

急性心筋梗塞患者における経皮的冠動脈インターベンション後の抗凝固療法：前向き無作為試験によるアルガトロバンとヘパリンの比較検討

Prospective Randomized Study of Argatroban Versus Heparin Anticoagulation Therapy After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction

平原 大志
久保 典史
大村 延博
松島 一雄
藤井 幹久
安 隆 則
池田奈保子
齋藤 宗靖

Taishi HIRAHARA, MD
Norifumi KUBO, MD
Nobuhiro OHMURA, MD
Kazuo MATSUSHIMA, MD
Mikihisa FUJII, MD
Takanori YASU, MD, FJCC
Nahoko IKEDA, MD
Muneyasu SAITO, MD, FJCC

Abstract

Objectives. Argatroban, a selective thrombin inhibitor, is expected to decrease acute coronary re-occlusion and restenosis via direct suppression of thrombin generation after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction. This study evaluated the effect of argatroban compared with heparin as an adjunctive anticoagulation therapy after PCI in patients with acute myocardial infarction.

Methods. Fifty-four consecutive patients with acute myocardial infarction underwent PCI within 6 hr from the onset and were randomly allocated to receive argatroban (argatroban group: $n = 27$) or heparin (heparin group: $n = 27$) after PCI. Each drug was administered intravenously for 72 hr. Coronary angiography was repeated at 1 and 6 months after the onset of acute myocardial infarction. In-hospital cardiac events, bleeding complications, and long-term outcome were surveyed.

Results. Baseline clinical and angiographic variables were similar in the two groups. Acute coronary re-occlusion and major hemorrhagic complications did not occur in either group. Minor bleeding complications, such as hematoma of the puncture sites, occurred significantly less frequently in the argatroban group than in the heparin group (4% vs 30%, $p < 0.05$). After 6 months, there were no significant differences in restenosis rate and target vessel recanalization rate between the two groups. Subgroup analyses revealed no significant differences in restenosis rate between patients treated with only balloon angioplasty and stent implantation.

Conclusions. Argatroban provides similar prevention of acute thrombotic events and restenosis compared with heparin. However, argatroban might reduce bleeding complications in patients with acute myocardial infarction after PCI.

J Cardiol 2004 Aug; 44(2): 47-52

Key Words

■ Myocardial infarction, treatment ■ Thrombin inhibitors ■ Complications
■ Restenosis ■ Coronary intervention

自治医科大学附属大宮医療センター 循環器科：〒330-8503 さいたま市大宮区天沼町1-847

Cardiovascular Division, Omiya Medical Center, Jichi Medical School, Saitama

Address for correspondence: HIRAHARA T, MD, Department of Cardiology, Omiya Medical Center, Jichi Medical School, Amanuma-cho 1-847, Omiya-ku, Saitama 330-8503

Manuscript received January 26, 2004; revised May 14, 2004; accepted May 14, 2004

はじめに

急性心筋梗塞では動脈硬化巣の破綻と血小板・凝固系の活性化による血栓形成がその主な発症メカニズムであり、経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)などによる早期再灌流療法が近年広く普及した。血小板活性およびPCI後の凝固系活性をいかに適切に抑制するかが予後に大きな影響を及ぼす。現在、我が国ではPCIの後療法として抗凝固薬であるヘパリンと抗血小板凝集薬であるアスピリンが主流である。ヘパリンはアンチトロンビン(antithrombin : AT)を介してトロンビン生成を抑制するが、ヘパリン・AT複合体はフィブリンと結合したトロンビンには結合できず、またヘパリンは血小板を活性化させる¹⁾。これに対して、アルガトロバンは、アルギニン誘導体の合成抗トロンビン薬であり、競合的阻害形式によりトロンビンに選択的に結合してトロンビンを失活させ、フィブリノーゲンのフィブリン転化を阻害し凝固系を抑制する。アルガトロバンの薬理学的特徴として、トロンビンに直接作用するため抗凝固作用はヘパリンよりも個人差がなく確実で、また作用発現も迅速である²⁻⁴⁾。アルガトロバンは、現在までに慢性閉塞性動脈硬化症、脳血栓症などが適応疾患として承認されており、急性冠症候群に対するPCI後に使用した場合、急性閉塞、再狭窄を予防する可能性が期待されている⁵⁾。アルガトロバンの出血性合併症に関してヘパリンと比較検討した報告は少ない^{6,7)}。

