脳血管障害—研究と診療の進歩（6）

脳血栓細胞の急性期の血栓溶解療法と抗血栓療法

東京女子医科大学医学部神経内科学

内山貞一郎

（受理　平成18年11月7日）

Cerebrovascular Disease: Recent Progress in Research and Clinical Practice (6)
Thrombolytic and Antiplatelet Therapies in Patients with Acute Ischemic Stroke

Shinichiro UCHIYAMA
Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Recent evidence and present consensus as well as the future direction of thrombolytic and antiplatelet therapies for the treatment of acute ischemic stroke were reviewed. Intravenous tissue plasminogen activator (t-PA; alteplase) has recently been approved in Japan to use in patients with ischemic stroke within 3 hours of onset. In order to improve the efficacy and maximize the safety, attempts have recently been made to select patients on the basis of perfusion/diffusion mismatch on magnetic resonance imaging, use of third generation t-PA, and concomitant use of transcranial Doppler or clot retrieval device. Neither unfractionated heparin, low molecular weight heparin, or heparinoid has been proven to improve long-term outcome, while anticoagulant therapy appears to be indicated for the treatment of patients with atherothrombotic stroke, progressing stroke, basilar artery thrombosis, cardioembolic stroke at high risk of early recurrence, coagulopathy including antiphospholipid antibody and Trouseau's syndrome, and intracranial arterial dissection. The thombin inhibitor argatroban is recommended for the treatment of atherothrombotic stroke within 48 hours of onset. Among antiplatelet agents, aspirin is recommended in patients with ischemic stroke within 48 hours of onset, although the long-term efficacy is modest. The thromboxane synthetase inhibitor ozagrel is also recommended in the Japanese guideline. A trial of the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab has been discontinued because of safety concerns. Many clinical trials of dual antiplatelet therapy are ongoing in patients with acute ischemic stroke.

Key words: tissue-plasminogen activator, anticoagulants, antiplatelet agents, acute ischemic stroke, guidelines

はじめに

急性虚血性脳卒中（acute ischemic stroke; AIS）の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じる。したがって、抗血栓療法はAISのもっとも本質的な治療法である。広義の抗血栓療法には血栓小板療法、抗凝固療法、血栓溶解療法が含まれるが、狭義の抗血栓療法には抗血小板療法と抗凝固療法のみが含まれ、最近では抗血栓療法と血栓溶解療法に分類して論じることが多くなった。

本稿では、AISに対する血栓溶解療法と抗血栓療法の現時点でのエビデンスとコンセンサスを紹介し、今後の展望についても述べてみたい。

1. 血栓溶解療法

米国に10年遅れだが、日本では2005年10月にようやく発症後3時間以内のAISに血栓溶解薬である遺伝子組み換え型組織プラスマノーゲンアセチベーター（rt-PA）であるアルテプラーゼの静注療法が適応承認された。

米国ではNational Institute of Neurological Disorders and Stroke（NINDS）の研究班が発症後3時間以内の虚血性脳卒中624例においてCT上の早期虚血爆発がない症例に限定し、アルテプラーゼ静脈療
表1 アルテプラーゼ静注療法の禁忌4)

<table>
<thead>
<tr>
<th>禁歫歎</th>
<th>既往歴</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>頭痛内出血の既往</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3ヶ月以内の脳梗塞（TIAは含まない）</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3ヶ月以内の篭篭な頭部・脊柱の外傷あるいは手術</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>21日以内の消化管あるいは尿路出血</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>14日以内の大手術あるいは頭部以外の篭篭な外傷</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>治療薬の過敏症</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>臨床所見</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>腹痛</td>
</tr>
<tr>
<td>腹部出血（疑）</td>
</tr>
<tr>
<td>出血の合併（頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、後腹膜出血、咯血）</td>
</tr>
<tr>
<td>腦梗塞、脳動脈瘤、脳動静脈奇形、めややや病</td>
</tr>
<tr>
<td>収縮期高血圧（適切な降圧療法後も185mmHg以上）</td>
</tr>
<tr>
<td>拡張期高血圧（適切な降圧療法後も110mmHg以上）</td>
</tr>
<tr>
<td>血液所見</td>
</tr>
<tr>
<td>血小板10万/mm³以下</td>
</tr>
<tr>
<td>ワルファリン内服中、PT-INR1.7以上</td>
</tr>
<tr>
<td>ヘパリン投与中、APTTの延長（全治の1.5倍または正常範囲を超える）</td>
</tr>
<tr>
<td>重度の肝障害</td>
</tr>
<tr>
<td>急性腎不全</td>
</tr>
<tr>
<td>葡萄所見</td>
</tr>
<tr>
<td>CTで拡大または急性期血管性変化</td>
</tr>
<tr>
<td>CT/MSR1上での圧排所見（正中構造偏位）</td>
</tr>
</tbody>
</table>

