

日本における冠動脈疾患治療のエビデンス ～二次予防から一次予防へ～

小川 久雄

要 旨：冠動脈疾患の治療においては、二次予防および一次予防が重要である。近年、日本からも多くのエビデンスが発表されるようになってきた。そのエビデンスのうちわれわれが行った日本の急性冠症候群の現状を述べた Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS)、アスピリンのエビデンス Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS)、Ca拮抗薬と β 遮断薬の比較試験 Japanese β -blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Study、スタチン療法の効果をみた Multicenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI)、一次予防試験である Trial Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial について解説する。

(J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 175-182)

Key words: evidence-based medicine (EBM), aspirin, calcium antagonist, β -blocker, statin

はじめに

冠動脈疾患の治療においては、急性期の治療のみならず二次予防さらには一次予防が重要である。冠動脈疾患のエビデンスは、二次予防においても一次予防においてもほとんどが欧米で行われた臨床試験の結果から得られたものであり、日本におけるエビデンスは少なかった。しかし、最近その機運が盛り上がりつつある。日本人と欧米人では発症機序や病態が異なっているため、治療法についても日本人独自のエビデンスが必要になってくる。本稿では日本における冠動脈疾患治療のエビデンスにおける二次予防と一次予防について、われわれが行った臨床試験を中心に解説する。

The Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS)¹⁾

JACSSは多施設共同後ろ向き研究である。2001年1月から2003年12月までの3年間に於いて、全国35施設へ発症48時間以内に入院となった急性心筋梗塞

(AMI)患者連続5,325例を登録し検討を行ったものである。平均年齢は68歳、男性が71%、高血圧症患者が57%、喫煙者が47%、糖尿病患者が32%、高コレステロール血症患者が34%であった。入院患者の80%に冠動脈インターベンションが施行され、院内死亡率は8%、院内心血管系疾患による死亡率は7%であった。平均観察期間412日で心血管系疾患による死亡率は9%、心血管系イベント発生は17%であった。

日本における抗血小板療法のエビデンス

心筋梗塞患者は、健康人や狭心症患者に比し、再梗塞や不安定狭心症の発症頻度ははるかに高い。したがって、心筋梗塞慢性期の治療として重要なことは、突然死、再梗塞、不安定狭心症などの心事故発生の予防である。その予防は、冠動脈硬化の予防ないしは抑制であり、また一度プラークが発生するとその破綻を防ぎ血栓ができないようにすることである。血栓の形成には血小板が粘着、凝集、および活性化される必要がある。Aspirinは血小板の凝集を抑制し、血栓形成を抑制すること

