

Thesis

掲載論文は学位論文(Thesis)であり原著論文ではない。

従って掲載論文を他論文で引用することを禁止する。

冠動脈ステント植え込み患者の抗血小板薬、 抗凝固薬内服と出血性合併症に注目した予後評価

臨床医学研究系 内科学 循環器内科学

白崎 泰隆

【背景】抗血小板薬、抗凝固薬は、経皮的冠動脈形成術を受けた患者に広く使用されているが、その安全性を検討したデータは少ない。

【方法】2002年9月から、2004年12月までに冠動脈ステント留置術を受けた患者368例に対し、観察項目について、診療録、手紙または電話によるアンケートによって調査した。回答のあった167例に対し、後方視的に主要評価項目：出血性イベント、副次的評価項目：総死亡、抗血栓療法の中断の要因となる医学的介入の発生を調査し、発生頻度を比較検討した。また総出血群と総非出血群、脳出血および消化管出血について出血群、非出血群に分け、イベントリスク評価を検討した。

【結果】平均2560.5日の観察期間中において、出血性イベントが82例(41.9%)にみられた。消化管出血38例(22.8%)、呼吸器出血3例(1.8%)、泌尿器出血14例(8.4%)、脳出血3例(1.8%)外傷による出血34例(20.4%)であった。副次的評価項目である総死亡は8例(4.8%)であり、出血死(脳出血)1例、悪性腫瘍2例、感染症2例、急性腎不全1例、不詳2例であった。抗血栓療法の中断の要因となる医学的介入の発生については、外科手術の発生が36例21.6%、上部消化管内視鏡は69例(41.3%)に対し実施され、一時的に抗血小板薬中止を必要とした症例は49例(29.3%)であった。抗血小板薬+ワルファリン症例について出血群に有意に多かった。脳出血を起こした群では、年齢(脳出血群74±2歳 vs 非脳出血群64.7±8.2歳 95% CI: 0.4-19.2 P=0.04)、拡張期血圧(107.7±21.2 mmHg vs 78.3±18.3 mmHg 95% CI: 8.2-50.5 P=0.01)が有意に高かった。また脂質異常症が少ない傾向がみられた。消化管出血を起こした群では、抗血小板薬とワルファリンの併用(オッズ比3.68 P=0.08)に関連がある傾向がみられた。

【結論】ステントを留置された患者の約7年の観察において、約40%になんらかの出血のエピソードがあり、そのなかでもとりわけ消化管出血が多かった。出血には、抗血小板薬とワルファリンの併用が関与していた。また脳出血を起こした群では、年齢が高く、拡張期血圧が高かった。また脂質異常症が少ない傾向がみられた。消化管出血は、抗血小板薬とワルファリンの併用に関連がある傾向がみられた。

緒言

1977年より狭心症に対しカテーテル治療が始まり、当初はバルーンによる拡張治療のみであったが、拡張部位の急性閉塞が多く、その予防のため、金属ステントが1986年より臨床応用された¹⁾。さらに血小板血栓抑制作用をもつアスピリンとチエノピリジン系の抗血小板薬を2剤内服することにより、急性閉塞はほぼ克服できるようになった²⁾。しかし、ステント内に新生内膜組織が

増殖することによる再狭窄は30%と多く、ステント治療のアキレス腱となっていた³⁾。2004年6月より本邦にてステントに新生内膜増殖を抑制する薬剤を塗布した薬剤溶出性冠動脈ステントが使用可能となり、高いステント再狭窄抑制効果が認められた⁴⁾。一方で、ステント内の新生内膜組織の被覆が遅延し、その結果起こるステント血栓症がクローズアップされた⁵⁾。その予防のためにアスピリンと、チエノピリジン系抗血小板薬2剤併用期間が長期化するに伴い、出血性イベントの増加が危惧されている。特に心房細動合併患者では、ワルファリンと抗血小板薬2剤を併用する状況もあり、強力な抗血栓作用はメリットとなるが、

