特集

「循環器系薬剤のトレンド3」

抗血小板療法

高山 忠輝 川野 太郎 平山 篤志

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

Anti-Platelet Therapy

Tadateru TAKAYAMA, Taro KAWANO and Atsushi HIRAYAMA

Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Antiplatelet therapy is one of the most important methods in the treatment of ischemic heart disease. Dual anti-platelet therapy is performed widely along with coronary stenting. The potential combination of antiplatelet and new anticoagulant drugs will be discussed.

Key words: anti-platelet therapy, ischemic heart disease, dual anti-platelet therapy, coronary stent

抗血小板療法, 虚血性心疾患, 2剤併用抗血小板療法, 冠動脈ステント

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2014; 73 (2): 76-77)

要旨 虚血性心疾患の抗血小板療法はアスピリンによる2次予防からはじまった。抗血栓療法としてアスピリンおよび抗凝固療法併用が行われるようになった。近年、冠動脈形成術の進歩により、ステントが登場し、抗血小板薬の2剤併用が一般的になり、現在に至っている。今後、わが国で開発されたプラスグレルなど新規抗血小板薬の登場や心房細動患者に対する抗トロンビン薬、Xa阻害薬との併用による効果の検証が今後の課題である。

はじめに

Andreas Gruentzigが経皮的冠動脈形成術(PTCA)を初めて施行した1977年から約35年が経過し、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)は虚血性心疾患の治療において主導的な地位を確立した。PCIの発展に際し、抗血小板薬を中心とした薬物治療の進歩は大きな役割を果たしてきた。本項ではPCI後の抗血小板療法について概説する。

アスピリンの心筋梗塞予防効果

抗血小板薬として最初に使用された薬剤はアスピリン(ASA)である。1940年代よりASAが心筋梗塞の発生を抑えるとの経験があったが、その機序は不明であった。1970年代になり、シクロオキシゲナーゼ(COX)の作用を抑制し、血小板凝集作用を有するトロンボキサンA2(TXA2)の生成を抑えるという作用機序が明らかとなり、プロスタグランジンI2(PGI2)生成を抑制しないASAの少量投与が推奨されるようになった。1989年に報告されたPhysicians' Health Studyでは、40~84歳までの22,071人の健常な男性医師に対してアスピリン325mgが隔日投与され、心血管系疾患の一次予防効果をプラセボ投与群と比較した結果、平均約5年間の観察期間で心

筋梗塞の発症リスクを44%低下させた¹⁾。アスピリンは心筋梗塞の一次予防効果だけでなく二次予防効果についても有効であることがメタ解析²⁾で明らかになっており、今日においても第1選択薬として使用されている。

初期のPTCAにおける抗血栓療法

1980年代になると、バルーンの改良によりPTCAの対象病変が拡大されていった。しかし当時のバルーンのみによるPTCAの時代には、急性冠閉塞が2.0~13.5%に発現し、その5%が死亡に至り、45%が心筋梗塞をきたし、55%が緊急冠動脈バイパス手術を必要としていた。薬物療法は、アスピリンによる抗血小板療法に加えて、ヘパリン、ワーファリンによる抗凝固療法が急性冠閉塞の予防に有効であると考えられていた。しかし、バルーンによるPTCAの拡張機序は血管に亀裂を生じさせ、血管を伸展させるというものであり、解離やリコイルは本質的に避けられず、薬物療法だけでは急性冠閉塞を予防することはできず、むしろPTCA前よりも病態が不安定化することも稀ではなかった。

ステント(Bare metal stent; BMS)時代の抗血栓療法

1990年代になると冠動脈ステントが広く使用されるようになり、PTCAの問題点である急性冠閉塞を克服するデバイスとして大きな期待がもたれた。バルーン治療の際の内膜解離による急性冠閉塞は、ステントの登場により解離した内膜を血管壁に押しつけることで解決できるようになった。しかし、金属であるステントは血小板を刺激し、血小板凝集から血栓形成をきたし血栓性の冠動脈閉塞を起こすため、ステント血栓症という問題が依然として残った。当初はステント血栓症の予防のためアスピリン、ワーファリン、ジピリダモールなどの抗血栓療法が推奨されていた。このような強力な抗血栓療法を行ってもステント血栓症の頻度は4~10%と高く、穿刺部をはじめとする出血性合併症の頻度も10~15%と高

