冠疾患患者における抗血小板療法と抗凝固療法

中川 義久

Yoshihisa Nakagawa: Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease. J Jpn Coron Assoc 2017; 23: 117-119

I. はじめに

冠動脈疾患への薬物溶出性ステント (drug-eluting stent: DES) の植込み後の患者には、アスピリン+チエノピリジン系抗血小板薬の併投与 DAPT (dual antiplatelet therapy) を用いることが通常である。経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) において、金属製ステント (bare-metal stent: BMS) が導入された 1990 年代当初には、高いステント血栓症の発生率が問題であった。アスピリンはシクロオキシゲナーゼを阻害しトロンボキサン A_2 の生成を遮断することで血小板凝集を抑制するもので、PCI 術後に使用される抗血小板薬として代表的な薬剤である。アスピリンに加えて ADP 受容体 $P2Y_{12}$ 阻害薬の一種であるチクロピジンの DAPT を BMS 留置後 1 ヶ月間施行することでステント血栓症の発生を抑制することが示され、ステント留置後の標準的な抗血小板療法となった¹⁾。アスピリンに加えて強力な抗凝固療法を行ってもステント血栓症は予防できなかったが、 $P2Y_{12}$ 阻害薬であるチクロピジンを追加することによってステント血栓症は劇的に減少した。これから分かるように、ステント血栓症予防において $P2Y_{12}$ 阻害薬が鍵 (key drug) となる。わが国において DES は 2004 年に認可され実臨床において使用可能となった。第 1 世代 DES であるシロリムス溶出性ステント (sirolimus-eluting stent: SES) とパクリタキセル溶出性ステント (paclitaxel-eluting stent: PES) が使用可能となり、冠動脈ステント留置後の再狭窄率を 10% 以下に低下させた。現在の PCI においては、DES の使用が大半を占めている。従来の BMS では問題として認識されていなかった遅発性ステント血栓症や遅発性再狭窄などの遅発性有害事象の発症が問題点として指摘されるようになり、DES 時代においてもステント血栓症の予防のためにアスピリンと $P2Y_{12}$ 阻害薬の DAPT が標準的レジメンとなっている。

II. 抗血小板薬の進歩

血小板凝集には、血小板が周囲からの刺激に反応して

ADP を放出することが重要な役割を果たす。血小板から放出される ADP は、血小板の細胞膜にある ADP 受容体 $P2Y_{12}$ を介してさらなる血小板凝集を引き起こす。チエノピリジン系抗血小板薬は、ADP 受容体 $P2Y_{12}$ への ADP の結合を不可逆的に阻害し血小板の凝集と血栓の形成を抑制する。BMS が導入された時期にはクロピドグレルは使用不可能で、 $P2Y_{12}$ 阻害薬は第 1 世代チエノピリジンであるチクロピジンのみであった。現在では副作用発生頻度がチクロピジンよりも少ない第 2 世代チエノピリジン系抗血小板剤であるクロピドグレルが多く使用されている。プラスグレルは第 3 世代のチエノピリジン系薬剤で、わが国においても 2014 年 3 月に使用承認がなされた。プラスグレルは、クロピドグレルに比較して代謝経路が単純で作用が迅速に発現することに加え、CYP2C19 遺伝子多型の影響を受けにくく、薬効の個人差が少ない。欧米で認可のために施行された大規模臨床研究である TRITON-TIMI 38 においても、プラスグレルはクロピドグレルに比して血栓イベントが少なかった²⁾。ADP 受容体 $P2Y_{12}$ 阻害薬であるチカグレロルは、プロドラッグではなく、投与した薬物がそのままの形で受容体に作用する³⁾。チカグレロルはチエノピリジン系薬剤と同じく ADP 受容体阻害薬であるが、チエノピリジン系薬剤ではなく、CPTP と呼ばれる薬剤に分類されることに注意が必要である。チカグレロルは受容体への結合が可逆的なため、中断後早期に血小板機能が回復するとされる。

