第4回 DAIICHI-SANKYO SYMPOSIUM FOR THROMBOSIS UPDATE

【治療】 P2Y₁₂ 受容体拮抗薬 —臨床および検査医学での新たな展開—

Platelet inhibitors of the P2Y₁₂ receptor-new developments in the laboratory and clinic

Northern Blood Research Center, Kolling Institute, University of Sydney Department of Haematology and Transfusion
Medicine, Royal North Shore Hospital, Sydney Australia Christopher M Ward MD PhD

監修：早稲田大学理工学術院 生命医科学科 教授 池田康夫

Key words: 抗血小板薬, P2Y₁₂ 受容体拮抗薬, チエノピリジン系薬剤, 薬剤抵抗性

はじめに

血小板 P2Y₁₂ 受容体拮抗薬であるチエノピリジン系薬剤は多くの大規模臨床試験において血栓症の二次予防などの効果が検証され、現在、抗血小板療法の標準治療法として広く使用されている。しかしながら、その血小板凝集抑制効果には個人差が大きく十分に効果が得られない患者がいること、作用開始までの時間が長いなどいくつかの課題がある。そのため、これらの課題を克服することを目的として新しい P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の開発が進められている。ここでは血小板凝集における ADP 受容体の役割、チエノピリジン系抗血小板薬の臨床効果と課題、抗血小板療法の評価法、新しい P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の開発について概説する。

血小板凝集における ADP 受容体 P2Y₁₂ の役割

血小板凝集には、さまざまな血小板活性化因子が関与しているが、ADP は重要な活性化因子の一つである。血小板には 3 種類のプリン作動性受容体が確認されており、このうち ADP をリガンドとするのは P2Y₁ 受容体と P2Y₁₂ 受容体の 2 つであることが知られている。(図 1)¹⁾。P2Y 受容体は G 蛋白質共役型受容体ファミリーに属し、P2Y₁ 受容体は G_q を介してホスホリパーゼ C を

活性化し、凝集の初期における血小板の形態変化や、一過性の凝集を引き起こす。一方、P2Y₁₂ 受容体は G_i を介してアデニル酸シクラーゼを抑制することによって、後期における凝集安定化や他の血小板活性化反応を増強させる。実際の血栓形成においては P2Y₁₂ 受容体を介した作用がより重要であり、この P2Y₁₂ 受容体を遮断することが抗血小板療法のターゲットとされる。

チエノピリジン系薬剤の臨床効果

チエノピリジン系薬剤は、作用メカニズムが十分に理解されない段階ですでに臨床の有効性が示されていたが、その後、標的分子が P2Y₁₂ あることが解明された。

古くから抗血小板療法における標準薬はアスピリンとされていた。しかし、脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈硬化性疾患患者 19185 例を対象とした CAPRIE 試験 (1996) において、チエノピリジン系薬剤群ではアスピリン群 (325mg/日) よりも、一次エンドポイント (心血管死、心筋梗塞、脳梗塞) の発生リスクの 8.7% 減少が認められた ($p = 0.043$) (図 2)²⁾。

アスピリンに対するチエノピリジン系薬剤の併用効果も検証されている。非 ST 上昇型急性冠動脈疾患患者 12562 例を対象とした CURE 試験 (2001) では、アスピリン単独群よりもアスピリン+チエノピリジン系薬剤併用群において、一次

図1 血小板のプリン作動性受容体¹⁾ 図2 チエノピリジン系薬剤群とアスピリン群における累積イベント発生率 (CAPRIE 試験)²⁾

エンドポイント (心血管死, 非致死性心筋梗塞, 脳卒中) の発生リスクの 20% 減少が認められた ($p < 0.001$)³⁾.

