

＜シンポジウム(3)-3-5＞脳梗塞急性期治療の最前線

脳梗塞急性期の抗凝固療法・抗血小板療法

伊藤 義彰¹⁾

要旨：脳梗塞急性期に抗血栓療法を施行するにあたっては、病態に合わせた適切な治療法を選択する必要がある。

まずアテローム血栓症では、急性期に血小板血栓による動脈原性塞栓症が病態の中心であり、強力な抗血小板剤による血栓形成を抑制することが重要である。最新のRCTでは抗血小板剤併用が単剤と比較して脳梗塞予防効果がすぐれていることが示され、かつ短期間の併用であれば脳出血のリスクは増大しなかったことから、今後の標準的な治療法となると考えられる。

一方、心房細動による心原性塞栓症に対しては、最近、新規経口抗凝固薬が開発され、これらの薬剤を急性期から投与する治療法の有効性、安全性が検討されつつある。

(臨床神経 2013;53:1172-1174)

Key words：動脈原性塞栓症，血行力学不全症，血小板併用療法，新規抗凝固薬，分枝アテローム病

はじめに

脳梗塞急性期に抗血栓療法を施行するにあたっては、病態に合わせた適切な治療法を選択する必要がある。とくに近年、検査モダリティの進歩によって病態がすみやかに明らかにされ、病状の進展抑制、再発予防のために強力かつ安全な抗血栓療法が選択可能となってきた。

アテローム血栓症の急性期抗血栓療法

アテローム血栓症では、「プラークが破綻し血管を閉塞することで支配領域全体に梗塞巣が一度に完成する」という突発完成型の発症はあまりない。むしろ主幹動脈のプラーク上に形成された血小板血栓が剥離して、血管を流れて末梢動脈を閉塞する (Fig. 1A) 動脈原性塞栓症 A to A embolism (Fig. 1C) が病態の中心であることが明らかとなった。実際に、中大脳動脈を流れる血栓は Microembolic Signal (MES) として経頭蓋ドップラー法 (TCD) にて検出できるようになっている (CARESS 試験¹⁾, CLAIR 試験²⁾)。またかつて血行力学的不全症 hemodynamic insufficiency (Fig. 1D) と考えられた境界領域梗塞 borderzone infarction (Fig. 1B) も、灌流圧が低下した境界領域で微小血栓が詰まりやすいことが原因と考えられるようになり (洗い出し不全仮説; impaired washout theory)³⁾, やはり血小板血栓の剥離・塞栓が重要な機序である。

こうした病態から、急性期においては強力な抗血小板薬の投与が重要と考えられ、まず CARESS 試験¹⁾, CLAIR 試験²⁾ では TCD により、急性期における抗血小板療法の短期併用 (DAPT) は、単剤による治療と比較して有意に MES 検出の

