冠動脈抗血栓療法の現状と今後の展望

上妻 謙

Ken Kozuma: Current consensus and future perspective of anti-thrombotic therapy
for coronary artery disease. Jpn Coron Assoc 2018; 24: 161-165

はじめに

冠動脈疾患による心血管イベントは心筋梗塞をはじめとして血栓によって生じるため、イベント予防の最も重要な位置を占めているのが抗血栓療法である。その2次予防として永らく標準となってきたのが低用量のアスピリンである。さらに冠動脈病変をステントによって治療するようになり始まったのが、アスピリンとチエノピリジンなどADPアンタゴニスト（P2Y₁₂受容体拮抗薬の最近の呼称）2剤併用抗血小板療法（Dual Antiplatelet Therapy: DAPT）である。さらに冠動脈疾患、ステント留置患者だけでなく、プラーク破綻と血栓形成によるアテローム血栓症の急性期イベント予防にもDAPTを投与するようになり、脳神経領域や末梢動脈領域にも病変を有するPolyvascular diseaseは特に心血管イベントによる死亡率が高く、アテローム血栓症2次予防としてのDAPTが確立されてきた。しかし至適DAPT期間を検討するための臨床試験が多数行われ、DAPTに伴う出血合併症の増加によってむしろ死亡率を増加させることが明らかになり、出血と血栓症予防効果のバランスが重視されてきている。特に第2世代以降の新世代薬剤溶出ステント（Drug-eluting stent: DES）は今まで市販されてきたすべてのステントにくらべて血栓症の頻度が低下しており、DAPTの必要性が高い時期が短くなっている。さらに標準治療として常に投与が前提となっていたアスピリンのエビデンスレベルが低下し、脳出血・消化管出血の原因となることから、アスピリンを投与しないADPアンタゴニストの単剤投与に注目が集まるようになった。ここでは、DES植え込みにおける安定虚血性心疾患に対するDAPT、急性冠症候群（acute coronary syndrome: ACS）に対するDAPT、そして抗凝固を併用しなければならない場合のDAPT期間を中心として近年の動きをまとめていく。

1. 安定虚血性心疾患におけるDAPT期間

ステント血栓症予防のためのDAPT投与期間に対する考えは近年大きく変わってきている。これまでの標準のDAPT期間は、BMS留置後は最低30日間、DES留置後は12ヵ月とされてきた。特にDESに関しては植え込み1年以降の超遅発性ステント血栓症（Very late stent thrombosis: VLST）がクローズアップされ、第1世代のDESでは5年経過しても年間0.2~0.5%程度のVLST発生がレポートされ^{1,2)}、DES植え込み後のDAPT期間は無期限に延長される傾向があった。しかし、その後上市され現在使用されているDESは第2世代、第3世代と呼ばれ、VLSTをはじめすべての時期のステント血栓症が大幅に減少し、問題が大きく改善された。DAPTに関する臨床試験が多数行われ、今まで出版された幾つかのメタ解析では、DAPT期間の短縮によりステント血栓症は増加せず、出血が減少するという結果となっており、12ヵ月以上のDAPTに関しては重大出血増加というデメリットがステント血栓症予防というメリットを上回るとされており、出血の増加によって生命予後の悪化も示されている³⁾。こういった背景によって、改訂された2014年、2017年ヨーロッパ心臓病学会（ESC）のガイドライン^{4,5)}および2016年ACC/AHAのガイドライン⁶⁾において待期的PCIのDAPT期間は、新生代のDESはすべて6ヵ月を標準とされた。出血リスクが高い場合はさらに短期間（3ヵ月、ヨーロッパではさらに1ヵ月も許容）で単剤に変更とされている。一方で1万人近い患者をエントリーした世界最大のDAPTに関する無作為試験であったDAPT試験では、12ヵ月の段階で問題のなかった患者を30ヵ月までDAPTを延長することにより、有意にステント血栓症、心筋梗塞の発症を抑制することが示されており、出血リスクの少ない患者についてはDAPT延長のメリットがある可能性がある。特にステントを3本以上留置するような場合や分岐部2ステントの症例など血栓リスクの高い患者（Table 1）については個別にDAPTを延長することも考慮すべきと考えられている。日本のガイドライン改訂は遅れているため、欧米のガイドラインを元にしたDAPT期間の概略を、私見を交えてFig. 1に示す。

各国ともステント血栓症予防のための標準DAPT期間は

Table 1 DAPT 期間延長を考慮すべき血栓リスクの高い患者および病変

患者要因	1) 糖尿病や家族性高コレステロール血症などのびまん性プラークを多枝に有する患者
	2) スtent血栓症の既往のある患者
	3) CKD 患者
病変要因	1) 最後の砦となる重要な冠動脈病変
	2) 3病変以上, stent 3本以上, 60mm 超のstent 長
	3) 分岐部病変 2 stent
	4) CTO

