



## 【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

# 血栓を防ぐ（前編）：脳梗塞の抗血小板療法

永金義成\*

## Antiplatelet therapy for prevention of ischemic stroke

Yoshinari NAGAKANE

**要約：**抗血小板薬は、抗凝固薬とともに脳梗塞再発予防の主役となる薬剤であるが、単独投与による脳梗塞再発抑制効果は十分ではない。近年、抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT) が、脳梗塞または一過性脳虚血発作患者においても有効であることが示され、投与期間や抗血小板薬の組合わせに関してさまざまな研究が行われている。一方、DAPT はより強力な抗血小板作用を有する反面、出血リスクの増加は免れない。したがって DAPT を行う場合には出血リスクを評価しておく必要があり、DAPT 継続中は厳格に血圧を管理し、DAPT から単独療法へ移行する時期を見極めることが重要である。現在、新規抗血小板薬の脳卒中患者への適応拡大が試みられるとともに、より確かな抗血小板作用を有する GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬や、血小板粘着抑制をターゲットにした出血リスクの少ない抗血小板薬 (GPVI 拮抗薬, von Willebrand 因子阻害薬, GPIIb $\alpha$  阻害薬) など、新たな抗血小板薬の開発が進んでいる。

**Key words:** dual antiplatelet therapy, aspirin, clopidogrel, dipyridamole, cilostazol



永金義成

1995年  
京都府立医科大学卒業  
同大学附属病院と京都第二赤十字病院で初期研修

2000年  
国立循環器病センター内科脳血管部門専門修練医

2002年  
公立南丹病院神経内科副医長

2004年  
京都府立医科大学大学院神経病態制御学助手

2008年  
オーストラリア National Stroke Research Institute  
クリニカルリサーチフェロー

2010年  
京都第二赤十字病院脳神経内科

2014年  
京都第二赤十字病院脳神経内科部長

## 1. はじめに

脳梗塞急性期および非心原性脳梗塞慢性期の再発予防において、抗血小板療法は標準治療であるが、頭蓋内動脈狭窄によるアテローム血栓性梗塞や branch atheromatous disease (BAD) 型梗塞など、抗血小板薬の単独投与では症状増悪や再発の抑制効果が十分でない例がある。このため、脳梗塞再発リスクの高い患者を対象に作用機序の異なる抗血小板薬 2 剤併用療法 (dual antiplatelet therapy: DAPT) の有効性が検討されている。本稿では DAPT を中心に脳梗塞の抗血小板療法について述べる。

## 2. 脳梗塞再発予防における DAPT (表 1)

### 1) アスピリン・クロピドグレル併用療法<sup>1-10)</sup>

アスピリンとクロピドグレルを併用する DAPT は、急性冠症候群で有効性が示され<sup>11)</sup>、とくに冠動脈ステント留置術の普及とともに広く行われるようになった。続いて虚血性脳卒中での有効性を検討する試験が数多く行われている。

Clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) 試験では、発症 3 カ月以内の症候性内頸動脈狭窄患者を対象に、経頭蓋ドプラで検出される microembolic signals (MES) の検出頻度をアスピリン・クロピドグレル併用療法群とアスピリン単独療法群で比較したところ、治療開始 7 日目の MES 検出頻度は併用群で有意に減少した (44% vs 73%)<sup>1)</sup>。同じく MES の検出頻度をエンドポイントに発症 7 日以内の症候性内頸動脈あるいは頭蓋内動脈狭窄患者を対象に行われた Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing

\*責任者連絡先：  
京都第二赤十字病院脳神経内科  
〒602-8026 京都市上京区春帯町 355-5  
Tel: 075-231-5171, Fax: 075-256-3451  
E-mail: ynakagane@gmail.com

