

虚血性心疾患に対する抗血小板薬の役割

児玉和久*, 朝倉正紀*, 平山篤志*

はじめに

急性冠症候群は、不安定プラークの破綻部位に血栓が形成することにより発症する不安定狭心症や急性心筋梗塞を含む疾患群と定義される¹⁾。これらの疾患における血栓は、血管内視鏡により生体内における冠動脈内血栓の実像が臨床的にも観察されるようになり、血栓に対する対策がますます重要な課題となっている²⁾。血栓に対する治療薬として現在我々が使用可能なものに、アスピリン、チクロピジン、シロスタゾールなどがある。虚血性心疾患に対しての大規模臨床試験で、アスピリンの使用により心血管イベントの減少が著明に認められて以来、現在数多くの症例で投与されている。また最近になって血栓の主体である血小板の研究が進み、GP (Glycoprotein) IIb/IIIa 受容体の拮抗薬が臨床治験されるようになり、欧米においては大規模試験の結果が良好なことより、日常の治療薬として普及しつつある。今回は、抗血小板薬に関して大規模試験の結果を中心に述べることにする。

抗血小板薬

不安定プラークの破綻などにより血管内皮が傷害されコラーゲン線維が露出し血液にさらされると、流血中の血小板はコラーゲン線維などに対する受容体を介して血管内皮傷害部位に粘着する。粘着した血小板は活性化し、血小板内の顆粒からADP、セロトニンやトロンボキサン A₂ (TXA₂)などを放出することにより、血小板上のGp IIb/IIIa 受容体を介して血小板が次々と凝集し血小板塊が形成される。

この血小板塊形成過程の抑制が心血管イベントを防ぐために必要であり、種々の薬剤が臨床使用されている。

1) アスピリン

血小板の活性化により膜リン脂質からアラキドン酸が遊離され、アラキドン酸カスケードにより強力な血小板凝集作用を有するPGG₂, PGH₂, TXA₂に代謝される。アスピリンは、この強力な血小板凝集作用を有するTXA₂の生成を抑制するためにアラキドン酸カスケードの最初に位置するシクロオキシゲナーゼを阻害する。

2) チクロピジン

チクロピジンの作用機序は、まだ完全に理解されていないが、現時点ではアデニル酸シクラーゼ刺激によるcAMP上昇作用やGP IIb/IIIa 受容体遮断にて血小板凝集抑制するとされる。

3) シロスタゾール

ホスホジエステラーゼ阻害薬として細胞内のcAMP濃度を増加させることにより血小板凝集を抑制する。

4) GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬

活性化された表面に発現したGP IIb/IIIa 受容体をフィブリノゲンやvWF (vonWillebrand factor)を介して血小板凝集が形成される。GP IIb/IIIa 受容体を介する血小板凝集の最終段階をブロックするGP IIb/IIIa 受容体拮抗薬は極めて有効であると考えられ、現在脚光を浴びている薬物である。

冠血管内視鏡からみた冠動脈内血栓

冠動脈内血栓が不安定狭心症や急性心筋梗塞の発症に強く関与していることが病理学的検討から判明し、1992年にFusterはプラークの破裂に引き続いて血栓形成がおこる一連の症候群をacute coronary syndromeという概念を提唱し、その考え

*大阪警察病院心臓センター内科

方が急速に普及している¹⁾。

冠血管内視鏡は、冠動脈内を直接観察することができ、冠動脈内血栓および不安定プラークの検出に優れており、動脈硬化病変の診断に有用である。我々が使用している冠血管内視鏡（日本光電社製）は、従来の画素数の2倍である6000画素数を径0.75 mmのファイバーの中に有しており、冠動脈内腔に起こっている出来事をよりリアルに評価することが可能となってきた^{2,3)}。

当院における冠動脈内視鏡施行285例の検討から、冠動脈内に形成された血栓は、急性心筋梗塞の責任病変の約9割、また不安定狭心症の責任病変には約8割の頻度で観察された。それに対して、梗塞の既往のない労作性狭心症においては、2割にしか観察されておらず、冠動脈内に観察される血栓は、acute coronary syndromeにおいて高率に観察されることが冠動脈内視鏡の検討より明らかになってきた⁴⁾。

急性期の梗塞責任病変には、再灌流療法後も血栓が残存していることが明らかとなったが、その後病変部における血栓動態を評価するために発症1ヶ月後の梗塞責任病変を観察すると、抗血小板療法施行にもかかわらず60%の梗塞責任病変に血栓が存在していた。このことは梗塞発症1カ月後においても血栓形成は続いており、血管内膜の治癒機転の中で血小板をはじめとする血栓形成の役割がきわめて大きく、急性期から慢性期にかけての抗血小板療法を中心とした血栓対策がもっとも重要であることを意味する^{2,5)}。

