頸動脈・頭蓋内主幹動脈狭窄症に対する抗血栓療法

片岡 大治

国立循環器病研究センター脳神経外科

Antithrombotic Therapy for Carotid and Intracranial Artery Stenosis

Hiroharu Kataoka, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center

Recently, the incidence of atherothrombotic cerebral infarction due to cervical internal carotid artery stenosis and intracranial artery stenosis has been increasing as a consequence of changing dietary habits in Japan to more Western style. Antiplatelet therapy is used for the management of atherothrombotic infarction together with the control of risk factors such as hypertension, dyslipidemia and so on. Aspirin, clopidogrel and cilostazol are antiplatelet drugs that are available in Japan and should be used as the situation demands and on the basis of each drug's properties. Although dual antiplatelet therapy (DAPT) is administered for recurrent cases that persist despite single antiplatelet therapy, prolonged DAPT should be avoided because it increases the risk of intracranial hemorrhage. Also, in the acute stage of stroke, Argatroban and Heparin are used in addition to DAPT. In the case of progressing stroke in spite of maximum antithrombotic therapy, surgical revascularization should be considered in a timely manner.

(Received April 12, 2016; accepted May 2, 2016)

Key words : antithrombotic therapy, atherothrombotic infarction, dual antiplatelet therapy, revascularization

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 25 : 804-812, 2016

はじめに

頸部頸動脈や頭蓋内動脈の粥状動脈硬化に伴うアテローム血栓性脳梗塞は、食生活の欧米化などにより近年増加傾向にあり、最近の脳卒中データバンクによれば全脳梗塞の31%を占め、29%のラクナ梗塞を上回っている⁹⁾。アテローム血栓性脳梗塞は、浅側頭動脈-中大脳動脈バイパス術 (STA-MCA bypass)・頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy : CEA) などの外科的血行再建の適応となる場合もあるが、多くの場合は抗血小板療法と動脈硬化リスク因子のコントロールによる内科治療が第1選択となる。抗血小板剤は現在アスピリン、クロピド

グレル、シロスタゾールの3剤が主に使用されているが、新規抗血小板剤の開発や治験が進行中であり、今後ますますそれぞれの特性や病態に基づく使い分けが必要になってくる (Table 1)。また、抗血小板剤は出血のリスクを高めるため、漫然とした長期投与、特に2剤併用の dual antiplatelet therapy (DAPT) は避けなければならない。発症急性期においては、DAPTに加えてアルガトロバンやヘパリンなども使用して最大限の抗血栓療法を行うが、それらの治療に抵抗性で進行する脳梗塞に対しては、時期を逃さずに外科的血行再建を考慮しなければならない。本稿では、アテローム血栓性脳梗塞の急性期から慢性期に至るさまざまな場面での抗血小板療法の「判

連絡先：片岡大治，〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1 国立循環器病研究センター脳神経外科

Address reprint requests to : Hiroharu Kataoka, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita-shi, Osaka 565-8565, Japan

Table 1 Comparison of antiplatelet agents

	Aspirin	Clopidogrel	Cilostazol
Class	Non-steroidal antiinflammatory agent	Second generation thienopyridine	Phosphodiesterase-3 inhibitor
Dosing	Once daily	Once daily	Twice daily
Reversibility of action	No	No	Yes
Peak effect	1-3 hours	6 hours (after load)	3-4 hours
Variability with CYP2C19 genotype	No	Yes	No
Side effects	Gastrointestinal bleeding Intracranial bleeding	Liver dysfunction Hematocytopenia	Headache Tachycardia Congestive heart failure
When to stop before surgery	7-10 days	10-14 days	2-3 days