医学博士 甲第1280号 平成27年3月27日(埼玉医科大学)

○著者は本学論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

出血性疾患による不利益をもたらす可能性もある。欧米の報告において年間出血発生率は、アスピリン単剤群では3.7%と最も低く、アスピリン+クロピドグレル群では7.4%、クロピドグレル+ワルファリン群では13.9%、アスピリン+クロピドグレル+ワルファリン群で15.9%と高いことが報告されている⁹⁾。しかし、日本における報告は少なく、十分なエビデンスが得られていない。本研究では、冠動脈ステント留置術後の抗血小板薬、抗凝固薬の内服状況と種々の出血性合併症に注目した予後を評価し、関連諸因子の検討を行うことを目的とした。

方 法

【研究の対象】

2002年9月から2004年12月までに埼玉医科大学病院にて冠動脈ステント留置術(PCI)を受けた患者368例のうち、本試験の参加にあたり文書による説明を受けた後、理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者167例を研究の対象とした。本研究は埼玉医科大学病院アイ・アール・ビー委員会(申請番号10-051)、埼玉医科大学国際医療センター アイ・アール・ビー委員会(申請番号10-059)の承認を受けている。

【研究方法】

対象全症例に対して観察項目について、診療録、手紙または電話によるアンケートによって調査した。主要評価項目、副次的評価項目を調査し、発生頻度を比較検討した。また総出血群と総非出血群、脳出血および消化管出血について出血群、非出血群に分け、イベントリスク評価を検討した。

【観察期間】

2002年9月から2004年12月までに埼玉医科大学病院で冠動脈ステントを留置された日から2011年1月までの平均2560.5日の観察期間中において、後方視的コホート研究を実施し、出血に対するリスク因子を検討した。

【評価項目】

主要評価項目：出血性イベント(脳出血、消化管出血、呼吸器出血、泌尿器出血)

副次的評価項目：総死亡、抗血栓療法中断の要因となる医学的介入の発生。

主要評価項目の患者背景、内服状況についてカイ2乗検定またFisher's exact test, t検定, Mann-Whitney testにより、評価した。P<0.05を有意水準とした。

【脱落基準】

2002年9月から、2004年12月までに埼玉医科大学病院での冠動脈ステント留置術をうけた368例の患者に対し、インフォームド・コンセントのための手続きとして、文書にて説明を行い、理解を得た上で文書による同意・

回答を得た患者167例に対し評価を行った。連絡のつかない症例や返信がない症例、回答が不明な症例を脱落基準とした。

結 果

(1) 主要評価項目と副次的評価項目について

対象症例167人において平均観察期間2560.5日(範囲111-3056日)の観察期間中における主要評価項目として出血性イベントが82例(48.9%)にみられた。内訳は消化管出血38例(22.8%)、脳出血3例(1.8%)、呼吸器出血3例(1.8%)、泌尿器出血14例(8.4%)、止血困難があった外傷による出血(軽微な出血を除く)34例(20.4%)であった(Table 1)。副次的評価項目である総死亡は8例(4.8%)であり、出血死(脳出血)1例、悪性腫瘍2例、感染症2例、急性腎不全1例、不詳2例であった。抗血栓療法中断の要因となる医学的介入の発生については、外科手術の発生が36例(21.6%)、上部消化管内視鏡は69例(41.3%)に対し実施され、一時的に抗血小板薬中止を必要とした症例は49例(29.3%)であった(Table 2)。有効回答率は45.4%(368人中167例)であった。

(2) 抗血小板薬と抗凝固薬の内服状況について

退院時と観察期間終了時における抗血栓療法として抗血小板薬の内服状況を単剤、2剤、3剤に分け、またワルファリンの内服状況を調査した(Table 3)。退院時において抗血小板薬なし、単剤、2剤、3剤の抗血小板薬、ワルファリンを使用していた症例が、それぞれ2例(1.2%)、9例

