

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

冠動脈ステント留置術に使用される薬剤溶出性ステント (DES) は長期的な再狭窄抑制効果が期待できるため、多用されている。しかし、血管内皮の修復遅延により、ステント血栓症のリスクが長期的に継続する。そのため、ステント血栓症の発症率は低いものの、発症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 1 年間継続することが推奨されている。しかし、長期の DAPT は、脳出血や消化管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症すると、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、上部消化管出血発生抑制に対して、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の併用が 2008 年米国心臓病学会財団/消化器病学会/心臓協会コンセンサスガイドでは推奨されていた。

DAPT で使用される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。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や臨床転帰に影響を及ぼす要因として報告されている。また, CYP2C19 は PPI の代謝にも関わっており, CYP2C19 阻害作用を介したクロピドグレルの抗血小板作用の減弱を示唆する研究がいくつか報告された。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あり, 明確な根拠を示す研究がまだ報告されていない。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求を目標に研究を行った。

1. DAPT に対するラベプラゾール併用による影響

PPI とクロピドグレルの薬物相互作用の主要因が CYP2C19 であるとの報告から, 主代謝過程に CYP2C19 の寄与が少ないラベプラゾールの併用による上部消化管出血の安全性とクロピドグレルの効果減弱に伴う心イベントへの影響を調査した。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, ラベプラゾールを併用した 103 症例 (DAPT+ラベプラゾール群) と DAPT のみの 199 症例 (DAPT 群) について, 上部消化管出血と主要有害心イベント (major adverse cardiac events : MACE) の発生件数を調査した。上部消化管出血の定義は吐血や下血, 便潜血陽性の症状に対して, 内視鏡的に潰瘍から出血が確認されたものと定義した。上部消化管出血は DAPT+ラベプラゾール群 1 例(1.0%), DAPT 群 7 例(3.5%)に発生し, 累積上部消化管出血非発生率は両群間で差を認めなかった(図 1)。MACE は DAPT+ラベプラゾール群 9 例(8.7 %), DAPT 群 13 例(6.9 %)に発生し, ラベプラゾール併用による累積 MACE 発生率の

有意な増加は認められなかった(図 2)。ステント血栓症が DAPT+ラベプラゾール群 1.0%、DAPT 群 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+ラベプラゾール群で発生したステント血栓症の 1 例は、CYP2C19 poor metabolizer を疑い、CYP2C19 遺伝子多型を測定した。その結果、CYP2C19 poor metabolizer であり、ラベプラゾールによる

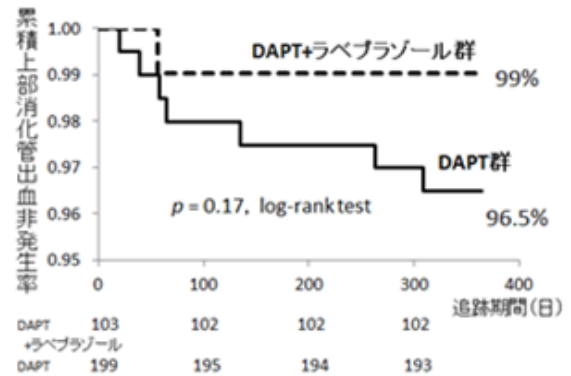


図 1. 累積上部消化管出血非発生率

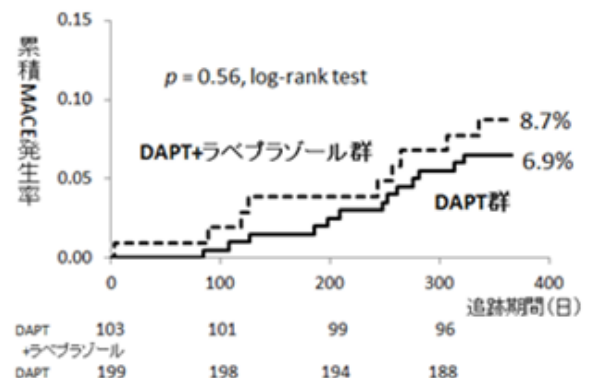


図 2. 累積 MACE 発生率

影響では無いと判断した。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 16 例含まれていた。ワルファリンの併用により、MACE 発生が低下し、出血性合併症が増加するまたはしないとの相反する報告がある。DAPT+ワルファリン症例の 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ステント留置術施行症例は増加することが予測され、日本人における DAPT+ワルファリンの安全性と有効性または新規抗凝固薬併用を検討する必要がある。ラベプラゾールは、MACE を増加させることなく、上部消化管出血の発生を抑制させる可能性が考えられた。この結果は、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。

2. 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

研究 1 にて、ラベプラゾールが MACE を増加させることなく、上部消化管出血の発生を抑制させる可能性が認められた¹⁾。しかし、2010 年コンセンサスガイドの改訂にて、消化性潰瘍や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、H₂ 受容体拮抗薬 (histamine H₂ receptor antagonists: H₂RA) が PPI の代替薬と成り得るとの記載が追記された。そこで、上部消化管出血低リスク症例集団において、H₂RA 併用の DAPT+H₂RA 群 (114 例) と PPI 併用の DAPT+PPI 群 (179 例) に分類し、上部消化管出血の発生を評価した。両群における患者背景に差は認められず、上部消化管出血は DAPT+H₂RA 群に 2 例、DAPT+PPI 群に 1 例発生し、累積上部消化管出血非発生率に差は認められなかった (図 3)。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。対象症例のうち、