法（0.90mg/kg）の臨床試験（NINDS rt-PA Study）を行ったところ、3ヶ月の後の軽効良好例が実施群でプラセボ群より有意に30％多く、という成績が得られ、脳梗塞の病型別解析ではアセロン血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞のいずれにも有効であるという結果が得られたことから、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）は発症後3時間以内のあらゆる病型の虚血性脳卒中にアルテプラーゼの静脈投与を承認した5）。その後、この臨床試験の成績に基づいて、世界各国で次々と発症後3時間以内の適応基準を満たすAISにアルテプラーゼ静脈療法が承認されていたが、昨年まで日本では日本人患者のエビデンスがないとして承認が見送られていた。

このような状況を打破するため、日本ではアルテプラーゼの推奨用量を0.60mg/kgに減量して発症後3時間以内の虚血性脳卒中103例に静脈内投与する試験（Japan Alteplase Clinical Trial-J-ACT）が行われ、NINDS研究と同等の3ヶ月後の転帰（modified Rankin scoreが0または1の症例が37％、NINDSは39％）と安全性（症候性頭蓋内出血が5.8％、NINDS rt-PA Studyでは6.4％）が示されたことから、2005年10月にようやく承認されることとなった6）。

表2 アルテプラーゼ静注療法の慎重投与5)

<table>
<thead>
<tr>
<th>禁歫歎</th>
<th>既往歴</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>10日以内の生検・外傷</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>10日以内の外傷・高血圧</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3ヶ月以上経過した脳梗塞</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>蛋白製剤アレルギー</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>臨床所見</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>年齢75岁以上</td>
</tr>
<tr>
<td>NIHSSスコア23以上</td>
</tr>
<tr>
<td>JCS100以上</td>
</tr>
<tr>
<td>消化管潰瘍、肺病気、出出血性髄</td>
</tr>
<tr>
<td>血栓溶解薬・抗血栓薬投与中</td>
</tr>
<tr>
<td>月経周期中</td>
</tr>
<tr>
<td>重度の肝障害</td>
</tr>
<tr>
<td>コントロール不良の糖尿病</td>
</tr>
<tr>
<td>感染性心内膜炎</td>
</tr>
</tbody>
</table>

アルテプラーゼ静注療法は適応基準を満たして実施すれば臨時の効果は期待できるが、適応基準を逸脱して使用すると篭篭な頭蓋内出血を誘発して予後を悪化させる両刃の剣である。Cochrane Stroke Groupのメタアナリシスによれば、発症後7～10日以内の症候性頭蓋内出血はrt-PAの静注により有意に3倍以上増加することが示されているが、転帰改善効果というベネフィットが出血のリスクを帳消しにする以上に大きいことから、その使用が正当化されているのである2，これまでにrt-PAに伴う頭蓋内出血の危険因子として治療開始時、血栓溶解薬の用量、血圧変、神経学的重症度、CT所見が示唆されている5）。

アルテプラーゼの静注は発症後3時間以内の虚血性脳卒中が適応となるが、日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法方針においてrt-PA（アルテプラーゼ）静注療法適正指針によれば、表1に挙げた禁忌項目が該当する症例は適応から除外され、表2に挙げた慎重投与項目が該当する症例は適応の可否を慎重に検討し、治療を実施する場合でも「リスクとベネフィット」を患者・家族に正確に説明して同意を得ることが要求されている。

禁忌項目の多くは、臨床的および歴史的に血栓溶解療法による重篣な出血合併症（頭蓋内出血および輸血を要する頭蓋外の大出血）の危険因子と考えられてきたものである7，血栓溶解療法による重篣な出血合併症を最小限にするには、エビデンスとして得られた危険因子に加え、これらの禁忌項目についても遵守する必要がある。
慎重な投与をともね、投与を考慮してもよいが、副作用の有無を確認し、良好な予後を期待できない場合を考慮している。このような症例では、本人および家族に通常症例に本治療の意味と有用性に関する十分な説明を行い、その結果、治療を考慮した。さらに、治療担当医師が、治療の経過から症例に対して本治療を行う意義が認められない場合、治療を中止することも考えている。治療の場合、治療実施の可能性があるため、治療を中止することも多くある。

