

当院における 非心原性脳梗塞患者の抗血小板療法

— 急性期から慢性期へ —

札幌白石脳神経外科病院

高 橋 明

背 景

脳卒中診療にはスピードが重要であり、より早く、より正確な診断を行い、より適切な治療を行うことが重要である。当院は脳神経外科専門病院として、また地域の急性期病院としての機能を重要視し、脳外科手術、脳血管内手術、t-PA 治療に力をいれている。

「日本脳卒中治療ガイドライン」¹⁾においては、抗血小板薬として経口ではアスピリンを、点滴投与としてはオザグレルナトリウムを推奨している。また、脳梗塞急性期治療薬としてはアルガトロバン、ヘパリンなどが、脳保護薬としてエダラボンが推奨

されている。

軽度脳卒中または一過性脳虚血発作 (TIA) 患者において、早期の治療介入による二次予防効果を検討した EXPRESS 試験²⁾では、早期の診断・治療介入によりその後の脳卒中の発症を 80%抑制することが示され、その内容をみると早期からの十分な降圧薬投与に加えて、アスピリンにクロピドグレルを早期に追加投与することで、脳梗塞の発症を強力に抑制できる可能性が示されている。

慢性期の再発予防については、アスピリンとクロピドグレルがグレード A、シロスタゾールとチクロピジンがグレード B で推奨されている。3 剤についての日本人のエビデンスも構築されてきているが、

