

◆血栓止血の臨床—研修医のために II ◆

## 2. 心疾患における抗血栓療法

### Antithrombotic therapy in heart disease

後藤 信哉\*

Shinya GOTO\*

Key words: myocardial infarction, platelet, stent, AF

#### ◆ Point ◆

- ① 心筋梗塞, 不安定狭心症, 肺血栓塞栓症, 心房細動と脳血栓塞栓症など突然発症する重篤な心血管疾患の多くの血栓症である.
- ② 血栓性疾患の予防, 治療に抗血栓療法は必須である.
- ③ 抗凝固薬, 抗血小板薬はいずれも有効であるが有効性は病態により異なる.
- ④ 血管インターベンション療法は血管内皮を破壊して局所の血栓性を亢進させるので抗血栓療法が必須である.
- ⑤ 抗血栓療法には出血という副作用が必発するので適応の決定には十分な配慮が必要である.

#### 血栓と関連する心疾患

循環器内科医の診療する疾患の中で、特に頻度の高い疾患をあげると、1) 狭心症、心筋梗塞に代表される虚血性心疾患、2) 労作時、安静時の呼吸困難を主訴とする心不全、3) 心雑音を聴取する弁膜症、4) 心房細動に代表される不整脈、となる。いずれの疾病も発症、病態に血栓が深く関与する。虚血性心疾患のなかで、心筋梗塞、不安定狭心症は冠動脈の動脈硬化巣の破綻部位の閉塞性、非閉塞性血栓により発症する<sup>1)</sup>。心不全の症例では深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、心房細動による左房内血栓、脳塞栓症の発症リスクが高いことも臨床医は経験的によく知っている<sup>1)</sup>。弁膜症の代表である僧帽

弁狭窄症では、左房血流がうっ滞するため左房内血栓、全身の血栓塞栓症のリスクが高い。さらに、65歳以上の5-10%が罹患するとされる代表的な不整脈である非弁膜症性心房細動では、不整脈による動悸の症状以上に脳血栓塞栓症の発症リスクの増加がより大きな問題となる<sup>1)</sup>。虚血性心疾患治療として、カテーテルを用いた冠動脈のバルーン拡張術、ステント留置術はしばしば行われる治療である。動脈硬化巣を破壊する血管インターベンション治療は当然冠動脈内局所の血栓性を亢進させるし、異物であるカテーテルを体内に挿入すれば血栓性はさらに亢進する<sup>1)</sup>。心臓病治療に当たる循環器内科医は抗血栓薬治療に通暁している必要があるし、実際、多くの循環器内科医は自分で気づか

\*東海大学医学部内科学系〔〒259-1143 神奈川県伊勢原市下糟屋143〕

Department of Medicine, Tokai University School of Medicine〔143, Simokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1143, Japan〕

Tel: 0463-93-1121 Fax: 0463-93-6679 e-mail: sgoto3@mac.com

ぬうちに多くの症例に対して抗血栓治療を行っているのだ。循環器内科で研修している諸君も知らないうちに抗血栓薬を使っている。ここで勉強して、抗血栓薬の使用について意識になるう。

### 血栓性疾患の予防、治療としての抗血栓療法

現在の日本で心筋梗塞、不安定狭心症などの急性虚血性心疾患を発症し、循環器専門施設に運ばれた症例の多くは急性期にインターベンション治療を受ける。急性虚血性心疾患は冠動脈内の動脈硬化巣の破綻に引き続く閉塞性、非閉塞性血栓により心筋への血液灌流が障害されていることが原因である。カテーテルを冠動脈内に挿入する前にヘパリンの投与を開始する。ヘパリンは冠動脈の血栓の成長を阻害するためにも、挿入したカテーテル周囲の血栓形成を阻害するためにも使用が必須である。さらに、抗血小板作用のあるアスピリンも投与される<sup>2)</sup>。インターベンションにはステントが併用されることが多いので、ステントの血栓性閉塞を予防するためにチクロピジン、クロピドグレルなどの抗血小板薬も投与されることになる<sup>1)</sup>。

ヘパリンの効果は個人により、個人のおかれた環境により変動する。a-PTT, ACT を計測して用量を調節する必要がある。a-PTT は投与前の 1.5-2.5 倍としていることが多いが思い通りにコントロールできない場合も多い。カテーテルを挿入する前には 5000 単位前後を静脈注射している施設も多いと思われる。日本では未分画ヘパリンが広く使用されている。欧米諸国では低分子ヘパリン、ペンタサッカライドなど用量調節不要のヘパリンの使用も増えている。医師の労働賃金が安い本邦では a-PTT, ACT 計測頻度を減らす低分子ヘパリンなどの導入によっても薬剤コストが増すだけで医療コスト全体を下げることはできないかも知れない。

