

長期予後を見据えた虚血性心疾患治療の update : 抗血栓療法

後藤 信哉

Goto S: To improve the long term prognosis of patients with ischemic heart disease: antithrombotic therapy. J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 234-237

I. 虚血性心疾患を冠動脈局所の疾患と認識して 長期管理することは正しいのか？

本邦における医学教育，医療供給体制は臓器ごとの専門家育成を主眼として行われてきた。胸痛を主訴として病院に来院し，冠動脈造影にて心筋を灌流する冠状動脈の狭窄，閉塞を伴う虚血性心疾患は当然のように心臓の疾患と理解された。心臓局所の疾患としての対応としては，薬物治療以外に冠動脈の動脈硬化性狭窄，血栓性閉塞の解除を目的とした冠動脈バイパス手術，経皮的冠動脈血栓溶解療法，経皮的冠動脈血管形成術など数多くの方法が開発され普及している。特に，最近の経皮的冠動脈インターベンションの進歩は著しい。Grüntig がバルーンによる経皮的冠動脈形成術を開発したのは1970年代である¹⁾。その後，バルーンの拡張により引き裂かれた血管壁による急性期閉塞を避けるためにステントが開発され心臓外科医のバックアップが不要となった²⁾。さらには，術後6カ月以降に起こっていた再狭窄の問題も最近の薬剤溶出ステントにより解決された³⁾。冠動脈疾患に対する局所治療，急性期治療の進歩には目覚ましいものがある。

さて，冠動脈の動脈硬化性狭窄，血栓性閉塞による不安定狭心症，急性心筋梗塞などの急性虚血性心疾患の予後が上記の局所治療の進歩により急速に改善されたことには疑いの余地がない。では，症候を呈した動脈硬化性疾患としての冠動脈狭窄の長期予後におよぼす局所治療としての冠動脈インターベンションの効果は如何であろうか？この疑問に対して興味深い解答を与える大規模臨床研究成果が最近公表された⁴⁾。本研究では安定労作性狭心症として認識された冠動脈疾患患者の長期予後におよぼす経皮的冠動脈インターベンションと内科的治療の効果が比較された。結果は以前から小規模の試験により指摘されていた通りであった。すなわち，安定労作性狭心症の症例に対して経皮的冠動脈インターベンションを施行しても，平均4.6年間という長期間の予後に対するの観察期間内における心血管イベントの発症を減らすことはできないことが示された。冠

動脈局所の動脈硬化性狭窄を解除する冠動脈インターベンションは，その時に困っている労作性狭心症の症状を軽減する手段であって長期予後を改善する手段ではないことが改めて確認されたことになった。

II. 冠動脈疾患は，全身の動脈硬化，血栓性疾患 としてのアテローム硬化，アテローム血栓症の 部分症であるとの考え方

臓器ごとの専門医としての訓練を受けた医師は冠動脈に動脈硬化性狭窄，血栓性閉塞を見出すと，これらこそ疾病の本態と考えがちである。われわれは，冠動脈に動脈硬化，血栓性病変を有する症例は全身の他の血管にも同様の病変を有する可能性が高いと考えて治療すべきであると主張している^{5,6)}。動脈硬化，血栓性病変の形成には，血管が糖尿病，高血圧，高脂血症などのリスク因子に曝露される必要がある。冠動脈に動脈硬化，血栓性病変があったような症例であれば，脳の血管，末梢の血管も同じように長期間，同じようなリスク因子に曝露されているわけであるから疾病としてその時に認識されているか否かにかかわらず他の臓器の血管にも同じような病変が隠れている可能性が高いだろう(図1)。たまたま症候を呈した冠動脈の動脈硬化，血栓性病変に対して局所治療を施行して事足り，と考えていたら，その症例が翌年脳梗塞になる，あるいは末梢血管の血栓性閉塞を起こす，とのリスクを見落すおそれがあるというのがわれわれの主張である(図1)。

