

虚血性心疾患に対する抗血小板療法

後藤 剛

要 旨：抗血小板剤の虚血性心疾患の二次予防効果は明らかであるが、発症リスクの低い集団における一次予防効果は示されていない。PCI治療後は、数カ月間のチエノピリジン系の抗血小板剤とアスピリンの2剤併用療法が推奨されている。薬剤溶出ステントは血管内皮細胞によるステントの被覆が遅れるため、数年たってもステント血栓症のリスクが持続することが報告されている。2剤併用療法の至適期間については今後の課題である。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 553-558)

Key words: antiplatelet therapy, coronary heart disease, stent thrombosis, dual antiplatelet therapy, drug-eluting stent

はじめに

急性冠症候群は、粥腫の崩壊、びらんとそれに伴う血小板凝集、引き続いて起きる血栓形成が病態の基本とされる。したがって、抗血小板剤はその発症、再発を抑えるうえで極めて重要な役割を果たしている。また、虚血性心疾患の治療として広く普及している冠インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)、特にステント留置術においても治療後の血栓性閉塞を抑制するうえで、必須の薬剤と言える。特に、再狭窄予防効果の優れている薬剤溶出ステント(drug eluting stent: DES)は、留置後1~2年経過しても、ステントの金属表面が血管内皮に覆われることなく、むき出しになっていることがあるため^{1,2)}、晩期のステント血栓症の対策として抗血小板剤の長期投与が考えられている³⁾。本稿は、虚血性心疾患における抗血小板剤の一次予防効果、二次予防効果、ステント留置例でのステント血栓症予防効果について概説する。

一次予防

一次予防とは冠動脈疾患の既往のない症例に対して、抗血小板剤を投与し、新たな冠動脈疾患の発症を予防することである。PHS(Physicians' Health Study)では、40~84歳までの22,071人の健康な男性医師に対し

て、アスピリン325mgを隔日投与し、心血管系疾患の一次予防効果をプラセボ投与群と比較した⁴⁾。平均約5年間の観察期間で、心筋梗塞の発症リスクはプラセボ群の439.7件/10万人・年に対し、アスピリン投与群は254.8件/10万人・年と44%の有意な低下を示した($p = 0.00001$)。このPHSをはじめとする一次予防効果を検討した5つの臨床研究を合わせて約5万人のデータをmeta-analysisした結果、アスピリンにより冠動脈疾患イベントは28%減少した⁵⁾。しかし、同時に頭蓋内出血、消化管出血の頻度も増加した。冠動脈疾患の発症リスクの高い症例群ではアスピリンの一次予防効果は高いが、リスクの低い群では予防効果が低いことも同時に報告されている⁵⁾。低リスク群である女性を対象として一次予防効果を検討したWomen's Health Studyでは、男性を対象とした臨床研究とは異なり、アスピリンによる冠動脈疾患発症の予防効果は全く認められなかった⁶⁾。アスピリンの一次予防効果は、冠動脈疾患の発症リスクに依存すると考えられる。心筋梗塞の発症率を、わが国の久山町研究と、アメリカのFramingham研究で比較すると、わが国の発症率は男女ともにアメリカの5分の1前後であり、わが国の男性は、アメリカ女性の半分以下の発症率である。このことから類推すると、わが国において一次予防効果を目的にアスピリンをルーチンに投与する意義は低く、冠

動脈疾患の発症リスクの高い症例に限って考慮すべきと言える。

二次予防

心筋梗塞発症後の再発予防目的でアスピリンを使用した12の臨床研究をまとめた、Antithrombotic Trialists' Collaboration(ATT)のmeta-analysisの結果⁷⁾、平均27カ月の心事故発症は、プラセボ群の17.0%に対し、アスピリン群では13.5%と20.6%高い抑制効果を示した($p < 0.0001$)。さらに、アスピリンの用量として75~150mgの比較的低用量で十分な効果が得られることも示された。わが国における臨床研究としては比較的小規模ではあるが、JAMIS(Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study)がある⁸⁾。発症後1カ月以内の急性心筋梗塞症例に対して、アスピリン81mg/日(250例)、プラセボ(230例)、トラピジル300mg/日(243例)の3群に分けて心血管系イベントの発症を比較したものである。平均追跡期間475日で、心筋梗塞の再発はプラセボ群17例に対しアスピリン群5例と73%も低い発症率であった($p = 0.0045$)。二次予防では、わが国においてもアスピリンの有用性は高く、副作用のない限り低用量のアスピリン投与が必要である。

