

## 第2次パラダイムシフトを迎えた脳梗塞治療

平野 照之<sup>1)\*</sup>

要旨：2015年に血栓回収療法のエビデンスが確立し、塞栓性近位脳血管閉塞例であっても迅速な再開通によって、確実な転帰改善が得られるようになった。2011年から直接阻害型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant; DOAC) が登場したことも相まって、急性期の抗血栓療法にも選択肢が増えている。本稿では、ここ数年で様変わりした脳梗塞急性期治療の進歩を解説する。

(臨床神経 2017;57:203-207)

Key words：脳梗塞，急性期治療，血栓回収療法，直接阻害型経口抗凝固薬，抗血小板薬二剤併用

### はじめに

パラダイムシフトとは、ある時代・集団を支配する考え方が非連続的・劇的に変化すること、社会の規範や価値観が変わること、を指す。脳梗塞治療におけるパラダイムシフトと云えば、まず1995年の組織プラスミノゲンアクチベータ (tissue Plasminogen Activator; t-PA) による血栓溶解療法が該当する。科学的根拠を持った治療法の登場により、脳梗塞はたとえ軽症でも速やかな診断と治療開始が求められる緊急症、すなわちブレインアタックであるという考え方が普及した。日本でのt-PA認可にはその後10年を要したが、2005年以降の脳卒中を取り巻く環境の変化 (脳卒中ケアユニット加算、超急性期脳卒中加算、ストロークバイパス、など) を振り返ると、そのインパクトの大きさに改めて気づかされる。

そして2015年、脳梗塞治療は再び大きな変革期を迎えた。言うまでもなく血栓回収デバイスを用いた脳血管内治療のエビデンスが確立したためである。抗凝固療法に目を向けると、50年続いたワルファリン独占時代が終焉を迎え、直接阻害型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants; DOAC) を加えた5剤を使い分ける時代になった。脳卒中治療ガイドラインも改訂され、今まさに第2次パラダイムシフトの渦中にある。本稿では、ここ数年で様変わりした脳梗塞治療の考え方を整理し、今後の展望にも触れてみたい。

### 抗凝固療法

ワルファリンは、ビタミンK依存性の凝固第II, VII, IX, X因子の産生を抑制し抗凝固活性を発揮する。一方、DOACは一つの凝固因子に対して直接作用し、その働きを失活させ

る。2011年から1年ごとに登場したダビガトラン (抗トロンビン薬)、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン (以上、抗Xa薬) は、頭蓋内出血を含めた重篤な出血合併症をワルファリンに比べて減らすことが期待される<sup>1)</sup>。したがって脳卒中治療ガイドライン2015でも、非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation; NVAF) をもつ脳梗塞および一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack; TIA) の二次予防には、まずDOACを考慮するよう推奨している。しかし、その推奨グレードはBである。DOACの大規模臨床試験の脳梗塞既往例でのサブ解析では、ワルファリンと比べて有意に勝ったDOACは1剤もなかったためであろう。

DOAC間の使い分けはガイドラインに言及はなく、担当医師の裁量に任されている。ダビガトラン (1回150 mg, 1日2回) は、脳梗塞予防効果で、ワルファリンより有意に優れる唯一のDOACである。リバーロキサバン (1回15 mg, 1日1回) は1日1回の服用で良いこと、剤型が小さく、嚥下障害例に散剤が選択できること、冠動脈疾患に良いプロファイルを持つことが有利な点である。アピキサバン (1回5 mg, 1日2回) は、腎機能低下例への許容範囲が広く、高齢者、低体重例にも使いやすいという特徴がある。エドキサバン (1回60 mg, 1日1回) は唯一の国産DOACであり、効果と安全性のバランスに優れた薬剤である。精度よく管理されたワルファリン (Time in Therapeutic Range 68%) と効果は非劣性、安全性は有意に優れている。DOACにもそれぞれ特徴があり、患者背景をよく見極めて選択する。一度、脳梗塞を経験した症例は、その後の再発率も高いことが知られており、HAS-BLEDに示される出血リスク (高血圧、腎機能、肝機能、消化管出血、アルコール多飲など) を管理することで安全性を確保し、有効性の証明された投与量 (安易に減量しない) で、

\*Corresponding author: 杏林大学医学部脳卒中医学 [〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2]

<sup>1)</sup> 杏林大学医学部脳卒中医学

(Received February 6, 2017; Accepted February 28, 2017; Published online in J-STAGE on April 27, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001010

Table 1 DOAC Selection for Japanese Patients.

