

脳梗塞再発予防のためのより良い抗血小板療法を目指して

東京女子医科大学医学部神経内科学

ナカムラ トモミ ウチヤマシンイチロウ
中村 智実・内山真一郎

(受理 平成25年11月5日)

Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention

Tomomi NAKAMURA and Shinichiro UCHIYAMA

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

Antiplatelet therapy is indicated for treating patients with non-cardioembolic stroke from the acute to chronic phase to prevent recurrence. Aspirin is widely used during the acute phase for the secondary prevention of ischemic stroke. However, aspirin affords only a modest reduction in the risk of stroke recurrence. On the other hand, the findings of several recent randomized clinical trials have shown that dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and clopidogrel might benefit patients with acute ischemic stroke. Aspirin during the chronic phase is also recommended to prevent recurrent ischemic stroke; however, aspirin resistance can attenuate the preventive effects of stroke recurrence in some patients. Furthermore, aspirin may cause gastromucosal injury and increase the risk of cerebral hemorrhage, especially among Japanese patients. Some studies have found that clopidogrel can prevent vascular events more effectively than aspirin, especially in patients with diabetes mellitus or peripheral artery disease. Cilostazol has a significantly lower risk of hemorrhagic complications. DAPT with aspirin and clopidogrel is not recommended during the chronic phase of ischemic stroke due to increased risk for hemorrhagic complications.

Key Words: antiplatelet therapy, stroke prevention, aspirin, clopidogrel, cilostazol

はじめに

脳梗塞は、頭蓋内外の大血管のアテローム血栓に基づくアテローム血栓性脳梗塞、大血管病変がなく穿通枝領域の皮質下小梗塞であるラクナ梗塞と、心房細動などの塞栓性心疾患に基づく心原性脳塞栓症、および、その他に分類され、非心原性脳梗塞であるアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞と心原性脳塞栓症は、再発予防としての抗血栓療法が異なる。すなわち、心原性脳塞栓症では、心腔内で形成されたフィブリン血栓が主として脳に飛翔するため、再発予防には、抗凝固療法が選択されるが、非心原性脳梗塞では、血栓の形成に血小板が主に関与しているため、抗血小板療法が選択される。

近年、脳卒中診療における抗血栓療法は大規模臨床試験による新たなエビデンスが集積され、変貌を遂げつつある。本稿では、非心原性脳梗塞における

抗血小板療法を急性期と慢性期に分けて、より良い抗血小板療法を選択するという観点から述べる。

急性期の抗血小板療法

1. アスピリン

本邦では、非心原性脳梗塞の急性期にはオザグレールやアルガトロバンのような注射剤がよく用いられるが、アスピリンは大規模臨床試験のエビデンスがもっとも豊富で世界標準的な薬剤である。International Stroke Trial (IST)¹⁾と Chinese Acute Stroke Trial (CAST)²⁾という各々約20,000例の発症48時間以内の急性脳梗塞患者を対象とした大規模臨床試験では、早期のアスピリン投与が虚血性脳卒中の再発抑制に有効であると示された。しかし、早期アスピリン投与により脳梗塞の再発は1,000例あたり7例、死亡は4例減少させることができるにとどまり、出血性脳卒中は1,000例あたり2例増える³⁾。

Table 1 Primary and secondary endpoints in patients with acute ischemic stroke, who were treated with aspirin alone or aspirin plus cilostazol

| Primary and secondary endpoints | Aspirin | Cilostazol + aspirin | RR (95% CI) | p |
|--|---------|----------------------|------------------|--------|
| Primary endpoint | | | | |
| Neurological deterioration or recurrence within 14 days | 10 (28) | 2 (6) | 0.21 (0.05-0.87) | 0.013 |
| Stroke recurrence within 14 days | 3 (8) | 1 (3) | 0.34 (0.04-3.14) | n.s. |
| Favorable functional status at day 14 | | | | |
| mRS 0-1 | 13 (50) | 21 (64) | 1.27 (0.80-2.02) | n.s. |
| Secondary endpoint | | | | |
| Neurological deterioration or recurrence within 6 months | 0 | 1 (4) | — | — |
| Favorable functional status at month 6 | | | | |
| mRS 0-1 | 13 (65) | 26 (96) | 1.48 (1.07-2.06) | 0.0048 |
| Cardiovascular events | 1 (4) | 0 | — | — |
| Major Bleeding complications | 1 (3) | 0 | — | — |