Table 1. Primary end point

Total number	167	100 %
Any cause of bleeding	82	49.1%
Cause of bleeding		
Cerebral bleeding	3	1.8%
Gastrointestinal bleeding	38	22.8%
Respiratory tract bleeding	3	1.8%
Urogenital bleeding	14	8.4%
Traumatic injury	34	20.4%

Table 2. Secondary end point

Total number	167	100 %
Total death	8	4.8%
Cause of death		
Fatal bleeding (Cerebral bleeding)	1	0.6%
Malignancy	2	1.1%
Infection	2	1.1%
Acute renal failure	1	0.6%
Unknown	2	1.1%
Medical care associated with risk of bleeding		
Surgical operation	36	21.6%
Gastrointestinal fiberoptic	69	41.3%
Temporary stop antiplatelet therapy	49	29.3%

(5.0%, 146例(87.4%), 2例(1.2%), 8例(4.8%)であった。平均 2560.5 日の観察期間終了時における内服状況はそれぞれ、7 例(5.0%), 104 例(68.4%), 23 例(15.1%), 1 例(1.0%) 17 例(11.2%)であった。抗血小板薬 2 剤の症例が大幅に減っており、単剤の使用が増加し、ワルファリン症例も増加していた。

(3) 出血性イベントの有無による患者背景の比較検討

脳出血以外の死亡 7 例と現在の内服薬が不明な 8 名とを除外した 152 例を、非出血群 74 例と出血群 78 例に分け、患者背景を検討した (Table 4, 5)。年齢、性別、冠危険因子 (高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙歴、虚血性心疾患の家族歴)、既往歴 (腎不全、透析、狭心症、急性心筋梗塞、亜急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、脳梗塞、心不全、心房細動、カテーテル治療、冠動脈バイパス術、出血性疾患)、退院時内服状況 (アスピリン、チエノピリジン、シロスタゾール、サルボグレラート、ワルファ

リン、レニンアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンレセプター阻害薬、カルシウム拮抗薬、βブロッカー、スタチン、H2 ブロッカー、プロトンポンプ阻害薬) については有意差を認めなかった。

観察終了時における抗血小板・抗凝固薬内服状況、患者背景について検討を行った。抗血小板・抗凝固薬について抗血小板薬なし、単剤、2 剤以上の抗血小板薬、については有意差を認めなかったが、抗血小板薬+ワルファリン症例について出血群に有意に多かった (Table 6)。

(4) 脳出血、消化管出血に関与する因子の検討

脳出血や消化管出血について、非出血群と出血群に分け患者背景 (年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、ヘモグロビン、血小板数、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、HDL-C、性別、既往歴 (高血圧、脂質異常症、糖尿病)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の使用、アンジオテンシンレセプター阻害薬の使用、スタチンの使用、抗血小板・抗凝固薬の内服状況) について検討した。脳出血を起こした群では、年齢 (脳出血群 74±2 歳 vs 非脳出血群 64.7±8.2 歳 95% CI: 0.4-19.2 P=0.04)、拡張期血圧 (107.7±21.2 mmHg vs 78.3±18.3 mmHg 95% CI: 8.2-50.5 P=0.01) が有意に高かった。また脂質異常症が少ない傾向がみられた (Table 7, 8)。消化管出血を起こした群では、いずれの背景も関連があるとはいえないが、抗血小板薬とワルファリン併用 (オッズ比 3.68 P=0.08) に関連がある傾向がみられた (Table 9, 10)。

考 察

抗血小板療法は、虚血性心疾患、脳血管障害などの動脈硬化性疾患における二次予防としてその有効性が確立されている。また虚血性心疾患のリスクを数多く持つ

Table 3. Patients baseline characteristics

Patients baseline characteristics		
Antithrombotic therapy at the time of discharge		
	n=167	
Without antithrombotic therapy	2	1.2%
Single antiplatelet therapy	9	5.0%
Dual antiplatelet therapy	146	87.4%
Triple antiplatelet therapy	2	1.2%
Warfarin	8	4.8%
Antithrombotic therapy at present		
	median follow-up of 2560.5days (111-3056days)	
	n=152	
Without antithrombotic therapy	7	5.0%
Single antiplatelet therapy	104	68.4%
Dual antiplatelet therapy	23	15.1%
Triple antiplatelet therapy	1	1.0%
Warfarin	17	11.2%