動脈硬化，血栓性疾患を，症候を呈する臓器の部位にかかわらず全身性の動脈硬化，血栓性疾患(アテローム血栓症とも呼ぶ)と認識することの可否を，国際共同，前向き調査研究にて検討した⁷⁾。本国際共同研究，REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registryでは，本邦を含む世界44カ国から，68,000例以上の冠動脈疾患，脳血管疾患，末梢血管疾患を登録した⁸⁾。動脈硬化，血栓性疾患を有さない症例であってもアテローム血栓症のリスク因子を3つ以上有する症例であれば登録対象とした⁷⁾。登録症例は当初2年間観察する予定であったが，現時点では4年間まで観察期間を延長することが決定している。

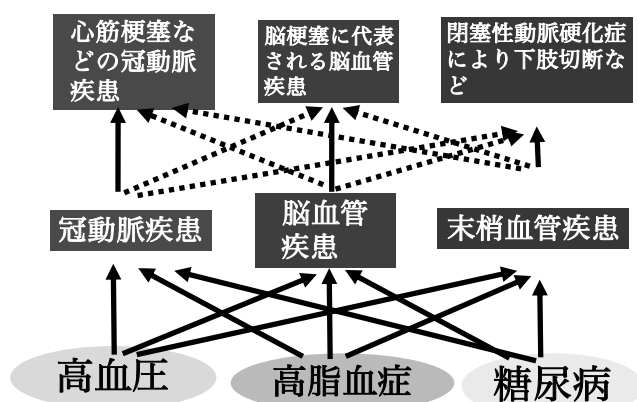


図1 リスク因子への曝露と動脈硬化，動脈血栓性疾患
ヒトは血管とともに老化する。高血圧，高脂血症，糖尿病などのリスク因子の存在下では動脈硬化の進展は促進される。循環器内科医が冠動脈に動脈硬化，血栓性疾患を見出した時には，同じようにリスク因子に曝露された脳血管，末梢血管にも同様の動脈硬化性変化があることが多いと認識すべきである。冠動脈に動脈硬化血栓性疾患を見出した場合には，将来の心筋梗塞の発症を予防したい，という気持ちになる。しかし，同様のリスク因子に曝露された血管が脳，末梢動脈にもある以上，心筋梗塞の発症予防と同様に脳梗塞の予防，末梢の閉塞性血栓症の予防にも気をつけるべきである。

登録された症例のリスク因子，1年間の観察期間内の心血管イベントの発症率は各々2006年⁸⁾，2007年⁹⁾のJAMAに公表された。症例登録にあたって入院症例は除外し，外来通院中の安定した症例を対象としたにもかかわらず登録直後から1年間にわたって心血管イベントは直線的に増加して心血管死亡/非致死性心筋梗塞/非致死性脳卒中の発症率は，世界の医師が全力で治療している実態でも4%を越えた⁹⁾。当初の予想通り，冠動脈疾患の症例は1年間の観察期間内における心筋梗塞の発症リスクが高いのみならず，ほぼ同程度の発症率で脳梗塞を発症した⁹⁾。全身病としての動脈硬化，血栓性疾患であるアテローム血栓症の長期予後の改善における，局所治療としての経皮的血管形成術の意義が乏しい理由が理解できよう。

III. では，最終的な病態である冠動脈，脳血管の血栓性閉塞を抗血栓療法により予防すればよいのか？

厚生労働省の人口動態統計を調べると日本人症例の死亡原因の第1位は悪性腫瘍である。第2位の心疾患，第3位の脳血管疾患の多くは心筋梗塞，脳梗塞に代表される血栓性疾患であり，これらの疾患を予防することが重要である。安定労作狭心症であれば安静にしていれば症候は起こらない。患者は症状の自己管理が可能である。心筋梗塞，不安定狭心症，脳梗塞を発症すれば病院を受診せざるを得ない。本当に困る病気は動脈硬化性狭窄ではなくて，臓器灌流血管の血栓性閉塞であることは明らかである。そこで，最終的に困るイベントである血栓性閉塞を予防するために抗血栓療法を考えよう，との方向になる。実際，抗凝固であるヘパリンを使用すれば不安定狭心症症例の心筋梗

