

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (2007.08) 27巻8号:1857～1864.

脳梗塞急性期治療におけるオザグレルナトリウムの有用性

苫米地正之、宮野 真

## 研究報告

## 脳梗塞急性期治療におけるオザグレルナトリウムの有用性

Tomabechi Masayuki Miyano Makoto  
苫米地正之<sup>1,2)</sup> 宮野 真<sup>1)</sup>

## 要 旨

オザグレルナトリウムは脳梗塞急性期治療に用いられる薬剤であるが、その治療効果をJapan Stroke Scale-Motor (JSS-M)で評価し検討した報告は少ない。われわれは、2005年3月1日から2006年5月31日までの15カ月間で181例の脳梗塞急性期患者を経験した。そのうち、入院時にオザグレルの治療適応と判断した53例を前向きに組み入れて、その治療効果をJSS-Mおよびmodified Rankin Scale (mRS)を用いて検討した。JSS-Mでは7日後および14日後で有意な改善を示し、投与早期より運動機能障害の改善効果が認められた。オザグレル投与3カ月後には介助不要レベル(mRSで0~2)に達する症例が80%以上を占め、オザグレル投与による運動機能障害の改善は機能予後の改善に寄与していると考えられた。また、重篤な副作用もなく安全性にも問題のない有用な薬剤と考えられた。

## はじめに

脳卒中は、癌・心筋梗塞に次いで日本の疾患別死亡原因の第3位に位置している。診断技術の進歩や脳卒中治療ガイドラインの普及によりその生命予後は改善されてきているが、運動機能障害などの後遺症を有する患者は年々増加している<sup>1)</sup>。脳卒中による運動機能障害は、患者自身はもとより家族の負担になるだけでなく、長期にわたる入院やリハビリが必要となるので医療費を圧迫する要因にもなっている。

脳梗塞の治療は、急性期と慢性期の治療に分けられ、また脳梗塞の病態に応じた治療戦略が必要とされる。しかし、運動機能障害を最小限に食い止めるためにも急性期の治療が最も重要であることに関しては論を待たない。オザグレルナトリウム(以下、オザグレル)は、脳血栓症急性期の運動機能障害の改善に適応を有する抗血小板薬であり、2004年に発表された『脳卒中治療

ガイドライン2004』においても急性期治療薬としてグレードBの推奨を受けている<sup>2)</sup>。当院では、運動機能障害を有するラクナ梗塞および比較的軽症のアテローム血栓性脳梗塞患者に対してオザグレルを第一選択薬として使用している。

脳梗塞患者の運動機能障害を数値化して客観的に評価するスケールとして、日本脳卒中学会より脳卒中運動機能障害重症度スケール(Japan Stroke Scale-Motor: 以下、JSS-M)が発表された<sup>3)</sup>。しかし、JSS-Mを用いたオザグレルの効果を前向きに検討した報告はまだ少ない<sup>4)</sup>。そこで今回、当科で入院治療を行った脳梗塞患者のうち、オザグレルで急性期治療を行った症例を前向きに組み入れて、JSS-Mで評価し検討した。また、慢性期の機能予後をmodified Rankin Scale(以下、mRS)<sup>5)</sup>でも評価し、さらに種々の条件で層別解析を行ったので報告する。

1) 北見赤十字病院脳神経外科 2) とまべちクリニック

## 対 象

対象は、2005年3月1日から2006年5月31日までの15カ月間に北見赤十字病院脳神経外科に入院した患者である。その間の入院患者総数は621例で、そのうち脳梗塞の診断で入院したのは181例(29.1%)であった。181例中、救急車での来院は92例(50.8%)であった。入院時の臨床所見、頭部CT、MRI、MRA検査を行い、下記の基準に従ってオザグレルによる急性期治療の適応を判断した。オザグレルによる急性期治療を行ったのは61例で、検討に不適と判断されたのは8例であり、今回の検討の対象になったのは53例(脳梗塞患者181例中29.3%)であった。

オザグレル治療の適応は、①発症7日以内のラクナ梗塞あるいは梗塞の範囲が広くない脳血栓症、②脳梗塞による運動機能障害を認めること、③意識障害が軽度(Japan Coma Scale(JCS)で0～3)であること、④出血症状または出血性素因のないこととした。また、除外基準は、①脳塞栓症の患者、②発症前からADLが不良であった患者、③脳梗塞以外の合併症が原因で評価が困難になった患者、④検討の同意が得られなかった患者とした。