Table 4. Comparison of bleeding group and no bleeding group in patients background

Patients background	No bleeding group n=74		Bleeding group n=78		P-value
Age (years old)	66.6±8.9		63.5±8.3		0.70
Male	58	78.4%	67	85.9%	0.22
Hypertension	43	58.1%	48	61.5%	0.66
Dyslipidemia	43	58.1%	51	65.4%	0.35
Diabetes mellitus	30	40.5%	30	38.5%	0.79
Current smoker	24	32.4%	30	38.5%	0.43
Family history of ischemic heart disease	9	12.7%	8	10.3%	0.71
Chronic renal failure	2	2.7%	4	5.1%	0.68
Hemodialysis	0	0%	1	1.3%	1
Angina pectoris	38	51.8%	40	51.3%	0.99
Acute myocardial infarction	32	43.2%	30	38.4%	0.55
Recent myocardial infarction	4	5.4%	5	6.4%	1
Old myocardial infarction	0	0%	3	3.8%	0.55
Arteriosclerosis obliterans	5	6.8%	5	6.4%	1
Cerebral infarction	5	6.8%	3	3.8%	0.49
Congestive heart failure	4	5.4%	1	1.3%	0.20
Arterial fibrillation	3	4.1%	4	5.1%	1
Intervention history	3	4.1%	4	5.1%	1
Coronary artery bypass grafting	2	2.7%	5	6.4%	0.44
Bleeding history	11	14.9%	9	11.5%	0.54

Table 5. Medication at discharge

Medication at discharge	No bleeding group n=74		Bleeding group n=78		P-value
Aspirin	71	95.9%	77	98.7%	0.11
Ticlopidine	60	81.0%	69	85.9%	0.89
Cilostazol	7	9.5%	5	6.4%	0.56
Sarpogrelate	1	1.4%	1	1.3%	1
Warfarin	2	2.7%	6	7.7%	0.23
Angiotensin converting enzyme inhibitor	46	62.1%	39	50%	0.13
Angiotensin receptor blocker	9	12.2%	11	14.1%	0.72
Calcium antagonist	14	18.9%	15	19.2%	0.96
B blocker	58	78.4%	58	74.4%	0.56
Statin	45	60.8%	45	57.7%	0.7
H2 blocker	44	59.5%	39	50%	0.13
Proton pump inhibitor	5	6.8%	11	14.1%	0.72

Table 6. Medication at present median follow-up of 2560.5days (111-3056days)

Medication at present median follow-up of 2560.5days (111-3056days)	No bleeding group n=74		Bleeding group n=78		P 値
Without antithrombotic therapy	4	5.4 %	3	3.8%	0.32
Single antiplatelet therapy	51	68.9%	53	67.9%	0.90
Aspirin	48	64.8%	52	66.7%	0.81
Ticlopidine	1	1.4%	1	1.3%	1
Clopidogrel	2	2.7%	0	0%	0.24
Dual antiplatelet therapy	15	20.3%	8	10.3%	0.21
Aspirin + ticlopidine	6	8.1%	4	5.1%	0.53
Aspirin + clopidogrel	4	5.4%	2	2.6%	0.43
Aspirin + cilostazol	2	2.7%	1	1.3%	0.63
Aspirin + sarpogrelate	1	1.4%	1	1.3%	1
Ticlopidine + sarpogrelate	2	2.7%	0	0%	0.24
Clopidogrel + cilostazol + sarpogrelate	0	0%	1	1.3%	1
Warfarin monotherapy	0	0%	0	0%	1
Antiplatelet therapy + warfarin	4	5.4%	13	16.7%	0.04