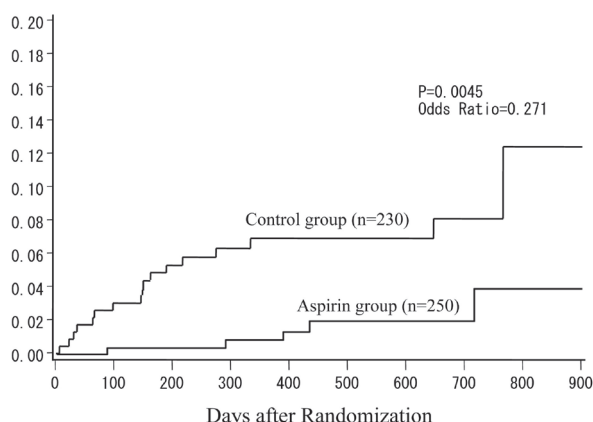


Figure 1 Kaplan-Meier plot of reinfarction.³⁾

が知られている。心筋梗塞の二次予防としての aspirin の有効性は、発症 1 カ月以内においてはすでに The Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) trial²⁾において確立している。しかし、長期にわたっての有効性は meta-analysis では指摘されているものの、個々の study では明らかではない。また、今までの study は、発症から登録までの期間が数日から数年に及んでおり、血栓溶解療法や PCI (percutaneous coronary intervention) が導入される以前の成績であった。われわれは本邦における急性心筋梗塞に対する抗血小板療法の効果を検討する目的で、18 都府県の 70 病院を対象として、発症から 1 カ月以内に登録された急性心筋梗塞患者 723 名を、発症 1 カ月後より aspirin 81 mg/日投与群、trapidil 300 mg/日投与群、抗血小板剤非投与群に無作為に割り付けて、その予後を検討する prospective study である the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) を行った³⁾。JAMIS は平成 6 年 10 月よりプロトコルが開始され、平成 8 年 3 月で登録を終了し、平成 9 年 3 月の時点で経過観察を終了した厚生省の循環器病研究委託事業 (6 指-1) による研究の一つである。対象は、アスピリン 1 日 81 mg 投与群 250 例、トラピジル 1 日 300 mg 投与群 243 例、抗血小板剤を使用しない対照群 230 例で、各群の予後について比較検討した。年齢、男女比、発症から入院までの時間、再灌流療法の方法および成績、併用薬には 3 群間に差は認めなかった。平均観察期間 1.3 年の経過観察にて、心血管系死亡には 3 群間に差は認めなかったが (アスピリン投与群 6 例、トラピジル投与群 4 例、対

照群 5 例)、心筋梗塞再発に関しては、アスピリン投与群が対照群に比較して有意に低かった ($p=0.0045$) (アスピリン投与群 5 例、トラピジル投与群 9 例、対照群 17 例) (Fig. 1)。心血管系事故発生 (死亡、再梗塞、再入院を要する薬剤抵抗性狭心症、非致死性脳血管障害) は、トラピジル群が対照群に比較して有意に低かった ($p=0.0039$) (アスピリン群 36 例、トラピジル群 22 例、対照群 42 例)。また、心筋梗塞再発も心血管系事故発生も発症より 1 年以内に多く発生していた。

以上の結果より日本においても、今後はアスピリンの使用を徹底していくような手段が望まれる。JAMIS においてはトラピジルによる心事故発生の抑制が示された。トラピジルは抗血小板作用以外に platelet-derived growth factor (PDGF) の拮抗薬としての作用も有する⁴⁾。アスピリンのみでは心事故発生が抑制できない症例に対しては、抗血小板作用以外の効果の考慮も必要である。また、血小板を活性化する経路は多数存在している。チクロピジン、クロピドグレル等のチエノピリジン系抗血小板薬の使用も考慮されるべきである。とくにステント治療後にはアスピリンに加えてチエノピリジン系抗血小板薬は必須である。

心筋梗塞後のイベント抑制に対する Ca 拮抗薬と β 遮断薬の比較

わが国においては、欧米に比し冠攣縮 (coronary spasm) の頻度が高いこと、さらに冠攣縮が急性心筋梗塞発症や不安定狭心症の原因となりうるということが知られてい

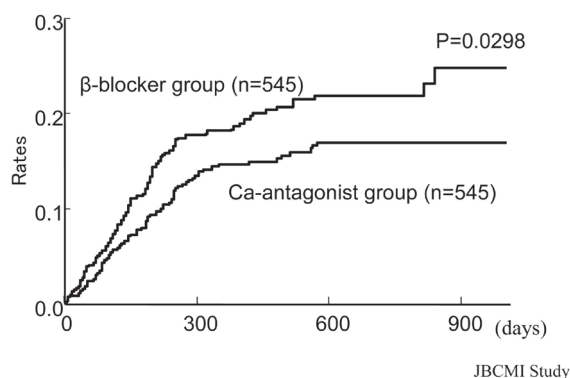


Figure 2 Total cardiovascular events rates.

