話題 脳卒中診療の最前線

順天堂医学. 2009, 55
P. 416 ~ 425

再発予防の治療戦略：

抗血栓療法と危険因子管理ポイント

田 中 亮 太*
RYOTA TANAKA

脳卒中はその名のとおりに突然襲ってくる病気で、患者さんやその家族を取り巻く環境を一変させる、重症度の高い疾患といえます。世界中で毎年500万人以上が脳卒中によって死亡しており、悪性腫瘍や虚血性心疾患に次ぐ死因となっています。年齢、性別、人種、国を問わず深刻な障害をもたらす病気であり、世界中で脳卒中に対する積極的な取り組みが行われています。本邦においては寝たきり患者の原因の第1位が脳卒中であり、超高齢化社会を迎えたわが国における脳卒中診療はますますその重要性が増してまいります。日本人における脳卒中、特に脳梗塞に関わる危険因子の重要性がさまざまな大規模臨床試験の結果から明らかにされています。また発症予防や再発予防を目的とした抗血小板薬や抗凝固薬が臨床の場で使用されており、それぞれの薬の特徴や使用方法についても多くの情報が得られるようになっていきます。以前のように抗血小板薬を服用していれば良いという時代は過ぎさり、エビデンスを踏まえた臨床情報を上手に活用しながら、個々に合わせたリスク管理や再発予防薬の使用を適切に行っていくことが重要です。

キーワード：脳卒中、脳梗塞、再発予防、大規模臨床試験、EBM

脳梗塞のリスク管理と発症予防

本邦における脳卒中診療は高血圧を基盤とした脳出血の頻度が徐々に減少した一方で、脳梗塞の頻度が増加しています。高血圧の管理が浸透してきた代わりに、肥満、糖尿病、脂質異常症、メタボリック症候群などを有する人口が増加しています。さらには、心房細動などの不整脈や心不全などの心疾患を有する高齢者も増加しており、動脈硬化を基盤とした血栓症以外に、心原性脳塞栓症の患者さんも増加傾向にあります。この項では脳梗塞の危険因子とその管理、さらには脳梗塞発症・再発予防における抗血小板薬、抗凝固薬の使用について最近のエビデンスをふまえて解説いたします。

脳梗塞の危険因子とその管理 高血圧管理と脳卒中

本邦では1965年をピークに1990年にかけて血圧水準が大きく低下しました。高血圧の管理が浸透することによって脳出血を中心とした脳卒中の死亡率が減少したことはいうまでもありません。一方で本邦での高血圧患者は約4,000万人にもものぼるとされ、依然として脳卒中の危険因子として重要な疾患です。久山町研

究の追跡調査でも血圧と脳卒中には正の相関が認められており¹⁾ (表-1)、脳梗塞の病型別にみても男性における心原性脳塞栓症を除けば、男女共にラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症のいずれにおいても高血圧が独立した有意な危険因子となることが明らかにされています²⁾。収縮期血圧10mmHgの上昇は、男性では約20%、女性では約15%、脳卒中罹患・死亡の危険度を高めることも指摘されており³⁾、高血圧管理が脳卒中の1次予防に重要であることは間違いありません。一方で、近年高血圧管理と脳卒中発症や再発予防に関する様々な大規模臨床試験の結果が報告されており、脳卒中を含めた心血管系イベントの発症における血圧管理の重要性がクローズアップされています。PROGRESS試験は脳卒中慢性期のACE阻害薬の効果を検証した代表的な大規模臨床試験です⁴⁾、平均64歳の脳卒中慢性期患者群に対して、ACE阻害薬のperindopril (4mg/日) 群とプラセボ群に割り付け、利尿剤のindapamide (2mg/日) を適宜追加投与し、約4年間の脳卒中の再発予防効果を検証した二重盲検比較試験です。血圧を平均で147/86mmHgから138/82mmHg程度に降下させた場合、perindopril投与群では脳卒中再発が28%抑制されました。また、臨床病型別では脳出血で50%、脳梗塞では24%の再発予防効果が認められ、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症いずれの病型に

* 順天堂大学医学部神経学講座
〔Oct. 8, 2009 原稿受領〕

表-1 年齢,性別調整後の血圧カテゴリーによる心血管疾患発症ハザード比

BP Category	Stroke		CHD		CVD	
	Incidence	HR (95% CI)	Incidence	HR (95% CI)	Incidence	HR (95% CI)
Optimal (SBP < 120 mmHg, DBP < 80 mmHg)	7.3	1.00	1.6	1.00	7.4	1.00
Normal (SBP 120-129 mmHg, DBP 80-84 mmHg)	8.9	0.48 (0.15-1.51)	2.6	3.41 (0.35-33.20)	11.3	0.86 (0.32-2.27)
High-normal (SBP 130-139 mmHg, DBP 85-89 mmHg)	12.5	1.00 (0.42-2.37)	2.9	3.32 (0.35-32.0)	15.2	1.43 (0.62-3.27)
Stage 1 (SBP 140-159 mmHg, DBP 90-99 mmHg)	23.8 ‡	1.92 (0.98-3.78)	5.5	2.96 (0.31-28.59)	27.9 §	2.57 (1.30-5.12) §
Stage 2 (SBP 160-179 mmHg, DBP 100-109 mmHg)	23.8 ‡	1.76 (0.87-3.56)	5.5	3.30 (0.39-27.85)	25.5 ‡	2.36 (1.15-4.85) ‡
Stage 3 (SBP ≥ 180 mmHg, DBP ≥ 110 mmHg)	61.7 §	3.90 (1.96-7.75) §	5.7 ‡	5.28 (0.62-44.97)	5.0 §	5.34 (2.66-10.71) §

