

AMCoR

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

Progress in Medicine (2009.04) 29巻4号:1255～1258.

シロスタゾール投与により頭蓋内主幹動脈狭窄が改善したラクナ梗塞症例

由良茂貴

症例報告

シロスタゾール投与により頭蓋内主幹動脈狭窄が改善したラクナ梗塞症例

Yura Shigeki
由良 茂貴*

はじめに

頭蓋内動脈の硬化性狭窄は虚血性脳血管障害の重要な要因であるが、残念ながら内科的治療および外科的治療によっても脳梗塞の再発は十分にコントロールされているとはいえない。むしろ、危険因子などの治療により、このような狭窄病変を起こさないことが重要である、と考えられていた。しかし、これらの病変が内服治療で改善するのであれば最良である。

最近、筆者はラクナ梗塞の再発予防に対し、シロスタゾールを投与していた症例をMR血管撮像(MRA)にて経過観察していたところ、元から存在していた頭蓋内主幹動脈狭窄が改善した例を2症例経験したので報告する。

症例提示

1. 症例 1

症例：当科初診時73歳、男性。

現病歴：2004年3月12日に左視床にラクナ梗塞を起こし、入院し治療した(図1)。この際の血液検査所見にて総コレステロール値が233 mg/dL(正常値：130~220)と上昇し、HDLコレステロール値は32 mg/dL(同：38~68)と低下していた。以来、アトルバスタチン10 mg/日、シロスタゾール200 mg/日の投与を開始した。2005年3月より高血圧に対し、アムロジピンベシル酸塩5 mg/日を併用した。

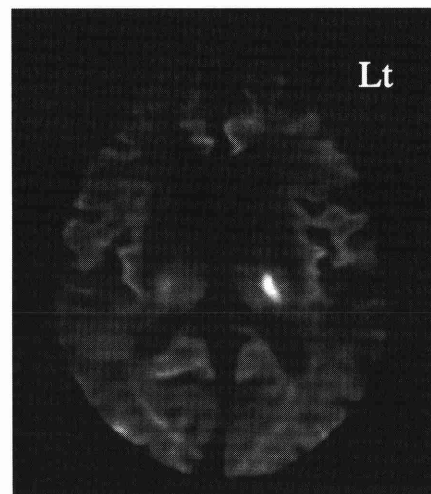


図1 症例1の初診時の拡散強調MRI
左視床の梗塞を示す。

外来経過中の発症1年5カ月後に施行した、2005年8月22日のMRAにて、以前のラクナ梗塞の病側と反対の右側の中大脳動脈(MCA)に狭窄を認めた(図2)。ところが、翌2006年8月2日施行のMRAにて、右側のMCAの狭窄が改善していた(図3)。

2. 症例 2

症例：当科初診時75歳、男性。

既往歴：1987年に胃潰瘍。2001年より高血圧にて降圧薬を内服している。

現病歴：2005年12月19日に頭重感で当科を初診した。頭痛は緊張型頭痛と診断されたが、この時施行した頭部MRIでは多発性脳梗塞を認めた(図4)。以来、シロスタゾール200 mg/日の投与を開始した。2008年1月21日施行のMRAにて、右の頭蓋底部の内頸動脈の狭

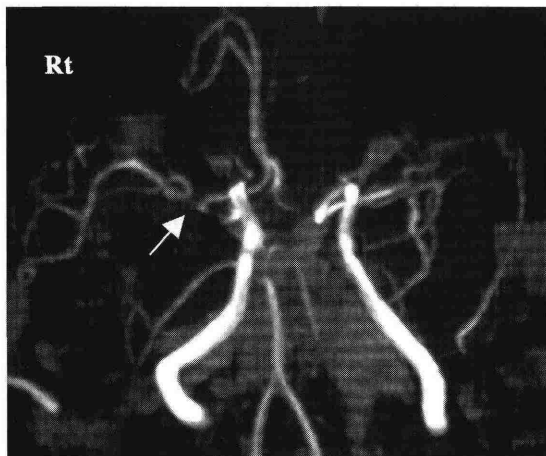


図2 2005年8月22日のMRA
右側のMCAに狭窄を認めた(矢印).

