

# 脳梗塞患者におけるシロスタゾールとアスピリンのランダム化比較試験 (CSPS II) の成績

内山真一郎

(臨床神経 2010;50:832-834)

Key words : シロスタゾール, アスピリン, 脳卒中, 再発予防, ランダム化比較試験

## はじめに

非心原性脳梗塞の再発予防には抗血小板療法の適応があり、抗血小板薬の中ではアスピリンが医療経済効果の面からもっとも広くもちいられている。しかしながら、Antithrombotic Trialists' Collaboration<sup>1)</sup>による最新のメタ解析によれば、脳卒中既往患者のアスピリンによる脳卒中再発のリスク低減効果は19%にすぎず、出血性脳卒中の発症リスクは67%増加することが報告されており、脳梗塞再発予防におけるアスピリンのリスク・ベネフィットプロファイルは好ましいとはいえない。

これに対して、シロスタゾールは出血リスクを増大させることなく、脳梗塞の再発予防効果があるという成績が日本でおこなわれたプラセボとの比較試験<sup>2)</sup>や中国でおこなわれたアスピリンとの比較試験<sup>3)</sup>で報告されている。アテローム血栓症患者におけるシロスタゾールのプラセボ対照無作為化比較試験をメタ解析したわれわれの成績でも、シロスタゾールは出血合併症を増加させることなく脳血管イベントを減少させる効果があることが証明されている<sup>4)</sup>。

このような背景を踏まえて、日本人の非心原性脳梗塞患者においてシロスタゾールとアスピリンの有効性と安全性を比較する大規模臨床試験 (Cilostazol Stroke Prevention Study II : CSPS II) がおこなわれた。

## 1. CSPS II の主解析結果

対象は、CT または MRI で脳梗塞が確認された非心原性虚血性脳卒中 2,672 例であり、これらの症例をシロスタゾール (200mg/日) 投与群かアスピリン (81mg/日) 投与群に無作為割り付けし、1~5 年間 (平均 29 カ月間) 観察した。一次評価項目は全脳卒中 (虚血性脳卒中および出血性脳卒中) であり、二次評価項目は脳卒中、一過性脳虚血発作、狭心症、心筋梗塞、心不全、入院を要する出血、死亡であった。

一次エンドポイントである全脳卒中の年間発症率はシロスタゾール投与群 (2.76%) でアスピリン投与群 (3.71%) より

有意に少なかった (相対リスク減少率 25.7%,  $P=0.0357$ ) (Fig. 1)<sup>5)</sup>。ただし、脳梗塞のみの発症率は両群間で有意差はなかった (シロスタゾール投与群 2.43%, アスピリン投与群 2.75%, ハザード比 0.880, 95% 信頼区間 0.545~1.200),  $P=0.4189$ )。また、二次評価項目の複合エンドポイントの発症率もシロスタゾール投与群 (4.66%) でアスピリン投与群 (5.81%) より有意に少なかった (相対リスク減少率 20.1%,  $P=0.0437$ )<sup>5)</sup>。

一方、安全性評価項目である出血性脳卒中と入院を要する出血はシロスタゾール投与群 (0.77%) でアスピリン投与群 (1.77%) よりはるかに少なかった (相対リスク減少率 54.2%,  $P=0.0004$ ) (Fig. 2)<sup>5)</sup>。副作用は、頭痛 (23.4%), 下痢 (12.3%), 動悸 (11.7%), 頻脈 (6.7%) がシロスタゾール投与群で有意に多く、高血圧と便秘はアスピリン投与群で有意に多かった。

以上の結果より、日本人の非心原性虚血性脳卒中患者において、シロスタゾールはアスピリンより出血性脳卒中をふくめた全脳卒中の予防効果が大きく、重大な出血合併症のリスクがアスピリンよりはるかに少ないと考えられた。ただし、シロスタゾール投与群で頭痛や動悸・頻脈の頻度がかかなり高かったことは、この薬剤の認容性に影響をおよぼすであろう。

