

アスピリンからクロピドグレルへの 切り替えに関する SWIFA (Switch from Aspirin) 研究 (続報)

慶應義塾大学医学部神経内科

伊 藤 義 彰

はじめに

慢性期脳梗塞の治療においては、虚血性脳血管障害や心血管イベントの予防効果だけでなく、出血性イベントのリスクも考慮した上での抗血小板薬の選択が重要である。現在、日本において非心原性脳梗塞に対して適応のある抗血小板薬はアスピリン、チクロピジン、クロピドグレル、シロスタゾールであるが、これらの抗血小板薬のうち、日本の「脳卒中治療ガイドライン2009」¹⁾においてグレードAで推奨されているのはアスピリンとクロピドグレルである。

しかし、アスピリンの脳梗塞再発予防効果と出血性イベントのリスクについてメタ解析を行った結果では、アスピリンは脳梗塞の再発を有意に抑制するが、その効果は限定的であり、出血性脳卒中のリスクを増加させることが示されている²⁾。一方、CAPRIE試験において、クロピドグレルの長期投与は、動脈硬化性疾患患者に対する脳梗塞、心筋梗塞、血管死の抑制効果がアスピリンより優れ、その安全性はアスピリン中用量と同等であることが明らかにされている^{3,4)}。また、これまで日本人の脳梗塞患者を対象にクロピドグレル投与中の出血性イベントのリスクを検討した試験はあまりなかったが、近年になってCOMPASS試験⁵⁾あるいはCOSMO試験⁶⁾においてクロピドグレル投与中の脳出血発症率は非常に低いことが報告された。

このような結果から、慢性期脳梗塞の治療におけるアスピリンからクロピドグレルへの切り替えによ

り、出血性イベントのリスクを抑制しながら、より高い脳梗塞再発抑制が達成される可能性がある。そこで、当院ではSWIFA (Switch from Aspirin) 研究において、アスピリンからクロピドグレルへの切り替えを行った患者の有効性と安全性について観察研究を行った。前報では、クロピドグレルへの切り替え後、約1年間の観察期間において、脳梗塞・一過性脳虚血発作(TIA)の再発は1例もなく、出血イベントも1例もみられなかったことを報告した⁷⁾。本報では、約3年間の観察期間における解析結果を報告する。

対象および方法

慶應義塾大学病院の神経内科における慢性期脳梗塞患者で、2007年7月～2011年9月にクロピドグレルを服用中であった患者のうち、前投薬がアスピリンであった患者76例を対象に観察研究を行った。今回、2013年3月時点までの観察データを用いてアスピリンからクロピドグレルに切り替えた患者の脳梗塞・TIAの再発、心血管イベントの発現、出血などの有害事象について解析を行うとともに、慢性期脳梗塞患者の治療法について検討を加えた。

クロピドグレルへの切り替えは、より高い脳梗塞・TIAの再発抑制効果の達成および心血管イベントの抑制、出血などの有害事象の軽減を目的として実施した。

《アスピリンからクロピドグレルへの切り替えを検討した症例》(表1)

アスピリン投与中に脳梗塞・TIAを再発した症

表1 アスピリンからクロピドグレルへの切り替えが推奨される患者

- ・FMD, ABIにて全身の動脈硬化が進行している症例 (PAD 合併例)
- ・脳出血, 胃腸出血を避けたい症例
- ・経過中リスクコントロール (糖尿病, 脂質異常症, 高血圧) が不良な症例
- ・MRIにて無症候性梗塞巣が増加した症例
- ・MRAにて頭蓋内動脈の狭窄・壁不整が出現・進行した症例
- ・頸動脈エコーでプラークの肥厚が進行した症例
- ・NSAIDs 継続内服が必要な症例
- ・アスピリン投与中に脳梗塞・TIAを再発した症例

