

表1 抗血小板療法の適応疾患

虚血性脳血管障害	一過性脳虚血発作の既往 脳梗塞
心疾患	虚血性心疾患 冠動脈バイパス術後 カテーテルインターベンション後
末梢動脈閉塞症	閉塞性動脈硬化症 閉塞性血栓性血管炎 血行再建術後

を中心とした抗血小板療法が適応となる。抗血小板療法が有効と考えられる疾患は、表1のようなものがあげられる。代表的な適応疾患としては、一過性脳虚血発作 (TIA)、脳梗塞、狭心症、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症などである。抗血小板療法の目的は、血栓症の進展防止、再発予防、血栓症の危険因子を有する患者での血栓症予防などである。

2. 脳疾患における抗血小板療法

1) 脳梗塞急性期

脳梗塞急性期に対して脳卒中治療ガイドライン2004で推奨されているのは、選択的トロンボキサンA₂合成阻害薬 (オザグレナトリウム) やアスピリンの使用である。

①選択的トロンボキサンA₂合成阻害薬 (オザグレナトリウム)

発症5日以内の脳血栓症にオザグレナトリウム160mg/日を点滴静注したわが国の臨床試験では、14日後と28日後に運動麻痺などの機能予後に改善がみられた¹⁾。血栓溶解療法に比較して出血性合併症の頻度は極めて少ない。本剤は、急性期 (発症5日以内) の脳血栓症 (心原性脳塞栓症を除く脳梗塞) に80mgを1日2回、14日間使用している。

②アスピリン

アスピリン160~300mg/日の経口投与は、発症早期 (48時間以内) の脳梗塞患者に推奨され、その転帰改善に有効である。しかしながら、アスピリンの重篤な血管事故再発予防効果のnumber needed to treat (NTT:1人の患者に治療効果を認めるために、その治療を何人の

患者に、ある期間中行う必要があるかを表した治療効果の指標) は平均約3週間の投与で111であり、その絶対的治療効果は十分ではなく、また、症候性頭蓋内出血を増加させる。さらに、欧米のガイドラインでは血栓溶解療法後24時間以内のアスピリン投与は勧められないとされている。

2) 脳梗塞慢性期

抗血小板薬は脳梗塞の再発を有意に低減し、非心原性脳梗塞 (アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞など) の再発予防に使用される。但し、アスピリンおよびチクロピジンのNTTは、約3年間の観察で26~28である。

非心原性脳梗塞のうちラクナ梗塞の二次予防にも抗血小板薬が奨められるが、十分な血圧のコントロールを行う必要がある。

①アスピリン

Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)²⁾の報告では、アスピリンは脳卒中や一過性脳虚血発作 (TIA) 例における血管イベントの発生を22%減少させる。アスピリンの血管イベント低下効果にはJカーブ現象がみられ1日75~150mgに最も低下効果がみられるため、わが国でも1日75~150mgが使用される。75mg未満では有意な効果はない。

②チエノピリジン (チクロピジン、クロピドグレル)

ATTの報告では、チクロピジン、クロピドグレルの血管イベント低下作用はアスピリンと比べて、それぞれ12%、10%優っているが、単独では有意差はなかった。ただし、チクロピジンとクロピドグレルを一括して解析するとアスピリンと比べ有意な低下作用がみられた。

チクロピジン 200 mg/日、あるいはクロピドグレル 75 mg/日を使用する。クロピドグレルは、チクロピジンより即効性の、安全性の高い薬剤である。

③シロスタゾール

わが国で行われた非心原性脳梗塞患者を対象にした多施設試験で、再発率においてシロスタゾール群で41.7%の相対リスクの低下がみられ、臨床病型別にみるとラクナ梗塞の再発予防にシロスタゾールは有効であった。シロスタゾールは、200 mg/日、2分服で使用される。

3. 心疾患における抗血小板療法

アスピリンは虚血性心疾患患者の抗血小板治療薬として一般的であるが、アスピリンがアレルギーあるいは副作用のため使用できない場合には、チクロピジンを使用する。ただし、チクロピジンやシロスタゾールは、虚血性心疾患の保険適応となっていない。

