

心原性脳梗塞

東京女子医科大学 循環器内科
志賀 剛

はじめに

心筋梗塞を含めた虚血性心疾患や脳梗塞など多くの動脈硬化性疾患において、その発症機序に血栓形成が大きな役割を果たしていることは知られているところである。現在、抗血栓療法として血栓溶解薬、抗血小板薬、抗凝固薬が開発され臨床の各分野で使用されている。これらは緊急治療を目的としてであったり、再発（二次）予防あるいは一次予防を目的としてであったりと、各々の薬が持つ薬理作用の特長、臨床効果、そして臨床成績に基づき、位置づけと使い分けがなされてきている。ここでは循環器疾患の中で古くて新しい問題である心原性脳梗塞と抗凝固療法の役割について述べてみる。

血栓塞栓症と心原性脳梗塞

血栓塞栓症とは心腔内あるいは血管内に形成された血栓が血管内を移動し、種々の臓器や組織内の血管に詰まることで血流を途絶（閉塞）させ、その臓器や組織に傷害を与えてしまう疾患である。血液は通常、流動性を維持しており決して凝固することはない。しかし、ある病的状態では血栓を形成し血流を途絶させ、重大な臓器障害を惹起してしまう。

血栓塞栓症は大きく動脈系と静脈系に分けられる。静脈系の血栓塞栓

は下肢静脈、骨盤、腹腔内静脈で形成された血栓が、解剖学的に静脈 - 右心房 - 右心室 - 肺動脈と移動し、肺動脈塞栓（肺梗塞）として発症することが多い。一方、動脈系の塞栓は心腔内、動脈壁、動脈瘤内で形成された血栓が移動するため、解剖学的に全身の臓器や組織の塞栓症を来すことになる。血栓形成には古く（19世紀、Virchow）からいわれるように血管壁の異常、血流の異常、血液成分の異常が関与している。心筋梗塞や脳梗塞の原因の多くは動脈硬化の高度な動脈壁の粥状プラークが破綻し、そこに血栓が形成されるもの（アテローム血栓）である。これは、動脈壁のプラーク破綻による血小板活性化亢進が主であり、血小板と少量のフィブリンが血栓形成を担っている。一方、心腔内血栓は種々の原因による壁運動の低下や拡張した心腔内での血流うっ滞が主因となる。ここでは、凝固系タンパクなどによる血液凝固能亢進状態が主であり、多量のフィブリンと赤血球が血栓形成を担っている。よって前者には抗血小板

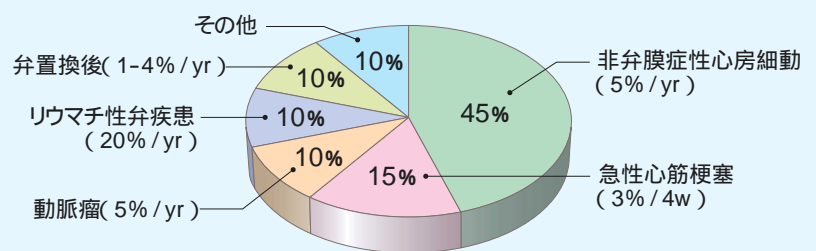
療法が、後者には抗凝固療法が主に用いられる。

心原性塞栓とは心腔内に形成された血栓が動脈血流に乗り、心臓から大動脈をへて全身の動脈へ移動していくことで発症する疾患を総称して呼んでいる。塞栓部位は、頭部への動脈、大動脈分岐部・四肢動脈、腹部内臓への動脈などがあり、頻度が最も多いのは頭部であり、脳塞栓（心原性脳梗塞）ということになる。心原性脳塞栓は中大脳動脈、後大脳動脈、脳底動脈遠位部など脳内主幹動脈の閉塞が多く、意識障害を伴いやすい、麻痺のみならず同名半盲や共同偏視などの大脳半球症候群を呈しやすい、失語・失行・失認などの大脳皮質症候群を呈しやすいといった特徴がある。つまり、広範囲に脳傷害を引き起こし、生命予後や残存する後遺症により生活の質を悪化させる重篤な脳障害をきたすのである。