断」と「行動」について、最新のエビデンスと知見に基づいて概説する。

脳梗塞二次予防としての抗血小板療法

抗血小板療法は、古くから脳梗塞再発予防効果が証明されてきた治療法であり、アテローム血栓性脳梗塞の二次予防では gold standard である。特に、症候性の頭蓋内主幹動脈狭窄においては、抗凝固薬であるワーファリンはアスピリンと同等の脳梗塞予防効果しか示さないにもかかわらず、頭蓋内出血などの有害事象が有意に高かったため⁴⁾、最新の脳卒中治療ガイドライン 2015 でも、非心原性脳梗塞の再発予防には抗血小板薬がグレード A で推奨されている¹⁴⁾。

① アスピリン

アスピリンは、血小板のシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) を阻害することにより、トロンボキサン A2 (TXA2) の生成を抑制し、血小板の二次凝集を抑制する (Fig. 1)。アスピリンは脳梗塞二次予防効果において豊富なエビデンスを有する抗血小板剤であり、抗血栓療法に関するエビデンスを総括的に解析した国際共同研究の Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) において、虚血性脳卒中再発のリスクを 22% 低減できることが示された¹⁾。アスピリンを使用する際に念頭に置くべきことは出血性合併症であり、アスピリンは出血性脳卒中のリスクを 1.67 倍増加させることが同じく ATT で示され、わが国のアスピリン服用者の 35.7% に胃・十二指腸潰瘍もしくはびらんが発生することも報告されている²⁰⁾。アスピリン投与の際は、消化性潰瘍の予防のためプロトンポンプ阻害薬の併用を行うほか、消化性潰瘍既往例では他の抗血小板剤を考慮する。

② クロピドグレル

クロピドグレルはチエノピリジン系の抗血小板剤の 1 つであり、血小板膜上のアデノシン二リン酸 (ADP) 受容体である P2Y12 を阻害して、細胞内の環状アデノシン二リン酸 (cAMP) の濃度を上昇させることにより血小板凝集を抑制する (Fig. 1)。クロピドグレルはプロドラッグであり、活性化には CYP 酵素 (主に CYP2C19) が必要である。チエノピリジン系の抗血小板剤には、チクロピジンもあるが、クロピドグレルはその重大な副作用である顆粒球減少と肝障害の頻度がチクロピジンより低いため、安全性においてより優れている。クロピドグレルは、アスピリンとの比較研究である Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) 試験で、アスピリンに対する非劣性が証明されている。CAPRIE 試験は、脳梗塞 (発症後 1 週間以上、6 カ月以内)、心筋梗塞、動脈硬化性末梢血管疾患を有する 19,185 例を対象としたランダム化比較試験 (RCT) であり、クロピドグレル群のアスピリン群に対する脳梗塞、心筋梗塞、血管死の年間発症の相対リスク低下率は 8.7% (95% CI=0.3~16.5%) (p=0.043) と有意であった⁵⁾。ただし、脳梗塞既往例のみの解析では相対リスク低下率は 7.3% (p=0.26) に留まり有意差を示さなかった。安全性においては、頭蓋内出血はアスピリン群 0.49%、クロピドグレル群 0.35% と有意差を認めなかったが、消化管出血はアスピリン群 2.66% に対してクロピドグレル群 1.99% と有意に副作用発現率の低下がみられた。また、糖尿病や脂質異常症などを合併した動脈硬化ハイリスク患者では、アスピリンよりも脳梗塞二次予防効果が高いことが知られており⁷⁾、そのような症例では第 1 選択となる。クロピドグレルを使用する際の注意点は、プロドラッグであるため作用発現までに時間がかかることと、CYP2C19 で代謝を受けてから活性体になるため、その遺伝子多型によってクロピドグレルの作用発現に個体差が生じる点である。CYP2C19 遺伝子多型を extensive