Table 7. Comparison of patient background between cerebral bleeding and no cerebral bleeding group

	Cerebral bleeding			95% CI	
	Yes (n=3)	No (n=149)	P-Value	Lower	Upper
Age (years old)	74±2	64.2±8.2	0.04	0.4	19.2
Systolic blood pressure (mmHg)	128.3±72.5	137.8±26.5	0.84	-188.9	170.1
Diastolic blood pressure (mmHg)	107.7±21.2	78.3±18.3	0.01	8.2	50.5
Heart rate (beats/min)	71±12.8	66.9±15.4	0.65	-13.6	21.7
Hemoglobin (g/dl)	13.2±2.5	14.0±1.60	0.41	-2.7	1.1
Platelet (x10 ⁴ /dl)	15.4±2.5	23.7±21.8	0.51	-33.2	16.6
BUN (mg/dl)	34.7±19.3	16.7±7.1* ¹	0.25	-29.9	65.9
Creatinine (mg/dl)	4.3±5.8	0.84±0.58* ¹	0.41	-10.9	17.7
Total cholesterol (mg/dl)	164.7±20.8	198.2±39.4* ²	0.14	-78.7	11.5
Triglyceride (mg/dl)	82.7±21.4	136.7±139.1* ³	0.50	-213.3	105.2
High density lipoprotein (mg/dl)	49.7±18.8	44.9±11.2* ⁴	0.47	-8.3	17.9

*¹ n=163 *² n=161 *³ n=152 *⁴ n=146

Table 8. Comparison of patient background between cerebral bleeding and no cerebral bleeding group

	Cerebral bleeding				
	Odds Ratio	P-Value	Lower	95% CI	Upper
Male	1.52	0.56	0.08		30.30
Hypertension	4.73	0.22	0.23		93.00
Dyslipidemia	0.09	0.06	0.00		1.76
Diabetes mellitus	0.22	0.28	0.01		4.27
Angiotensin converting enzyme inhibitor	0.40	0.59	0.04		4.51
Angiotensin receptor blocker	3.07	0.37	0.27		35.20
Statin	0.34	0.57	0.03		3.79
Without antithrombotic therapy	0.00	1.00	0.00		55.50
Single antiplatelet therapy	0.92	1.00	0.05		55.50
Dual antiplatelet therapy	0.00	1.00	0.00		13.17
Antiplatelet therapy+ warfarin	4.09	0.30	0.07		82.66
Aspirin	0.29	1.00	0.01		6.15
Ticlopidine	1.28	1.00	0.06		25.50
Warfarin	2.63	1.00	0.13		55.10
Cilostazol	1.48	1.00	0.07		30.10
Sarpogrelate	9.29	1.00	0.37		231.00

Table 9. Comparison of patient background between gastrointestinal (GI) bleeding and no GI bleeding group

	Gastrointestinal bleeding				
	Yes (n=36)	No (n=116)	P-Value	95% CI	
				Lower	Upper
Age (years old)	64.2±6.8	63.4±8.7	0.908	-3.2	2.8
Systolic blood pressure (mmHg)	136.2±19.2	138±29.6	0.728	-11.8	8.3
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.1±16.5	79.3±19.4	0.515	-9.1	4.6
Heart rate (beats/min)	69.6±15.2	66.2±15.3	0.227	-2.1	9.0
Hemoglobin (g/dl)	13.8±1.7	14.1±1.7	0.391	-0.9	0.3
Platelet (x10 ⁴ /dl)	21.8±5.9	24.1±24.4	0.564	-10.2	5.6
BUN (mg/dl)	17.2±8.5	16.9±7.5 ^{*1}	0.844	-2.5	3.1
Creatinine (mg/dl)	0.97±1.12	0.88±0.90 ^{*1}	0.629	-0.3	0.4
Total cholesterol (mg/dl)	192.8±37.0 ^{*2}	199.0±40.0 ^{*1}	0.407	-20.8	8.5
Triglyceride (mg/dl)	167.2±253.8 ^{*3}	126.5±76.5 ^{*4}	0.125	-47.5	128.9
High density lipoprotein (mg/dl)	46.6±13.3 ^{*5}	44.5±10.7 ^{*6}	0.341	-2.3	6.6