本研究では、前向き無作為割り付け法を用いて急性心筋梗塞患者に対するPCI施行後の抗凝固療法としてのアルガトロバンの効果を、急性期の冠動脈閉塞率と出血性合併症、6ヵ月後の冠動脈再狭窄についてヘパリンと比較検討することを目的とする。

対象と方法

1. 対象

1997年1月 - 1999年12月に当センターに急性心筋梗塞で入院した患者446症例のうち、発症6時間以内に冠動脈造影およびPCIを施行し再灌流に成功した初回急性心筋梗塞患者連続54症例を対象とした。重症心不全例(Killip分類 型以上)、補助循環使用例、75歳以上の症例は除外した。全患者より、本研究参加の

文書同意を得た。

2. 方法

上記54症例を封筒法によりアルガトロバン群とヘパリン群とに無作為に割り付けた。両群ともに緊急冠動脈造影検査時に3,000UおよびPCI施行時に7,000Uのヘパリンを従来どおりの抗凝固療法として投与した。PCI施行直後よりアルガトロバンもしくはヘパリンを両群72時間持続静脈内投与した。4時間おきに活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)を測定し、正常値の2倍延長を目標として投与量を随時調節した⁸⁾。また、全例にアスピリン81mg/dayもしくはアスピリンとチクロピジン200mg/dayを6ヵ月後の造影検査まで経口投与した。また、動脈穿刺については全例、大腿動脈穿刺であり、使用シースのサイズは7Fであった。この両群において、発症1ヵ月後、6ヵ月後に冠動脈造影検査を、また胸痛症状出現時は随時再施行した。急性冠閉塞は心電図でのST変化を伴う胸部症状と冠動脈造影での99%以上の狭窄と定義し、再狭窄は冠動脈造影上で実測50%以上の狭窄と定義した。再狭窄した梗塞責任血管の支配領域に残存心筋虚血を認めた場合は血行再建術を再施行した。急性期出血性合併症は、輸血を必要とする出血または頭蓋内出血を大出血、それ以外を小出血と定義した。

群間の平均値の比較で、連続変数にはStudent *t*検定を用い、カテゴリ変数の比較には²検定を用いた。 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

54例全例で6ヵ月間追跡可能であった。両群間に臨床背景に有意差は認められなかった(Table 1)。

急性期治療前ならびに治療後の梗塞責任血管の狭窄度については、両群間に有意差は認められなかった(Table 2)。

1. 急性閉塞

両群ともに急性冠閉塞は認められなかった(Table 3)。

2. 再狭窄

1ヵ月後の確認冠動脈造影で再狭窄はアルガトロバ

Table 1 Patient characteristics

	Argatroban group (n = 27)	Heparin group (n = 27)	p value
Age(yr)	59 ± 11	60 ± 10	NS
Male	23(85%)	22(81%)	NS
Peak CK(U/l)	3,161 ± 2,621	2,813 ± 1,526	NS
Coronary risk factors			
Hypertension	15	10	NS
Diabetes mellitus	17	13	NS
Hyperlipidemia	8	12	NS
Obesity	5	5	NS
Smoking	16	23	NS
Medication			
Ticlopidine	12	14	NS
Aspirin	26	23	NS
Warfarin	2	1	NS

Continuous values are mean ± SD.
CK = creatine kinase.