‡ ; P < 0.05 vs optimal BP, § ; P < 0.01 vs optimal BP

Arima H et al. Arch Intern Med, 2003 ; 163 : 361-6 より改変引用

においても有意な再発予防効果が認められています⁵⁾。さらにPROGRESSのサブ解析では、血圧がより低くコントロールされた患者ほど脳卒中の発症率が低いことが示されています⁶⁾。近年では、降圧作用以外にもpleiotrophic effectを持ち合わせるとされる、ARBを用いた大規模臨床試験も多く報告されるようになりました。脳卒中の既往のある高血圧患者1,405人を対象にしたMOSES試験は、ARBとCa拮抗薬の有効性を直接比較した試験で、ARB eprosartan群とCa拮抗薬 nitrendipine群に割り付けられ、PROB (prospective randomized open blinded-dendopoint) 方式で約2.5年追跡比較しました⁷⁾。両群とも同程度の降圧効果を認めましたが、ARB群ではCa拮抗薬群に比し、1次エンドポイントである全死亡、全血管事故、脳血管事故で21%のリスク減を認めており(p=0.014)、また脳卒中再発に関しては25%の相対リスク軽減が確認されました(p=0.026)。同程度の降圧目標が達成された場合、ARBがCa拮抗薬に対し脳卒中の再発抑制や心血管事故発症予防に優れている可能性が示されました。一方で脳梗塞患者を対象としたPROFESS試験では、55歳以上の脳梗塞発症した患者20,332例を対象として、ARB telmisartan (80mg/日)群とプラセボ群で脳卒中再発を1次エンドポイントとして平均2.5年間追跡した大規模試験の結果が報告されました⁸⁾。(この試験では抗血小板薬 aspirin 25mgと徐放性dipyridamole 200mgの併用群とclopidogrel 75mgの脳梗塞再発予防効果も合わせて観察する2×2 factorialで調査が行われます)平均血圧はtelmisartan群で低値でありましたが、脳卒中再発率には有意な差を認めることはできませんでした。残念ながらこの結果からは高血圧を合併した脳梗塞患者におけるARBの優位性は認めることができませんでした。日本人を対象とした大規模臨床試験としてはJIKEI HEART Studyが2007年に発表されましたが⁹⁾、高血圧、虚血性心疾患、心不全を有する高血圧患者を対象とし、従来の降圧療法にARB

図-1 ARB (Valsartan) による脳卒中 (新規発症/再発) 発症予防効果

valsartan (40~160mg/日)を追加する群と、ARB以外の降圧薬を追加する群に割り付けられ、血圧は両群とも130/80 mmHg未満にコントロールされ、約3年間観察を行いました。その結果、心血管事故および心血管死はARB群で有意なリスク軽減を認め、中でも脳卒中の発症に関しては40%の相対リスク減少が認められ(p=0.028) (図-1)、心血管系リスクを持ち合わせる日本人高血圧患者の脳卒中発症に対するARBの有効性が示されました。様々な大規模臨床試験の結果を反映し、高血圧を有する脳梗塞患者における血圧管理目標が日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2009 (JSH2009)に記載されております¹⁰⁾。ガイドラインではCa拮抗薬、ARB、ACE阻害剤、利尿剤などの使用が推奨されており、特に糖尿病や心房細動合併患者では糖尿病新規発症抑制作用、インスリン抵抗性改善作用、心房細動発症抑制作用を有するARB、ACE阻害剤が推奨されています¹⁰⁾。具体的な降圧目標値は年齢などを考慮しながら治療開始後1~3ヵ月かけて徐々に降圧し、両側内頸動脈高度狭窄例や主幹動脈閉塞例を除き、140/90 mmHg未満を降圧目標値とし、脳出血やラクナ梗塞ではより低い血圧管理を推奨していま

す。実際問題としては140/90mmHg未満を目標とし、糖尿病や冠動脈疾患、腎機能障害などの有無を考慮しながら、個々の降圧目標を設定し、適切な薬剤を選択することが必要であると考えます。

