

PCI施行と薬物治療

千葉大学大学院医学研究院循環器内科学

教授 小林 欣夫

●アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の使用については今後も検討が必要●

冠動脈狭窄をバルーンやステントで治療する経皮的冠動脈形成術は、冠動脈バイパス術に比べ低侵襲であることから、日本において広く行われています。経皮的冠動脈形成術の弱点は、治療部位が再び狭窄となる再狭窄でありました。しかしながら、2004年に薬剤溶出性ステントが使用可能となり、経皮的冠動脈形成術の弱点であった再狭窄が激減しました。薬剤溶出性ステントが使用される前に使われていたベアメタルステントでは、再狭窄が約30%で起こっていましたが、薬剤溶出性ステントでは10%以下となりました。一方、ベアメタルステントでは、ステント留置後にステント内に血栓ができ、ステントが閉塞してしまうステント血栓性閉塞は、ステント留置後1カ月以内であったのに対して、薬剤溶出性ステントではステント留置後長期にわたることが判明し問題となりました。このために、ステント血栓性閉塞予防に使用されるアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の2種類の抗血小板薬を長期に使用することが推奨されました。

第一世代の薬剤溶出性ステントであるサイファーステントやタキサスステントの時代においては、この2種類の抗血小板薬は生涯続けたほうが良いと言われたこともありました。しかしながら、薬剤溶出性ステントの改良が進み、第二世代の薬剤溶出性ステントである、ザイエンスステントやリゾリユートステントの時代となってからは、2種類の抗血小板薬使用期間を半年や3カ月と短くした群と1年以上長期投与する群で比較して、ステント血栓性閉塞発現率に差がないとする研究結果が複数発表され、2種類の抗血小板薬使用期間が短くなってきていました。

ところが、半年ほど前にアメリカから、約1万の症例を対象として、2種類の抗血小板薬を12カ月使用する群と30カ月使用する群で比較する無作為試験であるDAPT試験の結果が発表となりました。この結果では、30カ月2種類の抗血小板薬を使用する群でステント血栓性閉塞と心血管イベントが少ない結果となり、これまでの試験と異なる結果が出て話題となっています。今後とも2種類の抗血小板薬使用期間に関する検討が必要と思われる。

● プラスグレルは早期に有効な抗血小板効果を得ることができる ●

ステント血栓性閉塞の要因は様々です。ステントが金属で、血管内に異物があることで、そこに血栓が付着することが基本的な要因であります。しかしながら、ステントの拡張が不良であることや、ステントエッジに冠動脈解離があることなど、ステント留置手技に関連する要因も重要です。これとともに、抗血小板薬の効きの問題も重要な要因です。薬剤溶出性ステントが使用され始めたころに使用可能であったチエノピリジン系抗血小板薬はチクロピジンであり、その高い副作用発生率が問題となりました。我々の教室で調べたところ、薬剤溶出性ステント留置後に使用されたチクロピジンによる副作用発生率は約10%でした。欧米ではこのチクロピジンによる副作用の問題はありませんでした。なぜなら、欧米においては、第二世代のチエノピリジン系抗血小板薬であるクロピドグレルが使用可能であったからです。

その後、日本でもクロピドグレルが使用可能となり、薬剤による副作用の問題は減少しましたが、クロピドグレルには抵抗性——すなわち抗血小板効果発現が弱い患者さんがいて、そのような患者さんにおいてはステント血栓性閉塞のリスクが高いことが問題となりました。クロピドグレルは肝臓で2段階の代謝を受け活性体になりますが、その代謝にCYP2C19が関与しています。このCYP2C19の遺伝子多型で、クロピドグレルの代謝が不良となり、抗血小板効果が弱くなる症例があります。

この弱点を克服したものがプラスグレルです。プラスグレルも肝臓で代謝され活性体となりますが、代謝が1段階でそのほとんどが活性体となります。このために個体間で差がなく有効な抗血小板効果が得られます。アメリカにおいて行われた、プラスグレルとクロピドグレルが比較された無作為試験では、プラスグレル群はクロピドグレル群に比べ、有意に心血管イベントを減少させました。

