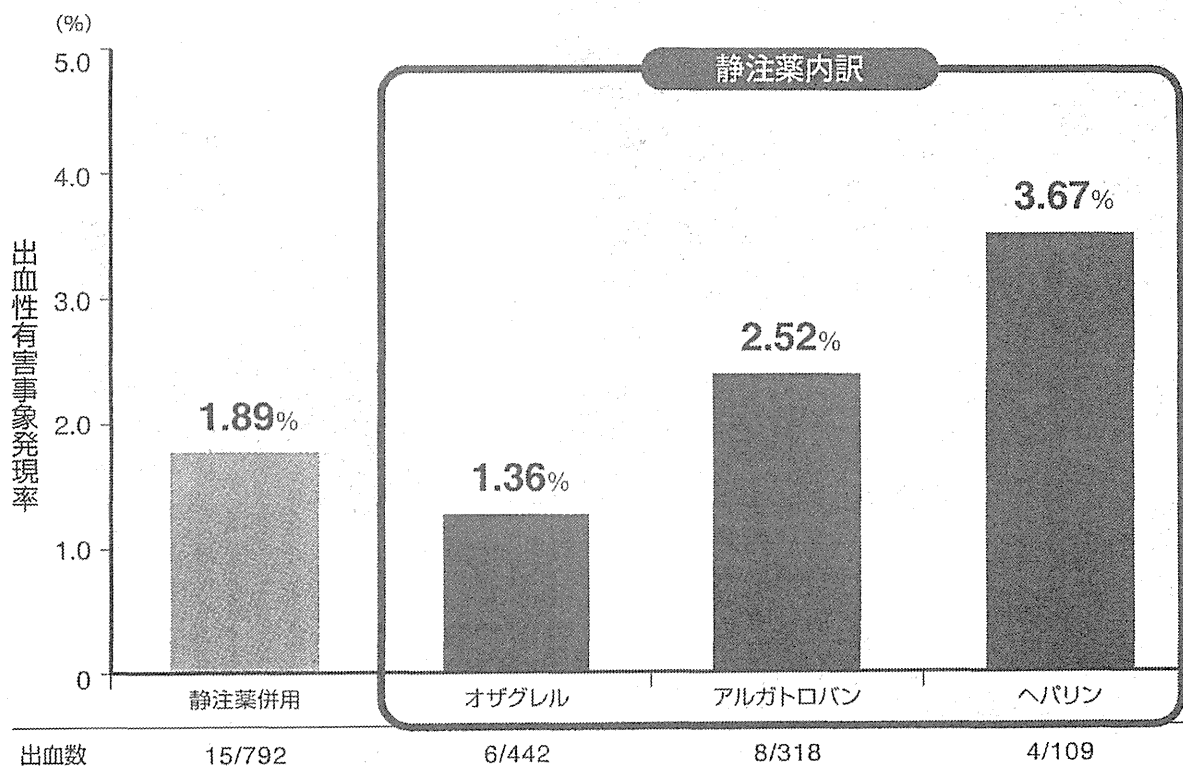
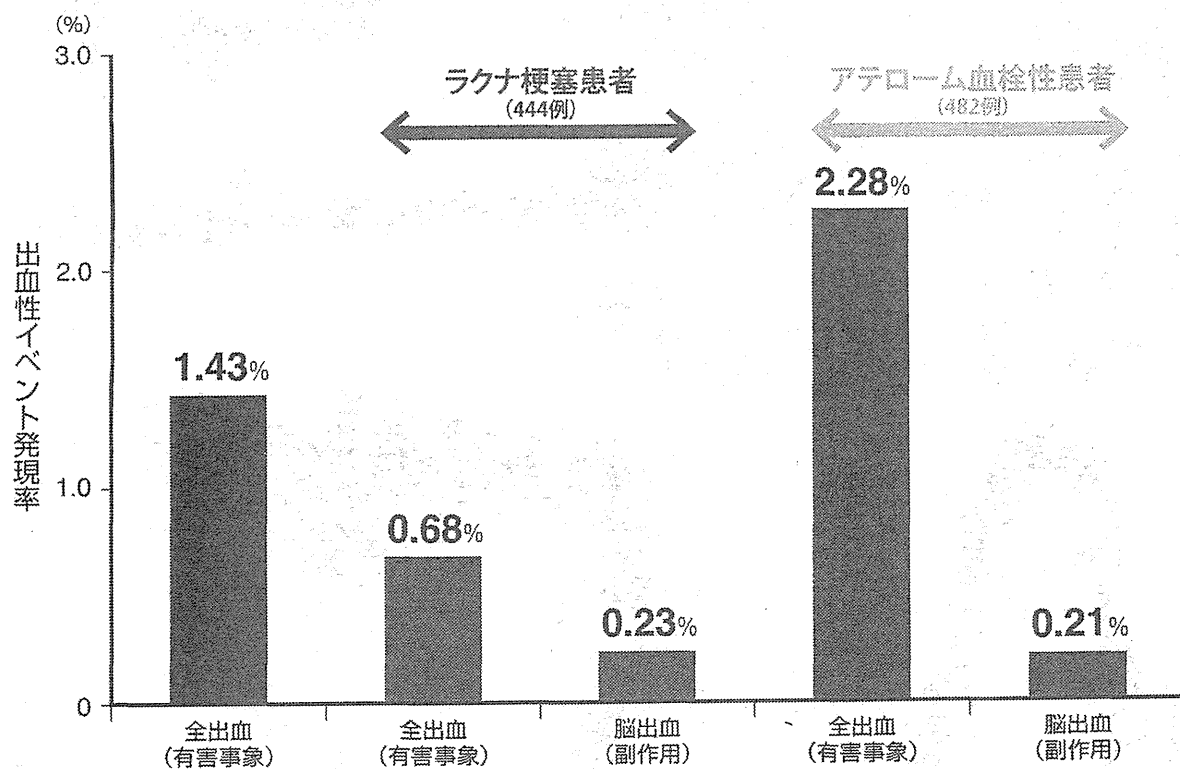