Data are shown as No. of patients (%), RR and CI indicate relative risk and confidence intervals, respectively.
(From Nakamura T, Tsuruta S, Uchiyama S⁸⁾)

2. 抗血小板薬併用療法

脳梗塞急性期には血小板活性が亢進しており⁴⁾, 抗血小板薬併用 (dual antiplatelet therapy: DAPT) によるより強力な抗血小板療法が有効である可能性がある。一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) および軽症脳卒中患者を対象とした FASTER (Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence) 試験では, 発症 24 時間以内のアスピリン単独投与とアスピリンとクロピドグレル (初日 300mg, 2 日目から 75mg) の併用の 90 日以内の脳卒中発症抑制効果が比較された。その結果, ほとんどの脳卒中再発は TIA もしくは軽症脳卒中発症の翌日に再発し, 有意差はなかったものの, 併用群はアスピリン単独群に比して, 脳卒中再発が 34% 低減した⁵⁾。しかし, 出血合併症は併用群で有意に多かった。また, 頸動脈狭窄が 50% 以上で, 経頭蓋ドプラで微小塞栓信号 (microembolic signal: MES) が認められた発症 7 日以内の脳梗塞・TIA 患者を対象とした CLAIR (Clopidogrel plus ASA for Reduction in Acute Stroke/TIA Patients with Large Artery Stenosis and Microembolic Signals) 試験では, アスピリン単独とアスピリンとクロピドグレル併用療法が比較されたが, 2 日目と 7 日目の MES 陽性例は, 併用群で有意に少なかった⁶⁾。

さらに, 発症 24 時間以内の高リスクの TIA もしくは軽症脳梗塞患者を対象として, アスピリン (75~300mg) 単剤とアスピリン (75~300mg) とクロピドグレル (初日 300mg, 2 日目から 75mg, 21 日間) 併用療法の 90 日間の脳卒中再発抑制効果を比較した

CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events) 試験が中国で行われたが, 併用群で脳卒中再発が有意に 32% 低減し, 出血性脳卒中の頻度は両群間で有意差が見られなかった⁷⁾。以上の結果から, TIA・軽症脳梗塞患者に対するアスピリンとクロピドグレルの併用療法は, 急性期に限れば, 脳卒中発症抑制効果が期待される。

アスピリンとシロスタゾールの併用療法も脳梗塞急性期の再発および神経症候悪化の抑制に有効である可能性がある。われわれの検討では, 発症 48 時間以内の非心原性脳梗塞患者に対するアスピリンとシロスタゾールの併用療法は, アスピリン単独療法に比して有意に発症 14 日以内の脳梗塞再発および神経症候悪化を低減させた (Table 1)⁸⁾。

慢性期の抗血小板療法

1. アスピリン

アスピリンは抗血小板薬のなかでは大規模臨床試験のエビデンスがもっとも豊富で, 費用対効果も高い。ATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration) の報告では, アスピリンは脳卒中や TIA 既往患者における血管イベントの発生を 22% 低減させる⁹⁾。ただし, アスピリンによって血管イベントのリスクは 1/4 程しか低下せず, 脳卒中予防効果には限界がある。さらに, このようなアスピリンの予防効果の限界に関連してアスピリンレジスタンス (aspirin resistance: AR) の関与が議論されている。AR の定義についてはコンセンサスが得られていないが, 一般的にはアスピリンが本来有する血小板に対する薬理作用が発揮されない (生物学的 AR) ために血管イベ