糖代謝異常の管理と脳梗塞

前述のとおり生活習慣の変化から肥満や糖代謝異常を有する日本人が増加しています。国民健康・栄養調査結果の概要からも、特に日本人の男性では肥満が増加の一途をたどっていることが報告されています¹¹⁾。一方でHbA1cの値と糖尿病の治療の有無を基に調査された糖尿病が強く疑われる人、または糖尿病の可能性が否定できない人の数は過去10年間で1370万人(H9年)→2210万人(H19年)と著明に増加し、その割合は男性で17.9%(H9年)→29.3%(H19年)、女性で15.0%(H9年)→23.2%(H19年)と大きく増加しているのが分かります¹¹⁾。糖尿病は高血圧とともに脳卒中の危険因子であることはいまでもありませんが、糖尿病患者は脳卒中発症のリスクが2～6倍になるという報告や、脳卒中の再発のリスクが約2倍に増加、さらには脳梗塞を再発した糖尿病患者は一般的に重症化しやすく、生命予後も不良であることが知られています¹²⁾。また糖尿病の前段階であるインスリン抵抗性や、耐糖能異常が将来の脳卒中の危険因子となることも明らかにされております¹³⁾。われわれは脳梗塞急性期患者における糖代謝異常の保有率について詳細に検討し、その結果を国際誌に報告しております¹⁴⁾。順天堂大学医学部附属病院(順天堂医院、浦安病院、静岡病院)に入院された脳梗塞患者さんを対象に調査をしたところ、危険因子の保有率は高血圧がもっとも高く71.4%、次いで脂質代謝異常が43.3%、糖尿病に関しては36.3%という結果が得られました。一方で糖尿病の診断がなされておらず、機能障害の比較的軽症な症例に対し

75g OGTTを行い評価すると、その内62.8%に新規糖尿病、耐糖能異常、空腹時高血糖などの何らかの糖代謝異常が存在することが分かりました(図-2)。既に糖尿病の診断を受けている患者と合わせると何らかの糖代謝異常を保有する脳梗塞患者は60.0%にもおよび、高血圧症と同様に非常に大きな危険因子として脳梗塞の病態に影響していると考えられます。病型別では、アテローム血栓性脳梗塞88.2%、ラクナ梗塞76.7%、心原性脳塞栓症82.4%と特にアテローム血栓性脳梗塞において糖代謝異常を有する頻度が高いことが分かりました。これは動脈硬化性血栓症において特に糖代謝異常が影響していると考えられます。前述のとおり、糖尿病患者においては脳卒中再発率が高く、今後は糖代謝異常を有する脳卒中患者の臨床的特徴や病態を解析することが重要と思われます。血糖コントロールと脳卒中の発症や再発予防効果についてはいくつかの大規模臨床試験の結果が報告されています。1型糖尿病患者を対象としたDiabetes Control and Complications Trial (DCCT)試験では、強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールが細小血管障害(網膜障害、腎障害、神経障害)の発症、進展抑制することが報告されました。当初厳格な血糖コントロールは心血管イベントを抑制することができませんでした。その後観察研究では過去の厳格な血糖コントロール群では対象群に比べ約42%のrisk reductionを認め、非致死性心筋梗塞、脳卒中、心血管死は57%も減りました¹⁵⁾。一方2型糖尿病患者を対象としたUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)では厳格な血糖コントロールによる大血管合併症の抑制効果を検討しました。食事療法を中心とした従来治療群とSU剤(クロルプロパミドやブリンクラミド)やインスリンを使用、さらに肥満者についてはメトホルミンを用いた治療する強化療法群にそれぞれ割り付けられ、中央値で約10年間追跡調査されました。結果は従来治療群に比して強化療法群ではHbA1cが0.9%低下し、細小血管障害は25%有意に減少しました。

図-2 急性期脳梗塞患者における糖負荷試験の結果

図-3 脳卒中の既往のある群における pioglitazone の再発予防効果

Amarencu P et al. N Engl J Med, 2006;17:626-30より改変引用

図-4 脳卒中とTIA発症率のKaplan-Meier曲線SPARCL studyの結果より(The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level trial)

一方、冠動脈疾患は16%減少しましたが統計学的有意差はなく、脳卒中を含めた大血管障害についても有意な抑制効果は得られませんでした¹⁶⁾。その後も同様にACCORD試験、ADVANCE試験、VADT試験など血糖コントロールと大血管イベント抑制に関する大規模臨床試験が報告されましたが、いずれも厳格な血糖コントロールだけでは脳卒中を含めた大血管イベントを抑制できないことが示されました¹⁷⁾。最近の報告では2型糖尿病患者においては血糖コントロールだけでなく、血圧コントロールの重要性が報告され、脳卒中を含めた大血管イベント発症抑制には厳格な血圧管理が必要と考えられます¹⁸⁾。これまで糖尿病治療が脳卒中の再発を直接予防した臨床試験はありませんでしたが、2005年にpioglitazoneによる治療が大血管イベントを抑制したPROactive試験が報告されました¹⁹⁾。この大規模臨床試験のサブ解析では、984例の脳卒中既往歴のある対象をpioglitazone 486例、プラセボ群498例に振り分けて脳卒中の再発を比較検討しています。その結果3年間の観察でpioglitazone投与群は、プラセボ群に比し47% (p=0.008) 脳卒中の再発を有意に軽減することができました²⁰⁾ (表-3)。心筋梗塞・心臓死・脳卒中の発症も28% (p=0.047) 軽減しましたが、脳卒中発症抑制が寄与していると考えられます。以上から糖尿病患者における脳卒中の再発予防では血糖管理だけでなく、適切な血圧管理そしてpioglitazoneなどの抗動脈硬化作用を持ち合わせる抗糖尿病薬などを適切に使用し、治療していくことが重要と考えられます。