## 方 法

オザグレルは、1回量80 mgを100 mLの生理食塩水にて溶解し、2時間かけて朝夕2回の点滴静注を行った。投与期間は原則として14日間とした。低分子デキストラン(500 mL/dayで3～5日間)、あるいはグリセオール(400～600 mL/dayで3～7日間)の併用を行ったが、抗凝固薬であるアルガトロバンや脳保護薬であるエダラボンの併用は行わなかった。リハビリは可能な限り早期から行った。患者の運動機能障害は、JSS-Mを用いて、投与開始前、7日後、14日後で評価した。機能予後はmRSを用いて、投与開始前、28日後、3カ月後で評価した。mRSでgrade 0～2を介助不要レベルとした。また、本研究は北見赤十字病院の倫理委員会の承認を得て、患者本人あるいは患者の家族の同意を得て行った。数値はすべて平均値±標準偏差で表した。統計学的検討はWilcoxon testを用い、 $p < 0.05$ 以下を統計学的に有意な差とした。

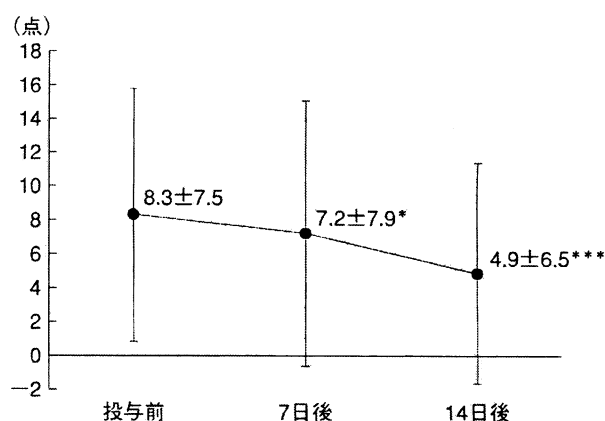


図1 JSS-M scoreによる運動機能障害の経過(全症例) 来院時は8.3±7.5点であったが、オザグレル投与7日後は7.2±7.9、14日後は4.9±6.5点と有意に改善した。平均±標準偏差、\*： $p < 0.05$ ，\*\*\*： $p < 0.001$ ，Wilcoxon test。

## 結 果

### 1. 患者背景

検討対象症例は53例(平均年齢69.5±12.7歳)で、内訳は男性31例(平均年齢67.7±13.8歳)、女性22例(平均年齢72.0±10.8歳)であった。既往症としては高血圧症が43.4%(23/53例)で最も多く、次いで糖尿病26.4%(14/53例)、高脂血症または高コレステロール血症が5.7%(3/53例)であった。脳梗塞の臨床病型は、ラクナ梗塞が90.6%(48/53例)、アテローム性脳血栓症が9.4%(5/53例)であった。梗塞部位は基底核領域が34.0%(18/53例)、脳幹部が34.0%(18/53例)、中大脳動脈皮質枝領域が28.3%(15/53例)、小脳が3.8%(2/53例)であった。

### 2. JSS-MおよびmRSの推移

来院時のJSS-Mは8.3±7.5点であったが、オザグレル投与7日後は7.2±7.9点( $p < 0.05$ )、14日後は4.9±6.5点( $p < 0.001$ )と有意に改善した(図1)。介助不要レベルの割合は、来院時は32.1%(17/53例)であったが、オザグレル投与28日後は69.4%(34/49例)、3カ月後は83.3%(25/30例)であった。28日後、3カ月後のmRSについて投与前と比較した結果、いずれの時点でも有意な改善が認められた( $p < 0.001$ )(図2)。

### 3. 層別解析

#### 1) 年齢別

年齢を60歳未満、60～70歳未満、70～80歳未満、80歳以上の4群に分けて解析を行った。来院時のJSS-Mは60歳未満群で6.2±5.7点、60～70歳未満群で4.3±2.2点、70～80歳未満群で7.8±7.9点、80歳以上群で13.4±8.3点であった。オザグレル投与後の推移は、60歳未満

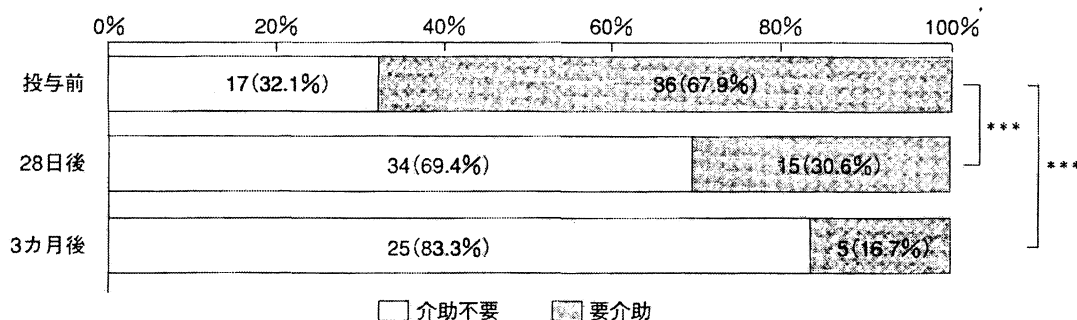


図2 modified Rankin Scaleによる28日後、3カ月後の機能予後の評価(全症例)  
mRS 0～2を「介助不要」、3～5を「要介助」とした。介助不要の割合は28日後で増加していた。  
\*\*\*:  $p < 0.001$ , Wilcoxon test.

