

Vascular Street


 特集

心筋梗塞 最前線

後援 NPO 法人臨床応用科学



【座長】

 福岡大学医学部長
 朔 啓二郎 先生

【特別講演】

 千葉大学大学院医学研究院
 循環器内科学
 教授 小林 欣夫 先生


【ディスカッサー】


 医療法人福西会 福西会病院
 副院長 河野 知記 先生

 医療法人佐田厚生会 佐田病院
 副院長 仁位 隆信 先生

 福岡大学筑紫病院 循環器内科
 准教授 松尾 邦浩 先生

 福岡大学医学部 心臓・血管内科学
 診療准教授 上原 吉就 先生

 福岡大学病院 循環器内科
 講師 西川 宏明 先生

はじめに

今日は千葉大学の小林欣夫先生に心筋梗塞、心血管インターベンションの変わりつつある診療の現状と将来展望についてご講演いただき、皆さんでディスカッションしたいと思います。小林先生は、1988年千葉大学ご卒業後、国立循環器病センター心臓血管部門、イタリアのミラノの病院、1999年からニューヨーク、そして2011年に千葉大学教授にご就任されておられます。

小林 本日は、福岡大学病院にお招きいただきありがとうございます。先ほど外来の心臓リハビリ（メディカルフィットネスセンター）をみてきましたが、非常に立派で驚きました。さて、インターベンションの世界では第二世代の薬剤溶出性ステント（DES）がかなり完成の域に達しつつあります。このために新しい世代の薬剤溶出性ステント間では、それぞれの間で優越性を示すことができずに非劣性を示す結果となっています。また、当初懸念された遅発性ならびに超遅発性ステント血栓性閉塞も頻度が少なくなり、2種類の抗血小板薬併用（DAPT）の期間も短くなってきています。TCT-25で発表されたOPTIMIZE試験では、ゾタリムス溶出性ステント留置後にDAPTの使用期間3ヶ月と12ヶ月で比較しても、両群間で1年後の死亡、心筋梗塞、脳梗塞、大出血に差がないことが示されました。



於 福岡大学病院メディカルホール

2013年の米国心臓病学会 (AHA) では、インターベンションに関して大きな話題となる発表はありませんでした。これとは逆に、欧州心臓病学会 (ESC) は大変活気がありました。トピックのひとつはPRAMI 試験 (図1) です。これは、ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) の患者さんに対して、非責任血管の病変にも同時に経皮的冠動脈形成術 (PCI) を行う場合と、非責任病変は“狭心症がコントロールできないとき”に PCI を施行する治療戦略を比較した研究です。STEMI の患者さんで、PCI の対象となる非責任病変を有する465症例が対象です。同日に両方の病変に PCI を施行した方が良好な結果になりました。それぞれの項目でみますと、心臓死では減少の傾向、心筋梗塞、薬剤抵抗性狭心症は明らかに減少しています。

急性心筋梗塞患者の多枝病変に対する治療に関しては、後日に非責任病変に PCI する群と責任病変と非責任病変を同日に PCI する群を比較した研究が以前にもあります。再梗塞と再血行再建 (TVR) に差はありませんが、心臓死とステント血栓性閉塞は明らかに2回に分けて PCI を行った方

が良い結果となっています。PRAMI 試験では、この「後日に非責任病変に対して PCI を行う治療法」と比較していないことに注目しなくてはなりません。やはり、STEMI の際には非責任病変は後日 PCI を行う方が賢明と考えます。

STEMI で血栓吸引が有効か検証した研究を紹介します。これまでの研究では数百例の症例が対象で、本研究では 7,244症例を対象としています。血栓吸引の併用有無で、一次エンドポイントである死亡に有意差なく、2次エンドポイントにも有意差はありませんでした (図2)。しかしながら、再梗塞による入院は血栓吸引+ PCI 群は PCI 単独群よりは低下傾向にあり、早期ステント血栓性閉塞も血栓吸引+ PCI 群のほうが少ない傾向となっていました。これは、全ての患者さんに血栓吸引をルーチンにやれば良いのではないことを示していると考えられます。血栓グレードでも差がなく、血栓が少なすぎても、多すぎても有効でないと思われます。その一方で、血栓吸引が有用である血栓量を客観的に示すことは難しいと思われます。