Table 2 Angiographic characteristics

	Argatroban group	Heparin group	p value
IRA			
LAD	11	11	NS
LCX	2	3	NS
RCA	14	13	NS
PCI			
POBA	19	15	NS
Stent	9	12	NS
Extent of stenosis at IRA			
Initial(%)	99 ± 3	99 ± 3	NS
After PCI(%)	21 ± 12	23 ± 16	NS
After 1 month(%)	29 ± 21	22 ± 20	NS
After 6 months(%)	44 ± 28	40 ± 29	NS

Continuous values are mean ± SD.
IRA = infarct-related artery; LAD = left anterior descending coronary artery; LCX = left circumflex coronary artery; RCA = right coronary artery; PCI = percutaneous coronary intervention; POBA = plain old balloon angioplasty.

Table 3 Results of acute coronary re-occlusion and coronary restenosis

	In-hospital			Six months	
	Re-occlusion	Restenosis (POBA/Stent)	TVR (POBA/Stent)	Restenosis (POBA/Stent)	TVR (POBA/Stent)
Argatroban group	0	2(2/0)	2(2/0)	4(4/2)	4(4/2)
Heparin group	0	1(1/0)	1(1/0)	4(4/2)	3(2/1)

TVR = target vessel revascularization. Other abbreviation as in Table 2.

ン群で2例(7%), ヘパリン群で1例(4%)に認められ, これらに対し目的血管にPCIを再施行した. 1ヵ月後の再狭窄およびPCI再施行は両群間に有意差はなかった(Table 3).

6ヵ月後の確認冠動脈造影で再狭窄はアルガトロバン群で6例(22%), ヘパリン群で6例(22%)に認められた. 目的血管に対するPCI再施行はアルガトロバン群で6例(22%), ヘパリン群で3例(11%)であった(Table 3).

全体の再狭窄はアルガトロバン群で8例(30%), ヘパリン群で7例(26%)であったが, 両群で有意差は認められなかった. また, PCI再施行の割合はアルガトロバン群6例(22%), ヘパリン群3例(11%)であったが, 両群間に有意差は認められなかった.

また, 治療手段別に検討したが, 冠動脈バルーン拡張術のみの施行群では1ヵ月後の確認造影時にアルガトロバン群で2例(11%), ヘパリン群で1例(7%)の再狭窄が認められ, 6ヵ月後の確認造影時にはアルガトロバン群, ヘパリン群それぞれ4例の再狭窄が認められた. また, 冠動脈ステント留置群は1ヵ月後の確認造影時には再狭窄が認められず, 6ヵ月後の確認造影時にアルガトロバン群, ヘパリン群それぞれ2例(アルガトロバン群: 22%, ヘパリン群: 17%)の再狭窄が認められた. 冠動脈バルーン拡張術施行群, ステント留置群での解析でも, それぞれ有意差は認められなかった(Table 3).

3. 急性期出血性合併症

大出血は両群ともに認められなかった. また, 小出血については具体的には動脈穿刺部の血腫形成がほとんどであったが, ヘパリン群8例(30%)と比較してアルガトロバン群1例(4%)で有意に少なかった($p < 0.05$; Table 4).

Table 4 Hemorrhagic complications

	Major bleeding	Minor bleeding
Argatroban group	0	1(4%)*
Heparin group	0	8(30%)

* $p < 0.05$ vs heparin group.

考 察

1. 再灌流後の急性閉塞

急性心筋梗塞発症早期の再灌流療法により左心機能の保持や死亡率減少などの有用性が認められている⁹⁾。急性心筋梗塞では冠動脈血栓が原因の多くを占めており、血栓溶解療法の有用性が多くの大規模試験により確立されている。しかし、治療効果判定に時間がかかることや30%程度で再疎通が得られない場合があることから¹⁰⁾、近年、我が国ではPCIが主体となっており、その成功率も高いとされる。しかし、PCIでは再灌流成功後に再閉塞や再狭窄の発生が少なくないとされている¹¹⁾。TAMI study⁹⁾によれば、再灌流後に再閉塞を生じた患者の院内死亡率は11%であり、7日後まで再閉塞が認められない場合の死亡率が4.5%であるのに比較して2倍以上高く、また再灌流後に再閉塞が認められた患者では左室機能の改善も少ないと報告されている。

