

一文献紹介一

I

第1および第2世代のシクロオキシゲナーゼ2選択性非ステロイド性抗炎症薬の使用と急性心筋梗塞の危険性

Andersohn F, Suissa S, Garbe E: Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 1950-7.

要約; COX-2 阻害剤によって AMI の危険性が増大する

シクロオキシゲナーゼ(COX)-2-選択性非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の心臓血管系への危険性については、rofecoxib と celecoxib で増大することが示されている。しかし、その他の COX-2 阻害剤については、心血管系への危険性に関する調査はされていない。そこで、本研究では新しい第2世代の COX-2 阻害剤(etoricoxib, valdecoxib)の心血管系への危険性について疫学調査を行った。2000年6月1日から2004年10月31日の間に少なくとも一度、NSAIDsの処方を受けた486,378人の患者において、nested case-control studyを行った。急性心筋梗塞を起こした3643例について、13,918例のコントロール群と年齢、性別、コホート研究にエントリーした年代、一般診療についてマッチングを行った。COX-2 選択性および非選択性のNSAIDs(diclofenac など)の使用に対してAMIのrate ratio(RR)を計算したところ、etoricoxibの適正使用群においては、前年度NSAIDsを使用しなかった群に比べてAMIの危険性は2.09倍であった(95%CI, 1.10-3.97)。Rofecoxib(RR=1.29, 95%信頼区間(CI), 1.02-1.63), celecoxib(RR=1.56, 95%CI, 1.22-2.00), diclofenac(RR=1.37, 95%CI, 1.17-1.59)の適正使用群においても有意にAMIの危険率は増大した。Valdecoxibの適正使用群においてはRR=4.60(95%CI, 0.61-34.51)であった。COX-2 阻害剤を毎日高容量服用することで増大する傾向があった。本研究から、COX-2 阻害剤の種類によってAMIの危険率が増大することが示唆さ

れた。危険性の増大は投与量に比例する傾向が見られたが、更なる検討が必要である。

アテローム血栓性イベントの予防における clopidogrel + aspirin と aspirin 単独の比較

Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.

要約; clopidogrel + aspirin の併用は、心筋梗塞、脳卒中、心血管系の原因による死亡の発生率を低下させるうえで、aspirin 単独よりも有意に有効ではない。

ADP レセプターのサブタイプである P2Y₁₂ のアンタゴニストである clopidogrel と低用量 aspirin の併用療法は虚血イベントを減少させることが報告されている。本研究においては、clopidogrel と低用量 aspirin の2剤併用抗血小板療法が、アテローム血栓性イベントのリスクが高い患者に対して大規模な検討を行った。臨床的に明らかな心血管疾患あるいは複数の危険因子を有する患者15,603例を、clopidogrel(75mg/day) + 低用量 aspirin(75-162 mg/day) 投与群と、placebo + 低用量 aspirin 投与群とに無作為に割付け、中央値で28ヶ月間追跡調査した。有効性に関する主要なエンドポイントは、心筋梗塞、脳卒中、心血管系の原因による死亡の複合とした。有効性に関する主要エンドポイントに達した割合は、clopidogrel + aspirin 群で6.8%、placebo + aspirin 群で7.8%(相対リスク(RR) 0.93, 95%信頼区間(CI) 0.83-1.05, P=0.22)であった。虚血イベントによる入院を含む有効性に関する副次的エンドポイントに達した割合は、16.7%、17.9%であり(RR 0.92, 95%CI 0.86-0.995, P=0.04)、重篤な出血の発症率は1.7%、1.3%であった(RR 1.25, 95%CI 0.97-1.61, P=0.09)。複数の危険因子を有する患者で主要エンドポイントに達した場合は、clopidogrel 群で6.6%、placebo 群で5.5%であり(RR 1.2, 95%CI 0.91-1.59, P=0.20)、心血管系の原因による死亡の発生率も clopidogrel 群のほうが高かった(3.9%対2.2%, P=0.01)。臨床的に明らかなアテローム血栓を有する患者のサブグループでは、主要エンドポイントに達した場合

は clopidogrel 群で 6.9%, placebo 群で 7.9%であった (RR 0.88, 95%CI 0.77-0.998, P=0.046). 本研究により, clopidogrel 投与により症候性のアテローム血栓を有する患者において有益性があること, また複数の危険因子を有する患者では有害性が示唆された. clopidogrel+aspirin の併用は, 心筋梗塞, 脳卒中, 心血管系の原因による死亡の発生率を低下させるうえで, aspirin 単独よりも有意に有効ではなかった.

