

＜シンポジウム 1—1＞脳梗塞 UP TO DATE

脳梗塞における血栓形成メカニズム

北川 一夫 佐古田三郎

(臨床神経, 49 : 798—800, 2009)

Key words : 抗凝固薬, 抗血小板薬, プラーク脆弱性, 炎症, スタチン

1 : はじめに

脳梗塞は大きく心原性脳塞栓症, アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞に分類され, 2009 脳卒中データバンクでは各病型は脳梗塞全体の各々約 3 割ずつを占めており, 日常臨床でしばしば遭遇する脳梗塞病型である。血栓形成は古典的には Virchow's Triad すなわち血流, 血管壁, 血液成分の各要因が重要であることが知られている。血流成分は血流停滞やずり応力, 血管壁は血管内皮, アテロームプラーク, 血液成分はフィブリン, 白血球, 血小板といった成分が重要な役割をはたす。Virchow's triad はもともと静脈内での血栓形成を念頭においた概念であり, 動脈内での血栓形成では各要因の重み付けが静脈内での血栓形成とことなると考えられ, このことが再発予防のための治療手段を考える上できわめて重要と考えられる。

2 : 心原性脳塞栓症—静脈血栓—

心原性脳塞栓症は心腔内で生じた血栓が剥がれ脳血管に飛来, 栓塞することにより発生する。心腔内に血栓が生ずる最大の疾患は, 非弁膜症性心房細動である。今日高齢者で心原性脳塞栓症の発症症例数が増加しているが, これは 60 歳を超えると健常者でも心房細動を有する割合が年代と共に高くなることと密接な関連がある。心房細動以外にも心筋梗塞後, 心筋症, 卵円孔開存, 心房中隔欠損症, 心臓弁膜症, 人工弁置換術後, 補助人工心臓, 感染性心内膜炎, 非細菌性血栓性心内膜炎など塞栓源となる心疾患の種類は多い。特筆すべきは, 心房細動では左心房に停滞した血液が血栓形成を生じるので, 静脈血栓症とおなじ血栓の形成過程をみることである。Virchow's triad の中では血流うっ滞の要因がもっとも強いと考えられ, 赤血球, フィブリンに富んだ赤色血栓あるいはフィブリン血栓とも呼ばれている。

心房細動はもっとも頻度が高くしばしば抗凝固療法の適応を検討されるが, 非弁膜症性心房細動で塞栓症発症リスクを予測するスコアとして CHADS2 スコアが開発され近年臨床現場でも良く使用されている¹⁾。心不全, 高血圧, 年齢 (75 歳以上), 糖尿病, 脳卒中または一過性脳虚血発作既往のそれ

ぞれの頭文字をとって作成されたスコアである。全項目を満たせば 6 点で年間脳卒中発症リスクはアスピリン内服中でも約 14% 見込まれるのに対して, スコアが 0 点であれば年間脳卒中発症率は 0.8% ときわめて低い (Fig. 1)。CHADS2 スコアが 2 点以上であれば年間脳卒中発症リスクは 5% 以上となりワルファリンによる抗凝固療法の積極的な適応となる。ワルファリンによる抗凝固療法は PT-INR を 2~3 (高齢者では 1.6~2.6) にコントロールしておこなうと出血リスクをたかめることなく, 脳卒中発症リスクを約 70% 低減する事ができるきわめて有効な手段である。最近発表された低リスク心房細動患者に対するワルファリンとアスピリン²⁾, ワルファリンとクロピドグレル・アスピリン³⁾を比較した試験でも, ワルファリンのほうが塞栓発症リスクは約 50% 有意に低減していることから, 心房細動患者での抗血栓療法はワルファリンによる抗凝固療法を積極的に適用すべきである。我が国で低リスク心房細動患者を対象としておこなわれたアスピリン単独投与の有効性の検討では, アスピリンに塞栓症予防効果はみとめられず, むしろ出血イベントを増加させることが報告されている⁴⁾。心原性脳塞栓症の発症, 再発予防にワルファリンがすぐれていることは広く認識されているが, 実際にワルファリンが適応と考えられる患者の半数以下しか処方されていないのが現状である。その理由として, 頻回の採血, 血液検査による PT-INR が必要であること, 食事とくにビタミン K の摂取制限, 他薬剤との相互作用が PT-INR の管理を困難にしていること, 認知機能障害, 褥創のある症例では処方しにくいこと, 出血合併症が危惧されることなどの理由が挙げられる。ワルファリンに代わる経口抗凝固薬としては, 経口抗トロンビン薬の Ximelagatran が期待されたが肝障害のため開発が断念された。しかし同じ抗トロンビン薬の Dabigatran, 抗 Xa 阻害薬の Rivaroxaban, Du-176b, YM150 が開発中である。