急性冠閉塞の原因としては冠動脈解離や血栓などが挙げられ、従来よりヘパリンがPCI後の抗凝固療法として使用されてきた。ヘパリンはトロンビン活性化の指標であるfibrinopeptide Aを下げるという報告¹²⁾もあり、その抗トロンビン作用を期待する目的で使用されてきた。しかし、ヘパリンは活性化された血小板より放出される血小板第4因子や、フィブリノーゲン上のトロンビン活性化によって作られたフィブリンモノマーなどで中和され、また、ヘパリン-AT複合体はフィブリン結合トロンビンを阻害しにくいといった欠点²⁾もあり、血栓溶解後の再閉塞を完全に予防できないとの報告がある³⁾。これに対してアルガトロバンは選択的トロンビン阻害薬で天然阻止物質がなく分子量も小さいため、フィブリン結合トロンビンにも作用でき、確実に抗トロンビン作用が働き血栓の成長を阻止できる。また、ヘパリンが予防できない高ずり応力下に形成される血小板の多い白色血栓をアルガトロバ

ンが抑制したとの報告⁴⁾もある。Tabataら⁵⁾は、急性心筋梗塞の再灌流療法に成功した93症例に再灌流療法直後より3日間、それぞれヘパリンとアルガトロバンをactivated clotting timeで150-200秒にコントロールして投与した後ろ向き観察研究では、1ヵ月後の再閉塞の頻度はヘパリン群の15%(11/74例)に対してアルガトロバン群では0%(0/19例)であり、アルガトロバンが再閉塞の防止には有効であると報告している。これに対し本研究は無作為割り付け前向き観察研究である。本研究でもアルガトロバン群では急性冠閉塞は認められなかったが、ヘパリン群においても認められず、両群間で有意差は認められなかった。また、本研究は急性心筋梗塞のステント留置に対する検討を行った初めての研究である。

2. 慢性期再狭窄

血行再建術施行により生ずる動脈壁障害部位では、一過性の血小板凝集により数週間にわたり活性化トロンビンが放出され、内膜肥厚を促進させると考えられている。ヒルジンによるトロンビン抑制によりウサギの血管内膜の肥厚は減少すると報告されており¹³⁾、抗トロンビン薬は血行再建術後の再狭窄を減少させる可能性がある。Sakuradaら¹⁴⁾は、急性心筋梗塞に対してPCI直後よりアルガトロバンを1 μ g/kg/minで3日間持続静注した群と、冠動脈内に局所的に薬剤投与が可能なDispatchカテーテルを用いてアルガトロバン5mgを冠動脈内局所投与した群で3ヵ月後における再狭窄の予防効果について検討したが、再狭窄はアルガトロバン投与群で40%、Dispatchカテーテル群で31%と再狭窄は減少させなかった。本研究でも1ヵ月後、6ヵ月後に冠動脈造影を施行したが、両時期、両群ともに再狭窄の割合には有意差はなかった。アルガトロバンは半減期が短い薬剤であり、長期にわたる効果は期待できないためと考えられた。

また、グリコプロテイン b/ a受容体拮抗薬であるAbciximabは、血小板凝集の最終過程を阻害することにより再狭窄を減少させるとされる。急性心筋梗塞に対するPCIの併用療法として使用した場合、ヘパリンと比較して30日後の全心血管事故(死亡、再梗塞、緊急血行再建)は有意に減少したが^{15,16)}、6ヵ月後では有意差はなかったと報告しており¹⁶⁾、急性期の虚血性合併症を抑制したとしても慢性期の再狭窄を予防する

のは難しいと考えられた。また、本研究は急性心筋梗塞に対するステント留置においてアルガトロバンを使用した初めての研究であるが、アルガトロバン群、ヘパリン群ともに再狭窄に対して有意差は認められなかった。

