抗血小板薬併用療法下における血小板機能, トロンビン産生, 線溶因子, 血管内皮細胞傷害の規定因子

矢野 裕 一 朗 * 1) 2)

Determinants of thrombin generation, fibrinolytic activity and endothelial dysfunction in dual antiplatelet therapy: involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow's triad

Yuichiro YANO

Key words: antiplatelet therapy, drug resistance, Virchow's triad, thrombin generation, fibrinolytic activity, endothelial dysfunction

1. はじめに

近年, 冠動脈疾患の治療は冠動脈インターベンション (PCI) やステントの登場により劇的な進歩を遂げてきた. このような技術の進歩にあわせ, PCI 後にアスピリンにチエノピリジン系の薬剤を追加する抗血小板薬併用療法の重要性が唱えられ¹⁾, PCI 後の冠動脈血栓への血小板の関与がさらに着目された. また, PCI 後の合併症として臨床家を悩まし続けた PCI 後の再狭窄の問題も薬物溶出性ステント (DES) の導入によりかなり改善した²⁾. しかし, DES は遅発性ステント血栓症という新たな問題点を生み出し, DES 使用後に抗血小板薬併用療法を中止するタイミングが大きな問題となっている³⁾. また, 最近では抗血小板薬の抵抗性の問題がクローズアップされ, 如何に抗血小板を患者個人に適切な投与量を適切な期間投与するというのが, 臨床上大きな問題となっている^{3)・5)}.

上述の通り, PCI 領域における抗血小板療法は必須であり, 現在はアスピリンとチエノピリジン系薬剤の 2 剤併用が主流である. 一方, 急性冠症候群や PCI 後の血栓予防を目的とした新規の抗血小板薬 (プラスグレル) や抗凝固薬剤 (Xa

阻害薬) の開発などその進歩は著しい. その背景にはアスピリンとチエノピリジン系薬剤の 2 剤併用下でも, 心血管イベントの発症抑制は 20~30% 程度しか得られないことや, 抗血小板薬に対する不応例 (抵抗性) の存在が挙げられる^{3)・5)}. クロピドグレルの効果をモニタリングし薬剤投与量を調節することで PCI 後の臨床予後が改善する結果⁶⁾ やより強力に P2Y₁₂ を阻害するプラスグレルが予後を改善するという結果^{7)・8)} を考慮すると, PCI 後に血小板機能を強力に抑制することで心血管イベントのさらなる制御を目指すのは一つの方向性であろう. 一方で, 血栓の形成には, 血小板以外にも凝固・線溶因子を含めた血液性状の変化や血管内皮機能も重要な役割を果たすため, 他の凝固・線溶因子, 内皮細胞などの関与 (Virchow3 徴) も無視することはできない. しかし, 抗血小板薬併用療法下において, これら血栓形成に関与するそれぞれの因子を包括的に評価し, 血小板機能との関連, またその臨床的な背景 (規定因子) について詳細に検討した報告はない.

今回, 我々は急性冠動脈症候群 (ACS) で PCI 施行後に抗血小板薬併用療法を施行している患者を対象とし, 血小板機能をはじめ, 凝固・線溶因子, 血管内皮細胞機能を包括的に評価し,

*1 美郷町国民健康保険南郷診療所内科 [〒 883-0306 宮崎県東臼杵郡美郷町南郷区神門 1078]

Division of Internal Medicine, Nango National Health Insurance Hospital [1078 Mikado, Nango, Misato town, Miyazaki, 883-0306, Japan] Tel : 0982-59-0017 Fax : 0982-59-0213 e-mail : yyano@jichi.jp

*2 自治医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門 [〒 329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1]

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine [3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan]