高脂血症の治療と脳梗塞

血中コレステロールの増加は冠動脈疾患の危険因子

として確立されていますが、脳卒中においてはいまだ controversial といえるかもしれません。その理由として、脳卒中が脳梗塞以外に脳出血やくも膜下出血が含まれていることや、脳梗塞の病型が動脈硬化性疾患と病態を異にする心原性脳塞栓症があることなど、複雑な要素が指摘されています。しかしながら最近の久山町の研究からはLDL-Cholesterol (LDL-C) が冠動脈疾患と同様にアテローム血栓性脳梗塞においても独立した危険因子となることが示されました²¹⁾。この報告では2,351人の40歳以上の成人を、約19年追跡調査した結果271人が脳卒中に、144人が冠動脈疾患に罹患しました。LDL-C値と虚血性脳卒中と出血性脳卒中には統計学的な相関は認められませんでした。脳梗塞の病型別に見てみると年齢と性別調整後のイベント発症率は、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞の症例でLDL-Cの増加と共に有意な発症率増加を認めました。一方で心原性脳塞栓症の症例ではこの相関関係は認めませんでした。多変量解析後ではLDL-Cの増加がアテローム血栓性脳梗塞と冠動脈疾患の独立した危険因子となることが判明しました。日本人のデータからLDL-Cの増加が動脈硬化をより反映したアテローム血栓性脳梗塞の危険因子となり、LDL-C高値群は低値群に比して2.84倍の相対危険度が増加することが分かり、脳梗塞特にアテローム血栓性脳梗塞の1次予防に脂質管理の重要性が確認されました。一方で脳卒中発症予防・再発予防と高脂血症に関しては、スタチンを用いた大規模臨床試験の結果から、コレステロールの管理が脳卒中の発症や再発予防に重要であることが報告されています²²⁾。欧米中心に行われたSPARCL試験では、脳卒中ないし一過性脳虚血発作(TIA)を起こし、LDL-C値100~190mg/dlの患者4,731例に対し、

atorvastatin 80mg/dayと高容量スタチン製剤投与群とプラセボ群に二重盲検にて無作為に割り付けられ追跡調査されました。平均LDL-Cはatorvastatin群で73mg/dl、プラセボ群で129mg/dlと有意にLDL-Cの低下作用を示しました。主要エンドポイントの致死性または非致死性脳卒中は、atorvastatin群で16%有意に抑制され、脳卒中とTIAの再発も有意に抑制されました(図-4)。atorvastatin群では経過中脳梗塞218例、脳出血55例が発生した一方で、プラセボ群では脳梗塞274例、脳出血33例発生し、脳梗塞の発生が抑制された一方で、有意ではありませんが脳出血の発生率が上昇する結果でした。その後の解析でatorvastatin群で脳出血が増えた原因として、同群でentry時の脳出血の既往が多かったこと、脳卒中発症直前の血圧が高かったことなどが関連し、厳格なLDL-C管理と脳出血発症は直接関係していないと結論付けています²³⁾。本邦の動脈硬化学会のガイドラインにおいても脳梗塞患者はカテゴリーⅢ(高リスク群)に分類され積極的な脂質管理が求められ、スタチンを中心とした治療が推奨されています²⁴⁾。これまで脳卒中の再発予防に関する脂質管理の大規模調査は海外を中心に行われておりますが、本邦においても脳梗塞患者におけるスタチン製剤の再発予防効果についての大規模臨床試験が2004年より始まっており²⁵⁾、その結果が期待されます。

