抗血栓薬の進化と残された課題

阿古 潤哉

Junya Ako: **Remaining issues in antithrombotic therapy.** J Jpn Coron Assoc 2016; 22: 45-50

I. はじめに

虚血性心疾患治療においては、血栓の形成がイベントの発生に深くかかわっている。特にステント血栓症は重篤な転帰をたどることも多く、臨床的にも非常に重要な病態である。抗血栓療法、すなわち抗血小板療法と抗凝固療法は、ともに新たな薬剤の出現で大きく治療法が変革の時期にある。本稿では、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）にまつわるトピックスとして、抗血小板剤と抗凝固剤の進化と残された問題について概説したい。

II. 抗血小板薬

急性心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群の基本的な病態は、冠動脈内でプラークが破綻したりあるいはプラークのびらんに対して血栓が形成されたりして、それに伴い冠動脈の狭窄や閉塞が生じることである。動脈血栓の形成には血小板が重要な役割を果たしているため、抗血小板剤はイベント抑制に有用であると考えられてきた。抗血小板薬としては古くから低用量のアスピリンがおもに用いられてきた。特に、血栓溶解療法時代の大きな臨床試験である ISIS-2 試験¹⁾以来、アスピリンは冠動脈疾患患者に対してほぼすべて標準で用いられる薬剤となったといつてよい。PCI の登場により、抗血小板薬はさらに重要な役割を担うことになる。

III. PCI の進化とステントの登場

PCI はまずバルーンのみで膨らませる治療法として開発された。しかし、バルーンのみで行われる PCI では、急性期の冠動脈解離から生じる急性冠閉塞が急性期の成功率を下げる問題となっていた。急性期の冠動脈解離に関して、日常診療を大きく変えたのが冠動脈ステントである。ステントの登場により急性冠閉塞を大幅に減少させることが可能となり、ステント治療は日常臨床で数多く行われるようになった。しかし、ステント治療は急性期から亜急性期にかけてのステント血栓症と、さらに数ヵ月後に生じる慢性期の再狭窄が問題

点として残された。慢性期の再狭窄に関してはこののち、放射線照射などが試みられるもやはり血栓症の存在が問題となって頓挫した。再狭窄低減のためには薬剤溶出性ステント（DES）の出現を待つ必要があった。

IV. 抗血小板剤 2 剤併用療法（DAPT）の登場

1990 年代にステントが最初に臨床応用された際、ステント血栓症予防としてまず用いられたのがアスピリンとワルファリンの組み合わせであった。しかし、アスピリンとワルファリンの組み合わせは、出血性合併症が多いのみならず、急性期のステント血栓症も 3% 程度と必ずしも低いとはいえない値であった。そのようななか、ステントを血管内超音波（IVUS）を用いて適切な拡張を得ると同時に、抗血小板剤を 2 剤投与することでステント血栓症の発症を低下させ得ることが発表された²⁾。こういった臨床知見をもとに、冠動脈ステント留置を行う患者において、3 種類の抗血栓療法（アスピリン単独、アスピリン＋チクロピジン併用、アスピリン＋ワルファリン併用）の有効性を比較検討した STARS 試験では、30 日以内の心血管イベントはアスピリン＋チクロピジン併用群で有意に低かったと報告された³⁾ (Fig. 1)。このほかにもいくつか臨床試験が行われ、すべての臨床試験でアスピリン＋チエノピリジン系抗血小板薬の併用療法が心血管イベントの低下に有効であることが示された。このため、以後この抗血小板 2 剤併用療法（dual antiplatelet therapy: DAPT）がステント植込み後の標準治療法となった。1990 年代にはチクロピジンがチエノピリジン系抗血小板薬として用いられたが、チクロピジンは、肝機能障害、好中球減少、血栓性血小板減少症などの重篤な副作用が多いという問題点があった。クロピドグレルが登場すると、チクロピジン併用に比べてクロピドグレル併用のほうが安全性、忍容性に優れる結果が出されたため、DAPT にはクロピドグレルが広く用いられるようになった。

V. 新たな抗血小板薬

幅広い患者に使用されるようになったクロピドグレルであるが、この薬剤は肝臓内の代謝酵素 CYP2C19 で 2 回代謝されて初めて活性体となる。CYP2C19 には遺伝子多型の存在が知られており、アジア人では約 20% が poor metabolizer、