Fig. 1 Action mechanisms of antiplatelet agents

ADP: adenosine diphosphate, AC: adenylate cyclase, ATP: adenosine triphosphate, cAMP: cyclic adenosine monophosphate, PDE3: phosphodiesterase 3, PL: phospholipid, AA: arachidonic acid, TXA2: thromboxane A2, COX-1: cyclooxygenase-1, GP II b/IIIa: glycoprotein II b/IIIa

metabolizer 群, intermediate metabolizer 群, poor metabolizer 群に分けて検討を行うと, poor metabolizer 群では他の群に比べ血小板機能抑制効果が低いことが報告されており¹⁸⁾, poor metabolizer 群は白人では約2%存在するにすぎないが, アジア人では約15~20%に認められるため²²⁾²³⁾, クロピドグレル抵抗性はアジア人に多い。したがって, 血管内治療の周術期など抗血小板剤を確実に効かせておきたい場面では, 透過光測定法 (LTA) や VerifyNow を用いた血小板凝集能のモニタリングが必要となる。

③ シロスタゾール

シロスタゾールはホスホジエステラーゼ3 (PDE3) を阻害することにより, 血小板内の cAMP の濃度を上昇させ, 血小板の凝集を抑制する (Fig. 1)。その特徴は血管拡張作用を併せ持つことと, 本邦をはじめとするアジア人でのエビデンスが豊富な点である。シロスタゾール (200 mg/日, 2 分服) をプラセボ群と比較した Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS) で, 41.7%の脳卒中の再発低減効果を示した⁶⁾。また, アスピリンとの比較を行った Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention (CASISP) 試験と CSPS2 のメタ解析では, アスピリンと同等の脳梗塞再発予防効果を持ち, かつ安全性はアスピリンより高いことが示された。シロスタゾール群のアスピリン群に対する全脳卒中の相対リス

ク低下率は13% (95%CI=0.52~0.86, $p<0.01$) と有意で, 特に出血性脳卒中の相対リスク低下率は74% (95%CI=0.13~0.55, $p<0.01$) と顕著であった〔虚血性脳卒中については, 相対リスク低下率20% (95%CI=0.61~1.07, $p=0.13$) と2群間で有意差なし〕⁸⁾。シロスタゾールの臨床上的の問題点は, 動悸・頭痛・頻脈といった副作用発現率が高いことであり, 時間的に余裕があるときは半量から投与を開始するとよい。

④ 抗血小板剤2剤併用 (DAPT)

脳梗塞, 心筋梗塞をはじめとする血栓塞栓症に対する DAPT のリスク/ベネフィットについてはさまざまな立場から論じられており, 知識を整理しておく必要がある。アテローム血栓性脳梗塞患者における DAPT も後述する急性期と慢性期では考え方が異なる。1年以上の DAPT と抗血小板剤単剤を比較した7つのRCTのメタ解析によると, 脳卒中の再発は2群間で差がなく (DAPT 群 vs. アスピリン群: RR=0.89, 95%CI=0.78~1.01; DAPT 群 vs. クロピドグレル群: RR=1.01, 95%CI=0.93~1.08), 脳出血の発生は DAPT 群とアスピリン群では有意差が生じなかったが (RR=0.99, 95%CI=0.70~1.42), DAPT 群とクロピドグレル群では有意に DAPT 群に高いという結果であった (RR=1.48, 95%CI=1.17~1.82)¹¹⁾。すなわち1年以上の DAPT は脳梗塞再発予防効果という点で単剤を上回る効果が認められず, 脳出血の

Fig. 2 Primary prevention effect of aspirin for cardiovascular diseases in ATT
Aspirin has no primary prevention effect for stroke although it decreased any coronary event risk by 18%.

リスクを高めるだけであるので、脳卒中治療ガイドライン 2015 でもグレード D で行わないことが勧められている¹⁴⁾。一方、循環器領域、特に薬剤溶出ステント (DES) 留置後や心筋梗塞既往例では、1 年以上の DAPT によるベネフィットがリスクを上回るとい報告もある¹²⁾¹⁹⁾。アテローム血栓性脳梗塞は冠動脈病変を合併する頻度が高く、DAPT の継続の是非は個々の症例ごとに他科領域の主治医と相談して決めていかなければならない。