メタボリック症候群と脳卒中

前述のように血圧、脂質、血糖値の増加が心血管系疾患の危険因子となることが明らかとなっておりますが、これらの病態に内臓脂肪の過剰蓄積を特徴としたメタボリック症候群(Mets)を有する人口が増加しております¹¹⁾。Metsは内臓脂肪過剰蓄積に加え血圧上昇、脂質代謝異常、血糖異常の2つ以上のリスクが認められる症候群で、2型糖尿病や心血管系イベント発症の有意な危険因子となります。久山町研究においてもMetsと脳卒中の関係について検討が行われております²⁶⁾。2,452人の40歳以上の久山町の住人を1988年から2002年まで観察を行った追跡調査で、心血管系疾患、冠動脈疾患、脳卒中のいずれにおいてもMetsが独立した危険因子となることが示されました。中でも脳卒中に関してはMets群においてはハザード比が男性において1.92倍($p<0.01$)、女性で1.50倍($p=0.03$)と有意な脳卒中の危険因子となることが判明しました。また血圧上昇、脂質異常、血糖異常、内臓脂肪蓄積などMetsの構成要素が増加すればするほど心血管系イベントと脳卒中の相対リスクが高まり、リスク項目が3項目以上で有意にイベント発症が増加することが判明しました(図-5)。現在Metsの診断基準に関してはNCEP-ATPⅢ診断基準、国際糖尿病連合(IDF)基準、日本の関連8学会合同基準、WHOの診断基準など様々な診断基準が氾濫しており、各報告により採用する診断基準がばらばらであり、混沌としています。また、最近では腹囲測定のは是非も問題提起されており、今後は診断基準の統一と病態解析が必要不可欠と考えられます。いずれにせよ、内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性を基盤としたMetsを有する人口が増加しており、適切な病態把握と患者への啓蒙が日常臨床では大切と思われます。

Cardiovascular disease

Stroke

Ninomiya T et al. Stroke 2007;38:2063-2069より改変引用

図-5 メタボリック症候群における年齢、性別調整後の心血管病、脳卒中の累積発症率

脳梗塞の発症・再発予防 抗血小板薬と脳梗塞再発予防

虚血性脳卒中、冠動脈疾患、閉塞性末梢動脈疾患は、動脈硬化性病変に起こる血小板血栓による動脈閉塞性疾患であり、その再発予防には抗血小板薬が有効です。現在本邦で脳梗塞の再発予防に認められている薬剤は低用量アスピリン製剤、チクロピジン、シロスタゾール、クロピドグレルなどがあり、これらは脳卒中治療ガイドライン2004でも推奨されております²⁷⁾。アスピリンは活性化したアラキドン酸カスケードのシクロゲナーゼを阻害することにより血小板凝集を抑制し作用します。世界中で最も広く用いられている抗血小板薬で、豊富なエビデンスがあり、各国のガイドライン

でも第一選択薬として推奨されています^{27) 28)}。さらにアスピリンは脳梗塞急性期におけるアスピリンの有効性を検討したIST (International Stroke Trial) やCAST (Chinese Acute Stroke Trial) の複合解析の結果から脳卒中の再発もしくは死亡を有意に抑制することが示され²⁹⁾、脳梗塞急性期治療においても推奨される抗血小板薬です²⁷⁾。医療経済効果的にも優れており、昔から使用されている薬剤ですが、アスピリンの血管イベント発症抑制効果は23%程度でイベント低減効果には容量依存性でないことや、胃腸障害などの副作用などいわゆるアスピリンジレンマが以前より指摘されています。

アスピリンより、さらに効果の強い抗血小板薬として期待されているのがクロピドグレルです。血小板ADP受容体を阻害することによりADP依存性に血小板凝集を抑制しますが、アスピリンと同様多くの大規模臨床試験のデータが発表されています。症候性アテローム性動脈硬化(虚血性脳卒中、心筋梗塞、症候性末梢動脈疾患のいずれかを有する)の患者におけるクロピドグレルの有効性をアスピリンと比較検討を行った大規模臨床試験CAPRIE試験³⁰⁾は、総計19,185例が3年間にわたって登録されました。クロピドグレル投与群では虚血性脳卒中、心筋梗塞、血管疾患による死亡のリスクが年次5.32%であったのに対して、アスピリン群では5.83%であり、クロピドグレル群で8.7%の相対的リスク低下を認めており($p=0.043$)、一方で出血などの安全面での大きな差は両群間で認められませんでした。虚血性脳卒中と心筋梗塞の既往の患者で解析してみると、虚血性脳卒中、心筋梗塞、および心血管死から成る複合エンドポイントの発生率はクロピドグレル群で20.4%、アスピリン群で23.8%となり、アスピリン群に比較したクロピドグレル群における相対的リスク減少率は14.9% ($p=0.045$)という結果でした³¹⁾。これらの結果を踏まえ米国の脳卒中治療ガイドラインでもアスピリン、アスピリンとジピダモールの併用療法と並び、クロピドグレルが脳梗塞2次予防の第一選択薬として推奨されています²⁸⁾。このようにクロピドグレルは脳梗塞を含めたアテロームを基盤とした動脈硬化性疾患の発症予防に非常に有用な薬剤と考えられます。このクロピドグレルはプロドラックであり、肝臓でCYP2C19とCYP3A4の代謝を受けた後活性体に変化し効果を表します。ただしCYP2C19にはその活性が消失する一塩基多型(SNP)が存在し、CYP2C19*2のSNPを持つ人は血小板凝集抑制能が低下し、脳梗塞を含めた虚血性心血管系イベントの発症抑制効果が減弱するとされ、そのリスク比は2.42であることが最近報告されています³²⁾。このCYP2C19のSNPは特にアジア人に高率に認めら