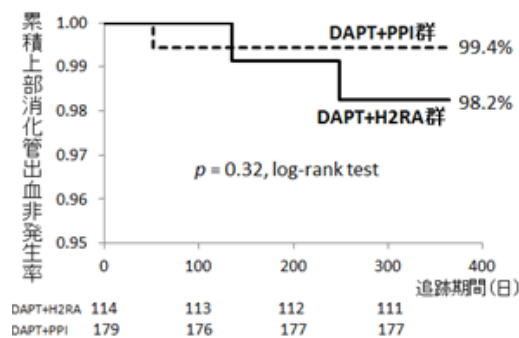


図 3. 累積上部消化管出血非発生率

ち、45%が慢性腎臓病を合併していた。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 が過剰に減量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ため、H₂RA の必要投与量に関して、今後検討しなければならない。研究 2 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。また、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。

3. 上部消化管出血低リスク症例における、DAPT に対する H₂ 受容

体拮抗薬の影響

研究 2 にて、PPI と H2RA の直接比較におけるパイロット研究を行った²⁾。PPI が心血管イベントのリスクとなる可能性も報告され、H2RA に注目した。H2RA が MACE のリスクを増加させることなく、上部消化管出血低リスク症例に対して、上部消化管出血の発生を抑制することが可能であるかを検証するために、H2RA 併用の DAPT+H2RA 群 296 例と DAPT のみの DAPT 群 447 例について、上部消化管出血と MACE 発生について調査をおこなった。上部消化管出血は DAPT+H2RA 群に 2 例(0.7%)、DAPT 群に 12 例(2.7%)発生し、DAPT+H2RA 群は DAPT 群よりも累積上部消化管出血非発生率が有意に高かった(図 4)。MACE は DAPT+H2RA 群に 29 例、DAPT 群に 50 例に発生し、累積 MACE 発生率に差を認めなかった(図 5)。

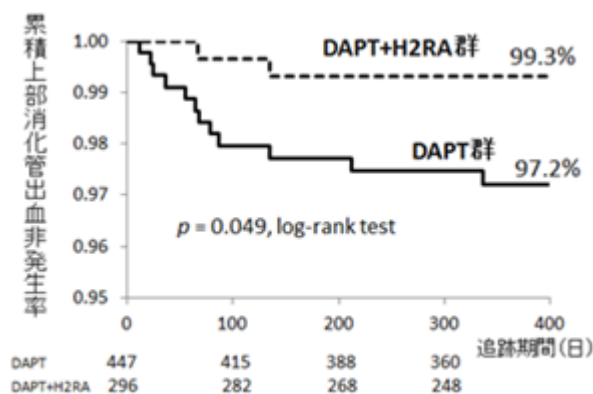


図 4 累積上部消化管出血非発生率

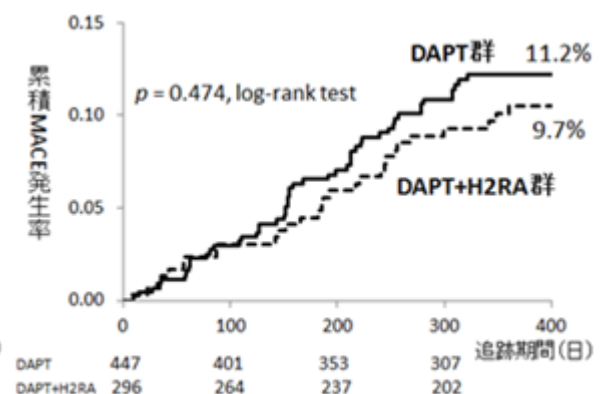


図 5 累積 MACE 発生率

MACE の発生に関して、研究 1 では DAPT 群 6.9%、DAPT+ラベプラゾール群 8.7%と比較し、研究 3 の MACE 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、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研究 1 と比較し、研究 3 に増加傾向が見られた。研究 1 のデータは単施設であり、研究 3 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。研究 3 の結果から、H2RA は上部消化管出血低リスク症例に対して、MACE に影響を与えずに、有効であることが認められた。研究 3 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。

結論

本研究では上部消化管出血低リスク症例に対して、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することが出来た。また、DAPT のみの症例との比較においては、H2RA が有意に上部消化管出血の発生を抑制し、MACE にも影響を与えない事も確認できたことは有用であったと考える³⁾。しかしながら、H2RA と PPI の安全性と有効性について、前向きな直接比較を行う臨床試験の実施が望まれる。本研究にて、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 の代替薬になると考えられ、2010 年のコンセンサスガイドの提言を裏付ける結果となった。

《参考文献》

- 1) Yasu T., Ikee R., Miyasaka Y., Chubachi H, Saito S., *YAKUGAKU ZASSHI*, **130**, 1743-1750 (2010).
- 2) Yasu T., Miyasaka Y., Chubachi H., Ito A., Shoji M., *日本病院薬剤師会雑誌*, **48**, 1191-1194 (2012).
- 3) Yasu T., Sato N., Kurokawa Y., Saito S., Shoji M., *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **11**, 854-860 (2013).