アルテプラゾール静注療法は治療開始までの許容時間（therapeutic time window）がきわめて限定されている。3時間以内に治療を開始するには遅くとも2時間以内に入院させる必要がある（図1）。このように超急性期に患者を入院させるには救急搬入システムのロジスティクスが必要となる。また、CT、CT-V、MRI拡散強調画像も、24時間内に実施可能である。治療の体制を確立する必要がある。

治療の適応は、脳卒中患者の評価スケールであるNIH Stroke Scaleを短時間で実施する能力や、CTの早期血管撮影を正確に判定する能力が求められる。これらの問題点を解決するには、神経内科、脳外科、放射線科、放射線科、放射線科、リハビリテーション科、看護部など協力して脳卒中診療チームを編成する必要があり、そのためには病院全体の支援体制が不可欠である。

1980年代半に日本血栓溶解剤の臨床開発で世界のトップを独走していた。しかし、その後製薬企業の日本血栓溶解剤の競争力が消えて、多くの研究者に、再塞栓症のリスクが大きい心原性

くの問題点が残されている。

一方、この間に欧米はrt-PAの臨床経験を重ね、日本で承認されたrt-PAよりも有効性と安全性に優れた第3世代の血栓溶解剤の臨床試験を盛んに行っている。また、rt-PAの病態は、血栓溶解剤の静注療法を迅速に合併症が見られ、血栓溶解剤と抗血小板薬（GIIB/IIa阻害薬）、血栓除去デバイス、神経学的ドプラの併用を試みており、さらに、MRAの抵抗または合併症を用いてperfusion/diffusion mismatchを判定してベナルプル（可逆的血液低下部位）を評価することによりtherapeutic time windowを拡大しようとする臨床試験も行われている。日本でも今後の血栓溶解療法の有用性と安全性を向上させるための臨床試験を積極的に推進する必要がある。

2. 抗凝固療法

我が国の「脳卒中治療ガイドライン2004」では、発症48時間以内に抗凝固療法を導入することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない」としており、低分子ヘパリン、ヘパリンノイドも同様であるとされている。一方、発症後48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞にはトルエン阻害薬アガトロンが推奨されている。

米国脳卒中協会（American Stroke Association：ASA）のガイドラインによれば、「急性期虚血性脳卒中患者に神経学的転換の改善や早期の再発予防を目的とした緊急の抗凝固療法は推奨できない」としているが、「首の再発予防（アテローム血栓性脳梗塞や塞栓症の再発の高リスク患者など）に早期の抗凝固療法が有効であるか否かはさらに研究が必要である」と含意を持たせている。一方、早期抗凝固療法は中等症から重症の患者には薬物療法の使用の危険性が高いので推奨できないと警告しており、日本でも昨年9月から承認されたrt-PAとの使い分けに関しては、「rt-PAの静脈内投与後24時間以内に抗凝固療法を開始すべきではない」ことが記載されている。また、「抗凝固のレベルは厳格なモニターやすべきであり、治療域を越えた場合は用量を調節すべきである」としており、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）による用量調節を推奨している。

欧州連合のガイドライン（European Union Stroke Initiative：EUSI）でも、「虚血性脳卒中後にヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリンノイドの一般的使用は推奨されない」と、「再塞栓のリスクが大きい心原性
表3 抗凝固療法の適応となりうる急性虚血性脳卒中

| アテローム性血栓性脳梗塞 |
| 進行性脳卒中 | | 高リスクの心原性脳塞栓症 |
| 左房血栓を伴った心房細動、急性心筋梗塞、人工弁置換 |
| 高度動脈硬化症 |
| 動脈解離による脳梗塞 |
| 抗リン脂質抗体による脳梗塞 |
| 悪性腫瘍に伴う脳梗塞（Trousseau症候群） |

脳塞栓症、動脈解離、手術前の高度動脈狭窄例にはfull doseのヘパリンを用いる」としており、さらに「深部静脈血栓症や肺塞栓症のハイリスク患者には低用量のヘパリンや低分子ヘパリンの皮下投を考慮すべきである」としている。

日本循環器学会の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」では、心原性脳塞栓症の再発予防に関しては著者が作成を担当したが、心原性脳塞栓症では早期の再発が多く、早期抗凝固療法を行うことにより再発を減らすことができるを記載した。しかしながら、感染性心内膜炎は細菌性動脈瘤破砕による頭蓋内出血のリスクが大きいので適応から除外され、出血性梗塞や大梗塞（脳半球梗塞、梗塞）を来す中等症以上の高血圧を合併している症例も脳内出血（hemorrhagic transformation）を生じたときに大出血になる危険性があることから除外するべきであるとされている。

