

図1 抗血小板薬の作用機序 (文献²⁾より引用
 変更) ADP: アデノシン二リン酸, ATP: アデノシン三リン酸, cAMP: 環状アデノシン三リン酸, COX-1: シクロオキシゲナーゼ, Gi: 抑制性GTP蛋白質

チエノピリジン系抗血小板薬

ADP受容体のうちP2Y₁₂を特異的に阻害する薬剤で、代表的な薬剤はチクロピジンとクロピドグレルである。ADPがP2Y₁₂受容体と結合すると、抑制性GTP蛋白質(Gi)を介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、細胞内cAMPレベルの低下をもたらす。チクロピジンやクロピドグレルは、ADPのP2Y₁₂への結合を阻害することでこの経路を抑制し、抗血栓作用を発揮する(図1)²⁾。また、チクロピジンやクロピドグレルはそのままでは抗血小板作用がなく、肝臓で代謝されて活性型となるため、作用発現までに数日を要する。さらに、チクロピジンの副作用として肝障害や無顆粒球症、血栓性血小板減少性紫斑病の報告があり、投与開始から2ヵ月までは2週間ごとの血液検査が必要である。

心筋梗塞の1次予防

アスピリンによる心筋梗塞の1次予防については、これまでにいくつかの大規模臨床試験が行われてきた。

1988年に発表された、英国の健康な医師5139人を対象としたBritish Doctors' Trial (BDT)では、アスピリン500mgの連日投与による心筋梗塞の予防効果はみられなかった³⁾。対照的な結果であったのが1989年に発表されたPhysicians' Health Study (PHS)である⁴⁾。米国の健康な男性医師2万2071人を対象としてアスピリン325mgの隔日投与を行なったところ、プラセボ投与群と比較してアスピリン投与群では、心筋梗塞発症の相対危険度は0.56(95%CI:0.45~0.70)、致死的心筋梗塞にいたっては相対危険度0.34(95%CI:0.15~0.75)と、プラセボ投与群と比較して有意に発症率が低かった。1998年に発表されたThrombosis Prevention Trial (TPT)の対象は虚血性心疾患のリスクが高い5499人の男性で、アスピリン投与群は非投与群に比べ虚血性心疾患の発症率が20%低かった⁵⁾。同年の1998年に発表されたHypertension Optimal Treatment Trial (HOT)は、高血圧患者1万8790人を対象として、降圧薬の効果とともにアスピリン75mg/日の主要心血管イベント抑制効果を検討したものである⁶⁾。アスピリン投与群の相対危険度は0.65(95%CI:0.73~0.99)、心筋梗塞発症に関するアスピリン投与群の相対危険度は0.64(95%CI:0.49~0.65)で、コントロール群と比べ有意に低値であった。また、2001年に発表されたPrimary Prevention Project (PPP)は、ひとつ以上の主要な心

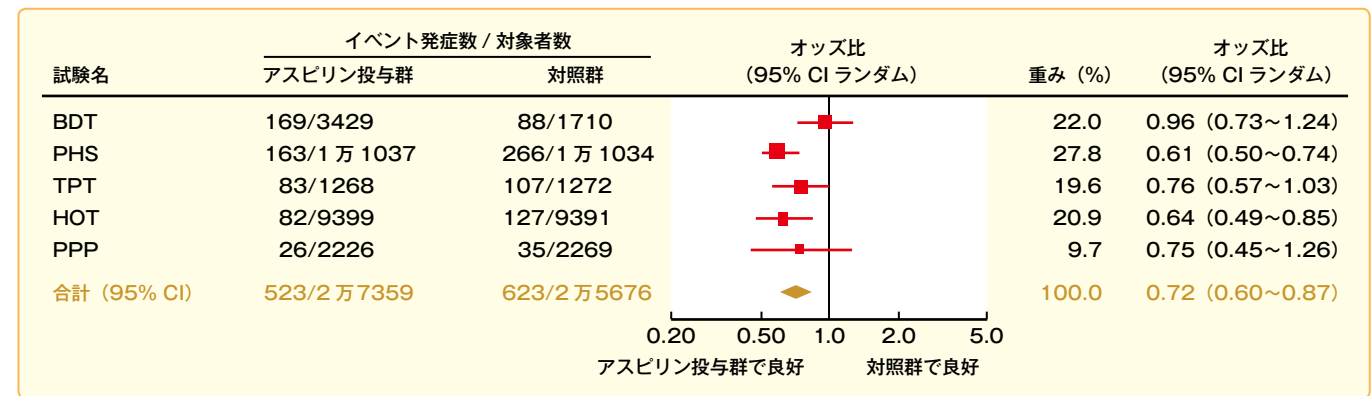


図2 メタ解析によるアスピリン投与群と対照群における冠動脈イベント発症率 (文献⁸⁾より引用
 変更) アスピリン投与群、対照群それぞれにおける対象の人数とイベント発症数が大規模試験ごとに示されている。アスピリン投与により、冠動脈イベントが減少することが示された。BDT: British Doctors' Trial, PHS: Physicians' Health Study, TPT: Thrombosis Prevention Trial, HOT: Hypertension Optimal Treatment Trial, PPP: Primary Prevention Project