率であった。ステント内に形成される血栓は血小板凝集から始まることから、アスピリンとチクロピジンの2つの抗血小板剤を併用することで、ステント留置後の心臓事故を減少させる試みがなされ、その有用性が示された。STARS 研究では、ステント留置症例をアスピリン 325 mg/日単独群、アスピリン+ワーファリン併用群、アスピリン+チクロピジン (500 mg/日) 併用群の3群に分け、治療後30日以内の死亡、標的血管再治療、心筋梗塞の複合エンドポイントを比較した。その結果、エンドポイントはそれぞれ、3.6%, 2.7%, 0.5%とアスピリン+チクロピジンの併用群で有意に低値であった ($p=0.001$)³⁾。その後、ステント治療例ではアスピリンとチクロピジンの2剤併用療法 (dual antiplatelet therapy; DAPT) が標準的な治療となったが、チクロピジンには重篤な副作用が多く、現在は同じチエノピリジン系の抗血小板剤であるクロピドグレルが主に使用されている。

薬剤溶出性ステント (drug eluting stent; DES) 登場後の抗血小板療法

抗血小板薬2剤併用により、ステント治療後の急性冠閉塞が減少し、PCIの適応が多枝疾患、左主幹部病変へと広がった。もう一つの問題点であった慢性期の再狭窄についても、DESの登場により劇的に再狭窄率が低下した。DESは1999年12月に Sousa らによるシロリムス溶出性ステントの臨床応用からその歴史が始まり、その後、現在に至るまでパクリタキセル、ゾタロリムス、エベロリムス、バイオリムスなどの薬剤を塗布したステントが発売され、PCIの戦略に劇的な変化をもたらした。しかし、心臓以外の手術に際して抗血小板剤を休止したところ、その直後に血栓性の閉塞をきたした症例が4例報告⁴⁾され、晩期ステント血栓症という新たな問題点が浮かび上がった。

DESはステント留置後の局所の細胞増殖を抑制するため、BMSでは治療後約4週間経過すると留置されたステントの表面は新生内膜で被覆されるのに対し、DESは術後数ヵ月たっても、内膜に覆われずにステント金属が血管内腔に露出している場合があることが病理所見、血管内視鏡所見で確認されている。また、薬剤をコーティングする際に使用されるポリマーに対するアレルギー反応が晩期ステント血栓症の一因になりうるとの指摘もある。

新しい抗血小板薬と今後の展望

チクロピジン、クロピドグレルに続くチエノピリジン誘導体であるプラスグレルは、肝臓での代謝が単純であり、CYP2C19多型に影響を受けず、作用発現も早い。TRITON-TIMI 38 試験⁷⁾では、PCI施行予定の急性冠症候群患者に対するクロピドグレルとプラスグレルの安全性、有効性が比較され、プラスグレルはステント血栓症を含む虚血性イベントを有意に抑制したものの、致死出血を含む重大な出血リスクを上昇させた。

チカグレロールは非チエノピリジン系 P_2Y_{12} 受容体拮抗薬で、作用発現が早く、作用持続が短い。PLATO 試験⁸⁾では、急性冠症候群患者において、チカグレロールはクロピドグレルと比較して、大出血リスクを上昇させることなく、血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントを有意に抑制した。しかし、徐脈や呼吸困難などの有害イベントがチカグレロールで有意に多く、本薬の位置付けはまだ定まっていない。

ATLAS ACS 2 - TIMI 51 試験⁹⁾では、急性冠症候群患者に対して凝固第Xa因子の選択的阻害薬であるリバロキサバン低用量を、標準的な抗血小板療法に追加して投与した場合の有効性が評価された。リバロキサバンは心臓血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントを抑制したが、大出血、頭蓋内出血リスクが増大した。

おわりに

現在では虚血性心疾患患者、特に経皮的冠動脈形成術後で薬剤溶出性ステントが留置されている患者ではDAPTが標準治療となっているが、今後、大規模試験の結果や新規抗凝固薬の臨床データにより、抗血小板薬の使用が見直される可能性があり今後の試験結果が注目される。

文 献

- 1) Physician's health study: Aspirin and primary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1825–1828.
- 2) Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the U.S. Preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 161–172.
- 3) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent anticoagulation restenosis study investigators. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1665–1671.
- 4) McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; **364**: 1519–1521.
- 5) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 2584–2591.
- 6) Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1374–1382.
- 7) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2001–2015.
- 8) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1045–1057.
- 9) Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; **366**: 9–19.