

脳血管障害—研究と診療の進歩 (6)

虚血性脳血管障害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

ウチヤマシンイチロウ
内山真一郎

(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 antithrombotic 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-PAs, 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 Trousseau's syndrome, and intracranial arterial dissection. The thrombin 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抗血小板療法、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年遅れたが、日本では2005年10月によりやく発症後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ミノゲンアクチベーター (rt-PA) であるアルテプラ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上の早期虚血徴候がない症例に限定し、アルテプララーゼ静脈療

表1 アルテプラゼ静注療法の禁忌⁵⁾

既往歴
頭蓋内出血の既往
3ヵ月以内の脳梗塞 (TIA は含まない)
3ヵ月以内の重篤な頭部・脊髄の外傷あるいは手術
21日以内の消化管あるいは尿路出血
14日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷
治療薬の過敏症
臨床所見
痙攣
くも膜下出血 (疑)
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)
頭蓋内腫瘍, 脳動脈瘤, 脳動静脈奇形, もやもや病
収縮期高血圧 (適切な降圧療法後も 185mmHg 以上)
拡張期高血圧 (適切な降圧療法後も 110mmHg 以上)
血液所見
血小板 $10^4/\text{mm}^3$ 以下
ワルファリン内服中, PT-INR1.7 以上
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)
重篤な肝障害
急性腎炎
画像所見
CT で広汎な早期虚血性変化
CT/MRI 上の圧排所見 (正中構造偏位)

法 (0.9mg/kg) の臨床試験 (NINDS rt-PA Study) を行ったところ, 3ヵ月後の転帰良好例が実薬群でプラセボ群より有意に 30% 多かったという成績が得られ, 脳梗塞の病型別解析ではアテローム血栓性脳梗塞, 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ゼの静脈投与を承認した¹⁾. 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ゼの投与量を 0.6mg/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ヵ月後の転帰 (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 月によりやく承認されることとなった²⁾.

表2 アルテプラゼ静注療法の慎重投与⁵⁾

既往歴
10日以内の生検・外傷
10日以内の分娩・早流産
3ヵ月以上経過した脳梗塞
蛋白製剤アレルギー
臨床所見
年齢 75 歳以上
NIHSS スコア 23 以上
JCS100 以上
消化管潰瘍, 憩室炎, 出血性眼症
血栓溶解薬・抗血栓薬投与中
月経期間中
重篤な腎障害
コントロール不良の糖尿病
感染性心内膜炎

アルテプラゼ静注療法は適応基準を遵守して実施すれば劇的な効果が期待できるが, 適応基準を逸脱して使用すると重篤な頭蓋内出血を誘発して予後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³⁾. 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間, 血栓溶解薬の用量, 血圧値, 神経学的重症度, CT 所見が示唆されている⁴⁾.

アルテプラゼの静注は発症後 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 (アルテプラゼ) 静注療法指針部会による rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正指針⁵⁾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, 経験的および歴史的に血栓溶解療法による重篤な出血合併症 (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⁶⁾. 血栓溶解療法による重篤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.

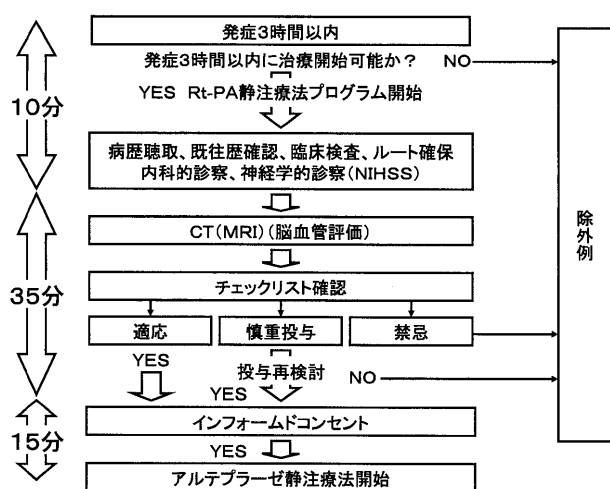


図1 アルテプラゼ静注療法のアルゴリズム⁵⁾

慎重投与とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現しやすく、良好な予後も期待できない場合を意味している⁵⁾。このような症例では本人または家族に通常症例以上に本治療の意味と危険性に関する十分な説明を行い、その結果同意が得られ、さらに治験担当医師が今までの経験から症例に対し本治療を行う意義が行わないよりも勝っていると判断した場合に限り治療実施が可能となる。