以下に抗血小板療法により大規模試験の成績をまとめる。

大規模試験の成績

1) アスピリン

急性心筋梗塞に対するアスピリン単独治療で5週後の死亡率が23%低下することがISIS-2 (International Study of Infarct Survival-2)により示されて以来、心筋梗塞急性期におけるアスピリンの有用性が注目されている⁷⁾。

抗血小板薬長期投与による梗塞2次予防評価としてこれまで数多くの大規模試験が行われたが、代表的試験としてGerman-Austrian Studyなどのアスピリン単独⁷⁾、PARIS Studyのアスピリンとジピリダモール併用による心事故発生抑止効果な

どの検討^{8,9)}が行われ、死亡や心事故発生の頻度はアスピリン投与群で少ないものの有意差には至っていない。しかし、過去の大規模臨床試験を集計したAnti-platelet Trialists' Collaborationでは、心原性死亡は13%、非致死的心筋梗塞は31%、非致死の脳血管障害は42%の発生頻度減少を認めたと報告されている¹⁰⁾。心原性死亡のすべての事故発生において、コントロール群17.1%に対して抗血小板治療群において13.5%であり、25%の発症率の減少を認め、心筋梗塞2次予防の効果があると結論している。また、アスピリンの投与量は、75 mg~325 mgで十分でありさらなる高用量は必要ないとし、両群における出血性合併症の頻度も差がないと報告している。

心筋梗塞1次予防におけるアスピリンの有用性を評価する大規模試験として、アメリカの健常男性医師約20,000人を対象に低容量アスピリン隔日投与(325 mg)を施行したPhysician's Health Studyがあり、低容量アスピリン群において心血管系死亡率が有意に低く、アスピリンの心筋梗塞1次予防効果が示された¹¹⁾。

不安定狭心症においても、RISC (Research group on Instability in Coronary artery disease) Studyによりアスピリン(75 mg/day)投与により心筋梗塞の発生率減少が報告された¹²⁾。またVeterans Administration Co-operative Studyによりアスピリン単独投与により心筋梗塞発生率および死亡率の減少を認められた¹³⁾。これらの大規模試験の結果より、不安定狭心症においてもアスピリンの有効性が示されている。

PTCA後の再狭窄予防効果を評価する大規模試験も行われているが、Low-dose(100-350 mg/day)とHigh dose(1000-1500 mg/day)の投与量比較試験では両群に有意差は認められなかった。プラセボを対象とした比較試験では急性期の合併症がプラセボ群で有意に多いものの再狭窄率は差がなく、アスピリンは急性冠閉塞を予防するものの再狭窄率を低下させないとされている。

2) チクロピジン

不安定狭心症に対するチクロピジンの有用性を検討したSTAI試験において、コントロール群に比し、チクロピジン500 mg/dayの経口投与群で血管性死亡および非致死的心筋梗塞の発症が有意に少なかったと報告された¹⁴⁾。再狭窄予防に対して

は、TACTをはじめとした比較試験ではチクロピジンの有用性は認められていないが、ステント留置後の亜急性冠閉塞の抑制効果はあるとされている。

3) GP IIb/IIIa antagonist

GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬の大規模試験は、現在進行中のものを含め非常に多く表1に代表的試験を列挙した¹⁵⁻¹⁹⁾。

1994年にEPIC試験において、ハイリスク症例(重症冠動脈疾患, 重症不安定狭心症, 切迫梗塞)におけるPTCA後療法としてのabciximabの有用性が検討された。急性期の心血管イベントは有意に減少し、6ヶ月後の長期予後も改善させると初めて報告され、GP IIb/IIIaが有望な抗血小板治療薬として注目された。しかし、出血性合併症の頻度が14%とプラセボ群の7%に比し高いことが問題であった。GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬のPTCA後療法としての有用性を検討したEPIC以外の試験として、EPILOG試験、IMPACT-2試験、CAPTURE試験などがある。EPILOG試験では、EPIC試験と同様にabciximab群において6ヶ月後心血管イベントは有意に低下した。出血性合併症においては、EPIC試験と異なりプラセボ群と比べて差は認められなかった。またSTENT留置後の後療法としての有用性を検討するためにEPILOG-STENT試験が行われている。6ヶ月後の長期成績はまだ報告されていないが、留置後30日の心血管イベントはSTENT単独群が10.8%に比し、abciximab併用群は5.3%と低かった。これらの結果から、心血管インターベンション後の後療法としてGP IIb/IIIa 受容体拮抗薬は有用であると評価