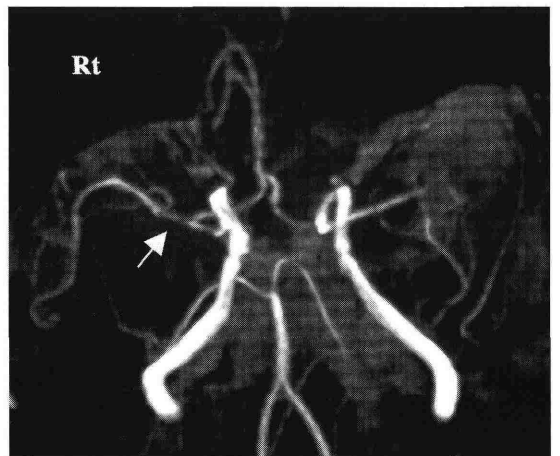


図3 翌2006年8月2日施行のMRA
右側のMCAの狭窄が改善していた(矢印).

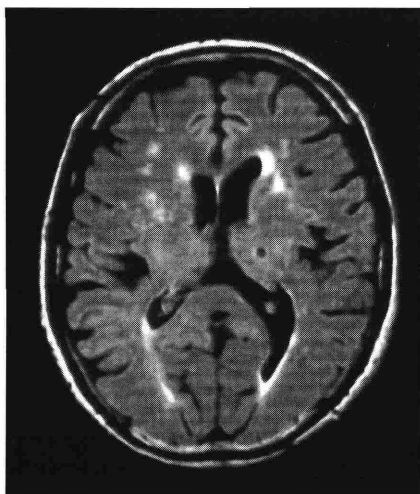


図4 症例2の初診時MRI(FLAIR)
多発性脳梗塞(無症候性)が存在していた.

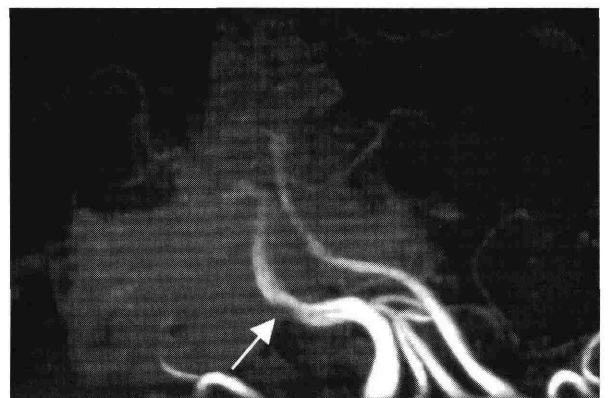


図5 2008年1月21日施行のMRA
右の頭蓋底部の内頸動脈の狭窄を認めた(矢印).



図6 翌2009年1月19日施行のMRA
狭窄が改善していた(矢印).

窄を認めているが(図5), 翌2009年1月19日施行のMRAにて上記狭窄が改善していた(図6).

考 察

非心原性脳梗塞の再発予防目的で投与する抗血小板薬には、従来アスピリン、チクロピジン塩酸塩が存在したが、2003年にシロスタゾールが、2006年には硫酸クロピドグレルが使用可能になり、治療の選択肢が広がった。

ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬であるシロスタゾールは、血小板凝集抑制作用による脳梗塞再発予防作用を有するが、CSPS(Cilostazol Stroke Prevention Study)にてラクナ脳梗塞の二次予防に有効であるとされ¹⁾、『脳卒中治療ガイドライン2004』²⁾にはラクナ脳梗塞に対する唯一のエビデンスのある薬剤として記載されるに至った。