ントが予防できない（臨床的 AR）症例と定義される。AR には遺伝子多型など様々な要因の関与が考えられるが、血管危険因子の関与も要因のひとつとして挙げられる。Uchiyama らの検討によれば、脳卒中または TIA を疑い、抗血小板薬としてアスピリンのみを投与し、血小板凝集を測定した連続 857 例において、TXA₂ 依存性のアラキドン酸 (AA) による血小板凝集が全く抑制されない完全型 AR は 4.1%、部分的にしか抑制されない部分的 AR は 8.8%、両者を併せて 12.9% に AR (生物学的 AR) を認めた。これらの症例において AR と血管危険因子の関連を分析したところ、完全型 AR は高血圧、糖尿病、高脂血症の 3 つすべての危険因子を有している患者の割合が危険因子 2 つ以下の患者よりも多い傾向にあった¹⁰⁾。したがって、血管危険因子を複数有するハイリスク症例においてはアスピリンの血管イベント抑制効果が十分ではない可能性があり、これらの症例では他の抗血小板薬が第一選択として考慮される。

また、これまでに世界中で行われた脳梗塞再発予防を目的とした抗血小板療法の無作為化試験におけるアスピリン投与群の脳出血の年間発症率は、海外で行われたグローバル試験では 0.17~0.44% であったのに対して本邦で行われた試験では 0.84~1.00% と 2 倍以上の頻度であり¹¹⁾、日本人では抗血小板薬を選択する際に十分考慮する必要がある。

2. チェノピリジン誘導体薬(チクロピジン、クロピドグレル)

脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患を最近発症したことが明らかなアテローム血栓症患者を対象として行われた CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) 試験では、クロピドグレルはアスピリンよりも脳梗塞、心筋梗塞、血管死のリスクを 8.7% 有意に低下させ、脳梗塞に関しては有意ではないものの 7.3% リスクを低減することが示されている¹²⁾。本試験では、クロピドグレルはアスピリンに比して、とくに末梢動脈疾患患者群において血管イベントを 23.8% 有意に抑制していた¹²⁾。また、CAPRIE 試験の糖尿病を有する患者群のサブ解析では、アスピリンに比したクロピドグレルの血管イベントの抑制効果は、糖尿病患者においてより優れていた¹³⁾。したがって、糖尿病合併例などのハイリスク症例や末梢動脈疾患を合併している症例がクロピドグレル投与に適する病態であると考えられる。

また、頸動脈などの主幹動脈の狭窄病変部位では

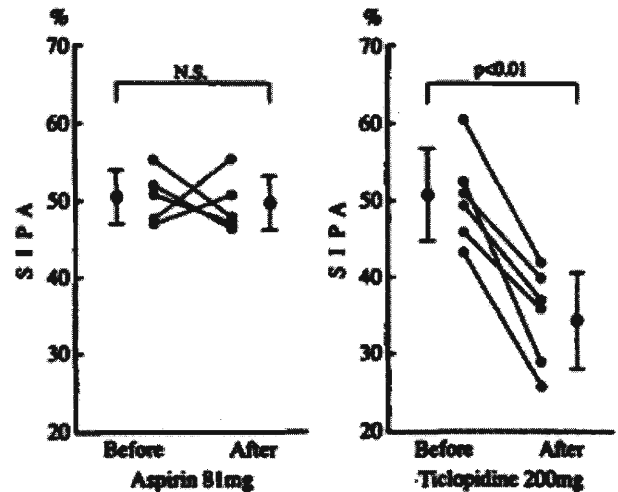


Fig. 1 Effects of aspirin and ticlopidine on shear-induced platelet aggregation in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack

Graphs show effects of oral aspirin (81 mg/day) and ticlopidine (200 mg/day) for 7 days on shear-induced platelet aggregation (SIPA) in patients with cerebral ischemia. Aspirin was administered to 3 patients with chronic cerebral infarction and 2 with transient ischemic attack, and ticlopidine was administered to 4 patients with chronic cerebral infarction and 2 with transient ischemic attack, who were supposedly in a steady state, among those entered into this study. (From Uchiyama S¹⁴⁾)

