resistance or failure at the initial hospital visit.

We demonstrated that combining cilostazol with aspirin decreased the risk of early neurological deterioration of acute ischemic stroke in the present study. However, there are significant limitations to this pilot study. The study population of the present study was too small to determine the safety of combining cilostazol with aspirin for the treatment of ischemic stroke. Though no patients in the present study experienced hemorrhagic events, except one with gastrointestinal bleeding, the safety of combining cilostazol with aspirin treatment during the acute phase of ischemic stroke remains unknown. Generally, long-term treatment using multiple antiplatelet drugs is associated with increased hemorrhagic risk in ischemic stroke [30,32,33]. On the other hand, few reports have investigated the safety of dual antiplatelet treatment during the acute phase of ischemic stroke. Although a pilot study demonstrated that loading with 375 mg of clopidogrel and 325 mg of aspirin appears to be safe when performed up to 36 h after stroke and transient ischemic attack [34], there is no report showing the safety of combining cilostazol with aspirin during the acute phase of ischemic stroke. Cilostazol does not prolong bleeding time even when combined with aspirin or clopidogrel or both [35] and is associated with less risk of bleeding complications in stroke patients [4,36]. Therefore, it is possible that cilostazol may not increase the risk of hemorrhagic complications even when cilostazol is combined with aspirin for patients with acute ischemic stroke. Further studies are also needed to establish the safety of dual antiplatelet treatment using cilostazol and aspirin during the acute phase of ischemic stroke.

We have demonstrated that cilostazol inhibits early neurological deterioration and promote functional improvement in patients with acute ischemic stroke. Cilostazol is approved for secondary prevention of ischemic stroke in the chronic phase and is frequently prescribed to patients with ischemic stroke in Japan. Although cilostazol is not currently approved for the acute treatment of ischemic stroke, our study suggests a new option for the treatment of acute ischemic stroke. We suggest that cilostazol is suitable for the acute treatment of ischemic stroke, since cilostazol (i) has a lower risk of bleeding, (ii) exerts early inhibition of platelet aggregation, (iii) compensates for aspirin resistance, and (iv) has multiple additional effects, such as vasodilatation, improvement of endothelial cells, anti-inflammation, and neuroprotection. Therefore, cilostazol is expected to be a better treatment for acute ischemic stroke in combination with aspirin over aspirin alone. We hope this pilot study

warrants a future larger study to establish the efficacy and safety of this combined treatment for acute ischemic stroke.

Conflict of interest

TN has received payment for development of educational presentation from Otsuka Pharmaceutical. SU has received payment for development of educational presentation from Otsuka Pharmaceutical, Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Bayer HealthCare, and Schering-Plough. ST declares no conflicts of interest.

References

- [1] Umekawa H, Tanaka T, Kimura Y, Hidaka H. Purification of cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase from human platelets using new-inhibitor Sepharose chromatography. *Biochem Pharmacol* 1984;33:3339–44.
- [2] Kimura Y, Tani T, Kanbe T, Watanabe K. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1144–9.
- [3] Goto F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9:147–57.
- [4] Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al. Cilostazol for the prevention of secondary stroke (CSPS2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9:959–68.
- [5] Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008;7:494–9.
- [6] Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008076.
- [7] Chen ZM, Sandercock P, Pan H, Counsell C, Collins R, Liu L, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40,000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. *Stroke* 2000;31:1240–9.
- [8] Buchanan MR, Schwartz L, Bourassa M, Brister SJ, Peniston CM. Results of the BRAT study: a pilot study investigating the possible significance of ASA nonresponsiveness to the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Can J Cardiol* 2000;16:1385–90.
- [9] Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961–5.
- [10] Mirkhel A, Peyster E, Sundeen J, Greene L, Michelson AD, Hasan A, et al. Frequency of aspirin resistance in a community hospital. *Am J Cardiol* 2006;98:577–9.
- [11] Uchiyama S, Nakamura T, Yamazaki M, Kimura Y. New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(suppl 1):7–16.
- [12] Roden-Jullig A. Progressing stroke: epidemiology. *Cerebrovasc Dis* 1997;7(suppl 5):2–5.
- [13] Toni D, Fiorelli M, Gentile M, Bastianello S, Sacchetti ML, Argentino C, et al. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. A study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Arch Neurol* 1995;52:670–5.
- [14] Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke* 2002;33:1510–6.
- [15] Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, Hosomi A, Tamura A, Akiyuchi I, et al. Predictive factors for progressive motor deficits in penetrating artery infarctions in two different arterial territories. *J Neurol Sci* 2010;288:170–4.
- [16] Nakamura T, Houchi H, Minami A, Sakamoto S, Tsuchiya K, Niwa Y, et al. Endothelium-dependent relaxation by cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor, on rat thoracic aorta. *Life Sci* 2001;69:1709–15.
- [17] Nakamura K, Ikomi F, Ohhashi T. Cilostazol, an inhibitor of type 3 phosphodiesterase, produces endothelium-independent vasodilation in pressurized rabbit cerebral penetrating arterioles. *J Vasc Res* 2006;43:86–94.
- [18] Iida H, Iida M, Takenaka M, Fukuoka N, Dohi S. Comparative effects of cilostazol and aspirin on the impairment of endothelium-dependent cerebral vasodilation caused by acute cigarette smoking rats. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:483–8.
- [19] Hashimoto A, Miyakoda G, Hirose Y, Mori T. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis* 2006;189:350–7.
- [20] Otsuki M, Saito H, Xu X, Sumitani S, Kouhara H, Kurabayashi M, et al. Cilostazol represses vascular cell adhesion molecule-1 gene transcription via inhibiting NF-κB binding to its recognition sequence. *Atherosclerosis* 2001;158:121–8.
- [21] Woo SK, Kang WK, Kwon KI. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:246–52.
- [22] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35–41.
- [23] Adams HP, del Zoppo GJ, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, 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