



比を勘案して適応を決定することが今後重要になると考えられる。CSPSの成績によれば、脳出血の発現頻度はシロスタゾール投与群では対照群と差がなく、きわめて低率であった(表2)¹⁰⁾。実際、シロスタゾールはアスピリン、チクロピジン、クロピドグレルと比べて出血時間を延長しにくい抗血小板薬であることが広く認識されている¹¹⁾。米国食品医薬品局(FDA)の報告によれば、末梢動脈疾患(閉塞性動脈硬化症)患者において、出血時間はアスピリンとクロピドグレルにより有意に延長するが、シロスタゾールによっては延長せず、アスピリンとクロピドグレルの併用により出血時

間はさらに延長するが、これら2剤にシロスタゾールを追加しても、それ以上の延長は起こらないことが示されている(図3)。このようなシロスタゾールの特徴は今後の併用療法における本剤の利点になるものと思われる。

2003年の米国心臓学会(AHA)の年次総会において冠動脈インターベンション後の再狭窄に対するシロスタゾールの予防効果を検討するRCT(Cilostazol Restenosis Trial; CREST)の成績が発表された。CRESTでは米国の19施設で登録された705例の冠動脈インターベンション後の患者をアスピリンとクロピ

シロスタゾールのエビデンス

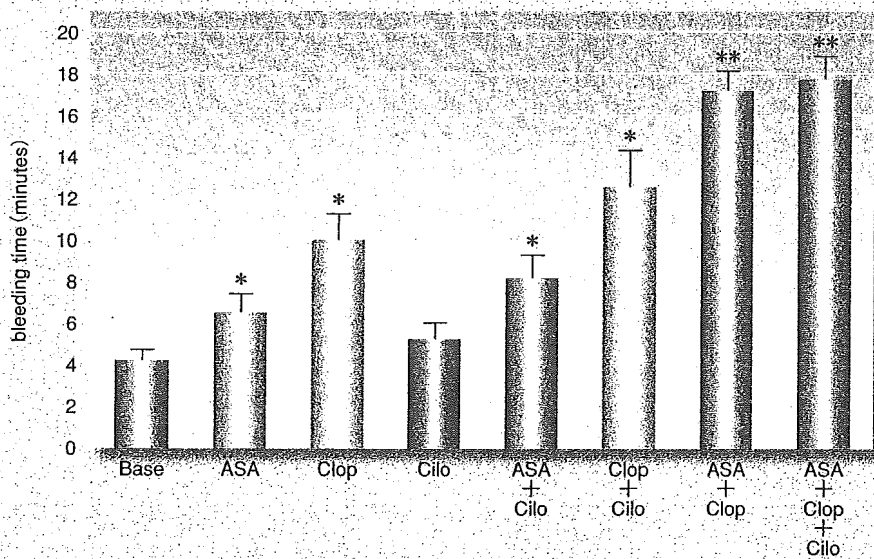


図3 閉塞性動脈硬化症患者における出血時間に及ぼす抗血小板薬併用療法の効果 (Whihite DB, Comerota AJ, Schmieder FA, et al. From the Society for Clinical Vascular Surgery. より引用)

* : $P \leq 0.05$ versus baseline
 ** : $P \leq 0.05$ versus all single agents and versus ASA + Cilo and Clop + Cilo.
 Error bars demonstrate SE. Base; Baseline BT. ASA; aspirin 325mg QD, Clop; clopidogrel 75mg QD, Cilo; cilostazol 100mg BID.



Part 1

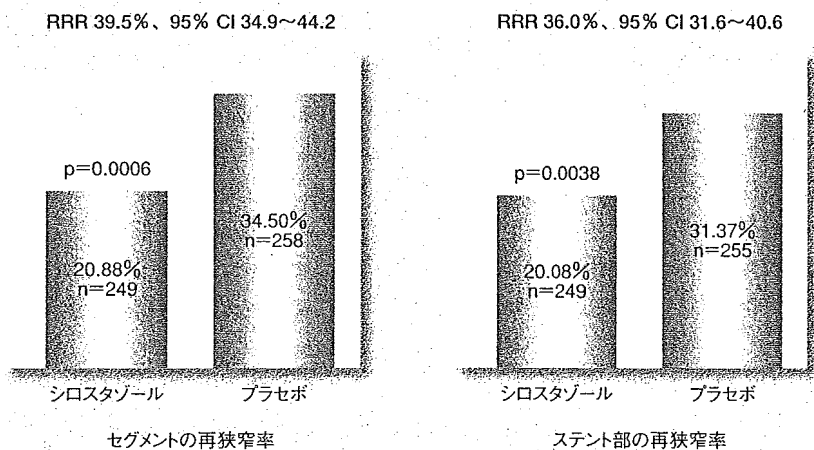


図4 Cilostazol Restenosis Trial (CREST) の成績
 (Douglas, John S. Jr. Cilostazol for Restenosis Trial (CREST); Late Breaking Clinical Trials from Plenary Session I and Interventional Cardiology, AHA, 2003; November 9. より引用)

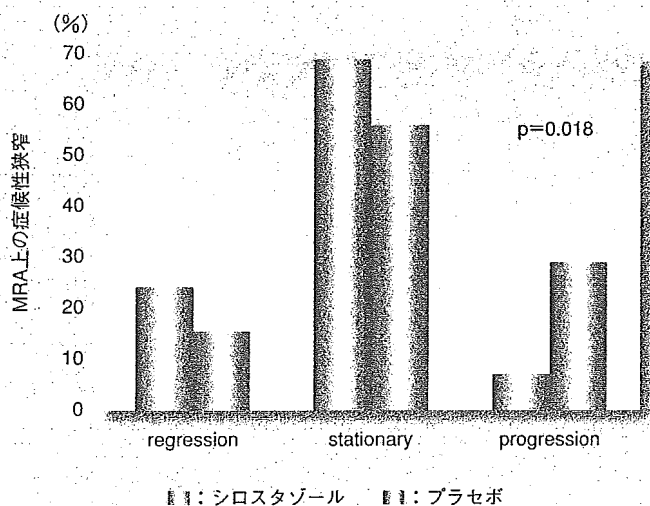


図5 TOSSの成績 (文献13より引用)

ドグレルに加えてシロスタゾールかプラセボを投与する2群に無作為割付し、6ヵ月間追跡調査したところ、セグメントとステント部の再狭窄率はシロスタゾール投与群でプラセボ投与群より有意に低かったという結果が示された(投稿中)(図4)。

シロスタゾールには前述したように抗動脈硬化作用もあることが知られており、アジア人に多い頭蓋内動脈狭窄に及ぼす効果も注目されている。韓国では脳梗塞急性期の頭蓋内動脈狭窄に対するシロスタゾールの効果を検討するRCT (Treatment on Symptomatic Intracranial Stenosis ; TOSS) が行われた。TOSSでは頭蓋内動脈狭窄を有する脳梗塞急性期患者160例をアスピリン100mgとシロスタゾール200mgかプラセボの投与群に無作為割付し



て6ヵ月間追跡し、MRAと経頭蓋ドプラー(TCD)を施行して頭蓋内動脈狭窄の予後を検討した。狭窄の進行はMRA上シロスタゾール群3例(6.7%)、プラセボ群15例(28.8%)、TCD上シロスタゾール群1例(2.4%)、プラセボ群13例(25.5%)であり、いずれもシロスタゾール群で有意に少なかった(図5)¹³⁾。

著者らもわが国において頭蓋内の有意な動脈狭窄(>50%)を合併した、発症後2週間から6ヵ月の脳梗塞患者200例をアスピリン

100mg単独投与群かアスピリン100mgとシロスタゾール200mgの併用投与群に無作為に振り分け、狭窄性病変の進展を一次エンドポイントとし、脳卒中を含む血管イベントと重篤な出血イベントを二次エンドポイントとして2年間追跡調査するオープンラベルの無作為化比較試験Cilostazol Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis ; CATHARSIS)を多施設共同研究により施行予定である。

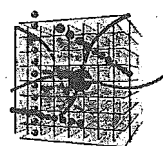
◆◆文献◆◆

- 1) Sorkin EM, Markham A. Cilostazol. *Drugs* 1999; 14: 63-73.
- 2) Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Effect of cilostazol on soluble adhesion molecules and plate-derived microparticles in patients with diabetes. *Thromb Haemost* 1998; 80: 388-92.
- 3) Mochizuki Y, Oishi M, Mizutani T. Effects of cilostazol on cerebral blood flow, P300, and serum lipid levels in the chronic stage of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001; 10: 63-9.
- 4) Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, et al. Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 900-6.
- 5) Kim KY, Shin HK, Choi JM, et al. Inhibition of lipopolysaccharide-induced apoptosis by cilostazol in human umbilical vein endothelial cells. *J Pharmacol Exp Therap* 2002; 300: 709-15.
- 6) Nishio Y, Kashiwagi A, Takahara N, et al. Cilostazol, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, attenuates the production of monocyte chemoattractant protein-1 in response to tumor necrosis factor- α in vascular endothelial cells. *Horm Metab Res* 1997; 29: 491-5.
- 7) Yamazaki M, Uchiyama S, X Tsu, et al. Effects of remnant-like particle on shear-induced platelet activation and its inhibition by antiplatelet agents. *Thromb Res* 2005; 115: 211-8.
- 8) Kimura Y, Uchiyama S, Iwata M. Effects of antiplatelet agents on hemorheology in a microcirculation model. Abstracts, 5th World Stroke Congress, Vancouver, 2004; p200.
- 9) Wang T, Elam MB, Forbes WP, et al. Reduction of remnant lipoprotein cholesterol concentrations by cilostazol in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2003; 171 (2): 337-42.
- 10) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol Stroke Prevention Study. A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147-57.
- 11) Diener H-C, Bogouslavsky J, Brass LM, et al. on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-7.
- 12) Kwon SU, Cho Y-J, Koo JS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis. The multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2005; 36: 782-6.