血流にずり応力が生じ、血小板凝集が惹起されるが、Uchiyama らは、ずり応力惹起血小板凝集 (shear-induced platelet aggregation: SIPA) 測定装置を用いた検討で、アテローム血栓性脳梗塞患者では、有意に SIPA が亢進しており、チクロピジンは SIPA を抑制したが、アスピリンは抑制しなかったことを示した (Fig. 1)¹⁴⁾。したがって、頭蓋内外の主幹動脈に狭窄病変のあるアテローム血栓性脳梗塞患者の脳卒中再発予防には、チェノピリジン誘導体薬がより適した薬剤であると考えられる。

一方、クロピドグレルにおいてもクロピドグレル抵抗性 (clopidogrel resistance)¹⁵⁾ が問題となり、このクロピドグレル抵抗性には遺伝子多型の関与が指摘されている。すなわち、CYP2C19 の機能低下アレルを有するキャリアは肝臓での活性代謝物への変換が行われにくいこと、血小板 ADP 凝集が抑制されにくいことが報告された¹⁶⁾。しかも、これらの多型の頻度はコーカシアンより日本人を含むアジア人に多いことが問題視されるようになった¹⁶⁾¹⁷⁾。そこで、クロピドグレルの効果に対する遺伝子の関与を明らかにするために、クロピドグレルを長期投与されている

脳梗塞または TIA 患者を対象として、CYP2C19 などの遺伝子多型と血小板機能および心血管イベントとの相関を検討する全国多施設共同研究による観察研究 COGNAC (Contribution of Genetic Analysis to the Efficacy of Clopidogrel) が行われている。

現在、第一世代のチクロピジン、第二世代のクロピドグレルに次ぐ第三世代のチエノピリジン系薬剤のプラスグレルの臨床試験が進行中である。プラスグレルは肝臓での CYP450 を介する代謝経路がクロピドグレルと異なり、活性代謝物への変換が 1 段階のみで迅速であり、また、CYP2C19 の遺伝子多型の影響を受けにくいことから、クロピドグレル抵抗性の解決策として期待されている¹⁵⁾¹⁸⁾。現在、日本において、発症後 26 週までの非心原性脳梗塞 2,200 例を対象として、プラスグレルとクロピドグレルを比較する第 III 相臨床試験が全国多施設共同研究により進行中である。

3. シロスタゾール

シロスタゾールは日本人の非心原性脳梗塞患者を対象に行われた試験 CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study) では、プラセボとの比較において、出血合併症を増加させずに有意に脳梗塞再発を抑制し、層別解析ではラクナ梗塞における有効性も証明されている¹⁹⁾。さらに、アスピリンとの非劣性を検証するために行われた CSPS II では、アスピリンを上まわる脳卒中再発予防効果が示された²⁰⁾。また、シロスタゾールはアスピリンより出血性脳卒中（脳出血またはくも膜下出血）と入院を要する出血が明らかに少なかった²⁰⁾。ただし、両薬剤投与群の脳梗塞再発率は有意差がなかった²⁰⁾。さらに、中国においてシロスタゾールとアスピリンの脳梗塞再発予防効果を比較した CASISP (Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention) 研究では、有意ではないが、アスピリン群に比して、シロスタゾール群で脳梗塞再発が 38% 抑制されたうえに、出血合併症が有意に少なかった²¹⁾。以上より、シロスタゾールは出血合併症が少ないという特徴からは、脳梗塞とともに脳出血の危険性も高い細動脈のリポヒアリノーシスに起因するラクナ梗塞に良い適応があると考えられる。しかし、シロスタゾールは頭痛や頻脈がアスピリンより多かった²⁰⁾。

4. 抗血小板薬併用療法

脳梗塞の再発予防における抗血小板療法の有効性は十分とはいえず、より強力な抗血小板薬の開発や、DAPT の検討が行われている。ただし、強力な抗血

小板療法は出血合併症も増加させてしまうという問題がある。本邦における BAT (Bleeding with Antithrombotic Therapy) 研究では、出血合併症の頻度が DAPT では単独療法に比べて 2 倍近く増加することが明らかとなっている²²⁾。

