

第 1 章

抗血栓治療の種類とその実際

A 抗血栓薬の種類と使用の実際の概説：欧米との比較における本邦の特徴

日本人の死因の第1位は悪性腫瘍である¹⁾。悪性腫瘍を免れた集団の多くは心筋梗塞，脳梗塞などの血栓性疾患により死に至る。死因の1位が血栓性疾患である心臓病である米国に比較して，本邦の血栓性疾患のインパクトが低い理由の1つである。昨今，抗血栓薬に関する情報が急速に本邦にも伝達されるようになった。経口薬，経静脈的投与薬，抗凝固薬，抗血小板薬いずれにおいても，欧米における抗血栓薬開発熱が高いことは日本にいても実感できる。開発された抗血栓薬に関する情報も速やかにわが国に伝達される。それでも，われわれは欧米人ほど新規抗血栓薬に熱狂しない。死因の第1位が悪性腫瘍であるわが国で恐るべき疾病はやはり「がん」なのであろう。血栓性疾患の脅威が強調されても，わが国の血栓性疾患の有病率，発症率は欧米ほど高くない^{2, 3)}。われわれが欧米の抗血栓薬開発成果を比較的冷静に観察でき，抗がん剤の領域ほど「drug lag」などが叫ばれないのは，賢明な日本国民がわが国における疾病の実態を感覚的に理解しているためと思われる。

欧米における新規抗血栓薬の開発と普及は経静脈的抗凝固薬の領域において著しかった⁴⁻⁶⁾。わが国では基本的な医療実態として，経静脈的抗凝固薬としては未分画ヘパリンが現時点でも広く使用されている。未分画ヘパリンは単一物質ではないため（図1），吸収，代謝に個人差がある，などの問題

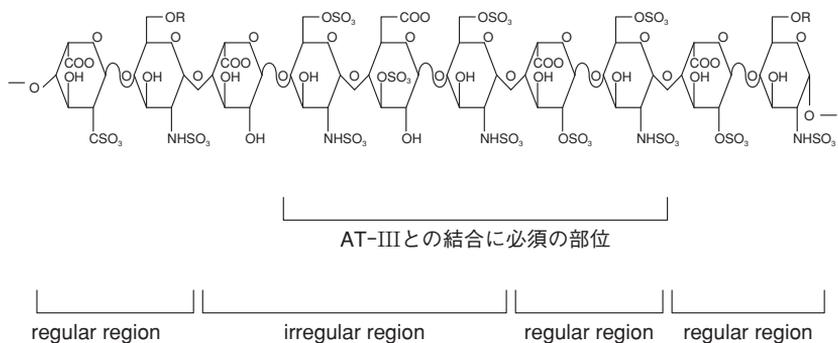


図 1 未分画ヘパリン

(Jeske W, et al. Pharmacology of heparin and oral anticoagulants.

In: Loscalco J, Schafer AI, editors. Thrombosis and Hemorrhage.

Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p.1194 より改変)

未分画ヘパリンは糖鎖よりなる。中心に存在する5つの糖からなる部分が血漿中のアンチトロンビンⅢに結合して抗凝固活性を発揮する。

はある。しかし、日本のように深部静脈血栓症の発症リスクが一般に低い国では緻密なモニタリングは必ずしも必要ない。実際、未分画ヘパリンの化学的特性は大きな問題とは認識されていない。深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症の有病率、発症率が著しく高い欧米諸国ではこれらの疾病の予防、治療における経静脈的抗凝固薬には確実な有効性が期待される。そこで、未分画ヘパリンの欠点である吸収、代謝の個人差の問題を解決すべく膨大な努力が払われた^{4,5)}。

未分画ヘパリン中でも、抗凝固機能を有する部分は特定されている(図1)。そこで、未分画ヘパリン中から薬理機能を有する部分を含みながら分子量が均一な部分のみを抽出して低分子ヘパリンを作成した⁴⁾。低分子化により、抗トロンビン作用よりも抗Xa作用が大きくなった。それ以上に分子量が均一化したことにより、吸収、代謝、排泄が均一化された。一定量を皮下注射するだけで、多くのヒトに対してほぼ均一の抗凝固効果を期待することができるようになった⁷⁾。低分子ヘパリンは深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症の予防、治療に広く普及した。さらには急性冠症候群に対するインターベン

ション治療にも使用されるようになった^{8,9)}。

未分画ヘパリンの作用メカニズムをさらに検索すると、有効性は生体内のアンチトロンビン III への結合と、その後のアンチトロンビン III の高次構造変化に依存していることが明らかにされた⁵⁾。アンチトロンビン III と結合する部分は合成可能なペンタサッカライドである。そこで、ペンタサッカライドを合成して作成した薬剤がフォンダパリヌクスである⁵⁾。低分子ヘパリン同様一定量の皮下注射によりほぼ均一な有効性を期待できるとして欧米では広く使用されるに至った⁶⁾。急性冠症候群のカテーテル治療においてもフォンダパリヌクスの有効性が検証されている¹⁰⁾。しかし、カテーテル血栓が多いなどの問題も明らかにされた。

ヘパリンはアンチトロンビン III を介して間接的に抗凝固効果を発揮する薬剤である¹¹⁾。アンチトロンビン III の局所濃度が減少する病態では有効性を期待できない。また、免疫原性の疾病であるヘパリン惹起血小板減少/血栓症の病態では、抗血栓薬であるヘパリンが血栓原性を亢進させるとのジレンマに陥る。直接的な抗トロンビン薬として本邦ではアルガトロバンが開発され、ヘパリン惹起血小板減少/血栓症治療に使用されている¹²⁾。アルガトロバンはトロンビンとの結合解離が早い。欧米諸国では、より抗凝固効果の非可逆性を追求したヒルログが angiomax として、急性冠症候群の血栓予防、治療薬としても使用されている¹³⁾。未分画ヘパリン、アルガトロバン以外の薬剤（低分子ヘパリン、フォンダパリヌクス）も本邦でも認可承認されているが欧米ほど広く普及していない。これらはヘパリンと同様の構造を有するためヘパリン惹起血小板減少/血栓症には使用できない。