図3 併用薬別出血性有害事象発現率



棚橋紀夫ほか. 新薬と臨床 2014; 63: 3-35.より作図

図4 病型別出血性イベント発現率 (APEX試験)



棚橋紀夫ほか. 新薬と臨床 2014; 63: 3-35.より作図



アナリシスと同様、早期からのDAPTは単剤療法と比べ急性期の脳卒中/TIA再発のみならず、急性冠症候群、全死亡も含めたイベントのリスクをも低下させることが認められています。大出血の有意な増加も認められていません。

一方、わが国では脳卒中治療ガイドラインでも急性期の抗血栓療法としてアルガトロバンやオザグレルの静注薬が推奨され、実地臨床でも多用されていますが、急性期脳梗塞に対する経口抗血小板薬投与については十分なデータがありませんでした。そこで、特定使用成績調査として、クロピドグレルの使用実態下における安全性および有効性を検討するAPEX (Acute Phase safety and Efficacy of plaviX in Stroke)試験⁷⁾が行われました。試験期間は2011年12月から2012年12月で、対象は非心原性脳梗塞発症後7日以内にクロピドグレルを投与開始された患者で、過去にクロピドグレル投与歴がない患者です。全国175施設から1,075例が登録され、安全性解析対象が1,046例、有効性解析対象は1,032例でした。投与後3か月間観察されています。

その結果、クロピドグレルと他の抗血小板薬・抗凝固薬との併用率は86.7%、注射薬とは75.7%と、非常に併用率が高いことがわかりました。オザグレルが49%、アルガトロバンが35%の患者に併用されていました。また、クロピドグレルは60%の患者で発症後2日以内に投与されました(図2)。このような背景にあって、3か月間での全出血性イベント発現率は1.43%、脳出血の副作用は0.19%でした。詳細に見ていくと、静注薬、なかでも抗凝固薬が併用された患者で出血性イベントが増加しており(図3)、静注薬併用時には注意が必要ですが、過去の報告と比較しても忍容できる範囲と考えられます。有効性については、無作為化試験ではないので評価が難しいところですが、虚血性イベントの累積発現率は4.7%で、CHANCE試験などと比較しても一定の有効性は示されたと思います。さらに、ラクナ梗塞にも急性期から安全かつ有効に使用できることが認められました(図4)。

慢性期脳梗塞には血圧管理と経口抗血小板薬単剤療法

田中 では最後に、慢性期の脳梗塞再発抑制における抗血小板薬投与について、高木先生から解説をお願いします。
高木 例えば、72歳男性、高血圧と2年前にラクナ梗塞の既往がありアスピリンを内服中の患者さんで、3か月前にラクナ梗塞を再発して入院し、また開業医のところへ戻ってきた、このような症例の場合、抗血小板療法はどうしますか。アスピリンを継続する、クロピドグレルに変更する、シロスタゾールに変更する、クロピドグレルを加える、シロスタゾールを加える、いろいろな選択肢があると思います。