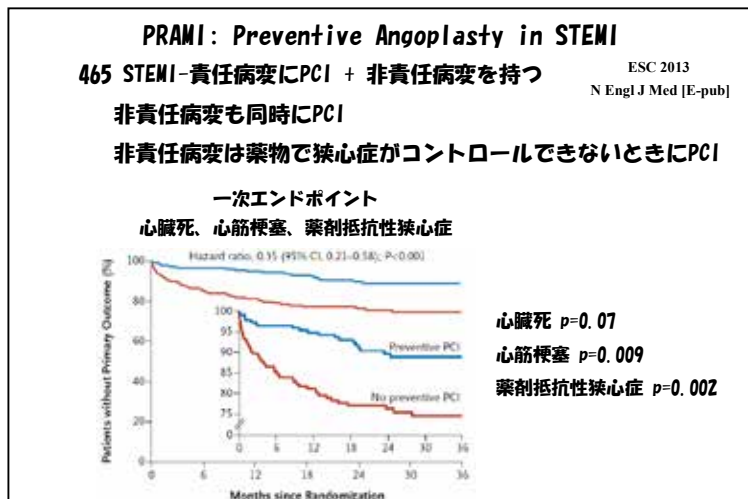


図 1

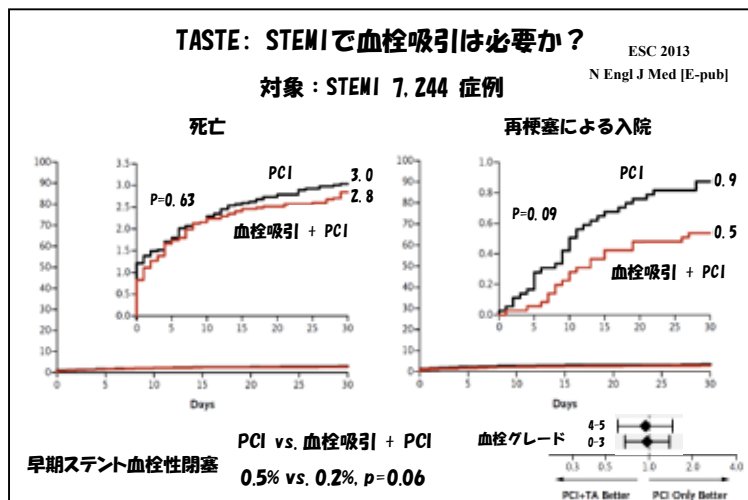


図 2

昨年、報告された WOEST 試験は、抗凝固薬の服用が必要な症例を対象にステント留置後の抗血栓療法を抗凝固薬+クロピドグレル+アスピリンとした群と抗凝固薬+クロピドグレルとした群と比較した研究です。結果としては抗凝固薬+クロピドグレルで出血ならびに心血管イベントが減少していました。特に死亡は有意差を持って少なくなっていました。3剤併用では出血が多く、出血したときに凝固活性が上がるため心血管イベントが多かったと推察されています。この結果を受けて、「アスピリン+抗凝固薬はどうか?」と言われることがあります。実はベアメタルステント時代の STARS 研究において、30日までの心血管イベントは、アスピリンのみでは3.6%、アスピリン+ワーファリンで2.7%、アスピリン+チクロピジン(チエノピリジン誘導体)で0.5%でした。すなわち、アスピリン+抗凝固薬ではなく、抗凝固薬+クロピドグレル(チエノピリジン誘導体)でなくてはなりません。最近、デンマークから報告されたレジストリー研究もこれを支持しています。心房細動合併の心筋梗塞患者を対象に、抗凝固薬+抗血小板薬の効果を比較しています。3剤併用(抗凝固薬+クロピドグレル+アスピリン)の人を対照として、心筋梗塞+心臓死は、抗凝固薬+クロピドグレルが1番少なく、脳梗塞も少ない傾向になっています。出血は抗凝固薬+クロピドグレルの方が3剤併用より少ない傾向になっています。今後さらなるエビデンスが加われば、心房細動などを合併していて抗凝固薬が必要な人においては、アスピリンを使用せず抗凝固薬+クロピドグレルを使用することになるかもしれません。ESC のステー

トメントでは、抗凝固薬が必要な患者さんにおける DES 留置後の抗血栓療法は当初3剤併用ですが、非急性冠症候群ではアスピリンは3ヶ月で中止、クロピドは12カ月で中止、これ以降は、抗凝固薬だけとすることが推奨されています。