北里大学医学部循環器内科学
(〒 252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1)
doi: 10.7793/jcoron.22.004

Fig. 1 STARS 試験による DAPT の有効性

すなわち代謝がよくないことが判明している。このため、わが国の臨床でもクロピドグレルの作用が十分でない患者が相当数存在している可能性がある。また、クロピドグレルは作用発現まで時間がかかることも問題点の1つと考えられていた。

プラスグレルはチエノピリジン骨格をもつプロドラッグであるが、クロピドグレルよりも代謝経路が単純で、また CYP2C19 の関与が少ないため、作用発現が速く、薬効の個人差が少ないとされる。TRITON-TIMI38 試験は、PCI を施行された急性冠症候群患者 12,844 名を対象にプラスグレルとクロピドグレルを比較した臨床試験である⁴⁾。ステント植込みの DAPT 期間の薬剤を二重盲検法で比較したこの臨床試験において、心血管イベントの発症率はプラスグレル群で 9.9%、クロピドグレル群で 12.1% とプラスグレル群で有意に少ない結果であった。特に問題となるステント血栓症においてはプラスグレル群では 1.1%、クロピドグレル群で 2.4% とやはりプラスグレル群でよい結果となった。しかし、プラスグレル群はわずかながら出血性合併症が多かった。このため、わが国では 20mg のローディングと 3.75mg のメインテナンスという欧米の約 3 分の 1 の用量を用いて PRASFIT-ACS 試験が行われた⁵⁾。心血管イベント発症率はクロピドグレル群に比較してプラスグレル群で少なく、特に急性期のイベントが少ないことが報告された。同時に、出血性合併症に関してはクロピドグレル群と同等であることが示され、この用量設定がわが国では適切である可能性が示唆された。

チカグレロールも新たな抗血小板薬として登場している。チカグレロールは、クロピドグレルやプラスグレルなどのチエノピリジン系薬剤と異なり、可逆的に P2Y₁₂ 受容体を阻害する。このことから、効果発現が速く、また薬剤中止後血小板機能が回復するまでの時間が短いことが期待される。急性冠症候群患者を対象とした PLATO 試験では、チカグレロールはクロピドグレルと比較して大出血リスクを増加させることなく、心血管死亡や心筋梗塞を抑制したと報告された⁶⁾。チカグレロールはわが国では現時点では認可されていない。

VI. DES の出現

ステントも大きな進歩を示した。ベアメタルステント (bare metal stent: BMS) の大きな問題点の1つは植え込み後数ヶ月のうちに生じる再狭窄であった。これを解決するため、ステントから細胞増殖抑制作用のある薬剤を溶出させることにより再狭窄の原因となる血管平滑筋細胞の増殖を抑制しようとする薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent: DES) が登場した。

DES により、再狭窄は大幅な低減をみた。しかし、DES に用いられる増殖抑制効果のある薬剤は、血管平滑筋細胞のみならず正常な内膜の内側を張るべき内皮細胞の増殖も抑制する懸念があった。さらに、薬剤の溶出を数ヶ月の間にわたって確保するため、多くの DES ではステントの外側にポリマーを張ることによりその性能を確保している。しかし、ポリマーのなかには生体に対して必ずしも適合性のよいものが用いられているとは限らない。DES 植え込み後には、IVUS でみる incomplete stent apposition⁷⁾、あるいは造影でみえる peri-stent contrast staining⁸⁾ などの所見がステント血栓症と関連していることが報告されるようになった。また、DES 植え込み後は年余にわたってステント血栓症のリスクが残存することが報告され、それにつれて下記のごとく DES 植え込み後の適切な DAPT 期間についての議論が大きくなされるようになった。

VII. 揺れ動く至適な DAPT 期間

BMS 時代は、ステント留置 2 週間以降にステント血栓症が生じるのはまれであり、事実、DAPT の期間は 4 週間が推奨されていた。DES においては、内膜の被覆化が遅れるという懸念から、BMS よりも長期の DAPT 期間が必要であろうと考えられていた。第 1 世代の DES が登場した当初は、3 ヶ月ないしは 6 ヶ月といった DAPT 期間で臨床試験が組まれていた。しかし、その後、ステント植え込み後 1 年以上たってから生じる超遅発性ステント血栓症の存在が明らかになると、DAPT の期間は特にエビデンスもないまま長くなるほう

