

冠動脈ステント留置術後における抗血小板薬 2 剤併用療法の安全性と有効性に対する抗潰瘍薬の影響

The Impact of Antiulcer Drugs on Safety and Efficacy of Dual-antiplatelet Therapy after Coronary Stent Implantation

平成 25 年度

論文博士申請者

安 武夫 (Yasu, Takeo)

指導教員

庄司 優

目次

序章

1 章. DAPT による上部消化管出血と主要有害心イベントに対する ラベプラゾール併用の影響

1. はじめに
2. 方法
 - 2.1 対象症例
 - 2.2 評価
 - 2.3 統計解析
3. 結果
4. 考察

2 章. DAPT による上部消化管出血に対する H2 受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬の発生抑制効果の比較

1. はじめに
2. 方法
 - 2.1 対象症例
 - 2.2 評価
 - 2.3 統計解析
3. 結果
4. 考察

第3章 上部消化管出血低リスク症例における、DAPTによる上部消化管出血と主要有害心イベントに対するH2受容体拮抗薬の影響

1. はじめに
2. 方法
 - 2.1 対象症例
 - 2.2 評価
 - 2.3 統計解析
3. 結果
4. 考察

終章

1. 総括と結論
2. 結語

参考文献

謝辞

序章

日本は高齢化社会や食の欧米化に伴い、動脈硬化や生活習慣病罹患患者が増加し、虚血性心疾患の発生が増加している。厚生労働省の平成 23 年人口動態統計では、心疾患が死因の第 2 位（15.6%）である。そのうち虚血性心疾患による死亡は約半数の 7 万 8 千人を占める。

虚血性心疾患の治療には、カテーテルによる内科的な経皮的冠動脈インターベンション（Percutaneous coronary intervention; PCI）と外科的な冠動脈バイパス手術がある。冠動脈疾患の治療においては、狭窄または閉塞した冠動脈の血行再建が重要であり、侵襲性の低い PCI が主流を占める。PCI の冠動脈ステント留置術に使用される冠動脈ステントは、金属製ステントよりも、長期的に再狭窄を抑制することが可能な薬剤溶出性ステント（Drug-eluting stent ;DES）が多数の症例に使用されている。しかし、DES は血管内皮の修復反応の遅延をきたすため、血栓性閉塞であるステント血栓症の発生リスクを長期的に抱えてしまう。そのため、ステント血栓症の発生率は 1%未満と低いものの、発生すれば致命的となり得ることから、DES 留置後はアスピリンとクロピドグレルによる抗血小板薬 2 剤併用療法（dual-antiplatelet therapy: DAPT）を最低でも 1 年間継続することが推奨されている¹⁾。長期の DAPT は、消化管出血や脳出血などの重篤な出血性合併症が問題となる。重篤な出血性合併症が発生すると、止血処置として、DAPT を中止せざるを得ない。その結果、ステント血栓症や心血管イベントの発生リスクが増加するため、出血性合併症のリスクマネジメントは非

常に重要となる。出血性合併症の中で，上部消化管出血は抗潰瘍薬による発生抑制が期待できる。DAPT で用いるアスピリンは上部消化管出血のリスク因子であり，クロピドグレルとの併用により，さらにリスクが上昇する²⁾。過去の case-control study で，重度の消化管出血に対するハザード比は非抗血小板薬療法群に対して，クロピドグレル単剤群で 1.1，アスピリン単剤群で 1.8，DAPT 群で 7.4 と報告されている³⁾。そのため，上部消化管出血の発生抑制に対して，プロトンポンプ阻害薬（proton-pump inhibitors: PPI）の併用が 2008 年の米国心臓病学会財団/消化器病学会/心臓協会の抗血小板薬療法の消化管障害リスク低減に関するエキスパートコンセンサスガイド⁴⁾では推奨されて，臨床現場でも頻用されている。

DAPT で使用されるチエノピリジン系のクロピドグレルは血小板の P2Y₁₂ 受容体に不可逆的に結合し，血小板凝集を抑制する。同チエノピリジン系であるチクロピジンよりも血液毒性や肝障害の発生が少なく，安全性が高い。クロピドグレルはチトクローム P450 (CYP) 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 と 3A により活性化されるプロドラッグである。CYP2C19 遺伝子多型はクロピドグレル抵抗性⁵⁾や臨床転帰に影響を及ぼす要因として報告されている^{6,7)}。また，CYP2C19 は PPI の代謝にも関わっている⁸⁾。そのため，PPI はクロピドグレルとの相互作用の可能性が考えられていた。特にオメプラゾールは強い CYP2C19 阻害作用を介して，クロピドグレルの抗血小板作用の減弱を示唆する研究や臨床転帰に影響を及ぼすという研究が報告された⁹⁾。相反して，クロピドグレルと PPI の相互作用は臨床転帰に影響を及ぼさないとする報告も存在し，混沌とした

状況である¹⁰⁾。現在のところ、明確な根拠を示す研究は報告されていない。このような背景で、DAPTの有効性を犠牲にしない出血性合併症発生抑制のための薬物治療の探究を目標とした。

第1章では、代謝過程にCYP2C19の寄与が少ないラベプラゾールの併用が、DAPTによる上部消化管出血と主要有害心イベントに影響するかについて検討を行った。2010年の米国心臓病学会財団/消化器病学会/心臓協会の抗血小板薬療法の消化管障害リスク低減に関するエキスパートコンセンサスガイドでは、消化性潰瘍または上部消化管出血の既往がない症例において、クロピドグレルとPPIの相互作用問題も考慮し、H2受容体拮抗薬（histamine H2-receptor antagonist: H2RA）も選択肢のひとつであると報告した。そこで、第2章では上部消化管出血低リスク症例における、DAPTによる上部消化管出血に対するH2RAとPPIの発生抑制効果の比較を行った。さらに、PPIの長期使用による弊害が報告され、上部消化管出血低リスクDAPT施行全症例にPPIを投与すべきかどうかは疑問である。そこで、第3章では上部消化管出血低リスク症例における、DAPTによる上部消化管出血と主要有害心イベントに対するH2RAの影響について研究を行った。

第1章 DAPTによる上部消化管出血と主要有害心イベントに対するラベプラゾール併用の影響

1. はじめに

ラベプラゾールは、非酵素的還元反応が主代謝経路であり、CYP2C19の寄与が少ない。そのため、オメプラゾールやランソプラゾールとは異なり、クロピドグレルへの影響が少ないのではないかと仮説を立てた。本章ではラベプラゾール併用による消化管出血や主要有害心イベントの発生状況について後ろ向きコホート研究を行った。

2. 方法

2.1 対象症例

2006年6月から2009年3月の期間に湘南鎌倉総合病院循環器科にてDESを留置した423例を対象とした。除外基準はDAPTを1年未満に中止した症例、転院や追跡不能症例、上部消化管出血を惹起させる可能性がある薬剤（非ステロイド性抗炎症薬、シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、ステロイド）、H2RA、オメプラゾール、ランソプラゾールの併用とした。また、H2RAとオメプラゾール、ランソプラゾール以外の粘膜保護薬、ワルファリン、抗血小板薬、OTCの使用は除外基準としなかった。

最終的に302例が本章の該当となり、観察期間は 395.1 ± 27.7 日であった（図1）。DES留置後1年間DAPTにラベプラゾール10mgを併用した103例をDAPT+ラベプラゾール群とした。一方、

DAPT のみで抗潰瘍薬非併用の 199 例は DAPT 群とした。両群とも、DAPT としてクロピドグレル (50-75 mg) とアスピリン腸溶錠 (100-200 mg) を少なくとも 1 年間継続した。すべての症例は DES 留置 1 年前後に冠動脈造影を施行した。

2.2 評価

診療録を用いて診断、臨床検査値、処方歴、薬剤管理指導記録をもとに患者背景および服薬歴の調査を行い、診療録に記載されている診断や臨床転帰をもとに安全性および有効性について評価した。

安全性の評価項目は累積上部消化管出血非発生率とし、観察期間中における DAPT+ラベプラゾール群および DAPT 群の上部消化管出血の発生数を比較した。上部消化管出血は吐血や下血の症状や進行性の貧血に対して、内視鏡的に潰瘍からの出血が確認されたものと定義した。さらに、上部消化管出血の重症度を Thrombolysis In Myocardial Infarction の基準¹¹⁾を用いて、ベースラインからのヘモグロビン低下が 3 g/dl 未満を minimal bleeding, 3-5 g/dl を minor bleeding, 5 g/dl を超える出血を major bleeding と定義し、評価した。また、下部消化管出血についても上部消化管出血と同様の定義にて、発生数を調査した。

有効性の評価項目は累積主要有害心イベント発生率とし、観察期間中における DAPT+ラベプラゾール群および DAPT 群の主要有害心イベント発生数を比較した。主要有害心イベントの定義は心関連死、急性冠症候群、ステント血栓症、標的病変再血行再建とした。さらに、ステント血栓症は Academic Research Consortium

definition¹²⁾に準じ、急性(DES留置後24時間以内)、亜急性(24時間から30日)、遅発性(30日から1年)とクラス別けし、評価した。

本章の研究は「疫学研究に関する倫理指針」に準じ、湘南鎌倉総合病院倫理委員会の許可を得て実施した。

2.3 統計解析

患者背景は2群間について、Mann-Whitney U testまたは χ^2 testを行った。2群の患者背景の比較について、年齢、体格指数(body mass index: BMI)、留置ステント数はMann-Whitney U検定を用い、その他の項目に関しては χ^2 検定を用いた。累積上部消化管出血非発生率および累積主要有害心イベント発生率についてはKaplan-Meier生存曲線を用い、log-rank検定を行った。有意水準を0.05と設定し、コックス比例ハザードモデルを用いて、ハザード比および95%信頼区間(confidence interval: 以下, CI)を算出した。統計解析はSPSS ver.11.0を用いた。

3. 結果

患者背景は、心筋梗塞の既往と虚血性心疾患の家族歴がDAPT+ラベプラゾール群で有意に多かった。また、DAPT+ラベプラゾール群においては、DESの留置数およびカルシウム拮抗薬や β 遮断薬の使用が有意に多かった(表1)。観察期間に上部と下部を含む消化管出血はDAPT群で16例(8%)、DAPT+ラベプラゾール群で4例(3.9%)に認められ、上部消化管出血においてはDAPT群で7

例， DAPT+ラベプラゾール群で 1 例に認められた（表 2）。累積上部消化管出血非発生率は 2 群間において有意差は認められなかった ($p = 0.19$)（図 2）。ラベプラゾール投与による上部消化管出血発生のハザード比は， 0.27 [95% confidence interval (CI) 0.03-2.22, $p = 0.22$] であった。上部消化管出血を発生した症例のうち， DAPT 群の 3 例に major bleeding が認められたが， DAPT+ラベプラゾール群では 1 例も認められなかった（表 3）。下部消化管出血においても 2 群間に差は認められなかった ($p = 0.50$)（図 3）。下部消化管出血の詳細は憩室出血 6 例， 虚血性腸炎 2 例， 大腸癌 1 例， 大腸ポリープ 1 例， 痔核 1 例， 小腸潰瘍 1 例であった。上部と下部を合わせた消化管出血としても 2 群間に差は認められなかった ($p = 0.17$)。