Patient characteristics	Factor to consider	Recommend drug and dose
High risk of bleeding e.g. HAS-BLED $\geq 3$	Consider agent/dose with the lowest incidence of bleeding	Apixaban Dabigatran 110 mg bid Edoxaban
High risk of ischemic stroke, low bleeding risk	Consider agent/dose with the best reduction of ischemic stroke	Dabigatran 150 mg bid Rivaroxaban
Previous stroke (secondary prevention)	Consider best investing agent or greatest reduction of 2 <sup>nd</sup> stroke	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban
CAD, previous MI or high-risk for ACS/MI	Consider agent with a positive effect in ACS	Rivaroxaban
GI upset/disorders	Consider agent/dose with no reported GI effects	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban
Previous GI bleeding or high-risk	Consider agent with the lowest reported incidence of GI bleed	Apixaban Rivaroxaban
Renal impairment	Consider agent least dependent on renal function	Rivaroxaban 10 mg qd Apixaban 2.5 mg bid
Patient preference	Consider once daily formulation	Rivaroxaban Edoxaban

Adopted from Reference 2, proposed by Okumura K et al. Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; bid, twice a day; CAD, coronary artery disease; GI, gastrointestinal; HAS-BLED, hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly (age  $\geq 65$  years), drug/alcohol concomitantly; MI, myocardial infarction; qd, once a day

しっかり治療を継続することが大切である。実践的な使い分けの参考として、最近、提案された指針を提示する (Table 1)<sup>2)</sup>。

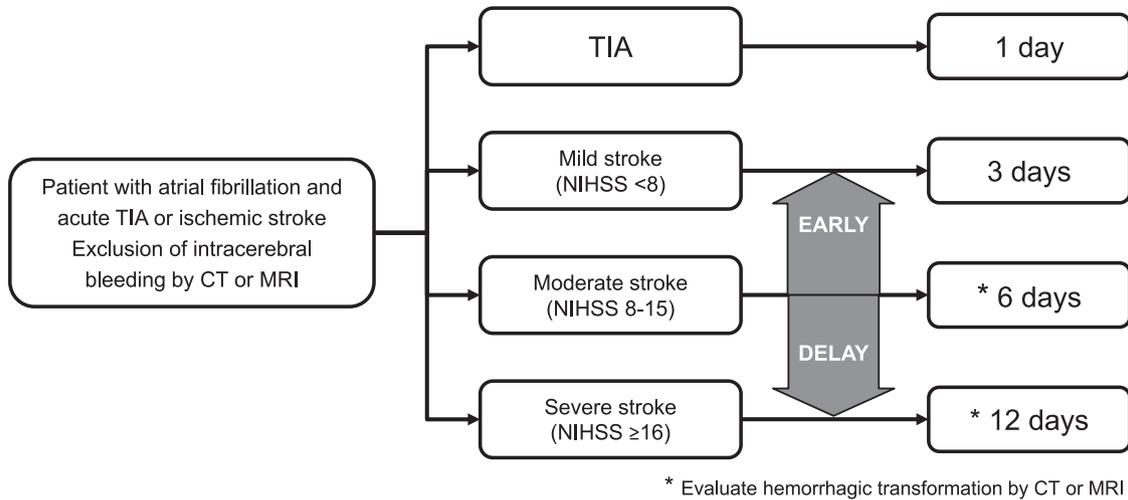
脳梗塞発症後の抗凝固薬の開始時期は、再発と出血合併症のリスクバランスを考えながら経験則によって決められる。ワルファリンは効果発現に時間がかかり、導入時に凝固亢進状態を生じることから、ヘパリン持続静注 (1日 10,000~15,000 単位) を併用することが一般的であった。DOAC であれば、開始当日から効果が期待され、在院日数の短縮、積極的なリハビリ介入、廃用症候群の防止に寄与すると期待される。しかし、急性期からの DOAC 投与に関するデータは欠如している。欧州ではエキスパートオピニオンとして“1-3-6-12 ルール”が提言されているが、エビデンスに基づくものではない (Fig. 1)<sup>3)</sup>。Stroke Acute Management Urgent Risk factor Assessment and Improvement (SAMURAI) NVAf 研究によると日本の実態は TIA に中央値 2 日、軽症、中等症、重症の脳梗塞にはそれぞれ 3 日、4 日、5 日で抗凝固療法を始めている<sup>4)</sup>。今後、DOAC の至適投与開始時期については、早急に指針を策定すべきであろう。なお、イタリアで実施された 1,029 例の前向きコホート研究 Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation (RAF)<sup>5)</sup> によると、ヘパリンブリッジを行わず、単に経口抗凝固薬 (ワルファリンまたは DOAC) を、発症後 4~14 日で開始する方法が、再発と出血合併症の危険性が最も低くできたという。