急性冠症候群

ST上昇型の急性心筋梗塞(ST-elevation myocardial infarction: STEMI)における急性期のアスピリンの予後改善効果については、ISIS-2研究でその有効性が示されている⁹⁾。発症後24時間以内のSTEMI 17,187症例を4群に分け、各々ストレプトキナーゼ単独投与、アスピリン160mg/日単独投与、両者の併用、プラセボ投与を行った。その結果、5週間の心血管性死亡は、アスピリン群で804例(9.4%)、プラセボ群1,016例(11.8%)で23%の低下($p = 0.00001$)を認めた。また、非致死性再梗塞、非致死性脳卒中も有意に減少した⁹⁾。

ST非上昇型の心筋梗塞(non-ST elevation myocardial infarction: NSTEMI)、不安定狭心症に対するアスピリンの効果を検討した12の臨床研究、約5,000症例をまとめたmeta-analysisの結果、心血管系死亡、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントが、プラセボ群の13.3%に対してアスピリン群では8.0%と有意に減少し、その有効性が報告された⁷⁾。不安定狭心症と診断されたら、禁忌のない限りアスピリン162~325mgを咀嚼服用させ、そ

の後50~100mg/日の低用量で長期投与することがガイドラインで勧められている。

ステント留置症例

冠動脈ステントの導入はPCIの領域に大きな進歩をもたらした。PCI治療の重篤な合併症の一つである急性冠閉塞の減少と¹⁰⁾、数カ月かけて発現する再狭窄の減少である^{11,12)}。バルーンによるPCIの時代には、急性冠閉塞が2.0~13.5%に発現し、その5%が死亡に至り、45%が心筋梗塞を来し、55%が緊急冠動脈バイパス術(coronary artery bypass grafting: CABG)を必要としていた¹³⁾。急性冠閉塞の理由の一つに、バルーンによる拡張後に生じる内膜解離が挙げられている。ステントは解離した内膜を血管壁に押しつけ内腔を大きく得ることによりこの問題を解決した。しかし、金属であるステントは血小板を刺激し、血小板凝集から血栓形成を来し血栓性の冠動脈閉塞を起こすため、血栓による急性冠閉塞は依然として残った。当初抗凝固療法に期待が寄せられたが、ヘパリン、ワーファリンによる治療では期待したほどの予防効果が得られなかったばかりでなく、穿刺部をはじめとする出血合併症が増加した¹⁴⁾。ステント内に形成される血栓は血小板凝集から始まることから、アスピリンとチクロピジンの2つの抗血小板剤を併用することで、ステント留置後の心事故を減少させる試みがなされ、その有用性が示された。STARS研究では、ステント留置症例をアスピリン325mg/日単独群、アスピリン+ワーファリン併用群、アスピリン+チクロピジン(500mg/日)併用群の3群に分け、治療後30日以内の死亡、標的血管再治療、心筋梗塞の複合エンドポイントを比較した¹⁵⁾。その結果、エンドポイントは、それぞれ、3.6%、2.7%、0.5%とアスピリン+チクロピジンの併用群で有意に低値であった($p = 0.001$)。その後、ステント治療例ではアスピリンとチクロピジンの2剤併用療法が標準的な治療となったが、チクロピジンには重篤な副作用が多く、最近では同じチエノピリジン系の抗血小板剤であるクロピドグレルが使用されるようになった。