## 2. CSPS II のサブ解析結果

CSPS II の主解析後に出血性脳卒中の病型別解析や個々の出血合併症に関する解析をおこなった<sup>6)</sup>。出血性脳卒中の年間発症率は、アテローム血栓性脳梗塞患者ではシロスタゾール投与群 (0.31%) とアスピリン投与群 (0.59%) の間に有意差はなかった ( $p=0.344$ )。一方、ラクナ梗塞患者ではシロスタゾール投与群 (0.36%) でアスピリン投与群 (1.20%) よりはるかに少なかった ( $p=0.003$ )。すなわち、シロスタゾール投与群ではアテローム血栓性脳梗塞患者とラクナ梗塞患者で出血性脳卒中のリスクはほとんど差がないのに対して、アスピリン投与群ではアテローム血栓性脳梗塞患者よりラクナ梗塞患者で出血性脳卒中のリスクは倍以上高くなるという結果であった。これらの結果より、脳出血のリスクが高いラクナ梗塞患者では、安全性の面からアスピリンよりシロスタゾールが推奨できるといえる。

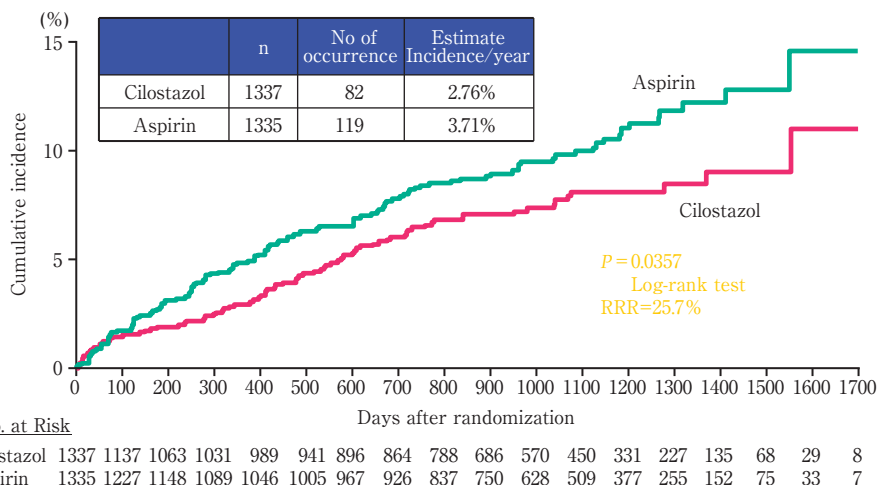


Fig. 1 CSPS IIにおけるシロスタゾール投与群とアスピリン投与群の脳卒中累積発症率 (文献5より引用・改変).

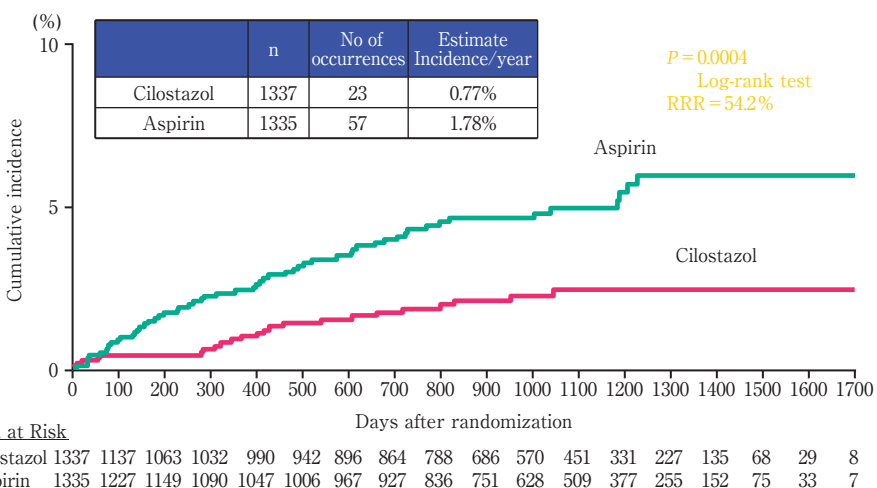


Fig. 2 CSPS IIにおけるシロスタゾール投与群とアスピリン投与群の出血性脳卒中と入院を要する頭蓋外出血の累積発症率 (文献5より引用・改変).