Table 1 Randomized trials of DAPT duration

Trial	Patient number	DAPT period (month)	DES type	Endpoint	Result
REAL-LATE ZEST-LATE	2701	12 vs. 24	AII DES	2-year cardiac death, MI	No difference in CV event
EXCELLENT	1443 Non-STEMI	6 vs. 12	SES or EES	1-year cardiac death/MI/TVR	No difference in CV event
PRODIGY	1357	6 vs. 24	DES and BMS	2-year death, MI	No difference in CV event
ITALIC	3209	6 vs. 12	EES	1-year death/MI/revas/stroke	No difference in CV event
ISAR-SAFE	6000	6 vs. 12	AII DES	D/MI/Stroke/bleeding	No difference in CV event
OPTIMIZE	3120 Non-STEMI	3 vs. 12	Endeavor ZES	D/MI/Stroke/TIMI maj	No difference in CV event
DAPT	20645	12 vs. 30	AII DES	D/MI/Stroke Def/prob ST 33month	Longer DAPT reduces CV event
NIPPON	4598	6 vs. 18	BES	D/MI/Stroke	Ongoing

にシフトしていった。Duke 大学のレジストリ⁹⁾などから、DES 留置後の DAPT は少なくとも 12 ヶ月の継続、禁忌がなければさらに長期の使用も可能とされるようになった。

しかし、DAPT の長期継続においては、出血性合併症が問題となってくる。このため、DAPT 期間を探るための臨床試験が数多く行われた (Table 1)。REAL-LATE, ZEST-LATE に始まり OPTIMIZE までの臨床試験では、DAPT は長くしても心血管イベントは減少させないという結果であった。また、PRODIGY 試験においては、出血性合併症は 12 ヶ月 DAPT 群にくらべて 24 ヶ月 DAPT 群で有意に高いという結果が出た¹⁰⁾。また、同時期にステントはサイファーステント、タキサスステントといった第 1 世代 DES から第 2 世代 DES へと進化を遂げていた。第 2 世代 DES は第 1 世代 DES に比べて明らかにステント血栓症の頻度が低く¹¹⁾、なかには BMS よりも血栓症の頻度が低いという DES も出現してきた¹²⁾。このため、これら第 2 世代以降の DES においてはさまざまなレジストリデータから DAPT の長さは 3 ヶ月ないしは 1 ヶ月でもよいのではということがいわれるようになってきた。

一方、最大の患者数を組み入れ、しかも二重盲検法を用いて行われた DAPT 試験では、12 ヶ月まで続いた DAPT をそのまま 30 ヶ月まで DAPT を継続するか、あるいは 12 ヶ月時点で低用量アスピリン単剤のみにするかという無作為化比較が行われた¹³⁾。第 1 世代と第 2 世代の両方の DES を含むこの臨床試験では、大方の予想に反して心血管イベントは長期 DAPT 継続群にて有意に抑制されていた。しかも、心血管イベントの抑制は、第 1 世代 DES か第 2 世代 DES かによらず認められていた。この意外な結果はしかし、わずかな総死亡率の上昇が長期 DAPT 継続群で認められたことによりさらに解釈がむずかしい結果となった。

DAPT 試験においては、患者の塞栓リスク、出血リスクを総合的に判断する DAPT スコアが提唱された¹⁴⁾。PCI あるいは心筋梗塞の既往、ステント径 3mm 未満、心不全あるいは LVEF 30% 未満、心筋梗塞に対する PCI、タキサスステント植え込み、喫煙者、糖尿病などで点数が上がり、年齢が高い

と点数を減じるこのスコアでは、DAPT スコアが高い患者においては出血リスクを増加させることなく、死亡、心筋梗塞、脳卒中などの心血管イベントを抑制することが示されている。