表 1 虚血性脳卒中を対象にした抗血小板薬 2 剤併用療法(DAPT)の臨床試験

試験名(著者名)	発表年	DAPT	対照薬	例数	対象例(発症から登録まで)	エンドポイント(追跡期間)	リスク減少度(95% CI)
CARESS <sup>1)</sup>	2005	ASA+CPG*	ASA	107	症候性頸動脈狭窄(≤3 カ月)	MES 検出頻度(7 日目)	RR 39.8%(13.8~58.0)
CLAIR <sup>2)</sup>	2010	ASA+CPG*	ASA	100	症候性頭蓋内・外動脈狭窄(≤7 日)	MES 検出頻度(2 日目)	RR 42.4%(4.6~65.2)
MATCH <sup>3)</sup>	2004	ASA+CPG	CPG	7599	脳梗塞・TIA(≤3 カ月)	心血管イベント(18 カ月)	RR 6.4%(-4.6~16.3)
FASTER <sup>4)</sup>	2007	ASA+CPG*	ASA	392	脳梗塞・TIA(≤24 時間)	脳卒中(90 日)	RR 3.8%(-1.9~9.4)
CHARISMA <sup>5)</sup> **	2011	ASA+CPG	ASA	4320	脳梗塞・TIA(≤5 年)	脳卒中(中央値 25 カ月)	HR 0.80(0.62~1.03)
SPS3 <sup>6)</sup>	2012	ASA+CPG	ASA	3020	ラクナ梗塞(≤180 日)	脳卒中(平均 3.4 年)	HR 0.92(0.72~1.16)
CHANCE <sup>7)</sup>	2013	ASA+CPG*	ASA	5170	脳梗塞・TIA(≤24 時間)	脳卒中(90 日)	HR 0.68(0.57~0.81)
Yi X <sup>8)</sup>	2014	ASA+CPG	ASA	574	アテローム血栓性梗塞(≤2 日)	症状増悪(7 日)	RR 0.69(0.57~0.83)
He F <sup>9)</sup>	2015	ASA+CPG*	ASA	690	非心原性脳梗塞・TIA(≤72 時間)	症状増悪または脳卒中(14 日)	RR 0.34(0.04~3.24)
COMPRESS <sup>10)</sup>	2016	ASA+CPG	ASA	358	アテローム血栓性梗塞(≤48 時間)	新規 MRI 梗塞(30 日)	RR 1.02(0.77~1.35)
ESPS-2 <sup>15)</sup>	1996	ASA+DP	ASA	3299	脳梗塞・TIA(≤3 カ月)	脳卒中(2 年)	RR 23.1%(9.2~37.0)
ESPRIT <sup>16)</sup>	2006	ASA+DP	ASA	2739	脳梗塞・TIA(≤6 カ月)	心血管イベント(平均 3.5 年)	HR 0.80(0.66~0.98)
PROFESS <sup>17)</sup>	2008	ASA+DP	CPG	20332	脳梗塞(≤90 日)	脳卒中(平均 2.5 年)	HR 1.01(0.92~1.11)
EARLY <sup>18)</sup>	2010	ASA+DP	ASA	543	脳梗塞(≤24 時間)	modified Rankin Scale(90 日)	OR 1.07(0.78~1.46)
JASAP <sup>19)</sup>	2011	ASA+DP	ASA	1294	非心原性脳梗塞(≤6 カ月)	脳梗塞(平均 15 カ月)	HR 1.47(0.93~2.31)
TOSS <sup>21)</sup>	2005	ASA+CLZ	ASA	135	症候性頭蓋内動脈狭窄(≤2 週間)	頭蓋内動脈狭窄進展(6 カ月)	OR 0.18
TOSS-2 <sup>22)</sup>	2011	ASA+CLZ	ASA+CPG	457	症候性頭蓋内動脈狭窄(≤2 週間)	頭蓋内動脈狭窄進展(7 カ月)	OR 0.61
CATHARSIS <sup>23)</sup>	2013	ASA+CLZ	ASA	165	症候性頭蓋内動脈狭窄(≤6 カ月)	頭蓋内動脈狭窄進展(2 年)	OR 1.75
Nakamura T <sup>24)</sup>	2012	ASA+CLZ	ASA	76	非心原性脳梗塞(≤48 時間)	症状増悪または脳卒中(14 日)	RR 0.21(0.05~0.87)

ASA : アスピリン, CPG : クロピドグレル, CLZ : シロスタゾール, DP : ジビリダモール, RR : 相対リスク, HR : ハザード比, OR : オッズ比  
\*クロピドグレル初回 300 mg, 以後 75 mg/日 \*\*サブスタディ

embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR) 研究では、治療開始 2 日目の MES 検出頻度は併用群で有意に減少した (31% vs 54%)<sup>2)</sup>.