プロスタグランジン関連薬剤による 虚血性疾患の治療と問題点

Shinichiro Uchiyama © 内山真一郎
東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科



Summary

脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患などのアテローム血栓症の治療薬として、血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を有するプロスタグランジン関連薬剤が用いられている。日本で臨床的に適用承認されている薬剤としては、アスピリン、プロスタサイクリン、トロンボキサンA₂合成酵素阻害薬、プロスタグランジンE₁系薬剤、イコサペンタエン酸が挙げられる。これらの薬剤の中には、特に早期に適用承認された薬剤では、ランダム化比較試験が行われていなかったり、薬効評価が客観性に乏しい改善度の段階評価で行われているものがあり、エビデンスの再構築が必要な薬剤もみられる。

Key words

- ◎アスピリン
- ◎プロスタサイクリン
- ◎トロンボキサンA₂合成酵素阻害薬
- ◎プロスタグランジンE₁
- ◎イコサペンタエン酸

はじめに

動脈の血栓形成には、血小板が中心的な役割を果たしていることは周知の事実である。粥腫破綻を契機に形成される血小板血栓による動脈の閉塞という病理学的プロセスを共有する脳梗塞、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症(ASO)は、アテローム血栓症と総称され、血小板依存性疾患病態であると認識されており、抗血小板療法の適応があると考えられており、実際に抗血小板療法は、これらのアテローム血栓症による血管イベントの予防効果があることが、多数のランダム化比較試験(RCT)やそれらのメタ解析により証明されている¹⁾。

血小板活性化により発生したアラキドン酸(AA)カスケードのシクロオキシゲナーゼ(COX)から生成されるトロンボキサン(TX)A₂は、強力な血小板凝集促進作用を有していることから、COX阻害作用を有するアスピリンは、アテローム血栓症による血管イベントの予防に幅広く用いられている²⁾。

一方、血管内皮では同じAAカスケードのCOXからプロスタサイクリン(PGI₂)が生成されるが、PGI₂はTXA₂とは反対に、強力な血小板凝集抑制作用を

有することから、その安定型誘導体が ASO などの末梢動脈疾患の治療薬として用いられている²⁾³⁾。

アスピリンは血小板と血管内皮の COX-1 を抑制することから、TXA₂と PGI₂の両者の生成を抑制するため血小板凝集抑制効果が相殺されてしまうという、アスピリンジレンマ現象が問題となる³⁾。このアスピリンジレンマを解消するために、AA カスケードのもっと下流の TXA₂合成酵素を阻害する薬剤が開発され、現在日本では脳梗塞急性期の治療薬として用いられている⁴⁾⁶⁾。また、TXA₂合成酵素阻害薬はアスピリンジレンマを回避し得るのみならず、前駆物質である PGH₂が内皮の PGI₂合成に利用されるという、いわゆるスティール効果が期待される⁵⁾。

プロスタグランジン(PG)E₁は、細胞膜リン脂質からホスホリパーゼ A₂によって AA ではなく、AA よりも側鎖の二重結合が1つ多い4つの二重結合を持つジホモ-γ-リノレン酸を基質として COX により合成される PG である⁷⁾。PGE₁は PGI₂と同様に強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有し、ASO⁸⁾¹²⁾、

血行再建術施行¹³⁾、振動病¹⁴⁾患者に用いられている。

イコサペンタエン酸(EPA)は魚油に多く含まれる脂肪酸であり、AA から TXA₂と PGI₂が合成されるのに対して、EPA からは TXA₃と PGI₃が合成される¹⁵⁾。TXA₃は TXA₂と異なり血小板凝集促進作用がなく、PGI₃は PGI₂と同様に血小板凝集抑制作用があるので、EPA は全体として血小板凝集を抑制する方向に作用する。EPA は ASO の治療薬として用いられているが、最近では高脂血症患者の虚血性イベントの発症や死亡の予防効果が注目されている¹⁶⁾¹⁸⁾。

本稿では、虚血性疾患に用いられている、これらの薬剤の効果に関するエビデンスと問題点について概説する。

アスピリン

閉塞性血管障害の高リスク(年間発症率3%以上)患者を対象に行われた、287 件の抗血小板療法法の RCT で無作為化された約 20 万症例について検討した

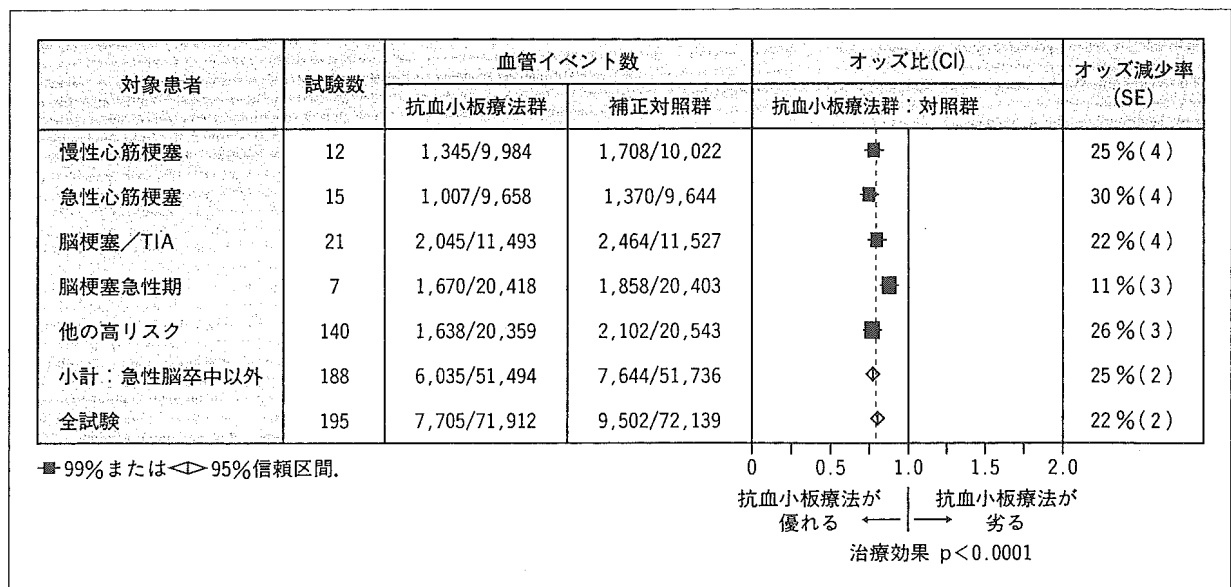


図1. 主要なハイリスク患者における抗血小板療法法の効果(Antithrombotic Trialsists' Collaboration によるメタ解析) (文献1より引用)

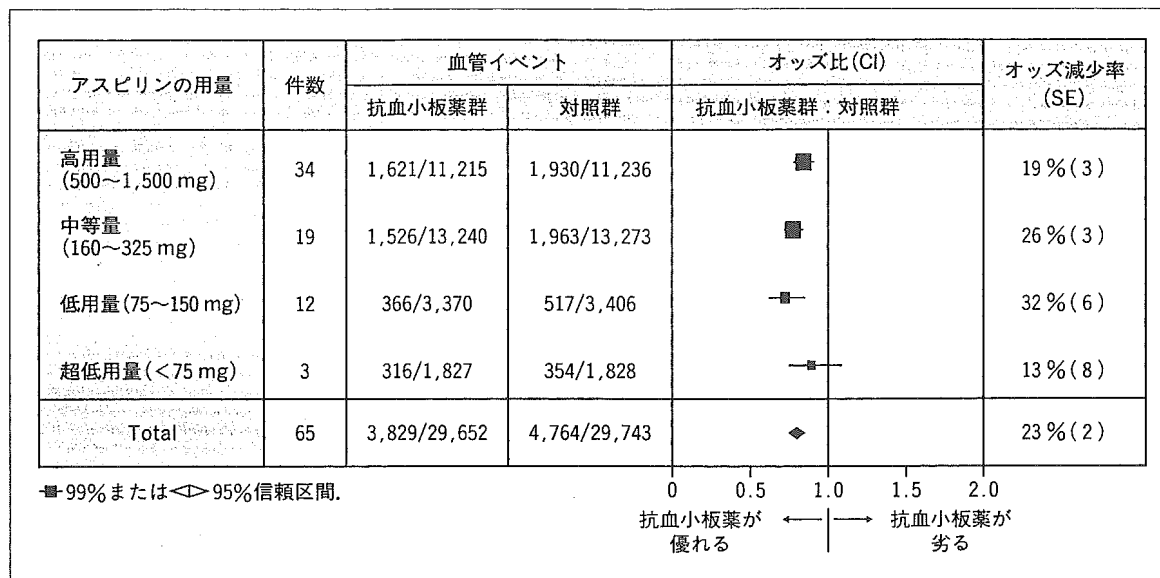


図2. 閉塞性血管障害の高リスク患者における血管イベントに及ぼすアスピリンの用量別効果 (文献1より引用)