アンジオテンシン受容体拮抗薬による高血圧前症治療の実施可能性

Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al: Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-97.

要約; candesartan による高血圧前症の治療は高血圧発症のリスクを低下させる。

高血圧前症は, ステージ 1 高血圧の前駆症状であり, 過大な心血管リスクの予測因子であると考えられている. 本研究においては, 高血圧前症の薬理的治療により, ステージ 1 高血圧が予防あるいは遅延されるか否かについて検討を行った. 収縮期血圧 130-139mmHg かつ拡張期血圧 89mmHg 以下, あるいは収縮期血圧 139mmHg 以下かつ拡張期血圧 85-89mmHg であった試験参加者を, candesartan あるいは placebo を 2 年間服用する群に無作為に割付け, その後全例に対して placebo を 2 年間投与した. 試験参加者が試験のエンドポイントであるステージ 1 高血圧を発症した時点で高血圧薬による治療を開始した. 計 409 例を candesartan 群, 400 例を placebo 群に無作為に割付け, 772 例において解析が可能であった (candesartan 群 391 例, placebo 群 381 例, 平均年齢 48.5 歳, 男性 59.6%). 最初の 2 年間に placebo 群の 154 例と candesartan 群の 53 例が高血圧を発症した (相対リスク (RR) 低下 66.3%, P<0.001). 4 年後, placebo 群の 240 例と candesartan 群の 208 例が高血圧を発症した (RR 低下 15.6%, P<0.007). 重篤な有

害事象の発生率は, candesartan 群で 3.5%, placebo 群で 5.9%であった. 4 年間で高血圧前症の治療を受けなかった患者 (placebo 群) の約 2/3 がステージ 1 高血圧を発症した. Candesartan による高血圧前症の治療は忍容性が高いと考えられ, 高血圧発症のリスクを低下させた. 従って, 高血圧前症の治療は実施可能であると考えられた.

P2X4 欠損マウスで見られる血管の緊張とリモデリングに対する血流依存的な制御障害

Yamamoto K, Sokabe T, Matsumoto T, et al: Impaired flow-dependent control of vascular tone and remodeling in P2X4-deficient mouse. *Nature Medicine* 2006; 12: 133-7.

要約; 血管内皮 P2X4 チャネルは, 血圧と血管リモデリングを制御する血流感知機構において重要である。

血管の構造と機能は, 身体の発達や運動などに伴う循環動態の変化に順応する. この現象は血流を感知して反応する内皮細胞の能力に基づいている. しかしながら, その基盤となる機序は明らかにされていない. 本研究では, マウス内皮細胞に存在し, *P2rx4* にコードされる ATP 受容体である P2X4 イオンチャネルが, 血流変化に対して内皮細胞が反応する際に重要な役割を果たしているか否か検討を行った. *P2rx4*^{-/-}マウスは, 血流変化に対して, Ca²⁺の流入とそれに引き続く強力な血管拡張物質である一酸化窒素 (NO) の産生という正常な反応を起こす内皮細胞を持たない. また, *P2rx4*^{-/-}マウスでは, 急激な血流の増加により誘発される血管拡張が著しく抑制される. さらには, 野生型と比べ血圧は高く, 尿中への NO 代謝物の排出量は少ない. *P2rx4*^{-/-}マウスでは, 慢性的な血流量低下に応じて血管サイズが縮小するという順応的血管リモデリングは認められなかった. 従って, 血管内皮 P2X4 チャネルは, 血圧と血管リモデリングを制御する血流感知機構において重要である.

(大阪薬科大学臨床薬理学教室 加藤 隆児)