脳梗塞一次予防としての抗血小板療法

先述の ATT では、疾病の既往のない患者を対象とした一次予防効果の有無を検証した 6 つの RCT に登録された 95,000 例のメタ解析も行っている。その結果、アスピリンは主要冠イベントを 18% 低減させるが、全脳卒中は減少させていなかった¹⁾。これは、虚血性脳卒中を減少させる効果を、出血性脳卒中を増加させることで相殺してしまうためであった (Fig. 2)。無症候性頸部頸動脈狭窄や頭蓋内主幹動脈狭窄に対して、抗血小板剤投与が脳卒中発症を予防するというエビデンスも存在しない。したがって、脳卒中治療ガイドライン 2015 でも、「無症候性脳主幹動脈狭窄ならびに閉塞病変に対しては、他の心血管疾患の併存や出血性合併症のリスクなどを総合的に評価した上で、必要に応じて抗血小板療法を行うことを考慮して良い (グレード C1)」という表現になっている¹⁴⁾。無症候性頸動脈狭窄においても同様であり、無症

候性軽度頸動脈狭窄に漫然と抗血小板剤を投与することは慎まなければならない。

脳梗塞急性期における抗血栓療法

発症 48 時間以内の脳梗塞急性期の抗血栓療法として国際的に広く認められた治療は、長らくアスピリンの経口投与のみであった。International Stroke Trial (IST) と Chinese Acute Stroke Trial (CAIST) のメタ解析では、アスピリン 160~300 mg/日の投与により、脳梗塞再発が減少し (1.6% vs 2.3%)、脳卒中の発症または死亡が有意に減少することが示された (8.2% vs. 9.1%)³⁾。これらのエビデンスに基づき、アスピリン 160~300 mg/日の投与は脳卒中治療ガイドライン 2015 でもグレード A で推奨されている¹⁴⁾。実際の臨床現場では、急性期脳梗塞に対して、オザグレルナトリウム、アルガトロバン、ヘパリンの点滴が併用されることが少なくない。オザグレルナトリウムは、トロンボキサン A2 合成阻害薬であり、長期的な機能予後や死亡率の改善に関しては明らかではないが、神経症状の改善効果が示されており²⁴⁾、脳卒中治療ガイドライン 2015 ではグレード B で推奨されている¹⁴⁾。アルガトロバンは、わが国で開発された選択的な合成抗トロンビン薬で抗凝固薬に分類され、発症 48 時間以内の脳血栓症において神経症状の改善をもたらし、出血性合併症が少ないことが報告されており¹⁰⁾、やはり脳卒中治療ガイドライン 2015 の推奨はグレード B である¹⁴⁾。

Fig. 3 The CHANCE trial study protocol

The Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events (CHANCE) trial tested the effect of early dual antiplatelet treatment (DAPT) for the prevention of secondary stroke within the first 90 days following a qualifying transient ischemic attack (TIA) or minor stroke in 5,170 Chinese patients. Note that DAPT continued for only 3 weeks from the onset in the DAPT group.

ヘパリンに関しては、メタ解析の結果、急性期脳梗塞において脳梗塞再発を抑制するが (HR 0.76; 95%CI 0.65~0.88), 症候性頭蓋内出血を増加させるため (HR 2.99; 95%CI 2.24~3.99), 全死亡 (HR 1.05; 95%CI 0.98~1.22) や死亡または要介助 (HR 0.99; 95%CI 0.93~1.04) を減少させない¹⁵⁾。実臨床では用いられることが依然多いため、脳卒中治療ガイドライン 2015 の推奨はグレード C1 となっているが¹⁴⁾、使用する際には出血性合併症とのリスク/ベネフィットに留意する必要がある。