一方、慢性期の臨床転帰(脳卒中再発や心血管イベント発症)をエンドポイントにいくつかの大規模臨床試験が行われたが、アスピリン・クロピドグレル併用療法の有効性は示されなかった<sup>3,5,6)</sup>. その後、亜急性期の臨床転帰をエンドポイントにした試験が行われ、ようやくアスピリン・クロピドグレル併用療法が単独療法に比して臨床転帰を改善することが示された<sup>7,8)</sup>. Clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events (CHANCE) 試験は、発症 24 時間の軽症脳梗塞・TIA 患者 5170 例を対象に亜急性期の脳卒中再発をエンドポイントに設定した試験であるが、アスピリン・クロピドグレル併用療法は、アスピリン単独療法と比較して 90 日以内の脳卒中再発を有意に抑制し (8.2% vs 11.7%; ハザード比 0.68, 95% 信頼区間 0.57~0.81), 出血性脳卒中は増加しなかった (0.3% vs 0.3%)<sup>7)</sup>. なお、この試験のクロピドグレルの投与法は、急性冠症候群に用いられるローディングドーズ法 (初回 300 mg, 以降 75 mg/日) であり、アスピリンとの併用は登録後 21 日間のみ行われ、その後はクロピドグレルが単独投与された。また、英国で行われた Early use of existing preventive strategies for stroke (EXPRESS) 研究は、軽症脳梗塞・TIA 患者に対する早期診断・治療により 90 日目の脳卒中再発率を 80% 低減することを示したが、早期治療として推奨された抗血栓療法はアスピリン・クロピドグレル (ローディングドーズ法) 併用療法であった<sup>12)</sup>.

これまで報告されたアスピリン・クロピドグレル併用療法に関するメタアナリシスによると、90 日以内の併用療法はアスピリン単独療法より脳梗塞再発を 41% 抑制し、頭蓋内出血は増加しないが、1 年以上の併用療法では脳梗塞再発抑制効果は 12% に減弱するとともに、頭蓋内出血は増加する<sup>13)</sup>. このため、併用療法の有用性は急性期から亜急性期において期待されている。現在、発症 12 時間以内の軽症脳梗塞・TIA 患者を対象に、90 日以内の心血管イベントをアスピリン単独療法群とアスピリン・クロピドグレル併用療法群で比較する Platelet-oriented inhibi-

tion in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) 試験が米国を中心に進行中であり、2018 年に試験が終了する予定である<sup>14)</sup>.

## 2) アスピリン・ジピリダモール併用療法<sup>15-19)</sup>

脳梗塞における DAPT は、アスピリン・クロピドグレル併用療法よりもアスピリン・ジピリダモール併用療法の歴史のほうが長い。

1996 年に発表された European stroke prevention study 2 (ESPS-2) は、アスピリン・ジピリダモール併用療法がそれぞれの単独療法よりも有意に脳卒中再発を抑制することを示した<sup>15)</sup>. さらに、発症 6 カ月以内の脳梗塞・TIA 患者 2739 例を対象に行われた Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT) 研究では、アスピリン・ジピリダモール併用療法はアスピリン単独療法に比して心血管イベント (心血管死, 脳卒中, 心筋梗塞, 重篤な出血性合併症) を有意に低減することが示された (13% vs 16%; ハザード比 0.80, 95% 信頼区間 0.66~0.98)<sup>16)</sup>.

しかしながら、発症 90 日以内の脳梗塞 20332 例を対象にクロピドグレル単独療法とアスピリン・ジピリダモール併用療法の有効性を比較した Prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PRoFESS) 試験では、脳卒中再発抑制効果に有意な差は認められず (8.8% vs 9.0%; ハザード比 1.01, 95% 信頼区間 0.92~1.11), 頭蓋内出血は併用療法群で有意に多かった (1.0% vs 1.4%; ハザード比 1.42, 95% 信頼区間 1.11~1.83)<sup>17)</sup>. また、本邦で行われた Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) 研究では、発症 6 カ月以内の非心原性脳梗塞患者 1294 例を対象にアスピリン・ジピリダモール併用療法群とアスピリン単独療法群の脳梗塞再発率が比較されたが、有意な差は認められなかった (6.9% vs 5.0%; ハザード比 1.47, 95% 信頼区間 0.93~2.31)<sup>19)</sup>.

これらの結果から、アスピリン・ジピリダモール併用療法は、欧米では脳梗塞再発予防における抗血小板療法の選択枝の一つとして推奨され、アスピリン 25 mg とジピリダモール 200 mg の合剤が使用されているが、本邦の脳卒中治療ガイドライン 2015 では「行わないよう勧められ」ている (グレード D)<sup>20)</sup>.