アルテプラゼ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)⁵⁾。このような超急性期に患者を入院させるには救急搬入システムのトリアージが必要となる。また、CT、できればMRI 拡散強調画像も、24時間優先的に実施可能な体制を確立する必要がある。さらには、脳卒中重症度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の早期虚血徴候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、救命救急科、リハビリテーション科、看護科が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年代前半に日本は血栓溶解薬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米臨床開発競争でつまずき、米国に10年遅れて rt-PA 静注療法がやっと承認されたのが現在の日本の状況である。しかも承認された rt-PA は有効性と安全性に限界があり、therapeutic time window の狭さから適応症例もきわめて限定されるなど、多

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世代の血栓溶解薬の臨床試験を盛んに行っているのみならず、rt-PA の経験を生かして、血栓溶解薬の静注療法と動注療法の組み合わせ、血栓溶解薬と抗血小板薬 (GP IIb/IIIa 阻害薬)、血栓除去デバイス、経頭蓋ドプラーとの併用を試みており、さらには MRI の拡散強調画像と灌流協調画像を用いて perfusion/diffusion mismatch を判定してペナンプラ (可逆的血流低下部位) 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っている^{6)~9)}。日本でも今後血栓溶解療法の有効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」¹⁰⁾では、「発症48時間以内の脳梗塞にヘパリンを使用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、ヘパリノイドも同様であるとしている。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ロンビン阻害薬アルガトロバ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¹¹⁾によれば、「急性期虚血性脳卒中患者に神経学的転帰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、「特定のサブグループ (アテローム血栓性脳梗塞や塞栓症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」と含みを持たせている。一方、早期抗凝固療法は中等症から重症の患者には重篤な頭蓋内出血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10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にモニターすべきであり、治療域をはずれ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)¹²⁾では、「虚血性脳卒中後にヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドの一般的使用は推奨されない」が、「再塞栓のリスクが大きい心原性

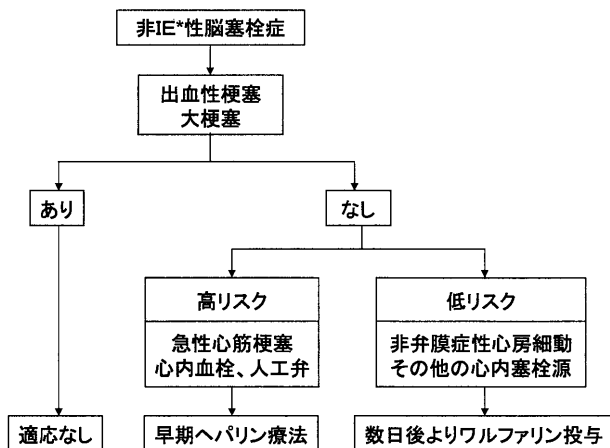


図2 心原性脳塞栓症における早期抗凝固療法の指針¹³⁾

* IE；感染性心内膜炎。

注：rt-PA(アルテプラゼ)静注療法の適応基準を満たす場合には血栓溶解療法が優先され、血栓溶解薬を使用した場合には24時間以内の抗凝固療法は禁止される。

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注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」¹³⁾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ことを記載した。しかしながら、感染性心内膜炎は細菌性脳動脈瘤破裂による頭蓋内出血のリスクが大きいため適応から除外され、出血性梗塞や大梗塞(大脳半球性梗塞)、さらには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されるので、これらの除外項目を満たさない中等大以下の梗塞(中大脳動脈分枝閉塞症など)が早期抗凝固療法の適応となるとした(図2)¹³⁾。

さらに、心原性脳塞栓症の早期再発予防について著者は以下の見解を述べた¹³⁾。①非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation；NVAf)患者の脳梗塞発症後2週間の再発率は5%と必ずしも高くなく、非心原性脳梗塞と区別して考える必要はない。②心原性脳塞栓症の早期抗凝固療法が明らかに予後を改善するというエビデンスはない。③急性心筋梗

表3 抗凝固療法の適応となりうる急性虚血性脳卒中¹⁴⁾

アテローム血栓性脳梗塞
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
脳底動脈血栓症
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)