表 1 Patient characteristics of the study population

Variables	Total subjects (n= 85)
Age, year	60.0 ± 13.1
Men, n (%)	70 (82)
Body mass index, kg/m ²	24.3 ± 3.3
Current smoker, n (%)	50 (59)
Family history of CAD, n (%)	26 (31)
Hypertension, n (%)	59 (69)
Diabetes mellitus, n (%)	36 (42)
Dyslipidemia, n (%)	75 (88)
Prior myocardial infarction, n (%)	10 (12)
Presenting symptoms, n (%)	
Unstable angina	63 (26)
Myocardial infarction	22 (74)
CAD, n (%)	
One vessel disease	41 (48)
Two vessel disease	26 (31)
Three vessel disease	18 (21)
Concomitant Medications	
Antiplatelet agents, n (%)	
Aspirin	85 (100)
Ticlopidine	72 (85)
Clopidogrel	3 (4)
Cilostazol	10 (12)
Antihypertensive medication, n (%)	
Beta Blocker	51 (60)
ACE inhibitor	39 (46)
ARB	32 (38)
Calcium channel blocker	17 (20)
Diuretic	14 (16)
Nitrate, n (%)	5 (6)
Statin, n (%)	66 (78)
PPI, n (%)	1 (1)
NSAID, n (%)	0 (0)

CAD: coronary artery disease; ACE: angiotensin converting enzyme;

ARB: angiotensin II receptor blocker; PPI: proton pump inhibitor;

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drug.

個々の因子間の関係と臨床的な規定因子を検討した (表 1)⁹⁾。本総説では、抗血小板薬のエビデンス、薬剤抵抗性の問題をレビューし、我々の最近の試験から得られた結果を併せて論じたいと思う。

2. 抗血小板薬のエビデンス

冠動脈疾患に対するアスピリンの有用性は確立されており、Antiplatelet Trialists' Collaboration

(APT) や Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) のメタ解析からは約 25% のリスク減少が証明されている^{10) 11)}。またクロピドグレルは単剤ではアスピリンと比較して 8% 程度のリスク減少が示されているが、全体的にみてその差はわずかである¹²⁾。アスピリンとチエノピリジン系の薬剤の作用機序を考慮すると、個々の薬剤が抑制する血小板活性化シグナル部位は一部であり、より強力な血小板機能抑制が予後を改善する可能性が推測された。しかし、血小板凝集の最終段階をに

なう GPIIb/IIIa の経口阻害剤では、心血管イベント抑制効果は期待ほど大きくなかった¹³⁾。また、MATCH 研究¹⁴⁾、CHARISMA 研究¹⁵⁾の結果を参照すると、決して強力な血小板機能抑制が臨床予後改善に寄与するとは限らず（特に脳梗塞領域）、出血合併症を増加させることが示唆された。

一方、PCI 領域においては2剤の抗血小板療法の有用性は STARS 試験¹⁶⁾を機に確立されている。STARS 試験は PCI 後のステント血栓症の頻度を、アスピリン単独群とチクロピジンとの併用群、あるいはアスピリンとワーファリンとの併用群の3群間で比較検討した。結果、30日以内のステント血栓症はそれぞれ3.6%、0.5%、2.7%であり、アスピリンとチクロピジンとの併用群が最も少なかった。CURE 試験¹⁷⁾では ACS に対してアスピリン投与に加えクロピドグレルを併用した結果、アスピリン単独群に比べて冠動脈イベント発症が約20%抑制された（9.3% vs. 11.4%, $P<0.001$ ）。特にステント使用群では30%のイベント抑制（心筋梗塞、再インターベンション、心血管死）が得られており、その差は経過とともに広がる傾向を示した¹⁸⁾。現在ではクロピドグレルよりも迅速かつ強力な抗血小板効果を有するプラスグレルが注目を集めている。TRITON-TIMI 38 試験⁷⁾では、アスピリンとクロピドグレルの併用よりもアスピリンとプラスグレルの併用のほうが PCI 後の心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞・脳卒中）の発症率が約20%

減少しており、ステント血栓症の発症に至っては半減していた⁸⁾。特に PCI 後の30日以内はその違いが顕著であり、プラスグレル併用群では実に70%近くステント血栓症が減少した。これらの報告は、一部の症例においては血小板機能を強力に抑制することが PCI 後のイベント発症低下につながりうることを示している。