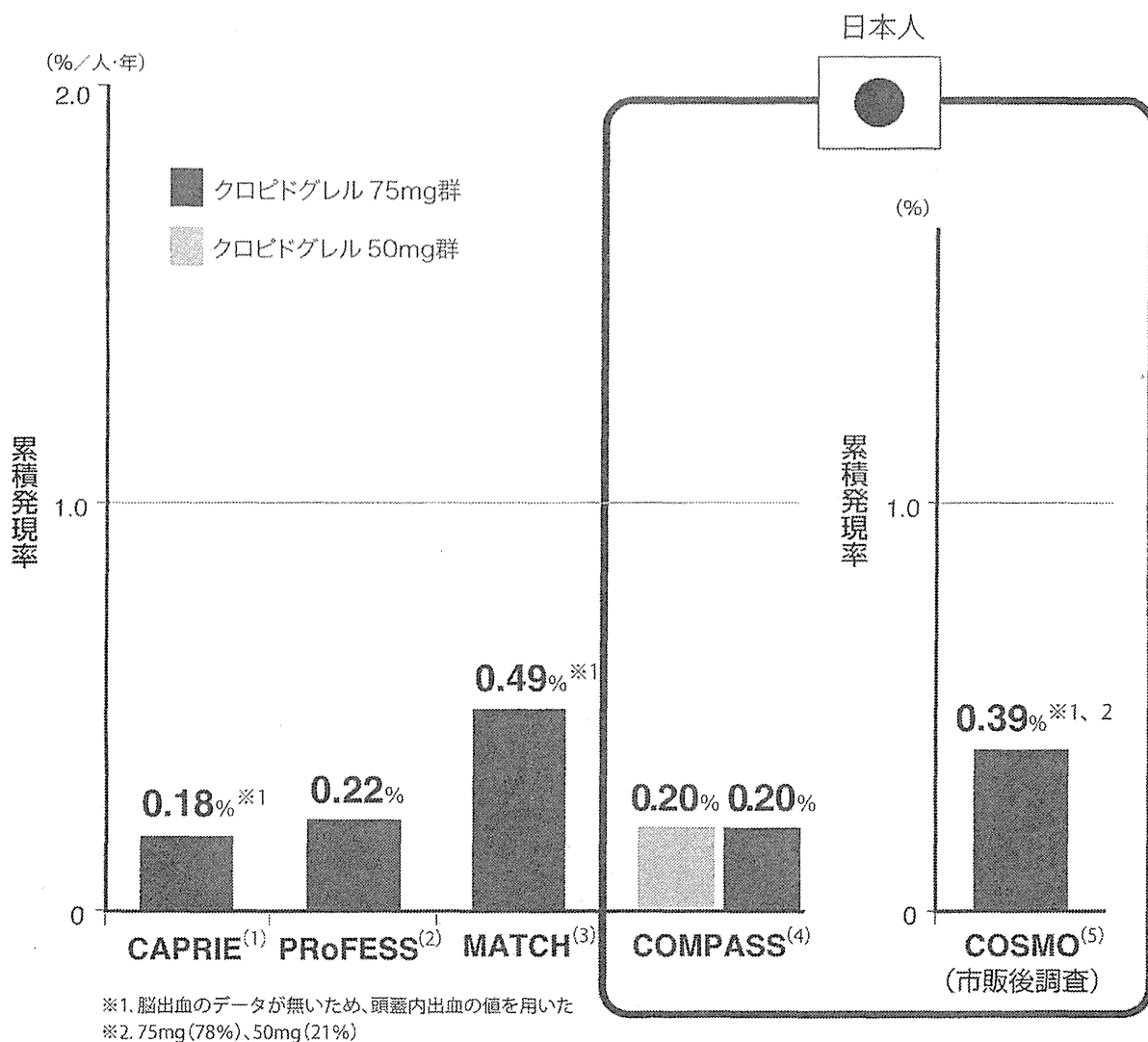
10年以上前の調査⁸⁾になりますが、当院にて発症30日以降の脳血管障害の再発率を検討したことがあります。脳梗塞例の脳梗塞累積再発率は全体で年5%程度でした。やはり既往例で再発率が高い。一方、再発が脳出血であった場合の累積再発率も、初発例に比べ既往例で非常に高いのですが、再発が脳出血であった症例のほとんどが、入院病型はラクナ梗塞でした。

ラクナ梗塞で脳出血が多いというのは、よく知られているように穿通枝病変によるものです。特に微小出血(microbleeds)が関与しており、MRIのT2*で微小出血像がみられた場合は注意が必要です。

また、ラクナ梗塞の場合、抗血小板薬にも気をつけなくてはならないことがCSPS2試験⁹⁾で示されています。その点、クロピドグレルについては、COSMO試験¹⁰⁾において実臨床下での慢性期脳梗塞に対する安全性および有効性が検討され、病型別にみてラクナ梗塞で脳出血が増えないことが確認されています。ただし、アスピリンを併用することで有意な増加がみられました。



図5 クロピドグレルの臨床試験における脳出血の発現率(年率)



(1) CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329-1339.より作成
 (2) Sacco RL et al. N Engl J Med 2008; 359: 1238-1251.より作成
 (3) Diener HC et al. Lancet 2004; 364: 331-337.より作成

(4) 内山真一郎. 新薬と臨床 2011; 60: 1124-1130.より作成
 (5) 佐藤志樹ほか. 新薬と臨床 2012; 61: 151-177.より作成

したがって、非心原性脳梗塞の慢性期の再発抑制にはもちろん抗血小板療法が有効ですが、出血性脳卒中を減らし虚血性脳卒中も抑える抗血小板薬が理想であり、少なくともラクナ梗塞の慢性期の再発抑制には現在のところクロピドグレルが望ましいと考えています。慢性期のDAPTは、出血性合併症のリスクを高めるので安易に行うべきではありません。

もちろん、ラクナ梗塞で最も重要なのは、血圧の十分な管理です。COSMO試験でも、出血例は観察終了時の収縮期血圧が140を超えていたのに対し、出血しなかった症例は血圧の管理がきちんとなされていました。血圧管理の重要性は、CSPS2試験でも示されています。

社会の高齢化を考慮し患者に応じた再発抑制戦略を

田中 ありがとうございます。それではディスカッションに移りたいと思います。

脳梗塞急性期からの抗血小板療法による再発抑制戦略として、APEX試験において実臨床下でのクロピドグレル使用の安全性および有効性が検証されたわけですが、この結果を踏まえ長谷川先生はどのようにお考えになりますか。