塞や心内血栓を合併しているような再発リスクが非常に高い場合にはヘパリンの静注療法から開始してワルファリンの経口投与に切り替える方法が考えられる。④NVAf単独例では発症の数日後(24時間以後)からワルファリンを開始する方法が、ヘパリンからワルファリンへ切り替える方法より安全であり、再発のリスクが高まる恐れも少ない。以上のエビデンスとコンセンサスに基づいて、心原性脳塞栓症急性期における抗凝固療法の治療指針を図2に示す。

心原性脳塞栓症を始めとして、凝固活性化によるフィブリン血栓が関与していると考えられるため抗凝固療法の適応となりうるAISとしては表3のような病態が挙げられる¹⁴⁾。これらの病態における抗凝固療法の有効性は確立していないが、症例数の限界がありランダム化比較試験が困難な面はあるものの、今後何らかの形でエビデンスを構築する必要がある。

3. 抗血小板療法

脳卒中治療ガイドライン2004¹⁰⁾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)にオザグレル、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¹¹⁾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な推奨がなされているが、オザグレルは海外では用いられていない。血栓溶解療法に関連して「血栓溶解薬使用後24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rt-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¹²⁾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閉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になるとの考えから、海外では AIS に対してアスピリンと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、アスピリンと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での使用にとどめるべきであろう¹⁵⁾¹⁶⁾。

東洋人はコーカシ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展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¹⁷⁾。しかし、この研究では観察期間が 6 ヶ月のみであり、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 Trials, Gov Identifier NCT0033164) を開始した¹⁸⁾。

糖蛋白 (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ーゲンの 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 GPIIb/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¹⁹⁾。

おわりに

ブ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 上早期虚血徴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トを取得した後アルテプラゼを投与する。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り抗血栓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ガトロバンまたはヘパリン、心原性脳塞栓症にはヘパリンまたはワルファリン、ラクナ梗塞にはオザグレ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もあるからである。また、たとえ血栓溶解療法を施行したとしても、再血栓による再閉塞を予防するため、後療法として抗血栓療法が必要となるが、重篤な出血合併症を回避するため血栓溶解療法終了後 24 時間以降に開始すべきである。

文 献

- 1) **The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group:** Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **333**: 1581-1587, 1995
- 2) **Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K et al:** Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* **37**: 1810-1815, 2006
- 3) **Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T et al:** Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *In The Cochrane Library, Issue 4, Update Software, Oxford* (2002)
- 4) **内山真一郎:** 副作用. 特集: 心筋梗塞・脳梗塞の血栓除去. *血栓と循環* **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 (アルテプラゼ) 静注療法指針部会:** rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正指針. *脳卒中* **27**: 327-354, 2005
- 6) **Fisher M, Brodt TG:** Emerging therapies for acute ischemic stroke. *Stroke* **34**: 359-361, 2003
- 7) **Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC et al for the CLOTBUST Investigators:** Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **351**: 2170-2178, 2004
- 8) **Hacke WH, Albers G, Al-Rawi Y et al for the DIAS Study Group:** The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS): A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* **36**: 66-73, 2005
- 9) **Haley Jr EC, Lyden PD, Johnston KC et al:** A pilot-dose escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* **36**: 607-612, 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]. 協和企画, 東京 (2004)

- 11) **Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T et al:** Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* **34**: 1056-1083, 2003
 - 12) **The ESCI Writing Committee:** European Stroke Initiative recommendations for stroke management—Update 2003. *Cerebrovasc Dis* **16**: 311-337, 2003
 - 13) **循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2002-2003 合同研究班:** 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. *Circulation J* **68** (Suppl IV): 1153-1230, 2004
 - 14) **内山真一郎:** 虚血性脳血管障害の抗凝固療法. 神経疾患—States of arts, Version 1. 医のあゆみ (別冊): 354-357, 2000
 - 15) **Diener H-C, Bogouslavsky J, Brass LM et al on behalf of the MATCH investigators:** 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
 - 16) **Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W et al:** Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* **354**: 1706-1717, 2006
 - 17) **Kwon SU, Cho Y-J, Koo JS et al:** Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis. The multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* **36**: 782-786, 2005
 - 18) **Uchiyama S, Nakamura T, Yamazaki M et al:** New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* **21**(Suppl 1): 7-16, 2006
 - 19) **AbESTT Investigators:** Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* **36**: 880-890, 2005
-