れ、今後CYP2C19のSNPやCYP2C19の代謝を介するプロトンポンプ阻害剤などの一部の薬剤との併用の問題について、日本人でのデータの解析が待たれるところです。

次に本邦で認められている脳梗塞再発予防薬シロスタゾールについて解説します。シロスタゾールはtype 3のPDE (phosphodiesterase) 活性を特異的に阻害することによりcAMPを増加させ、抗血小板作用を発揮します。抗血小板作用だけでなく、内皮機能改善効果、抗動脈硬化作用、血管拡張作用など多面的薬理作用を併せ持つ薬剤であることが知られております。日本人の脳梗塞患者1,095人を対象として行われたプラセボ対照二重盲検比較試験CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study) では³³⁾、脳梗塞の年間再発率はシロスタゾール群で3.7%、プラセボ群で5.78%であり、シロスタゾール群では41.7%の相対リスクの低下が報告されています。臨床病型別では特にラクナ梗塞で有意な再発予防効果を認めており、またCSPSのサブ解析の結果では、脳梗塞の再発のリスクが高い糖尿病患者においてプラセボ群に比して64.4%の脳梗塞再発抑制効果を示しました($p=0.008$)³⁴⁾。このような結果からわが国の脳卒中治療ガイドラインでも非心原性脳梗塞以外の脳梗塞再発予防薬として推奨されております²⁷⁾。また中国で行われたアスピリンとシロスタゾールの二重盲検ランダム化試験CASISP (Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention) の結果ではシロスタゾールは脳卒中の発症をアスピリンに比べ38%抑制することが示され、頭蓋内出血の頻度はアスピリンに比し有意に低い($p=0.034$)という結果でした³⁵⁾。シロスタゾールは臨床的には頭痛や頻脈などの副作用を伴うことがありますが、抗血小板薬としての作用以外にも抗動脈硬化作用や認知症に対する治療効果など多彩な機能を持ち合わせる興味深い薬剤であり³⁶⁾、今後の研究成果に注目していきたいと思います。

ここで少し抗血小板薬の併用療法について少し解説いたします。抗血小板薬の併用に関する大規模臨床試験としてはクロピドグレルとアスピリン併用療法とクロピドグレル単独療法を比較したMATCH (Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients) 試験があります³⁷⁾。脳梗塞やTIAの患者計7,599名が登録され約18ヵ月追跡調査されました。その結果虚血性脳卒中を含めた心血管系イベントの発症は併用群の15.7%に対し単独投与群は16.7%とリスク減少が認められましたが、統計学的有意差はありませんでした。一方で頭蓋内出血を含めた出血性イベントの発生率は併用群において有意に高くなっており、クロピドグレルにアスピリンを上乗せに

実線は推奨、破線は考慮可を指す。心房細動や発作性心房細動例でも同様に治療する。
日本循環器学会, (ほか) Jpn Cir J 2008;72:1639-58から改変引用

図-6 心房細動における抗血栓療法

よる心血管系イベント抑制効果は出血リスクを上回る有用性は見いだされませんでした。また脳梗塞を含めたアテローム血栓性疾患を有する計15,603例に関してクロピドグレル+アスピリン併用療法の有効性をアスピリン単独療法と比較検討したCHARISMA試験 (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) では³⁸⁾、クロピドグレルをアスピリンと併用した場合には、心筋梗塞、脳卒中、心血管死や虚血性心血管イベントによる入院の94件の発生が予防されましたが、その代償として中程度または重度出血計93件が発生することが分かり、アスピリン単独療法に対するクロピドグレル+アスピリン併用療法の有意性は認められませんでした。以上の結果から米国の治療ガイドラインでもクロピドグレルとアスピリンの併用療法に関しては冠動脈ステントや急性冠動脈疾患など特別な適応のある患者でない限り、脳梗塞の日常診療としては推奨されていません²⁸⁾。本邦においても抗血小板薬や抗凝固薬の併用療法についての観察研究の結果からも、抗血小板薬と抗凝固薬 (ワーファリン) の併用によって重大な出血性イベントが有意に上昇することや、抗血小板薬の併用もすべての出血性イベントに影響することが報告されています³⁹⁾。現在では様々な抗血小板薬が脳梗塞の再発予防薬として認められておりますが、実際には患者さん個々の背景に合わせて適切に使用することが重要で、抗血小板薬の併用や抗凝固薬との併用に関しては、その必要性和リスクについて十分考慮しながら使用することが重要です。

心原性脳塞栓症と抗凝固薬

心房細動に伴う心疾患として僧帽弁狭窄症などのリウマチ性心疾患の頻度は減少した一方で、近年では非弁膜症性心房細動 (non-valvular arterial fibrillation ;

C (congestive heart failure)	1点
H (Hypertension)	1点
A (Age over 75 year olds)	1点
D (Diabetes Mellitus)	1点
S (Stroke/TIA)	2点

Table 2. Risk of Stroke in National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) Participants, Stratified by CHADS₂ Score*