重大な出血のサブ解析では、脳出血(シロスタゾール投与群 0.27%, アスピリン投与群 0.84%, ハザード比 0.363, 95% 信頼区間 0.187~0.704,  $P=0.0027$ )と入院を要する出血(シロスタゾール投与群 0.47%, アスピリン投与群 0.90%, ハザード比 0.534, 95% 信頼区間 0.293~0.971), とくに消化管出血(シロスタゾール投与群 0.27%, アスピリン投与群 0.65%, ハザード比 0.437, 95% 信頼区間 0.211~0.904,  $P=0.0257$ )がシロスタゾール投与群でアスピリン投与群より有意に少なかった。頭蓋外大出血でもっとも多いのは消化管出血であり、アスピリンは消化管出血を生じやすいことが知られている。シロスタゾールはアスピリンよりはるかに消化管出血が少ないことも、この薬剤の利点であるように思われる。

まとめ

CSPS IIにより、シロスタゾールはアスピリンとくらべて

脳梗塞再発予防効果に有意差はないものの、脳出血のリスクがはるかに少なく、消化管出血のリスクもはるかに少ないことが判明した。とくにラクナ梗塞患者では、脳出血のリスクがシロスタゾールでアスピリンよりはるかに少なかった。日本人は近年脳出血が減少したといっても脳卒中に占める割合は欧米人よりまだ10%前後高く、脳出血を併発しやすいラクナ梗塞の比率も欧米人より高いことから、CSPS IIで示されたシロスタゾールのリスク・ベネフィットプロファイルは日本人の非心原性脳梗塞、とくにラクナ梗塞患者の再発予防には大きな利点であり、ピロリ菌陽性率が高い日本人では消化管出血のリスクが少ないことも利点であると考えられる<sup>7)</sup>。ただし、シロスタゾールは頭痛や動悸の頻度が高いので、これらの副作用は忍容性の面では欠点であると思われる<sup>7)</sup>。

一方、医療経済面でのアスピリンの優位性は変わらないので、個々の症例では経済状況、脳梗塞の病型、消化器合併症、出血リスクを勘案して両薬剤を使い分ける必要があろう。ア

スピリン・クロピドグレル併用療法は出血リスクが高くなる<sup>8)9)</sup>ので、脳梗塞の長期再発予防には推奨されていないが、シロスタゾールは頭蓋内外の出血リスクが少ないことから、高リスク患者に対する抗血小板薬の二剤併用療法には適した薬剤であると考えられる<sup>10)</sup>。

#### 文 献

- 1) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
- 2) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol Stroke Prevention Study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9:147-157.
- 3) Huang Y, Cheng Y, Wu J, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after stroke: a randomized, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008;7:494-499.
- 4) Uchiyama S, Demaerschalk BM, Goto S, et al. Stroke prevention by cilostazol in patients with atherothrombosis: meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:482-290.
- 5) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al: Cilostazol in secondary stroke prevention: an aspirin-controlled double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* Published online September 11, 2010.
- 6) Uchiyama S: Main results and sub-group analysis of Cilostazol Stroke prevention Study II (CSPS II). Large clinical Trials (RCTs) A, European Stroke Conference 2010, May 26, 2010, Barcelona.
- 7) Patrono C, Luis A, Garcia Rodriguez LA, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-2383.
- 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) Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
- 10) Uchiyama S, Yamazaki M, Nakamura T, et al. New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(Suppl 1):7-16.

#### Abstract

### Results of the Cilostazol Stroke Prevention Study II (CSPS II), a randomized controlled trial for the comparison of cilostazol and aspirin in stroke patients

Shinichiro Uchiyama, M.D.

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University

We compared the efficacy and safety of cilostazol and aspirin in 2,672 Japanese patients with non-cardioembolic ischemic stroke. The patients were randomized to be allocated either on cilostazol (200 mg/day) group or aspirin (81 mg/day) group, and were followed up for one to five years (average 29 months). The primary endpoint was any stroke, and safety endpoint was hemorrhagic stroke or hemorrhage requiring hospitalization. Annual incidence of stroke was significantly lower in the cilostazol group (2.76%) than in the aspirin group (3.71%) (relative risk reduction [RRR] 25.7%,  $p = 0.0357$ ) and annual incidence of hemorrhagic stroke or hemorrhage requiring hospitalization was 0.77% in the cilostazol group and 1.77% in the aspirin group (RRR 54.2%,  $p = 0.0004$ ).

The sub-analyses between subtypes of ischemic stroke showed that annual incidence of hemorrhagic stroke was much lower in the cilostazol group (0.36%) than in the aspirin group (1.20%) among patients with lacunar stroke ( $p = 0.003$ ). The results suggest that cilostazol has a favorable risk-benefit profile alternative to aspirin for secondary stroke prevention in patients with non-cardioembolic ischemic stroke, particularly in patients with lacunar stroke, who are at high risk of hemorrhagic stroke.

(*Clin Neurol* 2010;50:832-834)

**Key words:** Cilostazol, Aspirin, Stroke, Secondary prevention, Randomized controlled trial