

薬剤溶出型ステント(Drug Eluting Stent; DES)に残される課題

ステント血栓症予防を目指した
最適な抗血小板療法とは

2000年代前半より、薬剤溶出型ステント(Drug Eluting Stent; DES)は著しく進歩し、PCIの遠隔成績向上に寄与してきた。しかし、これらのDESによってもステント血栓症とその予防対策には課題が残されている。DESの開発の歴史と、いまなお議論が活発なDES留置後の抗血小板療法の功罪について、循環器科、脳神経内科、消化器内科の専門医に、ご解説いただいた。

DESの歴史と残された課題

岩手医科大学内科学講座 循環器内科分野 教授 森野 慎浩 先生



第一世代DES開発時の期待

第一世代の薬剤溶出型ステント(DES)は、ベアメタルステント(BMS)で問題となった再狭窄を克服するために開発された。そうして、シロリム溶出型ステント及びバクリタキセル溶出型ステントが、単純病変、複雑病変とも、BMSに比べ著明な再狭窄抑制作用を示し、2000年代前半より臨床応用されるようになった。バルーンPCI時代から悩まされてきた再狭窄の問題は、これで解決すると誰もが考えたはずである。

BMSにはみられなかった
超遅発性血栓症の問題

しかし2004年、DES植込みからほぼ1年が

経過したにもかかわらず、抗血小板薬中止直後に虚血性心イベントをきたした例[McFadden EP, et al. Lancet. 2004; 364: 1519]や、DES植込み後、抗血小板薬単剤服用期間中にもかかわらず虚血性心イベントを発生した例が複数報告されはじめた[Ong AT, et al. JACC. 2005; 45: 2088]。この超遅発性ステント血栓症(VLST)の問題は、抗血小板薬服用期間が2か月程度とされていたBMSの時代には予想されなかった事態であり、発生数はそれほど多くなかったものの、どのような患者で起こるか手がかりがなかったため、非常に深刻な問題と認識された。

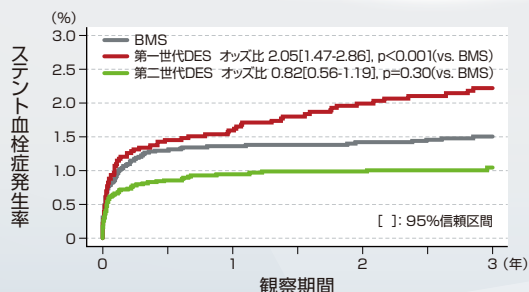
この状況を受け2007年、米国では関連3学会がガイドラインを改訂し、DES留置後は最低でも12か月間、抗血小板薬2剤併用療法

(DAPT)を継続するよう推奨するに至った[King SB 3rd, et al. Circulation. 2008; 117: 261]。しかしこの推奨期間に、確たるエビデンスがあったわけではない。

第二世代DESで
ステント血栓症は大幅減

このVLSTリスクを減らすべく、ステント素材の検討や、ストラット厚の軽減、塗布薬剤量やポリマー厚の最適化などを追求する新たなDESの開発が始まった。こうして誕生した第二世代DESによって、VLST発生率は著しく低減し、さらに、第一世代DESとは異なり一定期間経過後は、ステント血栓症リスクの経時的増加も認められなくなった(図1)[Tada T, et al.

図1 観察研究:ステント血栓症発生率(海外データ)



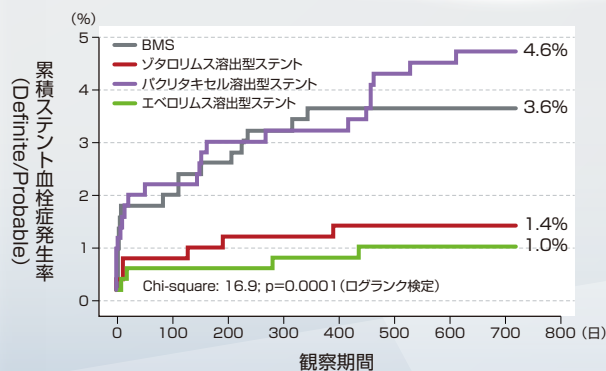
患者数

	BMS	第一世代DES	第二世代DES
7,410	6,058	4,932	4,582
3,831	3,417	2,967	2,426
7,093	5,497	5,021	2,708