3. 抗血小板療法
脳卒中治療ガイドライン2004年では、発症後5日以内の脳血栓症（心原性脳塞栓症を除く脳梗塞）にオザグレ、発症早期（48時間以内）の脳梗塞にアスピリン160～300mg/日が推奨されている。

ASAのガイドラインでは、「発症後24～48時間以内の大多数の患者にはアスピリンを投与すべきである」とアスピリンに関しては同様の推奨がなされているが、オザグレは海外では用いられていない。循環療法に関しては血栓溶解療法に伴う血栓溶解療法後2時間以内に後療法としてアスピリンを投与することは推奨できない」としており、「アスピリンは他の急性期治療、特にr-PAの経静脈投与の代用療法として用いるべきではない」と警告している。また、「他の血小板凝集抑制薬の急性期投与は推奨できない」ことも述べている。

一方、EUSIのガイドラインでは、「虚血性脳卒中
発症後48時間以内にアスピリン100〜300mgを投与すべきである」と、アスピリンがより積極的に推奨されている。

AISでは、高度の血小板活性化が再血栓による再発塞を惹起して早期再発を招き、長期予後を悪化させる要因となるとの考えから、海外ではAISに対してアスピリン＋クロピドグレルの併用療法をアスピリン単独療法や低分子ヘパリン療法と比較する臨床試験が行われている。ただし、アスピリン＋クロピドグレルの併用療法は各々の単独療法より頭蓋内出血や頭蓋外大出血が多くなるとのエビデンスが最近海外で行われた臨床試験で示されているので急性期のみの使用にとどめるべきであろう。

東洋人とヨーロピアンより頭蓋内動脈病変が多いことが知られている。最近、韓国で頭蓋内動脈狭窄を伴うAIS患者においてアスピリン＋シクロスタゾール併用療法とアスピリン単独療法の頭蓋内動脈狭窄進行予防効果を検討したところ、MRA（magnetic resonance angiography）と経頭蓋ドップラーで評価した狭窄病変の進展は併用群で単独群より有意に低率であったことが報告された。しかし、この研究では観察期間が6ヶ月であり、転帰については評価されていなかったことから、我々は症候性頭蓋内動脈狭窄患者においてアスピリン単独療法とアスピリン＋シクロスタゾール併用療法の狭窄進展抑制効果を、脳梗塞の再発を含む血管イベント予防効果とともに検討する全国多施設共同研究（Cilostazol Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis：CATHARSIS）研究代表者：内山真一郎、Clinical TrialsGov Identifier NCT0033164）を開始した。

疼痛白血球（GP）IIb/IIIa阻害薬は血小板凝集の最終共通経路であるフィブリノゲンのGPIIb/IIIaへの結合を阻害する強力な抗血小板薬であり、海外でGP IIb/IIIaのモノクローナル抗体abciximabの発症後6時間以内の脳梗塞患者において初期の臨床試験では軽症ないし中等症例への効果が期待されたが、第3相臨床試験で安全性に懸念が生じたため試験は中止された。

にちなんで

プレインアタックキャンペーンで「Time is brain」と表現されているように、脳卒中急性期治療は時間との戦いである。脳卒中を発症したら、できるだけ早く搬送し、速やかに脳卒中重症度を評価するとともに緊急CTを施行して出血性脳卒中を除外し、発症後3時間以内のAISであり、CT上早期虚血徵候がないか軽微な症例には、血栓溶解薬静注療法の適否を判断し、適応があればインフォームドコンセンテントを取得した後アルテプラーゼを投与する。3時間以上を経過しており、48時間以内であれば病型によより血栓溶解療法の適応を決定する。一般的には、アテローム血栓性脳梗塞にはアルゲトロンプまたはヘパリン、心原性脳塞栓症にはヘパリンまたはワルファリン、ラクナ梗塞にはオサレアルまたはアスピリンの適応がある。ただし、これらの抗血栓療法は血栓溶解療法の代用として考えるべきではない。なぜなら、血栓溶解療法の禁忌は抗血栓療法の禁忌であるからである。また、たとえ血栓溶解療法を施行したとしても、再血栓による再発塞を予防するため、後療法として抗血栓療法が必要とされるが、重篤な出

文献

2) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K et al: Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). Stroke 37: 1810–1815, 2006
4) 内山真一郎、副作用、特集：脳梗塞 脳梗塞の血栓除去、血栓と脳梗塞 9: 271–277, 2001
5) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法指示若部会：rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法適正指針 脳卒中 27: 327–354, 2005
10) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2004，日本脳卒中学会，日本脳神経外科学会（脳卒中の外科学会），日本神経学会ほか編，協和文庫，東京（2004）