Antithrombotic Trialists' Collaboration のメタ解析によれば、脳卒中、心筋梗塞、血管死の3血管イベントはアスピリンによりきわめて有意に(P値<10万分の1)23%減少することが証明されている(図1)¹⁾。

アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ現象が認められ、75~150 mgの低用量が最も効果が大きく、75 mg未満の超低用量の血管イベント低減効果は有意ではなかった(図2)¹⁾。このようなJカーブ効果にはアスピリンジレンマが関与している可能性があり、後述するアスピリンレジスタンスも関与している可能性がある。

このように、アスピリンはアテローム血栓症における血管イベント予防に有効であることは確かであるが、その予防効果は投与された1/4の患者にしか発揮されていないことになる。このようなアスピリンの効果の限界に関連して、最近、アスピリンレジスタンス(アスピリン抵抗性)という現象が注目されている¹⁹⁾。アスピリンレジスタンスの定義はコンセンサスが得られていないが、もっとも本質的には、アスピリンの本来

の薬理作用であるCOX-1阻害が発揮されず、TXA₂の合成が抑制されないため血小板凝集が抑制されないことにより、血管イベントが予防できない症例と定義されるべきであろう。アスピリンレジスタンスの解決策としては、アスピリンと作用機序の異なる抗血小板薬の代用、アスピリンと他の抗血小板薬との併用、新規分子標的薬の開発が考えられる。

オザグレル

オザグレルは、日本では脳血栓症に伴う運動障害の改善に適用承認されており、1回量80 mgを適当量の電解質液または糖液に溶解し、2時間かけて1日朝夕2回の持続点滴静注を約2週間行うこととされている。

日本では脳血栓症急性期患者を対象としたオザグレルの第3相試験が行われ、発症後5日以内の脳血栓症160例を対象として、オザグレル160 mg, 143例にプラセボを14日間点滴静注したところ、オザグレルは

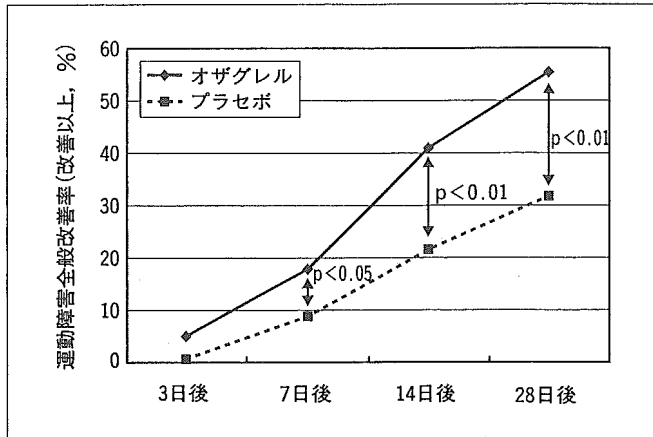


図3. 脳血栓症急性期におけるオザグレルの運動障害改善効果 (文献4より引用)

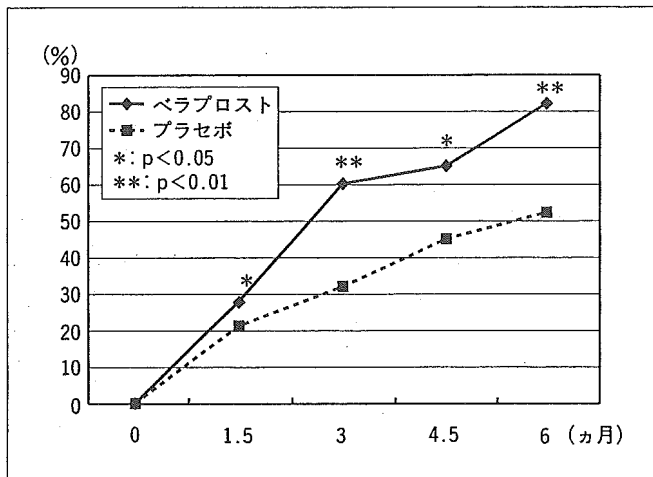


図4. ベラプロストの大規模臨床試験 BERCI-2 におけるベラプロスト群とプラセボ群の間歇性跛行出現距離の増加率 (文献2より引用)

プラセボよりも14日後および28日後に運動障害を有意に改善する効果のあることが示されている(図3)⁴⁾。

しかし、オザグレルは日本でしか用いられておらず、日本で行われた臨床試験しかないため、メタ解析の対象とはならず、アスピリンとの比較試験も行われていないため、アスピリンとの優劣は不明である²⁰⁾。

日本において、発症後48時間以内のラクナ梗塞を

除く脳血栓症(アテローム血栓性脳梗塞)260例を対象として、オザグレルとトロンビン阻害薬アルガトロバンの有効性と安全性を比較するRCTが行われ、4週間後の全般改善度、神経症候改善度、日常生活動作障害改善度、副作用発現率は両群間で有意差がなく、オザグレルとアルガトロバンは臨床的有用度に差はないという結果が示されている²¹⁾。

TXA₂合成酵素阻害薬は、理論的には急性および慢性の動脈血栓症に効果が期待できるはずであるが、なぜか脳梗塞急性期以外は注射用製剤も経口薬も国内外を通じて臨床開発が行われていない。

プロスタサイクリン

PGL₂の安定型誘導体であるベラプロストは、日本ではASOに伴う冷感、疼痛、潰瘍に適応があり、間歇性跛行には適応がないが、欧米ではASOによる間歇性跛行に有効であることがRCTにより証明されている。すなわち、イタリアで行われたBERCI-2研究²⁾によれば、35~75歳の下肢虚血に起因する間歇性跛行患者549例を対象として、ベラプロスト40μg 1日3回またはプラセボ1日3回の6ヵ月投与を行い、6ヵ月後のトレッドミル運動負荷テストで跛行出現距離がベースラインよりも50%以上延長し、かつ試験中のトレッドミル運動負荷テスト中に重大な心血管イベントがみられなかった場合を有効と判定したところ、ベラプロスト群の有効率は43.5%であり、プラセボ群の33.3%を有意に(p=0.036)上回っていた。また、6ヵ月の投与期間を通じて、ベラプロスト群ではプラセボ群より跛行出現距離および最大歩行距離が有意に長かった(図4)²⁾。重大な心血管イベントの発生率は、ベラプロスト群4.8%、プラセボ群8.9%であり、ベラプロストにより相対危険度が46%減少した。さらに、

QOLにおける総合満足度も、ベラプロスト群で有意に高く($p=0.049$)、項目別には外出($p=0.017$)、全身状態($p=0.046$)、人々との関係($p=0.034$)、健康についての概念($p=0.025$)の満足度がベラプロスト群で有意に高かった。

日本では、四肢に虚血性潰瘍を有するASO患者175例を対象として、ベラプロスト40 μg 1日3回とチクロピジン500mg(朝夕200mg, 昼100mg)を6週間投与する二重盲検試験が行われた。潰瘍の治癒および縮小はベラプロスト群で70.3%, チクロピジン群で57%, 安静時疼痛の中等度改善以上はベラプロスト群で58.9%, チクロピジン群で43.4%, 四肢冷感の中等度改善以上はベラプロスト群で37.5%, チクロピジン群で35.8%であり、有意差はなかったが、ベラプロスト群で高率の傾向が認められた⁹⁾。

プロスタグランジンE₁

PGE₁製剤であるアルプロスタジルアルファデクスは、慢性ASOの四肢潰瘍・安静時疼痛の改善に動注が適用承認されており、ASOの四肢潰瘍・安静時疼痛の改善、振動病における末梢血行障害、末梢循環・神経・運動機能障害、血行再建術後の血流維持、動脈投与が不適と判断される慢性ASOの四肢潰瘍・安静時疼痛の改善に静注が適用承認されている。

動注の場合には、1日10~15 μg (約0.1~0.15ng/kg/分)をインフュージョンポンプで持続動注し、症状により0.05~0.2ng/kg/分、使用する。静注の場合には、1日1~2回、1回40~60 μg を輸液500mLに溶解し、5~10ng/kg/分の速度で2時間かけて点滴するが、1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/2$ 時間を超えてはならないとされている。

PGE₁の持続動注療法に関しては、慢性動脈閉塞症で、四肢の難治性潰瘍または壊死を有し、血行再建その他の手術適応がないか、従来の保存的治療が奏功しなかった重症例65例(閉塞性血栓性血管炎(TAO)45例, ASO13例, その他の慢性動脈閉塞症3例, 膠原病3

例, 塞栓症1例)を無作為に3群に割付し、PGE₁高用量注射液(0.15ng/kg/分)、低用量注射液(0.05ng/kg/分)、イノシトールヘキサニコチネート(200mgカプセル)経口薬の3種の薬剤を作製し、すべての患者に注射薬1剤と経口薬1剤が投与されるダブルブリンダー法を用いて投与したところ、0.15ng/kg/分のPGE₁群では22例中16例(68%)に有効であり、対照群(イノシトールヘキサニコチネート群)の39%(18例中7例)より有意に($p<0.05$)優れていた⁷⁾。