長谷川 今一番感じているのが、高齢化が進み80歳、90



歳の患者が増え、これまでみたことがなかったような高度の頭蓋内狭窄のある脳卒中患者がたくさんいることです。しかも、最近歩いて受診するTIAあるいは脳卒中患者のなかに、そのような大きな狭窄をもっている人がたくさんいます。そのため、当院でも先ほどからご紹介のあったメタアナリシスや、Wingspanステントの症候性頭蓋内脳動脈狭窄症の再発抑制効果を検討したものの積極的内科的治療のみのほうが良好であることが示されたSAMMPRIS試験¹¹⁾などのエビデンスを考慮し、軽症脳梗塞であっても高度狭窄を認める場合は3か月以内に限りDAPTを行い、経過観察を行ったあとで単剤にするようにしています。

頭蓋内の動脈硬化に対しては、血圧をしっかり下げるとともに、急性期はDAPT、慢性期は単剤療法になっていくのだらうと思っています。

田中 DAPTから単剤にする場合は、どのようにリスクを評価し、どのように薬剤を選択されていますか。

長谷川 私たちは、高リスク患者の場合、VerifyNowを用いてアスピリン、クロピドグレルの血小板機能を評価し、いずれにするかを決めています。一般的にはクロピドグレルを残すのがよいと考えています。

田中 松本先生はどのようにお考えですか。

松本 長谷川先生がおっしゃったように、高齢者の脳梗塞が増えてきていることを私も実感しています。t-PAの使用実態を検討したわれわれのHARP研究でも、75歳以上が半数以上を占めていて驚きました。また、75歳を超えると、脳梗塞は心原性が多いのですが、実は隠れた末梢動脈疾患(PAD)が見つかることも多いことに注目すべきです。これは、抗血小板薬の選択において非常に重要で、脳梗塞、冠動脈疾患およびPAD、すなわちアテローム血栓症(ATIS)のすべてに対して再発抑制のエビデンスがあるクロピドグレルを選択することが求められます。

先生方は、急性期はアスピリン+クロピドグレルのDAPT、慢性期は単剤療法というお考えのようですが、脳出血のリスクを考慮しても(図5)、また脳梗塞の病態を考

えても、私は、経口抗血小板薬としてはクロピドグレルがファーストチョイスだと考えています。オザグレルやアルガトロバンとの併用においても、また慢性期においても、クロピドグレルは有効かつ安全と思っています。血圧管理をきちんと行うならばDAPTを行ってもよいとは思いますが、現在は、DAPTありきの風潮も見受けられるので、少し憂慮しているところです。

田中 日本における抗血栓療法の長い歴史をみてきておられる松本先生のご意見には重みがありますね。

今回は、脳梗塞再発抑制のための抗血小板療法の治療戦略について、急性期から慢性期に至るシームレスな治療と薬剤選択について議論いただきました。エビデンスのあるクロピドグレルを中心に、ケースバイケースでテーラーメイドの治療をしていくことが大切であるというメッセージが重要かと思います。松本先生のお話にありましたように、これからは脳梗塞だけではなく冠動脈疾患やPADも含めたATISという疾患概念を念頭において治療を行う必要があり、それが今後の高齢社会への対応としては極めて重要になると思われれます。本日はどうもありがとうございました。

REFERENCES

- 1) International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997; 349: 1569-1581.
- 2) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet 1997; 349: 1641-1649.
- 3) Geeganage CM et al. Stroke 2012; 43: 1058-1066.
- 4) Wang Y et al. N Engl J Med 2013; 369: 11-19.
- 5) Diener HC et al. Lancet 2004; 364: 331-337.
- 6) Wong KS et al. Circulation 2013; 128: 1656-1666.
- 7) 櫻橋紀夫ほか. 新薬と臨牀 2014; 63: 3-35.
- 8) 星野晴彦ほか. 脳卒中2004; 26: 349-356.
- 9) Shinohara Y et al. Lancet Neurol 2010; 9: 959-968.
- 10) 佐藤志樹ほか. 新薬と臨牀 2012; 61: 151-177.
- 11) Chimowitz MI et al. N Engl J Med 2011; 365: 993-1003.



8. 心房細動に対するワルファリンと新規抗凝固薬：脳梗塞・脳出血の発症リスクは異なるのか？



国立病院機構九州医療センター，脳血管センター，臨床研究センター，
脳血管・神経内科 / 札幌医科大学神経内科学講座 外山 祐一郎 (Toyama, Yuichiro)
国立病院機構九州医療センター，脳血管センター，臨床研究センター，
脳血管・神経内科科長 矢坂 正弘 (Yasaka, Masahiro)
札幌医科大学神経内科学講座助教 齊藤 正樹 (Saitoh, Masaki)
札幌医科大学神経内科学講座教授 下濱 俊 (Shimohama, Shun)
国立病院機構九州医療センター，脳血管センター，臨床研究センター，
脳血管・神経内科臨床研究センター長 岡田 靖 (Okada, Yasushi)