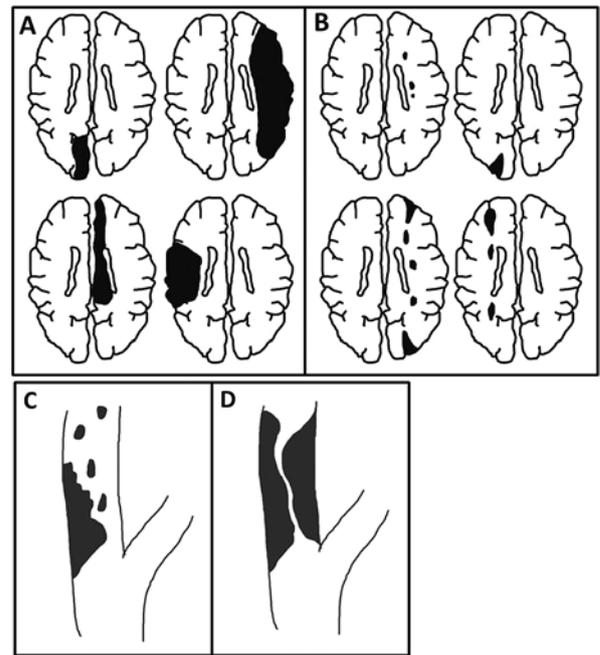


Fig. 1 頸動脈病変による脳梗塞の分布と、古典的発症機序。(A, B) 主幹動脈病変による脳梗塞の分布。MCA, ACA, PCA などの皮質をふくめた支配血管領域 artery territory infarction に生じる梗塞 (A) と血管領域の境界に生じる境界領域梗塞 borderzone infarction (分水嶺梗塞; watershed infarction) (B) とがある。(C, D) アテローム血栓症の発症機序。プラーク上に形成された血小板血栓が剥離して末梢の動脈を閉塞する動脈原性塞栓症 (C) と狭窄した病変により末梢の循環不全が生じる血行力学的不全症 (D) に大別される。

¹⁾ 慶應義塾大学神経内科 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35] (受付日: 2013年5月31日)

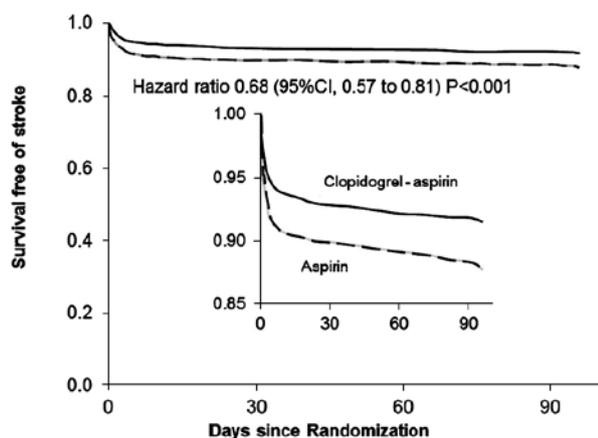


Fig. 2 CHANCE 試験の主要評価項目 (文献4) より引用。3週間の併用後クロピドグレル単剤にした群では、最初からアスピリン単剤にした群に比較して有意に脳卒中の再発が抑制された。

頻度、脳梗塞の再発を抑制することが示された。さらに CHANCE 試験においてクロピドグレルとアスピリンの急性期 21 日間の併用療法は、アスピリン単剤に比較して脳梗塞の再発予防効果が高いことが示された (Fig. 2)⁴⁾。しかも短期間の併用であれば脳出血のリスクは増大しないことも示された。

一方、脳卒中治療ガイドライン 2009 では、非心原性脳梗塞急性期の点滴治療剤として抗血小板剤であるオザグレルナトリウム、選択的トロンビン阻害薬であるアルガトロバンとともにグレード B として推奨されている。今後は、急性期における DAPT が標準治療として推奨されるようになると推測されるなかで、経口抗血小板薬と点滴治療薬とを組み合わせた投与方法の有効性が期待できる。

また rt-PA 投与後の再狭窄の予防として、アスピリンを併用した ARTIS 試験⁵⁾や、ヘパリンを併用した Cologne 試験⁶⁾、アルガトロバンを併用した試験などが最近行われている。今のところ明らかに再狭窄は予防できず、出血のリスクだけが高まる報告が多い。

非心原性脳梗塞の急性期治療における抗凝固薬については、(1)血小板血栓の安定化を抑制し溶解しやすくする、(2)うっ滞した血液中で二次血栓の形成を抑制する、(3)微小循環を改善させる、などの効果が期待され、動物実験では証明されている。一方、臨床の無作為化比較試験において抗凝固薬が効果をみとめたとするエビデンスはほとんどない。ヘパリンについては、古典的な IST 試験で効果が否定され、逆に出血のリスクが指摘されている⁷⁾。

脳小血管病の急性期治療

脳小血管病として穿通枝領域に生じる脳梗塞は、かつては高血圧を背景とした脂肪硝子変性 lipohyalinosis によるラク

ナ梗塞がもっとも多いと報告されていた。血管病変は穿通枝の遠位側に形成され、比較的円形の梗塞巣を形成する。最近では、穿通枝の分岐直後での微小アテローム microatheroma を原因とする病変が増加してきている。その典型が Caplan ら³⁾のいう Branch Atheromatous Disease (BAD) で、基底核の線条体動脈や橋穿通枝に沿って細長い病変を形成する。

