

心筋梗塞後の心血管イベント抑制のための治療戦略 ～β遮断薬・抗血小板療法・血糖コントロール～

東邦大学医療センター大橋病院循環器内科／教授 中村正人

はじめに

降圧療法の薬物選択の幅が広がったことで、「高血圧治療ガイドライン2014 (JSH 2014)」では主要降圧薬 (Ca拮抗薬, ARB/ACE阻害薬, サイアザイド系利尿薬, β遮断薬) のそれぞれの積極的適応を整理し, 合併症を有する (ハイリスク) 高血圧患者に対するきめ細かな治療選択を推奨するスタイルとなっている。高血圧症に合併する疾患として循環器疾患は大きな部分を占めるが, なかでも虚血性心疾患 (心筋梗塞・狭心症) を合併する患者に対する高血圧治療は, 患者の予後を左右する“二次予防”としての観点が必要なものとなる。本稿では, β遮断薬をはじめとする, 虚血性心疾患の二次予防についての薬物療法の現状と課題について述べていくことにする。

I 虚血性心疾患二次予防の考え方

急性冠症候群 (ACS) 患者の診療にあたっては, 急性期の責任病変以外にも複数のプラークの破綻が存在することを想定すべきである。このことは以前より血管内視鏡での観察等から指摘されていたが, 近年, OCT (Optical Coherence Tomography: 光干渉断層法) により血管内の病変をより詳細に観察することが可能となっている。それを用いてACS患者と非ACS患者とを比較した検討¹⁾によると, ACS例では有意にTCFA (thin-cap fibroatheromas) と呼ばれる線維性被膜が薄い所見が多く, マクロファージの浸潤や血栓も有意差をもって多いことが示されている。こうした多発性のプラークを有する患者では再発率が高いことは容易

に想像でき, 心筋梗塞患者では, 急性期を脱した以降も, 責任病変以外の血管についても脆弱であり, 不安定な粥種がある可能性を常に念頭において二次予防に努めることになる。

PROSPECTは非責任病変におけるイベントとVH-IVUS像を検討した研究であるが, それによると責任病変と非責任病変とではほぼ同率でイベントの再発が生じるものの, そのタイミングは最初のイベントが生じた「1年以内」で極めて高いことが見出せる。また, REACH-Registryでも1年以内のイベントリスク (全死亡, 心血管死, 非致死的心筋梗塞, 非致死性脳卒中) が高いことが示されている。つまり, 虚血性イベントを起こした患者は, 全血管レベルにおいて「1年以内にイベントを起こす可能性が高い」と, まず考えることができる。

DAPT study²⁾は, 冠動脈ステント治療後の抗血小板薬をいつまで継続するのが至適であるのかを検証するために行われた二重盲検試験で, ステント治療後1年で2群に割付け, 1群は2剤 (チエノピグリン+アスピリン) の抗血小板薬を継続, もう1群はアスピリンの単剤投与として, 30カ月まで追跡したものである。この結果, 心筋梗塞再発予防の観点からは, 2剤併用がアスピリン単独に比し良好な成績が得られおり, またサブ解析から, その効果は安定した狭心症 (心筋梗塞の既往がない) でのメリットは小さいものの, 心筋梗塞既往例では30カ月後の時点でも2剤併用の優位性は持続していた。つまり脆弱なプラークが存在する可能性が高いACS患者については, 発症後1年を超えても, さらに長期にわたるリスク管理が重要であることを示唆している。