る⁵⁾。カルシウム拮抗薬(Ca拮抗薬)は冠攣縮に対して最も有効な薬剤であり、冠攣縮を持つ患者の心血管イベント抑制には第一選択になる。また、心筋梗塞後も日本人は欧米人に比し冠攣縮の頻度が高い⁶⁾。欧米から心筋梗塞の二次予防におけるβ遮断薬の有効性に関しては数多くのエビデンスが報告され、ガイドラインにも記載されている⁷⁾。しかし、実際日本においては心筋梗塞後にβ遮断薬の使用頻度は少ない³⁾。われわれは、冠攣縮の頻度が高い日本人において心筋梗塞後の心血管イベント抑制にCa拮抗薬が有効なのか、欧米のようにβ遮断薬が有効なのかを比較するJBCMI(The Japanese β-blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction)studyを多施設共同研究として行った⁸⁾。急性心筋梗塞患者1,090例を対象として、545例はCa拮抗薬投与群に、545例はβ遮断薬投与群に割り付けられた。患者背景には両群間に差はなく、再灌流療法の頻度、硝酸薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、抗血小板薬を含めた併用薬の使用頻度にも差を認めなかった。平均観察期間455日において、心血管系死亡、再梗塞、再入院を要する不安定狭心症、非致死性脳梗塞、心不全の発生を心血管イベントとした発生率は、β遮断薬投与群がCa拮抗薬投与群に比較して高かった(101例 vs 78例, $p=0.0298$)(Fig. 2)。また、イベントの詳細な検討においては、心不全の発生(23例 vs 6例, $p=0.0011$)および不安定狭心症の中の冠攣縮によるもの(7例 vs 1例, $p=0.0271$)はβ遮断薬投与群がCa拮抗薬投与群に比較して高かったが、他のイベント発生に関しては両群間に差を認めなかった(Fig. 3, 4)。以上より、日本人は欧米人に比較して心筋梗塞後の予後がよいこと、日本人においては心筋梗塞後には必ず

しもβ遮断薬がCa拮抗薬より有効とはいえないこと、またβ遮断薬の投与法に工夫が必要であること、すなわち心不全を引き起こす可能性のある症例に対しては少量から開始し漸増していく投与法が重要であること、が明らかになった。

日本での心筋梗塞二次予防における脂質管理、スタチンの重要性

冠動脈疾患を有する患者の二次予防としては、血清コレステロール値にかかわらず、スタチン系薬が心血管イベントを減少させることが知られている⁹⁻¹¹⁾。また、急性冠症候群患者に対する発症後早期からのスタチン系薬投与の効果を検討した大規模臨床試験¹²⁻¹⁴⁾では、慢性期の心血管イベントの再発抑制効果と、とくに強力なLDLコレステロール低下療법이心血管イベントの再発を強く抑制することが示された。したがって、欧米においては冠動脈疾患二次予防におけるスタチン療法の効果は確立している。しかし、日本では未だ十分なエビデンスが揃っているとは言い難い。われわれは、わが国における平均的コレステロール値(180~240 mg/dl)を示す急性心筋梗塞に対するスタチン療法の効果を検討するために、多施設無作為化比較試験であるMulticenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI)を行った¹⁵⁾。試験デザインは急性心筋梗塞発症後96時間以内にスタチン投与群と非投与群に無作為に割り付けるProspective Randomized Open Blinded End-point(PROBE)法を採用した。486例が登録され、スタチン投与群241例、スタチン非投与群245例

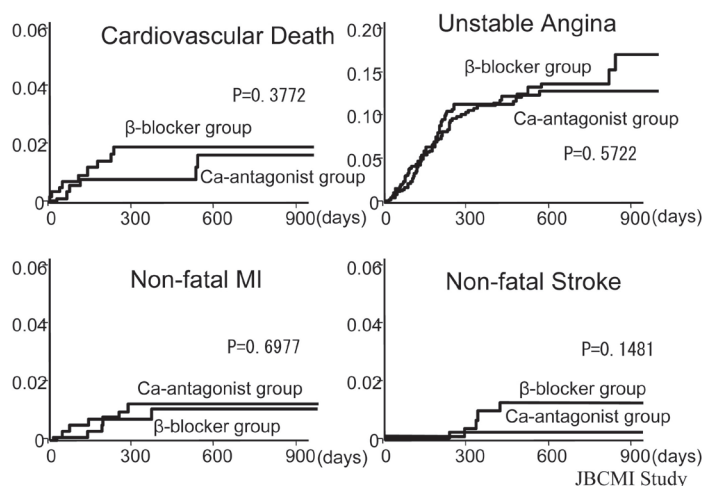


Figure 3 Cardiovascular events rates (primary end points).