※ FMD: 血流依存性血管拡張反応検査 ABI: 足関節上腕血圧比検査

例は, アスピリンの効果が不十分であると考えられるため, より優れた効果を期待してクロピドグレルへの切り替えの第一候補とした。

また, 再発のリスクが高いと考えられる症例に関してもクロピドグレルの優れた効果を期待して切り替えを検討した。例えば, 血流依存性血管拡張反応検査 (FMD) や足関節上腕血圧比検査 (ABI) で異常値を示す症例は, 末梢動脈疾患 (PAD) の合併や動脈硬化の進行が考えられるため, 切り替えを検討した。同様に, MRIにより無症候性梗塞巣の増加が認められた症例, MRAにより頭蓋内動脈の狭窄・壁不整の出現・進行が認められた症例, 頸動脈エコーによりプラークの肥厚の進行がみられた症例も, 動脈硬化の進行が考えられるため切り替えを検討した。さらにアスピリン投与中に高血圧, 糖尿病, 脂質異常症などリスクファクターの進行のみられた症例も, クロピドグレルの高い効果を期待して切り替えを検討した。

さらに, 出血などの有害事象の軽減も期待して, クロピドグレルへの切り替えを検討した。例えば, アスピリン投与中に鼻出血, 皮下出血がみられた症例や, MRI T2*強調像により無症候性微小出血が検出された症例は, 脳出血発症のリスクが高いと考えられるため切り替えを検討した。同様に, アスピリンは消化管出血を起こしやすいため, 消化管出血がみられた症例ではプロトンポンプ阻害薬 (PPI) 併用下でのクロピドグレルへの切り替えを検討した。

さらに, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) はアスピリンの効果を弱めることが知られているため, NSAIDsによる内服治療が必要とされた症例も切り替えを検討した。

表2 患者背景*

		例数 (%)
クロピドグレル投与患者数		318
新規に投与開始		192/318 (60.4%)
他剤への追加併用		4/318 (1.3%)
他剤からの切り替え		122/318 (38.4%)
アスピリンから切り替え		76/122 (62.3%)
チクロピジンから切り替え		27/122 (22.1%)
シロスタゾールから切り替え		19/122 (15.6%)
年齢 (歳)*		71.0 ± 10.1
病型*	ラクナ梗塞	36/76 (47.4%)
	アテローム血栓症	17/76 (22.4%)
	TIA	9/76 (11.8%)
	BAD	2/76 (2.6%)
	分類不能	12/76 (15.8%)
合併症*	高血圧	59/76 (77.6%)
	糖尿病	24/76 (31.6%)
	脂質異常症	42/76 (55.3%)

*: アスピリンからクロピドグレルに切り替えた患者の年齢, 病型, 合併症 (n = 76)

結 果

2007年7月～2011年9月にかけてクロピドグレル投与を開始した患者は合計318例であった。その内訳は, 新規に投与開始が192例 (60.4%), 他剤からの切り替えが122例 (38.4%), 他剤への追加併用が4例 (1.3%) であった。他剤からクロピドグレルへ切り替えを行った122例のうち, アスピリンからの切り替えが76例 (62.3%) と最も多かった (表2)。

アスピリンからクロピドグレルに切り替えた患者の平均観察期間は35 ± 13カ月であった。2013年3月時点において76例のうち60例が3年間以上の観察データ, 残り16例は2013年3月での打ち切