対象・方法 1998~2011年に、ドイツの2施設で冠動脈ステント移植を受けた18,334人の患者を対象に、植込みステントの種類別(BMS、第一世代DES及び第二世代DES)のステント血栓症発生率を検討した。

Tada T, et al. JACC Cardiovasc Interv. 2013; 6: 1267

図2 ランダム化試験:第二世代DES別ステント血栓症発生率(海外データ)



対象・方法

BMS、シロリムス溶出型ステント、バクリタキセル溶出型ステント、エベロリムス溶出型ステントのいずれかのステント移植を受けた2,013人の患者における、2年間のMACE(全死亡、心筋梗塞、標的血管血行再建、累積ステント血栓症(Definite/Probable))発生率を検討した。

Valgimigli M, et al. JACC Cardiovasc Interv. 2014; 7: 20

JACC Cardiovasc Interv. 2013; 6: 1267]。また、第二世代DESのなかでもエベロリムス溶出型ステントが最もステント血栓症リスクが低いこともあきらかになった(図2) [Valgimigli M, et al. JACC Cardiovasc Interv. 2014; 7: 20]。

このように、第二世代DESによる良好な報告が蓄積されるなかで、DAPT期間の短縮化を目指す動きが出てきている。とくに、出血リスクが高く、血栓症リスクの低い日本人において、その必要性は高いと考える。

第三世代DESは「再狭窄抑制後にBMS化する」

現在、海外をはじめとしてわが国でもさらに進化したPCIデバイスの開発・臨床応用が始まっている。一定期間後にポリマーがなくなる生体吸収性ポリマーを用いた第三世代DESや、ポリマー不使用のDES、生体吸収性スキャフォールドなどがそれぞれである。

BMS使用経験のある医師にとって、再狭窄

と亜急性期血栓症のリスクさえなければ、BMSに対する安心感は大きく、「再狭窄抑制後にBMS化する」ととらえられる第三世代DESの開発コンセプトは理想的とも言える。

わが国で行われたSTOP-DAPT試験では、第二世代DESでも、主治医が安全と判断した場合にはDAPT期間3か月でステント血栓症は認められなかった。第三世代DESによるDAPT期間の課題解決を期待したい。

DES植込み後の抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)戦略について

福岡山王病院 循環器センター長 横井 宏佳 先生



DAPT期間はリスクベネフィットのバランスで

今日、薬剤溶出型ステント(DES)植込み後、抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)がルーチンに行われているが、これはベアメタルステント(BMS)では経験しなかった、DES植込み1年間経過後の超遅発性ステント血栓症(VLST)が観察されたためである。そのためDAPTは長期継続が必要とされるが、一方で長期DAPTは出血リスクを増加させる。臨床家としてはこのバランス取りに苦慮するところである。

短期DAPTの有用性を否定したDAPTスタディ

ではガイドラインでは、DES留置後どれほどの

期間のDAPTを推奨しているのか。わが国の「安定冠動脈疾患における待機的PCIのガイドライン(JSC2011)」は「1年(まで)」、2011年米国PCIガイドライン(ACCF/AHA/SCAI合同)では「最低12か月」となっている。一方、欧州は2014年、ST上昇型心筋梗塞例以外では「6か月」という、日米よりも短い期間を推奨した。この背景には、ステント留置例における6か月DAPTの有用性を示したPRODIGY(vs. 24か月)[Circ. 2012; 125: 2015]やEXCELLENT(vs. 12か月)[Circ. 2012; 125: 505]などのランダム化試験の存在がある。しかし昨年、これらを覆す、DAPTスタディが報告された[NEJM. 2014; 371: 2155]。