アスピリンとクロピドグレルの併用療法に関してはいくつかの試験がある。脳梗塞または TIA を対象とした MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients)²³⁾ と CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)²⁴⁾ において、アスピリンとクロピドグレルの併用療法はそれぞれの単独療法と比較して心血管イベントを予防する効果は同等であったが、出血合併症が増加してしまった。さらに、ラクナ梗塞 3,000 例を対象としてクロピドグレルとアスピリンの併用療法をアスピリンの単独療法と比較した SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Stroke) によれば、出血性イベントと死亡がクロピドグレル・アスピリンの併用療法群でアスピリン単独群より有意に多く、脳卒中再発は両群で差がなかった²⁵⁾。したがって、長期の血管イベントの予防を目的としたアスピリンとクロピドグレルの併用療法は一般的には推奨されていない。

アスピリンとジピリダモールの併用療法のいくつかの試験もある。軽症脳梗塞または TIA 患者を対象に、アスピリンとジピリダモールの併用療法をアスピリンの単独療法と比較した ESPS (European Stroke Prevention Study)-2²⁶⁾ や ESPRIT (European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial)²⁷⁾ では、ジピリダモールとアスピリンの併用療法がアスピリン単独療法の有効性を上まわることが証明された。この結果を受けて欧米ではアスピリンと徐放性ジピリダモールの合剤 (Aggrenox[®]) が使用されている。一方、ESPS-2 と ESPRIT では、ジピリダモールは出血合併症を増加させなかったが、発症後 90 日以内の虚血性脳卒中を対象としてクロピドグレルと Aggrenox[®] の脳卒中再発予防効果を比較した PRoFESS 試験では、脳卒中の再発には差がなく、頭蓋内出血が Aggrenox[®] 投与群で有意に多いという結果であった²⁸⁾。本邦でも脳梗塞患者を対象として Aggrenox[®] とアスピリン単独の比較試験 JASAP (Japanese Aggrenox Stroke Prevention versus Aspirin Program) が行われたが、アスピリン単独療法に対する Aggrenox[®] の非劣性は

証明されず²⁹⁾、本邦では Aggrenox[®]の発売は承認されていない。

シロスタゾールについては、TOSS (Treatment on Symptomatic Intracranial Stenosis) 研究においてアスピリン単独療法に比べてアスピリンとシロスタゾールの併用療法が脳梗塞患者の頭蓋内動脈狭窄の進展を抑制することが示されている³⁰⁾。さらに、TOSS II 研究では、アスピリンとシロスタゾール、アスピリンとクロピドグレルの併用療法どうしが比較されたが、脳梗塞患者の頭蓋内動脈狭窄の進展抑制効果はシロスタゾール併用群でより高い傾向にあったものの、MRI で確認された新規虚血病変の出現はクロピドグレル併用群でより抑制された傾向にあった³¹⁾。

Uchiyama らは、発症後2週間から6ヵ月までの日本人の症候性頭蓋内動脈狭窄165例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を比較する全国多施設共同研究 CATHARSIS (Cilostazol-Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis) を行ったところ、両群間で頭蓋内動脈狭窄の進展に差がなかった³²⁾。また、脳卒中の再発は両群とも少なかったが、脳卒中の再発と血管イベント、新規無症候性脳梗塞の出現はアスピリン・シロスタゾール併用群でアスピリン単独群よりも少ない傾向にあった³²⁾。

現在、シロスタゾールを含む抗血小板薬併用療法に関しては、CSPS. Com (Cilostazol Stroke Prevention Study. Combination) 試験という多施設共同無作為化比較試験が計画中である。本試験では、発症8日以降180日以内の非心原性虚血性脳卒中を対象としてシロスタゾールを除く抗血小板薬の単剤療法とシロスタゾールを含む併用療法の虚血性脳卒中再発抑制効果を安全性とともに比較検討する。

