糖尿病合併虚血性脳卒中患者の急性期から慢性期の抗血栓療法

星野 晴彦¹⁾

要旨：糖尿病合併脳卒中患者は一般的に転帰が不良で合併症も多く、再発率も高い。経静脈 rt-PA 血栓溶解療法は糖尿病合併脳梗塞既往例では慎重投与である。しかし、糖尿病例においても rt-PA 血栓溶解による有効性は有意であり、適応をきちんと検討して投与すべきである。非心原性脳梗塞に対する急性期には、アスピリンとクロピドグレル併用の再発抑制の有用性が示されているが、血糖コントロール不良例ではその有用性が劣ることが報告された。非心原性脳梗塞の慢性期再発予防には抗血小板薬の併用療法は糖尿病例でも有用性が認められていない。アスピリンは糖尿病例では不応例が報告されており、原則として、クロピドグレルかシロスタゾールの単剤投与が勧められる。非弁膜症性心房細動糖尿病患者のメタアナリシスからは NOAC はワルファリンよりも有効性が高いが、出血リスクは同等と報告されている。

Key words: diabetes mellitus, dual antiplatelet therapy, rt-PA thrombolysis, non-vitamin K antagonist oral anti-coagulant

はじめに

2013 年の国民健康・栄養調査によれば、日本人男性の 16.2%、女性の 9.2% が HbA1c 6.5% 以上あるいは糖尿病治療を受けているとされ、年齢が高いほどその頻度は上昇することが示されている。糖尿病合併脳卒中患者では一般的に治療抵抗性で合併症発症率も高いことが知られている。したがって、治療選択にあたり、糖尿病合併脳卒中患者における抗血栓療法の有効性と安全性の特徴を知っておく必要がある。今回は、超急性期の血栓溶解療法から慢性期再発予防のための抗血栓療法について、最近の臨床試験の結果を主に概説する。

血栓溶解療法

経静脈 rt-PA 血栓溶解療法においては、極端な高血糖と低血糖例は経静脈 rt-PA 血栓溶解療法の禁忌とされている¹⁾。経静脈 rt-PA 血栓溶解療法が発症 4.5 時間までは有効であることを示した European Cooperative Acute Stroke Study III では、糖尿病と脳卒中既往合併例は臨床試験の適応外とされ、その有効性と安全性が危惧され

た²⁾。しかし、Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke — International Stroke Thrombolysis Register と Virtual International Stroke Trials Archive による 29,500 例(糖尿病 5411 例、脳卒中既往例 17.1%、両者合併 5.5%)の検討から、糖尿病合併例では全体に転帰は不良ではあるが、経静脈 rt-PA 血栓溶解療法によって、糖尿病患者でも、Rankin 0–2 の転帰良好となるオッズ比は 1.8(1.5–2.0)、Rankin 0–1 は 1.6(1.4–1.8)、生存率は 1.1(0.9–1.2)であり、機能的転帰良好例を改善するという経静脈 rt-PA 血栓溶解療法の有効性が示された³⁾(Fig. 1)。本邦で経静脈 rt-PA 血栓溶解療法が 4.5 時間以内に延長された際に発表された「rt-PA 静注療法適正治療指針第二版」では、発症 1 カ月以上経過した脳梗塞のとくに糖尿病合併例については、慎重投与のうちでも特に慎重に投与を検討することが指示されている¹⁾。経静脈 rt-PA 血栓溶解療法については、禁忌例でなければ、糖尿病合併例でも積極的に治療適応を検討すべきである。

急性期抗血小板療法

非心原性脳梗塞急性期に抗血小板薬のアスピリンとクロピドグレルの併用療法が有効であることが Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events(CHANCE)試験によって示され⁴⁾、発症早期の強力な抗血栓療法の有用性が示された。CHANCE 試験

¹⁾ 東京都済生会中央病院内科・神経内科・脳卒中センター
(2015 年 8 月 12 日受付, 2015 年 8 月 18 日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10372

の高血糖合併例に関する事後解析が2015年に発表された。最近の2~4週間の血糖コントロールのマーカーである、グルコアルブミン glycated albumin (GA) が CHANCE 試験では3044例で登録から24±12時間の空腹時に採血され測定された。このグルコアルブミンの値15.5をカットオフとして2群間での比較が行われた。脳卒中および虚血性脳卒中発症については2群間で差があり (interaction p 値が有意)、グルコアルブミン高値群では併用療法の有用性が低値群よりも劣ることが示された。出血

合併症については2群間で明らかな差は認められなかった⁵⁾ (Fig. 2)。このことは、糖尿病合併例においてはさらに強力な安全な併用療法が必要と考えられ、本邦で用いられているような経静脈性の抗トロンビン薬や抗血小板薬の併用がさらに有用である可能性がある。