DAPT 試験以外からも、DAPT 期間を長めに設定したほうがよい可能性のある患者群もいくつか報告されてきている。PRODIGY 試験のサブ解析によると、ステント内再狭窄に対してさらにステント治療をされた症例、ないしはステント内再狭窄をきたした症例においては、長めの DAPT のほうが心血管イベントは少なかったことが示唆されている¹⁵⁾。また、造影剤がステントの影の外側に滲み出してみえる (peri-stent contrast staining: PSS) ような造影所見がある患者においては、高率にステント血栓症を発生してくることが報告されている⁸⁾。京都大学の行っているレジストリからも、第 1 世代ステントである Cypher ステントにおいては、超遅発性ステント血栓症や突然死が多くみられることが報告された¹⁶⁾。植え込まれたステントの種類、ステントの数、植え込まれた状況 (ACS か否か)、分岐部病変あるいは左主幹部であるか否か、フォローアップの造影で PSS が観察されるかなどの病変の情報と、患者の疾患背景などを総合的に判断してステント植え込み後の DAPT の適切な期間を個別に判断せざるを得ない状況となっている。

VIII. 抗凝固療法と抗血小板療法の併用の問題点

抗凝固療法も最近の DOAC (direct oral anticoagulant) の出現で大きく様変わりした。抗凝固療法と抗血小板療法の併用に関してもコントロールが存在する。抗凝固が必要であると考えられる心房細動患者が PCI を受ける際に、どのような抗凝固療法と抗血小板療法の組み合わせでいくのが臨床的にも大きな問題となっている。臨床エビデンスはまだ限られた数しかないが、2013 年に発表された WOEST 試験¹⁷⁾においては、ワルファリンによる抗凝固療法に加えて DAPT という 3 剤併用を行った患者は、抗凝固療法とクロピドグレルという 2 剤併用群より出血性合併症が多かったのみならず、血栓症の発症を含む心血管イベントも 3 剤併用群に多い

Fig. 2 心房細動を合併した冠動脈疾患患者の抗血栓レジメ

Table 2 NOAC trials of PCI in AF patients

	RE-DUAL	PIONEER AF-PCI	EVOLVE AF-PCI	AUGUSTUS
Status	Enrolling	Enrolling	Announced	Announced
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Edoxaban	Apixaban
Patients	8520	2169	3500	4500
Follow-up	30M	12M	12M	6M
Experimental arm	1) Dab 110mg bid+clop or tic 2) Dab 150mg bid+clop or tic	1) Riv 2.5mg bid+Asp+Clop 2) Riv 15mg qd+Clop 75mg	Edox 60mg qd+P2Y12 inh	Apix 5mg bid +clop 2x2 factorial for Aspirin
Control arm	Warf+asp+clop or tic	Warf+asp+clop or tic	Warf+asp+P2 Y12 inh	Warfarin+clop

傾向にあった。さらに、死亡率においては3剤併用群が有意に高いという結果に終わった。ISAR-TRIPLEでは、3剤併用を6週間とどめるか、あるいは6ヵ月続けるかが比較検討されたが、塞栓イベントも出血イベントも両群間に有意差は認めなかった¹⁸⁾。上記の臨床試験の結果などから、3剤併用は行うとしても限りなく短くできるのではないかと考えられるようになった。

現在、PCI後のレジメンに関しては、専門家の意見としてはあるが、ESCがconsensus documentという形で世にステートメントを出している (Fig. 2)¹⁹⁾。この勧告においては、まず塞栓症リスクをCHA2DS2VAScスコアにて評価し、出血リスクをHAS-BLEDスコアにて評価、さらに患者の病態をACSかそうでないかに分けて、それぞれにおいて望まれる処方を出している。上記WOEST試験の結果を色濃く反映して、出血リスクの高い場合には最初からアスピリンを抜いて

抗凝固剤とクロピドグレルにするレジメンも選択可能となっている (Fig. 2)。このようになり細かくその処方を示しているが、しかしほとんど何のエビデンスにも基づいていないということには注意が必要である。