アスピリンは 81-100mg 程度の少量が使用されることが多い。チクロピジンは 200mg (す

なわち一回 100mg × 2 回) が本邦では広く使用されている。欧米ではチクロピジンは 500mg 使用されていた。チクロピジンは世界的に汎血球減少、血栓性血小板減少性紫斑病、などの血球系合併症が多いとされた。日本人ではそれに加えて肝障害にも留意する必要がある (PMDA ホームページなど)。世界ではチクロピジン 500mg に比較して、75mg/日のクロピドグレルを投与することにより血球系合併症、出血などが減少することが示された<sup>3)</sup>。本邦でも脳領域、心領域にて認可された 75mg/日のクロピドグレルにより日本人特有の副作用である肝障害などの有害事象を減少することが示されている<sup>4)</sup>。出血などの合併症も含めて日本人のクロピドグレルのベストの投与量を決定することが日本の臨床医の重要なミッションだろう。

日本では欧米とは異なる薬物が使用されている場合もある。脳梗塞予防におけるシロスタゾールはその一例である<sup>5)</sup>。シロスタゾールは血小板に作用するのみならず血管内皮の機能改善を介した間接的な抗血小板効果も有するため出血リスクに比較して血栓イベント発症予防効果の少ない部分が日本人向けと理解されている<sup>6)</sup>。頭痛、頻脈など患者が自覚する副作用が起こることは理解しておく必要がある。

経口の抗凝固薬としてはワルファリンがある。ワルファリンは複数の凝固因子を阻害する強力な抗血栓薬であるため心筋梗塞、脳梗塞に対して強力な予防効果がある。一方、ワルファリンの代謝は複雑で同一量を投与しても薬効の発現は個人により、個人のおかれた環境により大きく異なる。結果として頭蓋内出血に代表される重篤な出血性合併症が起こるリスクが本薬使用上の最大の注意点である。

### 抗血栓療法の適応をどのように考えるか？

製薬メーカーの宣伝は「?? という薬物を使用すると心筋梗塞、脳梗塞の発症を??% 予防

できます」と来る。君たちに全く知識がなければ「では、自分の診ているべきの症例に抗血栓薬を使用すべきではないか？」となってしまうかも知れない。われわれが無限の金持ちで医療費をいくら使ってもよく、かつ薬剤に副作用が全くないのであれば多くの症例に抗血栓薬を使用することは必ずしも誤りではない。しかし、血小板、凝固因子など止血に必須の役割を演じる因子の機能を阻害して出血性合併症を増加させる抗血栓薬の使用にあたってはリスク/ベネフィットの案分が必須である。

欧米には巨大な臨床データベースがあるため、抗血栓効果と出血リスクのバランスも定量的にできる。長い使用経験のあるアスピリンは安全性の高い抗血小板薬である。欧米のデータベースによればアスピリンの服用により頭蓋内出血に代表される重篤な出血性合併症は年間1000例中2例程度とされる<sup>7)</sup>。過去に施行された多くのランダム化比較試験は、アスピリンが心血管イベントの発症を25%程度予防することを示している<sup>8)</sup>。一度、心筋梗塞、脳梗塞を発症した症例では現在の治療の基にでも年間4%程度の症例が心筋梗塞、脳梗塞、心血管死亡を起こすとされる<sup>9)</sup>。1000例の症例を1年間観察するとした場合、アスピリンの服用により40例の心筋梗塞、脳梗塞、心血管死亡の発症を30例に減少させられる。1000例を1年間観察し10例の心筋梗塞、脳梗塞、心血管死亡を減らせるのであれば2例に重篤な出血性合併症が起こっても8例分は得でしょう、というのがこれらの症例（既に一度心筋梗塞、脳梗塞を発症した症例の再発予防であるから二次予防と言われる）にアスピリンの服用が推奨される理由である。

過去に心筋梗塞、脳梗塞などの罹患歴はないけれども糖尿病、高血圧、などのリスク因子があつて将来の心筋梗塞、脳梗塞の既往のない症例にはアスピリンを使用すべきであろうか？過去に心筋梗塞、脳梗塞の既往のない症例（一次予防とされる集団）を1000例1年間観察して

も心筋梗塞、脳梗塞、心血管死亡の発症率は10例以下であろう。アスピリンが25%の発症予防効果を有しているとしても、心筋梗塞、脳梗塞、心血管死亡の発症を2例予防できるに過ぎない<sup>7)</sup>。2例予防するために2例の出血性合併症の発症を受け入れるか否かは難しい判断である。比較的 안전한アスピリンであっても適応の決定は上記の損得バランスで行うわけであるから、チクロピジン、クロピドグレル、ワーファリンなどを使用するときにはさらに緻密なリスク/ベネフィットの管理が必須である<sup>10)</sup>。脳梗塞を発症した既往のない非弁膜症心房細動の症例にワーファリンによる抗血栓介入を行うかどうか、新しい症例が来るたびに悩みながら診療している。

