

## 虚血性脳血管障害発症前の抗血栓薬内服状況の検討

伊藤 康幸<sup>1)</sup> 光藤 尚<sup>1)</sup> 山本 文夫<sup>1)</sup>  
橋本洋一郎<sup>1)\*</sup> 平野 照之<sup>2)</sup> 内野 誠<sup>2)</sup>

要旨：当科に2008年10月から2009年9月までの1年間に入院した虚血性脳血管障害患者連続例を対象に、脳卒中データバンクをもちいて、発症前の抗血栓薬内服状況を後ろ向きに検討した。脳梗塞初発時点で17.6%（心原性26.0%，非心原性14.5%）の患者がすでに何らかの抗血栓薬を内服していた一方で、2回目再発時40.3%（同43.8%，39.2%），3回目再発時40.0%（同83.3%，11.1%）の患者が抗血栓薬を内服していなかった。虚血性脳血管障害の既往があっても、心原性、非心原性ともに再発直前に抗血栓薬を内服していない患者が多く存在しており、抗血栓薬内服継続の必要性についての啓発が重要である。

（臨床神経 2011;51:35-37）

Key words：虚血性脳血管障害，再発予防，抗血栓薬，内服継続，啓発

### はじめに

虚血性脳血管障害 (ischemic stroke : IS) をひとたび発症すると発症後1年で10.0%，10年で49.7%が再発<sup>1)</sup>し、発症後の抗血栓薬内服下再発率も低下しない<sup>2)</sup>。そのため、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) または脳梗塞を一度でも発症したばあい、危険因子対策とともに抗血栓薬 (抗血小板薬または抗凝固薬) の内服を継続すべきである。IS発症後の抗血栓薬継続率の検討は海外の報告<sup>3)~6)</sup>はあるがわが国からはなく、発症回数別の検討はこれまでない。今回われわれは、IS発症回数による、発症前抗血栓薬内服状況について検討した。

### 対象と方法

2008年10月から2009年9月までの1年間に熊本市市民病院神経内科 (以下、当科) へ入院したIS患者連続266例を対象とし、脳卒中データバンクの記録をもちい、塞栓源心疾患、臨床病型、IS発症回数、発症 (初発または再発) 直前の抗血栓薬内服の有無を後ろ向きに検討した。塞栓源心疾患検索では12誘導心電図、経胸壁心エコー、ホルター心電図を全例に、経食道心エコーを40例に施行した。臨床病型は脳卒中データバンクの記録より、まずTIA (「血管疾患でおこる一過性黒内障や一過性の局所脳神経脱落症候が24時間以内に完全に消失するもの」という従来の定義<sup>7)</sup>を適用)、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、その他の脳梗塞に分類

し、その他の脳梗塞をその他の原因による脳梗塞 (その他) と原因不明の脳梗塞 (原因不明) に分類した後、塞栓源心疾患があれば心原性、なければ非心原性に分類した。既往回数は脳卒中データバンクの記録より抽出し、「2回以上」は入院カルテより回数を確認し、当科以外の治療歴も1回と数えた。発症前抗血栓薬内服状況については、抗血栓薬を複数併用しているばあいはそれぞれを1例と数えた。

### 結 果

患者総数は266例 (男性154例、女性112例)、平均年齢は73.6±11.5歳 (中央値74.5歳)。塞栓源心疾患は102例 (38.3%) にみられ、内訳は心房細動が64例 (24.1%)、卵円孔開存26例 (9.8%)、奇異性脳塞栓症1例をふくむ) などであった。臨床病型はTIA 42例 (15.8%)、ラクナ梗塞47例 (17.7%)、アテローム血栓性脳梗塞69例 (25.9%)、心原性脳塞栓症62例 (23.3%)、その他23例 (8.7%)、原因不明23例 (8.7%) で、TIAの内訳は心原性10例、非心原性32例、その他の内訳は卵円孔開存単独13例 (4.9%)、動脈解離6例 (2.3%) など、最終的に心原性72例、非心原性194例であった。IS回数は初発182例 (68.4%)、2回目再発66例 (24.8%)、3回目再発14例 (5.3%)、4回目再発3例 (1.1%) 以外に、10回目再発 (脳梗塞3回、TIA6回の既往) が1例あった。既往回数別の発症前抗血栓薬の内服率は初発群で82.5% (心原性74.0%、非心原性85.5%) であったが、2回目再発群でも40.3% (同43.8%、39.2%)、3回目再発群でも40.0% (同83.3%、11.1%) に上った (Table 1)。

\*Corresponding author: 熊本市市民病院神経内科 [〒862-8505 熊本県熊本市湖東1丁目1-60]

<sup>1)</sup>熊本市市民病院神経内科

<sup>2)</sup>熊本大学大学院神経内科学分野

(受付日：2010年3月30日)

**Table 1** Frequency of antithrombotic therapy on admission by the frequency of past stroke and the presence of cardioembolic infarction.