CHADS ₂ Score	No. of Patients (n = 1733)	No. of Strokes (n = 94)	NRAF Crude Stroke Rate per 100 Patient-Years	NRAF Adjusted Stroke Rate, (95% CI)†
0	120	2	1.2	1.9 (1.2-3.0)
1	463	17	2.8	2.8 (2.0-3.8)
2	523	23	3.6	4.0 (3.1-5.1)
3	337	25	6.4	5.9 (4.6-7.3)
4	220	19	8.0	8.5 (6.3-11.1)
5	65	6	7.7	12.5 (8.2-17.5)
6	5	2	44.0	18.2 (10.5-27.4)

*CHADS₂ score is calculated by adding 1 point for each of the following conditions: recent congestive heart failure, hypertension, age at least 75 years, or diabetes mellitus and adding 2 points for having had a prior stroke or transient ischemic attack. CI indicates confidence interval.

†The adjusted stroke rate is the expected stroke rate per 100 patient-years from the exponential survival model, assuming that aspirin was not taken.

Gage BF et al. JAMA. 2001;285:2864-2869より改変引用

図-7 CHADS₂スコア

NVAF)の頻度が増加しています。NVAF患者の脳梗塞発症率は年間5%で、脳卒中中のリスクは5倍、死亡率は2倍に増加し、弁膜症性心房細動の脳卒中リスクは17倍にも上るといわれています⁴⁰⁾。また脳梗塞やTIAの既往を有するNVAF患者の脳梗塞再発のリスクは年間約12%と高率です。NVAF患者における脳梗塞発症予防に関するワーファリンの有効性は、様々な大規模調査の結果から明らかにされており、ワーファリン投与群での脳卒中の発症率は年間1.4%と、コントロール群の4.5%に比較し有意に発症が抑制され、65% (95% CI, 50% to 79%)の相対リスク減少が認められます⁴¹⁾。ワーファリンの調整はPT-INRを用いて行いますが、PT-INR < 2では脳卒中中の再発が、PT-INR > 3では出血性イベントが有意に増加することが分かっており⁴²⁾、NVAFにおけるワーファリンの調整はPT-INR 2-3が推奨されています。さらに、高齢者においてはPT-INRが2.6を超えると急激に重篤な出血性合併症が増えることから⁴³⁾、70歳以上の高齢者においてはPT-INR 1.6~2.6の領域でコントロールすることが推奨されています^{43) 44)} (図-6)。またアスピリンのNVAFに対する効果に関しては、本邦でNVAF患者を対象とした、アスピリン (150~200mg/day) 投与による脳卒中の予防効果を検討するオープンラベルのRCT (Japan Atrial Fibrillation and Stroke Trial ; JAST) が行われました⁴⁵⁾。この試験の結果からはアスピリンがNVAF患者の脳卒中の発症を抑える有意性は認められず、またアスピリン投与群で出血性イベントが増加する結果となりました。現在のところNVAFにおけるアスピリンが脳卒中発症予防効果をもたらすエビデンスはないと考えられます。NVAF患者における脳梗塞発症リスクについてはCHADS₂スコアによ

る評価が臨床では用いられます⁴⁶⁾. Congestive heart failure, Hypertension, Age (75歳以上), Diabetes Mellitus, Stroke/TIAの頭文字をとって命名され, stroke/TIAの既往を有する場合は2点を, それ以外の項目に該当する場合は1点を付与して合計を算出します. 点数が高くなるほど脳梗塞発症のリスクが高くなります(図-7). 2008年に改訂された日本循環器学会のNVAFの治療ガイドラインでもCHADS2スコアが採用され, 2つ以上のリスクに該当する場合はワーファリン療法が勧められ, 1つの場合は同療法を考慮しても良いと記載されております⁴⁴⁾. このようにワーファリンのNVAF患者における脳卒中発症・再発予防に対する有効性は明らかで, その治療管理目標も詳細にガイドライン上で記載されています. その一方で, ビタミンK依存性であるために様々な食事制限を要することや, 定期的な血中モニタリングを必要とし, しばしば煩雑となり臨床的にも問題となることが経験されます. ワーファリンに代わる新しい抗凝固薬として, トロンビンの拮抗薬であるDabigatranを使用した大規模臨床試験の結果が報告されています⁴⁷⁾. 心房細動を有する患者に対しDabigatranの投与(110mg or 150mg/twice daily)が, ワーファリンと同等または有意に脳梗塞の発症を抑制し, 出血性イベントを増加させなかったという画期的結果であり, 今後本邦においても臨床の場で使用される日もそう遠くないかもしれません.