一方、冒頭にも述べたが、アテローム硬化性病変による頭蓋内動脈狭窄は虚血性脳血管障害の重要な要因であるが、抗血小板薬の投与による治療のみでは脳梗塞の再発を完全にコントロールするには至っておらず、また、このような狭窄性病変は往々にして進行性である。これらに対するバイパス手術を中心とした外科手術、ステント留置などの血管内治療などの手術治療にも限界があり、残念ながら十分な効果を上げているとはいえない状況である。むしろ、従来はこのようなアテローム硬化性病変の発生を起ささないように、危険因子の治療を行う予防医学が重要と考えられてきた。しかしながら、このような狭窄性病変が、手術治療によらず薬物治療で改善されるのであれば最良であることは異論がないであろう。

従来、血栓形成抑制の考え方は血小板など血液成分への介入を重視したものであったが、脳梗塞に対する抗血小板薬の併用効果を検証した大規模臨床試験においては、アスピリンとクロピドグレルの併用を行っても期待された結果は得られていない^{3,4)}。これは、すなわち抗血小板作用を強化するだけでは限界があることを示唆している。Virchowが提唱した血栓形成に関する3原則は「血栓形成の要因として、血流の変化、血液成分の変化、血管壁の性状変化の3つが重要」という学説であるが、これから考えても単に抗血栓力を強化するのみならず、血流や血管壁に対する作用も重要視する必要がある、抗血小板作用単独よりも血流や血管壁に対する効果も有する薬剤がより望ましいと考えられる。

シロスタゾールは上述の抗血小板作用のみならず、血管拡張作用⁵⁾、血管内皮細胞機能改善作用⁶⁾、血管平滑筋細胞増殖抑制作用⁷⁾などもあり、これらの多面的な作用により脳血管病変を改善させる可能性が示唆されている。また、冠動脈ステント留置後の内膜肥厚抑制作用や⁸⁾、頸動脈の内膜中膜複合体(IMT)進展抑制作用も示されており⁹⁾、本薬剤は下肢血管のみならず頭蓋内血管も拡張させるのではないかと期待されている。

TOSS(Trial of Cilostazol in Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis)試験では、アスピリン単独療法群よりシロスタゾール併用療法群で、6カ月後の症候性頭蓋内動脈狭窄の進行が有意に抑制されていることが報告された¹⁰⁾。また、本邦においてはCATHARSIS(Cilostazol-Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis)試験におい

て、症候性頭蓋内動脈狭窄患者を対象とした、アスピリン単独療法群と、アスピリンとシロスタゾール併用療法群の比較が開始され、狭窄病変の変化と血管イベントの評価が進行中である¹¹⁾。

筆者自身も抗血小板薬の使い分けに関し、従来は『脳卒中ガイドライン2004』²⁾の記載に準じ、ラクナ梗塞に対してはシロスタゾールを投与する、という治療方針で診療を行ってきた。しかし、今回の症例の経験や、最近の頭蓋内動脈狭窄性病変に対する改善例の報告を踏まえ、頭蓋内主幹動脈に狭窄を合併する症例に対してもシロスタゾールを積極的に投与するようにしている。今後、さらに症例を重ね検討したい。

文 献

- 1) 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.
- 2) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン2004(篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男ほか編), 協和企画, 東京, 2004; pp. 78-80.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Tanaka T, Ishikawa T, Hagiwara M, et al: Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor, on the contraction of vascular smooth muscle. *Pharmacology* 1988; **36**: 313-320.
- 6) Shin HK, Kim YK, Kim KY, et al: Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation: prevention by cilostazol. *Circulation* 2004; **109**: 1022-1028.
- 7) Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, et al: Effects of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; **20**: 900-906.
- 8) Douglous JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, et al: Cilostazol for restenosis trial (CREST) investigators: Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; **112**: 2826-2832.
- 9) Shinoda-Tagawa T, Yamasaki Y, Yoshida S, et al: A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the

onset of silent brain infarction in Japanese subjects with Type II diabetes. *Diabetologia* 2002 ; 45 ; 188-194.

- 10) Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, et al : Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis : the multicenter double-blind placebo-

controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2005 ; 36 : 782-786.

- 11) Uchiyama S, Nakamura T, Yamazaki M, et al : New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 21 (Suppl 1) : 7-16.