## 抗血小板療法

2009 年から 2015 年にかけての脳卒中治療ガイドラインの変更点は、非心原性脳梗塞について、①再発予防薬としてシロスタゾールがグレード B からグレード A に変更になったこと、②急性期のアスピリンとクロピドグレルの 2 剤併用療法 (dual antiplatelet therapy; DAPT) がグレード B 推奨として追加されたこと、一方で、③1 年以上の DAPT 継続は、出血合併症を増すのみで脳梗塞抑制効果は実証されていないため行わないよう (グレード D) 記載された。

シロスタゾールは、日本人を対象に実施されたアスピリンとの比較試験である Cilostazol Stroke Secondary Prevention Study (CSPS) II によって、有意な脳卒中 (脳梗塞および脳出血) 再発抑制効果を示した<sup>6)</sup>。これが推奨グレードの変更根拠となり、クロピドグレル 75 mg/日、アスピリン 75~150 mg/日より前にシロスタゾール 200 mg/日が記載されるようになった。

DAPT については急性期と慢性期で扱いが異なる。Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) 試験<sup>7)</sup> は、発症 24 時間以内の軽症脳梗塞または TIA に対する期間を限定した (3 週間) DAPT が出血を増すことなく再発をアスピリン単独より有意に抑制することを示した。一方、Management of Athrothrombosis with Clopidogrel in High risk patients (MATCH)<sup>8)</sup> ははじめとする慢性期 DAPT 試験はすべて、効果は単剤と変わらず出血を増やしてい



**EARLY: Factors favoring early initiation**

- Low NIHSS (<8):
  - Small/no brain infarction on imaging
- High recurrence risk, e.g. cardiac thrombus on echo
- No need for percutaneous endoscopic gastrostomy
- No need for carotid surgery
- No hemorrhagic transformation
- Clinically stable
- Young patient
- Blood pressure is controlled

**DELAY: Factors favoring delayed initiation**

- High NIHSS (≥8):
  - Large/moderate brain infarction on imaging
- Needs gastrostomy or major surgical intervention
- Needs carotid surgery
- Hemorrhagic transformation
- Neurologically unstable
- Elderly patient
- Uncontrolled hypertension

Fig. 1 Suggested timing of initiation of anticoagulation therapy.

Consensus obtained by the expert opinion from the European Society of Cardiology. Modified from Reference 3.

る。厳格な血圧管理下に DAPT の効果を検証した Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes trial (SPS3) でも同様である<sup>9)</sup>。長期にわたる慢性期管理と再発リスクの高い急性期とは、区別して考えるべきであろう。DAPT 期間について脳卒中治療ガイドライン 2015 に 1 年以内と記載されているものの、できるだけ短期間（なるべく 3 ヶ月以内）に留めることが望まれる。

なお、急性期治療薬として期待されていた ticagrelor は、アスピリンとの比較試験 Acute Stroke Or Transient Ischaemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes (SOCRATES) で、有意な効果を示せなかった<sup>10)</sup>。

**急性期血行再建**

日本での t-PA 静注療法は 2005 年に認可され、2012 年に治療開始可能時間は 3 時間から 4.5 時間に延長された。脳梗塞の標準治療として普及・啓発活動が進められてきた。しかし、近位血管閉塞 (large vessel occlusion; LVO)、すなわち内頸動脈や中大脳動脈水平部 (M1) 閉塞例への効果は限定的である。そのような中で発表された HERMES (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke trials) collaboration の成果は、rt-PA の限界を補って余りあるものであった (Fig. 2)<sup>11)</sup>。現在、rt-PA 静注療法はもはや単独の治療