薬剤溶出ステントの問題

抗血小板剤を2剤併用することにより、ステント治療後の急性冠閉塞が減少したためPCIの安全性は高まり、PCIの適応が多枝疾患、左主幹部病変へと広がっ

た。しかし、もう一つのPCIの問題点である慢性期の再狭窄については、残念ながらステント留置によっても十分な克服はできなかった。バルーン拡張術(plain old balloon angioplasty: POBA)とステントを比較した古典的な臨床研究でも、計測上の再狭窄率は30%を超え、標的血管再治療率も高値にとどまっていた^{11, 12)}。再狭窄の主たる機序である血管平滑筋細胞の増殖を抑制する目的で、多くの薬剤が試みられたが、内服などの全身投与では効果が示されなかった。そこでステント自体に薬剤を塗布し局所的に細胞の増殖を抑制する試みが行われ、初めて再狭窄予防効果が示された。現在わが国では、免疫抑制剤であるシロリムスをステント表面にポリマーでコーティングしたサイファーステントが認可されている。その再狭窄予防効果は劇的で、アメリカで行われたSIRIUS研究では、対象となった比較的単純な病変のステント内再狭窄は、非薬剤溶出ステント(bare metal stent: BMS)が35.4%であったのに対しサイファーステントでは3.2%と著しく減少した($p < 0.001$)¹⁶⁾。その結果、治療後270日での標的血管再治療率も16.6%対4.1%($p < 0.001$)と、サイファーステントの有効性が示された。

DESはステント留置後の局所の細胞増殖を抑制するため、血管平滑筋細胞ばかりでなく、血管内皮細胞の増殖も抑制する。そのため、BMSでは治療後約4週間経過すると留置されたステントの表面は血管内皮細胞で被覆されるが、DESは術後数カ月たっても、ステントが血管内皮細胞によって被覆されず、金属が血管内腔に露出していることが、病理所見、血管内視鏡所見で確認されている^{1, 2)}。また、DESに使用されているポリマーに対するアレルギー反応が長期に持続することもステント血栓症の原因の一つと考えられている¹⁷⁾。そこで、ガイドラインでは、チエノピリジン系の抗血小板剤をBMSでは最低1カ月間、サイファーステントでは最低3カ月間、出血合併症のリスクのない症例では1年間の長期投与を推奨している(**Table 1**)¹⁸⁾。実際、腹部手術前に抗血小板剤を休止したところ、その直後に血栓性の閉塞を来した症例が4例報告されている¹⁹⁾。そのうち2症例はBMSによる治療もうけていたが、BMS留置部には異常なく、血栓を形成したのはDES留置部位だけであった。Daemenらはオランダとスイスの2つの大学病院で治療したDES埋め込み症例8,146例の長期予後を検討している²⁰⁾。血管造影上確認

されたステント血栓症は、30日の時点で1.1%に発現した。30日以降3年目までステント血栓症は、年0.6%の比率でコンスタントに発症していた(**Fig. 1**)²⁰⁾。スイスの同じグループが、BMSで同様の検討を行ったところ、30日以降のステント血栓症の発症は稀で、特に90日を過ぎると時期と発症を示すグラフは平坦になり、DESで見られた右上がりの直線とは異なっていた(**Fig. 2**)²¹⁾。つまり、DESが長期にわたり血管内皮に覆われないため、ステント血栓症のリスクは治療後時間が経過しても、治療直後と同じように持続することを意味している。

BASKET-LATE研究ではDES治療を受け半年間心事故のなかった症例を対象とし、クロピドグレルを中断した後12カ月フォローし、心事故の発生を検証した²²⁾。その結果、クロピドグレルを中止した治療後7~18カ月間の、死亡もしくは心筋梗塞の発生はBMS治療群の1.5%に対してDES群は4.9%と多かった。ステント血栓症による死亡もしくは心筋梗塞も、BMS群1.3%に対し、DES群は2.6%と多かった。また、EisensteinらはDuke大学で治療したBMS留置症例3,165例と、DES留置症例1,501例の長期予後を検討した²³⁾。治療後6カ月の時点で心事故のなかった症例を、クロピドグレルの服用の有無で分け24カ月後の死亡率を比較すると、服用継続例の2.0%に対し、服用中断症例では5.3%と高値であった。一方、BMS留置症例では3.7%対4.5%と差がなかった。

