

座談会

急性期から慢性期の 非心原性脳梗塞治療を考える

京都

近年、わが国においてアテローム血栓性脳梗塞は増加し続けている。また、脳血管障害(CVD)、冠動脈疾患(CAD)、末梢動脈疾患(PAD)などのアテローム血栓性の疾患を全身疾患として包括的にとらえる「ATIS(Athero Thrombosis / エイティス)」という概念が広まりつつあり、早期に全身の血行状態のケアを行う目的でも抗血小板療法に期待が寄せられている。本座談会では、独立行政法人国立病院機構京都医療センター神経内科医長の中村道三氏の司会の下、埼玉医科大学国際医療センター神経内科教授の棚橋紀夫氏をコメンテーターに迎え、京都を中心に活躍する脳卒中診療の専門家6氏と急性期から慢性期までの非心原性脳梗塞治療について、抗血小板療法の話を中心にして話し合っていた。



■ 司会

独立行政法人国立病院機構
京都医療センター神経内科 医長

中村 道三氏

■ コメンテーター

埼玉医科大学国際医療センター
神経内科 教授

棚橋 紀夫氏

変わりゆく脳梗塞超急性期の血管内治療

中村 本日は、非心原性脳梗塞治療における抗血小板薬の選択というテーマを中心に話し合っていきたいと思えます。はじめに超急性期から急性期にかけての脳梗塞治療の現状について概観したいと思います。

大谷 脳血管閉塞に対する超急性期の血行再建としては、rt-PA静注療法(rt-PA)の適応であればrt-PAを優先し、適応でなければ血管内治療を考慮します。当施設で用いている院内rt-PAマニュアルでは、放射線学的評価をMRI、MRAにて行っています。これにより、rt-PA導入までの時間は10分ほど遅れるものの、患者のmodified Rankin scale (mRs)はJ-ACTII試験とほぼ同等の結果を得ています。

rt-PAは成功すれば劇的な症状改善効果を期待できますが、出血性合併症リスクの観点から、治療可能時間は発症後3時間以内に限定されています。しかし、ECASSIII試験において、脳卒中発症3~4.5時間後までの有意な治療効果が示されたことから[P=0.04, Hacke W, et al. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1317-1329], 今後はrt-PAの治療可能時間は脳梗塞発症4.5時間後まで拡大される可能性があります。

さらに、Merci Retriever[®]などの新規血栓回収デバイスを用いた機械的血栓除去術の有用性も報告されています。

武信 主幹動脈起始部閉塞では、rt-PAの効果も限定的であることが報告されていますが、実際にMerci Retriever[®]で回収した血栓を見ますと、とても薬剤では溶けないような器質化した血栓であることも多いです。

永金 rt-PAの適応には時間的制約があり、頭蓋内出血

の既往、抗凝固薬の内服など禁忌や制限項目が多く、条件が厳しかったのですが、血管内治療の近年の進歩は、rt-PA適応外例の治療選択肢を拡大しました。

急性期における経口抗血小板薬 短期的併用のメリットと安全性

猪原 rt-PAの治療可能時間域は今後、脳梗塞発症から4.5時間以内に拡大される可能性がありますし、血栓性状の画像診断やデバイスの進歩によって血管内治療の適応が広がることも予見されます。しかし、再開通後に予後改善が見られない例も多く、脳保護薬投与など、再灌流障害を予防する内科的治療が必要になります。

棚橋 非心原性脳梗塞の急性期治療としては、病態に応じてアルガトロバンまたはオザグレルとエダラボンの静注に加え、再発予防を目的とした、できるだけ早期からの経口抗血小板薬の投与を行います(表1)。特に脳主幹動脈病変があればCAD、PADなどを含めた全身の血管イベントを考慮し、アデノシン三リン酸(ADP)凝集の抑制作用が確かなクロピドグレル(商品名: プラビックス[®])を基本的を選択しています。

牧野 われわれの施設では脳卒中急性期治療の4本柱(表2)を基に、病態に応じた治療設計を行っています。ラクナ梗塞軽症例ではオザグレル、エダラボンに加え発症1日後からアスピリン(ASA)またはシロスタゾールを投与し、進行例ではアルガトロバン、オザグレル、ASAに重症度に応じてクロピドグレルまたはシロスタゾールを追加します。一方、アテローム血栓性脳梗塞では、アルガトロバン、エダラボン、ASAに加えて極力早期からクロピドグレルを併用します。