心原性血栓の原因心疾患として心房細動、弁膜症、弁置換術後、心筋梗塞などが挙げられる（図1）。

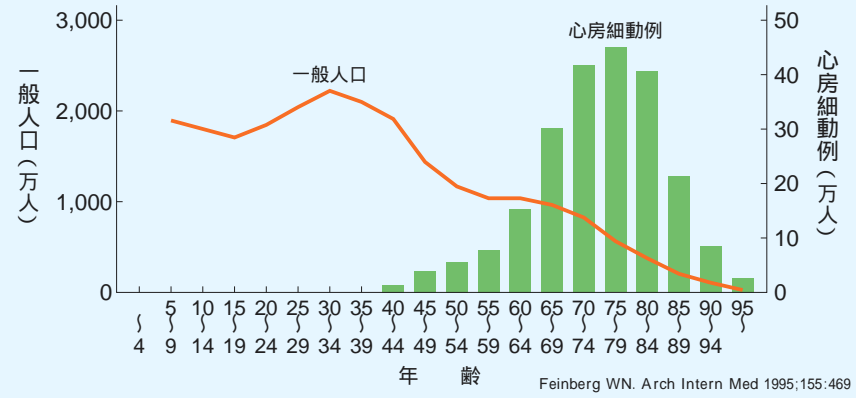
心房細動では左心房の壁運動低下

図1 脳塞栓の原因となりうる主な心疾患（危険率）



(痙攣様の動き)や拡張、僧房弁狭窄症では左心房の拡張および心房細動の高率な合併、心筋梗塞や心筋症では左心室の局所あるいは全般の壁運動低下あるいは拡張から血流のうっ滞を招く。罹患患者数からは圧倒的に心房細動が多い。米国の統計ではあるが、心房細動は65歳を超えると発症率が急激に増加してくる(図2)、心房細動例ではとくにリウマチ性弁膜症を伴う例は脳塞栓症のリスクが高い。非弁膜症性心房細動でも器質的心疾患合併例、心機能低下例、高血圧、糖尿病合併例、高齢者例はリスクがある。さらに慢性心房細動と発作性心房細動とで塞栓症発症頻度には差がないといわれている。

図2 米国における一般人口と心房細動例の年齢別推移



抗血栓療法とその薬理作用

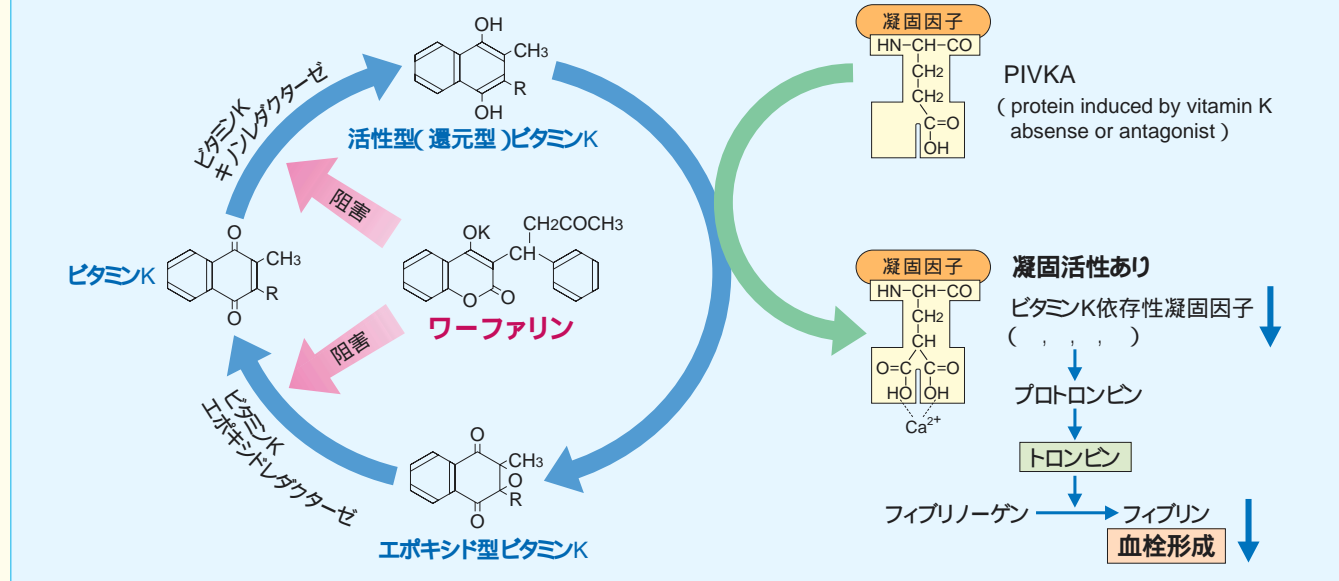
血漿中の生理的凝固阻止因子であるアンチトロンピンはプロテアーゼ

阻害体でトロンピンと複合体を形成し、抗凝固作用を呈する。ヘパリン自体は抗凝固活性を有さないがこの複合体形成速度を増加し、トロンピンの効果を不活化させる。ワーファリン®は分子構造が還元型ビタミンKに類似したクマリン誘導体である。肝臓でビタミンK依存性凝固因子(プロトロンピン、、、、)が生成される最終段階は、前駆体であるPIVKA (protein induced by

vitamin K absence or antagonist)のグルタミン酸残基が還元型ビタミンKを補酵素としてカルボキシル化され活性型凝固因子になる。一方、還元型ビタミンKはビタミンKエポキシドとなる。これが再び還元型ビタミンKになる還元反応をワーファリンが抑制することで、結果的に有効な活性型凝固因子が生成されず抗凝固作用を発現する(図3)。