	First stroke (N = 182)		Second stroke (N = 66)		Third stroke (N = 14)		Fourth stroke (N = 3)		Tenth stroke (N = 1)	
All patients (N = 266)	188		67		15		5		1	
No antithrombotic therapy	155	82.5%	27	40.3%	6	40.0%	0	0.0%	0	0.0%
Antithrombotic therapy	33	17.6%	40	59.7%	9	60.0%	5	100.0%	1	100.0%
Aspirin	18	9.6%	30	44.8%	5	33.3%	1	20.0%	0	0.0%
Ticlopidine	1	0.5%	2	3.0%	2	13.3%	0	0.0%	0	0.0%
Clopidogrel	3	1.6%	0	0.0%	1	6.7%	1	20.0%	0	0.0%
Cilostazol	1	0.5%	1	1.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Warfarin	9	4.8%	7	10.5%	1	6.7%	3	60.0%	1	100.0%
Heparin	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Cardioembolic stroke (N = 72)	50		16		6		3			
No antithrombotic therapy	37	74.0%	7	43.8%	5	83.3%	0	0.0%	-	
Antithrombotic therapy	13	26.0%	9	56.3%	0	16.7%	3	100.0%	-	
Aspirin	5	10.0%	4	25.0%	0	0.0%	0	0.0%	-	
Ticlopidine	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-	
Clopidogrel	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	33.3%	-	
Cilostazol	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-	
Warfarin	8	16.0%	5	31.3%	1	16.7%	2	66.7%	-	
Heparin	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-	
Non-cardioembolic stroke (N = 194)	138		51		9		2		1	
No antithrombotic therapy	118	85.5%	20	39.2%	1	11.1%	0	0.0%	0	0.0%
Antithrombotic therapy	20	14.5%	31	60.8%	8	88.9%	2	100.0%	1	100.0%
Aspirin	13	9.4%	26	51.0%	5	55.6%	1	50.0%	0	0.0%
Ticlopidine	1	0.7%	2	3.9%	2	22.2%	0	0.0%	0	0.0%
Clopidogrel	3	2.2%	0	0.0%	1	11.1%	0	0.0%	0	0.0%
Cilostazol	1	0.7%	1	2.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Warfarin	1	0.7%	2	3.9%	0	0.0%	1	50.0%	1	100.0%
Heparin	1	0.7%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

## 考 察

ISを一度でも発症したばあいに抗血栓薬内服を継続すべき理由として第一に、脳梗塞既往例ではそれ以降の脳梗塞発症リスクが10倍になる<sup>1)</sup>、第二に、抗血小板薬<sup>28)</sup>、ワルファリン<sup>9)</sup>の脳梗塞再発予防効果が確立している、第三に、抗血小板薬内服下発症が非内服下発症より転帰良好である<sup>10)</sup>、第四に、アスピリン中止による脳梗塞再発率が中止後1週以降に増加する、などが挙げられる。しかし、本研究では2回目再発群の40.3%、3回目再発群の40.0%が再発時に抗血栓薬を内服しておらず、抗血栓薬非内服患者が多く存在していた。

抗血栓薬の経時的中断率についての報告は、わが国では渉猟しえたかぎり報告はない。海外の報告では、ドイツ脳卒中データバンクの後ろ向き検討<sup>3)</sup>において、アスピリンで3カ月後7.4%、1年後16%、クロピドグレル18.4%、38.4%、抗凝固薬14.8%、22.6%、アメリカ一般市民を対象とした全国調査(Medical Expenditure Panel Survey : MEPS)をもちいた7年間の後ろ向き検討<sup>5)</sup>においてアスピリン30%、抗血小板薬全体26%、抗血栓薬全体19%、スウェーデン脳卒中レジストリの前向き検討<sup>6)</sup>において、アスピリンで1年後23.0%、2年後38.5%、クロピドグレル46.9%、60.6%、ワルファリン