また経皮的冠動脈形成術 (PCI) 施行予定の冠動脈疾患患者 2116 例を対象とした CREDO 試験 (2002) でも, アスピリン単独群よりもアスピリン+チエノピリジン系薬剤併用群において, 一次エンドポイント (1 年後の死亡, 心筋梗塞, 脳卒中) の発生リスクの 26.9% 減少が認められ ($p = 0.02$)⁴⁾, それぞれの試験でチエノピリジン系薬剤の上乗せ効果が認められた。

最近では, PCI 施行予定の冠動脈疾患患者

25087 例を対象とした CURRENT-OASIS 7 試験の初期解析 (2009) において, PCI 施行のサブグループ 17232 例 (約 70%) では, アスピリンと高用量のチエノピリジン系薬剤の併用群において, 標準量の併用群と比較して, 一次エンドポイント (心血管死, 心筋梗塞, 脳卒中) の発生リスクの 15% 減少 ($p = 0.036$), スtent 血栓の発生リスクの 42% 減少が認められた ($p = 0.001$)⁵⁾.

このほかにも, チエノピリジン系薬剤は単独およびアスピリンとの併用において高い効果を示すことが, 多くの大規模臨床試験において検証

されている。一方で, 動脈硬化性血栓イベント高リスク患者 15603 例を対象とした CHARISMA 試験 (2006) では, アスピリン単独群とアスピリン+チエノピリジン系薬剤併用群において, 一次エンドポイント (心血管死, 心筋梗塞, 脳卒中の初発) に有意差は認められず, かえって死亡や出血リスクが上昇したとの報告もある⁶⁾。アスピリン+チエノピリジン系薬剤の併用による出血リスクの上昇は他の試験においても報告されており, 2 剤併用療法の使用にあたっては抗血栓効果のベネフィットだけでなく出血などのリスクも考慮する必要がある。

図3 チエノピリジン系薬剤+アスピリンの2剤併用療法後の残存血小板活性の多様性⁷⁾

影響を与える変数
WF=重みづけ因子

糖尿病(WF 2)
急性冠動脈疾患(WF 1)
左室機能低下(WF 3)
年齢65歳超(WF 1)
腎不全(WF 2)

図4 PREDICT: 残存血小板活性のスコアリングシステム⁸⁾

チエノピリジン系薬剤に対する反応性の低下

チエノピリジン系薬剤は血栓症の二次予防などに高い効果を示すが、反応性の低い患者が存在することも知られている。このような反応性の違いは、チエノピリジン系薬剤の血小板活性化抑制作用の個人差を反映していると考えられる。実際、チエノピリジン系薬剤とアスピリンの2剤併用療法を実施した患者において、残存血小板活性に大きなばらつきが認められる(図3)⁷⁾。

チエノピリジン系薬剤に対する反応性の低下の一因として、代謝酵素の遺伝子多型が関与している。その他にも反応性を低下させる細胞学的要因として血小板ターンオーバー速度の上昇、P2Y₁₂経路やP2Y₁経路などのアップレギュレーション、遺伝的要因としてCYP450, GPIa, P2Y₁₂, GPIIIaの多型、臨床的要因としてコンプライアンス不良、急性冠動脈疾患、糖尿病/インスリン抵抗性、肥満、心不全/腎不全、年齢、薬物動態学的要因として吸収不良、代謝不良、用量不足、薬物相互作用などが考えられる⁷⁾。

このような反応の多様性を与える要因を基準として、チエノピリジン系薬剤投与後の残存血小板活性を予測するスコアリングシステムも提案されている。PREDICTスコアは、重みづけ因子のスコア(糖尿病2, 急性冠動脈疾患1, 左室機能低下3, 年齢65歳超1, 腎不全2)の合計をもとに、チエノピリジン系薬剤投与後の残存血小板活性の個人

差を予測する指標として提案されている(図4)⁸⁾。

抗血小板薬に対する 血小板機能モニタリングの有用性

抗血小板薬に対する反応性の違いの測定に利用可能な手段として、いくつかの新しい血小板凝集能の検査法が開発されている。従来は光透過式血小板凝集計(Light Transmittance Aggregometer: LTA)が用いられていたが、血小板凝集の過程が詳細に記録できる反面、測定ごとのバラツキが大きい、測定サンプルの量が多い、時間とコストがかかるなどの理由から臨床的有用性に乏しいと指摘されていた。

ここでは、新たな測定法であるVerifyNow[®] P2Y₁₂とVASP(Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein)アッセイキットに焦点をあてて述べたい。