1) 急性冠症候群

急性心筋梗塞や不安狭心症には、診断後直ちにアスピリン通常の2~3倍量(162~325 mg)を服用し、以後75~150 mg/日を長期継続する。アスピリンの腸溶錠では、初期投与時に咀嚼服用、すなわち噛み砕いて服用する。

2) 虚血性心疾患慢性期

安定労作狭心症や心筋梗塞(非急性期)には、アスピリン75~150 mg/日の投与を行う。わが国で行われた多施設無作為化臨床試験JAMIS (Japanese Antiplatelet in Myocardial Infarction Study)³⁾においても、心筋梗塞既往患者においてアスピリン81 mg/日の投与が心筋梗塞の再発を有意に抑制することが示された。

3) カテーテルインターベンション

禁忌がなければ全例に、アスピリン(75~325 mg)を投与する。さらに、ステント留置例には、白血球減少、血小板減少、肝障害などの副作用に注意しながらチクロピジン200 mg/日をアスピリンに併用する。

チクロピジンは効果発現までに60~72時間を要するため、緊急時には作用発現が約2時間と速いシロスタゾールを併用する場合がある。チクロピジンについては、血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、および重篤な肝障害という副作用が発現することが知られており、投与開始後2ヵ月間は、原則として1回2週間分を処方し、定期的な血液検査を行う。クロピドグレルでも頻度は低いと同様の副作用がおこる可能性があり、注意を要する。

2007年10月に経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇型心筋梗塞)に対し効能追加となったクロピドグレルは、通常、成人は、服用開始日にクロピドグレルとして300 mgを1日1回経口服用し、その後、維持量として1日1回75 mgを経口投与する。ステント留置例ではクロピドグレルもアスピリンと併用する。

ステント留置例については、抗血小板薬の中止時期につき、特に薬剤溶出性ステントについては急性~遅発性血栓性閉塞の危険性があるため、専門医にコンサルトした方がよい。アスピリンは可能な限り継続投与する。

4) 冠動脈バイパス術

アスピリン禁忌を除く症例に対し、アスピリンを75~150 mg/日投与する。冠動脈バイパス術を必要とする患者では、一般的に虚血性心疾患発症の危険因子が高く、アスピリンの服用はグラフト閉塞リスクの軽減という利点以外に、将来の新たな冠動脈病変出現の軽減にも寄与すると考えられる。

4. 末梢動脈疾患における抗血小板療法

慢性末梢動脈疾患については、アスピリン75~150 mg/日の投与を行う。また、慢性末梢動脈疾患のうち、間欠性跛行などの

虚血症状のある症例にはシロスタゾールが最大歩行距離を延長し、QOLを改善するため有効である。

外科手術あるいは血管内治療による血行再建術後の症例は、アスピリン75~150mg/日を長期にわたり継続する。

5. 抜歯や手術時の対応

抜歯や体表の小手術で術後出血が起こった場合の対処が容易な場合は、抗血小板薬の内服続行下での施行が望ましい。

大手術や体表の小手術で出血性合併症が起こった場合の対処が困難な場合、ペースメーカーの植え込み、および内視鏡による生検や切除術等への対処は、アスピリンは手術7日前に、チクロピジンは10~14日前に、クロピドグレルは14日前に、シロスタゾールは3日前に中止する。その間、血栓症のリスクが高い症例では、脱水の回避、輸液、ヘパリンの投与などを考慮する。

おわりに

心房細動については、ガイドラインによれば60~75歳の症例にアスピリンの投与がクラスIの適応となっているが、JAST (Japan Atrial Fibrillation and Stroke Trial) でアスピリンの予防効果が示されなかったため、本稿ではとりあげなかった。このように、抗血小板療法についても、わが国のエビデンスが今後さらに必要である。

文 献

- 1) 大友英一, 香沢尚之, 小暮久也: 脳血栓症急性期におけるOKY-046の臨床的有用性—プラセボを対照とした多施設二重盲検試験. 臨床医薬. 7: 353-388, 1991.
- 2) 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.
- 3) Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, Ishikawa K, Masuda Y, Yamaguchi T, Motomiya T, Tamura Y: Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. Am J Cardiol. 83: 1308-1313, 1999.