脳心血管イベントは減るも、出血は増加

DAPTスタディでは、DES留置後12か月間

DAPTを継続できた例をチエノピリジン+アスピリン(DAPT)群とアスピリン群にランダム化し、さらに18か月間追跡した。その結果、1次評価項目であるステント血栓症発現率はDAPT群で0.4%、アスピリン群で1.4%で、DAPT群で有意な低下がみられた(ハザード比: 0.29, 95%信頼区間: 0.17 - 0.48, $p < 0.001$, ログランク検定)(図3)。前出のPRODIGYやEXCELLENTと異なり、このDAPTスタディは二重盲検試験で、症例数も4倍以上あり、エビデンスとしての質は高い。この結果を鑑みると長期DAPTは日常臨床に採用すべきと言えるが、DAPT群における出血リスクの有意な増加がこのスタディでも観察されており(2.5% vs. 1.6%, $p = 0.001$, 両側検定)、さらにDES例のみで解析すると、DAPT群における死亡リスクの上昇傾向(ハザード比: 1.36, 95%信頼区間: 1.00 - 1.85, $p = 0.41$, 両側検定)も認められている[JAMA. 2015; 313: 1113]。やはり可能で

図3 DAPTスタディ: 累積ステント血栓症発現率(海外データ)

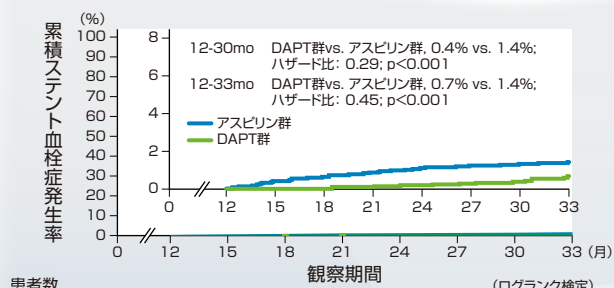
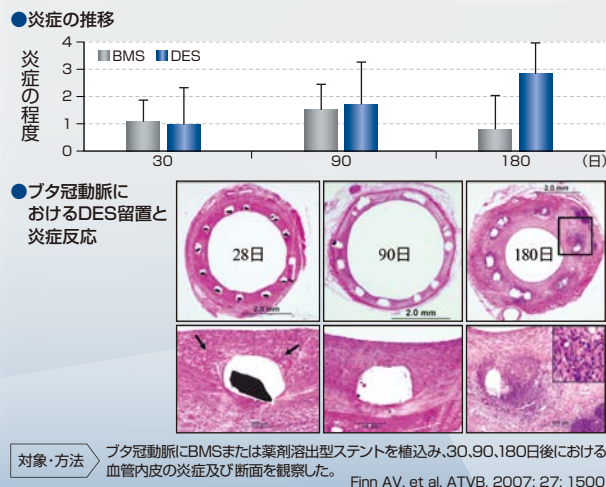


図4 ステント留置後の経過(in vivo)



あれば、長期DAPTは避けたいところである。

ポリマーによる炎症が原因か

超遠隔期DES血栓症の発生機序を考えてみたい。DESでは再内皮化が完成した後も、血管壁内で炎症が遷延するが、BMSでは、このような炎症は認めない(図4)。そのため、

DESに用いられたポリマーが、この炎症の原因である可能性が指摘されている[Finn AV, et al. ATVB. 2007; 27: 1500]。すなわち、ポリマーに由来する炎症が契機となり、DES内に新たなアテローム性動脈硬化病変が惹起され、DES内血栓症が引き起こされているというのである。そうであるならば、薬剤溶出後、速やかにポリマーが分解される次世代DESを用いれば、