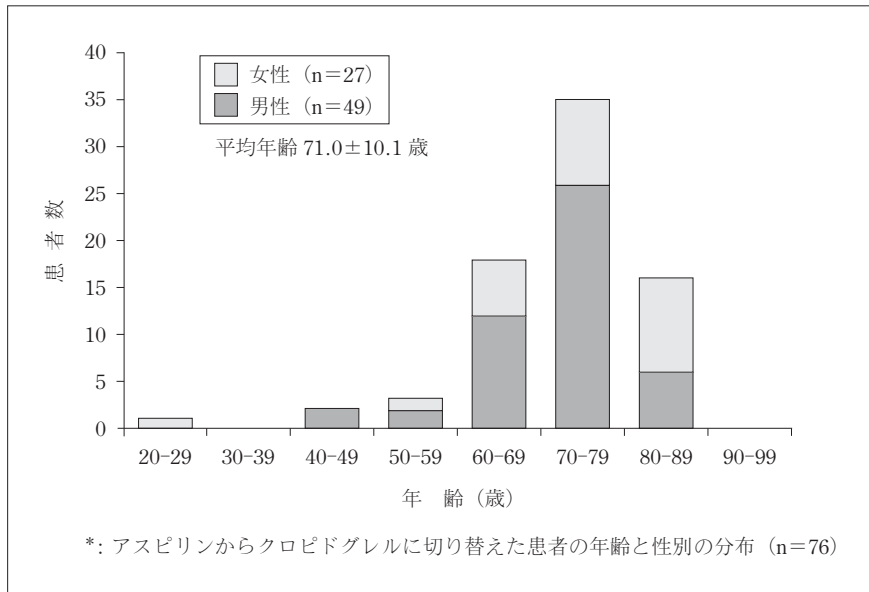


図1 患者背景 (年齢と性別の分布)*

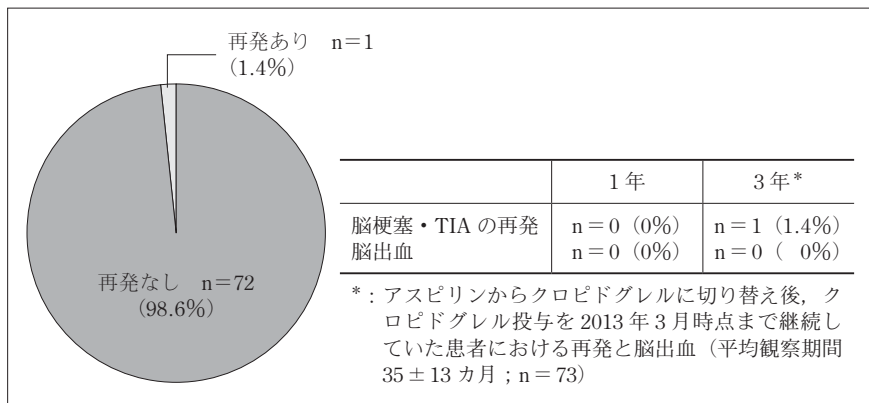


図2 脳梗塞の再発および脳出血発症

り観察データを用いて解析を行った。

アスピリンからクロピドグレルへ切り替えた76例の平均年齢は71.0 ± 10.1歳で、70歳代が35例と最も多く、男性49例/女性27例であった(図1)。脳梗塞の病型は、ラクナ梗塞が36例(47.4%)と約半数を占め、次いでアテローム血栓症17例(22.4%)、TIA9例(11.8%)、branch atheromatous disease (BAD)2例(2.6%)、分類不能12例(15.8%)であった。合併症は高血圧が59例(77.6%)と3/4以上にみられ、糖尿病24例(31.6%)、脂質異常症42例(55.3%)も高頻度で認められた。

切り替えの理由は、「より優れた効果を期待して」が39例(51.3%)で約半数と最も多く、次いで「脳梗塞・TIA再発」が25例(32.9%)で約1/3、「出血(鼻,皮下)」が4例(5.3%)、「出血以

外の副作用」が2例(2.6%)、「その他」が6例(7.9%)であった。

2013年3月までにクロピドグレル投与を中止したのは3例で、その理由は、それぞれ過多月経、腎機能障害、患者の要望によるものであった。クロピドグレルの投与を継続した73例における脳梗塞の再発は1例(1.4%)のみで、98.6%では再発はみられなかった(図2)。また、脳出血、消化管出血は全くみられなかった。

脳梗塞の再発がみられた1例は、両側頸動脈に高度狭窄(右90%,左60%)を認める75歳の症例で、認知障害があり、インターベンションの適応はなく、クロピドグレルとアトルバスタチン10mgを処方していたが、クロピドグレルへの切り替え3年後に右境界領域梗塞を再発した。ただし、梗塞の