ASOに対するPGE₁点滴静注療法に関しては多くの報告⁹⁾⁻¹²⁾があるが、いずれも対照群が設定されておらず、RCTは見当たらない。

振動障害に関しては、PGE₁点滴静注療法の有効性と安全性を検討する全国多施設共同研究による二重盲検試験が行われている¹³⁾。対象は林野庁健康管理区分の重症度II・IIIの209例であり、2群に無作為割付し、PGE₁投与群には1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を8.3ng/kg/分の速度で点滴静注し、対照群にはATP製剤3mg/kg/日を25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の速度で点滴静注し、1日2回2週間継続した。機能試験全般改善度で「改善」以上は両群間に有意差はなかったが、「やや改善」以上はPGE₁群59%, 対照群46%であり、PGE₁群で対照群より有意に多かった。また、自覚症状全般改善度で「改善」以上はPGE₁群27%, 対照群16%であり、PGE₁群で有意に高率であった。

血行再建術に関しては、RCTではないが、全国集計の成績を歴史的対照とした全国多施設共同研究が行われている¹⁴⁾。ASO40例, TAO16例, その他2例の合計58例に大腿-脛骨動脈バイパス(14例), 大腿-膝窩動脈バイパス(28例), または血栓内膜摘除術(16例)を施行後、PGE₁50 μg を500mLのブドウ糖液に溶解し、血行再建術の直後から2~3時間かけて5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の速度で、術当日は1日1回、術翌日からは1日2回、4~10日間投与した。対照群は血行再建術後にPGE₁を投与しなかった症例で、全国から集計され、ASO102例, TAO65例, その他10例に大腿-脛骨動脈バイパス38例, 大腿-膝窩動

脈バイパス 85 例, 血栓内膜摘除術 54 例を施行された 177 例であった。成績は退院時と術後 3 ヶ月に血管造影, 超音波検査, 足尖容積脈波, RI テストのいずれかを施行し, 再建部の開存率を比較した。大腿-脛骨動脈バイパスでの早期開存率は PGE₁ 群 86 %, 対照群 50 %, 長期開存率は PGE₁ 群 79 %, 対照群 37 % であり, いずれも PGE₁ 群で対照群より有意に (p < 0.05) 高率であった。大腿-膝窩動脈バイパスでの早期開存率は有意差がなかったが, 長期開存率は PGE₁ 群 86 %, 対照群 59 % であり, いずれも PGE₁ 群で対照群より有意に (p < 0.01) 高率であった。血栓内膜摘除術では PGE₁ 群と対照群の間に有意差がなかった。全体では, 早期開存率は PGE₁ 群が 91 %, 対照群が 71 % (p < 0.005), 長期開存率は PGE₁ 群が 83 %, 対照群が 53 % であり (p < 0.001), いずれも PGE₁ 群で対照群よりも有意に高率であった。

リマプロストアルファデクスは PGE₁ 誘導体であり, TAO に伴う潰瘍, 疼痛および冷感などの虚血諸症状の改善に適用承認されており, 1 日 30 μg を 3 分割経口投与する。

リポ PGE₁ は PGE₁ を脂肪乳剤化したことにより病巣部に高濃度に集中させ, 副作用を軽減させるように工夫されたターゲティング療法薬であり, ASO における四肢潰瘍, 安静時疼痛, 進行性全身性硬化症・全身性エリテマトーデスにおける皮膚潰瘍, 糖尿病性皮膚潰瘍の改善, 振動病における末梢循環障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復に適用承認されている。TAO, ASO と診断され, 四肢末端に虚血性潰瘍を有する患者 127 例にリポ PGE₁ の効果を対照薬としてイノシトールヘキサニコチネートを用いて検討した二重盲検群間比較試験が行われている²²⁾。リポ PGE₁ 10 μg を 1 日 1 回点滴静注する群か, イノシトールヘキサニコチネート 1 日 3 回 400 mg ずつ合計 1,200 mg を経口投与する群に無作為割付し, 4 週間治療したところ, 潰瘍の大きさ, 肉芽の性状, 安静時の疼痛, その他の自覚症状の改善度を含めた全般改善度, 比較的大きな潰瘍 (1.0 cm 以上) を有する症例群の全般改善度, 潰瘍の重症群における全般改善度, 安静時疼痛の著明改善例においてリポ PGE₁ はイノシトールヘキサニコチネートより有意に優れており, 概括安全度においては両群間に有意差がなく, 有用度において有意に優れていた。

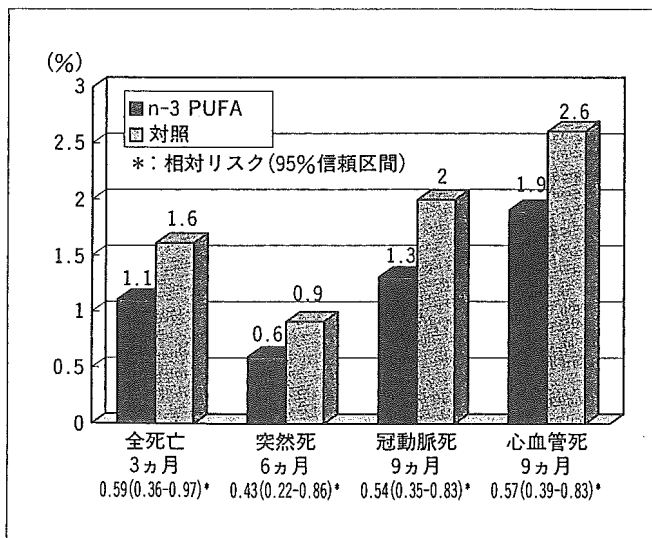


図 5. n-3 PUFA の死亡に及ぼす早期効果 (GISSI 研究) (文献 16 より引用)

イコサペンタエン酸

欧米では, EPA は食品として扱われているが, 日本では EPA が製剤化され, 治療薬として用いられており, ASO に伴う潰瘍, 疼痛および冷感の改善, 高脂血症イコサペンタエン酸エチルの経口投与が適用承認されている。

イタリアで行われた多施設共同研究 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico; GISSI)¹⁶⁾によれば, 発症後 3 ヶ月以内の心筋梗塞患者 11,323 例を n-3 系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) [1 g/日, EPA/DHA (ドコサヘキサ

エン酸) = 1 : 2] 投与群, ビタミン E (300 mg/日) 投与群, 無治療群のいずれかに無作為割付し, 総死亡, 心血管死, 心臓死, 冠動脈死, 突然死, 非致死性心筋梗塞, 総冠動脈疾患, 脳血管障害に及ぼす n-3 PUFA の早期効果を 1 ヶ月毎に 12 ヶ月まで調査したところ, 総死亡は 3 ヶ月後 [相対リスク (RR) 0.59, 95% 信頼区間 (CI) 0.36~0.97], 突然死は 4 ヶ月後 (RR 0.47, 95% CI 0.219~0.995) で有意に減少し, 心血管死, 心臓死, 冠動脈死も 6~8 ヶ月後に有意に減少した (図 5).

n-3 PUFA の 14 件の RCT をメタ解析により分析した成績¹⁷⁾によれば, 平均 1.9 ヶ月の観察期間で全死亡と心臓死の相対リスクと 95% 信頼区間はそれぞれ 0.77 (0.63~0.94), 0.68 (0.52~0.90) であり, n-3 PUFA はすべての死亡率と心疾患による死亡率を有意に減少させる効果のあることが確認されている.

日本では Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) が行われた¹⁸⁾. JELIS は一次予防と二次予防の両方を含むオープンラベルの RCT であり, 観察期間は最大 5 年であった. 本研究の目的は高コレステロール血症に対して HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) を内服している患者への追加療法としての EPA オイルの臨床効果を検討することであった. 一次エンドポイントは主要な冠動脈イベントであり, 心臓の突然死, 致死のおよび非致死的な心筋梗塞, 不安定狭心症, 血管形成術・ステント, 冠動脈バイパス術が含まれた. 二次エンドポイントは全死亡, 脳卒中, 末梢動脈疾患, 癌であった. 一次予防には 15,000 例, 二次予防には 3,645 例が登録され, 年齢は 40~75 歳であった. 本研究はつい最近終了し, 今年の米国心臓学会 (AHA) 年次総会で解析結果が発表される予定である.

おわりに

各種 PG 製剤は 1980 年代に盛んに臨床開発が行われ, 特に日本では多くの PG 系薬剤が適用承認され現

在まで用いられているが, それらの使用根拠となるエビデンスに関しては RCT が少なく, 対照群が設定されていない試験が多い. また, 薬効評価が改善度の段階評価という日本独特の方法で行われており, 海外で用いられている共通のエンドポイントを用いていないため, 多くの臨床試験はメタ解析の対象にできない. 今後は客観的で普遍性のある, グローバルな評価法により, 再評価, メタ解析, 新たな適応となる病態を対象とした試験, 新薬を含めた多剤との比較試験などが行われることを望みたい.