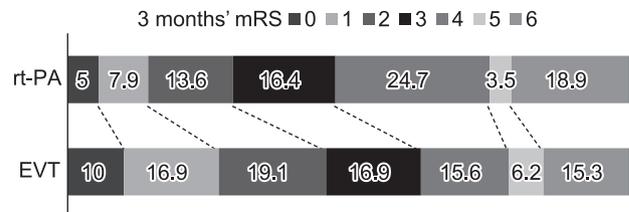


Fig. 2 Additional effect of endovascular therapy on top of rt-PA thrombolysis.

Shift analysis of modified Rankin Scale (mRS) score obtained at 3 months after the onset. Endovascular therapy (EVT) achieved significant better outcome compared to rt-PA thrombolysis alone (adjusted Odds 2.49, 95% confidence interval 1.76–3.53,  $P < 0.0001$ ). Obtained from Reference 11 which performed 5 recent endovascular trials: MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-PRIME and REVASCAT.

法ではなく、常に血栓回収療法との組み合わせで考える時代となっている<sup>12)</sup>。

米国心臓協会 / 米国脳卒中協会は、① 発症前 modified Rankin Scale (mRS) が 0 ないし 1、② 発症 4.5 時間以内で適応があれば rt-PA を投与、③ 内頸動脈あるいは M1 閉塞例、④ 年齢 18 歳以上、⑤ National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコア 6 以上、⑥ 早期虚血性変化が Alberta Stroke Program

Early CT score (ASPECTS) で 6 以上, ⑦ 発症から血管内治療開始まで 6 時間以内, の条件を満たす症例について, 血栓回収療法をクラス 1, レベル A で推奨している<sup>13)</sup>. 各医療圏で基幹施設としての役割を担う包括的脳卒中センター (comprehensive stroke center; CSC) には, 血管内治療を迅速に実施できる態勢整備が求められている. 遠隔診療システム (telestroke) を用いた rt-PA 投与支援 (drip & ship), さらに LVO 例の CSC への二次搬送 (drip, ship & retrieve) など, 地域の医療資源を有効活用したシステム構築が喫緊の課題である.

rt-PA 静注療法に関する新たな知見も加わった. 日本の rt-PA 投与量は Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) で採用された欧米の 2/3 (0.6 mg/kg) を用いている. しかし 0.6 mg/kg が最適なのか, 人種によって至適量が異なるかは不明であった. 2016 年に発表された Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED)<sup>14)</sup> によると 0.6 mg/kg 投与群は 3 ヶ月後 mRS のシフト解析で 0.9 mg/kg に劣らず, この結果は人種を問わず一貫していた.

また, rt-PA の適応症例を増やす研究も進んでいる. 治療開始可能時間を 6 時間以内に設定した Third International Stroke Trial (IST-3) は, 有効性は示唆されるものの, 4.5 時間以内の治療成績に比べると安全性に懸念が残る結果であった<sup>15)</sup>. さらなる時間延長には画像診断 (ペナンプライメージング) を駆使した, より厳密な患者選択が必要となろう. また, 発症時刻不明例から治療の対象となる症例を探す努力も求められる. これらは time based strategy から tissue based strategy への方針転換とも言える. MRI 灌流画像と拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging; DWI) の異常信号のミスマッチ領域を用いる研究<sup>16)</sup> や, DWI と fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像の異常所見とのミスマッチを用いる研究<sup>17)18)</sup> が進行中である.

## おわりに

第 2 次パラダイムシフトと題して, この数年の脳梗塞治療の進歩について紹介した. 血栓回収療法による治療のインパクトは極めて大きく, 心原性脳塞栓による LVO 症例が, 翌日には独歩可能となる時代である. さらに, DOAC を二次予防に用いれば, 内頸動脈の急性閉塞例であっても発症 1 週間後に社会復帰していることも夢ではない. 1980 年代を知る筆者からすれば隔世の感である.