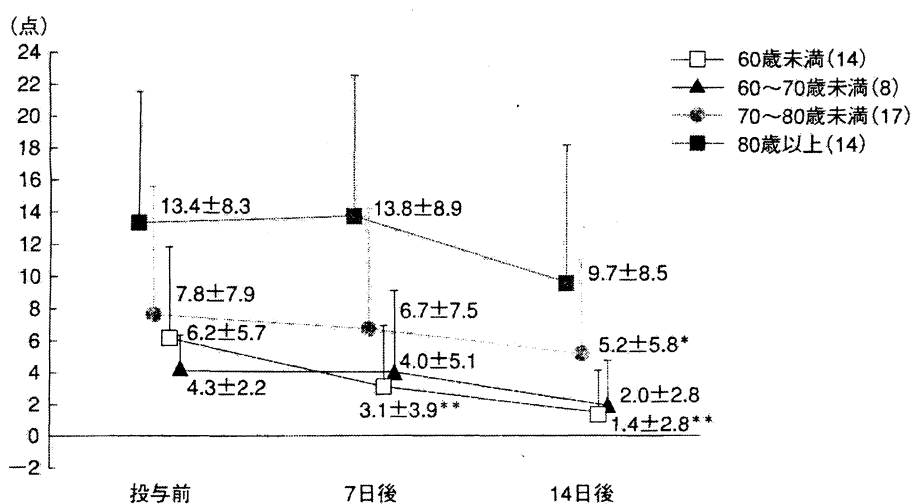


図3 JSS-M scoreによる運動機能障害の経過(年齢別)  
80歳未満の群では経過とともに改善したが、より若年者ではその傾向が強かった。  
平均±標準偏差, \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , Wilcoxon test.

群で7日後3.1±3.9点( $p < 0.01$ ), 14日後1.4±2.8点( $p < 0.01$ ), 60～70歳未満群で7日後4.0±5.1点, 14日後2.0±2.8点, 70～80歳未満群で7日後6.7±7.5点, 14日後5.2±5.8点( $p < 0.05$ ), 80歳以上群では7日後13.8±8.9点, 14日後9.7±8.5点であった。80歳以上の群ではJSS-Mに有意な改善効果は認められなかった(図3)。介助不要レベルの割合は、60歳未満群では投与前35.7%(5/14例)であったのに対し、28日後91.7%(11/12例) ( $p < 0.001$ ), 3カ月後100%(8/8例) ( $p < 0.05$ ), 60～70歳未満群でも投与前62.5%(5/8例)なのに対し、28日後100%(7/7例) ( $p < 0.05$ ), 3カ月後100%(5/5例), 70～80歳未満群でも投与前29.4%(5/17例)なのに対して、28日後68.8%(11/16例) ( $p < 0.01$ ), 3カ月後81.8%(9/11例) ( $p < 0.001$ )と有意に改善した。しかし、80歳以上群では投与前14.3%(2/14例)であったが、28日後35.7%(5/14例), 3カ月後50%(3/6例)であり、有意な改善は認められなかった(図4)。

## 2) 来院状況別

来院状況を、救急車来院、介助来院、自力来院の3群に分けて解析した。来院時のJSS-Mは救急車来院群が13.8±7.8点と最も高く、介助来院群で8.8±7.7点、自力来院群で4.5±4.5点であった。入院後のJSS-Mの推移は、救急車来院群で7日後10.2±10.1点, 14日後7.0±8.3点( $p < 0.001$ ), 介助来院群では7日後7.0±7.2点, 14日後4.8±6.8点( $p < 0.01$ )へと有意に改善した。自力来院群では7日後5.6±6.7点, 14日後3.6±4.6点であった(図5)。介助不要レベルの割合は、救急車来院群では投与前23.1%(3/13例)であったのに対し、28日後40.0%(4/10例) ( $p < 0.01$ ), 3カ月後83.3%(5/6例) ( $p < 0.05$ ), 介助来院群では投与前10.5%(2/19例)であったのに対し、28日後73.7%(14/19例) ( $p < 0.001$ ), 3カ月後75.0%(9/12例) ( $p < 0.01$ ), 自力来院群では投与前57.1%(12/21例)であったが、28日後80.0%(16/20例) ( $p < 0.05$ ), 3カ月後91.7%(11/12例) ( $p < 0.05$ )と有