III. DAPT 継続期間

ステント血栓症の予防のために DES 植込み後に DAPT が主流となっているが、その DAPT を継続すべき期間については明確に定まっていない。第 2 世代・第 3 世代の DES が登場し、臨床成績が向上しステント血栓症は激減している。DAPT の期間を短縮しても安全性が保たれるという方向の報告がある一方で、延長したほうがよいとの報告もあり、議論が続いている。DAPT を継続することは出血性合併症を増す危険性があり、血栓症予防と出血性合併症の両者のトレードオフで比較すべき問題である。DAPT を長期間継続することによる頭蓋内出血などの重大な出血性合併症は、患者に大きな不利益をもたらすからである。

DAPT 継続期間については 12 ヶ月間を基準として、それ

天理よろづ相談所病院循環器内科
(〒632-8552 奈良県天理市三島町 200)
doi: 10.7793/jcoron.23.016

よりも短い期間（3 ヶ月から6 ヶ月間）で十分とする意見を short DAPT, 1 年をこえて DAPT を継続したほうがよいという意見を long DAPT と総括するのが一般的である。日本循環器学会のガイドライン^{4,5)}では、二次予防における抗血小板療法として、禁忌がない患者に対するアスピリン（81～162 mg）の永続的投与（レベル A）、DES 留置の場合には DAPT を少なくとも 12 ヶ月間継続し、出血リスクが高くない患者やステント血栓症の高リスク患者に対する可能な限りの併用療法の継続（レベル B）が推奨されている。

わが国でのデータとして CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 に登録された DES（主として SES）留置患者 6,309 例における 4 ヶ月のランドマーク解析がある⁶⁾。4 ヶ月の時点でのチエノピリジン系抗血小板薬継続例と中止例でその後 3 年までの死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症率に差はなく、出血性合併症の発症はチエノピリジン系抗血小板薬継続例で多いことが報告された。これは、日本人における DES 留置後の至適な DAPT 施行期間は、現在の第 2 世代 DES よりもステント血栓症の頻度が相対的に高かった第 1 世代 DES の時代においてすら 4 ヶ月程度で十分ある可能性を示唆している。

ステント血栓症の発生頻度が減少しているなかで DAPT の期間を短縮しても安全性が担保されるという方向の報告が多い。この至適 DAPT 期間を検討するために大規模なメタ解析の結果が報告されている⁷⁾。これまでに施行された無作為化試験のなかから、DAPT 投与期間が 12 ヶ月未満の short DAPT 試験と、12 ヶ月超の long DAPT 試験の比較を行っている。アウトカムは、心血管死亡、心筋梗塞、ステント血栓症、重大出血、全死因死亡である。10 の無作為化試験から 32,287 例が解析されている。12 ヶ月の標準群と比較して short DAPT は、有意に重大出血を減少させている（オッズ比 OR : 0.58, 95% 信頼区間 CI : 0.36～0.92, $p=0.02$ ）。虚血性または血栓性のアウトカムについて有意差はなかった。long DAPT は、心筋梗塞とステント血栓症は有意に減少させたが、重大出血は有意な増大がみられた。また、全死亡の有意な増大もみられた（OR : 1.30, 95% 信頼区間 CI : 1.02～1.66, $p=0.03$ ）。この結果を要約すれば、short DAPT は、虚血性合併症を増大させることなく出血を減らし、ほとんどの患者において short DAPT で十分であることを示している。

この方向性を逆転するように 1 年をこえる長期 DAPT を支持する報告もある。その代表が「DAPT 試験」として報告されたのである⁸⁾。DES 後の患者で、DAPT 期間 12 ヶ月と 30 ヶ月という long DAPT を比較する無作為割り付け試験である。米国食品医薬品局（FDA）の要請により実施された多施設共同ランダム化比較試験である。DES 後の患者 9,961 人を対象に、DAPT 期間の長短によるリスクとベネフィットが比較検討された。その結果、30 ヶ月の long DAPT 群でステント血栓症および主要有害複合エンドポイント（死亡、心筋梗塞、脳卒中）が有意に低く、出血性合併症は long DAPT 群で有意に高かったという。PEGASUS-TIMI 54 研究も long DAPT を支持する結果であった⁹⁾。これは、心筋梗塞後 1 年