3. 出血性合併症

アルガトロバンはAPTT, プロトロンビン時間, トロンビン時間を用量依存的に延長するが, 出血時間を延長させず半減期も短いので出血の副作用は少ないとされる⁶⁾。MINT study⁷⁾でも頭蓋内出血およびヘモグロビンが5 g/dl以上低下する重大な出血性合併症はヘパリン投与群の10%に対し, アルガトロバン群では2.6%と低値であった。本研究では頭蓋内出血, 輸血を必要とする大出血は両群で有意差が認められなかったが, 穿刺部の血腫形成という小出血はヘパリン群と比較して有意に少なかった。これは当施設では動脈シースの抜去の際に一時的に1時間前より抗凝固薬の投与を中止しているが, ヘパリンの血中濃度の半減期が30分から増量により2時間に延長するのと比較して, アルガトロバンの血中濃度の半減期は二相性で15-30分と短いことが関係していると考えられる。ただし, 有意差のみられた背景には本研究のヘパリン群の小出血が高率であった影響も考えられる。これは通常ヘパリンの投与はAPTTを1.5-2倍に延長させる程

度であるが, 本研究ではAPTTを2倍に延長させるまで使用したためヘパリンの用量が過剰であった可能性もある。また, グリコプロテイン b/ a受容体拮抗薬をアルガトロバンと直接比較したデータはないが, ヘパリンと比較した場合, 穿刺部の重篤な出血例が有意に増加したと報告されている^{15,16)}。

4. 経済性の比較

本研究では出血性合併症はヘパリンと比較してアルガトロバンが有意に少なく臨床的により安全に使用できると思われるが, アルガトロバン, ヘパリンの両群でAPTTを2倍に延長するために必要な薬剤の平均コストはヘパリンで1,148 ± 308円/day, アルガトロバンでは43,075 ± 22,634円/dayであり, アルガトロバン群において著明に高値であり, 医療コストの面では検討が必要と考えられた。また, アルガトロバンは現在のところ, 急性心筋梗塞後の抗凝固療法としては国内では未承認である。

結 語

選択的抗トロンビン薬であるアルガトロバンは急性心筋梗塞患者に対するPCIの後療法として使用した場合, 心事故はヘパリンと比較して有意差は認められなかったが, 出血性合併症は有意に少なく, より安全に使用できると考えられた。

要 約

目的: 選択的抗トロンビン薬であるアルガトロバンは, トロンビンによる血栓形成を直接抑制して血行再建術後の急性閉塞, 再狭窄を減少させることが期待され, ヘパリンと比較して副作用が少ないと考えられている。本研究の目的は急性心筋梗塞患者に対する経皮的冠動脈インターベンション(PCI)の後療法としてアルガトロバンの効果を, ヘパリンとの比較下に明らかにすることである。

方法: 対象は急性心筋梗塞で当センターに入院し, 発症6時間以内にPCIが施行された連続54例で, 後療法としてアルガトロバン群27例とヘパリン群27例に無作為割り付け, 前向き研究を行った。PCI施行後, 両群とも活性化部分トロンボプラスチン時間正常値の2倍を目標に, 72時間の持続静注を施行した。また, PCI施行後, 両群ともに経口アスピリンの内服および冠動脈ステント留置例ではチクロピジンの内服を併用した。冠動脈造影は発症1ヵ月後と6ヵ月後に再施行し, 院内心事故, 急性期出血性合併症, 慢性期再狭窄について比較検討した。

結果: 両群の患者背景および冠動脈造影上の所見に有意差は認められなかった。両群ともに急性冠閉塞, 輸血を必要とする出血も発生しなかった。動脈穿刺部の出血・血腫形成はヘパリン群と比較して, アルガトロバン群で有意に少なかった(30% vs 4%, $p < 0.05$)。6ヵ月後の冠動脈再狭窄率, 標的血管血行再建率も有意差はなかった。バルーン形成術単独, ステント留置の手技による解