^{*1} n=128 ^{*2} n=36 ^{*3} n=35 ^{*4} n=120 ^{*5} n=33 ^{*6} n=116

Table 10. Comparison of patient background between gastrointestinal(GI) bleeding and no GI bleeding group

	Gastrointestinal bleeding				
	Odds Ratio	P-Value	Lower	95% CI	Upper
Male	0.91	0.81	0.36		2.33
Hypertension	1.82	0.14	0.83		3.99
Dyslipidemia	1.00	1.00	0.48		2.10
Diabetes mellitus	0.89	0.85	0.42		1.88
Angiotensin converting enzyme inhibitor	0.51	0.09	0.24		1.06
Angiotensin receptor blocker	1.88	0.19	0.74		4.82
Statin	0.81	0.58	0.39		1.68
Without antithrombotic	0.53	1.00	0.01		4.57
Single antiplatelet therapy	0.47	0.68	0.01		3.88
Dual antiplatelet therapy	0.60	0.44	0.14		1.97
Antiplatelet therapy+ warfarin	1.27	0.77	0.33		4.28
Aspirin	0.58	0.62	0.10		3.27
Ticlopidine	0.92	1.00	0.34		2.50
Warfarin	3.68	0.08	0.87		15.50
Cilostazol	0.92	1.00	0.24		3.48
Sarpogrelate	3.46	0.40	0.21		56.70

患者において抗血小板薬を投与することは一次予防にも有効である⁷⁾。虚血性心疾患の血行再建治療としてステントを使用する経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Coronary Intervention: PCI) 治療が広く行われている。チエノピリジン系薬剤投与が冠動脈に留置したステント内に血栓が発生するステント血栓症を抑制することが明らかになって以来²⁾、チクロピジンの内服が行われていたが、ローディング投与 (有効血中濃度を早期に得るために行う初期負荷投与) が可能なクロピドグレルが登場し、PCIを予定している急性冠症候群患者には、抗血栓効果を得るために、速やかにアスピリン咀嚼とクロピドグレル 300 mg のローディングの同時投与が行われている⁸⁾。ステント血栓症の予防のため、ステント内が新生内膜組織で被覆するまでの一定の期間は、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬 (チクロピジン 200 mg/日もしくはクロピドグレル 75 mg/日) の併用 (Dual Antiplatelet Therapy: DAPT) が推奨されている⁹⁾。抗血小板薬の併用は金属ステント (Bare Metal Stent: BMS) で少なくとも1ヵ月以上、薬剤溶出性ステント (Drug Eluting Stent: DES) 使用では、12ヶ月以上必要とされており、チエノピリジン系抗血小板薬中止後は、二次予防の観点から終生のアスピリン継続が必要である¹⁰⁾。生体適合性が高くなった第二世代のDESでは、DAPTの継続期間が短縮できる可能性があり、本邦でもDAPTの至適継続期間に関して研究が現在進行中である。PCI後における2剤併用抗血小板療法のほか、心房細動合併例では抗凝固療法との併用も必要で、多剤併用抗血栓療法の投与期間は長期化している現状がある。

本研究では、DESが一般に使用される以前のBMS時代の症例が多く、退院時は抗血小板薬2剤の症例が146例 (87.4%) と多かったが、退院後1ヵ月をめぐりに1剤に変更するため、観察終了時には、2剤の症例が23例 (15.1%) と減少、1剤の症例が104例 (68.4%) に増加していた。また平均7年経過しており、ワルファリン内服症例が8例 (4.8%) から17例 (11.2%) に増加していたのは、加齢により心房細動合併率や血管手術歴などが増加したことが推測される。