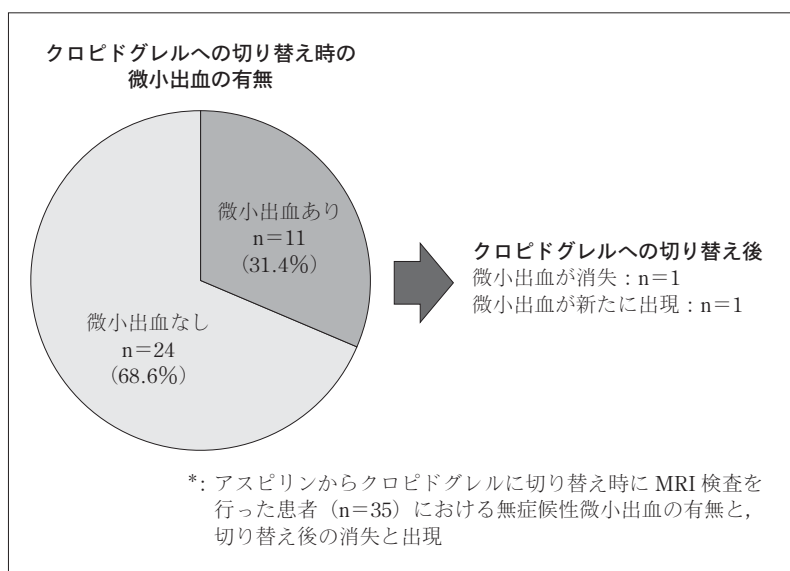


図3 無症候性微小出血の有無 (MRI 検査 T2*強調像)*

程度は軽度であり、引き続き、クロピドグレルによる治療を再開した。

クロピドグレルへの切り替え前に脳の MRI 検査を行った 35 例のうち、11 例 (31.4%) に T2*強調像による無症候性微小出血が認められた。クロピドグレルに切り替え後の検査では、1 例で無症候性微小出血が消失し、1 例に新たに無症候性微小出血の発現が認められた (図 3)。

考 察

1. 出血リスクの低下に関して

慢性期脳梗塞の治療においては、脳梗塞や TIA などの虚血性脳血管障害の再発予防のみならず、心筋梗塞を含めた心血管イベント全体の予防を考慮する必要がある。また、抗血小板薬は脳梗塞患者の治療において優れた効果を示すが、出血性イベントのリスクを高める。そのため慢性期脳梗塞の治療においては、虚血性脳血管障害や心血管イベントの予防効果だけでなく、出血性イベントのリスクも考慮した上で、抗血小板薬を選択する必要がある。

これまでの主要な大規模臨床試験の結果から、抗血小板薬投与中の脳出血発症率を % (人・年) に換算すると、ProFESS 試験⁸⁾ でアスピリン+徐放性ジピリダモール合剤群 0.35 vs. クロピドグレル群 0.22, CASISP 試験⁹⁾ でアスピリン群 1.84 vs. シロスタゾール群 0.27, CSPS2 試験¹⁰⁾ でアスピリン群 0.84 vs. シロスタゾール群 0.27 であることが報告

されている¹¹⁾。

日本人の脳梗塞患者を対象にクロピドグレル投与中の出血性イベントのリスクを検討した試験はあまりなかったが、近年になって COMPASS 試験⁵⁾ においてクロピドグレル投与中の脳出血発症率は 0.20% / 年であることが報告された。また、COSMO 試験⁶⁾ におけるクロピドグレル投与中の脳出血発症率は 0.39% / 年であった。COSMO 試験は市販後調査 (PMS) であり、除外基準や併用禁止薬などの制限がなく、また血圧コントロール不良例なども含んだ日常臨床上の安全性を示している。今回の SWIFA 研究における約 3 年間の観察期間においても、脳出血、消化管出血は 1 例も認められず、脳出血のリスク増加と関連する MRI T2*強調像による無症候性微小出血の増加も認められなかった。このように、クロピドグレル投与期間中の出血性イベントのリスクは非常に低いことが再確認された。

なお、COSMO 試験では、クロピドグレルとシロスタゾールの併用群において、脳出血は 1 例も認められなかった⁶⁾。さらに、COOPER 試験においても、シロスタゾールやサルボグレラートなどの下肢症状改善薬とクロピドグレルを併用した場合にも、重篤な出血は 1.0% 程度で、脳出血は 1 例も認められなかった¹²⁾。これらの結果は、クロピドグレルと下肢症状改善薬を併用した場合でも、脳出血の増加リスクは低いことを示唆している。

2. PAD 合併脳梗塞患者への治療方針

(1) PAD 合併脳梗塞患者の頻度とイベントリスクの上昇

アスピリンからクロピドグレルへの切り替えにより期待される最大のメリットは、脳梗塞・TIA 再発や心血管イベントの抑制である。特に動脈硬化の進行した患者では、脳梗塞の再発や心血管イベントのリスクが上昇するため、より効果の高い抗血小板療法が必要とされる。今回の SWIFA 研究における3年間の観察において、脳梗塞の再発がみられたのは1例のみであったが、その1例は頸動脈に高度狭窄のある動脈硬化進行例であった。