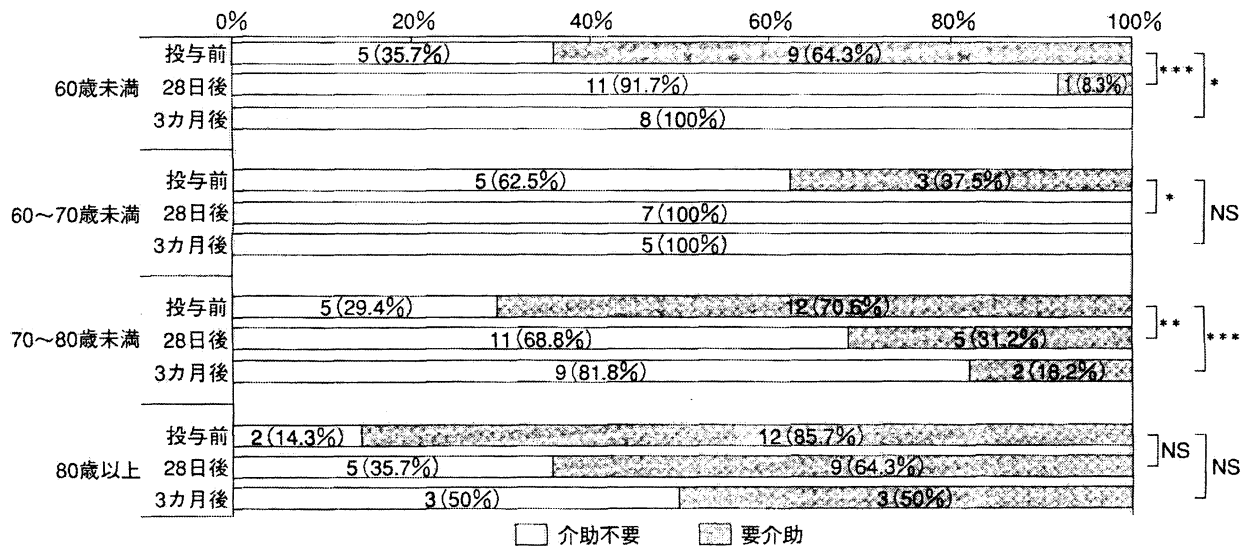


図4 modified Rankin Scale による28日後, 3カ月後の機能予後の評価(年齢別)  
80歳未満の群では, 28日後で有意な改善が得られている。  
\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, NS: not significant, Wilcoxon test.

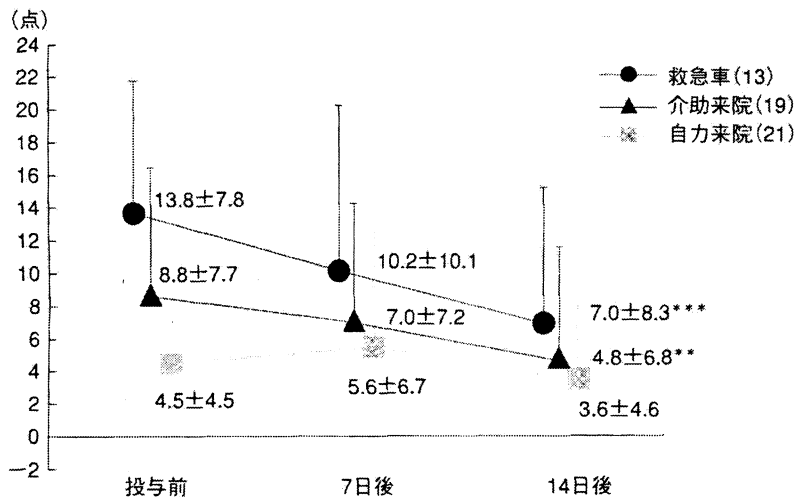


図5 JSS-M score による運動機能障害の経過(来院状況別)  
麻痺が重篤であった救急車来院群でも, 14日後には有意な改善が得られた。  
平均 ± 標準偏差, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, Wilcoxon test.