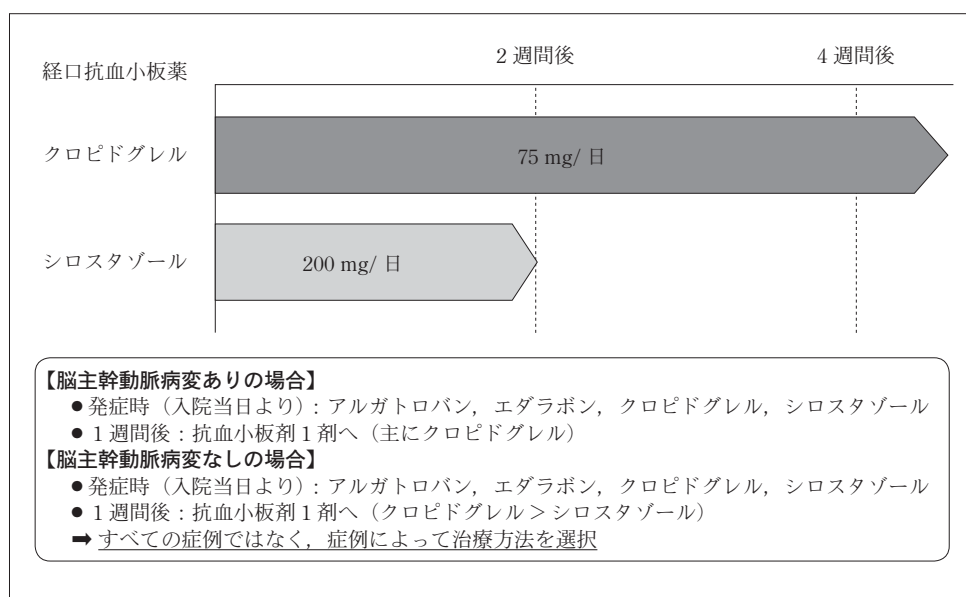


図1 当院における急性期抗血小板療法（経口）

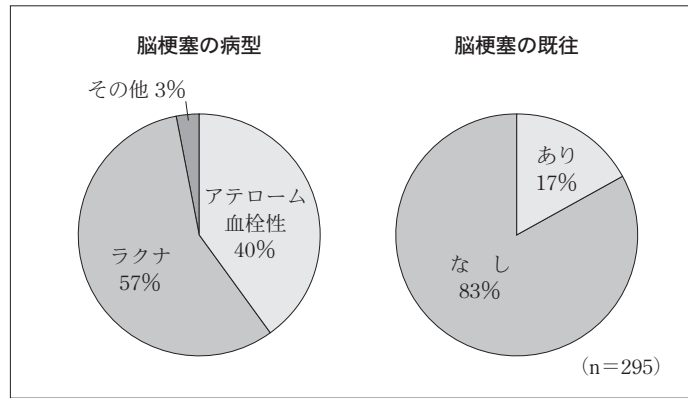


図2 病型と既往

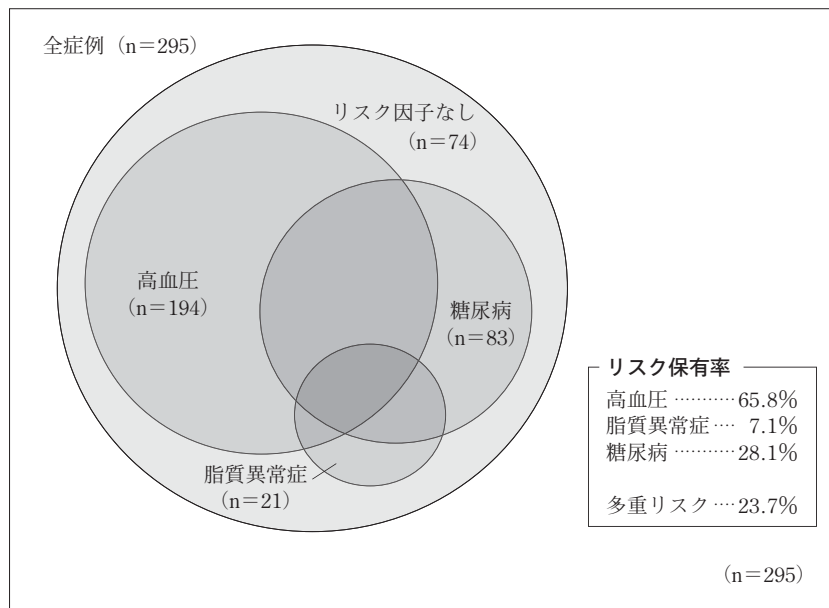


図3 リスク因子の保有

クロピドグレルについては、最近二重盲検試験 (COMPASS)³⁾ および市販後調査 (COSMO)⁴⁾ において、日本人における脳梗塞の再発率と脳出血率が低いことが示されている。

当院では、非心原性脳梗塞発症後の迅速な急性期治療の開始が重要と考え、急性期には、オザグレルナトリウム、アルガトロバン、エダラボンの点滴投与と同時に経口抗血小板薬を併用し、慢性期には経口抗血小板薬単剤での管理を基本としている (図1)。

本報告では、この急性期治療により、急性期再発のみならず急性期増悪が予防できないかを検討した。また、当院における急性期の治療状況および慢性期の経口抗血小板薬の使用状況を報告する。

対象と方法

2010年4月から2011年12月に当院に搬送された急性期非心原性脳梗塞患者295症例を対象に、背景 (年齢、性別、脳卒中病型、合併症など)、抗血小板療法の内訳 (急性期、慢性期)、入院治療後の modified Ranking Scale (mRS) の推移、入院悪化、脳卒中の再発、退院の内訳等の転帰について検討した。再発の定義は、新規神経症状とそれに伴う画像所見を有するものとした。調査は当院の診療記録をもとに実施した。