アスピリンの問題点は、日本人では胃腸障害、脳出血が多いことです。クロピドグレルの方がアスピリンより、心血管イベントを低下させることを示した CAPRIE 研究のデータがありますが、すべての患者で DAPT からアスピリンを中止してクロピドグレルだけ残すことには問題があると考えます。アスピリンは安価であり、医療経済を考えるとアスピリンを残した方が良いと考えられます。ただし、抗凝固薬併用が必要な方、脳血管イベントや胃・十二指腸潰瘍の既往のある人、閉塞性動脈硬化症を合併している人などにおいては、クロピドグレルを残すのが良いと考えられます。また、欧州のように12カ月以降、抗血小板薬を中止して、抗凝固薬だけで良いかということですが、新しい世代の DES における12カ月以降のステント血栓性閉塞の発症機序としてステント内の新生内膜が動脈硬化病変に変化し、プラークの破綻やびらんが起こることが重要と考えられています。1990年代以前に冠動脈疾患患者を対象にアスピリンとワーファリンの効果を比較した試験があります。これらでは、両群間で心血管イベントに差はないのですが、ワーファリンで出血が多く、このために冠動脈疾患患者には抗血小板薬が使われてきた経緯があります(図3)。これを考慮すると、抗凝固薬が必要な人には抗凝固薬だけで良いかもしれません。

急性冠症候群患者において、ファクター Xa 阻害薬併用の有用性を検証した APPRAISE-2試験があります。アピキサバンを急性冠症候群患者に投与したところ、心血管イベントに差はなく出血が増えました。この研究では、心房細動に使うのと同じ量のアピキサバンを使用しました。一方、リバーロキサバンを急性冠症候群患者に使った研究では、リ

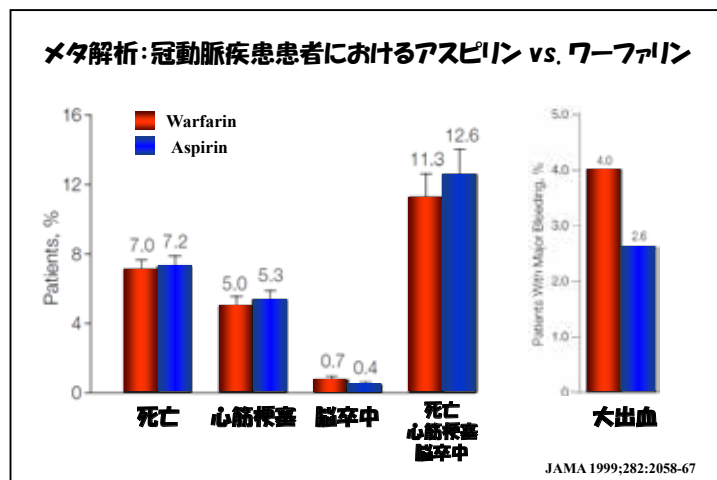


図 3

バーロキサバン2.5mgを1日2回、または5mgを1日2回使いました。欧米人での常用量が20mgですから、半分または4分の1量です。特に2.5mg 1日2回は、心血管イベントのみならず、心血管死を低下させました。しかしながら、出血は増えます。特に日本人は出血しやすい人種ですから、抗血小板薬に加えて(心房細動などの適応がないときに)ファクター Xa 阻害薬を追加する有用性は低いと考えられます。一方、心筋梗塞や脳血管イベントを繰り返しおこしている血栓性疾患になりやすい患者さんにおいては、日本人においても抗血小板薬にファクター Xa 阻害薬等を追加する意義があるかもしれません。

パネルディスカッション

河野 今日は、目の覚めるようなお話をありがとうございました。PCI 後の薬の使い方はバイアスピリン、これが定番だと考えてました。それで AF だったら、ワーファリンをやるか、その他の抗凝固薬になるとは思いますが、なんとなくはっきりしたガイドラインがないから、やはりどうしても続けてしまいます。今、お話を聞いたら、結局、バイアスピリンもプラビックスもきっていいということですね。

小林 そうですね。急性冠症候群でなければ、3ヶ月経過したら抗血小板薬を1種類中止して良いと思います。そうすると、出血のリスクは低くなります。

河野 まだ頭のなかで整理できない部分がありますけど、バイアスピリンというのは絶対に安価だし、絶対的なものだと思います。それともう一つ、抗凝固薬は弁置換には使えないですね。あれは何故でしょうか。

小林 新規経口抗凝固薬の治験において、弁置換後と僧帽弁狭窄は除外項目になっていました。要するにデータがなかったわけですが、今年の ESC で弁置換後の患者にダビガトランを使用した RE-ALIGN 試験の結果が発表され、弁置換後の患者にダビガトランを使用することは推奨されない結果となっています。内皮細胞がある場合と金属がむき出しの状態では血栓性が異なると考えられます。