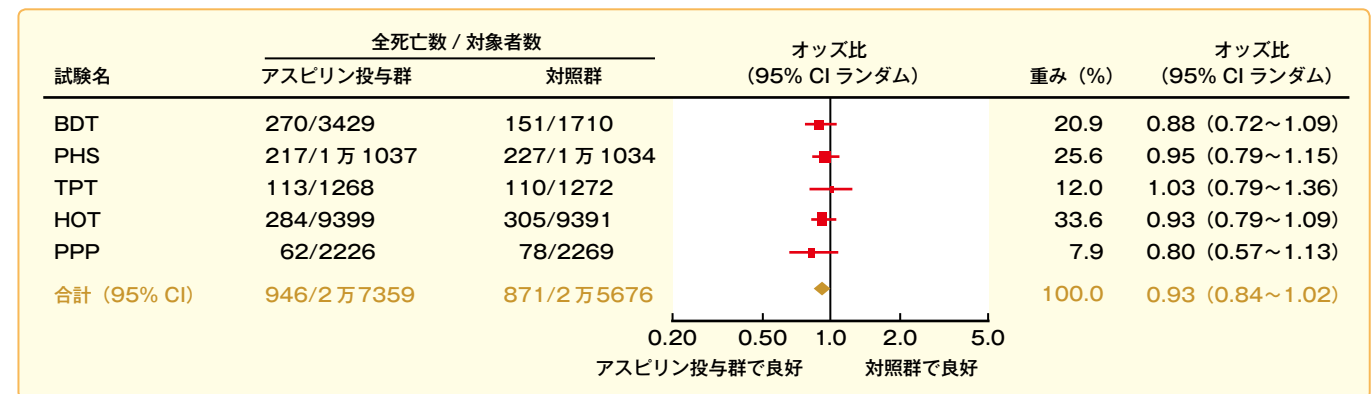


図3 メタ解析によるアスピリン投与群と対照群における全死亡率 (文献⁸⁾より引用
 変更) アスピリン投与群、対照群それぞれにおける対象の人数と全死亡数が大規模試験ごとに示されている。全死亡率は、アスピリン投与群と対照群で有意差がみられなかった。BDT: British Doctors' Trial, PHS: Physicians' Health Study, TPT: Thrombosis Prevention Trial, HOT: Hypertension Optimal Treatment Trial, PPP: Primary Prevention Project

血管リスク(高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、肥満、心筋梗塞の家族歴、65歳以上の高齢)を有する4495例を対象として、抗血小板薬の心血管イベント予防効果をみたものである⁷⁾。アスピリン100mg/日を無作為割り付けしたところ、アスピリン服用群では非服用群に比べ心血管イベントの低下効果を認め、とくに、心血管死については相対リスクで44%と著明に低下した。アスピリン服用の効果がこのように顕著であったため、平均3.6年の追跡で本試験は中止となっている。2002年にアメリカ予防医療政策局から、先に述べた5つの大規模臨床試験のメタ解析が報告された⁸⁾。心血管疾患の既往がない患者に対して、予防的にアスピリンを少なくとも1年間投与した場合、アスピリン投与により冠動脈イベントが減少し、オッズ比は0.72(95%CI:0.60

~0.87)であった(図2)。しかし、全死亡率に関してはオッズ比0.93(95%CI:0.84~1.02)と有意差が得られなかった(図3)。また、アスピリンにより出血性脳卒中や消化管出血の発症リスクが上昇することが示された。2002年のAmerican Heart Association (AHA)心血管疾患、脳卒中1次予防ガイドラインは、上記の報告を考慮した形でのアスピリン投与を推奨している。具体的には10年間の冠動脈疾患発症率10%以上(1年間で1%以上)のハイリスク患者では、出血性脳卒中や消化管出血のリスクがあったとしても、75~160mg/日のアスピリン投与による心血管イベント抑制効果のほうに有益であり、このようなハイリスク患者に対する1次予防のためのアスピリン投与を推奨している。その後、2005年にはWomen's Health Study (WHS)