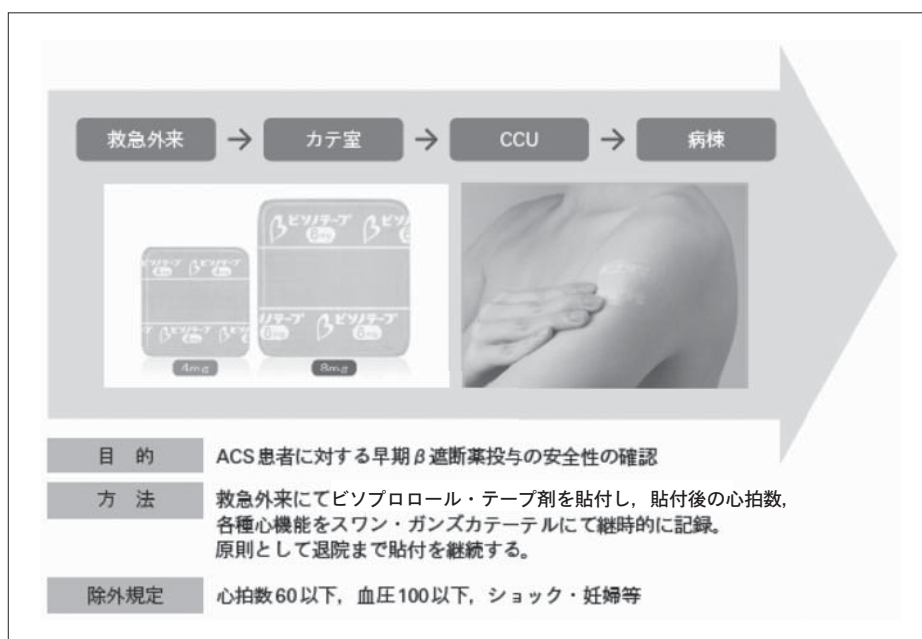


図1 ビソプロロール・テープ剤を用いた、ACS患者に対する早期 β 遮断薬投与の検討(大橋病院)

高齢化社会を迎えた現在、心筋梗塞診療では「いかに予後を改善するか」が主眼となり、その管理は「1年間」という期間には決してとどまらないことを念頭に置きつつ、二次予防のうち薬物療法(β 遮断薬、抗血小板療法、血糖コントロール)について、以下述べていくことにする。

II 二次予防における β 遮断薬の意義

はじめに述べたように、「JSH 2014」において、循環器系の合併症を有する高血圧に対しては β 遮断薬の積極的適応が推奨されている。“積極的適応”とは、各種の降圧薬における降圧作用以外のメリットを勘案したものであるが、実際、再灌流療法が行われていない時代においては、残存虚血の改善の観点からは β 遮断薬のメリットは絶大であった。では、今日の再灌流療法時代において、心筋梗塞後の β 遮断薬の投与にどのようなメリットがあるのかについては再考すべき課題であるといえる。

一方、心筋梗塞後の予後において慢性心不全の影響は大きなものであり、その予防・管理の観点からは β 遮断薬の意義は極めて高い。高齢化社会に突入し、心不全患者の再入院率の高さが社会問題ともなっている今日、虚血性心疾患に対する β 遮断薬の意義は、心不全の予防・管理の側面でも捉えられべきであろう。

1) 再灌流療法“前”の β 遮断薬投与が持つ可能性

心筋梗塞に対する β 遮断薬投与の意義として、再灌流療法が登場する以前には、「酸素消費量を減らすことで梗塞サイズを縮小する」作用が挙げられていた。では、再灌流療法が一般的となり、虚血が残存しない患者が多い今日においても、 β 遮断薬は果たして有用な薬物といえるのであろうか。

この問いに対し、血小板、白血球といった細胞レベルにおける β 遮断薬のメリットの検証が進められている。いくつかの基礎実験により、脂溶性の β 遮断薬の好中球に対する作用が見出され、 β 遮断薬に「再灌流に伴う心筋障害を抑制する作用」があることが想定された。(なお、 β 遮断薬が慢性心不全において予防・生命予後の改善を示すのは、ビソプロロール、カルベジロールなどの“脂溶性”の β 遮断薬であることが明らかになっており、本稿で言及する β 遮断薬は脂溶性のものについてである。) そうした知見を基に、「再灌流療法施行前に β 遮断薬を投与する」ことのメリットを検討したRCTが行われている³⁴⁾。限られた対象についての検討ではあるが、この試験結果からは、 β 遮断薬の再灌流療法施行前の静注投与により、心機能の温存とともに、長期のフォローアップでの心血管事故抑制や心不全による再入院の減少、ICDの留置例の