◎文 献

- 1) Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 324 : 71, 2002
- 2) Lievre M, Morand S, Besse B, et al : Oral beraprost sodium, a prostaglandin I2 analogue, for intermittent claudication. *Circulation* 102 : 788-793, 2000
- 3) 阪口周吉, 田辺達三, 三島好雄ほか : 慢性動脈閉塞症に対するプロスタサイクリン誘導体ベラプロストナトリウム (TRK-100) の長期投与試験. *現代医療* 24 : 159-169, 1992
- 4) 大友英一, 杳沢尚之, 木暮久也ほか : 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性. *臨床医薬* 7 : 353-388, 1991
- 5) 内山真一郎, 菊地美由紀, 鈴木ひろみほか : 脳血栓症急性期におけるトロンボキサン A2 合成酵素阻害薬オザグレラナトリウムの有用性と尿中プロスタノイドに及ぼす影響. *Prog Med* 15 : 879-889, 1995
- 6) 内山真一郎 : 抗血小板療法. 急性期の内科的治療, 脳血管障害の治療, 脳血管障害シリーズ III (内山真一郎 編) 現代医療社, 東京, 1999, pp101-112
- 7) 室田誠逸 : アラキドン酸カスケード. *現代化学 増刊 I* : 3-37, 1984
- 8) 阪口周吉, 佐久間 昭 : 末梢循環障害. *現代医療* 9 : 201-207, 1977
- 9) 塩野谷恵彦, 三島好雄, 阪口周吉ほか : 四肢虚血性潰瘍に対するプロスタグランディン E1 点滴静注療法. *現代医療* 11 : 1631-1636, 1979
- 10) 古川欽一, 小池壮介, 石飛幸三ほか : 四肢慢性動脈閉塞症に対する Prostaglandin E1 点滴静注療法. *現代医療* 13 : 1587-1593, 1981
- 11) 塩野谷恵彦, 稲田 潔, 神谷喜作ほか : 四肢末梢動脈閉塞

- 症に対する PGE 1 点滴静注療法, 外科治療 47 : 259-264, 1982
- 12) 塩野谷恵彦, 田辺達三, 三島好雄ほか: 動注療法の適応のない虚血性潰瘍に対する Prostaglandin E1 静注療法. 現代医療 17 : 2354-2368, 1985
 - 13) 阿岸祐幸, 奥 哲夫, 岩川幸昌ほか: 二重盲検法によるプロスタグランディンの振動障害治療効果の検討. 現代医療 13 : 839-853, 1981
 - 14) 田辺達三, 本間浩樹: 血行再建術. 現代医療 12 : 989-996, 1980
 - 15) 内山真一郎: 薬剤一覧. 血栓症治療ハンドブック(池田康夫, 島田和幸, 内山真一郎, 重松 宏 編)メディカルレビュー社, 東京, 1999, pp195-197
 - 16) Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al : Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction : time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico(GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 105 : 1897-1903, 2002
 - 17) Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al : Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. A systematic review. *Arch Intern Med* 165 : 725-730, 2005
 - 18) Yokoyama M, Origasa H for the JELIS Investigators : Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia : rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study(JELIS). *Am Heart J* 146 : 613-620, 2003
 - 19) Hankey GJ, Eikelboom JW : Aspirin resistance. May be a cause of recurrent ischaemic vascular events in patients taking aspirin. *Br Med J* 328 : 477-479, 2004
 - 20) Cochrane Stroke Group(Gubits G, Counsell C, Sandercock P et al) : Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke(review). The Cochrane database of systematic reviews. In Cochrane Library, The Cochrane Collaboration, Issue 4, 2002
 - 21) 福内靖男, 東儀英夫, 篠原幸人ほか: 脳血栓症急性期におけるアルガトロバンの効果—sodium ozagrel との比較臨床試験—. 神経治療 18 : 273-282, 2000
 - 22) 勝村達喜, 上道 哲, 大城 孟ほか: 慢性動脈閉塞症に対する Lipo PGE1 の臨床的有用性の検討. 循環器科 20 : 331-350, 1986

アテローム血栓症の抗血小板療法を評価する

内山 真一郎

Uchiyama Shinichiro

東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科

アテローム血栓症は粥腫破綻を契機に形成される血小板血栓による動脈閉塞に起因する血小板依存性疾患病態であり、再発予防には抗血小板療法の適応がある。第一選択薬はアスピリンであるが、アスピリンの効果には限界があり、アスピリンレジスタンスが問題となっている。その解決策としては他の抗血小板薬の代用、他の抗血小板薬との併用、分子標的治療薬の新規開発などがあげられる。他の抗血小板薬の選択肢としてはチクロピジン、clopidogrel (国内未発売)、シロスタゾール、サルボグレラート (未承認)、膜糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 阻害薬 (急性期のみ、国内未発売) などがある。アスピリンとこれらの薬剤との併用療法の効果も期待されるが、出血性合併症の増加も危惧されるので、その適応は虚血性イベントと出血性イベントの両リスクを勘案して決定する必要がある。

KEY WORDS

＊再発予防 ＊アスピリン ＊チエノピリジン ＊シロスタゾール ＊併用療法

はじめに

アテローム血栓症 (atherothrombosis) は大血管の粥状硬化に起因する脳梗塞、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症を包括する病態であり、高齢者と生活習慣病の増加により著しく増加している。アテローム血栓症は粥腫斑 (atheromatous plaque) の破綻 (plaque rupture) を契機に形成される血小板血栓 (platelet-rich thrombi) に起因することから、血小板依存性疾患病態 (platelet-dependent disease state) と理解されており、再発予防には抗血小板療

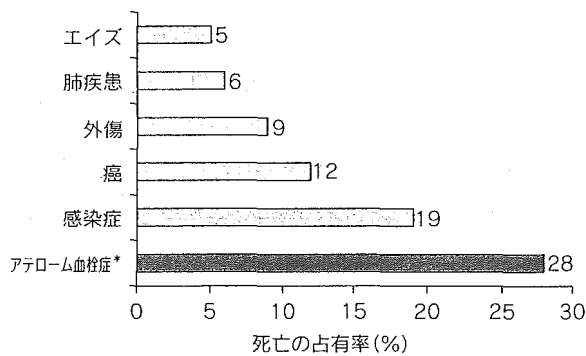
法の適応があると考えられている。

本稿ではアテローム血栓症を対象とした抗血小板療法のランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) とメタ解析 (meta-analysis) の成績を紹介し、それらのエビデンスにもとづいて作成されたガイドラインの推奨内容をあわせて紹介するとともに、現在進行中の大規模臨床試験と今後の展望についても述べてみたい。

アテローム血栓症と抗血小板療法のコンセプトとは？

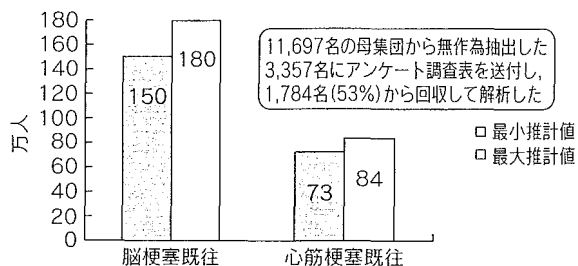
WHO の報告¹⁾によれば、脳梗塞や心筋梗塞を含むアテローム血栓症による死亡は世界の死因の第 1 位を占め、すべての死因の実に 3 割近くに達しており、しかもこの比率は年々増加しているという (図①)。このようなアテローム血栓症の増加には、わが国を含む先進諸国における高齢者の増加と、世界的な食生活やライフスタイルの変化による糖尿病、高脂血症、肥満といった生活習慣病の爆発的な増加が大きく関与している。

われわれ²⁾のおこなった全国調査によれば、全国推計患者数は脳梗塞が 150~180 万人、心筋梗塞が 73~84 万人であり、脳梗塞患者は心筋梗塞患者の 2 倍以上存在すると考えられた (図②)。これに対して、米国では心筋梗



†アフリカ、アメリカ、東地中海、ヨーロッパ、東南アジア、西太平洋のWHOメンバー諸国
*虚血性心疾患、脳血管障害、炎症性心疾患、高血圧性心疾患を含む

図① 世界[†]の主要死因 (World Health Report, 2002¹⁾より引用)



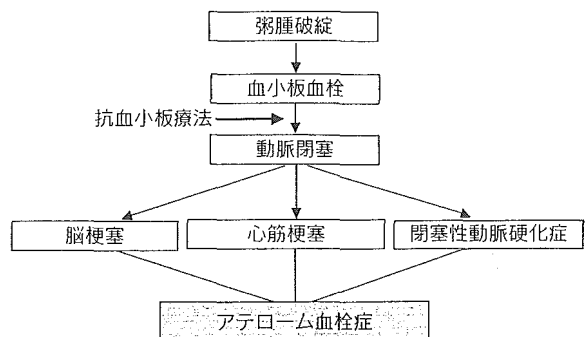
全国推計患者数 = 標本の患者数合計 ÷ 回収率 ÷ 抽出率

図② わが国における抗血栓療法の現況に関する全国調査 (内山真一郎ほか, 2003²⁾より引用)

塞患者は脳梗塞患者の 2 倍いるといわれているので、日本人では米国に比べてアテローム血栓症のうち脳梗塞の比率が高いことが特徴であると考えられる。

最近アテローム血栓症と総称されるようになった脳梗塞、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症は、粥腫破綻を契機に形成される血小板血栓による血管腔の閉塞に起因するという、病理学的プロセスを共有する血小板依存性疾患病態であることから、抗血小板療法の適応があると理解されている (図③)³⁾。いうまでもなく、抗血小板療法は局所的なインターベンションと異なり、全身の血液に作用する治療法なので、抗血小板療法の効果はアテローム血栓症による全血管イベントの低減効果により評価されるべきである。このようなコンセプトにもとづき、アテローム血栓症における抗血小板療法の血管イベント低減効果を評価してきたのが APT (Antiplatelet Trialists' Collaboration)⁴⁾であり、APT を引き継いだ ATT (Anti-thrombotic Trialists' Collaboration)⁵⁾である。