意に改善した(図6)。

### 3) 梗塞部位別

例数が少ない小脳梗塞群を除外し, 中大脳動脈領域, 基底核, 脳幹の3群に分けて解析した。来院時のJSS-Mは中大脳動脈領域群6.4 ± 7.2点, 基底核群7.4 ± 7.1点, 脳幹群10.6 ± 7.9点であった。オザグレル投与後は, 中大脳動脈領域群で7日後4.7 ± 6.8点, 14日後2.5 ± 4.1点 (p<0.05), 基底核群で7日後6.2 ± 6.3点 (p<0.05), 14日後4.0 ± 5.1点 (p<0.001), 脳幹群で7日後10.1 ± 9.5点, 14日後7.5 ± 8.3点 (p<0.05) との結果であり, 基底核群では7日後, 中大脳動脈群と脳幹群では14日後で有意な改善が得られた(図7)。介助不要レベルの割合は,

中大脳動脈領域群では投与前46.7% (7/15例) であつたのに対し, 28日後85.7% (12/14例) (p<0.01), 3カ月後83.3% (5/6例), 基底核群では投与前44.4% (8/18例) であつたのに対し, 28日後68.8% (11/16例) (p<0.001), 3カ月後90.9% (10/11例) (p<0.01), 脳幹群では投与前11.1% (2/18例) であるのに対し, 28日後55.6% (10/18例) (p<0.01), 3カ月後75.0% (9/12例) (p<0.05) との結果であり, 28日後で有意な改善が得られていた(図8)。

### 4) 発症からオザグレル投与開始までの時間別

発症してからオザグレルの投与開始までの時間を, 発症当日, 1日後, 2日以降の3群に分けて解析した。

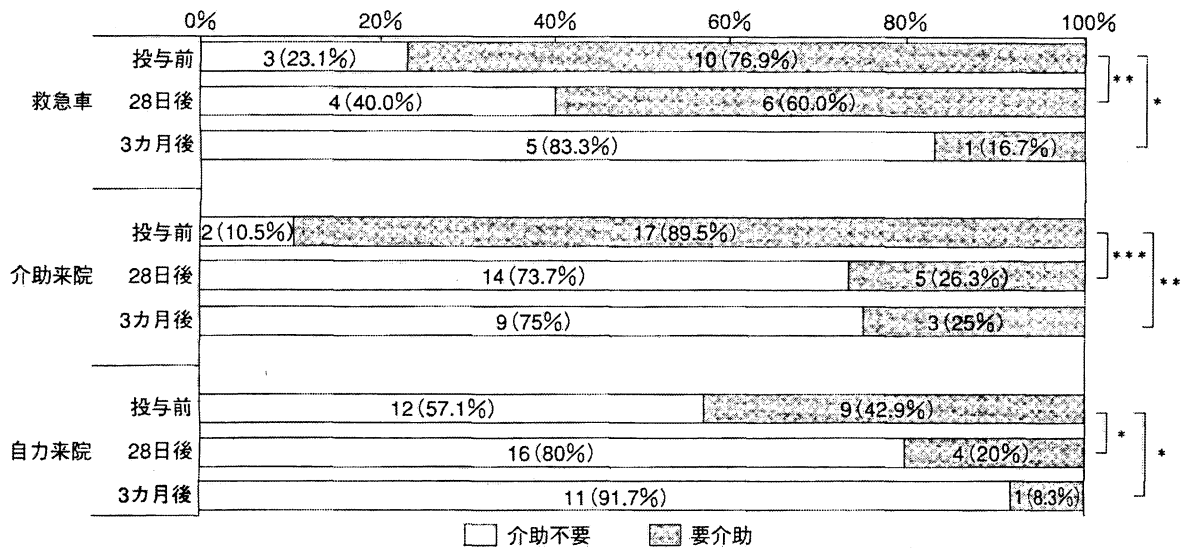


図6 modified Rankin Scale による28日後、3カ月後の機能予後の評価(来院状況別)  
 いずれの群でも28日後で有意な改善が得られた。  
 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, Wilcoxon test.

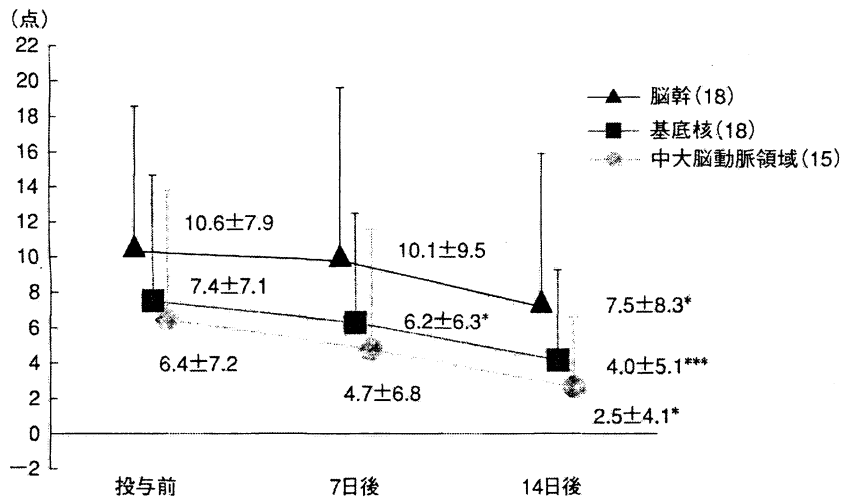


図7 JSS-M scoreによる運動機能障害の経過(梗塞部位別)  
 基底核梗塞群では7日後で、その他の部位の梗塞でも14日後には有意な改善が得られた。  
 平均±標準偏差, \*: p<0.05, \*\*\*: p<0.001, Wilcoxon test.