表1 β 遮断薬 (脂溶性) の二次予防効果

● 再灌流 “前” 投与による再灌流障害防止効果が期待される
→ Adrenoceptor-independent inhibition
→ ターゲットは心筋から, 血小板, 白血球へ
● 心筋梗塞後の β 遮断薬投与の効果
• Depressed EF
• NSTEMI
• GRACE score > 121
• New onset AMI
• 再灌流未施行例

減少が示唆された。つまり、 β 遮断薬を再灌流療法 “前” に投与することで、従来想定されていた効果のみならず、心筋の再灌流障害を減弱・低下させる可能性があると考えられている。

当院でも、この β 遮断薬の新たな役割を検証すべく、ACS にて搬送された患者に対し、カテーテル検査施行前からの β 遮断薬投与を試みている。近年、 β 遮断薬であるピソプロロールに経皮吸収型のテープ剤が登場したことから、当院では静注ではなく、本製剤を用いて検討を進めている (図 1)。この剤型は救急診療の流れを断たずに用いることができ、かかる目的には極めて有用であると考えられる。当初、4 mg 製剤を用いていたが、テープ剤の作用は緩徐で、脈拍等への影響も急峻なものではなく、安全性に問題がないという感触が得られたことから、現在は、血圧が許容範囲である患者に対しては 8 mg 製剤を用いている。

4 mg 使用群と 8 mg 使用群について現時点での集計で比較すると、心拍数の下降 (入室時 HR と入室後最低 HR との差) は、4 mg 群で -11 ± 9 拍/分、8 mg 群で -18 ± 8 拍/分、心拍数の上昇 (入室時 HR と入室後最高 HR の差) はそれぞれ 10 ± 9 、 3.0 ± 3 であり、8 mg 群で、より心拍数が低下・平坦化していることが見出せる。現在、ピソプロロール・テープ剤のこのような作用が、ACS 患者の中長期的な予後に対していかなるメリットをもたらすのかについて引き続き検証を行っている。

2) β 遮断薬の二次予防効果はいかなる患者で有効か

2012 年に報告された REACH registry⁵⁾ は、再灌流療法が一般的となった今日における β 遮断薬の退院後・遠隔期の予後に対する効果について検証したものであるが、この試験において β 遮断薬のメ

リットは証明されなかった。フォローアップが 1.4 年という短期間であったが、この試験結果を受け、「虚血が残存していない患者」に対する β 遮断薬の有効性について再考を促す機運が高まった。

大阪大学を中心とした前向き登録試験である OASIS registry では⁶⁾、“Grace score” という急性冠症候群のリスクスコアが高い群では β 遮断薬投与群での明らかな有用性が示されている。また、Cypher の前向き登録試験である j-Cypher registry では⁷⁾、STEMI 症例を抽出し、かつ心機能が保たれている群と保たれていない群で β 遮断薬の効果を検討している。その結果、EF 40% 以下の群では β 遮断薬の効果が有意に高いことが示された。最近も、新規の冠動脈疾患と診断された患者を対象とし、 β 遮断薬の有無で比較する前向き登録試験が行われており⁸⁾、そこでは、死亡または死亡心筋梗塞のリスクは β 遮断薬投与群で低く、かつ心筋梗塞の既往のある群でメリットが大きかったことが示されている。