表1 世界で使用されている抗血栓薬(下線は日本で広く使用されているもの)

	抗凝固薬	抗血小板薬
経静脈的に使用する	未分画ヘパリン 低分子ヘパリン ペンタサッカライド	GPIIb/IIIa 受容体阻害薬
経口薬	ワーファリン	アスピリン チエノピリジン シロスタゾール プロスタグランジン類

塞発症を予防できること¹⁰⁾，抗血小板薬であるアスピリンを使用すれば心筋梗塞症例の心血管死亡率を減らせること¹¹⁾，が早期の臨床研究により確認され，抗血栓薬による心血管イベント発症予防効果は現実的選択肢になった。その後，心筋梗塞，脳梗塞の発症予防を目的として多くの抗血栓薬が開発され，また臨床において使用されるようになり現在に至っている。

いわゆる抗血栓薬には，1)凝固カスケードを阻害することによりフィブリン血栓の形成を阻害する抗凝固薬，2)血小板の活性化と凝集を阻害する抗血小板薬，がある⁶⁾。心筋梗塞を惹起した冠動脈の血栓を吸引採取してその構成を調べると，血栓中にはフィブリン，血小板，そして炎症性細胞が必ず存在する¹²⁾。代表的な抗血小板薬であるアスピリン，代表的な抗凝固薬であるワーファリンがいずれも心筋梗塞発症予防効果を同等に有していること¹³⁾は血栓の構成から考えても予想通りである。

良いか悪いかの議論を別として，本邦で使用可能な抗血栓薬は欧米とは異なる。経静脈的，経口的に使用できる抗凝固，抗血小板薬を表1に示した。本邦での現実的な選択肢は経静脈的抗凝固薬としては未分画ヘパリン，経口抗凝固薬はワーファリンに限局される。急性冠症候群，冠動脈インターベンション時にはヘパリンの使用が必須である。本邦で使用されている未分画ヘパリンは，分子量がまちまちで吸収，代謝が一定にならないとの欠点がある⁶⁾。未分画ヘパリンの欠点を克服した低分子ヘパリンが欧米では巨大な市場を獲得しており本邦の現状とは異なる。また，経静脈的に使用する抗血小板薬としてのGPIIb/IIIa受容体阻害薬も主に冠動脈インターベンション後の血栓性合併症の予防を目的として欧米にて広く使用されているが¹⁴⁾本邦では認可承認されていない。少ない種類の薬剤をうまく使いこなして，現実的には先進国の中では際立って安い医療費の中で世界の最長寿を謳歌している日本の現状をみると，これら最近開発され，大きく宣伝されている新薬の実情はさほど革新的でないのかも知れない。

欧米の巨大企業を中心に，今後も多くの抗血栓薬が開発されていくであろう。これらの薬剤を欧米と同時に本邦に導入すべきか否かは極めて難しい問題である。基本的に血小板，凝固系は血栓性疾患を発症するために体内に存在

するわけではない。俊敏な止血機構により血液の喪失を防ぐことが最大の生理機能である。抗血栓薬を使用すれば、出血性合併症が増加することは避け得ない¹⁵⁾。日本人と欧米人では出血/血栓リスクのバランスが異なる可能性が高い。また、社会の医薬品の副作用に対する受容性も異なる。医薬産業は知識集約型の巨大産業である。国家の富の流出を防ぐために産学政官が強調して日本が抗血栓薬の世界市場で戦えるシステムを構築することが緊急の課題であると筆者は考えている。