来院時のJSS-Mは当日群9.1±8.8点, 1日後群8.2±7.7点, 2日以降群7.6±5.8点であった。当日群では7日後9.7±10.3点, 14日後7.5±8.7点と推移した。1日後群では7日後6.0±6.7, 14日後2.8±4.4 (p<0.01), 2日以降群では7日後5.9±5.4 (p<0.01), 14日後4.4±4.9 (p<0.001)であった。介助不要レベルの割合は、当日群では投与前27.8% (5/18例)であるのに対し、28日後60.0% (9/15例) (p<0.01), 3カ月後66.7% (6/9例) (p<0.05), 1日後群では投与前31.6% (6/19例)であるのに対し、28日後72.2% (13/18例) (p<0.001), 3カ月後91.7% (11/12例) (p<0.05), 2日以降群では投与前37.5%

(6/16例)であるのに対し、28日後75.0% (12/16例) (p<0.001), 3カ月後88.9% (8/9例) (p<0.01)であり、投与前と比較して有意に改善した。

#### 4. 副作用

本検討の期間を通して、オザグレルによる副作用が疑われた事例は4例5件に認められた。内訳は、軽度の体幹皮疹が1件、AST・ALTの軽度上昇が3件、クレアチニンの軽度上昇が1件であった。

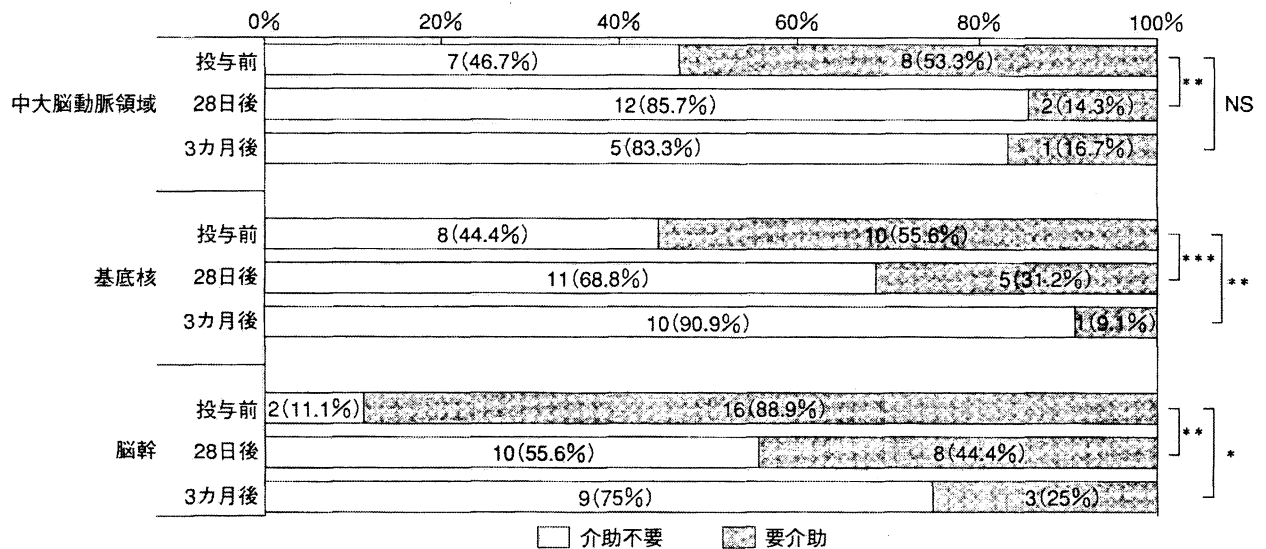


図8 modified Rankin Scale による28日後、3カ月後の機能予後の評価(梗塞部位別)

介助不要の割合は、梗塞部位にかかわらず28日後で有意な改善が得られた。

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001, NS: not significant, Wilcoxon test.