なお、搬入後に外科的治療介入を行った患者は当解析から除外した。

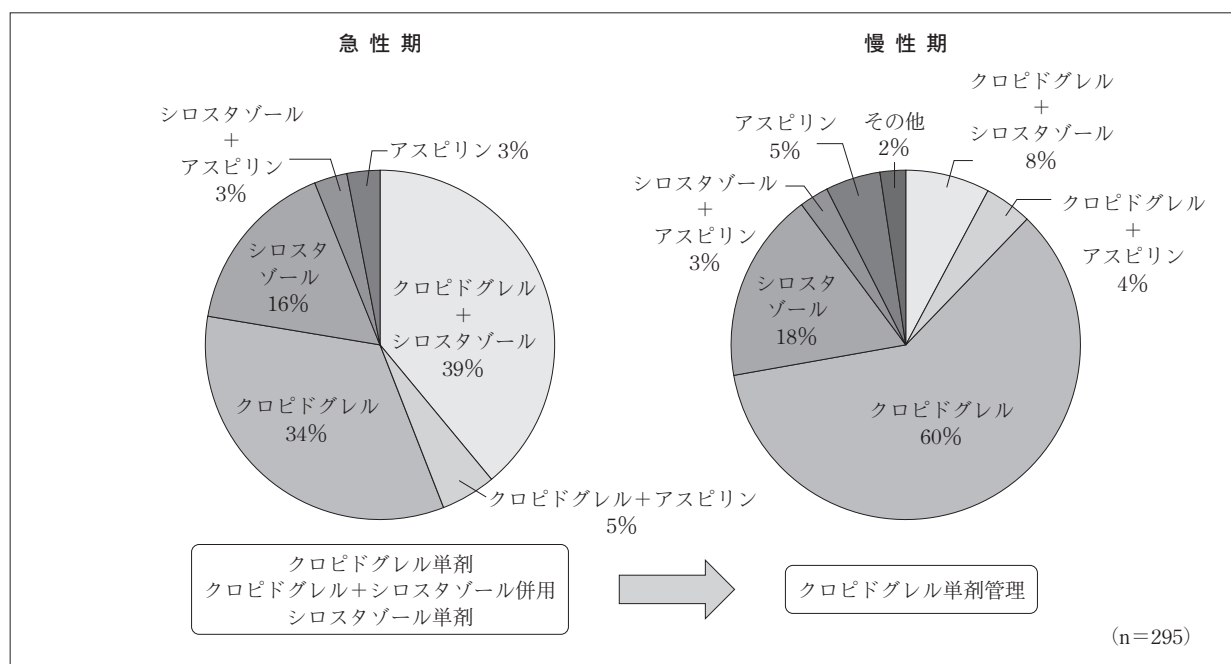


図4 急性期から慢性期にかけての経口抗血小板療法

結 果

1. 患者背景

2010年4月～2011年12月に当院に搬送された非心原性脳梗塞患者の中で外科的治療介入を行っていない295例について検討したところ、年齢は31～94歳、平均69.0歳で、男性185例/女性110例であった。脳梗塞の病型はアテローム血栓性が119例(40%)、ラクナ梗塞が169例(57%)であった。51例(17%)の患者が脳梗塞の既往を持つ再発例であった(図2)。リスクの有無については入院時既に治療介入されているものを“リスクあり”としたが、リスク因子としては、高血圧が194例(65.8%)、脂質異常症が21例(7.1%)、糖尿病が83例(28.1%)にみられた。多重リスクの患者は全体の23.7%にみられた(図3)。入院時のNIHSSは、平均で2.6であった。

2. 抗血小板療法

当院では急性期の初日より積極的に経口による抗血小板療法を実施しており、約半数の138例(47%)に2剤併用療法を実施した。内訳はクロピドグレルとシロスタゾールの併用が114例(39%)と多数を占め、次いでクロピドグレルとアスピリンが15例(5%)、シロスタゾールとアスピリンが9例(3%)と続いた。

慢性期における抗血小板療法は、出血性合併症を考慮し、主に単剤で管理した。その内訳は、クロピドグレル単剤が60%と半数以上を占め、次いでシロスタゾール単剤が18%と続き、アスピリン単剤は5%であった。なお、慢性期における2剤以上の併用療法を継続した割合は全体の15%(44例)で、クロピドグレルとシロスタゾールの組み合わせが23例(8%)、次いでクロピドグレルとアスピリンが13例(4%)、シロスタゾールとアスピリンが8例(3%)であった。

急性期、慢性期を通じて、1例を除くすべての患者がいずれか1剤以上の経口抗血小板薬の服用が継続されていた(図4)。

3. 急性期増悪・再発

平均入院期間は20.4(±12.9)日で、観察期間は6カ月～2年3カ月であった。

入院後に急性期増悪を来した症例は9例(3.1%)であり、その内訳は、クロピドグレルとシロスタゾールの併用が4例、シロスタゾール単剤が2例で、アスピリンとシロスタゾールの併用、アスピリンとクロピドグレルの併用、クロピドグレル単剤が各1例ずつであった(図5)。また、観察期間中に再発を確認した症例は16例(5.4%)であった(図5)。