3. 抗血小板薬抵抗性と臨床予後

抗血小板薬抵抗性は最初にアスピリンの血小板機能抑制効果が減弱している“アスピリン抵抗性”と心血管イベントの関連が報告され、着目されてきた。その議論の発端は HOPE 試験の nested case control 研究¹⁹⁾である。本研究は心血管イベントの既往がありアスピリンを内服中の患者を対象に解析したものであるが、尿中の 11-dehydro thromboxane B_2 (TxB_2 ; 体内の TXA_2 の産生を反映) が上昇しているケースでは心血管イベントの再発率が約1.8倍高いことが示された。最近の CHARISMA 試験²⁰⁾からも同様の知見が報告されている。また、Gum ら²¹⁾はアスピリン服用中の安定冠動脈患者において、ADP やアラキドン酸で惹起した血小板凝集が亢進している抵抗性群では心血管イベントの発症率あるいは死亡率が約3倍上昇することを報告している。しかし、最近では低用量アスピリンで血小板シクロオキシゲナーゼ (COX) が抑制されない例は希であり^{22) 23)}

図1 抗血小板薬併用療法下における血清 TxB_2 濃度 (1A) と VASP リン酸化指数 (1B)
 Cont: 薬剤未服用群 Patients: 抗血小板薬併用群
 抗血小板併用療法群で有意に抑制されている

(図 1A)，薬理的な抵抗性の存在については希と考えられる。凝集能で評価した際のアスピリン抵抗性は COX 以外の血小板活性化経路について影響をうけるため，真のアスピリン抵抗性を評価するとは限らないことに注意が必要である。

一方，チエノピリジン系薬剤，中でもクロピドグレル 75mg の維持量，また初期のローディングドーズに関しては薬剤の容量が不足している患者群がいるという報告が多い。Geisler は²⁴⁾ PCI 施行時のクロピドグレル 600mg を loading 後に ADP 惹起血小板凝集能が抑制されないケースでは，その後のイベント（心血管死，非致死性心筋梗塞・脳卒中）の発症が約 3.7 倍高いことを示している。また，Matetzky ら²⁵⁾ は ST 上昇型心筋梗塞で PCI 施行した患者のうち，ADP 惹起血小板凝集能が高い上位 4 分位のグループの約 40% は半年間で冠動脈イベントを発症したと報告している。最近ではアスピリンとクロピドグレルの双方に抵抗性があるケースでは，いずれかの単独に抵抗性があるケースに比べて半年間での DES 血栓症の発症が有意に高いことが報告されている（11% vs. 2%, $P < 0.05$ ）²⁶⁾。このような問題に対して，抗血小板薬の抵抗性に対する介入が試みられ成果を収めている。Cuisset ら²⁷⁾ は PCI 施行時のクロピドグレルの loading dose を 300mg から 600mg に増量し血小板凝集能抑制効果を高めた結果，より優れた心血管イベント（心血管死，ステント血栓症，ACS 再発，脳卒中）の抑制効果が得られた。Bonello ら⁶⁾ は PCI 施行時にクロピドグレル 600mg を loading 後，VASP index が 50% 以上あるケースにはクロピドグレルの 600mg を追加し，最終的には VASP index が 50% 未満になるように最大 2400mg まで増量した。その結果，プラセボ群と比較して，30 日以内のイベント発症（心血管死，ステント血栓症，ACS 再発，再インターベンション）が有意に低下した（10% vs. 0%; $P = 0.007$ ）。これらの結果は， $P2Y_{12}$ のシグナルを効率よく抑制することが PCI 後の臨床予後につながることを示唆する。我々の検討では ADP 刺激後の VASP リン酸化レベルはアスピリンのトロンボキサン B_2 濃度の抑制と比較すると，ある程度のばらつきを認めており，たしかにチエノピリジン系の薬剤の抵抗性の存在は完全には否

定できない（図 1B）。しかし，ADP 刺激後の血小板凝集はコラーゲン凝集や他の血小板凝集とも非常に強く相関しており（表 2），個々の薬剤の作用部位の個人差というよりは個々の血小板の有する血小板の活性化閾値などが関係している可能性が高いと現段階では考察している。