PCI直後のレジメンに関しては、各DOACが競うように臨床試験を行っている (Table 2)。PIONEER AF-PCI試験では、ワルファリンとDAPTの3剤併用をコントロールに、少量リバーロキサバンとDAPT、あるいはリバーロキサバン15mgとクロピドグレルのみという3群に分けて臨床試験が進行中である。RE-DUAL PCIではワルファリンとDAPTの3剤併用をコントロールに、ダビガトラン110mg 1日2回とP2Y12阻害剤、あるいはダビガトラン150mg 1日2回とP2Y12阻害剤という3群に分けて臨床試験が進行中である。この臨床試験は日本も参加しており、結果が期待される。アピキサバン、エドキサバンにおいてもそれぞれAUGUSTUS試験、AF-EVOLVE PCI試験が施行されており、PCI直後のレジメンに関してはいくつかのエビデンスがそろってくるこ

とが期待される。

抗凝固療法と抗血小板療法に関するもう1つのコントローバーシーは、ステント植え込みなどが終わってから1年以上たった安定期の管理である。前期のESCの勧告¹⁹⁾において、ステント植え込み後1年以降は抗凝固単独療法のみにする明記されている。しかし、インターベンション医の間では必ずしもそのようには管理されていない。心房細動に抗凝固療法が必要であるという認識のもとに、抗凝固療法のみでいいのか、あるいは抗凝固療法に抗血小板療法の追加が必要であるのかを検討する必要がある。わが国ではOAC-ALONE試験(UMIN00010900)が、ステント植え込み後1年以上たった心房細動患者を対象に抗凝固療法単独にするか、抗血小板療法が必要であるかを検討している。NOACを用いた臨床試験も行われている。AFIRE試験は安定期にある冠動脈疾患がありしかも心房細動を合併している患者を、リバーロキサバン単独かリバーロキサバンに抗血小板剤1剤を併用する群かに割り付ける臨床試験である。この臨床試験において組み込まれるのは、必ずしもステント植え込み後というわけではないが、慢性期の冠動脈疾患患者で心房細動がある場合などのような管理がよいのかを示すことになる。

IX. まとめ

PCI領域における抗血栓療法(抗血小板療法と抗凝固療法)の現状と問題点について概説した。新たな薬剤の登場とデバイスの進歩により、PCIにまつわる抗血栓療法も新たな展開をみせている。臨床データも多く出てくるなか、今後の課題点も次第に明らかになってきた。今後もエビデンスに基づきつつも、患者個人個人のリスクに応じた管理が組み立てられることになる。

利益相反：本論文の著者は以下の企業より講演料・奨学寄付金を受けた。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、バイエル薬品株式会社、ファイザー株式会社、ブリストルマイヤーズ薬品株式会社、第一三共株式会社、エーザイ株式会社、サノフィ株式会社(講演料のみ)

文 献

- 1) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; **2**: 349-360
- 2) Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al: Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; **91**: 1676-1688
- 3) 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**: 1665-1671
- 4) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2001-2015
- 5) Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al: Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study. *Circ J* 2014; **78**: 1684-1692
- 6) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1045-1057
- 7) Ako J, Morino Y, Honda Y, et al: Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 1002-1005
- 8) Imai M, Kadota K, Goto T, et al: Incidence, risk factors, and clinical sequelae of angiographic peri-stent contrast staining after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2011; **123**: 2382-2391
- 9) Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al: Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; **297**: 159-168
- 10) Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al: Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012; **125**: 2015-2026
- 11) Tada T, Byrne RA, Simunovic I, et al: Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; **6**: 1267-1274
- 12) Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al: Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; **379**: 1393-1402
- 13) Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al: Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; **371**: 2155-2166
- 14) Yeh RW, Secemsky E, Kereiakes DJ, et al: Individualizing treatment duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: an analysis of the DAPT study. *Circulation* 2015; **132**: 2272
- 15) Campo G, Tebaldi M, Vranckx P, et al: Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in-stent restenosis: a PRODIGY trial substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment after Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia). *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 506-512
- 16) Natsuaki M, Morimoto T, Furukawa Y, et al: Late adverse events after implantation of sirolimus-eluting stent and bare-metal stent: long-term (5-7 years) follow-up of the Coronary Revascularization Demonstrating Outcome study-Kyoto registry Cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; **7**: 168-179
- 17) Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; **381**: 1107-1115
- 18) Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al: Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation after Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**: 1619-1629
- 19) Lip GY, Windecker S, Huber K, et al: Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Car-

J Jpn Coron Assoc 2016; **22**: 45-50

diovascular Interventions (EAPCI) and European Association of
Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society

(HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) . Eur
Heart J 2014; **35**: 3155-3179