文 献

- 1) Arima H, Tanizaki Y, Kiyohara Y, *et al*: Validity of JNC VI recommendations for the management of hypertension in a general population of Japanese elderly. The Hisayama Study. Arch Intern Med, 2003; **163**: 361~366.
- 2) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, *et al*: Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population; the Hisayama study. Stroke, 2000; **31**: 2616~2622.
- 3) 健康日本21企画検討会, 健康日本21計画策定検討会. 健康日本21: 21世紀における国民健康づくり運動について: 健康日本21企画検討会・健康日本21計画策定検討会報告書. 健康・体力づくり事業団, 2000, 177p.
- 4) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet, 2001; **358**: 1033~1041.
- 5) Chapman N, Huxley R, Anderson C, *et al*: Writing Committee for the PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS trial. Stroke, 2004; **35**: 116~121.
- 6) Arima H, Chalmers J, Woodward M, *et al*: PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens, 2006; **24**: 1201~1208.
- 7) Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, *et al*: Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nifedipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke, 2005; **36**: 1218~1226.
- 8) Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, *et al*: PROGRESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Eng J Med, 2008; **359**: 1225~1237.
- 9) Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, *et al*: Valsartan in a Japanese population with hypertensive and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. Lancet, 2007; **369**: 1431~1439.
- 10) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2009. 東京: 日本高血圧学会; 2009.
- 11) 厚生労働省: H19年国民健康・栄養調査結果の概要について. 2008年報道発表資料. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>
- 12) Sander D and Kearney MK: Reducing the risk of stroke in type 2 diabetes: pathophysiological and therapeutic perspectives. J Neurol, 2009; **256**: 1603~1619.
- 13) Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, *et al*: Insulin resistance and risk for stroke. Neurology, 2002; **59**: 809~815.
- 14) Urabe T, Watada H, Okuma Y, *et al*: Prevalence of abnormal glucose metabolism and insulin resistance among subtypes of ischemic stroke in Japanese patients. Stroke, 2009; **40**: 1289~1295.
- 15) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, *et al*: for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med, 2005; **353**: 2643~2653.
- 16) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). Lancet, 1998; **352**: 837~853.
- 17) Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, *et al*: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular

- events: Implication of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*, 2009; **119**: 351~357.
- 18) Stratton IM, Cull CA, Adler AI, *et al*: Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS75). *Diabetologica*, 2006; **49**: 1761~1769.
 - 19) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, *et al*: PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2005; **366**: 1279~1289.
 - 20) Wilcox R, Boussier MG, Betteridge DJ, *et al*: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*, 2007; **38**: 865~873.
 - 21) Imamura T, Doi Y, Arima H: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke*, 2009; **40**: 382~388.
 - 22) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, *et al*: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006; **17**: 626~630.
 - 23) Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, *et al*: On behalf of the SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology*, 2008; **70**: 2364~2370.
 - 24) 日本動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版作成担当者; 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版. 東京: 日本動脈硬化学会; 2007.
 - 25) J-STARS-Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (<http://jstars.umin.ne.jp>)
 - 26) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, *et al*: Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke*, 2007; **38**: 2063~2069.
 - 27) 脳卒中合同ガイドライン委員会 (日本脳卒中学会, 日本神経外科学会 (脳卒中の外科学会), 日本神経学会, 他) 編: 脳卒中治療ガイドライン (2204). 東京: 共和企画; 2004.
 - 28) Sacco RL, Adams R, Albers G, *et al*: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: cosponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006; **37**: 577~617.
 - 29) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, *et al*: Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40,000 randomized patients trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*, 2000; **31**: 1240~1249.
 - 30) A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996; **348**: 1329~1339.
 - 31) Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, *et al*: Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. : Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*, 2004; **35**: 528~532.
 - 32) Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, *et al*: Association of cytochrome P4502C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*, 2009; **302**: 849~857.
 - 33) 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*, 2000; **9**: 147~157.
 - 34) 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*, 2008; **26**: 63~70.
 - 35) Huang Y, Cheng Y, Wu J, *et al*: Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol*, 2008; **7**: 494~499.
 - 36) Watanabe T, Zhang N, Liu M, *et al*: Cilostazol protects against brain white matter damage and cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*, 2006; **37**: 1539~1545.
 - 37) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, *et al*: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004; **364**: 331~337.
 - 38) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, *et al*: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006; **354**: 1706~1717.
 - 39) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, *et al*: Dual antithrom-

- botic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease. A prospective, multicenter, observational study. *Stroke*, 2008; **39**: 1740~1745.
- 40) Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention. *JAMA*, 2002; **288**: 1388~1395.
- 41) Risk factor for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in arterial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1994; **154**: 1449~1457.
- 42) Reynolds MW, Fährbach K, Hauch O, *et al*: Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with arterial fibrillation. A systemic review and metaanalysis. *Chest*, 2004; **126**: 1938~1945.
- 43) 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 arterial fibrillation. *Internal Medicine*, 2001; **40**: 1183~1188.
- 44) 日本循環器学会, 他: 編. 心房細動治療(薬物)ガイドライン. *Jpn Cir J*, 2008; **72**: 1639~1658.
- 45) Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, *et al*: Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke*, 2006; **37**: 447~451.
- 46) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, *et al*: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*, 2001; **285**: 2864~2870.
- 47) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al*: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; **361**: 1131~1151.