血小板凝集能は上述の通り，薬剤のターゲット以外の血小板活性化経路でも規定されるために正確に薬理作用のみを評価することは困難である。このような検査上の制限はあるものの，血小板凝集能が予後と関係するという報告は多い³⁾⁻⁵⁾²⁸⁾。我々の検討では TxB_2 や VASP 脱リン酸化の抑制と比較して，特に高濃度アゴニスト刺激時に血小板機能の個人差を認め（図 2），血小板機能はお互いに強く相関した（表 2）。この血小板機能の亢進には一部は糖尿病の有無にかかわらず血糖値が関係した（表 3）。最近では，より厳格な血糖コントロールが急性冠症候群の予後を改善したという報告もあり²⁹⁾，臨床背景の改善が血小板機能を制御した結果として得られた知見である可能性もある。我々が検討した母集団ではチエノピリジン系薬剤としてチクロピジンを使用した患者が殆どであり，日本人におけるその投与量は 200mg と欧米の 500mg と比較して，かなり低用量である。一方，日本人においては PCI 後の血栓症の頻度が少ないことが報告されており，より強力な $P2Y_{12}$ の抑制が日本人において必要かどうかについての前向き件が必要であろう。

4. 血小板機能と凝固・線溶因子， 内皮細胞傷害との関係

血小板は活性化に伴い，細胞膜のフォスファチジルセリンを細胞膜外側に表出し，凝固，特に内因型凝固反応促進の足場となる。また血小板 α 顆粒中にはプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) が含まれており，活性化に伴い，PAI-1 を放出し血栓形成を線溶からのがれるように働く。また，内皮障害の存在が，流血中の血小板活性化をプライミングする可能性もある。このように血小板の活性化は，凝固・線溶系や内皮障害と密接に関係している可能性がある。また，これら凝固・線溶系因子や血管内皮細胞障害

表2 各アゴニスト惹起性血小板凝集能と凝固・線溶因子の関連性 (Spearman 単相関)

TRAP, thrombin receptor-activating peptide; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1.

	Collagen (1 μ g/ml)	Collagen (5 μ g/ml)	ADP (2 μ g/ml)	ADP (5 μ g/ml)	TRAP	PAI-1	D-dimer	Soluble fibrin
Collagen (1 μ g/ml)	-	-	-	-	-	-	-	-
Collagen (5 μ g/ml)	0.788 ($P<0.001$)	-	-	-	-	-	-	-
ADP (2 μ g/ml)	0.635 ($P<0.001$)	0.853 ($P<0.001$)	-	-	-	-	-	-
ADP (5 μ g/ml)	0.608 ($P<0.001$)	0.868 ($P<0.001$)	0.931 ($P<0.001$)	-	-	-	-	-
TRAP	0.417 ($P<0.001$)	0.716 ($P<0.001$)	0.646 ($P<0.001$)	0.688 ($P<0.001$)	-	-	-	-
PAI-1	-0.142 ($P=0.194$)	-0.121 ($P=0.271$)	-0.163 ($P=0.137$)	-0.177 ($P=0.105$)	-0.016 ($P=0.884$)	-	-	-
D-dimer	0.050 ($P=0.648$)	-0.007 ($P=0.947$)	-0.007 ($P=0.948$)	-0.047 ($P=0.669$)	-0.177 ($P=0.104$)	-0.169 ($P=0.122$)	-	-
Soluble fibrin	0.100 ($P=0.364$)	-0.046 ($P=0.675$)	-0.022 ($P=0.840$)	-0.021 ($P=0.852$)	-0.170 ($P=0.121$)	-0.061 ($P=0.580$)	0.190 ($P=0.082$)	-
E-selectin	-0.087 ($P=0.427$)	-0.062 ($P=0.572$)	-0.073 ($P=0.506$)	-0.083 ($P=0.049$)	0.031 ($P=0.781$)	0.232 ($P=0.032$)	0.042 ($P=0.701$)	-0.105 ($P=0.340$)

図2 抗血小板薬併用療法下における血小板凝集能 (透過光法)

Cont: 薬剤未服用群 Patients: 抗血小板薬併用群

抗血小板薬併用療法群で有意に抑制されている

TRAP, thrombin receptor-activating peptide

表3 血栓関連因子の規定因子 (Spearman 単相関)

* コラーゲン 1 mg/mL 惹起血小板凝集

BMI, body mass index; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; BNP, brain natriuretic peptide; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; AHI, apnea-hypopnea index; ABI, ankle-brachial index. *P, 0.05. **P, 0.01. ***P, 0.001.