主要有害心イベントは追跡期間中に DAPT 群で 13 例（6.9%）， DAPT+ラベプラゾール群で 9 例（8.7%）に発生した。ステント血栓症は， DAPT+ラベプラゾール群で亜急性ステント血栓症を 1 例， DAPT 群で遅発性ステント血栓症を 1 例発生した。2 群間における累積主要有害心イベント発生率に有意差は認められなかった ($p = 0.56$)（図 4）。また， ラベプラゾール併用による主要有害心イベント発生のハザード比は， 1.28 (95% CI 0.54-3.00, $p = 0.56$)であった。

4. 考察

本章の研究から， ラベプラゾール併用にて上部消化管出血における major bleeding の発生は認められなかった。しかし， 累積上部消化管出血非発生率に差は認められず， ラベプラゾールの上部消化

管出血の発生抑制効果を確認することは出来なかった。一方、主要有害心イベントの発生においてはラベプラゾールによる影響が非常に小さいと考えられた。

DAPT による消化管出血は MATCH trial では 2.5%¹³⁾、BAT study では 1.0%¹⁴⁾と報告されている。本章の結果を MATCH trial や BAT study と同様の定義にて、消化管出血を再評価すると DAPT 群で 4.0%、DAPT+ラベプラゾール群で 1.9%であり、両群を合わせると 3.3%であった。MATCH trial や BAT study よりも、消化管出血が高頻度であったことは、ワルファリン併用を除外基準に含まなかったことが要因となった可能性がある。さらに、BAT study では DAPT 群にアスピリンとシロスタゾールの併用も含まれており、消化管出血の頻度が少なかったと考えられた。本章の研究ではヘリコバクター・ピロリ感染が上部消化管出血のリスク因子となるが、感染の有無を評価することができていなかった。また、対象症例のアスピリンとクロピドグレルの投与量は統一ではなかったが、投与量と上部消化管出血の発生に相関は見られなかった（表 3）。DAPT による上部消化管出血に対する PPI の効果は、冠動脈疾患 20,596 症例の後ろ向きコホート研究ではクロピドグレルに PPI の併用を行い消化管出血による入院が有意に抑制されたとの報告がある¹⁵⁾。また、PCI 施行後の major bleeding により、院内死亡率が有意に上昇し、出血関連死が 12%との報告¹⁶⁾があり、PPI を使用することのメリットや、major bleeding を抑制することの重要性が報告されている。

ステント血栓症は冠動脈ステント留置後に発生する稀なイベン

トであるが、死亡率が 20～30%と致死率の高い病態である。国内において、ステント血栓症の発生率は DES 留置後 1 年以内に 0.68%との報告がある¹⁷⁾。本章の結果では、ステント血栓症が DAPT+ラベプラゾール群で 1.0%，DAPT 群で 0.5%であり、ラベプラゾールは DAPT 期間におけるステント血栓症のリスク上昇に影響しなかった。DAPT+ラベプラゾール群は DAPT 群と比較し、心筋梗塞の既往と虚血性心疾患の家族歴が有意に多く、主要有害心イベントの発生リスクが高かったにも関わらず、DAPT 群と差を認めなかった。本章の結果から、ラベプラゾールはクロピドグレルの血小板凝集抑制効果を減弱させない、または臨床転帰に影響を及ぼさない程度の減弱であるかもしれないと考えられた。同様に、国内未発売であるパントプラゾールやエソメプラゾールにおいては血管拡張薬刺激性リン蛋白質リン酸化反応や血小板凝集測定でわずかな影響のみであったとの報告がある¹⁸⁾。Ray らはクロピドグレルとパントプラゾールの併用にて重大な心血管イベントの増加に寄与しないと報告している¹⁵⁾。PPI とクロピドグレルによる薬物相互作用の問題は、オメプラゾールのように CYP2C19 阻害作用の強い PPI だけのドラックエフェクトであり、クラスエフェクトでは無いのかもしれない。

他に、CYP2C19 遺伝子多型の問題がある。日本人の CYP2C19 poor metabolizer の頻度は 欧米人よりも高頻度であり、CYP2C19 poor metabolizer の遺伝子多型が *2/*2，*3/*3，*2/*3 である¹⁹⁾。最近の研究では CYP2C19 polymorphism がステント血栓症や心血管イベントのリスク要因であると報告されている²⁰⁻²²⁾。しかしながら、

DAPT に PPI を併用した集団において、CYP2C19 遺伝子多型は心血管イベントに関与しないとの報告もある¹⁰⁾。Sibbing らはホモ変異体 (CYP2C19 *2/*2 genotype) の患者が PCI 後 30 日以内にステント血栓症を多く発生していると報告している²³⁾。本章の DAPT+ラベプラゾール群で発生したステント血栓症の 1 例は PCI 後 30 日以内に発生した亜急性ステント血栓症であったことから、CYP2C19 poor metabolizer を疑い、CYP2C19 遺伝子多型を BML ゲノム解析サービスにて測定した。その結果、CYP2C19 *3/*3 の poor metabolizer であることが判明し、亜急性ステント血栓症はラベプラゾールによる影響では無く、CYP2C19 遺伝子多型による影響と判断した。CYP2C19 poor metabolizer の頻度が多い日本人を対象にした研究では、クロピドグレルの有効性を判断するためには、CYP2C19 遺伝子多型の測定が重要であると考えられた。

心房細動の合併症により、DAPT にワルファリンを併用した症例が本章では 16 例含まれていた。ワルファリンを併用することにより、DAPT よりも主要有害心イベントの発生が低下するとの報告がある²⁴⁾。しかし、出血性合併症の発生に関しては、増加するまたはしないとの相反する報告がある^{24,25,26)}。本章では出血時の PT-INR を確認していないが、DAPT+ワルファリン併用症例の 25% に上部・下部消化管出血が見られ、出血性合併症の増加傾向が認められた。高齢化に伴い、心房細動を合併した冠動脈ステント留置術施行症例は増加することが予測され、DAPT+ワルファリン併用における安全性が危惧される。最近、心房細動を合併している DAPT 症例に対し、クロピドグレルとワルファリンの 2 剤のみで、出血性

合併症を有意に抑制し、心血管イベントも有意に低下したとの報告があり、対象症例の70%が欧米のワルファリン治療域に入っていた²⁷⁾。しかし、日本では心房細動に対するワルファリンの治療域は国外と比較し、低値に設定されている場合が多いため、慎重に対応する必要がある。今後、日本人におけるクロピドグレル+ワルファリンの安全性と有効性またはクロピドグレル+新規抗凝固薬（ダビガドラン，リバロキサバン，アピキサバン）を検討する必要がある。

本章にはいくつかの限界がある。1点目は単一施設における後ろ向きコホート研究であること。2点目はDAPT群とDAPT+ラベプラゾール群間において、心筋梗塞の既往や虚血性心疾患の家族歴に差が認められており、主要有害心イベントの発生に影響を及ぼしていた可能性があった。3点目は消化管出血や主要有害心イベントの発生率が低かったため、得られた結果の統計学的検出力が低く、正確な結果を反映していないかもしれない。

結論として、DES留置後のDAPT施行患者において、ラベプラゾールの消化管出血発生抑制効果は限られていた。また、ラベプラゾールの併用はステント血栓症を含む主要有害心イベントの発生を増加させなかった。これらの結果はCYP2C19遺伝子多型やPPIのドラックエフェクトを考慮しなければならない。

表 1. 患者背景

	DAPT 群	DAPT+ ラベプラゾール群	<i>p</i>
n	199	103	
年齢	67.4 ± 10.1	69.0 ± 9.6	0.113
男性 (n, %)	144 (72.4)	69 (67.0)	0.332
体格指数 (kg/m ²)	23.2 ± 3.2	23.6 ± 3.9	0.514
高血圧 (n, %)	129 (64.8)	66 (64.1)	0.898
耐糖能異常 (n, %)	79 (39.7)	36 (35.0)	0.421
脂質異常 (n, %)	115 (57.8)	70 (68.0)	0.085
喫煙 (n, %)	54 (27.1)	25 (24.3)	0.591
慢性腎臓病 (n, %)			
推算糸球体濾過量 <60 ml/min/1.73m ²	75 (37.7)	40 (38.8)	0.846
血液・腹膜透析 (n, %)	9 (4.5)	1 (1.0)	0.102
心筋梗塞 (n, %)	35 (17.6)	33 (32.0)	0.004
虚血性心疾患の家族歴 (n, %)	30 (15.1)	29 (28.2)	0.007
脳梗塞 (n, %)	23 (11.6)	11 (10.7)	0.189
消化性潰瘍 (n, %)	9 (5.0)	7 (6.8)	0.403
冠動脈疾患の診断			
安定狭心症 (n, %)	114 (57.3)	57 (55.3)	0.746
急性冠症候群 (n, %)	54 (27.1)	28 (27.2)	0.993
ステント留置数	2.5 ± 1.6	3.1 ± 1.9	0.004

服用薬剤			
ACE 阻害薬 (n, %)	38 (19.1)	21 (20.4)	0.788
ARB (n, %)	67 (33.7)	34 (33.0)	0.908
Ca 拮抗薬 (n, %)	70 (35.2)	49 (47.7)	0.037
β 遮断薬 (n, %)	60 (30.2)	44 (42.7)	0.029
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (n, %)	137 (68.8)	80 (77.7)	0.106
胃粘膜保護薬 (n, %)	26 (13.1)	8 (7.8)	0.167
ワルファリン (n, %)	7 (3.5)	9 (8.7)	0.055

表 2. 消化管出血

	DAPT 群	DAPT+ ラベプラゾール群
n	199	103
消化管出血 (n, %)	16 (8.0)	4 (3.9)
上部消化管出血 (n, %)	7 (3.5)	1 (1.0)
Minimal bleeding	3	0
Minor bleeding	1	1
Major bleeding	3	0
下部消化管出血 (n, %)	9 (4.5)	3 (2.9)
Minimal bleeding	5	2
Minor bleeding	3	0
Major bleeding	1	1

表 3. 上部消化管出血症例の詳細

年齢	性別	群	消化性 潰瘍の 既往	出血の 重症度	DAPT	DES 留置後 からの 期間
87	男	DAPT	有	Major 胃・十二指腸 潰瘍	アスピリン 100mg クロピドグレル 75mg	58 日
56	男	DAPT	有	Major 胃潰瘍	アスピリン 100mg クロピドグレル 50mg	263 日
50	男	DAPT	無	Major 胃潰瘍	アスピリン 200mg クロピドグレル 50mg	20 日
70	男	DAPT	無	Minor 胃潰瘍	アスピリン 200mg クロピドグレル 50mg	309 日
72	男	DAPT	無	Minor 胃潰瘍	アスピリン 100mg クロピドグレル 75mg ワルファリン 2mg	39 日
64	男	DAPT	有	Minor 胃潰瘍	アスピリン 200mg クロピドグレル 50mg	65 日
75	女	DAPT	無	Minor 十二指腸潰瘍	アスピリン 100mg クロピドグレル 75mg	135 日
69	男	DAPT+ ラベプラゾール	無	Minimal 胃潰瘍	アスピリン 200mg クロピドグレル 75mg	51 日