これらに加えて、最近急性期脳梗塞に対するアスピリンとクロピドグレル併用による DAPT の有効性のエビデンスが確立しつつある。その端緒は 2013 年に発表された Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events (CHANCE) 試験である。これは、発症から 24 時間以内に治療可能な一過性脳虚血発作 (TIA) または軽症脳卒中患者 5,170 例をクロピドグレル+アスピリンの DAPT 群とプラセボ+アスピリンのアスピリン群に分けて、90 日間の脳卒中再発予防について解析した研究で、全脳卒中は DAPT 群 8.2% に対してアスピリン群 11.7% で有意に抑制されており (HR 0.68; 95%CI 0.57~0.81, $p<0.001$), すべての出血性合併症は DAPT 群 2.3% に対して、アスピリン群 1.6% と有意差を生じなかった (HR 1.41; 0.95~2.10, $p=0.09$)²¹⁾。CHANCE 試験の特徴は DAPT の継続期間が 3 週間のみである点であり (Fig. 3), 脳卒中治療ガイドライン 2015 でも発症直急性期までの治療としてグレード B で推奨さ

れている¹⁴⁾。現在、TIA と軽症虚血性脳卒中患者の急性期における虚血性血管イベントの予防において、アスピリンとクロピドグレル併用の DAPT の意義を検討する Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and minor ischemic stroke (POINT) 試験をはじめとするいくつかの RCT が進行中であり、その結果が注目される。

脳梗塞急性期における抗血栓療法の限界 —外科的血行再建術の「判断」と「行動」—

TIA や軽症脳梗塞の症例では、発症早期の神経症状の悪化や脳梗塞再発が多く、頸動脈狭窄や頭蓋内主幹脳動脈狭窄を伴う症例では、さらに再発の危険性が高いことが知られている¹³⁾。症候性の頸部頸動脈狭窄や頭蓋内主幹動脈狭窄・閉塞例で、急性期の rt-PA 静注療法や血管内治療による血栓回収療法の適応にならない場合は、まず上述の抗血栓療法を含めた内科治療を開始する。Shahidi ら¹⁷⁾は、DAPT にスタチンを加えた積極的内科治療により急性期の脳梗塞再発が有意に減少することを報告している。もっとも彼らの報告でも、4,905 例中 115 例に急性期 CEA が施行されており、最大限の内科治療を行っても脳梗塞の再発や神経症状の悪化をきたす症例も存在し、そのような場合には時期を逃さずに外科的血行再建を行う必要がある。その代表例を以下に示す。

症 例: 73 歳男性。右上肢巧緻運動障害で当院に救急搬送され、入院時 MRI 拡散強調画像で、左前頭葉運動領

Fig. 4 A case of stroke in evolution despite maximum medical treatments

- A :** Contrast-enhanced harmonic ultrasonography with Sonazoid in the left carotid artery showed a low-echoic plaque with ulceration (arrow).
B : Time of flight magnetic resonance angiography (TOF-MRA) showed moderate carotid artery stenosis with a hyperintensity plaque.
C : The plaque was visualized as hyperintensity in magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) imaging (arrow).

を中心に散在性の急性期脳梗塞を認めた。頸動脈エコーで、潰瘍を伴う低輝度エコーのプラークを左内頸動脈に認め (Fig. 4A), 同部位からの A to A embolism と考え、入院後ただちに内科治療を開始した。頸部 MRI/MRA では、左総頸動脈から内頸動脈にかけてプラークを認め (Fig. 4B), プラーク性状は MPRAGE 高信号の不安定プラークの所見であった (Fig. 4C)。発症前からクロピドグレル 75 mg/日の内服を行っていたため、アスピリン 200 mg/日を加えて DAPT とし、アルガトロバン点滴を 48 時間行った後にヘパリンを 15,000 単位/日で持続投与した (Fig. 5)。それでも右上肢脱力の増悪と画像上の梗塞巣の増加がみられたため、入院 5 日目からシロスタゾールを加えたが、さらに症状の悪化と脳梗塞が拡大したため、入院 8 日目に CEA を施行した。CEA 後、新たな脳梗塞の拡大はみられず、症状も徐々に改善して軽度の右上肢巧緻運動障害のみとなり、modified Rankin Scale (mRS) 1 で退院となった。

このような急性期の外科的血行再建術の有用性を示す RCT はなく、症例集積研究に留まるため、高いエビデンスレベルのデータはない。本邦の脳卒中治療ガイドライン 2015 においても、CEA、頸動脈ステント留置術 (CAS)、EC-IC バイパスともに、「(勧告を行うだけの十分な資料がなく、) 考慮してもよい (グレード C1)」という表現に留まっている¹⁴⁾。一方、米国 14 学会のガイドラインでは、「TIA、脳梗塞で発症した場合、早期治療が禁