BAD の最大の課題は症状の進行阻止である。入院時に画像上古典的ラクナ梗塞との鑑別が困難な症例であっても、進行性の経過やアテローム硬化症のリスク因子などから BAD をうたがうばあいや、入院時より主幹動脈分岐部から穿通枝に沿った特徴的な細長い梗塞巣をみとめるばあいには BAD がうたがわれ、DAPT などの強力な抗血栓療法が勧められる。アルガトロバンの点滴治療と経口抗血小板薬との併用に脳保護薬を組み合わせたカクテル療法が有用との報告もある。

心原性塞栓症の急性期再発予防

心房細動による心原性塞栓症に対しては、出血性変化をきたすリスクが十分小さいばあいは、再梗塞予防のベネフィットが上回ると考えられ、急性期からヘパリンによる抗凝固療法が導入されてきた。すなわち画像化された梗塞巣が十分小さく出血性の変化をとまなっていない、かつ閉塞した血管が再開通しているばあいには、早急な抗凝固療法の導入が望ましい。

これまでは急速な抗凝固療法の導入にはヘパリンがもちいられ、ヘパリンの効果が十分となったところでワルファリンが導入されてきた。最近では新規経口抗凝固薬 (NOAC) が開発され、これらの薬剤を急性期から投与する治療法が行われつつある。これにより圧倒的に早く、かつ少ない個人差で確実に抗凝固療法が導入できることとなった。すなわち、NOAC は、投与開始数時間後には強力な抗凝固作用が発揮される。またワルファリンのような代謝に個人差が少ないため個人ごとの調整が必要ない (できないともいえる)。また頭蓋内出血の合併が低いのも特徴である。こうしたことから心原性塞栓症の急性期からの予防に有用性が確認されつつあるが、さらに多数例での安全性の検討が必要である。

おわりに

脳梗塞急性期の抗凝固・抗血小板療法は、新たなエビデンス、新たな治療薬が加わり大きく変わりつつある。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文献

- 1) Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: The clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic

- carotid stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
- 2) Wong KS, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): A randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:489-497.
 - 3) Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998;55:1475-1482.
 - 4) Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19.
 - 5) Zinkstok SM, Roos YB. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: A randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:731-737.
 - 6) Schmulling S, Rudolf J, Strotmann-Tack T, et al. Acetylsalicylic acid pretreatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:183-190.
 - 7) The International Stroke Trial (IST). A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International stroke trial collaborative group. *Lancet* 1997;349:1569-1581.

Abstract

Antiplatelet and anticoagulation therapy in acute cerebral infarction

Yoshiaki Itoh, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Effective treatments have recently been developed for acute cerebral infarction based on the pathophysiology.

In atherothrombosis, artery-to-artery thrombosis plays a pivotal role in artery territory infarction and even in watershed infarction. In the latter, hemodynamic insufficiency is thought to prompt microembolism from the plaque in the area of borderzone of pial arteries. To suppress development of platelet thrombus on the ruptured plaque, strong antiplatelet therapy is required until the plaque stabilizes. Clinically dual antiplatelet therapy (DAPT) was reported to be more effective than mono therapy in suppressing microembolic signal in the middle cerebral artery. In addition, recent CHANCE trial reported that DAPT with aspirin and clopidogrel for the first 21 days is more effective in suppressing stroke recurrence than aspirin alone. Risk of cerebral hemorrhage was not enhanced in the DAPT group. Short term DAPT in the acute phase may soon be a standard treatment for acute atherothrombosis.

For prevention of cardioembolism in patients with atrial fibrillation, new oral anticoagulants (NOAC) have recently been introduced. In cases where risk of hemorrhagic transformation is minimal, immediate anticoagulation with NOAC may provide clinical benefit including prompt anticoagulant effect, no need for drug dosing, and low risk of intracerebral hemorrhage.

(*Clin Neurol* 2013;53:1172-1174)

Key words: A to A embolism, hemodynamic insufficiency, dual antiplatelet therapy (DAPT), new oral anticoagulant (NOAC), branch atheromatous disease (BAD)