表 4. 主要有害心イベント

	DAPT 群	DAPT+ ラベプラズール群
n	188	103
主要有害心イベント (n, %)	13 (6.9)	9 (8.7)
心関連死 (n, %)	2 (1.1)	0 (0)
急性冠症候群 (n, %)	0 (0)	1 (1.0)
ステント血栓症 (n, %)	1 (0.5)	1 (1.0)
急性	0	0
亜急性	0	1
遅発性	1	0
標的病変再血行再建 (n, %)	10 (5.3)	7 (6.8)

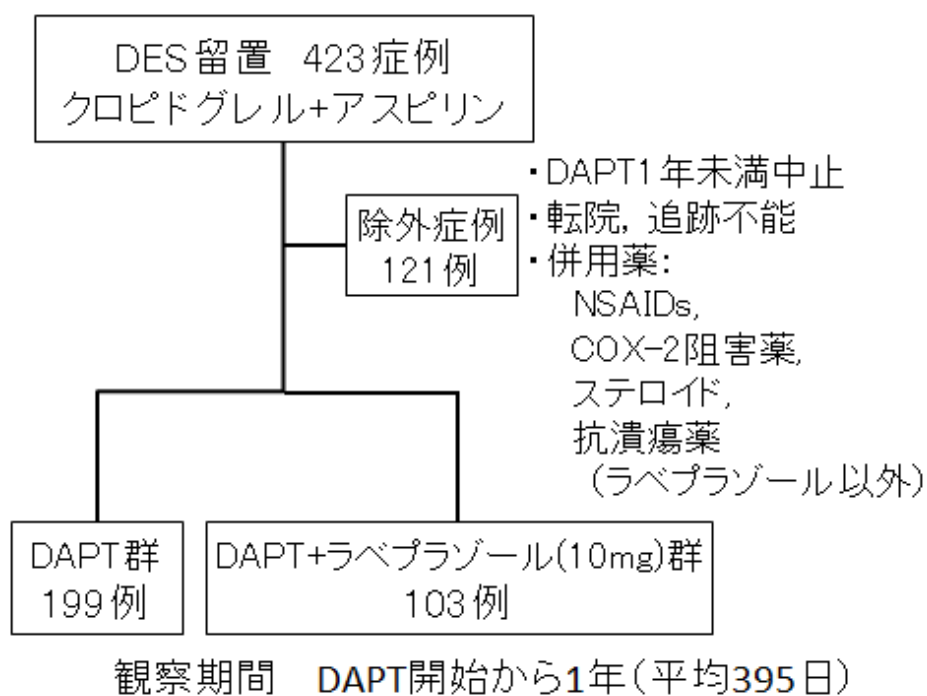


図 1. 研究デザイン

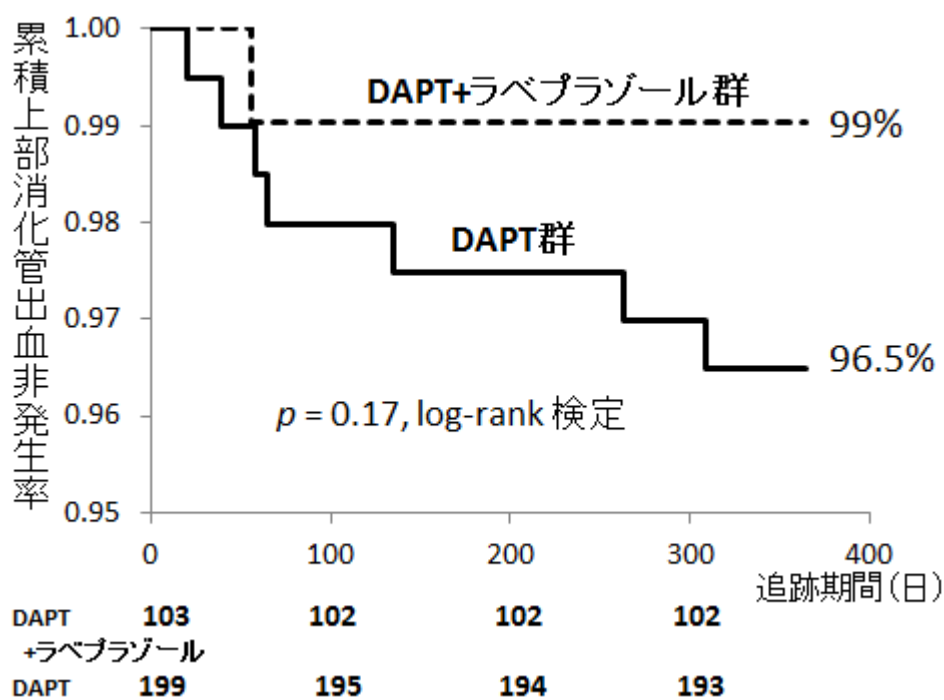


図 2. 累積上部消化管出血非発生率

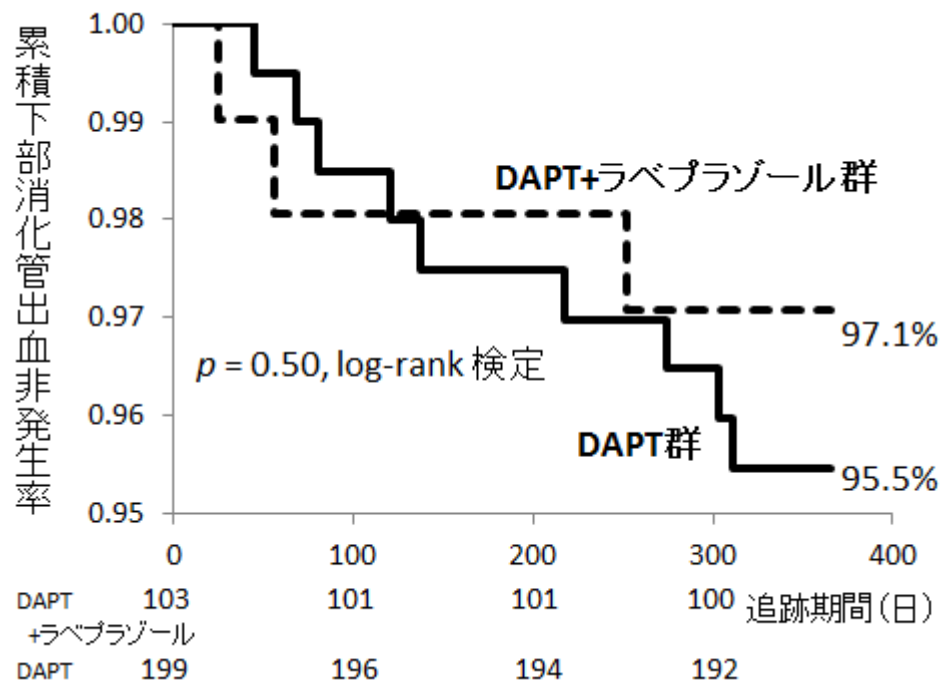


図 3. 累積下部消化管出血非発生率

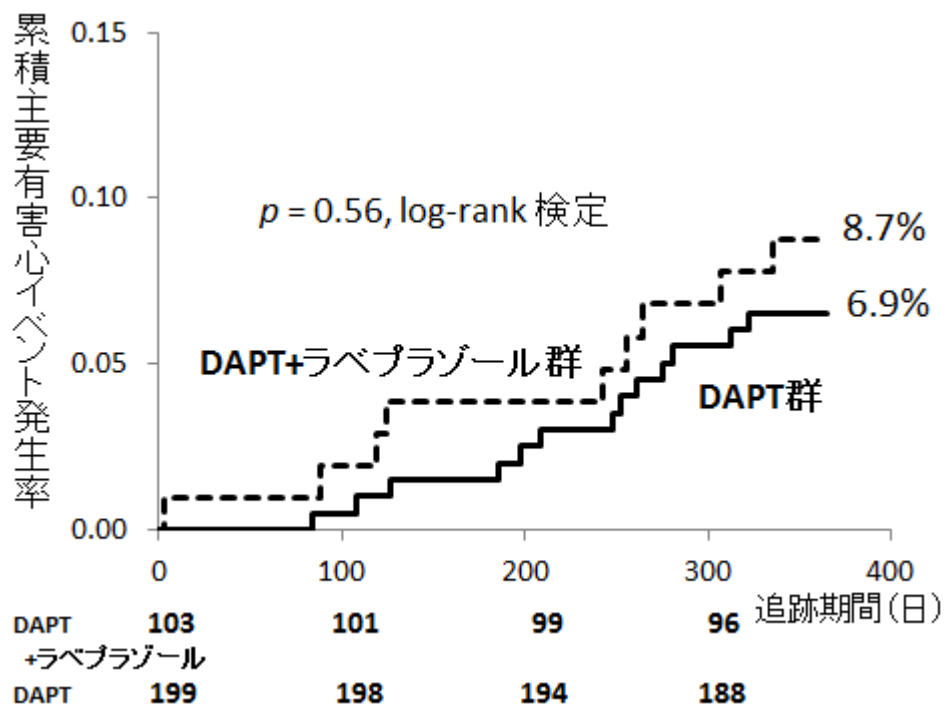


図 4. 累積主要有害心イベント発生率

第2章 DAPTによる上部消化管出血に対するH2受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬の発生抑制効果の比較

1. はじめに

1年間に及ぶ長期間のDAPTによる上部消化管出血に対してPPIやH2RAが使用されている。一方で、シトクロムP450(以下,CYP)2C19を介した薬物相互作用により、2010年10月アメリカ食品医薬品局からクロピドグレルとオメプラゾールの併用を避けるべきであるとの勧告が出され、国内においても併用注意となった。PPIとクロピドグレルの薬物相互作用が臨床転帰に影響しうるかについては様々な報告^{6,28,29)}があり、オメプラゾール以外のPPIについても影響があるとした報告もある⁶⁾。PPIとクロピドグレルの薬物相互作用の問題はいまだ明確になっていない。一方、H2RAは低用量アスピリン潰瘍予防の有用性が報告³⁰⁾されている。しかし、DAPTに対してH2RAの上部消化管出血発生抑制効果についての報告は少なく、PPIよりも抑制効果が劣ると報告³¹⁾されている。そのため、臨床現場ではPPIとH2RAの選択に苦渋している状況がある。2010年の米国心臓病学会財団/消化器病学会/心臓協会エキスパートコンセンサスガイド³²⁾では、消化性潰瘍または上部消化管出血の既往がない症例においては、H2RAも選択肢のひとつであるとしている。国内でアスピリンとクロピドグレルのDAPTによる上部消化管出血の発生抑制についてH2RAとPPIの比較を行った報告はない。本章では、DES留置後にアスピリンとクロピドグレルによるDAPTを施行し、消化性潰瘍または上部消化管出血の既往

がない上部消化管出血低リスク症例に対して、H2RA または PPI の併用症例を対象とし、抗潰瘍薬の DAPT による上部消化管出血の発生抑制効果と安全性について後ろ向きコホート研究を行った。

2. 方法

2.1 対象症例

2006年6月～2010年3月の期間に湘南鎌倉総合病院（以下、当院）にて、安定狭心症、急性冠症候群、75%のステント再狭窄に対してDESを留置した症例を対象集団とした。対象症例の選択基準は対象集団のうち、アスピリンとクロピドグレルによるDAPT施行症例、H2RA または PPI を DAPT に併用した症例とした。除外基準は消化性潰瘍または上部消化管出血既往症例、上部消化管出血以外の要因にてDAPTを1年未満に中止した症例、H2RA または PPI による有害事象以外の要因にてH2RA または PPI を1年未満に中止した症例、転院や追跡不能症例、上部消化管出血を惹起または助長させる可能性がある薬剤（ワルファリン、DAPT以外の抗血小板薬、非ステロイド性抗炎症薬、シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、ステロイド）の併用を除外基準とした。なお、胃粘膜保護薬の使用は除外基準に含めなかった。対象症例のうちH2RA併用症例をDAPT+H2RA群、PPI併用症例をDAPT+PPI群に分類した(図5)。