THROMBOSIS and Circulation

§ 論文のポイント

- [1] NOACの脳梗塞予防効果はワルファリンと同等か，それ以上で，NOAC療法中の頭蓋内出血発症率はワルファリン療法中のそれと比較して激減する。
- [2] NOACの優越性を考慮し，NAVAF症例では，脳梗塞予防にNOACを第1選択とする。NOAC投与禁忌症例やNOAC療法中の脳梗塞発症例などではワルファリンを考慮する。
- [3] 70歳以上でワルファリン療法を行う場合，低用量(P_T-INR 1.6-2.6)で管理すべきである。
- [4] 抗凝固療法に加え，脳卒中のリスクファクター管理が，脳卒中発症予防に重要である。

§ キーワード

ワルファリン / NOAC (新規経口抗凝固薬) / NAVAF (非弁膜症性心房細動)
/ 脳梗塞 / 脳出血

はじめに

心房細動における抗凝固療法は、脳梗塞発症に有効だが、一方で大出血や頭蓋内出血の発症率を上昇させる点で注意が求められる。長年にわたり、心房細動に対する脳梗塞予防にはワルファリンのみが使用されてきた。しかし2011年より新規経口抗凝固薬(Noel Oral Anticoagulants: NOAC)が相次いで登場してきた。本稿では抗凝固療法中の脳梗塞・脳出血の発症リスクをワルファリンとNOACで対比しながら概説する。

ワルファリン vs. NOAC

1. 脳梗塞

現在、日本国内で使用できるNOACはダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンの3種類である。また、現在整形外科手術後の静脈血栓症予防のための使用されているエドキサバンも、NVAFに対しての効能追加承認申請中である。

各NOACの特徴を表1に示す。凝固系カスケードにおける標的因子がダビガトランはトロンビン(IIa)であるのに対し、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンはXaである。また、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンは腎排泄がダビガトランよりも低いことが特徴として挙げられる。次に各NOACの第Ⅲ相試験(ダビガトラン: RE-LY試験, リバーロキサバン: ROCKET AF試験, アピキサバン: ARISTOTLE試験, エドキサバン: ENGAGE-AF試験)¹⁾⁻⁴⁾における主要評価項目(脳卒中と全身塞栓症の発症率)の結果を図1に示す。いずれのNOACも脳卒中と全身塞栓症の発症率をワルファリンと同等かそれ以上抑制する。特にRE-LY試験におけるダビガトラン150mg×2回/日内服群とARISTOTLE試験におけるアピキサバン5mg×2/日内服群はワルファリン内服群と比較し有意差をもって、脳卒中と全身塞栓症抑制効果を示している。

2. 大出血

図2に各NOACとワルファリンの大出血発症率の比較を示す。いずれのNOACもワルファリンと同等かそれ以下の大出血発症率である。RE-LY試験の110mg×2回/日内服群とARISTOTLE試験におけるアピキサバン群は有意差をもって、ワルファリン群よりも大出血が少ないことは注目すべきであろう。

3. 頭蓋内出血

出血を頭蓋内出血に限り、NOACとワルファリンの頭蓋内出血発症率を比較すると(図3)、NOACの4薬剤ともワルファリンに比べ頭蓋内出血が大幅に少ないことがわかる。各NOAC群とワルファリン群間に高血圧既往率に差はなく、血圧管理がNOACに頭蓋内出血が少ない理由とはならない。NOACとワルファリンの薬剤的機序の違いが頭蓋内出血発症率の違いに関与していると考えられる。外因系凝固カスケードにおける開始反応である組織因子と活性型第Ⅶ因子との複合体形成が、第Ⅶ因子の産生を抑制するワルファ

表1 各NOACの特徴

| | ダビガトラン | リバーロキサバン | アピキサバン | エドキサバン |
|----------------------|------------|-------------------|---------|--------------------|
| 標的凝固因子 | トロンビン(IIa) | Xa | Xa | Xa |
| 半減期(時間) | 12-14 | 9-13 | 8-15 | 9-11 |
| 最高血中濃度到達時間(時間, Tmax) | 0.5-2 | 2-4 | 1-4 | 1-2 |
| 生物学的利用率 | 6.5%(人間) | 67-86%(動物) | 49%(人間) | 50%(猿) |
| 蛋白結合率 | 35% | 92-95% | 87% | 40-59% |
| 代謝 | グルクロン酸抱合 | CYP3A4/2J2 | CYP3A4 | CYP3A4 グルクロン酸抱合 |
| 腎排泄 | 80% | 33%(未変化体とあわせて66%) | 25% | 35% |
| プロドラッグ | Yes. | No | No | No |