また、動脈硬化性疾患のなかでも末梢動脈疾患 (PAD) を合併する脳梗塞患者では、イベント発生リスクが高く、特に効果の高い抗血小板療法が必要とされる。日本人の REACH Registry における研究では、脳血管疾患のみの患者と比較して、脳血管疾患と PAD を合併する患者では、イベント (心血管死、心筋梗塞、脳卒中、心血管イベントによる入院) 発生リスクが約3倍上昇することが報告されている¹³⁾。

REACH Registry において、脳梗塞患者における症候性 PAD の合併率は 6.4% であった¹⁴⁾。一方、当院における脳卒中の外来患者では、「ABI が 0.9 以下」の患者の比率は 18.8% にのぼった¹⁵⁾。さらに、PAD と診断された患者のうち、57.9% は無症候性 PAD であった¹⁵⁾。また REACH Registry のサブ解析では、「ABI が 0.9 未満」は「70% 以上の無症候性頸動脈狭窄症」に匹敵する脳血管イベントのリスクファクターであることが示されている¹³⁾。

このように、脳梗塞患者には高率で PAD が合併し、その予後は不良である。そのため ABI の測定などにより PAD 合併の有無を確認し、適切な治療を行う必要がある。特に、高齢、糖尿病、喫煙歴などのリスクファクターのある患者では PAD 合併に注意を払う必要がある¹⁵⁾。

(2) PAD 合併脳梗塞患者に対する抗血小板薬の使い分け

日本において、PAD に適応を有する抗血小板薬は、これまでチクロピジン、シロスタゾール、ベラプロスト、サルポグレラートの順に承認され、いずれも症状の改善を目的に使用されていた。しかし、2012年9月に20年ぶりに PAD を適応症としてク

ロピドグレルが承認された。注目すべきことは、これまでの薬剤は症状の改善を目的としていたが、クロピドグレルは心血管イベントを抑制する薬剤として承認されたことである。

PAD に対する抗血小板薬の使用は、多くのガイドラインにおいても推奨されている。Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) では、すべての症候性の PAD に抗血小板薬を長期間処方すべきであるとされている¹⁶⁾。その代表的な薬剤として推奨されているのがアスピリンとクロピドグレルであり、シロスタゾールは抗血小板薬ではなく、間欠性跛行の改善薬として推奨されている。米国胸部疾患学会 (ACCP) のガイドラインにおいても同様にアスピリン、クロピドグレルが推奨されており、シロスタゾールは間欠性跛行の治療薬として、ベース治療としての抗血小板薬に加えての投与が推奨されている¹⁷⁾。米国心臓病学会 / 米国心臓協会 (ACCF/ AHA) のガイドラインにおいても、「無症候性の PAD であっても心血管イベントの抑制に抗血小板薬が有用である」と記載されており、抗血小板薬が推奨されている¹⁸⁾。このように、アスピリンとクロピドグレルは、PAD を合併する脳梗塞患者の治療に欠かすことのできない薬剤である。

CAPRIE 試験において、クロピドグレルは PAD 患者における心筋梗塞の発症をアスピリンに比べて 37% 減少させることが報告されている¹⁹⁾。また、アスピリンのメタ解析によると、アスピリンは PAD 患者の虚血性心血管イベントや心筋梗塞発症をプラセボと比較して統計学的有意に減少させないことが報告されている²⁰⁾。これらのデータから、PAD 患者には心血管イベント予防のためクロピドグレルの使用を最優先で考えるべきである。

(3) PAD 合併脳梗塞患者に対する治療戦略

脳梗塞は、全身性アテローム血症 (AtheroThrombosis ; ATIS) の1病型であり、常に虚血性心疾患や PAD の合併を念頭に置く必要がある。また、脳梗塞患者は、症候性だけでなく無症候性 PAD を高頻度で合併し、特に高齢、糖尿病、喫煙歴のある患者では合併率が高い。そのため、末梢の拍動や ABI の測定により PAD 合併の有無を注意深く評価する必要がある。さらに PAD 合併脳梗塞患者は予後不良であるため、リスクファクターの