観察期間はDAPT開始から1年以上とし、後ろ向きコホート研究を行った。既往としての慢性腎臓病は推算糸球体濾過量 $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ と定義した。

2.2 抗潰瘍薬の有効性および安全性の評価

診療録を用いて診断，臨床検査値，処方歴，薬剤管理指導記録をもとに患者背景および服薬歴の調査を行い，記載されている診断や臨床転帰をもとに抗潰瘍薬の有効性および安全性について評価した。

有効性の評価項目は上部消化管出血発生抑制効果とし，観察期間中における DAPT+H2RA 群および DAPT+PPI 群の累積上部消化管出血非発生率を比較した。上部消化管出血は吐血や下血の症状や進行性の貧血に対して，内視鏡的に潰瘍からの出血が確認されたものと定義した。さらに，上部消化管出血の重症度は **Thrombolysis In Myocardial Infarction** の基準¹¹⁾を用いて，DAPT 開始時からのヘモグロビン低下が 3 g/dl 未満を **minimal bleeding**，3-5 g/dl を **minor bleeding**，5 g/dl を超える出血を **Major bleeding** と定義した。

安全性の評価項目は H2RA および PPI による有害事象とし，観察期間中の DAPT+H2RA 群および DAPT+PPI 群の有害事象の発生数を比較した。

2.3 統計解析

2 群の患者背景の比較について，年齢は **Mann-Whitney U** 検定を用い，その他の項目に関しては χ^2 検定を用いた。累積上部消化管出血非発生率については **Kaplan-Meier** 生存曲線を用い，**log-rank** 検定を行った。有意水準を 0.05 と設定し，**コックス比例ハザードモデル**を用いて，ハザード比および 95%信頼区間 (**confidence**

interval: 以下, CI) を算出した。また, 有害事象については Fisher の直接確率検定を行った。統計解析は SPSS ver.11.0 を用いた。

本章の研究は「疫学研究に関する倫理指針」に準じ, 湘南鎌倉総合病院倫理委員会の許可を得て実施した。

3. 結果

3.1 対象症例

対象症例は 293 例であり, DAPT+H2RA 群が 114 例, DAPT+PPI 群が 179 例であった。対象症例の観察期間は 389.5 ± 23.2 日であった。対象症例の背景, 治療薬, DAPT の詳細を表 5 に示した。H2RA はラニチジン ($n = 74$), ファモチジン ($n = 35$), ラフチジン ($n = 3$), ニザチジン ($n = 1$), シメチジン ($n = 1$) であった。PPI はラベプラゾール ($n = 127$), ランソプラゾール ($n = 49$), オメプラゾール ($n = 2$) であった (表 6)。2 群間において, 症例の背景因子および薬物治療に差は認められなかった。

3.2 抗潰瘍薬の有効性の比較

観察期間中に上部消化管出血の発生は DAPT+H2RA 群で 2 例 (minor bleeding, minimal bleeding が各 1 例), DAPT+PPI 群では 1 例 (minimal bleeding) 発生した。累積上部消化管出血非発生率に差は認められなかった ($p = 0.32$) (図 6)。上部消化管出血を発生した 3 例の詳細を表 7 に示した。H2RA の PPI に対する上部消化管出血発生のハザード比は, 3.13 (95% CI 0.28-34.6, $p = 0.35$) であった。

3.3 抗潰瘍薬の安全性の比較

H2RA または PPI 併用による有害事象は 5 例に認められ、DAPT+H2RA 群 2 例 (1.8%)、DAPT+PPI 群 3 例 (1.7%) であったが、発生頻度に差は認められなかった ($p = 1.00$)。有害事象の内訳として DAPT+H2RA 群では肝機能障害が 1 例、発疹が 1 例に認められ、PPI へ変更となった。また、DAPT+PPI 群では発疹が 1 例、下痢が 2 例に認められた。発疹の 1 例と下痢の 1 例は H2RA に変更となり、もう 1 例の下痢症例は服用中止となった。

4. 考察

臨床現場では DAPT による上部消化管出血の発生抑制目的に、H2RA または PPI の併用が汎用されている。第 1 章の結果³³⁾では抗潰瘍薬未使用の DAPT 施行症例に major bleeding が認められ、上部消化管出血発生率が 3.5%であり、Yasuda らは 3.3%と報告³⁴⁾している。本章では H2RA または PPI を併用することにより、major bleeding は認められず、DAPT による上部消化管出血の発生抑制に抗潰瘍薬の併用が必須であることを再確認することができた。

H2RA と PPI の選択に関しては、消化性潰瘍や消化管出血の既往のある症例に対して、PPI の併用が推奨されているものの⁴⁾、それ以外の症例では明確になっていない。本章では、消化性潰瘍または上部消化管出血の既往のない上部消化管出血低リスク症例に対する H2RA と PPI の有効性を比較するために有効性の指標とした累積上部消化管出血非発生率は DAPT+H2RA 群で 98.2%、DAPT+PPI 群で 99.4%であり、2 群間に差を認めなかった。しかし、本研究では上部消化管出血の影響因子であるヘリコバクター・

ピロリ感染の有無が不明であった。さらに、後ろ向きコホート研究であるため、H2RAとPPIの用量が医師の裁量で異なった。そのため、DAPTによる上部消化管出血の発生抑制のために必要な各薬剤の投与量を検討することが出来なかった。

本章の対象症例のうち、45%が慢性腎臓病を合併していた。さらに、慢性腎臓病は虚血性心疾患の危険因子³⁵⁾であるため、高齢化に伴い慢性腎臓病を合併した症例が今後増加することが予想される。H2RAはPPIと異なり、腎機能を考慮した用量調節が必要となるため、DAPTによる上部消化管出血の発生とH2RAの用量を検討するためには、腎機能正常症例のみを用いて評価しなければならないかもしれない。DAPTによる上部消化管出血発生抑制のためのH2RAの必要量は、FAMOUS study³⁰⁾にて報告されたファモチジンの投与量が40mgであったことから、国内で使用できる胃潰瘍、十二指腸潰瘍治療に準じた投与量であると考えられ、腎機能正常症例に対して、ラニチジン 300mg、ファモチジン 40mg、ラフチジン 20mg、ニザチジン 300mg、シメチジン 800mgが必要量であると考えていた。実際のH2RAの投与量は、腎機能低下症例のみならず腎機能正常症例に対しても、H2RAが減量にて投与されている症例も認められた。しかしながら、H2RA減量症例に上部消化管出血は発生していなかった。そのため、H2RAの必要投与量に関しては今後検討しなければならない。また、DAPT+H2RA群の上部消化管出血 2症例は、上部消化管出血発生抑制に必要と考えられる用量のH2RAが投与されていた。この2症例は消化管出血因子として、高齢(80歳、72歳)が共通していたことから、高齢者に対しては抗

潰瘍薬の選択を再検討する必要があるかもしれない。

安全性の指標とした有害事象の発生率についても両群に差は認められなかった。また、PPIの長期投与による骨折³⁶⁾や肺炎³⁷⁾の増加が懸念されたが、本章では観察期間中に骨折や肺炎を発生した症例は両群で見られなかった。

本章の結果から上部消化管出血低リスク症例においては、H2RAがPPIの代替になり得るかもしれない。クロピドグレルとPPIの薬物相互作用の問題が、いまだ明確になっていない状況においてはH2RAがPPIの代替になり得れば、臨床的意義は大きいと考える。また、H2RAがPPIよりも安価であることを考えると医療経済的な利点にもつながる。ジェネリック医薬品を用いた場合に、H2RAを用いるとPPIよりも薬剤費を3~6倍抑制することが可能となる。日本人を対象としたアスピリンとクロピドグレルのDAPTによる上部消化管出血の発生抑制に対してはH2RAとPPIの有効性と安全性を比較した報告がないため、臨床現場でのH2RAとPPIの選択に本章の結果が有用な一助になると考える。

表 5. 対象症例背景

	DAPT+H2RA 群	DAPT+PPI 群	<i>p</i>
n	114	179	
年齢	67.7 ± 10.7	68.2 ± 9.7	0.60
男性	78	116	0.52
既往歴			
高血圧	68	118	0.27
糖尿病	48	71	0.67
脂質異常症	57	102	0.24
喫煙	21	37	0.63
慢性腎臓病	58	76	0.15
心筋梗塞	34	48	0.57
冠動脈疾患の診断			
安定狭心症	52	85	0.75
急性冠症候群	42	62	0.70
ステント再狭窄	20	33	0.84
服用薬剤			
ACE 阻害薬	21	29	0.62
ARB	48	69	0.54
Ca 拮抗薬	40	82	0.06
β 遮断薬	29	62	0.09
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	67	114	0.39
胃粘膜保護薬	4	6	0.94

表 6. 対象症例に併用された H2RA と PPI

A) H2RA

医薬品名	用量/日	n= 114
ラニチジン	75mg	15
	150mg	35
	300mg	24
ファモチジン	20mg	16
	40mg	19
ラフチジン	10mg	2
	20mg	1
ニザチジン	150mg	1
シメチジン	400mg	1

B) PPI

医薬品名	用量/日	n= 179
ラベプラゾール	10mg	127
ランソプラゾール	15mg	27
	30mg	22
オメプラゾール	10mg	2
	20mg	1

表 7. 上部消化管出血 3 症例

年齢	群	出血の重症度	DAPT	DES 留 置後から の期間
性別	薬剤 用量	出血の詳細		
80 女	DAPT+H2RA ファモチジン 40 mg	Minor 胃潰瘍	アスピリン 200mg クロピドグレル 50mg	248 日
72 男	DAPT+H2RA ラニチジン 300 mg	Minimal 胃・十二指腸 潰瘍	アスピリン 100mg クロピドグレル 75mg	135 日
69 女	DAPT+PPI ラベプラゾール 10 mg	Minimal 胃潰瘍	アスピリン 200mg クロピドグレル 75mg	51 日