なお、治療後、経過観察中に画像上確認できた脳

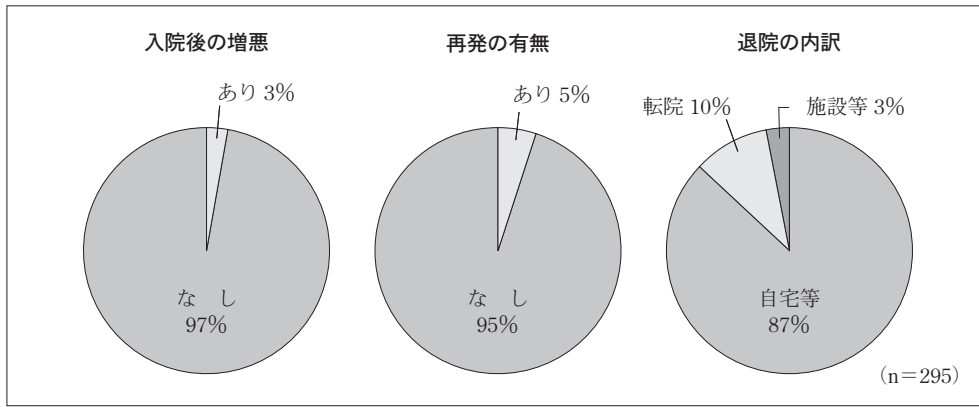


図5 急性期，慢性期の経過

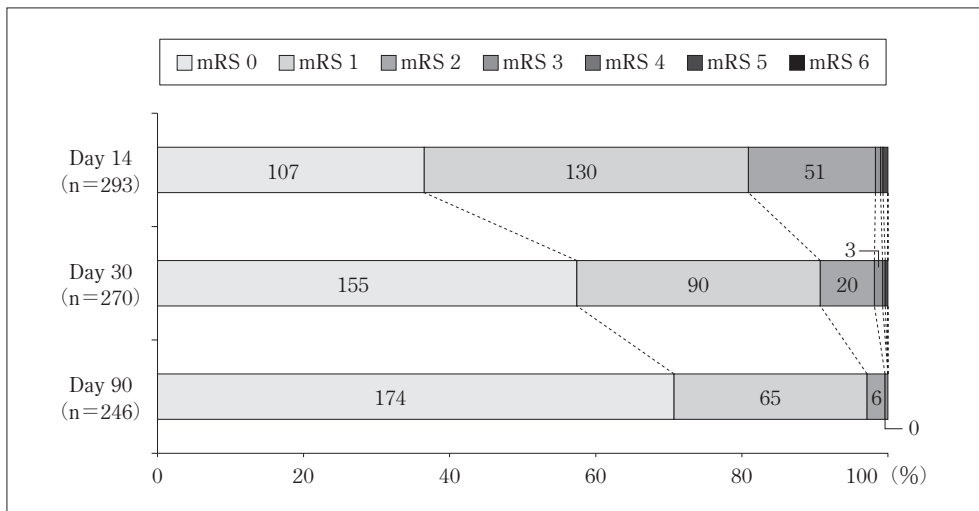


図6 入院治療後の重症度の推移 (mRS)

出血を4例(1.4%)に認めたが、抗血小板剤2剤投与中の出現はなく、単剤管理中の慢性期脳出血であった。そのうち3例は入院時に高血圧症が認められ、もう1例は他院への転院後にワルファリンが追加投与されていた症例であった。

通常の日常生活が可能なmRSが0～1点患者の割合は、14日後で80.9%、30日後では90.7%、90日後では97.2%と順調な回復がみられた(図6)。

当院は急性期病院であることからすべての患者は退院しているが、その内訳は、自宅が87%と大半を占め、他の医療施設への転院が10%、その他の施設が3%であった(図5)。

考 察

当院に搬入された非心原性脳梗塞についての、経口抗血小板薬による治療の現状とその患者の転帰に

ついて報告した。6カ月から2年3カ月の経過観察を集計したレトロスペクティブのデータではあるが、当院の抗血小板療法の現状と治療成績を反映した結果が得られた。

急性期脳梗塞治療中の神経症状の悪化は時に経験され、治療法に苦慮する。抗血小板剤は脳梗塞の二次予防を目的に投与される薬剤であるが、神経症状の進行停止を期待して投与されることがある。しかし、悪化し始めた症状を改善させることは困難である。脳卒中データバンク2009での報告による神経症状の悪化する割合が15%程度であることを考えると、今回当院で行った急性期の2剤投与は有効であると考えられた。

