

2012年12月20日(木) 伏見医師会ランチョンセミナー

「脳卒中診療と血液凝固、 ～その患者様は抗血小板薬ですか、抗凝固薬ですか～」

蘇生会総合病院 脳血管内治療センター長 大橋 経昭

脳卒中診療と血液凝固の関わりは、抗凝固薬のワーファリン、抗血小板薬のアスピリンが臨床に登場するセレンディップな逸話が印象的です。1933年に化学者カール・ポール・リンクのもとに死んだ牛の固まらない血液が運び込まれ、その原因が牛の食べる乾燥したスイートクローバーであることが明らかにされます。発酵するとクマリン



がジクマロールになり血液凝固に重要なビタミン K の阻害作用によることが明らかにされます。その後、殺鼠剤として開発されたワーファリンが、その後思いもかけない事から臨床応用されることになり 1954 年からクマジンという名前で抗凝固薬として使われるようになり今日に至ります。アスピリン（アセチルサリチル酸）は、古くは柳の樹皮に鎮痛作用があると紀元前 400 年のヒポクラテスの時代から知られ、1897 年に合成されて解熱鎮痛薬として今日まで使われています。しかし 1940 年に耳鼻咽喉科医ローレンス・クレーベンはアスピリン含有のガム（アスペルガム）を多く摂取する人ほど、心臓発作や脳卒中が少ないことを報告します。1971 年にイギリスの薬理学者ジョン・ベインは、アスピリンがプロスタグランジン類を作る酵素を阻害することを報告し、この発見は 1982 年にノーベル医学生理学賞に輝きます。

この 2 つの抗血栓薬は、脳卒中診療に欠かす事のできない大切な薬剤であることはいうまでもありませんが、その役割は決定的に異なることがその後の多数の臨床研究によって明らかにされました。

脳梗塞は、古くから大きく 3 つに分類されます。脳を養う動脈の動脈硬化性狭窄性病変が原因となるアテローム血栓性脳梗塞、主に心房細動が原因となる

心臓由来の血栓が脳梗塞の原因となる心原性脳塞栓症、脳の細動脈が種々の原因で閉塞して生ずるラクナ梗塞。アテローム血栓性脳梗塞の 2 次予防はアスピリンを代表とする抗血小板薬、心原性脳塞栓症の 2 次予防は抗凝固薬が著効を示すことがたくさんの大規模臨床研究で明らかにされてきました。ラクナ梗塞はその原因にばらつきがあるために、その背景にある疾患の治療がより重要になってきます。

多数の大規模臨床研究が示した上記治療手段は、止血血栓の機序が明らかになるにつれて、その理由も明瞭になります。傷ついた組織から分泌される組織因子のみならず種々の原因で生じうる高いずり応力の急激な変化（ずり応力の勾配）が血小板を著しく活性化させ、von willebrand 因子の存在下で、早い流れの中においても捉えられ病変部位で接着、凝集します。活性化血小板の膜表面上ではいわゆる内因系、外因系いずれの凝固カスケードも亢進し血小板膜周辺に生じたフィブリンにより強固な血栓に成長します。流れの速い動脈の病変では血小板血栓が主体となり、一方で血流の停滞する部位（流れの遅い部位）にできる血栓は血小板の活性は生じにくく、凝固因子の活性が亢進して生ずるフィブリン血栓が主体となります。したがって病的血栓が生じる部位が動脈か静脈かによって生じる血栓の性格が異なり、予防に用いる抗血栓薬も抗凝固薬と抗血小板薬を意識して使い分けることが重要となります。

ステントという医療材料は、脳卒中診療において、内頸動脈狭窄症に対する CAS (Carotid Artery Stenting) や未破裂脳動脈瘤で入り口の広い脳動脈瘤のコイル塞栓術においてステントが併用され、その占める割合は増加しています。ステントはこれまで心臓の冠動脈狭窄症に対して用いられ、ステント内血栓症、ステント内膜増殖を克服するべく数多の臨床研究とともにその有効性が示されてきましたが、その中でステントを用いた場合に抗血栓療法は DAPT (Dual antiplatelet therapy) と呼ばれる 2 剤の抗血小板薬併用療法が重要であるという結論に至ります。この結論に至るまでには抗凝固薬と抗血小板薬を比較する臨床研究も行われましたが、抗凝固薬は良い結果を残す事はありませんでした。上段で紹介した血栓形成のメカニズムによれば、流れの速い動脈に置かれたステントという異物に対する血栓予防は、抗血小板薬が重要であることはよく理解できます。

一方で、世界のどの国よりも高齢化が進む日本において、心原性脳塞栓症の原因疾患の 75%ともいわれる心房細動の割合が急速に高まり、その中には診断

に苦慮する発作性心房細動も多く含まれることも明らかになってきました。心原性脳塞栓症の占める割合は脳梗塞全体の 1/3 を占めるまでになり、80 歳以上の高齢者では脳梗塞原因の第 1 位となっています。2007 年には、発作性心房細動は永続性あるいは持続性の心房細動と同等の脳梗塞を引き起こすことが明らかにされます。そして心房細動が原因の心原性脳塞栓症の予防に用いられるべき抗血栓薬は、抗血小板剤 2 剤を併用する DAPT もワーファリンを凌駕する良い結果を残すことはできませんでした。流れが遅い心房に生じる血栓を予防するには抗凝固薬が必要であることを思い出せばこの結果は容易に想像することができるかもしれません。診断に苦慮する発作性心房細動については、2012 年の最新の報告によると、平均年齢 69 歳の母集団の研究対象 496 名の脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作で入院し新しく診断された心房細動は 13.8%に達し、その中で発作性心房細動の占める割合は 60.0%にも及ぶものでした。原因をすぐに同定できない脳梗塞、一過性脳虚血発作は、2 次予防に抗血小板薬と抗凝固薬のいずれを用いるべきか慎重でなければならなくなってきました。

また、抗血小板剤を単剤から 2 剤、さらに抗凝固薬を追加服用することが必要となる例も稀ではなくなり、抗血栓薬の服用が増加するにつれて出血のリスクが顕著に上昇することも最近明らかにされてきました。重篤な合併症として上部消化管出血、脳出血が知られています。収縮期血圧が 130 未満、拡張期血圧が 75 未満と低い例での出血合併症が少ないことも報告され、血圧管理の重要性は強調しても強調しすぎることはないといえます。

これまで様々な理由のために用いられにくかった抗凝固薬ワーファリンの代わりに抗血小板薬が代用されることもあったと考えられますが、ワーファリンの欠点を大幅に改善した新凝固薬が登場したことで、これから積極的に使われるようになりその恩恵を享受できる患者様が増加することが期待されます。そして、それと同時に血液凝固に関わる薬を多剤服用される患者様を、血圧管理を含め多角的にしっかりと監視していくことも求められることになったといえます。