	Plt aggregation	PAI-1	E-selectin	D-dimer	Soluble fibrin
Patient characteristics					
Age, years	0.038 (<i>P</i> =0.729)	-0.051 (<i>P</i> =0.645)	-0.241 (<i>P</i> =0.026)*	0.167 (<i>P</i> =0.127)	0.079 (<i>P</i> =0.472)
BMI, kg/m ²	-0.057 (<i>P</i> =0.804)	0.234 (<i>P</i> =0.032)*	0.310 (<i>P</i> =0.004)**	-0.254 (<i>P</i> =0.020)*	-0.163 (<i>P</i> =0.139)
Hypertension	0.042 (<i>P</i> =0.452)	0.181 (<i>P</i> =0.132)	-0.166 (<i>P</i> =0.128)	-0.016 (<i>P</i> =0.396)	0.029 (<i>P</i> =0.794)
Diabetes mellitus	0.063 (<i>P</i> =0.570)	-0.150 (<i>P</i> =0.172)	0.253 (<i>P</i> =0.019)*	-0.009 (<i>P</i> =0.943)	0.145 (<i>P</i> =0.186)
Prior MI	-0.106 (<i>P</i> =0.334)	0.058 (<i>P</i> =0.598)	0.131 (<i>P</i> =0.131)	-0.273 (<i>P</i> =0.011)*	-0.046 (<i>P</i> =0.579)
Number of vessel diseases	0.089 (<i>P</i> =0.420)	-0.006 (<i>P</i> =0.953)	0.011 (<i>P</i> =0.918)	-0.185 (<i>P</i> =0.073)	0.248 (<i>P</i> =0.022)*
Biochemical markers					
Fasting glucose	0.243 (<i>P</i> =0.025)*	-0.119 (<i>P</i> =0.277)	0.205 (<i>P</i> =0.059)	0.090 (<i>P</i> =0.411)	-0.097 (<i>P</i> =0.378)
Total cholesterol	-0.010 (<i>P</i> =0.928)	-0.125 (<i>P</i> =0.256)	-0.154 (<i>P</i> =0.158)	0.095 (<i>P</i> =0.387)	0.426 (<i>P</i> <0.001)***
BNP	0.146 (<i>P</i> =0.191)	-0.071 (<i>P</i> =0.527)	-0.177 (<i>P</i> =0.111)	0.411 (<i>P</i> <0.001)***	0.296 (<i>P</i> =0.005)**
Adrenalin	0.099 (<i>P</i> =0.367)	0.169 (<i>P</i> =0.122)	0.022 (<i>P</i> =0.843)	0.002 (<i>P</i> =0.969)	0.148 (<i>P</i> =0.177)
hsCRP	0.009 (<i>P</i> =0.932)	0.115 (<i>P</i> =0.295)	0.132 (<i>P</i> =0.230)	0.064 (<i>P</i> =0.581)	0.049 (<i>P</i> =0.655)
Physiological markers					
AHI	0.048 (<i>P</i> =0.671)	0.304 (<i>P</i> =0.005)**	0.269 (<i>P</i> =0.015)*	0.082 (<i>P</i> =0.465)	0.111 (<i>P</i> =0.320)
ABI	-0.078 (<i>P</i> =0.480)	-0.010 (<i>P</i> =0.920)	-0.111 (<i>P</i> =0.836)	-0.009 (<i>P</i> =0.933)	-0.452 (<i>P</i> =0.001)
24-h SBP	-0.128 (<i>P</i> =0.494)	0.109 (<i>P</i> =0.333)	0.135 (<i>P</i> =0.231)	-0.056 (<i>P</i> =0.620)	0.032 (<i>P</i> =0.779)
24-h DBP	-0.188 (<i>P</i> =0.255)	0.148 (<i>P</i> =0.186)	0.292 (<i>P</i> =0.008)**	-0.042 (<i>P</i> =0.707)	-0.120 (<i>P</i> =0.285)

表4 血栓関連因子の規定因子 (重回帰分析)

 β *, 標準回帰係数; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; AHI, apnea-hypopnea index; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; DBP, diastolic blood pressure; ABI, ankle-brachial index; VD, vessel diseases.

