

本研究の成果は2019年2月に米国ホノルル市で開催されたAHA/ASA国際脳卒中会議における plenary session で講演され、2019年5月20日付けのLancet Neurologyに掲載されました。

Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T et al: Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Neurol 2019;18(6): 539-548

[URL:https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(19\)30148-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(19)30148-6/fulltext)

また、当財団季報 Vol.8, 2019, に下記の通り掲載されています。



CSPS. com プロトコル委員長 豊田 一則(国立循環器病研究センター 副院長)

脳梗塞は日本人の国民病です。その大きな問題点は再発率が高いことです。非心原性脳梗塞の代表的な再発予防薬は抗血小板薬ですが、副作用としての出血性合併症が新薬開発の障碍となっています。国産薬のシロスタゾールは、「出血を起こし難い不思議な抗血小板薬」です。同薬を既存の抗血小板薬と併用すれば、長期間にわたって安全かつ有効に再発予防を行えそうです。国内多施設での無作為化比較試験 CSPS. com で、この仮説を証明し、日本発の重要な治療エビデンスとして Lancet Neurology に公表しました。その成果はアジアを中心に、海外の研究者にも注目されています。本研究は、山口武典国立循環器病研究センター名誉総長を研究代表者として2013年に開始し、以降約6年にわたり大塚製薬株式会社と循環器病研究振興財団からご支援いただきました。

【研究手法と成果】

本試験は、無作為化非盲検並行群間比較試験です。発症後8~180日の非心原性脳梗塞で、頸部または頭蓋内の動脈に50%以上の狭窄を認めるか、2つ以上の動脈硬化危険因子を有するかの条件を満たす1879例を、2013年12月から2017年3月にかけて国内292施設から登録しました。1.4年間(中央値)の観察期間の間、アスピリンあるいはクロピドグレルを用いた抗血小板単剤服用群と、この2剤のどちらかにシロスタゾール(先発薬であるプレタールを使用)を併用する群に無作為に割り振って、治療を続けました。

主要評価項目である脳梗塞再発は、併用群で発現率が約半分に有意に抑えられました。副次評価項目としての全ての脳卒中なども、同様に併用群が有意に発現を抑えました。その一方で安全性評価項目の出血性合併症については、2群間で有意差を認めませんでした。

【本研究の意義】

CSPS. com試験によって、ハイリスク非心原性脳梗塞患者にアスピリンまたはクロピドグレルに加えてシロスタゾールを長期併用することで、単剤治療に比べて脳梗塞再発予防効果が向上し、かつ安全性についても差がないことが示されました。シロスタゾールの早期副作用である頭痛や動悸・頻脈の影響を受けないハイリスク脳梗塞患者の再発予防には、アスピリンまたはクロピドグレルに加えて、シロスタゾール長期間併用投与することを考慮した方が良いと考えられます。

【本研究の背景】

非心原性脳梗塞患者の再発予防治療として、抗血小板薬の服用は欠かせません。とくに発症後早期から亜急性期にかけては、主にアスピリンとクロピドグレルを用いた2剤併用が勧められています。しかし長期の抗血小板薬2剤併用は抗血小板薬単剤と比べて、有意な脳梗塞再発抑制効果が実証されておらず、むしろ出血性合併症を増加させるために、行わないよう勧められています。

国産薬であるシロスタゾールは、出血性合併症を起こしにくいことが知られています。国内で行われたCSPS2試験(Lancet Neurology, 2000年)によって、非心原性脳梗塞患者へのシロスタゾール服用が、アスピリンと比べて有意に脳卒中再発や出血性合併症の発現を抑止することが示され、この結果に基づいてシロスタゾールは脳梗塞再発予防薬として高く評価されています。しかし、シロスタゾールを用いた抗血小板薬併用の脳梗塞再発予防効果は、これまで十分検討されていませんでした。