忌でない場合には、発症から 2 週間以内の早期血行再建術を施行することは合理的である (Class IIa, Level of Evidence B)」という推奨がなされている。これは、主に Rothwell ら¹⁶⁾ による European Carotid Surgery Trial (ECST) と North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) の pooled data の解析に基づくものであり、発症急性期の CEA を推奨する根拠として引用されることが多い。しかしながら、ECST や NASCET では、mRS 3 以上の重症脳梗塞、stroke in evolution, crescendo TIA などは除外されており、神経症候が安定している症例のみが対象になっている点に注意しなければならない。Bond ら²⁾ によるメタ解析では、stroke in evolution が HR 3.2 (95%CI 1.9-5.6), urgent case が HR 11.6 (95%CI 5.1~>10), crescendo TIA が HR 7.5 (3.7~>10) とそれぞれ CEA のリスク因子となっており、急性期神経症状が不安定な状態での CEA はハイリスクハイリターンの治療であることがわかる。これは、プラーク自体の不安定性や虚血再灌流に伴う過灌流のリスクに加えて、冠動脈病変などの全身性合併症のリスクの評価が不十分なまま手術に望まざるを得ないことに起因する。したがって、急性期の症候性頸動脈狭窄に対しては、DAPT を含む内科治療を最大限に行い、症候を安定させてから亜急性期もしくは慢性期に CEA・CAS を行うことを第 1 に考えるべきであろう。近年、無症候性頸動脈狭窄に対する内科治療の向上が注目されているが、急性期の内科

Fig. 5 The clinical course of the case to carotid endarterectomy (CEA)

Despite medical treatments including DAPT and argatroban/heparin, hyperintensity areas on diffusion weighted image (DWI) continued to enlarge and the patient's symptom worsened. CEA was performed after 8 days from admission.

治療も進歩しており、ECST や NASCET の時代と比較すると治療成績は向上している可能性がある。まず最大限に内科治療を行って、それでも症状の悪化や脳梗塞の進展がみられる症例に対してのみに、時期を逃さずに CEA を行うというのが正しい考え方ではないと思われる。外科的血行再建術の方法としては、CAS も治療選択に挙げられるが、一般的に急性期症例は著しい不安定プラークであることが多く、CEA ハイリスクの症例でなければ CEA を優先して考慮すべきである。頭蓋内主幹動脈の狭窄や閉塞の場合も同様で、まず発症急性期は最大限の内科治療を行うが、それでも症状の悪化や脳梗塞に拡大がみられる場合には、STA-MCA バイパス術を考慮する。ただし、急性期バイパスは、慢性期のそれと比較すると、過灌流症候群・出血性合併症や術後脳梗塞のリスクが高いという点で、CEA の場合と同様である。

おわりに

抗血小板療法は脳梗塞、とりわけアテローム血栓性脳梗塞の治療や予防において中核となる治療法である。さまざまなエビデンスによってコンセンサスが得られている部分も多く、それらはガイドライン上で推奨されている。ガイドラインはエビデンスに基づいて策定されるため、ガイドライン上の推奨がどのようなエビデンスに基づいているのかということまで熟知して、実際の臨床現場では判断を行わなければならない。一方、エビデンスが不十分な治療は、ガイドラインには収載されず、収載されていてもその推奨レベルは低いものに留まる。そのような部分での「判断」と「行動」は個々の症例の病態とその治療のリスク/ベネフィットを勘案して決定していかなければならない。