	(<i>R</i> ² ; <i>P</i>)	Variables	β *	β (95 % CI)	<i>P</i>
PAI-1	(0.09, 0.006)	BMI	0.167	-	0.147
		AHI	0.300	0.402 (0.116-0.687)	0.006
E-selectin	(0.203, <0.001)	Age	-0.127	-	0.236
		BMI	0.323	0.983 (0.365-1.601)	0.002
		Diabetes mellitus	0.279	5.736 (1.566-9.906)	0.008
		AHI	0.126	-	0.253
		24-h DBP	0.169	-	0.136
D-dimer	(0.126, 0.001)	BMI	-0.064	-	0.564
		Prior MI	-0.075	-	0.484
		BNP	0.356	1.928 (0.793-3.063)	0.001
SF	(0.366, <0.001)	Number of VD	0.085	-	0.372
		Total cholesterol	0.349	0.075 (0.035-0.113)	<0.001
		BNP	0.222	3.681 (0.651-6.711)	0.018
		ABI	-0.330	-17.953 (-28.203-7.704)	0.001

のマーカーも PCI 後の独立した予後予測因子となりうる事が報告されている。このような背景をふまえ、我々は当初、血小板機能の亢進が凝固因子の活性化などに関与し、より強力な血小板活性化抑制によりこれらの凝固線溶関連因子の低下が認められる可能性を模索した。しかし、本研究においては血小板機能と血中のトロンビン産生を示す可溶性フィブリンモノマー (SF), PAI-1, D-dimer, 内皮障害マーカーである E-selectin との間に有意な関連性はなかった (表 2)。つまり、血小板機能が低くても、トロンビン産生が亢進している患者も存在すれば、その逆も存在する。もちろん、横断研究のため、その解釈に注意は必要であるが、この結果はより強力に血小板機能を抑制したとしても、ある一群の患者においては血中の過凝固状態、特にトロンビン産生に関与するのは抑制が困難であることを示唆している。個々のマーカーに関連する臨床背景を検討した結果を表 3, 多変量解析の結果を表 4 に示す。上述の通り、血小板機能は血糖にのみ関係している一方、多変量解析において SF はコレステロール高値, BNP 高値, Ankle-brachial index (ABI) の低下, PAI-1 は睡眠時無呼吸の指標である Apnea-hypopnea index (AHI), D-dimer は BNP 高値, E-selectin は BMI, 糖尿病の有無により規定されていた。これらの結果から、我々はひとり一人の患者の治療決定時に抗血小板療法のみに着目するのではなく、肥満、睡眠時無呼吸症候群、糖尿病、高脂血症などさまざまなアプローチからの治療を忘れてはならない。また、心機能が低下している患者に対しては抗凝固療法が心血管イベント抑制に重要である可能性もあるが³⁰⁾、抗血小板療法に抗凝固療法の併用は出血合併症を明らかに増加するため^{31) 32)}、その適応は個々の症例のリスクとベネフィットを両天秤にかけて決定する必要がある。今後、これらの患者にはワルファリンよりも出血合併症が少ないと予測される PAR-1 阻害剤, Xa 阻害剤等との併用療法についても臨床試験の結果が期待される。

5. おわりに

PCI 後の患者を対象とした抗血小板薬の役割

と薬剤抵抗性の問題点、また血小板凝集能と他の凝固・線溶因子、血管内皮障害との関係について、我々の臨床試験から得られた結果を交えて概説した。我々の結果は横断研究から得られた結果であり、これらの因子が予後に関連するかどうかは前向き試験による検証が必要である。また、すでに血糖、高脂血症、肥満などのコントロールが心血管イベントを抑制することは知られており、今後はこれらの因子への介入によるトロンビン産生の抑制、PAI-1 の抑制が直接臨床予後と関係するかどうかの検討も必要であろう。現段階で、我々は少なくとも血小板機能だけでなく凝固・線溶系活性や血管内皮機能への影響も考慮しながら、疾患を包括的に管理していく必要があると考えている。