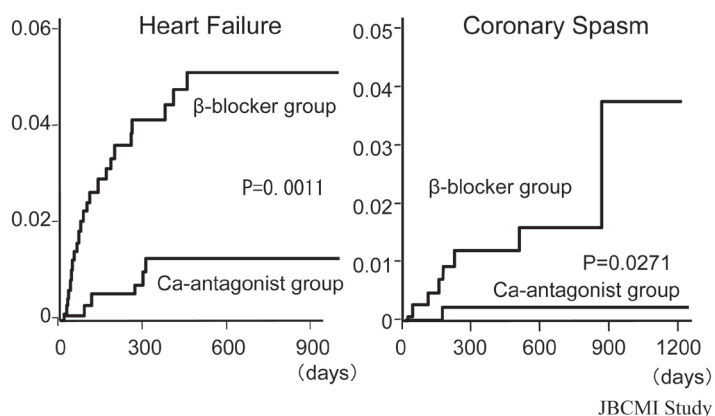


Figure 4 Cardiovascular events rates.

であった。平均観察期間は 416 ± 11 日で、投与スタチンは pravastatin 46%, atorvastatin 35%であった。スタチン投与群では、LDL-コレステロールが25%低下し、平均103 mg/dlとなった。心血管系イベント発生は、スタチン投与群で15例、スタチン非投与群で29例であり、スタチン投与群で有意な抑制が認められた($p=0.0433$) (Fig. 5)。とくに、不安定狭心症の発症や入院を要するうっ血性心不全の発生において、スタチン投与群が非投与群に比較して強い抑制が認められた(各々、6例 vs 17例, $p=0.0264$ および 1例 vs 9例, $p=0.0154$)。日本の平均的コレステロール値を示す急性心筋梗塞において、早期スタチン療法は心血管イベント発生抑制に有効であること

が示された。しかし、日本人についての冠動脈疾患二次予防のための血清総コレステロール値やLDLコレステロール値をどのレベルまで下げるべきかの検討はほとんど行われていないのが現状であり、今後の課題である。

また、MUSASHIにおいては、さらにAMIと狭心症を含めた全冠動脈疾患1016例の解析も行い、糖尿病を合併する平均的コレステロール値の冠動脈患者にはスタチンの効果がより大きいことも明らかにした¹⁶⁾。

日本人の糖尿病患者におけるアスピリンの動脈硬化性疾患発症における一次予防効果

本研究は、日本人の糖尿病患者にアスピリンの一次予

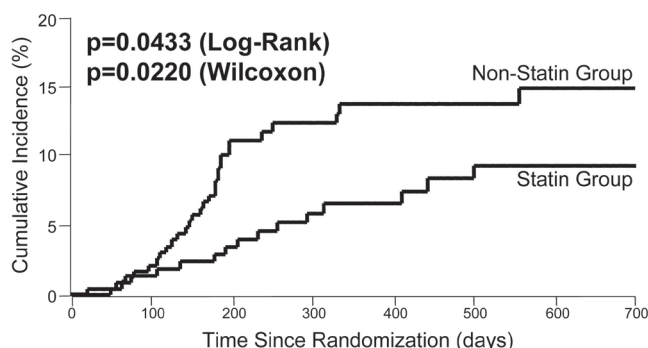


Figure 5 Kaplan-Meier estimates of combined primary outcomes.⁵⁾

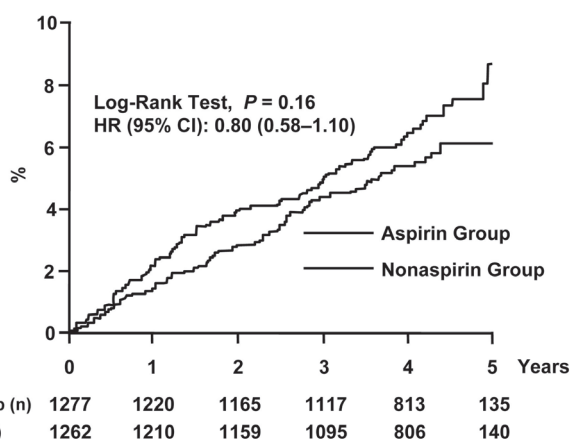


Figure 6 Primary end point: total atherosclerotic events according to the treatment groups.