### 3) アスピリン・シロスタゾール併用療法<sup>21-24)</sup>

シロスタゾールは出血性合併症が少ないことが知られており<sup>25)</sup>、出血リスクの増加が懸念される DAPT においては有望な候補薬剤である。また、シロスタゾールは抗血小板作用に加えて、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞にも作用して血管内皮保護作用、血管拡張作用、血管平滑筋増殖抑制作用を持つことが確認されており、アジア人に多い頭蓋内動脈狭窄に対する有効性が示唆されている。

発症 2 週以内の中大脳動脈または脳底動脈狭窄患者 135 例を対象に頭蓋内動脈狭窄の進展抑制効果を検討した試験(Trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis: TOSS)が韓国で行われ、アスピリン・シロスタゾール併用療法はアスピリン単独療法と比較して 6 カ月後の頭蓋内動脈狭窄進展を有意に抑制した(6.7% vs 28.8%)<sup>21)</sup>。同じく、発症 2 週以内の中大脳動脈または脳底動脈狭窄患者 457 例を対象に行われた国際共同試験(TOSS-2)では、アスピリン・シロスタゾール併用療法とアスピリン・クロピドグレル併用療法が比較されたが、7 カ月後の頭蓋内動脈狭窄進展に有意な差は認められなかった(9.3% vs 15.5%)<sup>22)</sup>。本邦では、発症 2 週後から 6 カ月以内の頭蓋内動脈狭窄患者 165 例を対象にした多施設共同研究(Cilostazol-aspirin therapy against recurrent stroke with intracranial artery stenosis: CATHARSIS)が行われたが、アスピリン・シロスタゾール併用療法群とアスピリン単独療法群では、2 年後の頭蓋内動脈狭窄進展に有意な差は認められなかった(9.6% vs 5.6%)<sup>23)</sup>。

これらの試験では登録症例数が少ないため脳梗塞再発予防効果は十分に評価されなかった可能性があるが、アスピリン・クロピドグレル併用療法と同様、アスピリン・シロスタゾール併用療法についても急性期から亜急性期における有用性が期待されている。Nakamura らは、発症 48 時間以内の非心原性脳梗塞患者 76 例をアスピリン・シロスタゾール併用療法群とアスピリン単独療法群にランダム化し、14 日以内の神経症状増悪または脳卒中再発が併用群で有意に少ないことを報告した(6% vs 28%; 相対リスク 0.21, 95%信頼区間 0.05~0.87)<sup>24)</sup>。現在、発症 48 時間以内の非心原性脳梗塞患者を対象に併用療法と単独療法の有効性と安全性を比較する多施設共同ラン

ダム化比較研究(Acute dual study: ADS)が進行中である。

### 4) シロスタゾール・クロピドグレル併用療法

シロスタゾールとクロピドグレルを用いた DAPT の有効性を示した臨床試験は未だ報告されていないが、発症 7 日以内の非心原性脳梗塞患者に対するクロピドグレルの使用実態下における安全性と有効性が検討された特定使用成績調査では、1046 例中 147 例(16.21%)にシロスタゾールが併用投与されており<sup>26)</sup>、実臨床ではアスピリンの禁忌例に対する DAPT として、あるいはアスピリンを含む DAPT 下で発症した場合の再発予防としてシロスタゾール・クロピドグレル併用療法が行われている可能性がある。われわれは BAD 型梗塞患者の急性期治療として強化抗血小板療法を試み、シロスタゾール・クロピドグレル併用療法が、とくにレンズ核線条体動脈領域梗塞患者の機能転帰を改善することを報告した<sup>27)</sup>。現在進行中の CSPS.com(Cilostazol stroke prevention study: combination)は、発症 8 日から 180 日以内の非心原性脳梗塞患者を対象にアスピリンまたはクロピドグレル単独療法とそれぞれに対するシロスタゾール併用療法の脳梗塞再発抑制効果を比較する臨床試験であり、2017 年 3 月に症例登録の終了が予定されている。

### 5) DAPT と出血性合併症

血小板の生理的機能である止血のための血栓形成と、病的機能である血管内での血栓形成は同じプロセスであることから、病的血栓形成を阻害する目的で行われる抗血小板療法、とくにより強力な抗血小板作用が期待される DAPT では、出血リスクの増加は避けられない。国内 19 施設が参加した前向き観察研究(Bleeding with antithrombotic therapy: BAT 研究)では、脳出血の年間発症率は、抗血小板薬単独療法群で 0.34%、DAPT 群で 0.60%、ワルファリン群で 0.62%、抗血小板薬とワルファリン併用群で 0.96%であり、DAPT はワルファリンと同等の脳出血発症リスクがある<sup>28)</sup>。DAPT による脳梗塞再発予防効果は慢性期には減弱し、逆に頭蓋内出血発症リスクが増加するため<sup>13)</sup>、本邦の脳卒中治療ガイドライン 2015 では 1 年間以上の DAPT は「行わないよう勧められ」ている(グレード D)<sup>20)</sup>。