されつつある。ただし、再狭窄予防効果に関しては意見が定まっていない。

不安定狭心症に対するGP IIb/IIIaの受容体拮抗薬の有用性を検討する大規模試験も進行中である。代表的試験として、PARAGON試験、PURSUIT試験、PRISM試験、PRISM plus試験などがある。これらの試験から、30日後の心血管イベントが低下する結果が報告され、長期成績の結果が期待される場所である。

まとめ

虚血性心疾患における血栓の役割はきわめて大きい。血栓の主体である血小板に対する対策は、治療上重要である。現在までの各種の検討から、虚血性心疾患の治療としてのアスピリンは心血管イベントをかなり低下させるが、冠動脈内視鏡の観察ではアスピリンを服用していても心筋梗塞発症1ヶ月後の60%に血栓の存在を認め、さらに強力な抗血小板薬が必要である。現在臨床試験が始まったGP IIb/IIIa 受容体拮抗薬は、血小板同士の凝集を抑制する画期的な治療薬であり虚血性心疾患の新たな治療薬として期待される。今後の長期成績を含めた大規模試験の結果を待ちたい。

文献

- 1) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al : The pathogenesis of a coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326 : 242-250, 1992
- 2) Ueda Y, Asakura M, Hirayama A, et al : Intracoronary morphology of culprit lesions after reperfusion in acute myocardial infarction: Serial angioscopic observations. *J Am Coll Cardiol* 27 : 606-610, 1996
- 3) Asakura M, Ueda Y, Nanto S, et al : Remodeling of in-stent neointima: It became thinner and transparent over three years: Serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation* 97 : 2003-2006, 1998
- 4) Asakura M, Ueda Y, Mishima M, et al : A single center experience of 285 observations of coronary arteries with high-quality angiography. *Circulation* 96 [Suppl. I] : I-736, 1997
- 5) Asakura M, Hirayama A, Ueda Y, et al : First demonstration by angiography: Disappearance of residual thrombus at culprit lesions by 6 months after myocardial infarction. *Circulation* 96 [suppl. I] : I-648, 1997
- 6) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group : Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 2 : 349-360, 1988
- 7) Breddin K, Loew D, Lechner K, et al : The German-Austrian aspirin trial: a comparison of acetylsalicylic acid,

表1 GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬の大規模試験

1994	EPIC	abciximab	AMI
1995	IMPACT	eptifibatide	elective PTCA
1997	CAPTURE	abciximab	UA
1997	RESTORE	tirofiban	UA, nonQMI
1997	EPILOG	abciximab	ACS
1997	IMPACT-II	eptifibatide	ACS
pending	RAPPORT	abciximab	AMI
pending	PRISM	tirofiban	nonQMI
pending	PARAGON-A	lamifiban	UA, nonQMI
pending	PRISM plus	tirofiban	UA, nonQMI
pending	PURSUIT	eptifibatide	UA, nonQMI
pending	EPILOG-STENT	abciximab	elective PTCA

- placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. On behalf of the german-austrian study group. *Circulation* 62 (6 Pt 2) : V63-V72, 1980
- 8) The Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 62(3) : 449-461, 1980
 - 9) Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, et al : Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 7(2) : 251-269, 1986
 - 10) Antiplatelet Trialists' Collaboration. 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. *BMJ* 308(6921) : 81-106, 1994
 - 11) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 321(3) : 129-135, 1989
 - 12) The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 336(8719) : 827-830, 1990
 - 13) Lewis HD Jr., Davis JW, Archibald DG, et al : Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Study. *N Engl J Med* 309(7) : 396-403, 1983
 - 14) Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al : Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 82(1) : 17-26, 1990
 - 15) The EPIC Investigation. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 330(14) : 956-961, 1994
 - 16) Tcheng JE, Harrington RA, Kottke-Marchant K, et al : Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa blocker Integrelin in elective coronary intervention. *IMPACT Investigators. Circulation* 91(8) : 2151-2157, 1995
 - 17) Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: *IMPACT-II. Lancet* 349(9063) : 1422-1428, 1997
 - 18) The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. Circulation* 96(5) : 1445-1453, 1997
 - 19) The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 336(24) : 1689-1696, 1997

(Circ Cont 19 : 412~415, 1998)