Drug Eluting Stent 再狭窄の克服？ 血栓性合併症の増加？

一色 高明

Drug-eluting stent: Does it work as expected?

— Restenosis and thrombosis —

Takaaki ISSHIKI, M.D., FACC

Key words: drug-eluting stent, bare metal stent, restenosis,
stent thrombosis, anti-platelet drugs

薬剤溶出ステントと再狭窄抑制効果

経皮的冠インターベンション (PCI) の進歩は著しく、永年にわたりその最大の問題点とされている再狭窄についても、薬剤溶出ステント (Drug-Eluting stent: DES) の出現によってほぼ克服されようとしている。わが国では免疫抑制薬のシロリムスを用いた Cypher ステント (Johnson & Johnson) が 2004 年 8 月に承認されて、その使用頻度が増えつつあるが、世界的には Cypher のほかに、抗悪性腫瘍薬のパクリタキセルを用いた Taxus ステント (Boston Scientific) もひろく使用されている。これまでに行われた多数の多施設共同研究ではそのすべてにおいて DES はきわめて強力な再狭窄抑制作用を示している (図 1)。この結果を受け、DES は急速に普及し、米国では PCI の 80-90 % に使用されるに至っている。

DES とステント血栓性閉塞

一方、ステントには血栓性合併症というもう一つの問題点がある。そもそもステント (薬剤

溶出でない従来のステント, bare metal stent: BMS) は血管内では異物であることから、ステント植え込み後には血栓形成性が亢進し、放置されると高率に血栓性閉塞をきたす。血栓性閉塞の大半は急性の冠血流途絶をきたすため、一旦発症するとある程度の心筋障害は必至であり、ときに致命的となる。この血栓性閉塞の予防には強力な抗血小板療法 (アスピリン+チクロピジン) が有効であることが証明されており、近年では 1% 未満の頻度 (0.5-0.6% 程度) の発症率にまで抑制されている。強力な抗血小板療法はステント表面が血管内皮細胞にて被覆される植え込み後約 1 カ月をめぐりに投与されることが多い。

DES の登場により抗血小板薬投与の戦略の見直しが検討されている。DES による再狭窄抑制の主要な作用機序は、薬剤によって中膜由来の血管平滑筋細胞の増殖を抑制することを目的としている。これらの薬剤が血管内皮細胞に作用して血管内皮の生成を阻害する可能性が危惧されるのである。また、コーティングの基材であるポリマーが血管壁に及ぼす催炎症作用も血栓性閉塞のリスクとなりうるものと考えられ

図1 DESによる再狭窄抑制効果

図2 DESの血栓性閉塞の頻度 (LEON MB, ACC 2004)

ており、この機序については現在も議論が続いている。

ところが当初の予想に反し、DESによる血栓性閉塞の発症率はかなり低く、これまでに行われた多施設共同研究やレジストリのいずれにおいてもその大半で1%以下であることが示されている(図2)。また前述のBMSにおける血栓性閉塞の発症率と比べても、DES全体としては血栓性閉塞がoccurしやすいということはなさそうである。Stoneらによれば、DES全体では2229例中27例(1.2%)とこれまでのデータにほぼ合致するものであった(Stone G, TCT2004)。しかしながら、同時に臨床背景によって血栓性閉塞発症率に大きな差が存在し、糖尿病例、左主幹部病変例、分岐部病変例、腎不全例では全体の2倍から5倍ほどの高率に

血栓性閉塞が発症したことを報告している(図3)。DESの認可導入直後から病変形態の悪い病変に多く使用されている日本におけるデータの集積が注目されるところである。

DESには血栓性閉塞の頻度だけではなく、発症時期が遅れるとの危惧も存在している。この遅発性血栓症についても未だ評価が定まっているとはいえない。統計的な検討ではCypherステントやTAXUSステント植え込み後の血栓性閉塞の発症時期はBMSのそれとほとんど差がないことが示されている。しかしながら、最近McFaddenらはDES植え込み後約1年経過した後に血栓性閉塞を発症した4例を報告した(表1: Lancet 2004;364:1519-21)。注目すべきは、DES植え込み後300日以上経過しているにもかかわらず非心臓手術などのためにアス

図3 DESによる病変形態別の血栓性閉塞発症率 (Stone G, TCT2004)

表1 DES 植え込み後1年前後で発症した血栓性閉塞例の報告 (McFadden ら, Lancet 2004;364:1519-21)

		DES 植え込み後	抗血小板薬 中止後日数	概要
63, M	Taxus	363	5	膀胱手術のためアスピリン中止
73, M	Taxus	442	7	大腸手術のためアスピリン中止
42, M	Cypher BMS	375	14	特に理由なくアスピリン中止 Cypher にのみ血栓性閉塞発症
62, M	Cypher BMS	335	4	ポリペックのためアスピリンとクロピ ドグレルを中止 Cypher にのみ血栓性閉塞発症

ピリンを中止してその数日後に発症していること、他枝にBMSが植え込まれている2例ではDES内のみに血栓性閉塞が認められ、BMSには全く異常を認めていないこと、などである。この4例が特殊なケースであるのか否かについては現時点では不明であり、筆者らも警告しているように、リアルワールドにおける遅発性の血栓症の発生頻度についてはデータの集積が必要と思われる。この点については現在日本で進行中のJ-Cypherに期待したい。

DES時代の抗血小板療法と わが国における問題点

Cypher スtent 植え込み後の抗血小板療法は、アスピリンに加え、clopidogrel 75mgを2-3カ月間投与することが世界的な標準とされている。しかしながら、E-cypher studyにおけるclopidogrelの投与期間は33.2%が2カ月以内、58.3%が3カ月以内で、残りの41.7%では何らかの理由で長期投与がなされてい

た (Urban P, TCT 2003). また, TAXUS ステンツでは基本的に 6 カ月間の長期投与を推奨している. わが国における Cypher ステンツの認可に際しての付帯条件として, アスピリン 100mg に加えてチクロピジン 200mg を原則として 3 カ月間投与することが挙げられている. この投与期間が全例に適用して安全であるか, また逆にこの投与期間が必須であるかについては明らかではなく, わが国におけるデータの蓄積が必要である. 5 月から 11 月 25 日までの間に 33,387 本の Cypher ステンツが使用され, 35 例 38 病変の血栓性閉塞が確認されている (Cypher ステンツお知らせ 04-12-01, ジョ

ンソン・エンド・ジョンソン). 残念なことに使用症例数が明らかでないため発症頻度は不明であるが, 当初危惧されたような発症率よりもかなり低率であることはほぼ確実で, これはとりあえず喜ばしいことである.

Cypher ステンツを用いる際に危惧されることはチクロピジンを早期に中止せざるをえない事態の発生である. チクロピジンを中止した後に血栓性閉塞を発症したとする症例も経験されるだけに, 当面は血栓性閉塞によって致命的となる可能性のある症例に対する DES の適応には慎重な対応が必要と思われる.