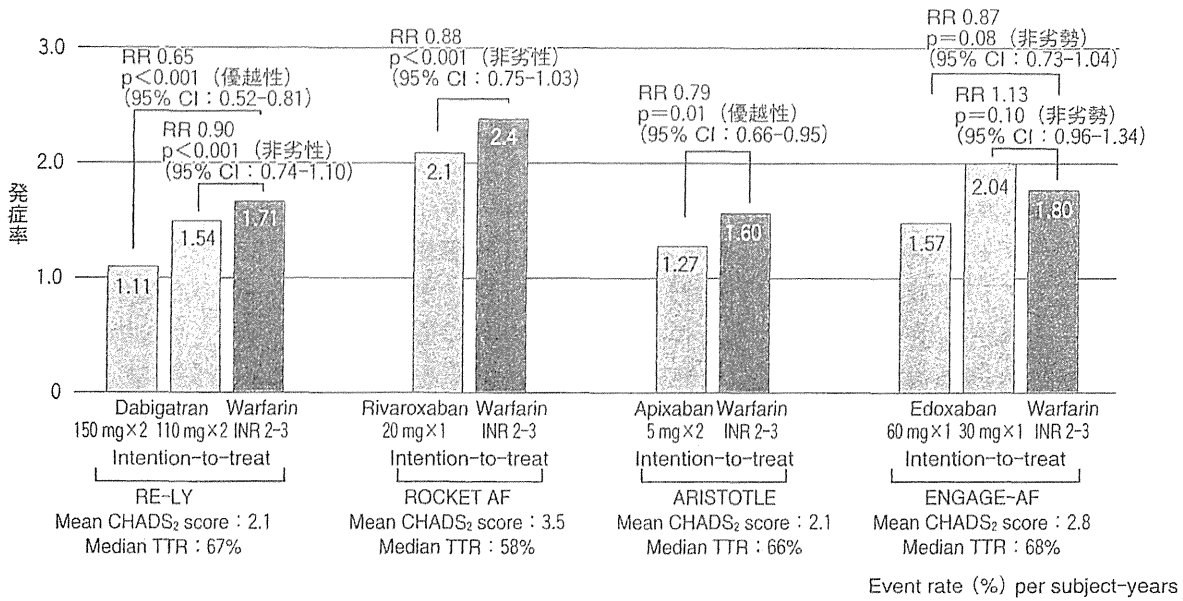


図1 脳卒中と全身塞栓症発症率の比較

NOAC 第Ⅲ相試験結果. NOACの脳卒中と全身塞栓症抑制効果はワルファリンと同等かそれ以上である.

(文献1-4より改変引用)

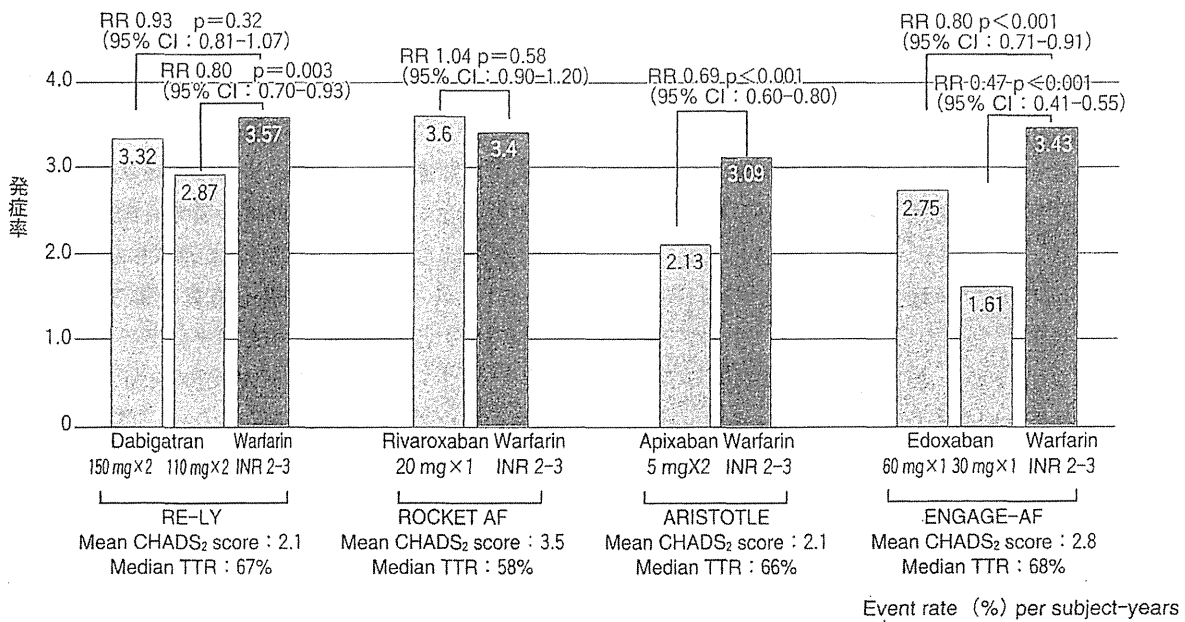


図2 大出血発症率の比較

NOAC 第Ⅲ相試験結果. NOACの大出血発症率はワルファリンと同等かそれ以下である.