3 : アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞—動脈血栓—

アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞では, 動脈内に生じた血栓が原因となり, Virchow's triad では血流うっ滞より血管壁, 血液成分とくに血小板の関与が重要と考えられる。別名, 血小板血栓または白色血栓とも呼ばれる。これら二つの病型では, 抗血栓療法としてアスピリンを中心とした抗血小板療

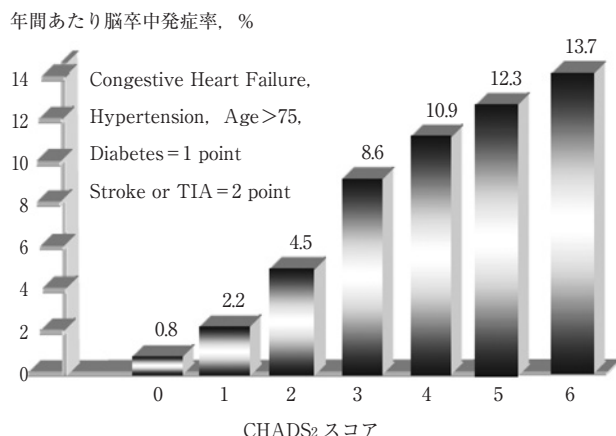


Fig. 1 非弁膜症性心房細動での脳卒中発症リスク (アスピリン内服中)¹⁾
Gage BF et al., Circulation 110 : 2287-2292, 2004 より引用

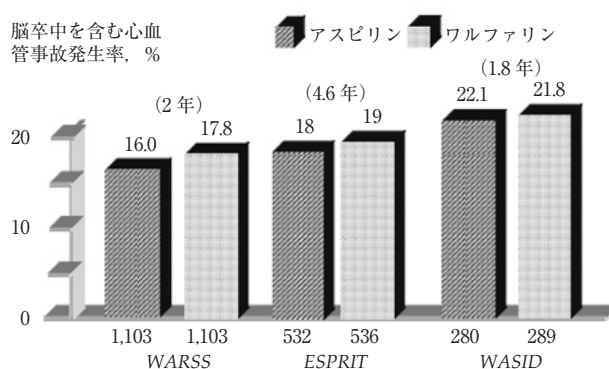


Fig. 2 非心原性脳梗塞に対するワルファリンとアスピリンの有効性の比較
WARSS⁷⁾, ESPRIT⁸⁾, WASID⁹⁾ いずれの試験においても、脳卒中再発リスクはワルファリン、アスピリンの間に差を認めず、出血合併症はワルファリン群に多い傾向が観察された。()は平均追跡期間を示す。WARSSは過去1ヶ月以内、ESPRITは過去6ヶ月以内、WASIDは症候性頭蓋内狭窄病変を有する非心原性脳梗塞症例を対象とした臨床試験である。