防効果はあるかということを検証する目的で行われた Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial¹⁷⁾ というわれわれのグループの成績である。2 型糖尿病で、年齢は 30～85 歳、虚血性心疾患や脳卒中など動脈硬化性疾患の既往のない男女 2,539 人を対象とした。低用量アスピリン (81 mg/日または 100 mg/日) 投与群と非アスピリン投与群に無作為に割りつけて検討した。追跡期間中に起こった動脈硬化性複合イベント (突然死、冠動脈/脳血管/大動脈が原因の死亡、非致死性急性心筋梗塞、不安定狭心症、新たに起こった労作性狭心症、非致死性脳卒中、一過性脳虚血発作、非致死性大動脈/末梢血管疾患) の発生を一次エンドポイントとした。日本国内の 163 施設が参加した、多施設共同ランダム化比較試験 (RCT) で、PROBE (prospec-

tive, randomized, open-label, controlled trial with blinded end-point assessment) 法で行った。2,539 人が、低用量アスピリン群 1,262 人とコントロール群 1,277 人にランダムに割り付けられた。追跡期間の中央値は 4.37 年であった。追跡期間中に、アスピリン群で 68 人 (68/1262=5.4%)、コントロール群で 86 人 (86/1277=6.7%) にイベントが発生した。アスピリン群で少ない傾向にあったが、ハザード比は 0.80 (95% 信頼区間 0.58-1.10, $p=0.16$) で、両群間に有意差はみられなかった (Fig. 6)。二次評価項目のうち、致死性心筋梗塞と致死性脳卒中の合計を求めたところ、アスピリン群 1 人 (脳卒中)、コントロール群 10 人 (5 人が心筋梗塞、5 人が脳卒中) に起こり、ハザード比は 0.10 (95% 信頼区間 0.01-0.79, $p=0.0037$) で、アスピリン群で有意に少ないという結果であった。サブグループ解析の

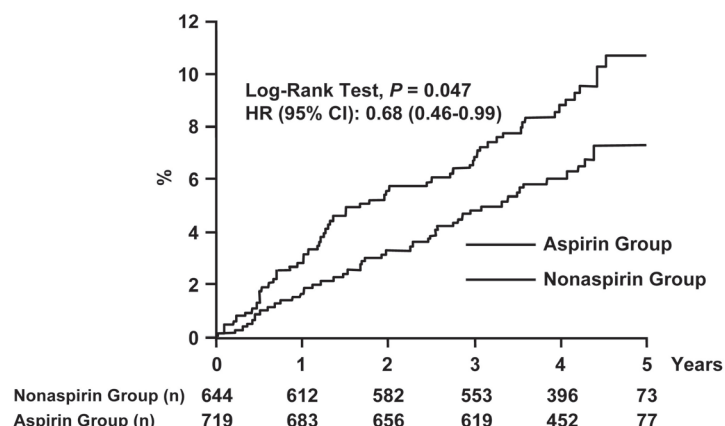


Figure 7 Total atherosclerotic events according to the treatment groups: subgroup—aged 65 years or older.

結果、65歳以上に限った場合に、ハザード比が0.68 (95%信頼区間 0.46–0.99, $p=0.047$)となり、アスピリン群に有意に少なかった(**Fig. 7**)。一方、死亡は、アスピリン群 34 人、コントロール群 38 人に起こり、ハザード比は 0.90 (95%信頼区間 0.57–1.14, $p=0.67$)で有意差はなかった。追跡期間中にみられた有害事象に関しては、脳出血および重症の消化管出血は、アスピリン群 10 人、コントロール群 7 人に起こったが有意差はなかった。今回の試験で発生したイベント数は、久山町研究や舟形町研究といった疫学研究を基に予想されたイベント数の 3 分の 1 で、予想を大きく下回った。アスピリンが全体的な心血管イベントを有意差こそ出なかったが減少させたこと、冠動脈死および脳血管死を減少させたこと、また 65 歳以上の患者には効果があることが示せたことは意義深い。最近報告されたメタ解析でも糖尿病患者の心血管疾患一次予防に対するアスピリン療法は否定的な結果であった¹⁸⁾。どのような症例にベネフィットがリスクを上回るかを検討していく必要があるが、日本人において 65 歳以上の糖尿病患者は 1 つのアスピリン投与の基準となり得ると思われる。JPAD Study は糖尿病の一次予防に関する代表的な研究となり、2010 年の American Diabetes Association, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation からステートメントの中に引用されるに至った^{19–21)}。