析によっても再狭窄率に差はなかった。

結 論: 急性心筋梗塞に対するPCIの後療法としてアルガトロバンはヘパリンと比較して, 急性血栓性心事故の予防に優位性はなかったが, 出血性合併症は有意に少なく, より安全に使用できると考えられた。

J Cardiol 2004 Aug; 44(2): 47 - 52

文 献

- 1) Yasu T, Oshima S, Imanishi M, Nonogi H, Haze K, Kuramochi M, Omae T, Hayashi Y, Yamamoto S: Effects of aspirin DL-lysine on thrombin generation in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 1164 - 1168
- 2) Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J: Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin but is susceptible to inactivation by antithrombin -independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990; **86**: 385 - 391
- 3) Jang IK, Gold HK, Leinbach RC, Fallon JT, Collen D: In vivo thrombin inhibition enhances and sustains arterial recanalization with recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circ Res* 1990; **67**: 1552 - 1561
- 4) Jang IK, Gold HK, Ziskind AA, Leinbach RC, Fallon JT, Collen D: Prevention of platelet-rich arterial thrombosis by selective thrombin inhibition. *Circulation* 1990; **81**: 219 - 225
- 5) Tabata H, Mizuno K, Miyamoto A, Etsuda H, Nagayoshi H, Hakamada N, Satomura K, Shibuya T, Arakawa H, Kurita A, Nakamura N: Prevention of reocclusion by argatroban, selective thrombin inhibitor, following recanalization therapy in patients with acute myocardial infarction: Comparative effects of argatroban and heparin. *Jpn J Med Pharm Sci* 1993; **29**: 107 - 110 (in Japanese)
- 6) Clarke RJ, Mayo G, FitzGerald GA, Fitzgerald DJ: Combined administration of aspirin and a specific thrombin inhibitor in man. *Circulation* 1991; **83**: 1510 - 1518
- 7) Jang IK, Brown DF, Giugliano RP, Anderson HV, Losordo D, Nicolau JC, Dutra OP, Bazzino O, Viamonte VM, Norbady R, Liprandi AS, Massey TJ, Dinsmore R, Schwarz RP Jr: A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator (TPA) in acute myocardial infarction: Myocardial infarction with novastan and TPA (MINT) study. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1879 - 1885
- 8) Herrman JP, Suryapranata H, den Heijer P, Gabriel L, Kutryk MJB, Serruys PW: Argatroban during percutaneous transluminal coronary angioplasty: Results of a dose-verification study. *J Thromb Thrombolysis* 1996; **3**: 367 - 375
- 9) Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, Candela R, Abbottsmith C, Ellis S, Sigmon KN, Kereiakes D, George B, Stack R, for the TAMI Study Group: Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; **82**: 781 - 791
- 10) Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Kurita A, Nakamura H, Ambrose JA: Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; **326**: 287 - 291
- 11) Rutherford BD, Hartzler GO, Moconahay DR, Johnson WL Jr: Direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction: Without prior use of streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7**(Suppl): 149A (abstr)
- 12) Rapold HJ, Bono DD, Arnold AER, Arnout J, De Cock F, Collen D, Verstraete M, for the European Cooperative Study Group: Plasma fibrinopeptide A levels in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase: Correlation with concomitant heparin, coronary artery patency, and recurrent ischemia. *Circulation* 1992; **85**: 928 - 934
- 13) Sarembock IJ, Gertz SD, Gimple LW, Owen RM, Powers ER, Roberts WC: Effectiveness of recombinant desulphatohirudin in reducing restenosis after balloon angioplasty of atherosclerotic femoral arteries in rabbits. *Circulation* 1991; **84**: 232 - 243
- 14) Sakurada M, Kikuchi T, Miyake T: Prevention of reocclusion after PTCA by antithrombotic agent. *Pharma Medicine* 1999; **17**: 87 - 91 (in Japanese)
- 15) The EPIC investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein b/ a receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; **330**: 956 - 961
- 16) Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ, for the ReoPre and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators: Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein b/ a blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; **98**: 734 - 741