IV. 究極の治療はリスク因子のコントロール？

心筋梗塞、脳梗塞は、動脈硬化、血栓性疾患の最終段階としての血栓性閉塞により発症する。抗血栓薬により最終段階での予防、治療を試みても出血性合併症とのバランスにより効果は局限される¹⁶⁾。いわゆるランダム化比較試験の結果をみれば、抗凝固薬であるワーファリンの心筋梗塞の二次予防効果は抗血小板薬であるアスピリンに勝る¹³⁾。しかし、日常臨床において心筋梗塞再発予防目的にワーファリンを使用している臨床医は少数であろう。予防、リスク軽減という場合には薬物の有効性以上に安全性が重視されることがその理由である¹⁷⁾。現在、ワーファリンの代謝に関する理解が急速に進んでいる。ワーファリンの血中濃度、効果の多くの部分は遺伝子多型により規定されるので、将来遺伝子型に基づいた投与により出血性合併症が激減すれば¹⁸⁾ 血栓性閉塞の予防には「アスピリンよりワーファリン」という時代が来る可能性はある。

抗血小板併用療法も単剤より有効性の増強される治療である¹⁶⁾。一方、出血リスクも増加するため、出血リスクとのバランスにおいて抗血小板併用療法が推奨される状況は冠動脈ステント後の急性期などに局限される¹⁹⁾。薬剤溶出ステントでは、遅発性血栓性閉塞が問題とされる²⁰⁾。抗血小板併用療法を長期にわたって行えば遅発性血栓性閉塞のリスクは軽減できる²¹⁾。一方、出血リスクは増加する。もともとコストの高い薬剤溶出ステントを導入し、その結果として再狭窄が減少しても長期にわたる抗血小板療法が必須となれば社会に対して医療費削減効果をもたらしたとはいえない。また、個人とすれば、薬剤溶出ステントを挿入することにより長期に渡る薬剤の服用、ないしは心筋梗塞/心血管死亡リスクの増加、が伴うのであればメリットは少ない²¹⁾。薬剤溶出ステントの遅発性血栓性閉塞対策としての抗血栓治療を考える以前の問題として、薬剤溶出ステントの適切な適応決定を議論すべきである。

冠動脈疾患の診療に携わる循環器内科医は、どうしても将来の冠動脈の血栓性閉塞の予防をイメージして抗血栓薬を使用する。しかし、われわれは、冠動脈の動脈硬化、血栓性閉塞として症候を呈した症例には全身の血管に同様の動脈硬化、血栓性変化があると考えて治療すべきなのだと主張している。アスピリンに代表される抗血小板薬も、単に心筋梗塞の発症予防効果を有するのみならず、心血管死

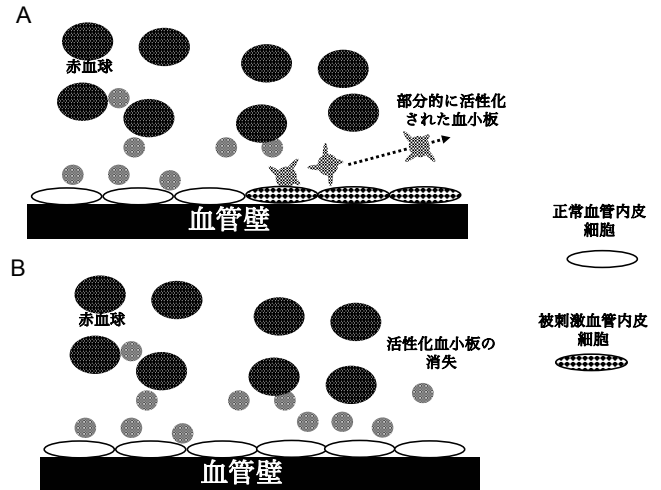


図2 リスク因子のコントロールこそが最良の抗血栓療法である理由

高血圧、高脂血症などに曝露された血管内皮細胞では、本来健全な血管内皮細胞の有している抗血栓物質の局所放出機能が損なわれる。また、von Willebrand 因子に代表される蛋白の発現が増加するため、血管内皮の近傍を流れる血小板が部分的に活性化される。すなわち、循環する血液自体の血栓性が亢進する。リスク因子を適切に管理して血管内皮細胞の抗血栓機能を正常化すれば、血小板の部分的活性化は抑制され、循環する血液の血栓性は減少する。抗血小板薬使用時とは異なり、血小板自身の止血機能は損なわれないため出血性合併症の危惧は不要である。