3) β 遮断薬の二次予防効果についてのまとめ

以上のことから現時点で言える β 遮断薬の心筋梗塞後 (二次予防) 効果について表 1 にまとめる。 β 遮断薬については、再灌流前投与での β 遮断作用に依存しない再灌流障害予防効果が大きな近年のトピックとなっており、大きな期待を集めている。また、これまで期待されていた心筋梗塞後予後改善については、再灌流療法時代の今日においても、少なくとも「EF が低い」「非 ST 上昇型の心筋梗塞」「Grace score が高い」「再灌流療法が行われていない」「虚血が残存する」といった重症例に対しては、 β 遮断薬は極めて高い効果を示す必須の薬物であると考えられる。

III 抗血小板療法はいつまで継続するか

1) 抗血小板療法の変遷

1980年代にアスピリンの、ST上昇型(STEMI)、非ST上昇型(NSTEMI)の双方の心筋梗塞におけるメリットが証明され、虚血性心疾患の二次予防における抗血小板療法の有用性はほぼ確立した。その後、ステントによる治療が標準となるなかで、「ステント血栓症」の予防がクローズアップされ、アスピリンとチクロピジンの2剤併用(dual antiplatelet therapy: DAPT)が、アスピリン単剤、あるいはアスピリンとワルファリンの併用に比し有効であると証明されて以降⁹⁾、血栓が関与する急性冠症候群におけるステント治療に対するアスピリンならびにチクロピジン系の薬剤のDAPTは必須のものとなっている。

PCI-CURE¹⁰⁾により、アスピリンに併用して急性期にクロピドグレルを大量に投与するメリットが大きいことが証明され、“loading”という概念が登場した。わが国でもJ-AMI registry¹¹⁾により、ステント血栓症が「ステント治療を行った初日に好発する」ことが示されており、より早期に抗血小板作用をもたらす治療が重要であると考えられるようになってきた。これに加えプラスグレル(TRITON-TIMI 38, PRASFIT-ACS)、チカグレロル(PLATO)といった新しい抗血小板薬の、クロピドグレルに対する優位性が示されており、今日、治療早期における抗血小板薬療法の有用性は確立・進化している。

2) 抗血小板療法の“期間”をめぐって

そこで問題となるのは、「抗血小板薬をいつまで続けるか」ということである。ACSガイドラインには「1年間」と記載されているが、この根拠は唯一PCI-CUREの成績のみであり、この臨床試験のフォローアップが「1年間」であったという理由に過ぎない。先述したように、DAPT study²⁾では30カ月においてもDAPTのメリットが示されており、また近年のPEGASUS¹²⁾でも新規の抗血小板薬(チカグレロル)で36カ月においても有意に予後が良好であったとしている。

一方、抗血小板薬療法では出血の合併症が危惧される。PEGASUSでも「イベントリスクを1%強減らすと出血リスクは1%強増える」という結果が示されており、現状では、そのリスクとベネフィット

のバランスは、「ケース・バイ・ケース」と考えざるを得ない。

DAPTにおける出血性合併症のリスクを鑑みた場合、その次善の策として「単剤としては何が有用か」ということになる。それを検討した試験は現時点ではCAPREIEがあるのみで、本試験では「アスピリンよりクロピドグレルが勝る」という結果であったが、これは1996年に行われたものである。この時代は“スタチン以前、ACE-I/ARB時代以前”であり、この両剤はともに2割程度の患者にしか投与されていない。今日の治療環境におけるエビデンスの集積がまたれるところである。

IV 血糖をいかに管理するか

1) “Jカーブ”の存在

周知のように、ADVANCE、VADT、ACCORDといった臨床試験において、HbA1cをターゲットとした(急激な)血糖管理は、少なくとも心血管予防の観点においてはメリットが示されなかった。そのみならず、これらの試験では低血糖がイベントリスクを増大させることも証明しており、むしろこれが大きな注目を集めることとなった。

急性心筋梗塞患者の院内死亡率と血糖値と関係には、いわゆる“Jカーブ”が存在することが報告されており¹³⁾、すなわち、血糖値が高ければ高いほど急性心筋梗塞患者の院内死亡率は高まる一方で、ある水準より血糖が低下することでも死亡率が高まることを示されている。