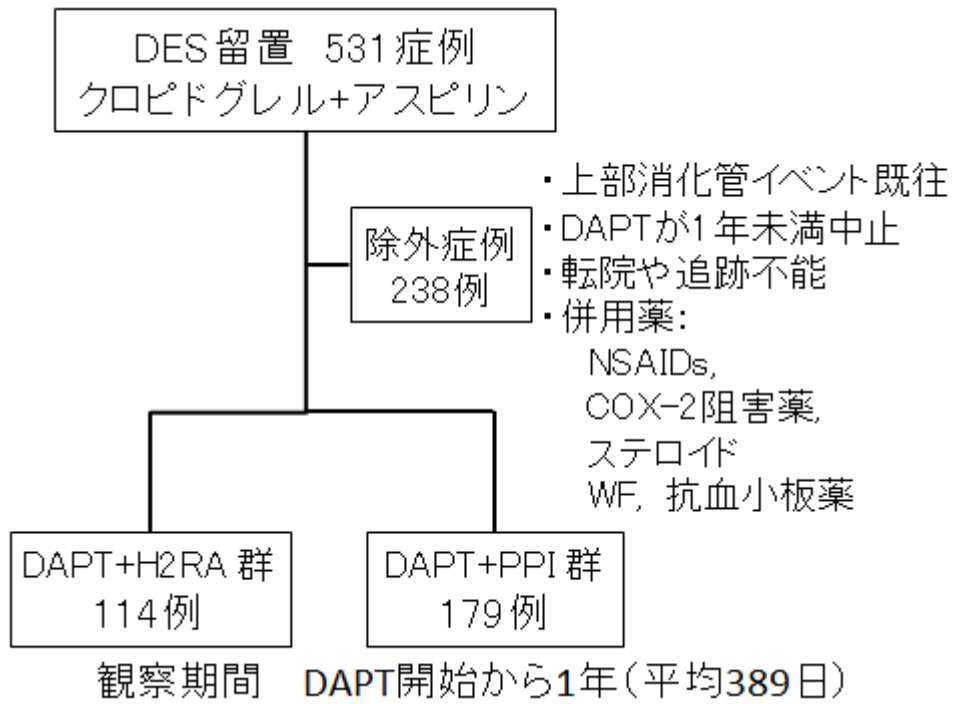


図 5. 研究デザイン

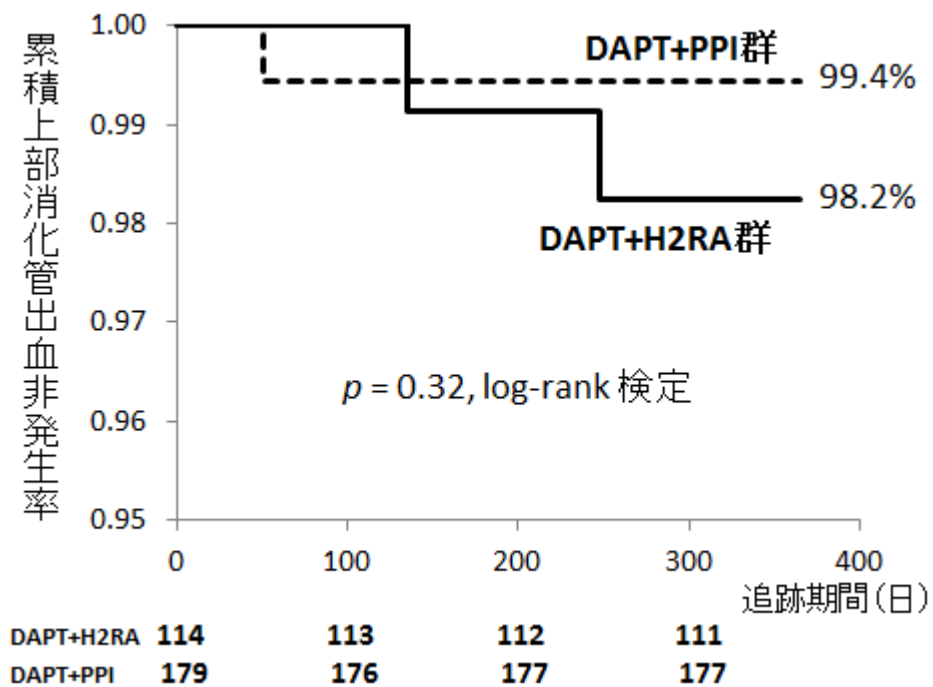


図 6. 累積上部消化管出血非発生率

第 3 章 上部消化管出血低リスク症例における，DAPT による上部消化管出血と主要有害心イベントに対する H2 受容体拮抗薬の影響

1. はじめに

抗血小板療法における上部消化管出血のリスク因子は，高齢，ヘリコバクター・ピロリ感染，ワルファリン，ステロイドや NSAIDs の併用，消化性潰瘍や消化管出血などの上部消化管イベントの既往がある。その中で上部消化管出血の最も強力なリスク因子は上部消化管イベントの既往である³⁸⁾。そのため，上部消化管出血イベントの既往がある症例に対しては，DAPT 施行中の PPI 併用を推奨している³²⁾。最近，PPI が心血管イベントのリスク因子かもしれないとの報告³⁹⁾やアスピリン服用症例における PPI 併用が心血管イベントを増加させるとの報告がある⁴⁰⁾。さらに，PPI の長期使用は H2RA よりも，骨折，肺炎や *Clostridium difficile* による胃腸感染などの有害事象のリスクを増加させるとの報告もある⁴¹⁾。したがって，DAPT 施行全症例に PPI を投与すべきかどうかは疑問である。

H2RA は PPI よりも胃酸分泌抑制作用が緩やかである³¹⁾が，アスピリンに起因する胃・十二指腸潰瘍の発生を抑制する³⁰⁾。さらに，シメチジン以外の H2RA では CYP2C19 を介した DAPT との相互作用は報告されていない。第 2 章の結果からも，H2RA は上部消化管出血低リスク症例において，DAPT による上部消化管出血の発生を抑制することが出来るかもしれない。しかしながら，我々の知る限りでは DAPT に対する H2RA の影響として，上部消化管出

血発生抑制効果や心血管イベントを評価した報告がなかったため、本章にて研究を行った。

2. 方法

2.1 対象症例

上部消化管出血低リスク症例の中で、DAPT 施行期間に上部消化管出血や主要有害心イベントに対する H2RA の影響を調査するために、後ろ向きコホート研究を行った。2007年4月から2011年3月に湘南鎌倉総合病院と葉山ハートセンターにおいて、DES 留置術を施行された 1166 症例を調査対象とした。DES 留置後の DAPT は1年間のクロピドグレル 75mg とアスピリン 100mg の維持用量であり、急性冠症候群や緊急 PCI の場合はアスピリン 200mg の咀嚼とクロピドグレル 300mg を投与し、その後は維持用量であった。除外基準は上部消化管イベントの既往と PPI, シメチジン, NSAIDs, COX2 阻害薬, ステロイド, ワルファリンの併用とした。シメチジンは H2RA の中で CYP2C19 阻害作用があるため、シメチジン使用症例は除外とした。適格症例のうち、DAPT 期間中に H2RA が処方された症例を DAPT+H2RA 群、抗潰瘍薬が処方されていない症例を DAPT 群とした。上部消化器症状にて PCI 以前から H2RA を服用していた症例も DAPT+H2RA 群に含めた。また、シロスタゾールやプロスタグランジンアナログの抗血小板薬および、一般用医薬品も両群において除外項目とせず、最終的に、DAPT+H2RA 群は 296 例、DAPT 群は 447 例であった(図 7)。

2.2 評価

DAPT 期間中の臨床評価

DES 留置後から 1 年間の DAPT 期間中の患者の臨床経過を調査した。本章にて、H2RA が上部消化管出血の発生を抑制させることが可能であるか、また、H2RA が主要有害心イベント発生に影響を及ぼさないかということの 2 項目を評価した。上部消化管出血は進行性の貧血、吐血、下血が認められた場合に内視鏡検査を実施し、内視鏡的に出血性の潰瘍を確認できたものと定義した。上部消化管出血の重症度は Thrombolysis In Myocardial Infarction の基準¹¹⁾に準じて評価した。また、下部消化管出血の発生も上部消化管出血と同様の定義にて調査した。

主要有害心イベントは心関連死、急性冠症候群、ステント血栓症、標的病変部血行再建と定義した。ステント血栓症は Academic Research Consortium definition¹²⁾に準じて定義した。

本章の研究は疫学研究の倫理指針に従い、湘南鎌倉総合病院倫理委員会にて承認を得て実施した。

2.3 統計解析

2 群の患者背景の比較について、Mann-Whitney U 検定または χ^2 検定を用いた。累積上部消化管出血非発生率や累積主要有害心イベント発生率については Kaplan-Meier 生存曲線を用い、log-rank 検定を行った。有意水準を 0.05 と設定し、コックス比例ハザードモデルを用いて、ハザード比および 95%信頼区間 (confidence interval: 以下, CI) を算出した。統計解析は SPSS ver.11.0 を用

いた。

3. 結果

2群間の患者背景は，心筋梗塞の既往や胃粘膜保護薬の使用頻度以外は差が認められなかった（表 8）。DAPT+H2RA 群ではシロスタゾール(n = 23)，プロスタグランジンアナログ(n = 6)，サルポグレラート(n = 4)，イコサペンタエン酸(n = 2)が DAPT 以外の抗血小板薬として使用され，DAPT 群ではシロスタゾール(n = 29)，プロスタグランジンアナログ(n = 8)，サルポグレラート(n = 4)，イコサペンタエン酸(n = 2)が使用されていた。DAPT+H2RA 群で使用されていた H2RA はラニチジン(n = 218, 73.7%)，ファモチジン(n = 74)，ラフチジン(n = 3)，ニザチジン(n = 1)であり，用量については表 9 に示した。平均追跡期間は 346 ± 90 日であり，追跡期間に 57 症例が追跡不能となり，46 症例が DAPT を 1 年以内に中止した。PPI は消化管出血または他の消化器症状のために 32 症例に使用され，中途打ち切り症例として扱った。追跡期間中に発生した上部消化管出血を表 10 に示した。上部消化管出血は DAPT+H2RA 群で 2 例(0.7%)，DAPT 群で 12 例(2.7%)に出現した。DAPT+H2RA 群は累積上部消化管出血非発生率が DAPT 群よりも有意に高かった($p = 0.049$) (図 8)。累積上部消化管出血非発生率は DAPT+H2RA 群で 99.3% (95% confidence interval [CI], 98.3%-100%)，DAPT 群で 97.2% (95% CI, 95.6%-98.8%) であった。コックス比例ハザードモデルの解析では，H2RA が DAPT 期間中の上部消化管出血の発生抑制として，有益な傾向が見られた(HR 0.25; 95% CI, 0.06-1.11, $p =$

0.069)。下部消化管出血は DAPT+H2RA 群で 6 例(2.0%)、DAPT 群で 11 例 (2.5%)に出現した($p = 0.67$) (図 9)。

主要有害心イベントは DAPT+H2RA 群で 29 例(9.7%)、DAPT 群で 50 例(11.2%)に認められた (表 11)。図 10 に累積主要有害心イベント発生率の Kaplan-Meier 生存曲線を示した。累積主要有害心イベント発生率は DAPT+H2RA 群で 10.5% (95%CI, 6.9%-14.1%)、DAPT 群で 12.2% (95%CI, 9.0%-15.4%)であり、主要有害心イベント発生に差は認められなかった($p = 0.474$)。コックス比例ハザードモデル解析にて、H2RA は主要有害心イベントの発生に影響しなかった (HR 0.85; 95% CI, 0.54-1.34; $p = 0.474$)。ステント血栓症は DAPT+H2RA 群で 2 例 (亜急性 1 例, 遅発性 1 例)、DAPT 群で 3 例 (亜急性 1 例, 遅発性 2 例)に認められ、差は認められなかった。