## 筆者の処方

筆者は20年以上循環器内科診療に携わっている。自ら経験した症例の他にカンファレンスなどへの参加により間接的に経験した症例も多い。臨床の科学としてのevidence based medicineの重要性を十分に理解しているが自らの専門的経験の蓄積と診療ガイドラインの推奨に解離がある場合には自らの経験を優先する。いわゆるevidenceとしてガイドライン作成の資料となる臨床研究の多くは欧米のデータベースである。日本人と欧米人では体格も異なり、出血/血栓バランスも同等とは思えない<sup>9)</sup>。日本人診療に従事した自らの経験を、欧米データベース主体のガイドラインより重視する理由はここになる。読者は若い臨床研修医で経験が乏しい。ガイドラインの推奨を確認するとともに、教科書を読んで病態、薬効薬理を理解すること、さらに先輩の経験話を聞くことも君らの研修の役に立つ。ガイドラインをそのまま適用するマニュアル医者に最良の医療ができるのであれば、人間が医療を実践する必要はない。条件を入力して適切な薬物を選び出すという能力であれば君たちよりコンピューターが勝る。数

値化できない、アナログ情報を診療に取り込むことこそ君らが医療の経験を積む意味であることを理解して研修に当たって欲しい。

循環器内科医としての筆者は自分の担当する患者の長期予後をよくしたいと考えながら診療を行っている。将来の心筋梗塞、脳梗塞、心血管死亡の発症を予防するためには禁煙、運動習慣が最重要である。さらに、減塩、脂肪食の減少も重要であろう。高血圧の症例では、全身の血管内皮への圧刺激が間接的な血小板活性化を惹起することが予想される。高脂質血症についても同様である。全身血管の内皮機能を健常に維持することが血栓/出血イベントを避けるためには必須である。診療に当たってリスク因子のコントロールを重視している。どうしても抗血栓薬を使用しなければならない場合には安全性を重視して最小量を用いる。アスピリン 100 mg/日、チクロピジン 200mg/日、INR が 1.5-2 程度のワーファリン内服などが筆者の介入は最小限である。それでも、出血性合併症を起こす症例が長い経験の中ではあり、診療の経験を重ねるとともにさらに慎重になる傾向を自覚している。急性冠症候群における冠動脈ステント挿入症例などで、欧米では急性期に大量のクロピドグレルを投与して、一定期間ののちに中止する治療が行われていることは理解しているが、筆者は生体としての恒常性維持の仕組みが分からない状況で薬剤の中止は避けたいとのスタンスである。クロピドグレルを世界標準の 75mg とすべきか、日本人における出血/血栓のベストバランスが他の用量にあるのか現時点では筆

者にはわからない。安全性重視、介入による損失を最小限に押さえる、などの筆者の考え方が日本の医師の標準であるか否かも不明である。患者の生命、将来の quality of life という重い責任を負った臨床医の行動がどうあるべきか、自由主義社会の健全な多様性を維持しつつ治療の科学性を維持する方法を若い諸君にも模索して欲しい。

## 文 献

- 1) 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. 東京, 南江堂, 2006.
- 2) 後藤信哉: 臨床現場におけるアスピリン使用の実際. 東京, 南江堂, 2006.
- 3) Muller C, Buttner HJ, Petersen J, et al. : A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* **101** : 590-593, 2000.
- 4) Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudera T, et al. : A Randomized, Double-Blind Study Comparing the Safety and Efficacy of Clopidogrel versus Ticlopidine in Japanese Patients with Noncardioembolic Cerebral Infarction. *Cerebrovasc Dis* **25** : 40-49, 2007.
- 5) Matsumoto M : Cilostazol in secondary prevention of stroke : impact of the Cilostazol Stroke Prevention Study. *Atheroscler Suppl* **6** : 33-40, 2005.
- 6) Goto S : Cilostazol : potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding. *Atheroscler Suppl* **6** : 3-11, 2005.
- 7) Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. : Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* **353** : 2373-2383, 2005.
- 8) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj.* **324** : 71-86, 2002.
- 9) Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. : One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *Jama.* **297** : 1197-1206, 2007.
- 10) 後藤信哉, 山崎力, 池田康夫: 日本人のアテローム血栓症の特徴を国際前向き調査研究 REACH registry への参加により明らかにする. *循環器専門医*, **14** : 83-87, 2006.