仁位 生体弁には問題ないのですか？

小林 生体弁では新規経口抗凝固薬でも良い可能性があります。データがないのでエビデンスが出せないとい何とも言えないですね。

仁位 Bioabsorbable(生体吸収性)ステントですが、デリバリーするときになんとなく問題がありそうですけど、あのステントはどのくらいたって吸収されるのですか？

小林 約2年です。

西川 第二世代のステントを紹介していただいたのですが、患者さんの背景が、例えば数多くのステントを挿入しているとかの場合、先生のお考えとして、本当に短期間でDAPTをやめていいと考えられますか？

小林 症例の選択は非常に重要で、一概にすべての患者さんにあてはめるものではないと考えます。エビデンスがその患者さんに対して当てはまるか検証をして、本人と家族の意向を含めて検討するのがEBMです。私がいつも強調させていただいているのは、IVUSなどでステントが十分拡張されていることなどが確認され、ステント留置が問題なく行われたかです。これが確認できた患者ではDAPTの期間は半年で良いと思います。3ヶ月でも良いとのエビデンスがもう少し増えれば、3か月でも良いと思います。

西川 DAPTとワーファリンが入っているうちはINRを低めにするとか、1.5から2の間とか、先生の場合はどのように保つようにされているのでしょうか？抗凝固と抗血小板薬はまだ結果は出てないのでしょうか？

小林 今、先生が言われたように、PT-INRを1.6から2.5にしています。

仁位 抗血小板薬の話で、先生の病院で診療所の先生方に、アドバイスのことをされてますでしょうか。抗血小板薬の使い方も、段々短くなっていますよね。実際、先生方がインターベンションされてどのようなアドバイスを診療所の先生方にされてますか？

小林 この期間DAPTを使用してくださいと記載したものをお渡ししています。

松尾 インターベンションしている血管の状況は、やはりやっている先生でないと分かりませんよね。あのステントは綺麗に広がったとかいうことも含めて。

小林 これが重要なポイントであり、薬をきるタイミングは、こちらで判断させてもらっています。

上原 昔は急性心筋梗塞にステントを入れるは、禁忌だったですね。今は基本的なスタンスというのは、やはり3ミリ以上の大きな血管であれば、普通入れるわけですが、先生のところでは心筋梗塞に関して、最初からザイエンス(DES)を入れるのでしょうか？

小林 出血のリスクが高いことや観血的手技を控えているなどの問題がない限りはDESを使用しています。

松尾 責任病変と非責任病変と一緒にPCIする話をされましたよね。日本の保険制度ではAMI後の再造影は当たり前で、そのときに非責任病変へのPCIを考えますが、国によっても違いますね。

小林 PRAMI研究はイギリスで施行されました。イギリスでは、同時にPCIをやった方が良いということですね。イギリスだと入院期間が短く、再入院して非責任病変にPCIを施行するハードルが高いのです。その違いも理解してあの論文を読まないといけないですね。PRAMI試験ではSTEMIのPCI時に非責任病変まで同時に治療した方が良いという結果でしたが、後日非責任病変にPCIができる社会(日本)では、PRAMI試験の結果を日常臨床に反映しないほうが良いのです。非責任病変に対するPCIで心筋梗塞が起こる可能性もあり、異なる領域に心筋梗塞が同時に起これば、命に係わることになります。今回はイギリスで結果ですので、その解釈を間違わないようにしなければなりません。

西川 抗血小板薬や抗凝固薬で、第二世代のステントを使い分けるといことがあります。なんとなくゾタロリウスステントの方がDAPTを早く中止できるように感じ、使っていますが、そういう使い分けはまだすべきではないのですか？

小林 第二世代のステント間での明らかな差異を示すエビデンスは乏しいと思います。ネットワークメタ解析では、エベロリムスステントがよさそうですが、第二世代のステントを使えば、どれでも早くDAPTを中止できるのではないかと思います。

朔 ワルファリンは非常に良い薬ですよ。安いし。ワーファリンは、おそらく弁膜症があれば消えることは無いと思うけど、今後、ワーファリンはどのようになっていきますか。また、INRが中途半端、つまり、ワーファリンを1.3とか1.4だったら、逆によくないと言われてます。

小林 PT-INRをしっかりコントロールできる先生・患者ではワーファリンを使った方が良いと思います。これができない先生・患者では新規経口抗凝固薬を使うことになります。医療経済が破綻しかけている現状では、すべての患者さんに新しい薬を使えば良いというものではないですね。あとは、患者さんの経済的な面も考慮する必要があると考えます。

朔 本日はどうもありがとうございました。