厳格な管理（禁煙，LDL 100 mg/dL 未満，血圧 140/90 mmHg 未満）が目標とされる。

PAD 合併脳梗塞患者では，心血管イベント抑制と下肢虚血症状改善の2つの観点から治療を行う必要があり，無症候性，症候性を問わずイベント抑制には，第一選択としてクロピドグレルの使用を検討する。一方，症候性 PAD 合併脳梗塞患者の下肢虚血症状改善を主要な治療目的とする場合には，出血性合併症に留意した上で，クロピドグレルに加えてシロスタゾールが推奨される。

ま と め

SWIFA 研究における約3年間の観察研究において，脳梗塞の再発は1例にみられたのみで，アスピリンからクロピドグレルへの切り替え後，高い脳梗塞抑制効果が維持された。また，脳出血，消化管出血は1例も認められず，脳出血のリスク増加と関連する MRI T2*強調像による無症候性微小出血の増加も認められなかった。これらの結果から，クロピドグレルへの切り替えにより，出血性イベントのリスクを抑制しながら，より高い脳梗塞再発抑制が達成されることが考えられる。

文 献

- 1) 篠原幸人，他 編：脳卒中治療ガイドライン2009。協和企画，東京，2009。
- 2) He J, Whelton PK, Vu B, et al: Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; **280** (2): 1930-1935.
- 3) CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; **348** (9038): 1329-1339.
- 4) Creager MA: Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events*. *Vasc Med* 1998; **3** (3): 257-260.
- 5) Uchiyama S, et al: Clopidogrel Two Doses Comparative 1-Year Assessment of Safety and Efficacy (COMPASS) Study in Japanese Patients with Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012; **34** (3): 229-239.
- 6) 佐藤志樹，他：非心原性脳梗塞患者を対象とした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。新薬と臨床 2012; **61** (2): 151-177.
- 7) 伊藤義彰：慢性期脳梗塞の抗血小板療法—アスピリンからクロピドグレルへの切り替えに関する SWIFA

(Switch from Aspirin) 研究の中間報告—。診療と新薬 2012; **49** (2): 209-213.

- 8) 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* 2008; **359** (12): 1238-1251.
- 9) Huang Y, Cheng Y, Wu J, et al; Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention cooperation investigators: Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008; **7** (6): 494-499.
- 10) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al; CSPS 2 group: Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010; **9** (10): 959-968.
- 11) 内山真一郎：日本人脳梗塞患者におけるクロピドグレルの適正用量の検討。新薬と臨床 2011; **60** (6): 1124-1130.
- 12) Shigematsu H, Komori K, Tanemoto K, et al: Clopidogrel for Atherothrombotic Event Management in Patients with Peripheral Arterial Disease (COOPER) Study: Safety and Efficacy of Clopidogrel versus Ticlopidine in Japanese Patients. *Ann Vasc Dis* 2012; **5** (3): 364-375.
- 13) Uchiyama S, Goto S, Matsumoto M, et al; REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators: Cardiovascular event rates in patients with cerebrovascular disease and atherothrombosis at other vascular locations: results from 1-year outcomes in the Japanese REACH Registry. *J Neurol Sci* 2009; **287** (1-2): 45-51.
- 14) Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, et al; REACH Registry Investigators: Prevalence, awareness and treatment of cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis in Japan. *Circ J* 2007; **71** (7): 995-1003.
- 15) Hoshino H, Itoh Y, Yamada S, et al: Prevalence and clinical features of asymptomatic peripheral artery disease in Japanese stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; **22** (3): 255-259.
- 16) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al; TASC II Working Group: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; **45** (Suppl S): S5-67.
- 17) Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al; American College of Chest Physicians: Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141** (2 Suppl):

e669S-690S.

- 18) Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al; 2011 WRITING GROUP MEMBERS; 2005 WRITING COMMITTEE MEMBERS; ACCF/AHA TASK FORCE MEMBERS: 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; **124** (18): 2020-2045.
 - 19) Wong PF, Chong LY, Mikhailidis DP, et al: Antiplatelet agents for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **11**: CD001272.
 - 20) Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al: Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; **301** (18): 1909-1919.
-