VerifyNow[®] P2Y₁₂は、アゴニスト添加時の血小板の活性化に伴うGPIIb/IIIaの高次構造変化、フィブリノーゲンの結合、凝集反応を測定することにより、残存血小板活性を測定する。少量の全血を用い、point-of-care法で迅速に測定可能な方法である(図5)。

VASPリン酸化アッセイキットは、VASPのリン酸化の状態から、P2Y₁₂受容体の反応性を特異的に測定する。少量の全血を用い、P2Y₁₂受容体に関する細胞内シグナルの変化を評価する測定法であるが、測定に技術を要する。

図5 VerifyNow® P2Y₁₂の測定原理

その他の測定法であるインピーダンス血小板凝集計(例:Multiplate® analyzer)は、2本のセンサーワイヤー上への血小板の付着・凝集による電気抵抗の増加により、残存血小板活性を測定する。少量の全血を用いて、迅速に測定可能な方法である。

実地臨床においては、VerifyNow® P2Y₁₂の使用が増加しており、Multiplate® analyzerの使用も増加がみられる。いずれの測定法についても、血小板機能測定法のプロトコルを守って測定し精度が担保できれば、抗血小板薬のモニタリングは、懸念される出血合併症の予防にも繋がる可能性があると考えられる。また、精度に加えて、簡便性、迅速性、コストも考慮した上で、薬剤によって実施可能な測定法を適切に選択する必要がある。

新しい P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の開発

これまで示したように、チエノピリジン系薬剤は高い効果を示すが、作用発現までに時間を要する、効果の個人差が大きいなどの限界がある。このような課題を克服するために、代謝経路が単純で迅速に活性体に変換されるため作用発現までの時間が短く、さらに CYP2C19 多型の影響を受けにくく効果の個人差が少ないといった新しいチエノピリジン系薬剤や、P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の開発が進められている。

まとめ

このように P2Y₁₂ 受容体拮抗薬は抗血小板療法のキードラッグとされている。なかでもチエノピリジン系薬剤は広く使用されているが、すべての症例に十分な効果を示すわけではない。そのため迅速でしかも症例ごとのバラツキが少なく、高い効果を示す薬剤が開発されているが、使用にあたっては出血のリスクの考慮、患者の選別、用量設定やモニタリングなどを十分に検討し、最適な治療法を見出すことがわれわれの役割である。

Q&A

後藤 (東海大学内科学系): チエノピリジン系薬剤に対する効果には、大きな個人差があるにもかかわらず、多く循環器医は標準用量の使用でよいと考えているわけですね。これはエビデンスに基づく治療ではありますが、将来的には、個人差を考慮した個別化治療についても検討する必要があるのではないのでしょうか。

Ward: その通りだと思います。しかしながら、例えば、クロピドグレルの代謝酵素である CYP2C12 の遺伝子多型を検査するのは非常にコストがかかります。

後藤: そうですね。ADP 誘発血小板凝集能の測定が、一つの代理マーカーになるのではない

かと考えられていますが、現在の測定機器は個別化医療に適しているとはいえないというのが私の意見です。将来的には、P2Y₁₂ 受容体に対する阻害作用を正確に測定する機器が開発され、個別化医療に対応する必要があると思います。

Ward : 同感です。そのような機器が開発されるのを期待しています。

文 献

- 1) Bhatt DL, Topol EJ : Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Dis* **2** : 15-28, 2003.
- 2) CAPRIE Steering Committee : A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* **348**(9038) : 1329-1339, 1996.
- 3) The 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**(7) : 494-502, 2001.
- 4) Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, for the CREDO Investigators : Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention : a randomized controlled trial. *JAMA* **288**(19) : 2411-2420, 2002.
- 5) 欧州心臓病学会 (ESC) 2009
- 6) Bhatt DL, Fox KAA, 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, for the CHARISMA Investigators : Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* **354**(16) : 1706-1717, 2006.
- 7) Geisler T, Gawaz M : Individualized antiplatelet therapy : What can a clinical score contribute? *Hämostaseologie* **29**(4) : 360-367, 2009.
- 8) Geisler T, Grass D, Bigalke B, Stellos K, Drosch T, Dietz K, Herdeg C, Gawaz M : The residual platelet aggregation after deployment of intracoronary stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost* **6**(1) : 54-61, 2008.