しかしながら、プラスグレル群はクロピドグレル群に比べ出血の合併症が増加しました。このため、日本にプラスグレルが導入されるときに、日本人にあった投与量の設定がなされました。欧米人においてはローディング投与量60mgのところを日本人では20mg、維持量は欧米人10mg、日本人3.75mgと約3分の1の投与量の設定となりました。日本人を対象として行われたプラスフィット試験では、症例数が欧米の試験と比べて少ないことから、統計学的な有意差は出ませんでした。欧米の試験とほぼ同等の有効性が示されました。一方、出血のイベントは投与量を減量したこともあり、プラスグレルとクロピドグレルで差がありませんでした。CYP2C19の遺伝子多型のサブグループでの解析では、クロピドグレルは遺伝子多型の影響を受け抗血小板効果が不良なグループがありましたが、プラスグレルにおいてはCYP2C19遺伝子多型の影響を受けませんでした。

また、プラスグレルはローディングにより早期に有効な抗血小板効果が得られることも特徴です。クロピドグレル300mgのローディングでは、投与8時間後でもクロピドグレルの定常状態の抗血小板効果は得られません。当科での検討ではクロピドグレル450mgのローディングを行うと4時間で定常状態の抗血小板効果に至りますが、これは保険診療上認められていません。一方、プラスグレルでは20mgのローディングにより、2時間ほどでクロピ

ドグレルの定常状態の抗血小板効果が得られます。昨年から診療報酬が変わり、急性心筋梗塞においては病院到着後90分以内に再灌流が得られると診療報酬が高くなることとなりました。クロピドグレルのローディングでは、病院到着後90分以内に有効な抗血小板効果は得られません。プラスグレルでは十分な抗血小板効果が得られている可能性が高く、より安全に経皮的冠動脈形成術を行うことができると考えられます。

●夫婦円満が狭心症・心筋梗塞予防に効果あり●

経皮的冠動脈形成術後に、治療部位以外に新規病変が出現しないようにすることが重要なことはいまでもありません。いわゆるストロングスタチンを使用することでLDLコレステロールを下げ、新規病変の出現を抑制することが重要です。また、スタチンには不安定プラークの安定化作用があり、これによる急性冠症候群発症予防も重要と考えられます。日本において、LDLコレステロール管理目標値は100mg/dl以下ですが、アメリカのガイドラインでは冠動脈疾患があればLDLコレステロールの目標値を定めずに中強度または高強度のスタチンを投与することが推奨されています。これを日本人に当てはめるべきか、議論のあるところですが、それほどスタチンによる治療そのものが重要であることを示唆します。

一方、スタチンが投与されていても心血管イベントが起こることがあり、このような症例をいかに治療するかが問題とされています。半年ほど前にアメリカ心臓病協会総会が開催され、スタチンにエゼチミブを追加することの有用性を検討したIMPROVE-IT試験の結果が発表され、エゼチミブ追加による心血管イベントの低減効果が示されました。現在、LDL受容体の分解を行うPCSK9に対する阻害薬が開発され治験が行われ、その著明なLDLコレステロール低下作用が注目されており、これによるイベント抑制効果が検討されています。

最後に経皮的冠動脈形成術と直接関係ありませんが、おもしろいデータをご紹介します。狭心症・心筋梗塞にならないためには夫婦円満が重要というデータです。スウェーデンのデータですが、既婚者を1として相対比を見たものです。男性未婚者では、狭心症・心筋梗塞のリスクが1.2倍となり、離婚すると1.6倍となります。そして、男は悲しいかな、奥様が先に死ぬとリスクが約2倍に増えるのです。女性では、未婚でもリスクは変わりませんが、離婚すると1.2倍に増加します。そして、女性のすごいところは、旦那さんが先に死ぬとリスクが0.8倍と狭心症・心筋梗塞になりにくくなるのです。世の中のお父さんたちが、奥様にストレスをかけていることを示しているのでしょうか。世の男性は奥様を大切に、夫婦円満で長生きしてください。