EXPRESS試験では、アスピリンとクロピドグレルの2剤の経口抗血小板薬を早期から併用することで、脳梗塞の発症を強力に抑制できる可能性が示唆

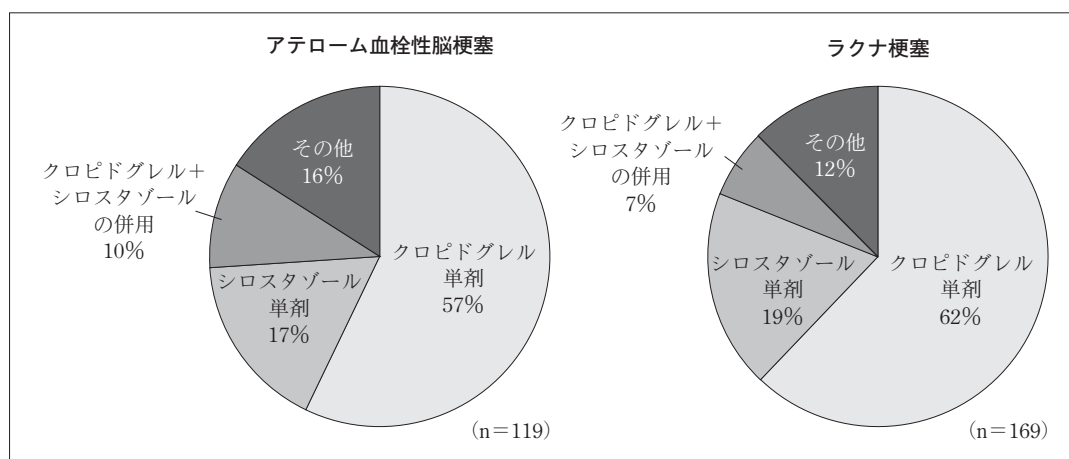


図7 病型別の経口抗血小板療法 (慢性期)

されているが、一方でアスピリンは消化管出血が高いこと⁵⁾、日本人の試験において欧米に比べ高い脳出血発生率を示していることから、出血性合併症に注意を払う必要がある。そのため当院では、アスピリンに比べ消化管出血が少ないと報告され、またCOMPASS試験で日本人においても脳出血率が高くないことが確認されているクロピドグレルと、補助的にシロスタゾールを併用する2剤の組み合わせを優先して選択した。シロスタゾールは、血管拡張作用も期待され、CSPS 2試験⁶⁾においてアスピリンに劣らない脳卒中予防効果が認められており、また、効果発現時間が早いことも補助的投与の理由である。この併用により、急性期脳出血を増加させずに急性期増悪・再発を抑制したと考えられる。

また、慢性期における抗血小板薬の選択にあたっては、CAPRIE試験⁷⁾の結果から、アスピリンに対してクロピドグレルが心血管イベントの予防効果で上回ることは広く知られているが、患者が長期に服薬を継続するには忍容性も重要な要素であり、有効性と安全性の両面を期待して、原則クロピドグレル単剤で管理した。この抗血小板薬の選択については、病型による差はなく、アテローム血栓性脳梗塞においてもラクナ梗塞においても同様の傾向であった(図7)。抗血栓薬の併用については、本邦でのBAT研究⁸⁾の結果からも出血リスクが高くなることが報告されており、より注意を必要とする。投薬を長期化させないことが重要であり、当院でも遅くとも1カ月以降は単剤での管理を基本としている。慢性期にも2剤管理を行っている症例はPCIを受けている症例がほとんどであった。

脳卒中治療は、薬物治療のみならず、急性期リハビリテーションも重要と考えており、当院では入院後、平均1～2日でリハビリテーションを開始している。これらの集学的な治療が最終的な予後に良好な影響を及ぼしていると考えているが、さらに医療連携による治療の継続性を重要視し、かかりつけ医においても同様の治療が継続されるように工夫している。

結 論

非心原性脳梗塞患者の再発予防において、急性期から経口抗血小板薬の2剤併用を用いる積極的な抗血小板療法と、その後続く慢性期におけるクロピドグレル単剤による抗血小板療法の継続は、有効かつ安全に実施できる可能性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 片山泰朗, 木村彰男; 脳卒中合同ガイドライン委員会 編: 脳卒中治療ガイドライン 2009. 協和企画, 2009.
- 2) 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, 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* 2007; **370**: 1432-1442.
- 3) Uchiyama S, Tanahashi N, Minematsu K on behalf of the COMPASS (SFY6913) Study Group: Clopidogrel two doses comparative 1-year assessment of safety and

- efficacy (COMPASS) study in Japanese patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012; **34**: 229-239.
- 4) 嘉代博之, 横森淳二, 周東祐仁: クロピドグレル硫酸塩 (プラビックス[®]錠) の非心原性脳梗塞患者を対象とした使用成績調査 (COSMO study) — 1日投与量 (75 mg および 50 mg) 別の安全性ならびに有効性の副次的検討—. *診療と新薬* 2012; **49**: 705-715.
 - 5) Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT: Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; **333**: 726.
 - 6) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsushima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C; CSPS 2 group: Cilostazol for prevention of secondary Stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 959-968.
 - 7) CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; **348**: 1329-1339.
 - 8) 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* 2008; **39**: 1740-1445.
-