経静脈的抗血小板薬としては、世界初の分子標的薬として GPIIb/IIIa 受容体阻害薬が開発され注目された¹⁴⁾。欧米では冠動脈インターベンション後の血栓イベント予防薬として広く使用されるに至っている。一方、本邦では、急性冠動脈疾患への適応取得を目指して臨床治験が行われたものの、出血性合併症の増加を上回る有用性を示すことができず¹⁵⁾、本稿執筆の時点で使用可能な GPIIb/IIIa 受容体阻害薬はない。

経口抗血小板薬としてアスピリンは古い歴史を有する¹⁶⁾。心筋梗塞再発予

防を中心に欧米ではアスピリンは広く使用される薬剤である¹⁷⁾。欧米では、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患の症例に対してアスピリンとクロピドグレルの有効性/安全性を比較検討した CAPRIE 試験の結果に基づき¹⁸⁾、クロピドグレルも広く使用されている¹⁹⁾。日本ではクロピドレルの前世代のチクロピジンの用量を欧米の半分以下の 200 mg/日として、本薬の安全性の問題を解決していたこともありクロピドレルの認可承認は遅れた。結局、脳梗塞症例を対象としたチクロピジンとクロピドレルの比較試験の結果²⁰⁾に基づき脳領域から使用が開始された。冠動脈ステント留置後のステント血栓症の予防にチクロピジン、クロピドグレルなどのチエノピリジン系薬剤の有効性が広く知られていたため、本邦の循環器内科医からもクロピドグレルの早期認可承認の要請があった。しかし、日本人の急性冠症候群約 800 例を対象としたチクロピジンとの比較試験では有効性、安全性において差を出すことはできなかった (PMDA homepage より)。それでもグローバルな標準化を重視してクロピドグレルの認可承認がなされたのは欧米より約 10 年遅れることになった。

クロピドグレルはプロドラッグであるため、薬効に個人差がある。そこで個人差の問題を解決すべくプラスグレル、チカグレロルなどの薬剤が開発された。それぞれ、TRITON-TIMI 38²¹⁾、PLATO²²⁾ という大規模臨床試験を施行して、クロピドグレルとの比較における優越性を示し、本稿執筆時点にて複数国にて使用が開始されている。しかし、本邦は TRITON-TIMI 38、PLATO いずれにも参加していない。特に、日本の宇部興産が物質を開発し、臨床開発に第一三共が主体となったプラスグレルの臨床開発が欧米諸国に遅れたことは日本における臨床開発の問題点を明示している。臨床試験が遅れることは、すなわち、これらの薬剤の本邦での使用も欧米諸国に大きく遅れることになる。この遅れが、がん領域にて声高叫ばれる「drug lag」ほど問題として認識されることがないのは、実態してクロピドグレル使用下での本邦のステント血栓症の発症リスクが低いためであろう²³⁾。貿易立国である日本が、自国で作成した薬剤に「臨床試験の結果」という付加価値をつけられない現状は、国家の生き残り方策として真剣に議論される必要がある。

経口抗凝固薬としてはワルファリンが唯一の選択肢であった。強力な抗凝固薬であるワルファリンの使用には緻密な薬効モニタリングが必須である。日本ではかつてトロンボテストを用いて、薬効モニタリングを国内的に標準化していた。各種病態におけるトロンボテスト上の最適値は国内的に十分なデータに基づいて決まっていた。しかし、トロンボテストは欧米には普及しなかった。欧米にて普及していたプロトロンビン時間はばらつきが大きく信頼性の低い検査法であった²⁴⁾。試薬の強さを国際的に標準化した International Normalization Ratio: INR は、プロトロンビン時間よりはましな程度である。INR を算出する論理的根拠も乏しい。ばらつきの大きな検査法であるとの欠点を抱えた INR はなぜか国際的には普及した²⁵⁾。グローバル化の波に飲み込まれて本邦でも蓄積されたトロンボテストの情報を廃棄して、INR による用量調節という道を選択した。

欧米人では INR 2~3 への調節により非弁膜症性心房細動症例の血栓イベントを低減し、頭蓋内出血などの出血イベントも増えないとのデータが示された²⁶⁾。日本人の臨床家にとっては「INR 3 などとんでもない」、が実感であろうがこれもまたグローバル化の波の中で若年の心房細動症例では INR 2~3 への調節が推奨されるに至った。

ワルファリンは血液凝固因子第 II, VII, IX, X 因子の機能的完成を阻害することにより抗凝固効果を発揮する²⁷⁾。ワルファリンの効果は個人差が大きく、また同一個人であっても併用薬により薬効が大きくばらつくとの問題を有していた。これらの問題を解決するために経口投与可能な選択的抗第 II 因子薬、抗 Xa 因子薬が複数メーカーにより開発された。ワルファリンを INR 2~3 に調節すると重篤な出血性合併症が 3%/年程度起こることが欧米中心の大規模治験にて示された²⁸⁾。筆者は日本人の至適 INR は 2~3 よりも低いと想定するし、日本の今の医療の実態はワルファリン服用者の年間の重篤な出血イベント発症率 3%とはかけ離れた安全な状態にあると理解している。しかし、予め個体差を無視して INR 2~3 がワルファリンの至適治療と定義してしまえば、年率 3%の重篤な出血性合併症を対照とした新薬の臨床開発が可能となる。「患者集団について至適用量を設定する」とワルファリ