4. 考察

クロピドグレルと PPI の相互作用に関する臨床的な解釈については混沌としている。いくつかの後ろ向きコホート研究ではクロピドグレルと PPI の併用が心血管イベントの増加と関連があると報告している。最近では Douglas らが、コホート解析において主要有害心イベントの増加が認められたものの、self-controlled case series 解析では増加が認められなかったと報告している⁴²⁾。交絡を調整した propensity score matching 法を用いたいくつかの後ろ向きコホート研究ではクロピドグレルと PPI の併用による心血管イベントの増加は見られていない^{43,44)}。我々の知る限りでは、PPI 併用と主要有害心イベントとの因果関係がないと報告した二重盲

検無作為化試験は一つしかなく、さらに主要評価項目ではなかった²⁹⁾。そのため、DAPT 期間中の PPI 使用における安全性には懸念が残る。

CYP2C19 を介したクロピドグレルとの相互作用の可能性がある PPI とは対照的に、シメチジンを除く H2RA は CYP2C19 への影響が少ない。PPI の長期使用は骨折、肺炎、*Clostridium difficile* colitis を含めた有害事象のリスクが増加することが示されている⁴¹⁾。従って、DAPT 期間に H2RA が PPI の代替になるのかどうかを評価することは重要である。Ng らは DAPT 期間中の状況下で、上部消化管出血についてエソメプラゾールとファモチジンの有効性を比較した⁴⁵⁾。20 週間以下の平均追跡期間において、上部消化管出血はエソメプラゾール使用で 0.6%、ファモチジン使用で 6.1%であったと報告($p = 0.0052$, log-rank 検定; HR 0.095)しているが、主要有害心イベントの発生については比較していない。Charlot らはアスピリンのみで治療されている症例の心血管イベント増加に PPI が関与していると最近報告しており、PPI 使用による心血管イベントのハザード比が 1.46 ($p < 0.001$)であった⁴⁰⁾。一方、H2RA 併用症例では心血管イベントのリスク増加が認められなかった($p = 0.78$; HR 1.04)。本章では PPI と H2RA における上部消化管出血と主要有害心イベントの発生を比較することを検討していた。しかし、第 2 章のパイロット研究の結果⁴⁶⁾から、PPI と H2RA における上部消化管出血や主要有害心イベントの発生率を考慮すると、上部消化管出血に関して 80%以上の検出力を確保するためには両群で 4000 例以上が必要であり、主要有害心イベントに関してはさら

に症例数が必要となる。本章の研究におけるコホートでは PPI と H2RA における上部消化管出血や主要有害心イベントの検証に対する十分な症例数が足りなかった。従って、本章では H2RA 使用の有無に関する上部消化管出血と主要有害心イベントの発生状況を調査した。

本章の結果では、H2RA が主要有害心イベント (HR 0.85) に影響を及ぼさなかった。最近、Yamane らはファモチジンの併用において、クロピドグレルの抗血小板効果に影響を及ぼさないことを報告⁴⁷⁾しており、本章の結果を裏付ける報告であった。さらに、本章は H2RA の使用が抗潰瘍薬非使用症例と比較し、有意に上部消化管出血のリスクを低下することを明らかにした。1年間における上部消化管出血発生率は他の研究では H2RA 使用群にて 6.1%と報告されているが、本章の研究の H2RA 使用群では 0.7%と低かった。本章では、H2RA が上部消化管出血低リスク症例において、PPI に対する安全で効果的な代替薬になるかもしれないことを示すことができた。また、2010年の米国心臓病学会財団/消化器病学会/心臓協会エキスパートコンセンサスガイドで述べられている H2RA が PPI の代替薬に成り得るかもしれないというコメントを支持するものとなった。一方で、Ng らはクロピドグレル、アスピリンとエノキサパリンや血栓溶解剤の併用療法施行症例において PPI が H2RA よりも上部消化管出血発生抑制効果に優れると報告している⁴⁵⁾。本章では上部消化管イベントの既往がある症例を除外したものの、Ng らは 8週間以内に発生した活動性のある消化性潰瘍または消化管出血症例のみを除外していた。上部消化管イベントが抗

血小板に関する研究において上部消化管出血を引き起こす最も強力なリスク因子であるため³⁸⁾、適応、除外基準は重要であり、このことが結果の相違を認めさせたものと考えられる。

上部消化管出血は胃酸分泌抑制薬にて発生を抑制することが可能となるにも関わらず、DAPT 期間中の下部消化管出血の発生を抑制する方法が無いのが現状である。本章の DAPT+H2RA 群にて 2% の下部消化管出血が認められ、第 1 章では DAPT+ラベプラゾール群にて 2.9%に発生していた。今後、下部消化管出血の発生抑制方法が重要なテーマになるかもしれない。

主要有害心イベントの発生に関して、第 1 章では DAPT 群 6.9%、DAPT+ラベプラゾール群 8.7%と比較し、本章の主要有害心イベント発生率が多い傾向が見られた。しかし、DAPT の目的であるステント血栓症の抑制に関しては、交絡因子となる CYP2C19 遺伝子多型の測定を行っていないが、第 1 章 (0.5% *vs* 1.0%) と本章 (0.7% *vs* 0.7%) のステント血栓症発生率に差は見られなかった。一方、標的病変血行再建術においては第 1 章 (5.3% *vs* 6.8%) と比較し、本章 (7.8% *vs* 8.7%) に増加傾向が見られた。第 1 章のデータは単施設であり、本章のデータが 2 施設を使用したことから、施設間の治療方針の差に伴う、標的病変血行再建術の増加が要因であると考えられた。

本章にはいくつかの限界がある。一つ目は後ろ向きコホート研究であるため、一般的な結果を導き出せていないかもしれない。二つ目に H2RA の各薬剤の選択や用量は医師の裁量であったこと。三つ目に、上部消化管出血のリスク因子であるヘリコバクター・ピロリ

感染の有無について評価が出来なかったことが挙げられる。

結論として、上部消化管出血低リスク症例では H2RA の使用にて、DAPT による上部消化管出血の発生を抑制させることが確認できた。さらに、H2RA は主要有害心イベント発生に影響を及ぼさなかった。H2RA は上部消化管出血低リスク症例に対して、PPI の安全で有効な代替薬になるかもしれないと考えられた。本章で使用されていた H2RA の 74% がラニチジンであったが、上部消化管出血発生抑制に対する H2RA の効果は、H2RA のクラスエフェクトまたはドラックエフェクトであるのか、さらに適切な用量に関する研究が必要である。

表 8. 対象症例の患者背景

	DAPT+H2RA 群	DAPT 群	<i>p</i>
n	296	447	-
年齢	69 ± 10	70 ± 10	0.197
男性 (n, %)	217 (73.3)	321 (71.8)	0.655
体格指数 (kg/m ²)	23.3 ± 3.4	23.2 ± 3.2	0.636
高血圧 (n, %)	171 (57.8)	283 (63.3)	0.129
耐糖能異常 (n, %)	117 (39.5)	175 (39.1)	0.918
脂質異常 (n, %)	176 (59.5)	267 (59.7)	0.941
喫煙 (n, %)	56 (18.9)	82 (18.3)	0.844
慢性腎臓病 (n, %)	134 (45.3)	193 (43.2)	0.574
血液・腹膜透析 (n, %)	5 (1.7)	12 (2.7)	0.374
心筋梗塞 (n, %)	83 (28.0)	96 (21.5)	0.041
虚血性心疾患の家族歴 (n, %)	50 (16.9)	85 (19.0)	0.462
脳梗塞 (n, %)	31 (10.5)	53 (11.9)	0.560
冠動脈疾患の診断			
安定狭心症 (n, %)	148 (50.0)	254 (57.0)	0.068
急性冠症候群 (n, %)	115 (38.9)	152 (34.0)	0.178
再血行再建 (n, %)	33 (11.0)	42 (9.4)	0.438
服用薬剤			
ACE 阻害薬 (n, %)	66 (22.3)	85 (19.0)	0.276
ARB (n, %)	115 (38.9)	177 (39.6)	0.838
Ca 拮抗薬 (n, %)	121 (41.0)	176 (39.4)	0.682
β 遮断薬 (n, %)	119 (40.2)	177 (39.6)	0.869

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (n, %)	222 (75.0)	332 (74.3)	0.824
胃粘膜保護薬 (n, %)	15 (5.1)	58 (13.0)	< 0.001

表 9. H2RA の詳細

	n
ラニチジン/ 日	
75 mg	33
150 mg	135
300 mg	50
ファモチジン/ 日	
10 mg	3
20 mg	35
40 mg	36
ラフチジン/ 日	
10 mg	2
20 mg	1
ニザチジン/ 日	
150 mg	1

表 10. 上部消化管出血症例の詳細

群	年齢	性別	出血の重症度	出血部位	DES 留置後からの期間
DAPT+H2RA (ファモチジン 40mg)	68	女	Minimal	十二指腸潰瘍	67 日
DAPT+H2RA (ラニチジン 300mg)	72	男	Minor	胃・十二指腸潰瘍	135 日
DAPT	81	女	Major	胃・十二指腸潰瘍	12 日
DAPT	50	男	Major	胃潰瘍	22 日
DAPT	77	男	Minor	胃潰瘍	25 日
DAPT	78	女	Minimal	胃潰瘍	36 日
DAPT	56	男	Major	胃潰瘍	55 日
DAPT	70	女	Minimal	胃潰瘍	64 日
DAPT	75	男	Minimal	十二指腸潰瘍	68 日
DAPT	78	女	Minor	胃潰瘍	78 日
DAPT	67	男	Major	胃潰瘍	87 日
DAPT	87	男	Minor	胃・十二指腸潰瘍	135 日
DAPT	61	女	Minimal	十二指腸潰瘍	212 日
DAPT	70	男	Minor	胃潰瘍	337 日

表 11. 主要有害心イベント

	DAPT+H2RA 群	DAPT 群
n	296	447
主要有害心イベント (n, %)	29 (9.8)	50 (11.2)
心関連死	1 (0.3)	3 (0.7)
急性冠症候群 (n, %)	3 (1.0)	5 (1.1)
ステント血栓症 (n, %)	2 (0.7)	3 (0.7)
標的病変再血行再建(n, %)	23 (7.8)	39 (8.7)