法がおこなわれる。アスピリンは脳梗塞慢性期、一過性脳虚血発作での再発リスクを約 20% 低減させることがメタアナリシスから明らかにされている⁵⁾。脳梗塞をふくむアテローム血栓症の再発予防に、アスピリンと直接比較された薬剤としてチクロピジン、クロピドグレル、アスピリン・ジピリダモールの合剤があるが、いずれもアスピリンより 10~20% 程度の有意な発症リスク低減効果が報告されている。しかしクロピドグレルとアスピリンの併用は、クロピドグレル単独に比し脳卒中再発リスクは変わらないものの出血リスクが有意に増加することが報告され、長期間にわたる両薬剤の併用は勧められない⁶⁾。アテローム血栓症では抗血小板薬の予防効果は確実にみられるが発症リスク低減効果は 20~30% と十分ではない。そのため非心原性脳梗塞に対するアスピリンとワルファリンの有効性を比較した臨床試験がおこなわれたが、いずれも両者の有効性に差はみられず、ワルファリン治療群で出血合併症が増加する傾向が観察された(Fig. 2)^{7)~9)}。動脈血栓症では Virchow's triad の血流、血液成分より血管壁、血管内皮の寄与がきわめて大きいと考えられ、血管壁損傷を修復し、血管内皮機能を改善する薬剤が血栓形成の予防に重要と考えられる。

動脈血栓へ寄与する血管壁成分としてはプラーク性状、血管内皮機能が重要である。アテロームプラークでは脂質に富み炎症細胞の集積がみられるプラークが脆弱であり、血管イベントと関連することが報告されている。頸動脈超音波検査で観察されるプラーク輝度は血中炎症性サイトカインインターロイキン 6 濃度が高いほど低下する傾向が観察され、プラーク不安定化への炎症機転の関与が想定される。動脈血栓の予防には、傷害された血管壁での血小板血栓の抑制に抗血小板薬が必要であるが、その基盤となる血管病変に対してはスタチン製剤をはじめとした薬剤によりプラーク安定化、内皮機能改善を同時に図ることが重要であると考えられる。

4 : おわりに

脳梗塞では病型により血栓の形成メカニズムがことなり、それに応じた抗血栓薬の選択が必要である。心原性脳塞栓症では心房細動、左心房内での血流停滞が主因となり静脈血栓(赤色血栓、フィブリン血栓)が生成され、その予防には抗凝固薬が必要である。一方アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞では血管壁、血管内皮、血液成分とくに血小板が主因となり動脈血栓(白色血栓、血小板血栓)が生成され、その予防には抗血小板薬が選択され、さらにプラーク安定化、血管内皮機能改善を目的にスタチン製剤の使用が望まれる。

文 献

- 1) Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al: Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. Circulation 2004; 110: 2287—2292
- 2) Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 493—503
- 3) Connolly S, Pogue J, Hart R, et al: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903—1912
- 4) 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
- 5) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71—86
 - 6) 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* 2004; 364: 331—337
 - 7) Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444—1451
 - 8) Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 115—124
 - 9) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305—1316
 - 10) Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, et al: Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke* 2004; 35: 677—681

Abstract

Mechanism underlying thrombus formation in cerebral infarction

Kazuo Kitagawa, M.D. and Saburo Sakoda, M.D.

Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

For thrombus formation, three important factors, blood flow, blood component and blood vessels, have been recognized as Virchow's triad. In cardiogenic embolism with atrial fibrillation, stagnation of blood in the left atrium causes fibrin-rich thrombus. Anticoagulation is the only effective drug for prevention of this type of thrombus. In atherothrombotic and lacunar infarction, injury of endothelium and arterial vessels and platelet play a crucial role of formation of platelet-rich thrombus. Antiplatelet drugs such as aspirin, clopidogrel and cilostazole are effective for prevention of arterial thrombus and stroke recurrence, but other drugs such as statin for plaque stabilization and improvement of endothelial function could be used to reduce the recurrence of ischemic stroke.

(*Clin Neurol*, 49: 798—800, 2009)

Key words: anticoagulation, anti-platelet drug, plaque vulnerability, inflammation, statin