抗血小板薬はアラキドン酸代謝、

図3 肝臓でのビタミンK依存性凝固因子生成とワーファリンの抗凝固機序



心原性脳梗塞

cAMP代謝、受容体に作用するものがあり、主に血小板凝集の抑制に作用する。アスピリンはシクロオキシゲナーゼをアセチル化し、強力な血小板凝集活性を有する血小板トロンボキサンA₂の産生を抑制する。チクロピジンやプロスタグランジンE₁、プロスタグランジンI₂(プロスタサイクリン)はアデニル酸シクラーゼを活性化してcAMPを増加、シロスタゾールはホスホジエステラーゼを阻害することでcAMPを増加させる。サルボグラレートはセロトニン(5-HT₂)受容体を選択的に阻害する(図4)。

ワーファリン治療

ワーファリンは抗凝固療法のなかで代表的な薬物である。ワーファリ

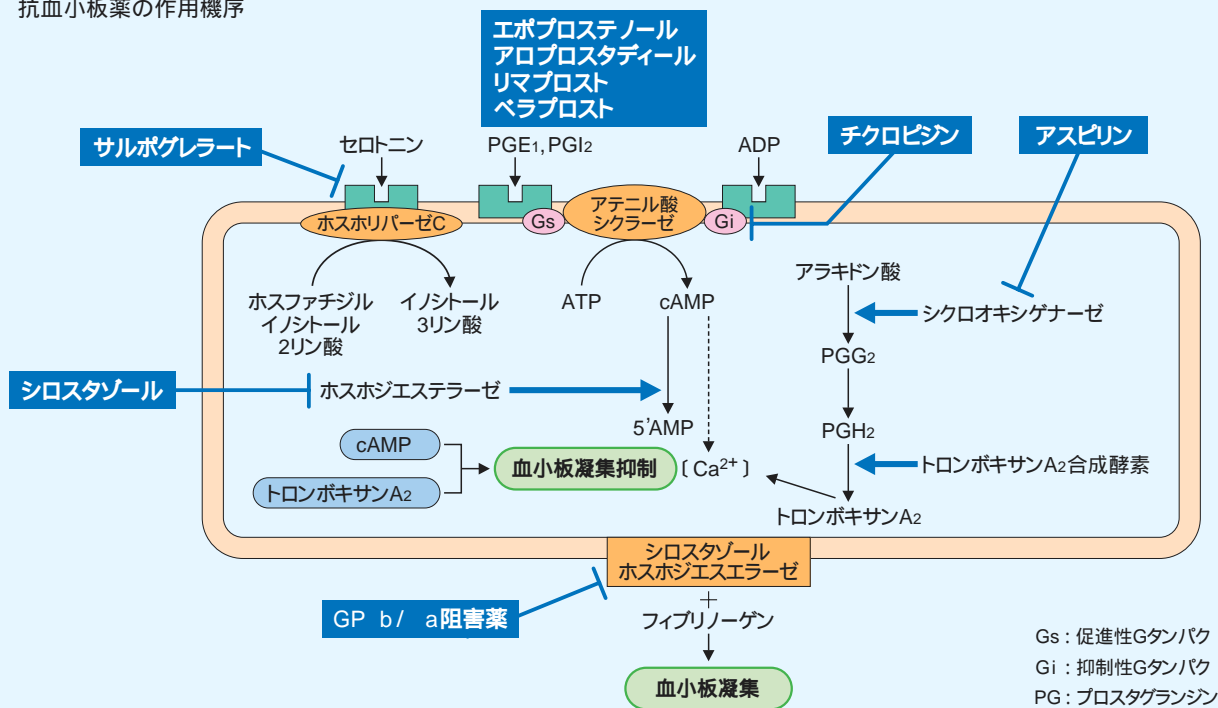
ンは生体利用率がほぼ100%と吸収はよく、ほとんどが肝で代謝される。また、蛋白結合率が99%と非常に高い特徴がある。ワーファリンはS体とR体という光学異性体を有し、S-ワーファリンはR-ワーファリンより5倍の抗凝固活性を有する。S-ワーファリンはチトクロムP450(CYP)2C9で主に代謝され、R-ワーファリンは主にCYP1A2, 2C19, 3A4で代謝される。代謝活性には個人差が大きいので、プロトロンビン時間(PT-INR)やトロンボテストを指標に各人にあった投与量を設定する。