これらの報告から、DES留置症例ではステント血栓症のリスクが治療後1年以上経過しても一定の割合で持続し、クロピドグレルの中断がそのリスクをさらに高めると考えられる。一方、Mauriらは、DESの有効性を検証した初期の臨床研究を集め、4年間のフォローを行い、ステント血栓症の発現頻度を詳細に検討した。その結果、DESはBMSと比べてステント血栓症が有意に多いとは言えないと報告している²⁴⁾。これらの症例は比較的単純な病変が多く、もともとステント血栓症のリスクが低い症例を対象としているので、実際の臨床の場で治療しているようなハイリスクな病変を含む症例には当てはまらない可能性がある。ステント血栓症は頻度が少なくなったとはいえ、発症すれば死亡もしくは心筋梗塞となる可能性の高い重篤な合併症である。2007年アメリカの心臓関連学会、外科、歯科の学会が共同で、DES治療後の抗血小板剤継続の重要

Table 1 ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention
Based on reference 18.

Aspirin
300 to 325 mg of aspirin at least 2 hours and preferably 24 hours before the PCI procedure
325 mg daily should be given for at least
• 1 month after bare-metal stent implantation
• 3 months after sirolimus-eluting stent implantation
• 6 months after paclitaxel-eluting stent implantation
75 to 162 mg daily should be continued indefinitely
Clopidogrel
Loading dose of clopidogrel (300mg) should be administered at least 6 hours before PCI
75mg daily should be given for at least
• 1 month after bare-metal stent implantation
• 3 months after sirolimus stent implantation
• 6 months after paclitaxel stent implantation
• Ideally up to 12 months in patients who are not at high risk of bleeding

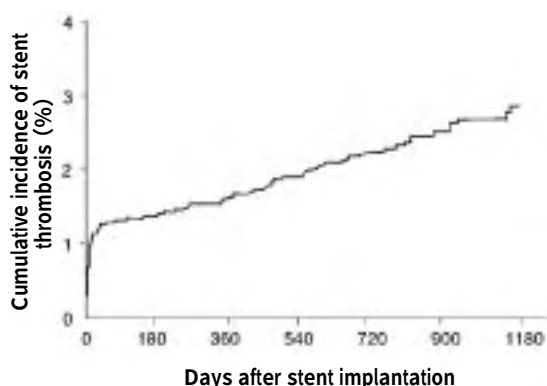


Figure 1 Kaplan-Meier survival curve showing cumulative incidence of stent thrombosis in patients with DES.
Based on reference 20.

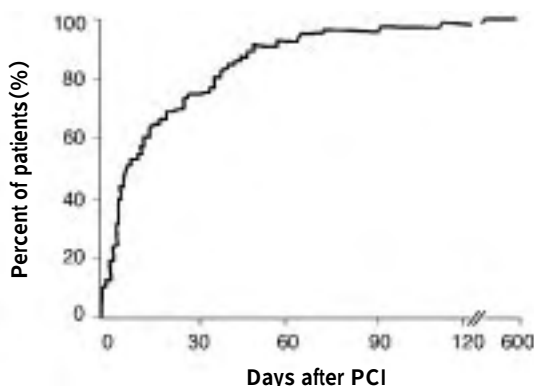


Figure 2 Cumulative incidence of stent thrombosis following BMS implantation.
Based on reference 21.