(文献1-4より改変引用)

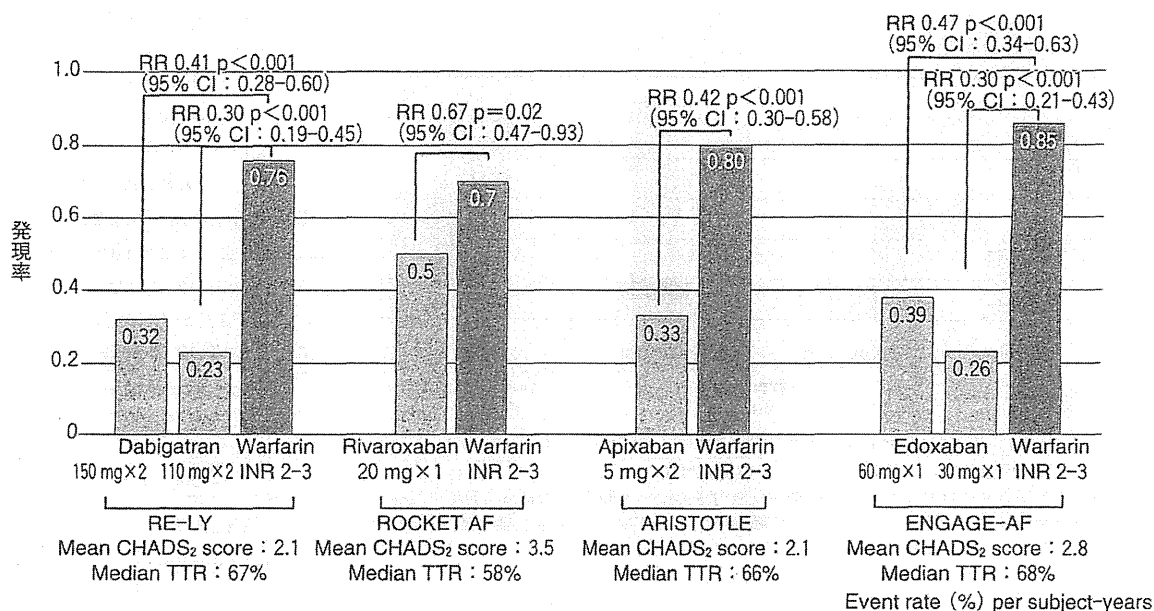


図3 頭蓋内出血発症率の比較

NOAC 第Ⅲ相試験結果。NOACの頭蓋内出血発症率はワルファリンより大幅に少ない。

(文献1-4より改変引用)

リンでは起こり難く、血漿第Ⅷ因子活性に影響を及ぼさないNOACでは起こりやすいためであろう。NOACでは療法中はひとたび頭蓋内出血を発症しても、血腫が横大しにくい点も注目されている⁵⁾。

NOACか？ワルファリンか？

NOACはワルファリンと比較し、脳梗塞の予防効果は同等またはそれ以上、大出血発症率は同等またはそれ以下、頭蓋内出血発症率は大きく低下する。脳梗塞発症リスク、脳出血発症リスクを考慮すると、非弁膜性心房細動(Non-Valvular Atrial Fibrillation: NVAF)患者の脳梗塞予防にはまずNOACを考慮すべきである⁶⁾。

ワルファリン療法の適応はNVAF以外の心疾患で抗凝固療法必要とす

る症例、NOAC投与禁忌症例、生理的凝固因子欠損症例が挙げられる。NOAC適応例でワルファリンを選択する症例としては、NOAC内服中での脳梗塞発症例、大出血関連因子が複数該当し、用量調整が強く必要と思われる症例などが挙げられる⁷⁾。

ワルファリンで抗凝固療法を行う際にはPT-INR 2.0-3.0でのコントロールが推奨されている。また、70歳以上ではPT-INR 1.6-2.6でのコントロールが薦められる。NVAFに対するワルファリン内服患者203例の観察研究によると⁸⁾、PT-INR 1.6未満では重篤な脳梗塞が増加し、PT-INR 2.6以上では重篤な出血性合併症が急激に増加した。重篤なイベントを起こした多くが70歳以上であった(図4)。大規模な研究として近年J-RHYTHM Registry研究が

行われた⁹⁾。日本人の心房細動患者7527例を対象とし、血栓塞栓イベントと出血イベントの両方を予防しうるPT-INR値が検討され、70歳以上の患者における血栓塞栓イベント予防について、PT-INR 1.6-2.6が安全かつ有効であるとされた。2.6~2.99も有効であるが、大出血リスクがわずかに上昇する結果となった。一方70歳未満では、イベント発症率が少なく、現行のINR 2.0から3.0の治療域を見直すべき根拠は得られなかった。

以上から、70歳以上の心房細動患者に対して抗凝固療法をワルファリンにて行う場合は、PT-INRを1.6-2.6で、70歳未満では2.0-3.0でコントロールを行うことにより、脳梗塞のリスクも出血のリスクも最小限に抑えられると考えられる。

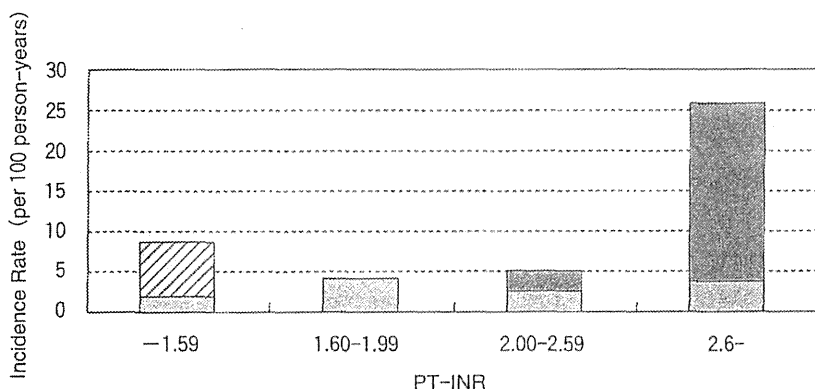


図4 PT-INR 毎の脳血管障害発症率(/100人・年)