短期間のDAPTで超遠隔期のステント血栓症を抑制できる可能性が期待される。

ステント血栓症リスクは、ステントだけでなく抗血小板薬の種類にも依存する。DAPTスタディの結果を「DES留置後、アスピリン単剤による抗血小板療法はリスクを伴う」と読むことも可能である。チエノピリジン系抗血小板薬単剤の有用性を検討する必要があるだろう。

DES留置後のDAPT長期継続の功罪について —脳出血予防の視点から—

国立病院機構九州医療センター 脳血管センター 脳血管・神経内科 科長

矢坂 正弘 先生



日本人は脳出血しやすい

脳血管・神経内科医として、抗血栓療法で最も気になるのは「出血」である。そもそも日本人は、脳出血発症率が極めて高い。例えば、久山町研究における1998年から2000年の脳出血年間発生率は男性が130/10万例、女性が70/10万例であった[Kubo M, et al. Stroke. 2003; 34: 2349]が、これは米国フラングム研究から報告された男性が12/10万例、女性が8/10万例[Sacco RL, et al. Neurology. 1984; 34: 847]よりも、明らかに高率である。頭蓋内出血に限っても同様に、アジア人の年間発症率は51.8/10万例であり、白人の24.3/10万例に比べ、2倍以上の高値である(図5)。したがって、抗血栓療法を行うにあたっては、これら脳出血のリスクを十分に考慮する必要がある。

脳血管障害例で長期DAPTの有効性は単剤群と同等で、出血が増加

出血リスクは、抗血栓薬の種類や併用薬剤数で異なる。抗血栓薬服用心血管系疾患

4,009例を前向きに追跡したBAT研究において、頭蓋内出血発生率は、抗血小板薬単剤群に比べ2剤併用療法(DAPT)群ではほぼ2倍に増加し、ワルファリン単剤群と同程度であった。またDAPTにワルファリンを併用した群では、頭蓋内出血発生率は抗血小板薬単剤群の約3倍となった。また、この頭蓋内出血発生率の増加は、脳血管障害既往例で著明であった[Toyoda K, et al. Stroke. 2008; 39: 1740]。

虚血性脳血管障害既往例に対する長期DAPTの課題は、既にMATCH試験で示されている。すなわち、脳梗塞・一過性脳虚血発作(TIA)既往を有する、イベント高リスク7,599例を抗血小板薬単剤群とDAPT群にランダム化したところ、DAPT群で虚血性イベントは抑制されず、大出血、生死に関わる出血、頭蓋内出血の有意なリスク増加(いずれも $p<0.0001$, ピアソンの χ^2 検定)が認められた[Diener HC, et al. Lancet. 2004; 364: 331]。

抗血栓薬服用例は、頭蓋内出血後の血腫増大が著明・短期予後不良

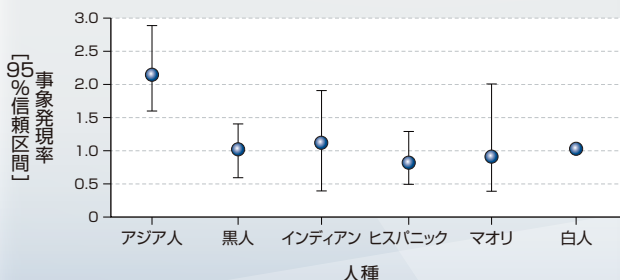
抗血栓療法は、頭蓋内出血のリスクを高

めるだけではない。ひとたび頭蓋内出血をきたした場合の、急性期生命予後も増悪させるのである。これは上記BAT研究における、非外傷性頭蓋内出血1,106例のレトロスペクティブ解析[Toyoda K, et al. Cerebrovasc Dis. 2009; 27: 151]で示されたもので、抗血小板薬服用例は単剤であっても非服用例に比べ、3週間死亡リスクは2.70倍と有意に増加していた(95%信頼区間: 1.56 - 4.68, $p<0.001$, 多変量ロジスティック回帰分析)。来院後24時間のCTデータが得られた667例で検討すると、抗血小板薬単剤服用例では24時間の血腫増大リスクが、抗血栓薬非服用例に比べ1.92倍と有意に増加していることが明らかにされた(95%信頼区間: 1.10 - 3.34, $p=0.022$, 多変量ロジスティック回帰分析)(図6)。