Table 2 日本人における出血リスクと血栓リスク (文献 8 を参照)

血栓リスク	出血リスク
1) 重度のCKD	1) 血小板低値 (10 万未満)
2) 心房細動	2) 重度のCKD
3) 末梢動脈疾患	3) 末梢動脈疾患
4) 貧血	4) 心不全
5) 75 歳以上	5) 心筋梗塞の既往
6) 心不全	6) 悪性疾患
7) 糖尿病	7) 心房細動
8) CTO

ESC guideline 2017、ACC/AHAガイドライン2016および私見より

Fig. 1 PCI後のDAPT 期間（抗凝固併用なし）。

6ヵ月が主流となったが、PRECISE-DAPT スコアや DAPT スコアなどを利用したテーラーメイドの医療が求められるようになってきている。こういったリスクスコアは欧米のデータであり、血栓・出血リスクの異なる日本人では当てはまらないのではないかと指摘もあるが、日本の代表的な大規模臨床試験である CREDO-KYOTO/ RESET/ NEXT 試験の統合解析が行われ、DAPT score の有用性・適合性を検討したデータでは⁷⁾、日本人における層別化にも有用とされている。ただし実臨床では、CREDO-KYOTO レジストリーデータから算出したスコアのように血栓リスクが高い患者が出血リスクも高いことが多く⁸⁾ (Table 2)、判断に迷うことが多いのも事実である。そこで注目されているのが ADP アンタゴニストの単剤投与である。アスピリンは Antithrombotic Trialist's Collaboration (ATT) のメタ解析によって確固たる 2 次予防のエビデンスがあるが、有効性は無投薬に対して示されたも

ので、末梢動脈疾患 (PAD) のような動脈硬化が進展した患者では、アスピリンのメタ解析によって 2 次予防のための抗血小板薬としてアスピリン単剤では効果不十分であることが指摘されている⁹⁾。さらにアスピリンの最大の問題点は出血合併症である。前述の ATT では、対照群と比較してアスピリンを内服していた患者は、脳出血発生のリスクを 60% 増加していたと報告している。また最近 MAGIC 試験の結果が発表され、日本人のデータとして低用量アスピリン内服中の患者の内視鏡所見で消化管障害を合併する頻度を明らかにしている¹⁰⁾。この報告では直径 5mm 以上の消化性潰瘍が 6.5% に存在し、びらんは 29.2% の頻度で存在した。したがって DAPT 終了後残す薬剤として ADP アンタゴニストを選択することについて検討する大規模臨床試験が花盛りである。わが国の STOP-DAPT2 試験、海外の Global Leaders 試験や Twilight 試験などで、1~3 ヶ月の DAPT 後に ADP アンタゴ

Fig. 2 心房細動合併のPCI後抗血栓療法。

ニストを単剤で残す治療法を、12ヵ月DAPT、その後アスピリン単剤の従来療法と比較する無作為試験で、これらの結果が発表されると、出血リスクと血栓リスクのバランスについての解決策を示してくれる可能性がある。

II. 急性冠症候群に対するDAPT

ステント血栓症予防で始まったDAPTであるが、ステント使用にかかわらず、抗血小板薬の内服治療でACS患者の心血管イベント抑制が得られることが多くの臨床試験で示され、DAPTを12ヵ月間行うことがACS治療の標準となってきた¹¹⁾。不安定プラークを発症の基盤とするアテローム血栓症は同一患者に複数存在することが多く、同時期に心血管イベントを起こしてくることも多い。PCI施行患者の冠動脈3枝すべてをイメージングで解析し、その後3年間フォローしたPROSPECT試験では、PCI施行病変以外の病変に伴う心血管イベントは治療病変と同等の頻度で起こることが示されている¹²⁾。さらにそのイベントを起こす病変はもともと有意な狭窄病変であったものと狭窄が存在しなかったところから急速に進展して発症したものがほぼ同頻度であることも示されている。したがって一度アテローム血栓症によるイベントを発症した患者は、プラークが安定化するまで2次予防を厳重に行う必要があるのだが、強力な脂質低下療法、降圧療法、糖尿病治療など、イベントを増加させないリスクファクターコントロールの薬剤も充実し、心臓リハビリテーションも普及してきて、2次予防治療中の患者のイベント発症頻度は低下してきている。したがってこのような2次予防が進歩した現代において12ヵ月DAPTが必要かどうかについては議論的となっている。

DAPT関連の無作為試験メタ解析のサブ解析¹³⁾や無作為試験¹⁴⁾が行われ、今のところ6ヵ月と12ヵ月のDAPT期間では大きなイベント差がないことが示されており、ACSにおいてもESCガイドライン2017では出血リスクが高ければ6ヵ月DAPTでよいとされている。