6. 謝辞

本研究は自治医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門、および分子病態治療研究センター分子病態研究部のスタッフに多大なる協力をいただき成しえた研究です。この場を借りて深く感謝いたします。

文 献

- 1) Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P: American Heart Association; American College of Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American College of Surgeons; American Dental Association; American College of Physicians. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* **115**: 813-818, 2007.
- 2) Bavy AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL: Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* **119**: 1056-1061, 2006.
- 3) Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ: Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* **27**: 647-654, 2006.
- 4) The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* **51**: 1829-1843, 2008.
- 5) Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, Costa MA: Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* **49**: 1505-1516, 2007.
- 6) Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, Simeoni MC, Barragan P, Dignat-George F, Paganelli F: Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients

- with clopidogrel resistance : a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* **51** : 1404-1411, 2008.
- 7) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM: TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **357** : 2001-2015, 2007.
 - 8) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, Van de Werf F, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM: TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial : a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* **371** : 1353-1363, 2008.
 - 9) Yano Y, Ohmori T, Hoshida S, Madoiwa S, Yamamoto K, Katsuki T, Mitsuhashi T, Mimuro J, Shimada K, Kario K, Sakata Y: Determinants of thrombin generation, fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in patients on dual antiplatelet therapy : involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow's triad. *Eur Heart J* **29** : 1729-1738, 2008.
 - 10) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* **308** : 81-106, 1994.
 - 11) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* **324** : 71-86, 2002.
 - 12) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* **348** : 1329-1339, 1996.
 - 13) Gurbel PA, Serebruany VL: Oral platelet IIb/IIIa inhibitors : from attractive theory to clinical failures. *J Thromb Thrombolysis* **10** : 217-220, 2000.
 - 14) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ: MATCH investigators. 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* **364** : 331-337, 2004.
 - 15) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ: CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* **354** : 1706-1717, 2006.
 - 16) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO: Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* **339** : 1665-1671, 1998.
 - 17) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK: Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* **345** : 494-502, 2001.
 - 18) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA: Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention : the PCI-CURE study. *Lancet* **358** : 527-533, 2001.
 - 19) Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S: Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* **105** : 1650-1655, 2002.
 - 20) Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, Bhatt DL, Steg PG, Montalescot G, Johnston SC, Steinhubl SR, Mak KH, Easton JD, Hamm C, Hu T, Fox KA, Topol EJ: Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) Investigators. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid : determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation* **118** : 1705-1712, 2008.
 - 21) Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ: A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* **41** : 961-965, 2003.
 - 22) Ohmori T, Yatomi Y, Nonaka T, Kobayashi Y, Madoiwa S, Mimuro J, Ozaki Y, Sakata Y: Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity : involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients. *J Thromb Haemost* **4** : 1271-1278, 2006.
 - 23) Frelinger AL 3rd, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, Michelson AD: Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway : a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation* **113** : 2888-2896, 2006.
 - 24) Geisler T, Langer H, Wydimus M, Göhring K, Zürn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M: Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* **27** : 2420-2425, 2006.
 - 25) Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H: Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* **109** : 3171-3175, 2004.
 - 26) Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, Valenti R, Moschi G, Panicea R, Buonamici P, Gensini GF, Vergara R, Abbate R, Antoniucci D: Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* **52** : 734-739, 2008.
 - 27) Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Nait-Saidi L, Carvajal J, Lehmann A, Lambert M, Bonnet JL, Alessi MC: Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* **48** : 1339-1345, 2006.
 - 28) 大森司．我が国の急性冠動脈症候群に対する抗血小板療法．日本止血血栓学会誌 **19** : 504-509, 2008.
 - 29) Zarich SW, Nesto RW: Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* **115** : e436-e469, 2007.
 - 30) Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, Moyé LA, Goldhaber SZ, Pfeffer MA: Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* **336** : 251-257, 1997.
 - 31) Johnson SG, Rogers K, Delate T, Witt DM: Outcomes associated with combined antiplatelet and anticoagulant therapy. *Chest* **133** : 948-954, 2008.
 - 32) Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaitinen MA, Airaksinen TJ, Niemelä M, Vahlberg T, Airaksinen KE: Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* **28** : 726-732, 2007.