

◆血栓止血の臨床—研修医のために II ◆

## 1. 脳血管障害と抗血栓療法

### Cerebrovascular disease and antithrombotic therapy

内山 真一郎\*  
Shinichiro UCHIYAMA\*

**Key words:** acute ischemic stroke, stroke prevention, antiplatelet therapy, anticoagulant therapy, thrombolytic therapy

**❖ Point ❖**

- ①発症後 3 時間以内の虚血性脳卒中には組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) アルテプラゼ静注療法の適応がある。
- ②発症後 24 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, 発症後 48 時間以内の脳梗塞にはアスピリン, 発症後 5 日以内の非心原性脳梗塞にはトロンボキササン A<sub>2</sub> 合成酵素阻害薬オザグレールの適応がある。
- ③非心原性脳梗塞 (アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞, 原因不明の脳梗塞) の再発予防には抗血小板療法の適応がある。
- ④抗血小板薬の選択肢としてはアスピリン, クロピドグレル, シロスタゾールが挙げられる。
- ⑤心原性脳塞栓症 (心房細動, 急性心筋梗塞, 人工弁置換, 左室血栓を伴った脳梗塞) の再発予防には抗凝固療法の適応があり, ワルファリンが用いられる。

#### 1. はじめに

脳梗塞や一過性脳虚血発作 (TIA) のような虚血性脳血管障害の大多数は血栓による脳動脈の閉塞により生じるので, 抗血栓療法はもっとも本質的な治療法であるといえる。したがって, これらの虚血性脳血管障害の治療や再発予防には抗血栓療法の適応がある<sup>1)</sup>。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

法があるが, どの治療法が適応になるかは脳梗塞の病型や病期により異なる<sup>1)</sup>。

#### 2. 虚血性脳血管障害急性期の治療

アスピリンはあらゆるタイプの脳梗塞の急性期治療薬として世界各国のガイドラインで共通して推奨されている<sup>2)-4)</sup>。アスピリンの用量はエビデンスに基づき 160~300mg/日が推奨さ

\*東京女子医科大学医学部神経内科学 [〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1]  
Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine [8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan]  
Tel: 03-3353-8111 Fax: 03-5269-7324 e-mail: suchiyam@nij.twmu.ac.jp

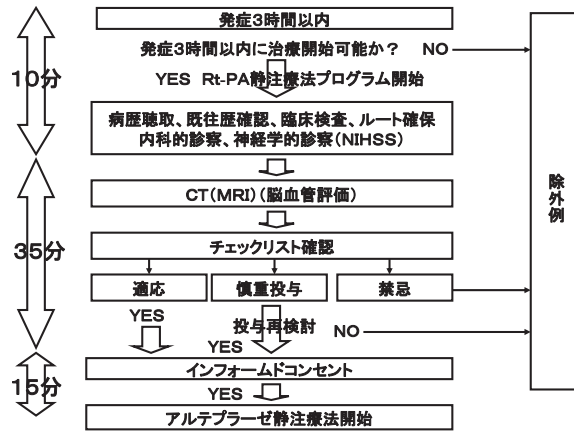


図1 アルテプララーゼ静注療法のアルゴリズム

表1 アルテプララーゼ静注療法の禁忌

## ■既往歴

- 頭蓋内出血の既往
- 3ヶ月以内の脳梗塞 (TIA は含まない)
- 3ヶ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  $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$  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)

れている<sup>2),4)</sup>。ただし、アスピリンの治療効果はわずかであり、早期の再発予防効果が主体であると考えられている。

日本ではアスピリンの他にトロンボキサン (TX)  $A_2$  合成酵素阻害薬であるオザグレールも発症後 5 日以内の脳血栓症 (非心原性脳梗塞) に用いられている<sup>2),4)</sup>。TX $A_2$  合成酵素阻害薬はアスピリンと異なり、内皮のプロスタサイクリン

(プロスタグランジン  $I_2$ ) の合成も阻害してしまうアスピリンジレンマ現象がなく、TX $A_2$  合成のみを阻害する薬剤である。

日本では発症後 24 時間以内のアテローム血栓性脳梗塞 (主幹動脈病変を伴い、皮質を含む梗塞か皮質下の 15mm 以上の梗塞) に選択的トロンビン阻害薬であるアルガトロバンが用いられている<sup>2),4)</sup>。抗凝固薬としてはこの他に未分

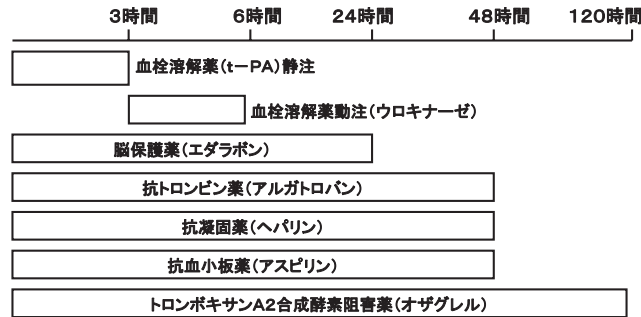


図2 脳梗塞治療開始までの許容時間 (therapeutic time window)