III. 抗凝固を併用しなければならない場合のDAPT期間

血栓塞栓症リスクのある心房細動や人工弁の患者に対してはワルファリンなどの抗凝固療法を必要とする。非弁膜症性心房細動患者については出血合併症を減少させることのできる非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬(NOAC)が使用できるようになっているが、いずれも抗血小板剤との併用を前提としていない。したがって抗凝固療法の併用を要する虚血性心疾患患者のDAPTについては議論が多かった。DAPTに抗凝固療法を併用すると出血合併症がきわめて多く発生し、有名なWOEST試験では、すべての薬剤を投与したほうが、アスピリン投与をはじめからやめた2剤のみの処方よりも、出血のためにむしろ心血管イベントが増加するといわれている¹⁵⁾。出血合併症を生じると抗血小板療法を中断せざるを得なくなるうえ、生体の反応として血小板凝集能、凝固能は亢進することが知られており、結果として心筋梗塞、脳卒中、ステント血栓症などにつながるものと考えられる。ステント血栓症やアテローム血栓症は抗凝固療法では予防できない懸念があり、一方で不十分な抗凝固療法では血栓・塞栓症予防の効果がまったくないといわれ、ジレンマとなってきた。

そこで、今まで多くの臨床研究が行われ、抗凝固薬とDAPTを併用する3剤併用療法は心血管イベントを減らすことなく出血を増加させるという結論になっている。抗凝固薬

法を優先して有効域にコントロールしながら、できるだけ早期（1ヵ月程度まで）にDAPTを1剤に減らす、あるいははじめから抗血小板薬をADPアンタゴニスト1剤のみの投与とすることを考えるのが現実的と考えられており、実際最近改訂された2017年ESCの心房細動および血行再建に関するガイドラインでも同様の推奨になった。2016年に発表されたPioneer AF PCI試験では2100例を3群に分けて検討しており、従来のワルファリンにDAPTを使用した3剤併用療法よりも、アスピリンを投与せずリバーロキサパンとクロピドグレルのみの投与とした群で出血合併症が有意に少なくなり、血栓性イベントの増加も認めなかった¹⁶⁾。2017年に発表されたRe-Dual PCI試験では¹⁷⁾日本人もエントリーされ、3剤併用を3ヵ月行い、ワルファリン+アスピリンとする群にくらべてダビガトランとクロピドグレルのみの投与のほうが、心血管のリスクを増加させることなく有意に出血を減少させることが示された。ほかにも多くの臨床試験が行われ、メタ解析を行うとアスピリンは周術期のみの短期投与とし、NOACとADPアンタゴニストの2剤併用療法とすべきという考え方がほぼ確立されたといえる（Fig. 2）。急性冠症候群に対してもDAPTは0~3ヵ月に限定し、早期にアスピリンをoffとすることが提唱されている。これはヨーロッパ、米国とも同様である。

PCI後1年以降の抗血栓療法が未解決な点であったが、もともと抗凝固薬は心筋梗塞2次予防の作用はアスピリンを上回るというエビデンスがあり¹⁸⁾、欧米では慢性期は抗凝固単剤とされてきた。しかしステントには抗血小板薬という意識が強いわが国では抗凝固に抗血小板薬が併用されてきていることが多かった。まだデータが公表されていないが、AFIREやOAC-ALONEなどの無作為試験の結果、抗凝固単剤の安全性、有用性が示されるものと考えられている。

利益相反：講演料（サノフィ株式会社、第一三共株式会社、バイエル薬品株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）

文 献

- 1) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al: Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet* 2007; **369**: 667-678
- 2) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al: j-Cypher Registry Investigators: Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation* 2012; **125**: 584-591
- 3) Giustino G, Baber U, Sartori S, et al: Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**: 1298-1310
- 4) Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery

- (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; **35**: 2541-2619
- 5) Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; **39**: 213-260
- 6) Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 2016; **134**: e123-155.
- 7) Yoshikawa Y, Shiomi H, Watanabe H, et al: Validating utility of dual antiplatelet therapy score in a large pooled cohort from 3 Japanese percutaneous coronary intervention studies. *Circulation* 2017; **137**: 551-562
- 8) Natsuaki M, Morimoto T, Yamaji K, et al; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort 2 RESET and Next trial investigators: Prediction of Thrombotic and Bleeding Events After Percutaneous Coronary Intervention: CREDO-Kyoto Thrombotic and Bleeding Risk Scores. *J Am Heart Assoc* 2018; **7**: 008708
- 9) Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM et al: Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; **301**: 1909-1919
- 10) Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, et al: Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* 2014; **49**: 814-824
- 11) Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; **127**: e663-828.
- 12) Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al; PROSPECT Investigators: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; **364**: 226-235.
- 13) Palmerini T, Stone GW: Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence. *Eur Heart J* 2016; **37**: 353-364
- 14) Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, et al: A prospective, randomized,

- open-label trial of 6-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the "DAPT-STEMI trial". *Am Heart J* 2017; **188**: 11–17.
- 15) 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
- 16) Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al: Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2423–2434.
- 17) Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators: Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1513–1524
- 18) Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al: Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; **143**: 241–250.