抗血小板薬の市場はアテローム血栓症の増加とともに拡大の一途をたどっており、2000 年の 9 億米ドルから 2007 年には 21 億米ドルに達すると予測されている⁶⁾。このような抗血小板薬市場拡大の要因としては、①血栓症リスクの高い高齢者の増加、②食事や生活習慣の変化による血栓症の増加、③血栓症予防のための抗血小板療法に対する認識の高まり、④高リスクの血栓症に対する併用療法の増加傾向、⑤生命予後の改善に伴う二次予防を必要とする患者の増加などが考えられる⁶⁾。



図③ アテローム血栓症と抗血小板療法のコンセプト (内山真一郎ほか, 2004³⁾より引用)

抗血小板療法のエビデンスとは？

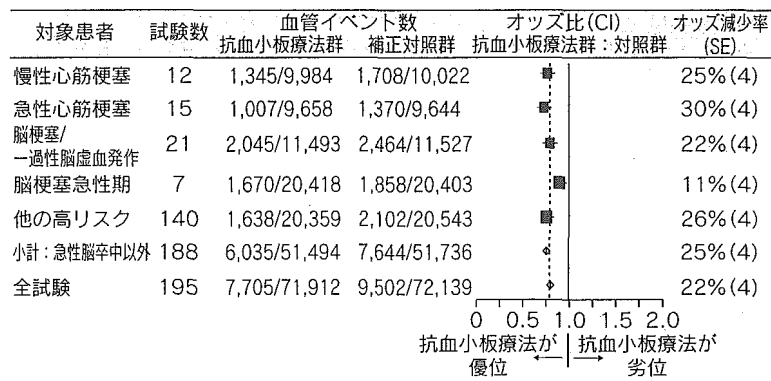
年間3%以上の高リスクを有する閉塞性血管障害患者においておこなわれた、抗血小板療法のRCT 287件で無作為化された約20万症例をメタ解析したATTの成績によれば、脳卒中、心筋梗塞、血管死の3大血管イベントは抗血小板療法によりきわめて有意に減少することが証明されている(図4)⁵⁾。

抗血小板薬のなかで最も広く用いられているのはアスピリンであり、血管イベントはアスピリンにより全体として23%減少する(図5)⁵⁾。アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ現象が認められ、75~150mgの低

用量で最も効果が大きく、75mg未満の効果は有意ではなかったことから、筆者を含むATTの共同研究者間の統一見解として長期の血管イベント予防には75~150mgの低用量を推奨することとなり、各国のガイドラインでもこのコンセンサスが採用されている(図5)⁵⁾。異なった抗血小板薬を直接比較したATTのメタ解析によれば、現在までのところ、アスピリンを有意に上回る血管イベント低減効果を示す抗血小板薬はない⁵⁾。

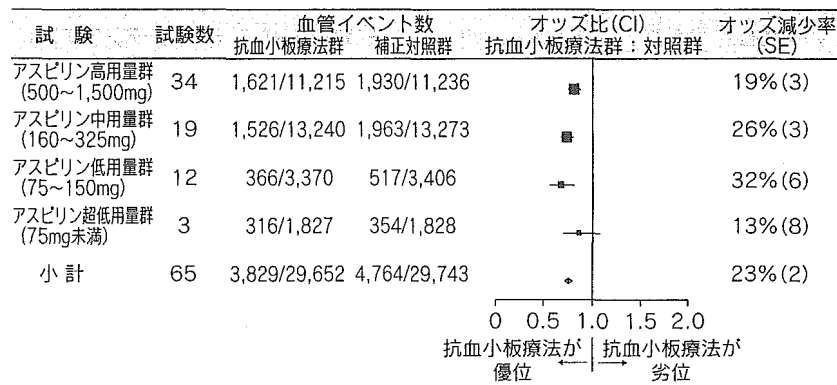
アスピリンレジスタンスとは？

アスピリンはきわめて有意に血管イベントを低減させ



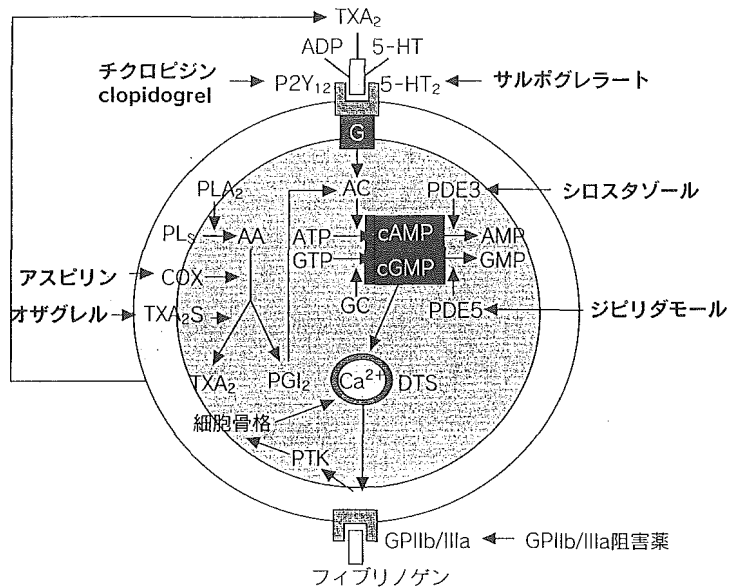
■ 99%信頼区間(CI), ◆ 95%信頼区間(CI), 治療効果p<0.0001.

図4 閉塞性血管障害の高リスク患者における抗血小板療法による血管イベントの予防効果 (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002⁵⁾より引用)



■ 99%信頼区間(CI), ◆ 95%信頼区間(CI).

図5 アスピリンの用量別血管イベント予防効果 (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002⁵⁾より引用)



TXA₂: トロンボキサン A₂, ADP: アデノシン 2 リン酸, 5-HT: セロトニン, PLA₂: ホスホリパーゼ A₂, PLs: リン脂質, AA: アラキドン酸, COX: シクロオキシゲナーゼ, TXA₂S: トロンボキサン A₂合成酵素, PGI₂: プロスタグランジン₂, AC: アデニン酸シクラーゼ, GC: グアニン酸シクラーゼ, PTK: プロテインチロシンキナーゼ, DTS: 暗調小管系, PDE3: ホスホジエステラーゼ 3, ATP: アデノシン 3 リン酸, GTP: グアノシン 3 リン酸, AMP: アデノシン 1 リン酸, GMP: グアノシン 1 リン酸

図⑥ 抗血小板薬の作用機序

(内山真一郎, 2004⁸⁾ より引用)

るといっても、その効果は 23%であり、決して満足すべきレベルを達成しているとはいえない⁵⁾。このようなアスピリンの効果の限界に関連して、最近アスピリンレジスタンスという現象が話題になっている⁷⁾。アスピリンレジスタンスには、本来の薬理作用が発揮されず血小板機能が抑制されない生物学的レジスタンスと、効果が期待できるはずの用量のアスピリンを投与しても血管イベントが予防できない臨床的レジスタンスとがある。理論的には生物学的レジスタンスが臨床的レジスタンスに一致すれば、アスピリンの臨床効果が期待できない患者を生物学的マーカーにより見分けることができることになる。しかしながら、現在、世界中でコンセンサスの得られている生物学的マーカーは存在しない。現時点では、シクロオキシゲナーゼ (COX)-1の阻害によるトロンボキサン (TX) A₂の合成抑制というアスピリンの薬理作用(図⑥)⁸⁾にもとづき、TXA₂依存性のアゴニストを用いた血小板凝集能や TXA₂の安定代謝産物である尿中 11-デヒドロ TXB₂などが測定されている⁷⁾。

アスピリンレジスタンスの要因としては、①血管イベントの原因がアテローム血栓症ではない、②アスピリンの生物学的利用率 (bioavailability) が低下している、③血小板が TXA₂の代用経路により活性化してしまう、④血小板回転の亢進によりアスピリンに曝露されていない新生血小板の産生が増加している、⑤血小板膜のインテグリンや各種アゴニスト受容体、血小板アラキドン酸代謝酵素の遺伝子多型が関与している、などの可能性が考えられる⁷⁾。

アスピリンレジスタンスの解決策としては、①アスピリンと作用機序の異なる抗血小板薬の代用、②アスピリンと他の抗血小板薬の併用、③分子標的による新規抗血小板薬の開発などが考えられる。

● アスピリン以外の抗血小板薬には何があるか？

わが国で用いられているチクロピジンや海外で用いられている clopidogrel のような、チエノピリジン系の抗血

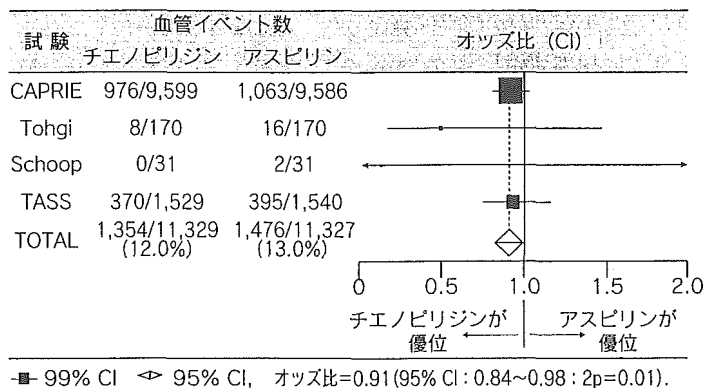
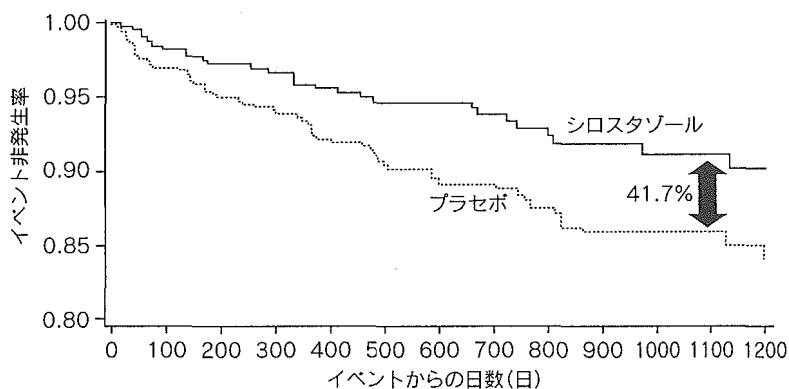