5. 抗血栓薬による消化管障害・出血リスク

抗血栓薬の中でアスピリンは消化管障害、とくに上部消化管の粘膜傷害作用があり、潰瘍や出血を引き起こすことがある。低用量アスピリンを服用している脳梗塞患者連続142例で胃・十二指腸粘膜傷害の有無を内視鏡を用いて検索した研究では、アスピリン服用患者の29.8%、アスピリン非服用患者の6.4%に粘膜傷害が認められ、アスピリン服用患者で有意に多かった³³⁾。一方、他の抗血栓薬は、直接的な上部消化管の粘膜傷害作用は比較的少ないと考えられる。本邦における内視鏡による検討では、アスピリン服用患者の上部消化管粘膜傷害の発生が抗血栓

薬非内服患者よりも有意に増大したが、チエノピリジン誘導体薬 (チクロピジン、クロピドグレル) 服用患者やシロスタゾール服用患者では、有意ではなかった³⁴⁾。さらに、重大な上部消化管出血の発症を検討した報告では、アスピリン服用患者では有意に多かったが、クロピドグレル服用患者では有意ではなかった³⁵⁾。したがって、消化管潰瘍の既往、非ステロイド性抗炎症薬内服、高齢 (>65歳) などの潰瘍発生の高リスクがある場合は、アスピリン以外の薬剤を選択するのは消化管障害・出血リスクを減らすのに有効であろう。ただし、クロピドグレルはアスピリンよりも出血時間を延長させる³⁶⁾ので、あらかじめ消化管に粘膜傷害があり、粘膜に“傷”がついている状態であればアスピリンよりも出血を助長する可能性があり、注意が必要である。新しい「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン」では、クロピドグレルを始めとするチエノピリジン誘導体薬内服患者が、大腸ポリペクトミーのような出血高危険度の内視鏡治療を施行される場合、血栓症高危険群で抗血栓薬服用を継続する必要がある場合は、アスピリンもしくはシロスタゾールに置換することを考慮するとされている³⁷⁾。

おわりに

これまで非心原性脳梗塞における抗血小板療法を急性期と慢性期に分けて述べた。急性期においては、DAPT によるより強力な抗血小板療法が脳卒中再発予防に効果的である可能性がある。現時点で、エビデンスが集積されつつあるのが、アスピリンとクロピドグレルの併用であるが、クロピドグレルは初回の Loading dose 法 (300mg) が必要となる。本邦においては、点滴による抗血栓療法と組み合わせてもよいかもしれない。

慢性期の抗血小板療法は、出血合併症の点から現時点では極力、単剤療法にするのがよいと思われる。アスピリンは対費用効果に優れ、エビデンスが最も豊富であるが、糖尿病などの血管リスクや末梢動脈疾患を有する場合、もしくはアテローム血栓症である場合は脳卒中発症抑制効果が不十分である可能性がある。また、加齢、高血圧症、大量飲酒など頭蓋内出血の危険因子を有する場合や、消化管潰瘍の既往、非ステロイド性抗炎症薬内服、加齢などの潰瘍発生の高リスクがある場合は、頭蓋内出血、消化管出血のリスクの観点からアスピリンは避けた方がよいであろう。これらに該当する場合はクロピドグレルもしくはシロスタゾールを選択するのがよいと思