亡、脳梗塞も含めた広い意味での心血管イベント予防効果が確認されているではないか²²⁾。

人間の脳は単純さを好む。しかし、患者と長期にわたってつきあう医師が単純な職人であっては困る。臓器局所を診ているだけでは、長期予後を改善する治療を見出せない。冠動脈造影をみて、あるいはIVUSをみて、冠動脈の動脈硬化、血栓性病変をみつけたら、今みていない、他の臓器の全身の血管に同様の病変があると考えて全人的アプローチにより治療介入することが必要である。手足を含む全身の微小循環系における血管の機能を改善させ、全身を循環する血液の血栓性を減少させることが究極の抗血栓療法になるのだ¹⁵⁾。

運動習慣をつけ、タバコを止め、肥満を解消し(ちなみに筆者は努力しているが達成できていないが)、高血圧、高脂血症などのリスク因子をコントロールすることが間接的ではあるが出血を助長しない最良の抗血栓療法である(図2)というのが筆者の結論である。

文 献

- 1) Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med.1979; **301**: 61-68
- 2) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V,

- Materne P: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; **331**: 489-495
- 3) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R; RAVEL Study Group: Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1773-1780
 - 4) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1503-1516
 - 5) 後藤信哉: 循環器領域における抗血栓療法の展望—Atherothrombosisの予防, 治療における抗血小板薬の役割を中心に—. *日本血栓止血学会雑誌* 2004; **15**: 510-516
 - 6) 後藤信哉, 浅田祐士郎: 血栓症—やさしく, くわしく, わかりやすく, 南江堂, 東京, 2006
 - 7) Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, Mas JL, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators: The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J* 2006; **151**: 786 e1-e10.
 - 8) Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators: International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; **295**: 180-189
 - 9) Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S; REACH Registry Investigators: One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; **297**: 1197-1206
 - 10) Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P: Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1105-1111
 - 11) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; **2** (8607): 349-360
 - 12) Hoshiba Y, Hatakeyama K, Tanabe T, Asada Y, Goto S: Colocalization of von Willebrand factor with platelet thrombi, tissue factor and platelets with fibrin, and consistent presence of inflammatory cells in coronary thrombi obtained by an aspiration device from patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2006; **4**: 114-120
 - 13) Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; **347**: 969-974
 - 14) Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, Greenbaum AB, Berger PB, Cannon CP, Cohen DJ, Gibson CM, Saucedo JF, Kleiman NS, Hochman JS, Boden WE, Brindis RG, Peacock WF, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibling WB, Ohman EM; CRUSADE Investigators: Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004; **292**: 2096-2104
 - 15) Goto S: Cilostazol: Potential mechanism of action for anti-thrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding. *Atheroscler Suppl* 2005; **6** (4): 3-11
 - 16) 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* 2006; **354**: 1706-1717
 - 17) Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE: Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007; **120**: 700-705
 - 18) Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA, Beasley TM, Arnett DK, Adler BK, Baird MF, Acton RT: Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T Genotype on the Risk of Hemorrhagic Complications in African-American and European-American Patients on Warfarin. *Clin Pharmacol Ther* Jul 25 2007 [Epub ahead of print]
 - 19) Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1084-1089
 - 20) Bavry 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* 2006; **119**: 1056-1061
 - 21) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C; BASKET-LATE Investigators: 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
 - 22) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; **324**: 71-86