したがって、DAPT 開始にあたっては出血リスク

の評価, DAPT 開始後は厳格な血圧管理と DAPT 終了時期の見極め, が重要である. 高血圧(収縮期血圧  $\geq 160$  mmHg)は, 高齢( $\geq 75$  歳)とともに, 頭蓋内出血の最大のリスク因子である<sup>29)</sup>. 前述の BAT 研究では, 観察期間中の血圧上昇が頭蓋内出血の独立した予測因子であった<sup>30)</sup>. ROC 解析を用いたカットオフ値は 130/81 mmHg であり, DAPT 継続中は血圧を 130/81 mmHg 未満にコントロールすることが望ましい.

アジア人は欧米人に比べてアスピリン服用中の出血性脳卒中の頻度が高いとされる. 脳梗塞再発予防を目的に行われた臨床試験において, アスピリン投与群の頭蓋内出血の年間発症率は, 欧米で実施された試験の 0.15~0.43% に対して, 日本や中国で実施された試験では 1.00~1.89% で明らかに高頻度であった<sup>20)</sup>. 一方, シロスタゾールはアスピリンと比較して出血性脳卒中が少ないとされ, 日本や中国で実施された試験では有意に出血性脳卒中が少なかった(0.53% vs 2.01%; 相対リスク 0.26, 95%信頼区間 0.13~0.55)<sup>25)</sup>. このため, アジア人に対する DAPT にはアスピリンに代えてシロスタゾールを用いるほうが安全性の面で有利と考えられる.

脳微小出血は, 破綻した毛細血管から僅かな赤血球が血管外流出する現象をさし, 血管周囲に蓄積したヘモジデリンは, 頭部 MRI T2\* 強調画像で円形の点状低信号域として認められる<sup>31)</sup>. 脳微小出血が抗血小板療法による脳出血発症の予測因子となる可能性があるが, 一方で脳微小出血を有する脳梗塞・TIA 患者は, 脳出血とともに脳梗塞再発リスクも高いため, 臨床上のジレンマとなっている. 虚血性脳卒中患者の脳微小出血に関する 15 の研究から 5068 例を解析したメタアナリシスによると, 脳微小出血が 5 個以上検出される場合は, 抗血栓療法中の脳出血発症が脳梗塞発症を上回るとされ(8.2% vs 5.2%)<sup>32)</sup>, 少なくとも長期間の DAPT や, 脳出血リスクの高いアスピリンの投与は避けるべきであろう.

### 3. 脳梗塞に対する新たな抗血小板薬の開発 ~DAPT を越えて~

血小板血栓の形成は, 血管内皮の損傷により露出したコラーゲンに直接, あるいは von Willebrand 因

子(VWF)を介して粘着することに始まる(血小板粘着). これにより血小板は活性化され, 活性化された血小板は顆粒を放出し, 凝集することによって血小板血栓を形成する. 現在, 脳卒中の臨床で用いられている抗血小板薬には, 内服薬のアスピリン, チクロピジン, クロピドグレル, ジピリダモール, シロスタゾールに加えて注射薬のオザグレネルナトリウムがあるが, 新規抗血小板薬の脳卒中患者への適応拡大や, 新たな作用機序の抗血小板薬の開発が進んでいる<sup>33-36)</sup>(表 2).

既に虚血性心疾患患者に臨床使用されているプラスグレールとチカグレロルは, ともにクロピドグレルと同じ P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬であるが, クロピドグレルよりも効果発現が早い. プラスグレールは, 非心原性脳梗塞患者を対象にした国内第 3 相臨床試験 (PRASTRO-I 試験)が行われたが, 心血管イベント抑制効果についてクロピドグレル(75 mg/日)に対する非劣性を示すことはできなかった. 一方, チカグレロルは, 発症 24 時間以内の非心原性脳梗塞または TIA 患者 13199 例を対象に, 発症 90 日以内の心血管イベント抑制効果を評価する国際共同臨床試験 (Acute stroke or transient ischemic attack treated with aspirin or ticagrelor and patient outcomes (SOCRATES) 試験)が行われ, 全対象例ではアスピリンに対する優越性を認めなかったが<sup>37)</sup>, 日本人を含むアジア人 3858 例を対象にしたサブスタディーでは心血管イベントは有意に減少した(9.6% vs 11.6%; ハザード比 0.81, 95%信頼区間 0.67~0.99)<sup>38)</sup>.