しかし, 急性期治療の成否は, 治療所要時間の短縮が鍵であることに変わりはない (Fig. 3)<sup>19)20)</sup>. これまで以上に市民啓発, 救急搬送システムの整備, 診療連携の深化が求められていることを最後に明記しておきたい.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体  
講演料: 大塚製薬, サノフィ, 田辺三菱製薬, 日本ベーリンガー, ファイザー, プリストルマイヤーズ, 日本メドトロニック, バイエル, 第一三共

旅費, 贈答品: マイクロン

## 文 献

- 1) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
- 2) Okumura K, Hori M, Tanahashi N, et al. Special considerations for therapeutic choice of non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants for Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2016 Oct 7 doi: 10.1002/cic.22596.
- 3) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collabora-

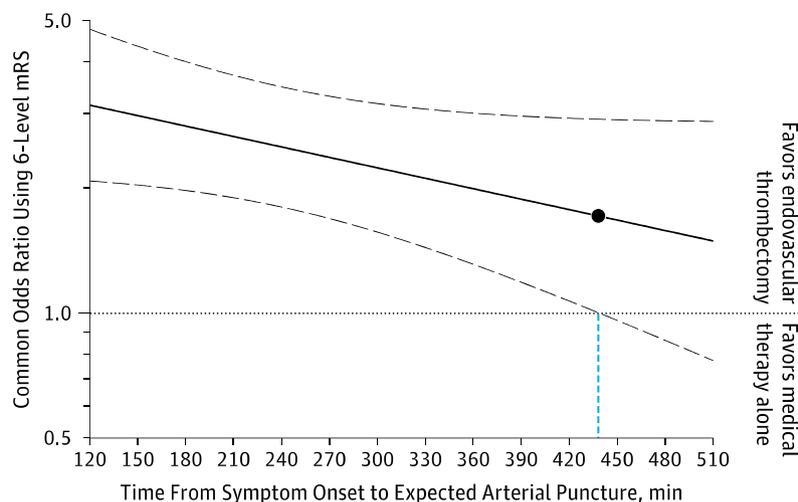


Fig. 3 Time to groin puncture and improvement of stroke outcome.

Relationship between time from symptom onset to arterial puncture and the effect of shift on 3 months modified Rankin Scale (mRS). The earlier initiation of endovascular therapy leads to bigger effect on the positive mRS shift. Obtained from Reference 20.

- tion with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
- 4) Toyoda K, Arihiro S, Todo K, et al. Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: The SAMURAI-NVAF study. *Int J Stroke* 2015;10:836-842.
  - 5) Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the raf study. *Stroke* 2015;46:2175-2182.
  - 6) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9:959-968.
  - 7) Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19.
  - 8) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
  - 9) Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-825.
  - 10) Johnston C, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43.
  - 11) Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-1731.
  - 12) 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会, rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針改定部会. rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針第二版 2012 年 10 月 (2016 年 9 月一部改訂). *脳卒中* 2017;39:43-86.
  - 13) Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020-3035.
  - 14) Anderson C, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2313-2323.
  - 15) Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-2363.
  - 16) Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012;7:74-80.
  - 17) Thomalla G, Fiebich JB, Østergaard L, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke* 2014;9:829-836.
  - 18) Koga M, Toyoda K, Kimura K, et al. Thrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) Trial. *Int J Stroke* 2014;9:1117-1124.
  - 19) Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: A pooled analysis of 9 trials. *Stroke* 2016;47:2373-2379.
  - 20) Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-1288.

## Abstract

### The second paradigm shift occurred on acute stroke therapy

Teruyuki Hirano, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Departement of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Kyorin University

Outcome of acute stroke patients with embolic large vessel occlusion can be improved dramatically, if the effective and rapid reperfusion of the occluded vessel achieved. Since 2015, when the evidence of acute endovascular therapy established its efficacy, such scenario became no longer uncommon. Along with introduction of direct oral anticoagulant (DOAC), many options of antithrombotic therapy for acute ischemic stroke also became available. This review summarize the recent advances on acute ischemic stroke therapy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:203-207)

**Key words:** acute ischemic stroke, acute therapy, thrombectomy, direct oral anticoagulant (DOAC), dual antiplatelet therapy (DAPT)