出席(五十音順)

京都大学医学部附属病院
神経内科 助教

猪原 匡史氏

独立行政法人国立病院機構京都医療センター
神経内科 医長

大谷 良氏

Athero Throm

富井 クロピドグレルとASAの併用については、CARESS試験、CLAIR試験において、ASA単独投与に比べて両剤の併用で一次エンドポイントである微小塞栓信号(MES)は有意に減少したと報告されています[Markus H, et al. *Circulation* 2005; 111(17): 2233-2240/Wong KSL, et al. *Lancet Neurol* 2010; 9(5): 489-497]。内頸動脈狭窄を有するアテローム血栓性脳梗塞では、特にクロピドグレルの使用を考慮すべきと考えます。

中村 今紹介されたように、急性期には複数の経口抗血小板薬の短期的併用を行うことがありますが、併用による出血リスクについてはいかがお考えでしょうか。

棚橋 クロピドグレルとASAの短期的併用に関しては、FASTER試験で、少なくとも脳卒中急性期の1カ月間において両剤の併用による出血の有意な増加は認められておらず[Kennedy J, et al. *Lancet Neurol* 2007; 6(11): 961-969]、短期的併用の安全性は問題ないと思います。

最近では、アスピリンとクロピドグレルで治療中の抗血小板薬治療抵抗性の2型糖尿病例にシロスタゾールを追

加投与すると、クロピドグレルとシロスタゾールが相乗的に環状アデノシンリン酸(cAMP)を増加させ、抗血小板作用が増強されることが報告されました[Angiolillo DJ, et al. *Eur Heart J* 2008; 29(18): 2202-2211]。ただし、クロピドグレルとシロスタゾール併用時の出血リスクについては検証の必要があります。

武信 その結果次第では、確実に血小板凝集を抑えたい血管内治療適応例へのクロピドグレルとシロスタゾールの短期的併用も選択肢になるかもしれませんね。

非心原性TIA治療では 抗血小板薬による早期介入が肝要

中村 脳梗塞急性期治療の一環として、一過性脳虚血発作(TIA)の急性期治療についてもご説明ください。

棚橋 脳卒中治療ガイドライン2009では、非心原性TIAに対する治療として、ASA、クロピドグレルの投与がグレードA、シロスタゾール、チクロピジンがグレードBとして推奨されていますが、実際の治療薬の選択は医師の判断に委ねられています。OXVASC, OCSP, UK-TIA, ECSTの4つの大規模試験のメタ解析では、初回TIA後2週間以内に全体の8.2%で脳梗塞が発症し、うち約50%はTIA後48時間の発症でした[Rothwell PM, et al. *Neurology* 2005; 64(5): 817-820]。この結果から、TIAへの迅速な対応の必要性が指摘されたのです。

永金 OXVASC試験については、最近の検討でも新規TIA発症後30日以内の脳卒中発症例の42%が、24時間以内の発症と報告されました[Chandratheva A, et al. *Neurology* 2009; 72(22): 1941-1947]。EXPRESS試験では、EXPRESS試験クリニックにて発症後中央値1日で治療を開始した早期治療群の脳卒中発症リスクが、中央値20日後に治療開始した遅延治療群に比べ約80%低下しており

表1 埼玉医科大学国際医療センターにおける非心原性脳梗塞急性期の治療レジメン



脳梗塞急性期治療の目的の1つは「再発予防」であり、いち早く抗血小板療法を開始する必要がある。そのため、クロピドグレルは経口不能の場合でも経管にて初日から投与する。

(提供: 棚橋紀夫氏)

(Rothwell PM, et al. *Lancet* 2007;