われる。ただし、クロピドグレルは出血時間を最も延長させるので、脳出血既往や脳微小出血がある場合、または、内視鏡治療等で出血の危険が高い場合は避けた方がよいであろう。また、シロスタゾールは、頭痛、頻脈などの副作用が多く、すべての患者が内服を継続できるとは限らない。以上のように、抗血小板薬の選択にはエビデンスに基づいてリスクとベネフィットを勘案しながら個々の症例に応じた対応が必要となる。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* **349**: 1569–1581, 1997
- 2) CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* **349**: 1641–1649, 1997
- 3) **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 from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* **31**: 1240–1249, 2000
- 4) **Marquardt L, Ruf A, Mansmann U et al**: Course of platelet activation markers after ischemic stroke. *Stroke* **33**: 2570–2574, 2002
- 5) **Kennedy JK, Hill MD, Ryckborst K et al**: Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol* **6**: 961–969, 2007
- 6) **Wong KS, Chen C, Fu J et al**: **CLAIR study investigators**: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomized, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* **9**: 489–497, 2010
- 7) **Wang Y, Wang Y, Zhao X et al**: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J M* **369**: 11–19, 2013
- 8) **Nakamura T, Tsuruta S, Uchiyama S**: Cilostazol combined with aspirin prevents early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: A pilot study. *J Neurol Sci* **313**: 22–26, 2012
- 9) **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* **324**: 71–86, 2002
- 10) **Uchiyama S, Nakamura T, Yamazaki M et al**: New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* **21**(Suppl1): 7–16, 2006
- 11) **内山真一郎**: 抗血小板療法. 再発予防 update *Brain Nerve* **65**: 771–782, 2013
- 12) **CAPRIE Steering Committee**: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* **348**: 1329–1339, 1996
- 13) **Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al**: Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* **90**: 625–628, 2002
- 14) **Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S et al**: Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke* **25**: 1547–1551, 1994
- 15) **Uchiyama S**: Clopidogrel resistance: identifying and overcoming a barrier to effective platelet treatment. *Cardiovasc Ther* **29**: e100–e111, 2011
- 16) **Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al**: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* **360**: 354–362, 2009
- 17) **Umemura K, Furuta T, Kondo K**: The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Hemost* **6**: 1439–1441, 2008
- 18) **Yousuf O, Bhatt DL**: The evolution of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* **8**: 547–559, 2011
- 19) **Goto 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* **9**: 147–157, 2000
- 20) **Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S et al**: **CSPS 2 group**: Cilostazol for the prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet Neurol* **9**: 959–968, 2010
- 21) **Huang Y, Cheng Y, Wu J et al**: **Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention (CASISP) cooperation investigators**: Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* **7**: 494–499, 2008
- 22) **Toyoda K, Yasaka M, Iwade K et al**: Dual anti-thrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* **39**: 1740–1745, 2008
- 23) **Diener HC, Bogouslavsky J, Brass L et al**: **MATCH investigators**: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **364**: 331–337, 2004
- 24) **Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al**: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* **354**: 1706–1717, 2006
- 25) **SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG et al**: Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*

- 367: 817–825, 2012
- 26) **Diener HC, Cunha L, Forbes C et al:** European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* **143**: 1–13, 1996
- 27) **ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J et al:** Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* **367**: 1665–1673, 2006
- 28) **Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al; PRoFESS Study Group:** Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* **359**: 1238–1251, 2008
- 29) **Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y et al:** The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin program (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis* **31**: 601–613, 2011
- 30) **Kwon SU, Cho YJ, 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
- 31) **Kwon SU, Hong KS, Kang DW et al:** Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke* **42**: 2883–2890, 2011
- 32) **Uchiyama S, Sakai N, Toi S et al:** Final results of cilostazol-aspirin therapy against recurrent stroke with intracranial artery stenosis (CATHARSIS). International Stroke Conference 2013, Honolulu
- 33) **Nema H, Kato M:** Investigation of gastroduodenal mucosal injuries caused by low-dose aspirin therapy in patients with cerebral infarction. *J Gastroenterol Hepatol* **25**(Suppl 1): S119–S121, 2010
- 34) **Yamamoto T, Ebato T, Mishina Y et al:** Thienopyridine and cilostazol are safer for gastroduodenal mucosa than low-dose aspirin: second report of endoscopic evaluation. *Thromb Res* **125**: 365–366, 2010
- 35) **Hallas J, Dall M, Andries A et al:** Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* **333**: 726–728, 2006
- 36) **Wilhite DB, Comerota AJ, Schmieder FA et al:** Managing PAD with multiple platelet inhibitors: The effect of combination therapy on bleeding time. *J Vasc Surg* **38**: 710–713, 2003
- 37) **藤本一眞, 藤城光弘, 加藤元嗣ほか:** 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *日本消化器内視鏡学会雑誌* **54**: 2074–2102, 2012