以上の長期にわたる DAPT が有用か否かを検証する試験で、アスピリン＋チカグレロルとアスピリン単独の長期投与を比較した研究である。その結果、有効性はアスピリン＋チカグレロル群で有意に優れていたが、安全性（大出血）は有意に高リスクであることが示された。short DAPT か long DAPT かの問題について決着がつくには一層の研究が必要と思われるが、すべての患者に均一の DAPT 推奨期間を明示することは現実的には困難であり、リスク層別化を考えることが大切と思われる。患者個別のベネフィットとリスクを考えることが現実的であり、出血リスクが低く心血管イベントの発生するリスクがきわめて高い患者で DAPT 期間の延長を考慮すること肝要であろう。

IV. アスピリン継続の問題点

DAPT を中止した場合には、通常はアスピリンの単剤による（single anti-platelet therapy: SAPT）に移行する。DAPT 継続期間についての議論だけでなく、DAPT を中止し SAPT にする場合に、どちらの薬剤を残すべきかについても議論がある。アスピリンは、薬価の面で有利であるうえに冠動脈疾患患者の心血管イベント予防についての有効性が証明された薬剤ではあるが、消化管粘膜障害や消化管出血の副作用が問題となる。また、日本人に疾患頻度が高いとされる脳血管領域ではクロピドグレル単独治療が選択される場合も多い。このため冠動脈ステント留置患者においても脳血管疾患での抗血小板療法が必要な患者群で、DAPT 中止後にクロピドグレル単独治療による SAPT が選択されるケースもある。しかし、このクロピドグレル単独での SAPT の有効性を実証するエビデンスは十分ではないことに注意が必要である。

V. 抗凝固療法中における抗血小板薬

心房細動や人工弁の留置を受けている患者では、抗凝固薬を継続して服用することが必要である。ワルファリンに代表される抗凝固薬の長期服用が必要な患者に PCI を行う場合に、さらなる抗血小板療法により出血リスクの上昇が懸念される。この問題に対して WOEST 試験¹⁰⁾の結果が報告された。抗凝固薬にアスピリンとクロピドグレルの 2 剤を加えるより、クロピドグレルのみを追加したほうが出血リスクが低く、さらに全死亡または心血管イベントのリスクも低いことを示した。抗凝固薬が必須である患者では、クロピドグレルのみを投与することにより血栓症リスクを高めることなく出血リスクを有意に低減できることを示した本研究は興味深い。現状では、抗凝固薬を内服中の患者に PCI を行った場合の至適な抗血栓療法のプロトコルは確立していない。ただ、ワルファリン＋アスピリン＋クロピドグレルの 3 剤の抗血栓薬の併用投与の期間はなるべく短くすることが望ましい。

VI. まとめ

PCI を受ける虚血性心疾患患者に抗血小板療法を行う意味は 2 つある。1 つは、冠血行再建法の柱をなす PCI を安全に行うため、具体的にはステント血栓症の予防である。もう

1つは、本来の動脈硬化性疾患におけるアテローム血栓症、つまり血栓性イベントの予防である。本論でも述べたようにステント血栓症はステントの進歩により減少している。眼の前にいる患者に対して抗血小板療法を行う際には、その意義を考えることが大切である。また、イベント抑制という有効性の背後には、出血性イベント増大という安全性懸念が常にあることに留意し、患者に最大限の利益が得られるようにしなければならない。個々の患者における出血リスクと血栓性イベント発症リスクを評価しながら、最善の抗血小板療法を考えることが鍵となる。今後の一層のエビデンスの蓄積が求められる。

著者のCOI開示：講演料（サノフィ株式会社、第一三共株式会社）

文 献

- 1) 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
- 2) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2001-2015
- 3) Wallentin L, Becker RC, Budaj A; PLATO Investigators: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1045-1057
- 4) 日本循環器学会：安定冠動脈疾患における待機的PCIのガイドライン（2011年改訂版）www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_fujiwara_h.pdf
- 5) 日本循環器学会：ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013年改訂版）www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf
- 6) Tada T, Natsuaki M, Morimoto T, et al: CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators: Duration of dual antiplatelet therapy and long-term clinical outcome after coronary drug-eluting stent implantation: landmark analyses from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; **5**: 381-391
- 7) Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al: Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015; **350**: h1618
- 8) Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al; DAPT Study Investigators: Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; **371**: 2155-2166
- 9) Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators: Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1791-1800
- 10) Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al; WOEST study investigators: 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