心臓弁(機械弁)置換術後には血栓弁と血栓塞栓症予防のため全例抗凝固療法が行われ、一般にワーファリンが用いられている。欧米では、僧房弁置換術後でPT-INR 2.0~

3.0、大動脈弁置換術後(二葉弁)はPT-INR 2.0~3.0を目標とし、ディスク弁やボール弁あるいは心房細動合併や血栓塞栓症の既往がある高リスク例ではPT-INRを2.5~3.0と強化するといわれている。しかし、日本の報告ではPT-INR 1.6~2.8であっても血栓イベントの発症が年0.8~1.4%/年という報告²⁾やPT-INR 1.5~2.5で血栓イベントの発生率が0.8%/年という報告³⁾があり、欧米より低い値で有効性が高く、大出血の合併症も0.14%~0.5%/年と低い^{2,3)}。むしろ、PT-INR 2.5~3.5では出血の合併が高くなるともいわれている。日本人では1.8~2.5程度を目標としてよいかもしれない。

心房細動については欧米で行われた抗血栓治療の臨床的有用性を

図4 抗血小板薬の作用機序



検討した5試験のメタ解析⁴⁾によると、ワーファリン投与群の脳梗塞発症率は1.3%/年とコントロール群(4.4%/年)に比し低率であった(リスク低下率68%)。一方、アスピリン投与群はコントロール群に比し低率であったものの、リスク低下率は36%と、ワーファリンの臨床的有用性が高いという結果であった。

なお、65歳以下で危険因子(加齢、高血圧、糖尿病、一過性脳虚血発作または脳卒中の既往)のない患者では、ワーファリン投与群とプラセボ群の間で脳梗塞発症率に有意差を認めなかった。日本では抗凝固薬の無作為化試験のデータはないが、前向き観察研究ではワーファリン投与群の脳梗塞発症率が無投薬群や抗血小板薬群より低いことが報告されている⁵⁾。

さらに興味深いことに二次予防を目的に低PT-INR(1.5~2.1)群と高PT-INR(2.2~3.5)群で脳梗塞発症率に有意差はなく、むしろPT-INR

2.6以上で出血性合併症が増加したという結果であった⁶⁾。欧米ではPT-INRの目標を2.0~3.0とされているが日本人では1.5~2.5程度でもよいかもしれない。現在の非弁膜症性心房細動例に対する抗血栓治療選択のひとつの考え方を示す(図5)。

ワーファリンは過剰投与による出血の注意と併用薬との相互作用に注意する。とくにビタミンKを豊富に含む食物(納豆、クロレラなど)摂取による抗凝固作用軽減、非ステロイド性抗炎症薬や一部の抗不整脈薬(アミオダロンなど)との併用による凝固作用亢進があるため、PT-INRと投与量の管理が必要である。出血傾向が認められたときは減量・中止を行う。時間的に余裕がないときは拮抗薬(ビタミンK)を用いる。なお、抗凝固療法を中止することは血栓イベントを増し、とくに心臓人工弁(機械弁)置換術後では中止そのものが致死的になりうるため、抜歯には漸減や中止を行わない。どうしても生検、出産や

手術などで出血のリスクが高い処置を行う際は、ワーファリンは3~5日前から中止し、ヘパリンによる管理に変更して対処する。

おわりに

心原性脳梗塞は古くて新しい問題である。その予防としてワーファリンを中心とした抗凝固療法の役割が大きい。一方で、出血や副作用のリスクも有しており、リスク患者の選定と各人におけるリスク/ベネフィットの評価が慎重されなければいけない。

【文献】

- 1)志賀 剛、笠貫 宏. 1循環器系, 4抗血栓薬. 治療薬イラストレイテッド(山田信博編)羊土社, 2004, P43-47.
- 2)Nakano K, Koyanagi H, Hashimoto A, et al. Twelve years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis. Ann Thorac Surg. 1994;57:697-702
- 3)Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, et al. Anticoagulant therapy in Japanese patients with mechanical mitral valves. Circ J 2002; 66:668-670
- 4)Mori T, Asano M, Ohtake H, et al. Anticoagulant therapy after prosthetic valve replacement-optimal PT-INR in Japanese patients. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2002; 8:83-87
- 5)Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. Ann Int Med 1999; 131:492-501.
- 6)Tomita F, Kohya T, Sakurai M, et al: Prevalence and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation-Analysis of 20000 cases in Japan. Jpn Circ J 2000;64: 653-658
- 7)Yamaguchi T for Japanese NVAf-Embolism Secondary prevention Cooperative Study Group: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A multicenter prospective randomized trial. Stroke 2000;31:817-821

図5 非弁膜症性心房細動治療の考え方