斜線：重篤な脳梗塞、灰色：軽症脳梗塞やTIA、青：重篤な出血性合併症

NVAF 203例を対象にワルファリン療法中の虚血や出血性イベントを観察した結果、TIAや軽症脳梗塞はINRにかかわらず低頻度で発症するものの、重篤な虚血イベント(全身塞栓症や重症脳梗塞)はINR 1.6未満で発症し、重篤な出血性イベントの頻度はINR 2.6を超えると急激に上昇し、重篤なイベント該当例の多くは70歳以上であった。

(文献8より改変引用)

おわりに

NOACはワルファリンと比較し、脳梗塞発症のリスクは同等～それ以上、頭蓋内出血発症のリスクは大きく低下できると考えられる。NVAF症例には脳梗塞予防のためNOAC投与が推奨されるが、脳梗塞、脳出血のリスクが0になるわけではない。NOAC投与を継続しつつ、脳卒中リスクファクター管理を徹底し、脳梗塞脳出血発症リスクを下げる事が重要である。

References

- 1) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al : RE-LY steering committee and investigators. : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 361 : 1139-1151, 2009 and Erratum in : N Engl J Med 363 : 1877, 2010
- 2) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al : The ROCKET AF investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 365 : 883-891, 2011
- 3) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al : ARISTOTLE committees and investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 365 : 981-992, 2011
- 4) Robert P, Ruff CT, Braunwald E, et al : Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 369 : 2093-2104, 2013
- 5) Komori M, Yasaka M, Kokuba K, et al : Intracranial hemorrhage during dabigatran treatment. Circ J 78 : 1335-1341, 2014
- 6) 日本循環器学会ガイドライン : http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf
- 7) 矢坂正弘 : プライマリケア医こそ知っておくべき一過性脳虚血発作(TIA)治療の最新動向. Progress in Medicine 33 : 1725-1729, 2013
- 8) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T : Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med 40 : 1183-1188, 2001
- 9) Inoue H, Okumura K, Atarashi H, et al : J-RHYTHM Registry Investigators. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. Circ J 77 : 2264-2270, 2013

III 病型分類

TOAST(The trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)分類と脳卒中病型診断の現状

The TOAST classification and the trend of diagnosis of acute ischemic stroke subtypes

芝原友也 桑城貴弘 岡田 靖

Key words : TOAST, 脳梗塞病型, 原因特定不能, MRI, A-S-C-O-D

はじめに

脳血管障害の症候学を理解するためには、各病型の臨床概念を正しく把握する必要がある。1990年にNINDS(National Institute of Neurological Disorders and Stroke)によって作成されたCVD-IIIでは、脳梗塞の各臨床病型の病態は述べられているが、具体的な診断法や基準は示されていない。それらを解決するため、1993年に提唱されたTOAST(The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)分類¹⁾は論理的、病因別に脳梗塞を病型分類する方法論として作成されたものである。

本稿では、TOAST分類の解説および実臨床における現状や問題点、新たな試みについて述べる。

1 TOAST分類

脳梗塞を簡便かつ実用的に診断することを目的として作成されており、評価者間での再現性は高く、診断と治療に関する多施設共同研究に多く用いられている。表1に示すように臨床症候、画像所見、およびその他の検査所見に基づ

いて脳梗塞が分類されている。各病型の診断が臨床症候、画像所見のみに基づき、他の検査が行われていない場合は‘possible’と診断され、他の検査が行われて他病型の可能性が除外された場合は‘probable’とされる。このようにprobableとpossibleに分けることにより、より均一化された分類ができる。まず、急性期においては、補助検査を行う前にpossibleとして分類することができ、早期の治療方針決定に役立つ。治療効果や経過、予後の評価は補助診断を待つprobableとした群について検討することができる。

1) 大血管アテローム硬化(large-artery atherosclerosis)

この群はCVD-IIIのアテローム血栓性脳梗塞に相当する。主幹動脈や皮質枝動脈の動脈硬化性病変を基盤とする血管の閉塞や狭窄を原因として発症する脳梗塞である。発症様式は血栓性閉塞のことも、主幹動脈からの動脈原性脳塞栓のこともある。大脳皮質症状としての失語や半側空間無視の存在、あるいは、脳幹や小脳の梗塞による障害をみる。間欠性跛行や一過性脳虚血発作(TIA)、頸動脈雑音などの存在は病型の補助診断に有用である。CTやMRIにより大

Tomoya Shibahara, Takahiro Kuwashiro, Yasushi Okada: Department of Cerebrovascular Medicine and Neurology, Cerebrovascular Center and Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center 国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科

0047-1852/14/¥60/頁/JCOPY