慢性期抗血小板療法

非心原性脳梗塞の再発予防には抗血小板薬が用いられる。国際的に最も汎用されているアスピリンは糖尿病患者

Fig. 1

糖尿病例と非糖尿病例における経静脈 rt-PA 血栓溶解療法後の90日後の modified Rankin Scale による転帰³⁾。

Fig. 2

アスピリン単独群と抗血小板薬併用群での血糖コントロール別の発症90日後の転帰⁵⁾。ASA：アスピリン，Clop：クロピドグレル，GA：グルコアルブミン，HR：ハザード比

者では抗血小板作用減弱していることが報告されており⁶⁾、アスピリンレジスタンスとして知られている。本邦で行われた Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS) 試験においても、アスピリン群では糖尿病患者の年間再発率は 6.98% に対して、非糖尿病患者 4.05% であり、アスピリンの臨床的な有用性が糖尿病患者では発揮されていないことがうかがわれる⁷⁾。

クロピドグレルはアスピリンと比較した clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) 試験において、脳梗塞例での心血管イベントを相対的に 7.3% 低下させた⁸⁾が、他のアテローム血栓症例とともに解析して、糖尿病患者、特にインスリンを使用する糖尿病患者ではクロピドグレルの方がアスピリンよりも心血管イベント抑制効果が強いことが示されている⁹⁾。

シロスタゾールについては、Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS) において、コントロール群よりも脳梗塞再発を相対危険率 41.7% 低下させることが示された¹⁰⁾が、その副解析で糖尿病患者においては、コントロール群では非糖尿病患者群の 2 倍の再発率になるのに対して、シロスタゾール群では再発率は糖尿病の有無に差がなかったことから、シロスタゾールの糖尿病群での有用性が示されている¹¹⁾。

アスピリンとクロピドグレルの併用療法については、Management of ATTherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients (MATCH) でクロピドグレル単独群との比較

が行われた。心血管イベントの発症は併用群と単独群で差がなく、原発性頭蓋内出血の頻度が明らかに併用群で高いという結果であった¹²⁾。糖尿病の有無での比較でも、併用療法群がクロピドグレル単独群を上回る有用性が示されなかった¹³⁾ (Fig. 3)。

発症から半年以内の皮質下小梗塞を対象とした Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) では、アスピリンとクロピドグレルの併用とアスピリン単独が比較検討された。主要評価項目である脳卒中発症は両群間で差がなく、死亡と出血合併症が併用群で有意に高く、併用群の有用性が見出せなかった¹⁴⁾。糖尿病の有無に関する副解析の結果でも、併用療法の有用性は示されなかった¹⁵⁾ (Fig. 4)。

これらの結果からは、非心原性脳梗塞の再発予防の抗血小板薬としてはハイリスクと考えられる糖尿病患者でも併用療法の有用性は示されず、糖尿病患者においても単剤が原則であり、アスピリンよりもクロピドグレルあるいはシロスタゾールの単剤の方が望ましいと考えられる。

慢性期抗凝固療法

非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓症の再発予防には抗凝固療法が必要である。糖尿病は CHADS₂ および CHA₂DS₂-VASC の因子の一つであり、糖尿病を合併すると脳塞栓症の発症率および再発率が高くなる。非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬 (Non Vitamin K antagonist oral

Fig. 3

クロピドグレル単独群と抗血小板併用群での糖尿病の有無での転帰の比較¹³⁾。
ASA: アスピリン, Clop: クロピドグレル, HR: ハザード比

Fig. 4

アスピリン単独群と抗血小板併用群での糖尿病の有無での虚血性脳卒中再発¹⁵⁾。
ASA: アスピリン, Clop: クロピドグレル, HR: ハザード比

Fig. 5

糖尿病の有無での NOAC とワルファリンの転帰別の相対危険率¹⁶⁾。NOAC：非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬，RR：相対危険率

anticoagulant; NOAC)はワルファリンよりも頭蓋内出血が有意に少なく，食事や他の薬剤の影響を受けにくい。NOACのこれまでの大規模臨床試験をメタアナリシスした結果からは，NOACはワルファリンと比べると，糖尿病患者では，脳卒中および全身塞栓症を有意に低下させ，その相対危険率は非糖尿病患者よりもさらに有効性が高い傾向にある。その一方，重篤な出血は糖尿病合併例ではワルファリンと有意差がなかった¹⁶⁾(Fig. 5)。したがって，糖尿病患者においては NOAC はワルファリンよりも有効性が高く，安全性が同等であることが示されたことになる。この結果は，脳卒中既往例についての検討ではないが，再発予防に対しても参考となる結果である。糖尿病患者では腎機能障害も合併することから，その適応をきちんと厳守することが必要である。