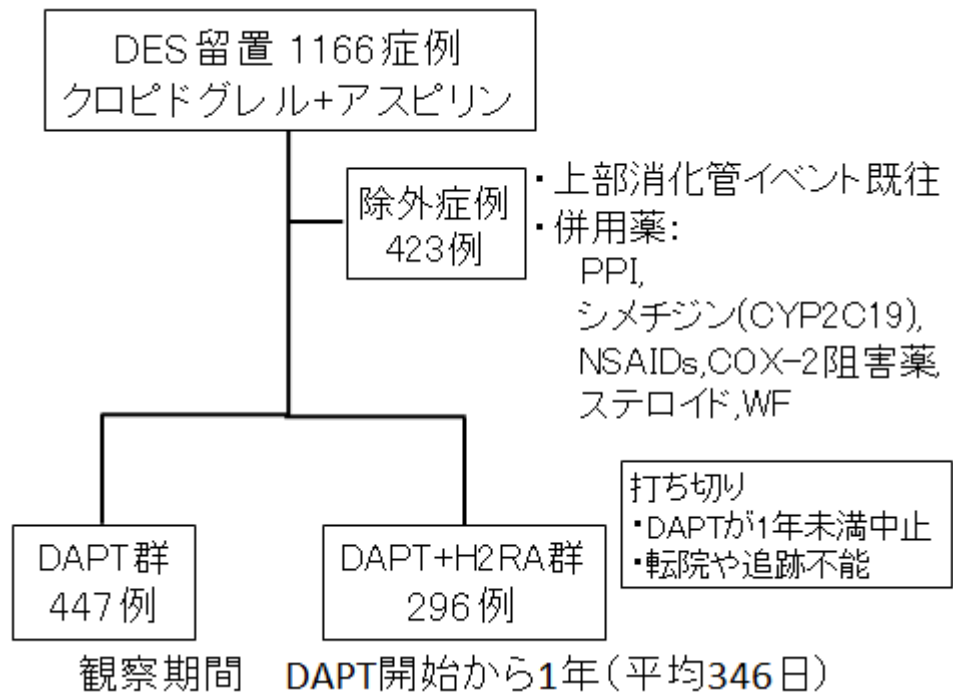


図 7. 研究デザイン

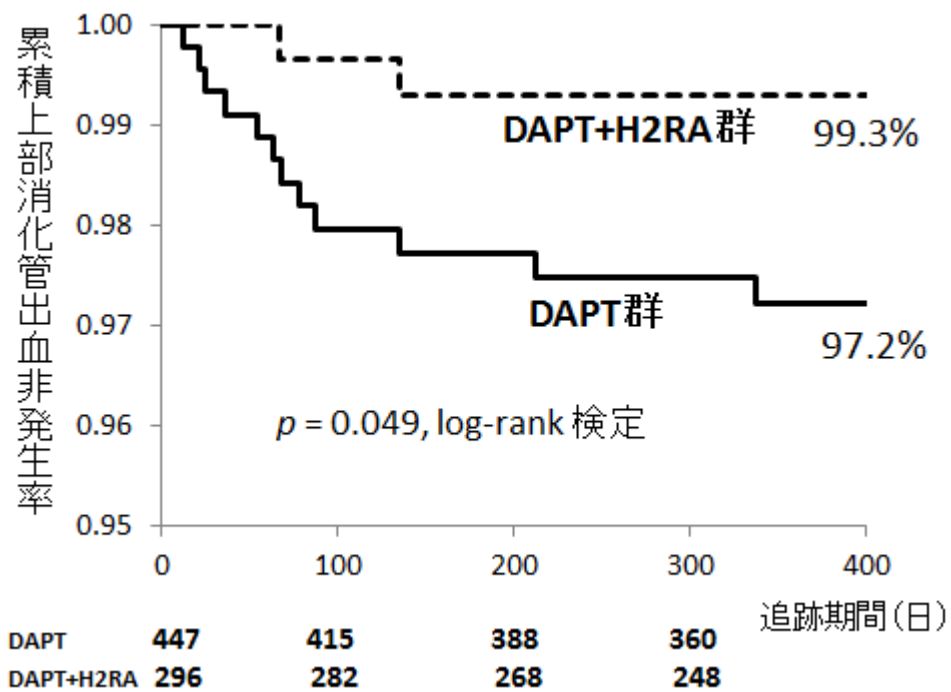


図 8. 累積上部消化管出血非発生率

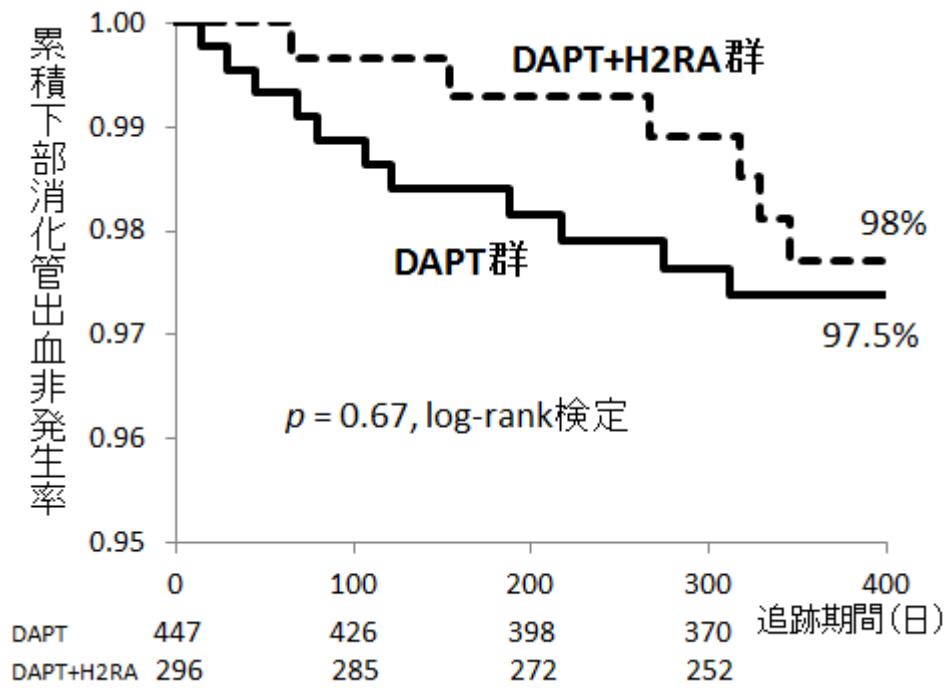


図 9. 累積下部消化管出血非発生率

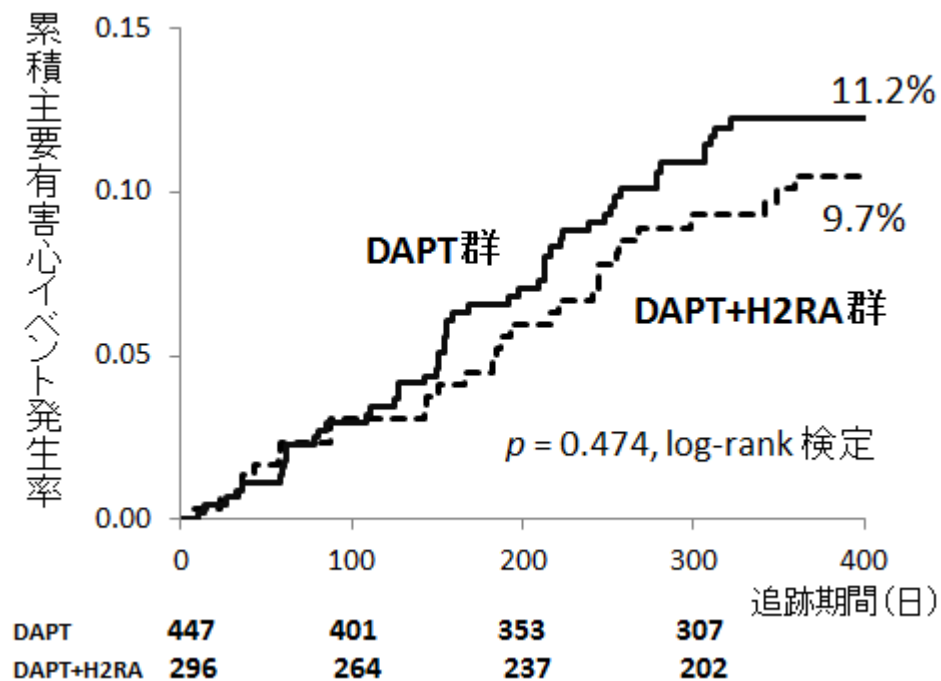


図 10. 累積主要有害心イベント発生率

終章

1. 総括と結論

本研究は DAPT の安全性として上部消化管出血に焦点を当てた。また、有効性の指標を主要有害心イベントと設定し、主要有害心イベントに影響を及ぼさない、抗潰瘍薬の選択について検討した。消化管出血の既往のある症例に対しては、PPI が推奨されているものの³²⁾、それ以外の症例では明確となっていなかった。近年の PPI とクロピドグレルやアスピリンとの薬物相互作用が報告されている状況で、本研究では上部消化管出血低リスク症例に対し、H2RA でも PPI に遜色ない上部消化管出血発生抑制効果を確認した。また、抗潰瘍薬非併用症例との比較において、H2RA は主要有害心イベントに影響を及ぼさず、上部消化管出血の発生を有意に抑制した⁴⁸⁾。PPI とクロピドグレルの相互作用に関する報告の大多数が後ろ向き研究であり、上部消化管出血を主要評価項目とした前向き試験は少ない。また、主要有害心イベントを主要評価項目とした H2RA と PPI を比較した前向き試験の報告は無く、検出力のある前向き大規模臨床試験の実施が望まれる。本研究の結果は、上部消化管出血高リスク症例にはラベプラゾールを併用し、上部消化管出血低リスク症例には H2RA が PPI の代替薬になり得ると考えられ、2010 年のコンセンサスガイド³²⁾の提言を裏付ける結果となった。

今後、クロピドグレルとは異なり、CYP2C19 の代謝活性化を必要としない第 3 世代チエノピリジン系であるラスグレール⁴⁹⁾が臨床で使用される。そのため、CYP2C19 Poor Metabolizer の多い日本人におけるステント血栓症発生率がさらに低下することや PPI

との薬物相互作用問題を考慮する必要が無くなることが予想される。また、ステント血栓症や主要有害心イベントの発生率が DES の改良により、低下するとの報告もあることから、DAPT の短縮化（3～6 ヶ月）も検討されている。しかし、本研究の結果から、上部消化管出血の発生中央日は 67.5 日であり、DAPT の短縮化が可能となった場合にも上部消化管出血のマネジメントは重要であると考えられる。

上部消化管出血低リスク症例を対象とした第 2,3 章において、抗潰瘍薬を使用したにも関わらず、上部消化管出血を発生した症例が 4 例に認められた。それらの症例の平均年齢は 72.3 歳と対象症例の平均年齢（69 歳）よりも高齢であった。上部消化管出血のリスク因子である高齢者に対しては、抗潰瘍薬の選択や用量、さらに粘膜防御因子増強薬の併用なども再検討する必要があるかもしれない。

2010 年コンセンサスガイドでは上部消化管出血低リスク症例に抗潰瘍薬の予防ルーチン投与は有益性が少ないとの見解から、推奨されていない。PPI においては心血管イベントや相互作用・有害事象が問題となっており、ルーチン投与を控えるべきかもしれない。しかし、本研究では H2RA による心血管イベントや相互作用・有害事象の問題が認められなかった。そのため、リスク因子である高齢者に対しては、H2RA の予防ルーチン投与が適当であると思われる。今後、上部消化管出血低リスク症例における、費用対効果や上部消化管出血リスク因子ごとの層別解析を行いリスク因子の影響を検討する。

2. 結語

DAPT の有効性を犠牲にしない出血性合併症抑制のための薬物治療として、ラベプラゾールの併用が、上部消化管出血高リスク症例に有用であると考えられた。一方、上部消化管出血低リスク症例には、シメチジンを除く H2RA の併用が有用であると考えられた。

参考文献

- 1) King SB III., Smith SC Jr., Hirshfeld JW Jr., Jacobs AK., Morrison DA., Williams DO., 2005 WRITING COMMITTEE MEMBERS, Feldman TE., Kern MJ., O'Neill WW., Schaff HV., Whitlow PL., Adams CD., Anderson JL., Buller CE., Creager MA., Ettinger SM., Halperin JL., Hunt SA., Krumholz HM., Kushner FG., Lytle BW., Nishimura R., Page RL., Riegel B., Tarkington LG., Yancy CW., *Circulation*, **117**, 261-295 (2008).
- 2) McQuaid KR., Laine L., *Am. J. Med.*, **119**, 624-638 (2006).
- 3) Hallas J., Dall M., Andries A., Andersen BS., Aalykke C., Hansen JM., Andersen M., Lassen AT., *BMJ*, **333**, 726-730 (2006).
- 4) Bhatt DL., Scheiman J., Abraham NS., Antman EM., Chan FK., Furberg CD., Johnson DA., Mahaffey KW., Quigley EM.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents, *Circulation*, **118**, 1894-1909 (2008).
- 5) Kim K., Park P., Hong S., Park JY., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **84**, 236-242 (2008).
- 6) Ho MP., Maddox TM., Wang L., Fihn SD., Jesse RL., Petreson ED., Rumsfeld JS., *JAMA*, **301**, 937-944 (2009).
- 7) Juurlink DN., Gomes T., Ko DT., Szmítko PE., Austin PC., Tu JV., Henry DA., Kopp A., Mamdani MM., *CMAJ*, **180**, 713-718 (2009).