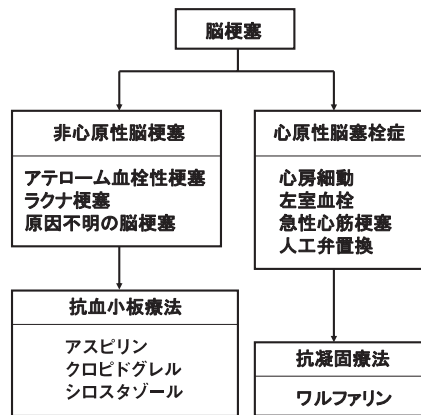


図3 再発予防のための抗血栓療法の適応

画ヘパリン，低分子ヘパリン，ヘパリノイドがあるが，ガイドラインではエビデンスがないので長期の転帰改善を目的とした使用は推奨されていない<sup>34)</sup>。

発症後3時間以内の脳梗塞には血栓溶解薬の組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) であるアルテプララーゼの静注療法の適応がある (図1)<sup>34)</sup>。ただし，アルテプララーゼ静注療法には多くの禁忌事項があるので注意が必要である (表1)<sup>34)</sup>。アルテプララーゼ静注療法は経験の豊富な医療スタッフの揃った脳卒中専門施設で施行すべきである<sup>4)</sup>。アルテプララーゼ静注療法の適応がある場合には本治療法が優先され，治療後24時間以内は他の抗血栓療法は禁止される<sup>3)</sup>。

マイクロカテーテルを用いた血栓溶解薬 (ウ

ロキナーゼ) の選択的動注療法は発症後3時間を過ぎても6時間までは有効性が期待できるが，より専門的なスタッフと設備を要する限定的な治療である<sup>4)</sup>。発症後3時間以内の脳梗塞にはアルテプララーゼ静注療法の適応があるので，本治療法を行うべきではない<sup>3)</sup>。

以上述べたように，脳梗塞急性期治療は時間との戦いであり，各治療法には効果の期待できる許容時間 (therapeutic time window) があることに留意して適応を決定する必要がある (図2)<sup>14)</sup>。

### 3. 虚血性脳血管障害の再発予防

非心原性脳梗塞 (アテローム血栓性脳梗塞，ラクナ梗塞，原因不明の脳梗塞) の再発予防に

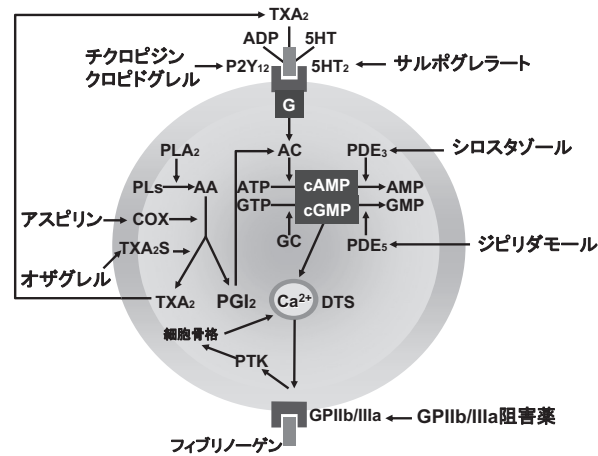


図4 抗血小板薬の種類と作用機序

AA ; arachidonic acid, AC ; adenylate cyclase, ADP ; adenosine diphosphate, AMP ; adenosine monophosphate, ATP ; adenosine triphosphate,  $Ca^{2+}$  ; ionized calcium, cAMP ; cyclic adenosine monophosphate, cGMP ; cyclic guanylate monophosphate, COX ; cyclooxygenase, DTS ; dense tubular system, G ; G-protein, GC ; guanylate cyclase, GP IIb/IIIa ; glycoprotein IIb/IIIa, 5HT ; 5 hydroxyl tryptamin, PDE ; phosphodiesterase, PLA<sub>2</sub> ; phospholipase A<sub>2</sub>, PLs ; phospholipases, PTK ; phosphotyrosine kinase, TXA<sub>2</sub> ; thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>S ; thromboxane A<sub>2</sub> synthase.