性を強調する科学的助言を発表した³⁾。長期にわたる強力な抗血小板療法が、DES治療後のステント血栓症を予防するうえで重要であることは間違いないが、一方で出血合併症が増加する可能性が指摘されている²⁵⁾。ステント血栓症が実際にどの程度の頻度で発現し、それが長期にわたる2剤併用療法でどの程度減少しうるのか、またどの程度の期間投与が必要かについては、今後の大規模な臨床研究を待たねばならない。

まとめ

アスピリンを代表とする抗血小板剤は、虚血性心疾患の一次予防、二次予防においてその有効性は明らかである。しかし、発症リスクの低い集団における一次予防効果は示されていないので、その投与にあたってはリスク評価が必要である。虚血性心疾患に対する治療として確立され、普及しているステント留置を含む

PCI治療後は、数カ月間のチエノピリジン系の抗血小板剤とアスピリンを併用した強力な抗血小板療法が推奨されている。最近わが国でも使用可能となったDESはPCI治療の問題点の一つである慢性期の再狭窄予防効果に優れているが、一方で血管内皮細胞によるステントの被覆が遅れるため、数カ月から数年たってもステント血栓症のリスクが持続することが報告されている。どの程度の期間、2剤併用による抗血小板療法が必要かについては今後の課題である。

文 献

- 1) Joner M, Finn AV, Farb A et al: Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**: 193–202.
- 2) Kotani J, Awata M, Nanto S et al: Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **47**: 2108–2111.
- 3) Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr et al: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*, 2007, **115**: 813–818.
- 4) Final Report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med*, 1989, **321**: 129–135.
- 5) Hayden M, Pignone M, Phillips C et al: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2002, **136**: 161–172.
- 6) Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2005, **352**: 1293–1304.
- 7) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, **324**: 71–86.
- 8) Yasue H, Ogawa H, Tanaka H et al: Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. *Am J Cardiol*, 1999, **83**: 1308–1313.
- 9) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 1988, **2**: 349–360.
- 10) Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK et al: Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 1992, **85**: 916–927.
- 11) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*, 1994, **331**: 489–495.
- 12) Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 1994, **331**: 496–501.
- 13) Lincoff AM: Abrupt vessel closure. In: Topol EJ, ed. *Textbook of interventional cardiology*, 4th edition. Saunders, Philadelphia, 2002, 267–284.
- 14) Schatz RA, Baim DS, Leon M et al: Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation*, 1991, **83**: 148–161.
- 15) 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.
- 16) Moses JM, Leon MB, Popma JJ et al: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 2003, **349**: 1315–1323.
- 17) Virmani R, Guagliumi G, Farb A et al: Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*, 2004, **109**: 701–705.
- 18) Smith SC, Feldman TE, Morrison DA et al: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention).
- 19) McFadden EP, Stabile E, Regar E et al: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 2004, **364**: 1519–1521.
- 20) 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-institutional cohort study. *Lancet*, 2007, **369**: 667–678.
- 21) Wenaweser P, Rey C, Eberli FR et al: Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J*, 2005, **26**: 1180–1187.
- 22) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al: Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**: 2584–2591.
- 23) 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.
- 24) Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM et al: Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2007, **356**: 1020–1029.
- 25) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, **354**: 1706–1717.

Antiplatelet Therapy for Coronary Heart Disease

Tsuyoshi Goto

Kurashiki Central Hospital, Heart Disease Center, Okayama, Japan

Key words: antiplatelet therapy, coronary heart disease, stent thrombosis, dual antiplatelet therapy, drug-eluting stent

The effect of aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease is demonstrated by numerous clinical studies. In contrast, the benefit of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease is confirmed only in high risk populations. Dual antiplatelet therapy with aspirin and thienopydines reduce thrombotic risk after percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation. Drug-eluting stents (DES) are more effective than bare-metal stents (BMS) in reducing restenosis and related target vessel revascularization (TVR), mainly by limiting intimal hyperplasia. However, concerns are growing that delayed endothelialization, incomplete neointimal healing, or hypersensitivity reactions after the implantation of DES may lead to MI and death as the result of late stent thrombosis. Due to the fact that early discontinuation of antiplatelet therapy is associated with an increased risk of thrombosis, prolonged dual antiplatelet therapy may be beneficial and recommended. But the bleeding risk and increased costs of prolonged dual antiplatelet therapy have to be taken into account. Further large-scale, randomized trials are required to establish the long-term safety of drug-eluting stents, and to determine the optimal duration of dual antiplatelet therapy.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2007, **47**: 553–558)