抗血栓療法は出血性合併症というリスクがあり、重篤な出血性イベントを増加させることが広く知られている。DAPTやアスピリンとワルファリンの併用は、アスピリン単剤に比較して出血性イベントが増加する⁶⁾。我が国で抗血栓療法患者4,000例を登録して行われた観察研究によれば、抗血小板薬単独、抗血小板薬複数、ワルファリン療法およびワルファリンと抗血小板薬の併用における頭蓋内出血を含む重篤な出血の発生率は、それぞれ、1.21%/年、2.00%/年、2.06%/年、3.56%/年であった¹¹⁾。また頭蓋内出血の発症率は、それぞれ0.34%/年、0.60%/年、0.62%/年、0.96%/年と、併用療法での有意な上昇を認めている ($p=0.034$)。致死になるまたは輸血が必要な消化管出血については、それ

ぞれ、0.57%/年、1.00%/年、0.77%/年、1.64%/年と有意差は認めなかったが頭蓋内出血より多いと報告されている¹¹⁾。出血は、抗血小板薬が増えるほど、さらに出血リスクがあがると考えられているが、本研究の症例数は少なく、有意差を認めなかった。ただし、抗血小板薬とワルファリンの併用では、出血リスクが高いことが示された。

脳出血は、一度発症すると機能予後・生命予後に重大な影響を与える合併症となる。脳出血発症例からみると、抗血栓療法薬、抗血小板薬に関連した脳出血は全脳出血のそれぞれ、2~3割、1~2割を占めている^{11, 15)}。また抗血小板療法が脳血腫増大や転帰悪化に関与している^{11, 16, 17)}。また白人の脳出血年間発症率が24.2/10万人 (95%CI: 20.9-28.0) であったのに対して、アジア人では51.8/10万人 (95%CI: 38.8-69.3) と、2.1倍 (95%CI: 1.6-2.9) であったことが報告されている¹⁸⁾。わが国では、脳出血年間発症率が男性では130/10万人、女性では70/10万人で、欧米人に比べアジア人種、特に日本人では脳出血発症率は高く、抗血小板療法、特にDAPTやワルファリンとの併用などの抗血栓療法を導入する際には細心の注意が必要となる¹⁹⁾。アスピリンの服用による頭蓋内出血 (脳出血) のリスク比は1.39倍 (95%CI: 1.08-1.78)²⁰⁾、1.65 (95%CI: 1.12-2.44)²¹⁾ と報告される。DAPTは単剤抗血小板療法に比し、頭蓋内出血の発症率 (単独群0.44%/年に比しDAPT群0.71%/年) を明らかに増大させ、投与期間が長期になるほどその危険性は上昇することが分かる^{22, 23)}。ワルファリンと抗血小板薬の併用については、ワルファリン単剤に比し頭蓋内出血の相対リスク比を2.6倍 (95%CI: 1.3-5.4 $P=0.009$) 上昇させることが報告されており、抗血小板薬の併用によりワルファリン服用例の頭蓋内出血 (脳出血) 発症率は高まると考えられる^{24, 25)}。また、血圧高値については、頭蓋内出血発症を予測する最終外来観察時血圧のcut-off値は収縮期血圧130 mmHg (感度89.3%、特異度41.8%、AUC 0.659)、拡張期血圧81 mmHg (感度53.6%、特異度74.2%、AUC 0.676) であったことが報告されている²⁶⁾。血圧低下につれて頭蓋内出血発症率は直線的に減少しており、収縮期血圧が120 mmHg未満に至った群 (中央値113 mmHg) で最も発症率が低かった²⁷⁾。またコレステロール低値に高血圧が合併すると脳出血のリスクになり、脳卒中既往例に対する脂質改善療法は脳出血を増加させるとの報告もあり、男性、高齢者、高血圧症例、特に脳出血既往例に対する脂質改善薬服用は血圧に注意を要するとされる²⁸⁻³¹⁾。本研究7年の経過では、脳出血を起こした群では、有意に年齢が高く、拡張期血圧が高く、また脂質異常症が少ない傾向にあったことは、これまでの報告と一致した。脳出血3例 (1.8%、256.6/10万人/年、2.56/1000人/年) であり、上述した脳出血年間発症率 (男性130/10万人、女性70/10万人) や、久山町研究 (第三集団1.14/1000人/年)³²⁾ と比べ、多い結果