34.9%、55.0%であるが、いずれも発症回数別の検討ではない。再発時点で抗血栓薬を内服しているかどうかが一番の問題であり、前向き観察研究においてもIS発症回数別に非内服理由を検討し、はじめから非内服か、何らかの理由で中断したかを検討すべきと考える。

本検討の限界として、第一に、症例数が266例と少なく一地方一病院における単年の検討であり、本検討の結果がそのままわが国全体の結果を反映しない点、第二に、本検討が脳卒中データバンクや入院カルテの記録による後ろ向き検討で、再発時抗血栓薬非内服の理由を検討できなかった点、第三に、内服コンプライアンスが悪く抗血栓薬を内服していない患者が再発をくりかえしているというバイアスの可能性を検討していない点が挙げられる。抗血栓薬非内服理由については、大規模臨床試験の検討<sup>4)</sup>で4.2~7.8%が患者の自己中断、3.0~20.9%が薬剤の副作用、全体で11.8~52.0%が抗血栓薬を中止しているという報告もあり、今後、IS発症患者全例を対象に多施設共同前向き研究をおこない、抗血栓薬非内服患者の発症回数、過去の治療内容、中断理由など検討し、IS患者に抗血栓薬を内服継続してもらうための努力、啓発を続けていくべきである。

## 文 献

- 1) Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, et al. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:368-372.
- 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) Hamann GF, Weimar G, Glahn J, et al. Adherence to secondary stroke prevention strategies—results from the German Stroke Data Bank. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:282-288.
- 4) Gencheva E, Sloan M, Leurgans S, et al. Attrition and non-compliance in secondary stroke prevention trials. *Neuroepidemiology* 2004;23:61-66.
- 5) Cheng EM, Cohen SN, Lee ML, et al. Use of antithrombotic agents among U.S. stroke survivors, 2000-2006. *Am J Prev Med* 2010;38:47-53.
- 6) Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, et al. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010;41:397-401.
- 7) Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJM, et al. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. From the Ad Hoc Committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks of the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1994;25:1320-1335.
- 8) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 9) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
- 10) Kalra L, Perez I, Smithard DG, et al. Does prior use of aspirin affect outcome in ischemic stroke? *Am J Med* 2000; 108:205-209.

## Abstract

## Non-taking oral antithrombotic agents in patients with ischemic stroke

Yasuyuki Ito, M.D.<sup>1)</sup>, Takashi Mitsufuji, M.D.<sup>1)</sup>, Fumio Yamamoto, M.D.<sup>1)</sup>,  
Yoichiro Hashimoto, M.D.<sup>1)</sup>, Teruyuki Hirano, M.D.<sup>2)</sup> and Makoto Uchino, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kumamoto City Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

**Background:** In clinical practice, secondary prevention in patients with ischemic stroke (IS) needs to be continued permanently; however, antithrombotic agents are sometimes stopped by clinicians or the patients themselves. The rate of non-taking oral antithrombotic agents was evaluated in IS patients. **Methods:** 266 consecutive patients (154 men and 112 women; age, 73.6 ± 11.5 years) with first-ever acute IS were studied. Patients with transient ischemic attack (TIA) were also included. Emboligenic heart diseases, frequency of past stroke, oral antithrombotic agent use just before IS, and secondary prevention were evaluated. **Results:** The number of past strokes was 0 in 182 cases (68.4%), 1 in 66 cases (24.8%), 2 in 14 cases (5.3%), 3 in 3 cases (1.1%), and 9 in 1 case (0.4%; 3 times with stroke, and 6 times with TIA). There were 42 cases (15.8%) with TIA, 47 (17.7%) with lacunar infarction, 69 (25.9%) with atherothrombotic infarction, 62 (23.3%) with cardioembolic infarction, 23 (8.7%) with other types of infarction, and 23 (8.7%) with stroke of unknown etiology. Although 15-26% of patients with their first IS had taken antithrombotic agents just before IS, about 40% of the patients with a previous IS history were not taking antithrombotic agents just before their recurrent IS. **Conclusion:** About 40% of the patients with recurrent IS were not taking antithrombotic agents at the time of their recurrent IS; had they been taking antithrombotic agents at the time, the recurrent IS might have been prevented. Clinicians must recognize the importance of antithrombotic agents in patients with IS, and patients must continue to take antithrombotic agents permanently.

(*Clin Neurol* 2011;51:35-37)

**Key words:** ischemic stroke, secondary prevention, antithrombotic agents, continuing medication, outreach