表2 CHADS<sub>2</sub> スコアによる心房細動患者のリスク層別化と治療指針

CHADS <sub>2</sub>	リスクレベル	脳卒中発症率	治療の推奨
0	低	1.0%/y	アスピリン 75-325 mg
1	低～中	1.5%/y	ワルファリン INR 2-3 または アスピリン 75-325 mg
2	中	2.5%/y	ワルファリン INR 2-3
3	高	5.0%/y	ワルファリン INR 2-3
≥ 4	非常に高	>7%/y	ワルファリン INR 2-3

CHADS<sub>2</sub> : CHF, HT, Age>75y, DM (以上1点), Stroke/TIA (2点)

は抗血小板療法の適応があり、心原性脳塞栓症（心房細動、急性心筋梗塞、人工弁置換、左室血栓を伴った脳梗塞）の再発予防には抗凝固療法の適応がある（図3）<sup>2)</sup>。動脈血栓は血小板血栓であり、心内血栓はフィブリン血栓であるからである。

抗血小板薬の選択肢としては、アスピリン、チエノピリジン、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害薬が挙げられる（図4）<sup>5)</sup>。第一選択薬はアスピリンであるが、アスピリンの効果には限界があり、アスピリンレジスタンス（AR）が問題となっている<sup>5)</sup>。ARとはアスピリンの薬理

作用（シクロオキシゲナーゼ阻害）が発揮されないために血管イベントが予防できない現象である<sup>5)</sup>。チエノピリジンはアスピリンよりやや有効であり、チエノピリジンの中ではチクロピジンよりクロピドグレルが、顆粒球減少、血栓性血小板減少性紫斑病、重篤な肝障害などの副作用が少ないので、新規処方例にはクロピドグレルのほうが推奨される<sup>5)</sup>。PDE阻害薬にはシロスタゾールとジピリダモールがあるが、日本では虚血性脳血管障害の再発予防にはシロスタゾールが適用承認されている<sup>5)</sup>。

高リスクの症例や単剤投与で再発を生じた症

例には抗血小板薬の2剤併用療法が考えられる<sup>5)</sup>。アスピリンとチエノピリジンの併用療法は各々の単剤療法と比べて明らかな上乗せ効果に乏しく、出血リスクが増大するので、一般的には長期の再発予防には推奨できない<sup>3)</sup>。これに比べて、アスピリンとPDE阻害薬の併用療法は出血リスクを増大させず再発予防効果が高まることが期待される<sup>5)</sup>。

心原性脳塞栓症の最大の原因は非弁膜症性心房細動(NVAF)である。NVAF患者における抗血栓療法の適応には最近CHADS<sub>2</sub>スコアが用いられるようになった(表2)。Cはうっ血性心不全、Hは高血圧、Aは75歳以上の年齢、Dは糖尿病、Sは脳卒中またはTIAの既往の頭文字である。C~Dを1点、Sを2点として合計点をスコアとする。スコアが1点以下ならばアスピリンの適応となり、2点ならばアスピリンでもワルファリンでもよく、3点以上ならばワルファリンの適応とされている。ただし、低リスクのNVAF患者を対象に日本で行われたランダム化比較試験ではアスピリンの脳卒中予防効果は示されていない。

ワルファリンの効果は個人差が大きいため、international normalized ratio (INR) という凝固検査で用量を調節する必要があり、標準的な治療域はINR2~3(目標値2.5)<sup>2)~4)</sup>である。ただし、高齢のNVAF患者では出血リスクが大きいため、INR1.6~2.6が推奨されている<sup>4)</sup>。一方、人工弁置換患者では塞栓リスクが非常に高いので強力なワルファリン療法が必要であり、

INR2.5~3.5(目標値3)が推奨されている<sup>3)</sup>。

右左短絡による奇異性脳塞栓症の原因となる卵円孔開存(PFO)は原因不明の脳梗塞の最大の要因とされている。PFOは深部静脈血栓(DVT)が原因となるので抗凝固療法の適応となるように思われがちであるが、PFOは人口の20~30%に存在するので、脳梗塞患者にPFOが発見されただけではPFOが原因とはいえず、一般的にはエビデンスに基づいて抗血小板療法の適応とされており、DVTが発見された症例や血液凝固異常を伴っている症例のみに抗凝固療法が推奨されている<sup>3)</sup>。また、抗血小板療法で再発を生じた症例にも抗凝固療法が推奨されている<sup>3)</sup>。

## 文 献

- 1) 内山真一郎：脳梗塞の予防と治療 特集 内科学の展望 高齢化時代の内科学. 日内会誌 **95**: 8-13, 2006.
- 2) 循環器疾患の診断と治療に関するガイドライン(2002-2003年度合同研究班報告): 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.
- 3) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke **37**: 577-617, 2006.
- 4) 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, 2004.
- 5) Uchiyama S, Yamazaki M, Nakamura T, Kimura Y, Iwata M: New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. Cerebrovasc Dis **21**(suppl 1): 7-16, 2006.