DAPTが避けられない場合は、厳格な降圧を

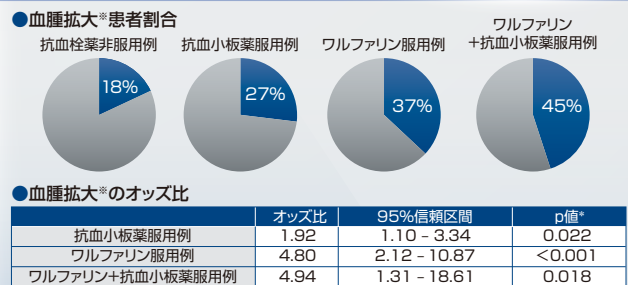
このように、脳血管障害既往例に長期DAPTが望ましくないことは明らかにされており、

図5 人種別の頭蓋内出血の発症リスク(海外データ)



対象・方法 PubMed及びEmbaseで検索した1980年1月から2008年11月までに出版された集団研究で報告された頭蓋内出血患者8,145例を対象に、白人のリスクを1.0とした時の人種別の頭蓋内出血発症リスクについてメタ解析を行った。
van Asch CJ L, et al. Lancet Neurol. 2010; 9: 167

図6 抗血小板薬服用例における血腫増大リスク



* 多変量ロジスティック回帰分析 ※ 24時間後の血腫体積が1.33倍超

対象・方法 非外傷性頭蓋内出血発症後24時間以内に入院をした日本人1,006例(そのうち男性607例、平均年齢67歳)のうち、24時間後にCTでフォローを行った677例を対象に、服用中の抗血栓薬が血腫増大に及ぼす影響を検討した。

Toyoda K, et al. Cerebrovasc Dis. 2009; 27: 151

脳卒中治療ガイドライン2015において、非心原性脳梗塞既往例への1年以上のDAPTは非推奨と明記されているが、DES留置後など、DAPTが避けられない場合もある。その際は、禁煙・禁酒はもちろんだが、必ず、

「130/80mmHgへの厳格な降圧」を行う。日本人を対象としたCSPS2試験では、収縮期血圧が140mmHgを超えるとアスピリン服用例の頭蓋内出血が、130mmHg未満例に比べ2倍以上増加することが報告されている

[Uchiyama S, et al. Cerebrovasc Dis. 2014; 37: 296]。

脳血管障害例に対する抗血栓療法では、常に「出血」への配慮を怠ってはならない。

DES留置後のDAPT長期継続の功罪について — 消化管出血予防の視点から —

川崎医科大学 消化管内科学 教授 塩谷 昭子 先生



DAPTは消化管出血リスクを高める

抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)は、アスピリン単剤と比較して消化管出血リスクを高める。私たちが岡山市内の循環器専門病院[心臓病センター榊原病院]でステント治療後のDAPT開始症例694例をレトロスペクティブに解析したところ、平均70か月の追跡期間で、上部消化管出血は1.87%、下部消化管出血は1.29%であった(図7)。しかしこの数字は、66%の症例がプロトンポンプ阻害薬(PPI)を服用していることや、消化管出血を契機に他院で加療されている症例が除外されている可能性を考えると、一般臨床では、DAPT治療中の消化管出血の頻度はもう少し多いと推測される。消化管出血が心疾患の予後を悪化させることが知られているが、さらに高齢者では出血により誤嚥性肺炎をきたし、死亡の転帰をとる例やADLが低下する症例も多い。