京都大学医学部附属病院
初期診療・救急医学 助教
武信 洋平氏



京都市立医科大学
神経内科 助教
富井 康宏氏



京都第二赤十字病院
脳神経内科
永金 義成氏



京都市立医科大学
神経内科 講師
牧野 雅弘氏

370: 1432-1442), 非心原性TIA発症後の早期介入の意義は明らかです。

大谷 EXPRESS試験やFASTER試験の結果を考慮し、早期から抗血小板薬を投与するなど、TIAを「急性脳血管症候群(ACVS)」という位置付けでとらえ、治療を行うべきだと思います。TIA患者がまず訪れる可能性が高いかかりつけ医と大学、基幹病院との間で「TIAは脳梗塞の準備状態である」という意識を共有できるよう、啓発活動を行っていく必要があります。

富井 地域の非専門医にTIAの治療をどう行うかについて丁寧に説明することが重要です。わたしは急性冠動脈疾患(ACS)における心筋梗塞(MI)、狭心症と同じ位置付けとして虚血性脳卒中における脳梗塞、TIAを説明し「狭心症と同様に、TIAを疑ったらすぐに紹介してください」と伝えています。

慢性期抗血栓療法の基本は クロピドグレルの単剤投与

中村 次に、非心原性脳梗塞の慢性期治療について討議したいと思います。急性期に多数の薬剤を併用する施設は多いと思いますが、慢性期治療では、薬剤併用による出血リスクなどを考慮し、最終的に残す薬剤を検討していくことになると思います。具体的にはどのように薬剤を選択されていますか。

棚橋 脳梗塞慢性期の治療は、MRI、頸動脈エコーなどの画像診断で血管病変を十分に評価し、微小出血がないことを確認した上で、病態、リスク因子、コスト、忍容性、抵抗性などを考慮して薬剤を選択します。脳卒中治療が

イドライン2009では、非心原性TIAに対する治療と同様、ASA、クロピドグレルの投与がグレードA、シロスタゾール、チクロピジンがグレードBの推奨と記載されています。わたしは血管内治療適応などの理由がなければ、先に述べた通り、急性期は静注の抗血小板薬または抗凝固薬とクロピドグレルの併用、慢性期はクロピドグレル単剤での管理を基本としています。

牧野 内頸動脈ステント留置などの血管内治療適応例でも、術前の1~2週間、抗血小板薬の2,3剤投与を行います。術後は内膜が形成されるまでの3カ月間、クロピドグレルを必ず継続投与します。

棚橋 抗血栓薬の併用投与を行う場合も短期的併用に限定し、クロピドグレルの単剤投与に絞っていくべきでしょう。1日1回服用のクロピドグレルは薬剤コンプライアンスの点でも優れており、新規患者における抗血小板薬の継続率を約1年間検討した結果でも高い継続率を示しています[棚橋紀夫：新薬と臨牀 2011; 60(4): 707-714]。

猪原 われわれの施設では、脳梗塞の臨床病態に応じた急性期から慢性期までのクリニカルパスを策定し、治療の標準化と予後の改善を図っています。もともと他科で抗血小板薬や抗凝固薬を投与されている例も多く、循環器科、脳外科、血管外科などと共同で高リスク群の抽出や周術期管理に関する「脳梗塞の予防・対応指針」を作成する委員会を設置し、チーム医療で脳梗塞発症予防に取り組んでいます。

牧野 抗血栓薬の投与中止時期や既に抗血栓薬を投与されている例における投与薬の選択については、他科と相談し、蓄積したデータにのっとった治療指針をつくっていく必要があると感じています。

大谷 経口抗血小板薬の選択は、ATISの概念を念頭に置いて行うことが大切です。CADやPADの合併がある場合は全身の動脈硬化の状態を見極めた上で薬剤を選択し、2剤以上の経口抗血小板薬の投与も考慮します。さらに血圧管理をしっかり行うことで、脳出血などを予防できます。

中村 本日は急性期から慢性期までの非心原性脳梗塞治療について、幅広い議論を展開していただき、ありがとうございました。

(提供：牧野雅弘氏)

表2 脳卒中急性期治療の4本柱

- 正確な病型・病態診断に基づいた、特殊療法
rt-PA, 手術, 抗血栓療法, 脳保護療法, ほか
- 急性期からの再発予防治療
- 全身管理と合併症対策
バイタルの安定, 水分出納, 血糖, 電解質, 栄養,
感染症, 下肢静脈血栓, 褥創, 痙攣, せん妄, ほか
- 急性期リハビリテーションの開始と回復期リハビリテーションとの連携作業