Triflusal は, アスピリン同様, 主としてシクロオキシゲナーゼ(COX)-1 阻害により抗血小板活性化を抑制するが, アスピリンよりも出血性合併症の頻度が少ないとされており<sup>39)</sup>, 現在, 非心原性脳梗塞患者を対象に脳卒中再発予防効果をクロピドグレルと比較する臨床研究 (Comparison of triflusal and clopidogrel effects in secondary prevention of stroke based on cytochrome P450 2C19 genotyping (MAESTRO) 研究)が進行中である<sup>40)</sup>.

その他, 虚血性脳卒中患者を対象にして試験が行われた新規抗血小板薬には, トロンボキサン-プロスタグランジン受容体拮抗薬 Terutroban<sup>41)</sup>, トロンビン受容体であるプロテアーゼ活性化型受容体 (PAR)-1 拮抗薬 Vorapaxar<sup>42)</sup>, 血小板血栓形成の最終段階であ

表2 抗血小板薬の作用機序

抗血小板薬	投与経路	薬理作用	抗血小板作用
アスピリン	経口	COX-1 阻害	活性化抑制
Triflusal	経口	COX-1 阻害	活性化抑制
オザグレルナトリウム	静注	TXA2 合成酵素阻害	活性化抑制
Terutroban	経口	TP 拮抗	活性化抑制
Ifetroban	静注	TP 拮抗	活性化抑制
チクロピジン	経口	P2Y <sub>12</sub> 拮抗	活性化抑制
クロピドグレル	経口	P2Y <sub>12</sub> 拮抗	活性化抑制
プラスグレル	経口	P2Y <sub>12</sub> 拮抗	活性化抑制
チカグレロル	経口	P2Y <sub>12</sub> 拮抗	活性化抑制
Cangrelor	静注	P2Y <sub>12</sub> 拮抗	活性化抑制
Elinogrel	経口・静注	P2Y <sub>12</sub> 拮抗	活性化抑制
ジピリダモール	経口	PDE5 阻害*	活性化抑制
シロスタゾール	経口	PDE3 阻害*	活性化抑制
Vorapaxar	経口	PAR-1 拮抗	活性化抑制
Atopaxar	経口	PAR-1 拮抗	活性化抑制
エキセナチド	皮下注	GLP-1 拮抗	活性化抑制
Abciximab	静注	GPIIb/IIIa	凝集抑制
Eptifibatide	静注	GPIIb/IIIa	凝集抑制
Tirofiban	静注	GPIIb/IIIa	凝集抑制
Caplacizumab	皮下注	VWF 阻害	粘着抑制
ARC1779	静注	VWF 阻害	粘着抑制
AJW200	静注	VWF 阻害	粘着抑制
Anfibatide	静注	GPIIbα 阻害	粘着抑制
Revacept	静注	GPVI 拮抗	粘着抑制

COX-1：シクロオキシゲナーゼ-1, TXA2：トロンボキサン A2, TP：トロンボキサン A2/プロスタグランジン H2 受容体, PDE：ホスホジエステラーゼ, PAR-1：プロテアーゼ活性化型受容体-1, GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1 受容体, GP：糖タンパク, VWF：von Willebrand 因子

\*アデノシン再取り込み阻害作用を併せ持ち、血小板凝集抑制作用を発揮する<sup>36)</sup>。

るフィブリンと血小板の接着を抑制する GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬 Abciximab<sup>43)</sup>があるが、いずれも確かな虚血イベントの抑制効果を有するものの、出血イベントの増加が認められた。

また、従来の薬剤であるアスピリン、ジピリダモール、クロピドグレルの3剤併用療法の有効性を評価する試験(Triple antiplatelets for reducing dependency in ischemic stroke: TARDIS 試験)が行われたが、脳卒中再発は減少せず、重篤な出血性合併症が増加した<sup>44)</sup>。

出血リスクを増加させない新たな抗血小板薬として、血小板活性化や凝集を抑制するのではなく、血

小板粘着を抑制する抗血小板薬に期待が寄せられている<sup>34, 35, 45, 46)</sup>。コラーゲンとの粘着を阻止する GPVI 拮抗薬<sup>45)</sup>、VWF との粘着を阻止する VWF 阻害薬や GPIIbα 阻害薬<sup>46)</sup>が開発中である。今後、これらの薬剤が長期再発予防において重要な抗血小板薬となるかもしれない。また、最近、2型糖尿病の治療薬として使用されているグルカゴン様ペプチド(GLP)-1 受容体作動薬エキセナチドが、cyclic AMP 濃度上昇を介した抗血小板作用を有することが報告され<sup>47)</sup>、抗血小板薬としての適応が検討されている。