## 考 察

オザグレルは、トロンボキサンA<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)合成酵素を強力かつ選択的に阻害することによって<sup>6,7)</sup>、TXA<sub>2</sub>による血小板凝集と血管収縮を抑制し、脳の局所循環を改善する薬剤で<sup>8-11)</sup>、1992年に「脳血栓症急性期における運動機能障害の改善」に適応を取得して以来、現在も常用されている。したがって、オザグレルは運動麻痺を伴うラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞の中で意識障害が軽度の症例には最も適応があると考えられ、その治療効果を検討した。

脳卒中中の重症度を定量して比較検討するためのスケールとして、日本脳卒中学会からJapan Stroke Scale (JSS)が考案された。しかし、JSSでは意識障害に重点が置かれており、意識障害のない患者や運動機能障害が主訴となるラクナ梗塞患者の評価には適さないことが指摘されていた。そのことを踏まえて改変されたものがJSS-Mであり、JSS-Mは「顔面麻痺」「嚥下障害」「腕」「手」「下肢近位筋」「足関節」「離床に関する複合運動」「歩行」の8項目を点数化することによって比較検討できる。われわれの検討した症例のように、意識障害がないか軽度の症例の検討に用いるには最適と考えられる。また、慢性期の総合的なADLの指標として、mRSを用いて併せて検討した。

全症例での検討では、オザグレル投与によりJSS-Mは経時的に改善しており、投与7日後の時点で有意な改善を示し、投与早期から運動機能障害が改善するこ

とが示された。mRSを用いて投与前と比較検討したが、28日後、3カ月後の時点で有意差をもって改善しており、28日後では要介助レベルである症例も3カ月後までには介助不要レベルまで改善する症例も多かった。mRSで評価可能であった症例は、28日後では49例、3カ月後では30例と減少したが、経過観察を継続した症例は、むしろ運動機能障害の重症例が多いので、オザグレル治療によって、9割以上は介助不要レベルまで回復しているのではないかと考えられた。

年齢別の層別解析をみると、80歳未満の群では治療経過とともに有意差をもって改善し、より若年ではその傾向が強かった。mRSの評価でも70歳未満の群では28日後では90%以上の症例が介助不要レベルにまで回復していたが、80歳以上の群では低く、ADLの改善に年齢の影響は大きいと考えられた。

来院状況別にみると、自力来院、介助来院、救急車来院の順に来院時の運動麻痺が高度であった。麻痺が重篤であった救急車来院群でも、治療開始の14日後にはJSS-Mスコア上、有意な改善を示したことは特筆すべきことであり、発症時の麻痺が重篤であっても、可及的にオザグレルを用いた治療を開始すべきと考えられた。逆に、自力来院群で有意な改善がなかったのは、発症時の麻痺が軽度であったためと考えられる。mRSの評価では、救急車来院群で3カ月後の時点まで経過をみた症例は減少したが、介助不要レベルまで改善した割合は80%以上で、入院時に比べて有意差を認めたことは、オザグレルを主体とする治療が有用であった

ためであると考えられた。

梗塞部位別にも検討を行った。中大脳動脈領域群は、大梗塞ではない皮質枝領域梗塞の患者であり、JSS-Mでの評価では14日後で有意な改善が得られた。mRSでの検討では28日後、3カ月後も有意にADLが改善しており、皮質枝血栓症にもオザグレレルが有用であることが示唆された。基底核ラクナ梗塞群でも、7日後、14日後のJSS-Mで有意差のある改善が得られ、3カ月後のmRSでの評価でも90.9%の症例で自立レベルに達しており有用であった。脳幹梗塞では、14日後のJSS-Mでの評価と3カ月後のmRSの評価で有意差を認め、オザグレレルによる治療は有用と判断されるが、介助不要レベルに達する症例は、他の部位の梗塞に比べて少なく、抗凝固薬や脳保護薬の併用も考慮する必要があるのではないかと考えられた。

発症からオザグレレル投与開始(来院時)までの時間別でも検討を行ったが、当日群と当日以降群の間には有意差はなかったが、発症して2日以降からオザグレレル投与を開始しても機能予後の改善に結びつくことを示していると考えられた。

脳梗塞は虚血の程度と虚血にさらされる時間によって、penumbra領域が縮小するとともに、虚血壊死巣が拡大していくことはよく知られた事実である<sup>12)</sup>。脳梗塞急性期の治療の目的は、虚血領域であっても壊死に陥っていないpenumbra領域の救済を目的としている。オザグレレルは局所微小循環を改善してpenumbra領域の血流を改善することによって、運動機能障害を改善するとされている薬剤である。オザグレレルを主体とする脳梗塞急性期の治療効果をJSS-MとmRSを用いて検討した結果、有意差をもって運動機能障害が改善していることがわかり、それがADLの改善に結びついている結果が得られた。また、オザグレレルは重篤な副作用もなく安全性にも問題のない有用な薬剤と考えられた。