2) 二次予防の指標としての血糖変動

近年、HbA1cといった絶対値での血糖管理に加え、血糖の変動が注目されている。“mean amplitude of glycemic excursions (MAGE)”は血糖値のピークとそれに続く底値との差を測定するものであるが、それを用いて血糖変動と心筋梗塞のサイズとの関係を検討した報告がある¹⁴⁾。本報告において、血糖の変動幅が大きいほど心筋梗塞のサイズが大きいことが示されており、ACSの二次予防の観点からは、血糖コントロールはHbA1c等の指標に加え、血糖変動幅をより小さくする治療が有効と考えられる。

当院では心筋梗塞の患者に対し持続血糖モニタリングを行っている¹⁵⁾。そのデータによると、高血糖患者では4:1程度の比率で、持続的に高血糖を示す患者(Persistent)と、血糖の変動幅が大きな患

者 (Intermittent) が存在し、両群を比較すると Intermittent 群は Persistent 群に比し予後が不良であることを見出される。

以上のことから、糖尿病合併心筋梗塞患者の血糖管理は、急性期においては低血糖を起こさないことがまず主眼となり、中長期的には血糖の変動を把握してその管理に努めることが重要であると考えられる。

おわりに

以上、虚血性心疾患の長期予後改善を展望する薬物治療について、 β 遮断薬、抗血小板療法、血糖コントロールの現状と課題について述べた。心筋梗塞の二次予防は、「1年間」という期間にとらわれず、そのリスクはより長期に及ぶと考え診療にあたる必要がある。また、再灌流療法時代にあつて二次予防における薬物療法の位置づけについては、さまざまな見直しが進められている。

Gruentzig 博士がバルーンによる冠動脈形成術に成功したのは1977年のことであつた。以来40年近くが経過しようとする今日、それにより救命された心筋梗塞患者の多くは高齢に達し、二次予防についても新たな局面にあると考えられる。これまでに得られた知見をフルに活かした二次予防の診療が望まれるが、再灌流療法時代にあつても β 遮断薬の二次予防効果は揺るぎないものであると考えられる。

COI (conflicts of interest) の開示：本論文を掲載するにあたり、トーアエイヨー株式会社による財政支援を受けた。

文献

- 1) Kato K, Yonetsu T, Kim SJ, et al: Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those with non-acute coronary syndromes: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; **5**: 433-40.
- 2) Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, et al: Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010; **160**: 1035-41.
- 3) Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al: Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 2013; **128**: 1495-503.
- 4) Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, et al: Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 2356-62.
- 5) Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al; REACH Registry Investigators: β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; **308**: 1340-9.
- 6) Nakatani D, Sakata Y, Suna S, et al; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators: Impact of β blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Am J Cardiol* 2013; **111**: 457-64.
- 7) Ozasa N, Kimura T, Morimoto T, et al; j-Cypher Registry Investigators: Lack of effect of oral β -blocker therapy at discharge on long-term clinical outcomes of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010; **106**: 1225-33.
- 8) Andersson C, Shilane D, Go AS, et al: β -blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**: 247-52.
- 9) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1665-71.
- 10) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; **358**: 527-33.
- 11) Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, et al: Current antiplatelet therapy for Japanese patients with ST elevation acute myocardial infarction: J-AMI registry. *Cardiovasc Interv Ther* 2013; **28**: 162-9.
- 12) Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al: Design and

- rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014; **167**: 437-44.
- 13) Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al: Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008; **117**: 1018-27.
- 14) Teraguchi I, Imanishi T, Ozaki Y, et al: Acute-Phase Glucose Fluctuation Is Negatively Correlated With Myocardial Salvage After Acute Myocardial Infarction — Involvement of Monocyte Subsets —. *Cir J* 2014; **78**: 170-79.
- 15) Tokue M, Iijima R, Imamura T, et al: Impact of glycemic variability in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015; **187**: 660-2.
-