図7 血管イベントの高リスク患者におけるチエノピリジン系薬とアスピリンの効果比較 (Hankey GJ *et al*, 2000⁹⁾より引用)



患者数：
 シロスタゾール 526 421 386 364 327 284 248 219 174 151 129 103 78
 プラセボ 526 466 429 403 364 297 264 232 204 177 155 116 96

図8 CSPS の成績 (Gotoh F *et al*, 2000¹¹⁾より改変引用)

血小板は、血小板膜 ADP 受容体 (P2Y₁₂) を阻害することにより、ADP 依存性の血小板凝集を特異的に阻害する (図6)⁸⁾。ATT のメタ解析によれば、血管イベント低減効果はチクロピジンが 12%、clopidogrel が 10%アスピリンを上回っており、チクロピジンと clopidogrel を同じチエノピリジン系薬として統合解析した成績では、血管イベント低減効果はチエノピリジン系薬がアスピリンを有意に上回っている (図7)⁹⁾。われわれの検討¹⁰⁾によれば、生体内での重要な血栓形成機序である、ずり応力惹起血小板凝集 (shear-induced platelet aggregation : SIPA) はアスピリンによっては抑制されず、チエノピリジン系薬に

より著明に抑制される。このような SIPA 抑制効果の差が両薬剤の血管イベント低減効果の差の一因になっている可能性がある。

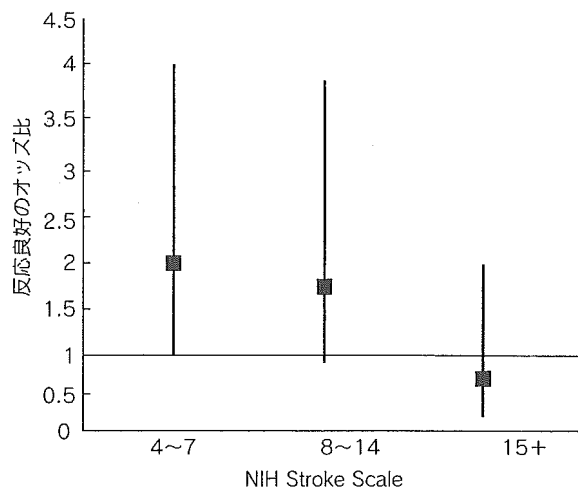
シロスタゾールはわが国で開発されたサイクリック AMP (cAMP) に特異的なホスホジエステラーゼのタイプ 5 (PDE5) 阻害薬であり、PDE5 を阻害することにより cAMP を上昇させて血小板凝集を抑制する (図8)⁸⁾。シロスタゾールはわが国や米国では閉塞性動脈硬化症の治療薬として用いられてきたが、わが国で脳梗塞を対象とした RCT である (CSPS : Cilostazol Stroke Prevention Study) により、プラセボにくらべて 40%以上の有意な

脳梗塞再発予防効果が示されたことから、わが国では脳梗塞の治療薬としても用いられている(図③)¹¹⁾。現在、さらに脳梗塞患者 2,000 例を対象として、アスピリンとの有効性と安全性を比較するプラセボ対照二重盲検比較試験(CSPS-2)がわが国で進行中である。

サルボグレラートはわが国で開発されたセロトニン受容体(5-hydroxytryptamine 2 : 5-HT₂) 阻害薬であり、血小板および血管平滑筋に存在する 5-HT₂ 受容体と強い親和性を有し、セロトニンの 5-HT₂ 受容体への結合を特異的に阻害することによりセロトニン依存性の血小板凝集や血管収縮を抑制する(図④)⁸⁾。これまでわが国ではサルボグレラートは慢性動脈閉塞症に適応承認されており、臨床的に用いられてきたが、現在脳梗塞患者 1,500 例を対象としてサルボグレラートとアスピリンの有効性と安全性を比較する RCT である(SACCESS : Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction)がプラセボ対照二重盲検比較試験によりおこなわれた。

接着蛋白受容体であるインテグリン・スーパーファミリーのなかで、最も豊富に存在するインテグリンである膜糖蛋白(GP) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$ インテグリン)へのフィブリノゲンの結合は血小板凝集の最終共通経路(final common pathway)なので、GP IIb/IIIa 阻害薬は現在までに知られた、あらゆる血小板受容体アゴニストによる血小板凝集を阻害する、きわめて強力な抗血小板薬である(図⑤)⁸⁾。

GP IIb/IIIa に対するマウスのモノクローナル抗体(7E3)から抗原性を減少させるために作成されたマウスとヒトのキメラ型モノクローナル抗体(c7E3)の Fab 断片である abciximab (c7E3 Fab) は、米国ではアスピリンおよび用量を調節したヘパリンとの併用という形で、経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention : PCI) [経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty : PTCA およびステント留置)施行患者や、PTCA が 24 時間後に予定されている、内科療法に反応しない不安定狭心症患者における虚血性合併症の予防に認可されている¹²⁾。最近、発症後 6

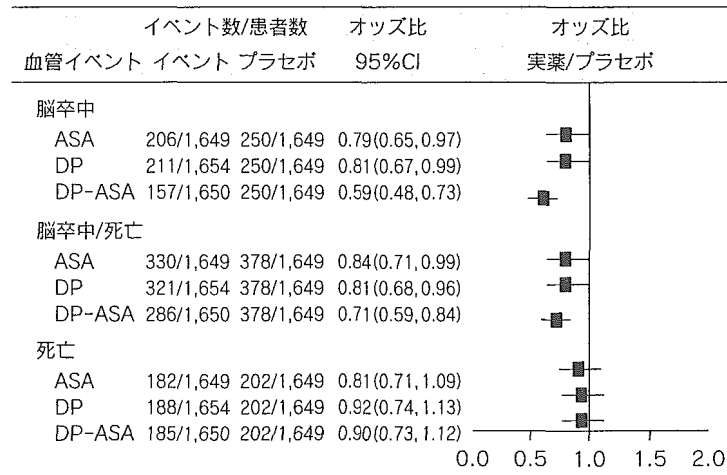


図⑨ 発症後 6 時間以内の脳梗塞に対する abciximab の効果 (AbESTT Investigators, 2005¹³⁾より引用)

時間以内の脳梗塞 400 例を対象として abciximab の RCT がおこなわれた。5 日以内の症候性頭蓋内出血は abciximab 投与群で 3.6%、プラセボ投与群で 1%であり、有意差はなく、3 ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS) で評価した転帰改善例は有意ではなかったが、軽症と中等症では abciximab 群でプラセボ群より多い傾向がみられた(図⑨)¹³⁾。

● アスピリンと他の抗血小板薬の併用療法の効果はどうか？

ESPS-2 (European Stroke Prevention Study-2) では、アスピリンとジピリダモールの併用療法は相加的に脳梗塞再発予防効果を高めるといった結果が示された(図⑩)¹⁴⁾。ただし、ESPS-1 を含めた ATT のメタ解析では、アスピリン単独療法との血管イベント低減効果の差は証明されなかった¹⁰⁾。このメタ解析の結果にもとづき、脳卒中治療ガイドラインでは抗血小板薬の選択肢としてアスピリンとジピリダモールの併用療法は記載されなかったが、日本循環器学会のガイドライン¹⁵⁾では欧米のガイドラインと同様に、この併用療法が選択肢として加えられた。この併用効果を支持する根拠として、最近われわれ¹⁶⁾のおこなった *in vitro* の実験によれば、全血中の SIPA はア



ASA : アスピリン, DP : ジピリダモール

図10 ESPS-2 の成績
(Diener HC *et al*, 1996¹⁴)より引用)

スピリンによっては抑制されず、高濃度のジピリダモールにより抑制され、この抑制効果はアスピリンとの併用により増強された。

アスピリンとチクロピジンの併用療法をアスピリン単独療法と直接比較した RCT を、メタ解析した ATT¹⁰ の成績では、血管イベント低減効果の差は証明されていない。しかし、その後おこなわれた急性冠症候群のステント留置例を対象とした 1 件の RCT では、併用療法で単独療法より血管イベントが有意に少なかったことから、このような症例ではアスピリンとチクロピジンの併用療法が世界的なコンセンサスとなっている。