早期胃がんの治療を難しくすることも

DAPT服用時では易出血性が増大するだけでなく、止血も難しくなる。抗血小板薬服用中の出血を契機に早期胃がんを発見する症例が少なくないが、DAPT下では内視鏡治療が

行えず、さらに生検さえもためらわれることがある。そのためDAPTが必要となる症例では、治療開始前に、上部・下部消化管の精査を行い、場合によって、事前に治療を行っておくことが望ましい。

DAPTにNSAIDsが併用されるとPPIでも出血抑制は困難に

では、DAPT例の消化管出血をどのように予防するか。上部消化管出血に対しては、PPI併用が効果的である。私たちが行った先述の検討でも、酸分泌抑制剤内服例では有意に上部消化管出血が少ない結果であった($p=0.04$, χ^2 検定)。なかでも、PPI併用は上部消化管出血をきたさなかった例では65.7%であったのに対し、出血例では38.5%のみであった(表)。抗血小板薬とPPI併用に関しては、クロピドグレルの抗血小板作用が薬物相互作用により減弱する可能性が指摘され、注意は必要である。

注意すべきは、PPIを併用していても、DAPTに非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が併用されると、消化管出血の予防が難しくなる点である。整形外科や歯科などの他科からNSAIDsが処方され消化管出血をきたす

ことが少なくない。また、COX-2選択的阻害薬(コキシブ)は、単剤では、一般的に胃粘膜傷害が軽微とされているが、低用量アスピリンと併用すると、通常のNSAIDsと同程度に出血リスクが増大することにも注意が必要である。

予防に難渋する下部消化管出血

カプセル内視鏡により薬剤起因性の小腸粘膜傷害がかなりの頻度でみられることが注目されるようになった。小腸出血は、大腸と異なり患者が下血に気づきにくい。鉄欠乏性貧血の増悪や低アルブミン血症から小腸粘膜傷害を疑うが、便潜血で確定診断とならないケースも多い。下部消化管出血に対し、PPIは無効で、アスピリンとの併用による小腸傷害増悪の可能性が報告されている[Endo H, et al. Gastrointest Endosc. 2014; 80: 826]が、一定の見解は得られていない。下部消化管出血の抑制にはプロスタグランジン製剤、レバミピドなどが有用との報告があるが治療法は確立されていない。

DAPT内服症例の消化管出血が、消化器専門医にとって診断や治療に難渋することをご理解いただきたい。

図7 DAPT症例における消化管出血発生率



対象・方法 2007年4月～2009年2月に、PCI後に抗血小板薬2剤併用療法を行った患者1,438例(そのうち男性1,081例、平均年齢71歳)を対象に、消化管出血イベントを観察した(平均観察期間70か月)。

塩谷昭子: 米国消化器学会2015 発表スライド

表 患者背景

	対照(非出血例) (n=667)	上部消化管出血例(n=13)	p	下部消化管出血例(n=9)	p
平均年齢(S.D.)	68.6(9.5)	68.5(12.3)	0.96	77.3(8.7)	0.006
性別 男性(%)	502(75.3)	7(53.8)	0.08	7(77.8)	1.0
DAPT継続例 出血前(%)	403(60.4)	9(69.2)		8(88.9)	
出血後(%)		4(30.8)	0.04	3(33.3)	0.17
抗凝固薬服用例(%)	96(14.4)	3(23.1)	0.42	3(33.3)	0.13
出血前(%)		2(15.4)	1.0	3(33.3)	0.13
出血後(%)					
抗酸剤服用例 非服用/H2RA/PPI (PPI %)	202/82/438 (65.7)	7/1/5 (38.5)	0.04	2/0/7 (77.8)	0.73

対象・方法 2007年4月～2009年2月に、PCI後に抗血小板薬2剤併用療法を行った患者1,438例(そのうち男性1,081例、平均年齢71歳)を対象に、消化管出血イベントを観察した(平均観察期間70か月)。

塩谷昭子: 米国消化器学会2015 発表スライド