- 8) Li XQ., Andersson TB., Ahlstrom M., Weidolf L., *Drug. Metab. Dispos.*, **32**, 821-827 (2004).
- 9) Gilard M., Arnaud B., Cornily JC., Le Gal G., Lacut K., Le Calvez G., Mansourati J., Mottier D., Abgrall JF., Boschat J., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **51**, 256-260 (2008).
- 10) O'Donoghue ML., Braunwald E., Antman EM., Murphy SA., Bates ER., Rozenman Y., Michelson AD., Hautvast RW., Ver Lee PN., Close SL., Shen L., Mega JL., Sabatine MS., Wiviott SD., *Lancet*, **374**, 989-997 (2009).
- 11) Chesebro JH., Knatterud G., Roberts R., Borer J., Cohen LS., Dalen J., Dodge HT., Francis CK., Hillis D., Ludbrook P., *Circulation*, **76**, 142-154 (1987).
- 12) Cutlip DE., Windecker S., Mehran R., Boam A., Cohen DJ., van Es GA., Steg PG., Morel MA., Mauri L., Vranckx P., McFadden E., Lansky A., Hamon M., Krucoff MW., Serruys PW.; Academic Research Consortium, *Circulation*, **115**, 2344-2351 (2007).
- 13) Diener HC., Bogousslavsky J., Brass LM., Cimminiello C., Csiba L., Kaste M., Leys D., Matias-Guiu J., Rupprecht HJ. on behalf of the MATCH investigators, *Lancet*, **364**, 331-337 (2004).
- 14) Toyoda K., Yasaka M., Iwade K., Nagata K., Koretsune Y., Sakamoto T., Uchiyama S., Gotoh J., Nagao T., Yamamoto M., Takahashi JC., Minematsu K., and for the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group, *Stroke*, **39**,

1740-1745 (2008).

15) Ray WA., Murray KT., Griffin MR., Chung CP., Smalley WE., Hall K., Daugherty JR., Kaltenbach LA., Stein CM., *Ann. Intern. Med.*, **152**, 337-345 (2010).

16) Chhatriwalla AK., Amin AP., Kennedy KF., House JA., Cohen DJ., Rao SV., Messenger JC., Marso SP., National Cardiovascular Data Registry., *JAMA*, **309**, 1022-1029 (2013).

17) Kimura T., Morimoto T., Nakagawa Y., Tamura T., Kadota K., Yasumoto H., Nishikawa H., Hiasa Y., Muramatsu T., Meguro T., Inoue N., Honda H., Hayashi Y., Miyazaki S., Oshima S., Honda T., Shiode N., Namura M., Sone T., Nobuyoshi M., Kita T., Mitsudo K., j-Cypher Registry Investigators, *Circulation*, **119**, 987-995 (2009).

18) Siller-Matula JM., Spiel AO., Lang IM., Kreiner G., Christ G., Jilma B., *Am. Heart. J.*, **157**, 148.e1-e5 (2009).

19) Furuta T., Shirai N., Sugimoto M., Nakamura A., Hishida A., Ishizaki T., *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, **20**, 153-167 (2005).

20) Mega JL., Close SL., Wiviott SD., Shen L., Hockett RD., Brandt JT., Walker JR., Antman EM., Macias W., Braunwald E., Sabatine MS., *N. Engl. J. Med.*, **360**, 354-362 (2009).

21) Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Meneveau N., Steg PG., Ferrieres J., Danchin N., Becquemont L.; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI)

Investigators, *N. Engl. J. Med.*, **360**, 363-375 (2009).

22) Collet JP., Hulot JS., Pena A., Villard E., Esteve JB., Silvain J., Payot L., Brugier D., Cayla G., Beygui F., Bensimon G., Funck-Brentano C., Montalescot G., *Lancet*, **373**, 309-317 (2009).

23) Sibbing D., Stegherr J., Latz W., Koch W., Mehilli J., Dörrler K., Morath T., Schomig A., Kastrati A., von Beckerath N., *Eur. Heart. J.*, **30**: 916-922 (2009).

24) Gao F., Zhou YJ., Wang ZJ., Shen H., Liu XL., Nie B., Yan ZX., Yang SW., Jia DA., Yu M., *Circ. J.*, **74**, 701-708 (2010).

25) Olson KL., Delate T., Johnson SG., Wilson ED., Witt DM., *J. Thromb. Thrombolysis.*, **29**, 316-321 (2010).

26) Chen KY., Rha SW., Li YJ., Poddar KL., Jin Z., Minami Y., Wang L., Kim EJ., Park CG., Seo HS., Oh DJ., Jeong MH., Ahn YK., Hong TJ., Kim YJ., Hur SH., Seong IW., Chae JK., Cho MC., Bae JH., Choi DH., Jang YS., Chae IH., Kim CJ., Yoon JH., Chung WS., Seung KB., Park SJ., Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators, *Circulation*, **119**, 3207-3214 (2009).

27) Dewilde WJ., Oirbans T., Verheugt FW., Kelder JC., De Smet BJ., Herrman JP., Adriaenssens T., Vrolix M., Heestermans AA., Vis MM., Tijssen JG., van 't Hof AW., ten Berg JM.; WOEST study investigators, *Lancet*, **2381**, 1107-1115 (2013).

28) M. Gilard., B.Arnaud., Cornily JC., Le Gal G., Lacut K., Le

Calvez G., Mansourati J., Mottier D., Abqrall JF., Boschat J., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **51**, 256-260 (2008).

29) Bhatt DL., Cryer BL., Contant CF., Cohen M., Lanas A., Schnitzer TJ., Shook TL., Lapuerta P., Goldsmith MA., Laine L., Scirica BM., Murphy SA., Cannon CP.; COGENT investigators, *N Engl J Med.*, **363**, 1909-1917 (2010).

30) Taha AS., McCloskey C., Prasad R., Bezlyak V., *Lancet*, **374**, 119-125 (2009).

31) Ng FH., Wong SY., Lam KF., Chu WM., Chan P., Ling YH., Kng C., Yuen WC., Lau YK., Kwan A., Wong BC., *Gastroenterology*, **138**, 82-88 (2010).

32) Abraham NS., Hlatky MA., Antman EM., Bhatt DL., Bjorkman DJ., Clark CB., Furberg CD., Johnson DA., Kahi CJ., Laine L., Mahaffey KW., Quiqley EM., Scheiman J., Sperling LS., Tomaselli GF.; ACCF/ACG/AHA, *Circulation*, **122**, 2619-2633 (2010).

33) Yasu T., Ikee R., Miyasaka Y., Chubachi H., Saito S., *YAKUGAKU ZASSHI*, **130**, 1743-1750 (2010).

34) Yasuda H., Yamada M., Sawada S., Endo Y., Inoue K., Asano F., Takeyama Y., Yoshiba M., *Intern. Med.*, **48**, 1725-1730 (2009).

35) Ninomiya T., Kiyohara Y., Kubo M., Tanizaki Y., Doi Y., Okubo K., Wakugawa Y., Hata J., Oishi Y., Shikata K., Yonemoto K., Hirakata H., Iida M., *Kidney Int.*, **68**, 228-236 (2005).

36) Gray SL., LaCroix AZ., Larson J., Robbins J., Cauley JA.,

- Manson JE., Chen Z., *Arch. Intern. Med.*, **170**, 765-771 (2010).
- 37) Johnstone J., Nerenberg K., Loeb M., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **31**, 1165-1177 (2010).
- 38) Hernandez-Diaz S., Rodriguez LA., *Arch Intern Med*, **160**, 2093-2099 (2000).
- 39) Charlot M., Ahlehoff O., Norgaard ML., Jorgensen CH., Sorensen R., Abildstrom SZ., Hansen PR., Madsen JK., Kober L., Torp-Pedersen C., Gislason G., *Ann Intern Med.*, **153**, 378-386 (2010).
- 40) Charlot M., Grove EL., Hansen PR., Olesen JB., Ahlehoff O., Selmer C., Lindhardsen J., Madsen JK., Kober L., Torp-Pedersen C., Gislason GH., *BMJ*, **342**, d2690 (2011).
- 41) Yang YX., Metz DC., *Gastroenterology*, **139**, 1115-1127 (2010).
- 42) Douglas IJ., Evans SJ., Hingorani AD., Grosso AM., Timmis A., Hemingway H., Smeeth L., *BMJ*, **345**, e4388 (2012).
- 43) Banerjee S., Weideman RA., Weideman MW., Little BB., Kelly KC., Gunter JT., Tortorice KL., Shank M., Cryer B., Reilly RF., Rao SV., Kastrati A., de Lemos JA., Brilakis ES., Bhatt DL., *Am J Cardiol*, **107**, 871-878 (2011).
- 44) Simon T., Steg PG., Gilard M., Blanchard D., Bonello L., Hanssen M., Lardoux H., Coste P., Lefevre T., Drouet E., Mulak G., Bataille V., Ferrieres J., Verstuyft C., Danchin N., *Circulation*, **123**, 474-482 (2011).

- 45) Ng FH., Tunggal P., Chu WM., Lam KF., Li A., Chan K., Lau YK., Kng C., Keunq KK., Kwan A., Wong BC., *Am J Gastroenterol*, **107**, 389-396 (2012).
- 46) 安 武夫, 宮坂 善之, 仲鉢 英夫, 伊東 明彦, 庄司 優, 日本病院薬剤師会雑誌, 48(10), 1191-1194, 2012.
- 47) Yamane K., Kato Y., Tazaki J., Tada T., Makiyama T., Imai M., Jinnai T., Ikeda T., Shirakawa R., Kimura T., Horiuchi H., *J Atheroscler Thromb*, **19**, 559-569 (2012).
- 48) Yasu T., Sato N., Kurokawa Y., Saito S., Shoji M., *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **11**, 854-860 (2013).
- 49) Mega JL., Close SL., Wiviott SD., Shen L., Hockett RD., Brandt JT., *Circulation*, **119**, 2553-2560 (2009).

謝辞

「本研究は，著者が明治薬科大学大学院薬効学教室庄司優教授のご指導のもとに行ったものである。本論文をまとめるに際し，ご指導いただき，心より感謝申し上げます。また，副査として，薬物治療学教室越前宏俊教授，薬剤学教室高橋晴美教授に貴重なご助言をいただき，深く感謝しております。」