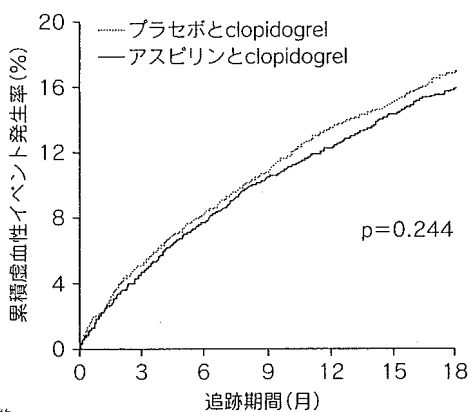
海外ではチクロピジンよりも clopidogrel が用いられているが、何らかの危険因子を有する軽症脳梗塞または一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) 7,600 例を対象に clopidogrel (75 mg) 単独療法と clopidogrel (75 mg)・アスピリン (75 mg) 併用療法の血管イベント低減効果を比較する MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients) がおこなわれた。18 ヶ月間の虚血性イベントは clopidogrel 単独投与群 (16.7%) と clopidogrel・アスピリン併用投与群 (15.7%) の間に有意差はなかったが、出血性イベントは clopidogrel 単独投与群 (1.3%) に比べて clopidogrel・

アスピリン併用投与群 (2.6%) で 2 倍多く、両群間には有意差があった (図10)¹⁷。

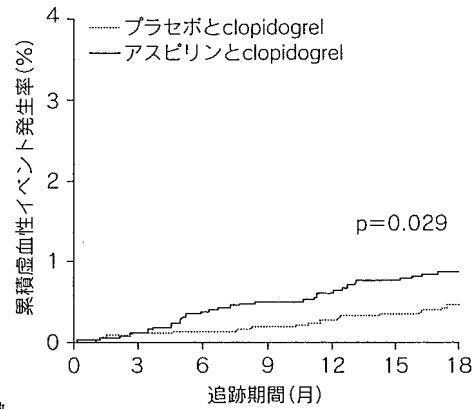
以前よりわれわれ¹⁸⁾¹⁹⁾はアスピリンとチクロピジンの併用療法が、それぞれの単独療法より強力な抗血小板作用を発揮するので臨床効果がより期待できることを強調してきたが、同時に本併用療法は出血性合併症を増加させる危険性があるので、それぞれの用量を減量する必要があることも指摘してきた。併用療法に際しては虚血性イベントと出血性イベントの両リスクを勘案して適応を決定する必要があるであろう。現在、海外では虚血性脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、頸動脈病変、アテローム血栓症の危険因子のいずれかを有する 15,200 例を対象としてアスピリンの単独療法と clopidogrel との併用療法を比較する CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) などが進行中である。

米国では PCI 後の再狭窄予防効果を検討した RCT の (CREST : Cilostazol for Restenosis Trial) において、アスピリンと clopidogrel にシロスタゾールを併用した治療群では、プラセボを併用した対照群より有意に再狭窄率が低かったという成績が示されている (図12)²⁰⁾。

韓国では脳梗塞急性期の頭蓋内動脈狭窄に対するシロ



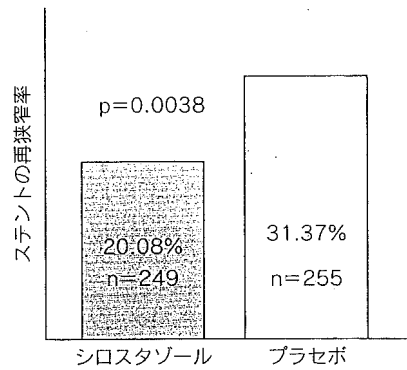
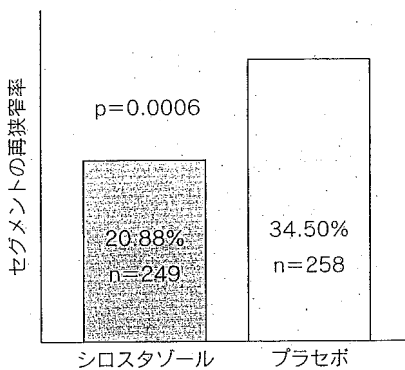
患者数
 アスピリン 3,797 3,576 3,440 3,321 3,229 3,130 2,441
 と clopidogrel
 プラセボ 3,802 3,576 3,439 3,326 3,200 3,119 2,446
 と clopidogrel
 一次エンドポイント：脳卒中、心筋梗塞、血管死、急性虚血性
 イベントによる入院。



患者数
 アスピリン
 と clopidogrel 3,724 3,691 3,643 3,601 3,552 3,508 2,756
 プラセボ
 と clopidogrel 3,781 3,576 3,686 3,638 3,582 3,544 2,823
 原発性頭蓋内出血

図⑩ MATCH の成績

(Diener HC *et al*, 2004¹⁷⁾より引用)



図⑪ CREST の成績

(Douglas JS Jr, 2003²⁰⁾より引用)

スタゾールの効果を検討する RCT の (TOSS : trial on Symptomatic Intracranial Stenosis) がおこなわれた。TOSS では頭蓋内動脈狭窄を有する脳梗塞急性期患者 160 例を、アスピリン 100 mg とシロスタゾール 200 mg かプラセボの投与群に無作為割付して 6 ヶ月間追跡し、磁気共鳴血管撮影 (magnetic resonance imaging : MRA) と経頭蓋ドプラーを施行して頭蓋内動脈狭窄の予後を検討したが、6 ヶ月後の狭窄性病変の進展はアスピリンとシロスタゾールの併用投与群でアスピリン単独投与群よ

り有意に少なかった (図⑬)²¹⁾。われわれもわが国において頭蓋内の有意な動脈狭窄 (>50%) を合併した脳梗塞患者を対象に、狭窄性病変の進展を一次エンドポイントとし、脳卒中を含む血管イベントと重篤な出血イベントを二次エンドポイントとして、2 年間追跡調査するオープンラベルの RCT である (CATHARSIS : Cilostazol Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis) を多施設共同研究により予定している。

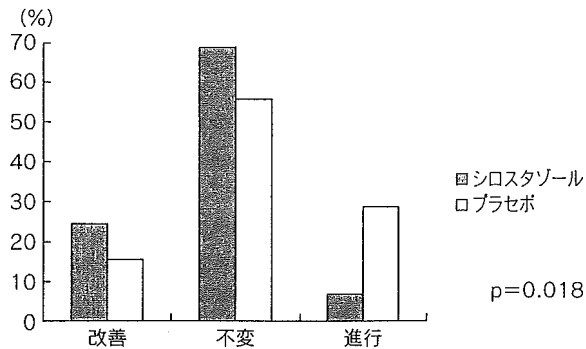


図16 症候性頭蓋内狭窄に及ぼすシロスタゾールのアスピリンとの併用効果 (Kwon SU *et al*, 2005²¹) より引用)

● おわりに

脳梗塞, 心筋梗塞, 閉塞性動脈硬化症を含むアテローム血栓症は, 世界の死因の3割を占め, 高齢者と生活習慣病の増加により, 年々増加している。アテローム血栓症による血管イベントの予防には抗血小板療法の適応があり, 必然的に抗血小板療法の需要も増加しつつある。しかし, 従来の抗血小板療法の血管イベント低減効果は25%前後であり, まだまだ不十分である。抗血小板療法による血管イベント低減効果を高めるには, より強力な抗血小板薬の開発や異なった抗血小板薬の併用療法が必要となるが, これらの治療法は出血リスクを増大させるジレンマがある。今後はこのようなジレンマを解消する分子標的治療薬を開発する努力が必要であるが, 一方では, いわゆるポリピル戦略の一環として, 血小板活性化を抑制する多面的効果 (pleiotropic effect) を有する生活習慣病改善薬との併用療法の効果を検討する研究も盛んになるであろう。



文献

- 1) The World Health Report 2002—reducing risks, promoting healthy life. WHO, Geneva, 2002
- 2) 内山真一郎, 堀正二, 中村好一: 我が国における抗血栓療法の実況に関する全国調査—日本心臓財団・抗血栓療法研究班—. 血栓止血学会誌 (抄) 14: 458, 2003
- 3) 内山真一郎: 虚血性脳血管障害, 血小板生物学, 池田康

夫ほか編, メディカルレビュー社, 東京, 2004, pp.675-694

- 4) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308: 81-106, 1994
- 5) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002
- 6) Jackson SP, Schoenwaelder SM: Antiplatelet therapy: in search of the 'magic bullet'. *Nat Rev Drug Discov* 2: 775-789, 2003
- 7) Hankey GJ, Eikelboom JW: Aspirin resistance. May be a cause of recurrent ischaemic vascular events in patients taking aspirin. *BMJ* 328: 477-479, 2004
- 8) 内山真一郎: 二次予防における新しい抗血栓療法. 先端医療シリーズ 30 神経内科 神経内科の最新医療, 金澤一郎ほか編, 先端医療技術研究所, 東京, 2004, pp.79-86
- 9) Hankey GJ, Sudlow CL, Danabain DW: Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 31: 1779-1784, 2000
- 10) Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S *et al*: Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke* 25: 1547-1551, 1994
- 11) Gotoh E, Tohgi H, Hirai S *et al*: Cilostazol Stroke Prevention Study. A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9: 147-157, 2000
- 12) 内山真一郎, 山崎昌子: 脳血管障害とその治療 新しい抗血小板療法—GP IIb/IIIa 阻害薬—. 先端医療シリーズ 14 神経・筋疾患 神経・筋疾患の最新医療, 杉田秀夫ほか監修, 先端医療技術研究所, 東京, 2001, pp.78-82
- 13) Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 36: 880-890, 2005
- 14) Diener HC, Cunha L, Forbes C *et al*: European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143: 1-13, 1996
- 15) 循環器疾患の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003 年度合同研究班報告): 循環器疾患における抗凝