まとめ

糖尿病合併脳梗塞患者においても，血栓溶解を含めた抗血栓療法は有用であり，その選択および治療戦略は，非糖尿病患者とほぼ同様である。合併症の多い糖尿病患者では的確な抗血栓療法以上に，高血圧や脂質異常などの全身管理の必要性が高いことをもう一度確認しておきたい。

利益相反

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており，本論文の発表に関して，著者が開示すべき COI は，以下のとおりである。

- ・対象期間：過去 2 年間
- ・申告者氏名：星野晴彦
- ・日当(講演料)：大塚製薬株式会社，サノフィ株式会社，バイエル薬品株式会社，プリストル・マイヤーズ株式会社，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社よりあり。

参考文献

- 1) 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)静注療法指針部会：rt-PA(アルテプラゼ)静注療法 適正治療指針 第二版。脳卒中 34: 441-480, 2012
- 2) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 359: 1317-1329, 2008
- 3) Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, et al: Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. Neurology 77: 1866-1872, 2011
- 4) Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 369: 11-19, 2013
- 5) Li J, Wang Y, Wang D, et al: Glycated albumin predicts the effect of dual and single antiplatelet therapy on recurrent stroke. Neurology 84: 1330-1336, 2015
- 6) Simpson SH, Abdelmoneim AS, Omran D, et al: Prevalence of high on-treatment platelet reactivity in diabetic patients treated with aspirin. Am J Med 127: 95 e91-99, 2014
- 7) Shinohara Y, Nishimaru K; S-ACCESS study group: Sarpogrelate versus aspirin in secondary prevention of cerebral infarction: differential efficacy in diabetes? Subgroup analysis from S-ACCESS. Stroke 40: 2862-2865, 2009
- 8) 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
- 9) 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
 - 10) 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 Cerebrovasc Dis* 9: 147–157, 2000
 - 11) Shinohara Y, Gotoh F, Tohgi H, et al: Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. *Cerebrovasc Dis* 26: 63–70, 2008
 - 12) Diener HC, 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): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 331–337, 2004
 - 13) Piechowski-Jozwiak B, Maulaz A, Bogousslavsky J: Secondary prevention of stroke with antiplatelet agents in patients with diabetes mellitus. *Cerebrovasc Dis* 20 Suppl 1: 15–23, 2005
 - 14) SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al: Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 367: 817–825, 2012
 - 15) Palacio S, McClure LA, Benavente OR, et al: Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus: risk factors, infarct location, and prognosis: the secondary prevention of small subcortical strokes study. *Stroke* 45: 2689–2694, 2014
 - 16) Lega JC, Bertoletti L, Gremillet C, et al: Consistency of safety and efficacy of new oral anticoagulants across subgroups of patients with atrial fibrillation. *PLoS ONE* 9: e91398, 2014

Abstract

Antithrombotic treatments in ischemic stroke patients with diabetes mellitus

Haruhiko Hoshino, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Stroke Center, Tokyo Saiseikai Central Hospital

Ischemic stroke patients with diabetes mellitus (DM) have a higher recurrence rate as well as higher complication risk. We must take special care in selecting the antithrombotic agents for DM patients. Although the benefit of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) thrombolysis in DM patients is less marked than that in non-DM patients, good clinical outcome was significantly higher in the treatment group of DM patients. In noncardiogenic ischemic stroke patients in the acute phase, the CHANCE trial demonstrated that the dual antiplatelet therapy (DAPT) was safe and effective. From the subanalysis of this trial, the effectiveness of DAPT in DM patients was less than that of non-DM patients. In noncardiogenic ischemic patients in the chronic phase, the first choice of antithrombotic is antiplatelet therapy. It is well known that aspirin showed resistance in DM patients. The CAPRIE trial showed that clopidogrel resulted in fewer cardiovascular events in atherothrombotic patients with DM than aspirin. The CSPS showed that cilostazol prevents the recurrence in DM patients as well as non-DM patients. Neither the MATCH nor SPS3 trials could show a higher effectiveness of DAPT in chronic DM ischemic patients compared with monotherapy. In patients with non-valvular atrial fibrillation, DM is one of the most notorious risk factors for stroke. Meta-analysis demonstrated that non-vitamin K antagonist oral anticoagulants were more effective and had a similar bleeding risk in DM patients compared with non-DM patients.

Key words: diabetes mellitus, dual antiplatelet therapy, rt-PA thrombolysis, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant

(Jpn J Stroke 38: 176–180, 2016)