## 結 論

1) 2005年3月1日から2006年5月31日までの15カ月間で181例の脳梗塞急性期患者を経験した。そのうち、オザグレレルナトリウムの治療適応のあった53例を前向きに組み入れ、その治療効果をJapan Stroke Scale-Motor (JSS-M)およびmodified Rankin Scale (mRS)を用いて検討した。

2) 脳梗塞急性期患者にオザグレレルを投与した結果、

JSS-Mの評価では7日後および14日後に有意に改善しており、投与早期より運動機能障害の改善効果が認められた。

3) オザグレレル投与3カ月後には、介助不要レベル(mRSで0~2)に達する症例が80%以上を占めた。

4) オザグレレル投与は、運動機能障害の改善、そして機能予後の改善に寄与しており、重篤な副作用もなく安全性にも問題のない有用な薬剤と考えられた。



## 文 献

- 1) 厚東篤生(監修):「脳梗塞」これで安心 早期発見できる予防できる, 小学館, 東京, 2002: pp. 12-13.
- 2) 脳卒中合同ガイドライン委員会編:脳卒中治療ガイドライン2004, 脳卒中合同ガイドライン委員会, 東京, 2004: p. 41.
- 3) 日本脳卒中学会Stroke Scale委員会:日本脳卒中学会・脳卒中運動機能障害重症度スケール Japan Stroke Scale (JSS-M), 脳卒中 1999; 21: 353-356.
- 4) 小澤常德, 藤井幸彦, 田中隆一:脳血栓症急性期におけるオザグレレルナトリウムとエダラボン併用の治療効果の検討. 脳卒中 2005; 27: 283-291.
- 5) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988; 19: 604-607.
- 6) Hiraku S, Taniguchi K, Wakitani K, et al: Pharmacological studies on the TXA<sub>2</sub> synthetase inhibitor (E)-3-[p-(1H-imidazol-1-ylmethyl) Phenyl] -2-propenoic acid (OKY-046). Jpn J Pharmacol 1986; 41: 393-401.
- 7) 福島雅夫, 久保恵嗣, 吉村和彦ほか:選択的なトロンボキサン合成酵素阻害剤OKY-046 ナトリウム塩の臨床第I相試験—静脈内単回及び持続投与試験—. 薬理と治療 1986; 14: 1373-1403.
- 8) 日時弘文, 二瓶忠精, 小松 修ほか:脳血栓症患者におけるトロンボキサン合成酵素阻害剤のプロスタノイド代謝および薬物の血中動態について. 薬理と治療 1991; 19: 547-555.
- 9) 小原克之, 後藤文男, 福内靖男ほか:選択的Thromboxane合成酵素阻害剤(OKY-046)の実験的脳虚血急性期の血小板血栓, 及び血管口径に及ぼす影響. 脈管学 1988; 28: 447-455.
- 10) 佐渡島省三, 石東隆男, 藤井健一郎ほか:実験的脳虚血に及ぼすトロンボキサン合成酵素阻害剤(OKY-046)の効果. 脳卒中 1989; 11: 373-380.
- 11) Oishi M, Mochizuki Y, Hara M, et al: Effects of sodium ozagrel on hemostatic makers and cerebral blood flow in lacunar infarction. Clin Neuropharmacol 1996; 19: 526-531.
- 12) Tomabechi M, Sako K, Yonemasu Y: Accumulation of exogenous <sup>45</sup>Ca after middle cerebral artery occlusion in rats. Neurol Med Chir (Tokyo) 1994; 34: 76-80.



*Efficacy of Sodium Ozagrel for Acute Cerebral Infarction*

Masayuki Tomabechi, M.D., Ph.D.<sup>1,2)</sup> and Makoto Miyano, M.D.<sup>1)</sup>

1) Department of Neurosurgery, Kitami Red Cross Hospital

2) Tomabechi Clinic

Sodium ozagrel is a drug used to treat acute cerebral infarction. However, there have been few studies evaluating its effect using the Japan Stroke Scale-Motor (JSS-M). During a 15-month period from March 1, 2005 to May 31, 2006, we treated 181 patients with cerebral infarction. Fifty-three of them, for whom sodium ozagrel was considered to be indicated, were enrolled prospectively and the effects of sodium ozagrel were evaluated using the JSS-M and modified Rankin Scale (mRS). JSS-M scores were improved significantly at 7 and 14 days after the beginning of drug administration. Motor dysfunction improved shortly after the beginning of drug administration. Up to 3 months after ozagrel administration, more than 80% of the subjects recovered to a level not requiring care (mRS :0 to 2). In conclusion, ozagrel improved motor dysfunction and contributed to a good outcome. Therefore, ozagrel is an effective drug with no serious adverse effects or safety problems.

**Key words** : sodium ozagrel, cerebral infarction, Japan Stroke Scale-Motor (JSS-M), modified Rankin Scale