COI 開示

著者は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しています。

本論文に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Antithrombotic Trialists' (ATT) collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A : Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease : collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* **373** : 1849-1860, 2009.
- 2) Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM : Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke* **34** : 2290-2301, 2003.
- 3) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R : Indications 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. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* **31** : 1240-1249, 2000.
- 4) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators : Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* **352** : 1305-1316, 2005.
- 5) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* **348** : 1329-1339, 1996.
- 6) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, Shinohara Y, Itoh E, Matsuda T, Sawada T, Yamaguchi T, Nishimaru K, Ohashi Y : Cilostazol stroke prevention study : A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **9** : 147-157, 2000.
- 7) Hirsh J, Bhatt DL : Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations : lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* **164** : 2106-2110, 2004.
- 8) Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA : Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* : CD008076, 2011.
- 9) 小林祥泰編 : 脳卒中データバンク 2015. 東京, 中山書店, 2015.
- 10) Kobayashi S, Tazaki Y : Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. *Semin Thromb Hemost* **23** : 531-534, 1997.
- 11) Lee M, Saver JL, Hong KS, Rao NM, Wu YL, Ovbiagele B : Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke : a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* **159** : 463-470, 2013.
- 12) Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Daurman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM : DAPT Study Investigators : Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* **371** : 2155-2166, 2014.
- 13) Merwick A, Albers GW, Amarenco P, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Furie KL, Giles MF, Labreuche J, Lavallée PC, Mas JL, Olivot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sheehan OC, Stack JP, Walsh C, Kelly PJ : Addition of brain and carotid imaging to the ABCD² score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack : a multicentre observational study. *Lancet Neurol* **9** : 1060-1069, 2010.
- 14) 日本脳卒中学会, 脳卒中ガイドライン委員会編 : 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京, 協和企画, 2015.
- 15) Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V : Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* **38** : 423-430, 2007.
- 16) Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ : Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration : Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* **363** : 915-924, 2004.
- 17) Shahidi S, Owen-Falkenberg A, Hjerpested U, Rai A, Ellemann K : Urgent best medical therapy may obviate the need for urgent surgery in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke* **44** : 2220-2225, 2013.
- 18) Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, Morath T, Schömig A, von Beckerath N, Kastrati A : Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* **121** : 512-518, 2010.
- 19) Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL : Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction : a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* **37** : 390-399, 2016.
- 20) Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, Shimada K, Goto S, Uchiyama S, Okada Y, Origasa H, Ikeda Y : MAGIC Study Group : Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients : the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* **49** : 814-824, 2014.
- 21) Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC : Investigators CHANCE : Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* **369** : 11-19, 2013.
- 22) Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM : Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **41** : 815-850, 2001.
- 23) Yamamoto K, Hokimoto S, Chitose T, Morita K, Ono T, Kaikita K, Tsujita K, Abe T, Deguchi M, Miyagawa H, Saruwatari J, Sumida H, Sugiyama S, Nakagawa K, Ogawa H : Impact of CYP2C19 polymorphism on residual platelet reactivity in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy. *J Cardiol* **57** : 194-201, 2011.
- 24) Zhang J, Yang J, Chang X, Zhang C, Zhou H, Liu M : Ozagrel

要 旨

頸動脈・頭蓋内主幹動脈狭窄症に対する抗血栓療法

片岡 大治

頸動脈狭窄や頭蓋内主幹動脈狭窄などによるアテローム血栓性脳梗塞は、食生活の欧米化などの影響で、近年わが国でも増加しつつある。アテローム血栓性脳梗塞に対する内科治療では、高血圧・脂質異常症などのリスク因子のコントロールとともに、抗血小板療法が選択される。現在わが国で使用可能な抗血小板剤は、アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールの3種類であり、それぞれの特性に応じて使い分ける必要がある。また、抗血小板剤内服下での再発などに対しては、抗血小板剤2剤併用の dual antiplatelet therapy (DAPT) が行われるが、長期の DAPT は頭蓋内出血のリスクを増加させるため急性期に留める。急性期には、DAPT に加えてアルガトロバンやヘパリンが使用されるが、これらの抗血栓療法を最大限に行っても脳梗塞が進行する場合には、時期を逃さずに急性期の外科的血行再建術を考慮する必要がある。

脳外誌 25 : 804-812, 2016