おわりに

日本における冠動脈疾患治療のエビデンスとして、登

録観察研究である JACSS、心筋梗塞二次予防におけるアスピリンの有効性を明らかにした Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS)、心筋梗塞後のイベント抑制に対して Ca 拮抗薬が β 遮断薬に勝るとも劣らないことを証明した Japanese β -blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Study、急性心筋梗塞に対するスタチン療法の有効性を示した Multi-center Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI) を中心に解説した。さらに糖尿病患者においてアスピリンの一次予防としての有効性を示唆した Trial である Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial について述べた。日本人と欧米人では心筋梗塞の病態が異なるので治療についても日本人独自のエビデンスが必要になってくる。今後もさまざまな治療法に関して多施設共同大規模無作為試験による日本でのエビデンスの出現が望まれる。

文 献

- 1) Ogawa H, Kojima S: Modern state of acute myocardial infarction in the interventional era: Observational case-control study—Japanese acute coronary syndrome study (JACSS). *J Cardiol*, 2009, **54**: 1–9.
- 2) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of

- suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 1988, **2**: 349–360.
- 3) Yasue H, Ogawa H, Tanaka H et al: on behalf of the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) investigators: Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1999, **83**: 1308–1313.
 - 4) Ohnishi H, Yamaguchi K, Shimada S et al: A new approach to the treatment of atherosclerosis and trapidil as an antagonist to platelet-derived growth factor. *Life Sci*, 1981, **28**: 1641–1646.
 - 5) JCS Joint Working Group (Chair: Ogawa H): Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2008) –Digest Version–. *Circ J*, 2010, **74**: 1745–1762.
 - 6) Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML et al: Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation*, 2000, **101**: 1102–1108.
 - 7) Gheorghiadu M, Goldstein S: Beta-Blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation*, 2002, **106**: 394–398.
 - 8) The Japanese β -blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta-blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol*, 2004, **93**: 969–973.
 - 9) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **344**: 1383–1389.
 - 10) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 1996, **335**: 1001–1009.
 - 11) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, **339**: 1349–1357.
 - 12) Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD et al: Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA*, 2001, **285**: 1711–1718.
 - 13) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al: Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy–thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, **350**: 1495–1504.
 - 14) de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes; phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004, **292**: 1307–1316.
 - 15) Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H et al: Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J Cardiol*, 2006, **97**: 1165–1171.
 - 16) Kojima S, Sakamoto T, Ogawa H et al: Standard-dose statin therapy provides incremental clinical benefits in normocholesterolemic diabetic patients. *Circ J*, 2010, **74**: 779–785.
 - 17) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators: Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 2008, **300**: 2134–2141.
 - 18) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R et al: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, **373**: 1849–1860.
 - 19) A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and the expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation: Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *Diabetes Care*, 2010, **33**: 1395–1402.
 - 20) A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and the expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation: Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *JACC*, 2010, **55**: 2878–2886.
 - 21) A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and the expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation: Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *Circulation*, 2010, **121**: 2694–2701.

Evidence of Coronary Artery Disease in Japan—From Secondary to Primary Prevention

Hisao Ogawa

Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Key words: evidence-based medicine (EBM), aspirin, calcium antagonist, β -blocker, statin

Secondary and primary prevention are very important in the treatment of coronary artery disease. Evidence-based medicine (EBM) is very important, and much evidence has recently been reported from Japan. In this review, I describe this evidence, as follows: (1) the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS), a retrospective and multicenter observational study conducted at 35 medical institutions across Japan; (2) the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS), which studied the clinical improvement of acute myocardial infarction (AMI) patients with antiplatelet therapy; (3) the Japanese β -blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) study, a comparison of the effects of β -blockers and calcium antagonists on cardiovascular events in post-AMI patients; (4) the Multicenter Study for Aggressive Lipid Lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with AMI (MUSASHI-AMI), a study of the effects of statin therapy on cardiovascular events in patients with AMI; and (5) the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) trial, a study of the efficacy of low-dose aspirin therapy for primary prevention of atherosclerotic events in type 2 diabetes patients. (J Jpn Coll Angiol, 2011, **51**: 175–182)