#### 4. おわりに

DAPTには、より強力な抗血小板作用と出血リスクの増加という二律背反の課題がある。新たな抗血小板療法が開発され、今後のDAPTの改善が期待されるが、血小板はトロンピンによっても活性化されるため、抗血小板薬同士のDAPTに限らず、DOACとの併用なども検討されており、今後のより有効で安全な抗血栓療法の確立が期待される。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

#### 文献

- 1) Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* **111**: 2233–2240, 2005.
- 2) Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, Tan KS, Ratanakorn D, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Hao Q, Markus HS; CLAIR study investigators: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* **9**: 489–497, 2010.
- 3) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; 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.
- 4) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM; FASTER Investigators: Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* **6**: 961–969, 2007.
- 5) Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, Hacke W, Mas JL, Brennan D, Mak KH, Bhatt DL, Fox KA, Topol EJ; CHARISMA trial investigators: Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: a sub-study of the CHARISMA trial. *Int J Stroke* **6**: 3–9, 2011.
- 6) SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA: Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* **367**: 817–825, 2012.
- 7) Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* **369**: 11–19, 2013.
- 8) Yi X, Lin J, Wang C, Zhang B, Chi W: A comparative study of dual versus monoantiplatelet therapy in patients with acute large-artery atherosclerosis stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **23**: 1975–1981, 2014.
- 9) He F, Xia C, Zhang JH, Li XQ, Zhou ZH, Li FP, Li W, Lv Y, Chen HS: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci* **22**: 83–86, 2015.
- 10) Hong KS, Lee SH, Kim EG, Cho KH, Chang DI, Rha JH, Bae HJ, Lee KB, Kim DE, Park JM, Kim HY, Cha JK, Yu KH, Lee YS, Lee SJ, Choi JC, Cho YJ, Kwon SU, Kim GM, Sohn SI, Park KY, Kang DW, Sohn CH, Lee J, Yoon BW; COMPRESS Investigators: Recurrent Ischemic Lesions After Acute Atherothrombotic Stroke: Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone. *Stroke* **47**: 2323–2330, 2016.
- 11) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* **345**: 494–502, 2001.
- 12) Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Alexander FC, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z; Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* **370**: 1432–1442, 2007.
- 13) Ge F, Lin H, Liu Y, Li M, Guo R, Ruan Z, Chang T: Dual antiplatelet therapy after stroke or transient ischaemic attack – how long to treat? The duration of aspirin plus clopidogrel in stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* **23**: 1051–1057, 2016.
- 14) Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Battenhouse H, Conwit R, Dillon C, Elm J, Lindblad A, Morgenstern L, Poisson SN, Palesch Y: Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design. *Int J Stroke* **8**: 479–483, 2013.
- 15) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* **143**: 1–13, 1996.
- 16) ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* **367**: 1665–1673, 2006.
- 17) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PRoFESS Study Group: Aspirin and extended-release

- dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* **359**: 1238–1251, 2008.
- 18) Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, Eschenfelder CC, Leonard J, Weissenborn K, Kastrup A, Haberl R; EARLY Investigators: Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-end-point trial. *Lancet Neurol* **9**: 159–166, 2010.
  - 19) Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y, Horie Y, Yamaguchi T: The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis* **31**: 601–613, 2011.
  - 20) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編集：脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京, 協和企画, 2015.
  - 21) Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, Lee JH, Kim JS: 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.
  - 22) Kwon SU, Hong KS, Kang DW, Park JM, Lee JH, Cho YJ, Yu KH, Koo JS, Wong KS, Lee SH, Lee KB, Kim DE, Jeong SW, Bae HJ, Lee BC, Han MK, Rha JH, Kim HY, Mok VC, Lee YS, Kim GM, Suwanwela NC, Yun SC, Nah HW, Kim JS: Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke* **42**: 2883–2890, 2011.
  - 23) Uchiyama S, Sakai N, Toi S, Ezura M, Okada Y, Takagi M, Nagai Y, Matsubara Y, Minematsu K, Suzuki N, Tanahashi N, Taki W, Nagata I, Matsumoto M; CATHARSIS Study Group: Final Results of Cilostazol-Aspirin Therapy against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis (CATHARSIS). *Cerebrovasc Dis Extra* **5**: 1–13, 2015.
  - 24) 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.
  - 25) Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA: Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* **1**: CD008076, 2011.
  - 26) 棚橋紀夫, 永田 泉, 宮地 茂, 奥泉 薫, 鈴木勝久: 急性期虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)に対するクロピドグレル硫酸塩(プラビックス®錠)の使用実態下における安全性ならびに有効性の検討—プラビックス®錠特定使用成績調査: APEX Study (Acute Phase safety and Efficacy of plaviX in stroke)の結果から—。新薬と臨牀 **63**: 3–35, 2014.
  - 27) Yamamoto Y, Nagakane Y, Makino M, Ohara T, Koizumi T, Makita N, Akiguchi I: Aggressive antiplatelet treatment for acute branch atheromatous disease type infarcts: a 12-year prospective study. *Int J Stroke* **9**: E8, 2014.
  - 28) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Uchiyama S, Gotoh J, Nagao T, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* **39**: 1740–1745, 2008.
  - 29) Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA: Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* **36**: 1588–1593, 2005.
  - 30) Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Iwade K, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group: Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* **41**: 1440–1444, 2010.
  - 31) 薬師寺祐介, 原 英夫: 脳出血治療の最新治験微小脳出血: その意義と管理. 臨牀神経 **52**: 1106–1109, 2012.
  - 32) Wilson D, Charidimou A, Ambler G, Fox ZV, Gregoire S, Rayson P, Imaizumi T, Fluri F, Naka H, Horstmann S, Veltkamp R, Rothwell PM, Kwa VI, Thijs V, Lee YS, Kim YD, Huang Y, Wong KS, Jäger HR, Werring DJ: Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology* **87**: 1501–1510, 2016.
  - 33) Mega JL, Simon T: Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet* **386**: 281–291, 2015.
  - 34) Gachet C: Antiplatelet drugs: which targets for which treatments? *J Thromb Haemost* **13 Suppl 1**: S313–322, 2015.
  - 35) Xu XR, Carrim N, Neves MA, McKeown T, Stratton TW, Coelho RM, Lei X, Chen P, Xu J, Dai X, Li BX, Ni H: Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. *Thromb J* **14**: 29, 2016.
  - 36) 中村智実, 内山真一郎: 虚血とアデノシン①. *Mebio* **21**: 120–126, 2005.
  - 37) Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS; SOCRATES Steering Committee and Investigators: Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* **375**: 35–43, 2016.
  - 38) Wang Y, Minematsu K, Wong KS, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Molina CA, Johnston SC; SOCRATES Steering Committee and Investigators: Ticagrelor in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack in Asian Patients: From the SOCRATES Trial (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes). *Stroke* **48**: 167–173, 2017.
  - 39) Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabín J, Torres F, Jiménez MD, Lago A, Melo T; TACIP Investigators: Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke* **34**: 840–848, 2003.
  - 40) Han SW, Kim YJ, Ahn SH, Seo WK, Yu S, Oh SH, Kim YN, Lee KY; MAESTRO Study Investigators: Protocol for the comparison of triflusal and clopidogrel in secondary prevention of stroke based on cytochrome P450 2C19 genotyping (MAESTRO study): A multicenter, randomized, open-label, parallel-group trial. *Int J Stroke* **11**: 485–491, 2016.
  - 41) Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford

- I, Fox KM, Hennerici MG, Mattle HP, Rothwell PM, de Cordoüe A, Fratacci MD; PERFORM Study Investigators: Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* **377**: 2013–2022, 2011.
- 42) Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA; TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators: Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* **366**: 1404–1413, 2012.
- 43) Adams HP, Effron MB, Torner J, Dávalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W; AbESTT-II Investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* **39**: 87–99, 2008.
- 44) Bath PM, Robson K, Woodhouse LJ, Sprigg N, Dineen R, Pocock S; TARDIS Trialists: Statistical analysis plan for the ‘Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke’ (TARDIS) trial. *Int J Stroke* **10**: 449–451, 2015.
- 45) Induruwa I, Jung SM, Warburton EA: Beyond antiplatelets: The role of glycoprotein VI in ischemic stroke. *Int J Stroke* **11**: 618–625, 2016.
- 46) De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C: von Willebrand factor: an emerging target in stroke therapy. *Stroke* **43**: 599–606, 2012.
- 47) Cameron-Vendrig A, Rehemian A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, Afroze T, Shikatani E, El-Mounayri O, Noyan H, Weissleder R, Ni H, Husain M: Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Activation Attenuates Platelet Aggregation and Thrombosis. *Diabetes* **65**: 1714–1723, 2016.