となった。以上より、脳血管障害既往例や抗血栓療法例のPCIの施行後、抗血栓療法の多剤併用期間を可能なかぎり短縮させ、積極的な血圧管理を行うことが遠隔期の頭蓋内出血の予防に最も重要であるといえる。

PCI後の消化管出血としてアスピリン単剤で1.7%/年、DAPTで5.4%/年の消化管出血が発症すると報告されている¹⁴⁾。またアスピリン服用による上部消化管出血の危険因子として高齢、さらにチエノピリジン誘導体併用が報告されている^{12, 13)}。さらに小腸においてもチエノピリジン誘導体の併用で粘膜傷害が認められている¹⁴⁾。本研究では約7年の観察期間であり、抗血小板薬が単剤となった症例が多かったが、消化管出血は38例(22.7%, 3.24%/年)と高い発症率となった。プロトンポンプ阻害薬の併用率が8例(5.2%)と極端に低かったことが影響した可能性がある。本研究において、最も消化管出血の発症率が高く、背景のいずれも関連があるとはいえないが、ワルファリン内服に関連がある傾向があった。

抗血栓療法の中絶の要因となる医学的介入の発生については、7年のうちに外科手術の発生が36例(21.6%)、上部消化管内視鏡は69例(41.3%)に対し実施され、一時的に抗血小板薬中止を必要とした症例は49例(29.3%)であった。

本研究と従来の報告、大規模研究結果を踏まえ、日常診療においてわれわれ循環器医はPCIを行った際、今後発生しうるイベントを考慮し、年齢、血圧、脂質、脳出血の既往があれば、早期に抗血栓薬の減量を判断すべきであり、特に抗血小板薬とワルファリン併用患者においては、出血リスクが高く、定期的に血算や便潜血を測定し、ヘモグロビンの推移に注意を払うことが肝要である。

本研究の限界

本研究は、手紙によるアンケート調査を行い、評価項目についてアンケート内容が未回答部分は、電話によって調査した。有効回答率は45.4% (368人中167例)であり、高いとはいえない。脱落症例のなかには転居や、死亡で追跡できない症例が含まれると推測され、現在生きているという母集団のなかからの調査であることを否めない。また、イベント後に内服薬の変更の可能性がある、そこまでの調査は困難であった。

結 論

ステント留置を行った患者の約7年の観察において、約40%になんらかの出血のエピソードがあり、そのなかでもとりわけ消化管出血が多かった。出血イベントには、抗血小板薬とワルファリンの同時服用が関与している。脳出血は年齢が高く、拡張期血圧が高い患者に高率となる。また脂質が少ない患者に多い傾向がみられた。消化管出血はいずれも関連があるとはいえないが、ワルファリン内服に関連がある傾向がみられた。

謝 辞

稿を終えるに当たり、大学院における研究活動において指導教員として終始ご指導を賜りました埼玉医科大学国際医療センター 小宮山伸之客員教授に心より感謝いたします。

また、ご指導賜りました埼玉医科大学国際医療センター 心臓内科 加藤律史教授に感謝いたします。

本研究の要旨の一部はThe 75th annual scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2011, The 21th annual Meeting of the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics 2012, The 77th annual scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2013にて発表した。

引用文献

- 1) Ulrich S, Jacques P, Velimir M, Francis J, Lukas K. Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
- 2) Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
- 3) Holmes D, Savage M, LaBlanche JM, Grip L, Serruys PW, Fitzgerald P, et al. Results of prevention of restenosis with tranilast and its outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002;106:1243-50.
- 4) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. for the SIRIUS investigators: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
- 5) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
- 6) Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433-41.
- 7) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.
- 8) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with

- clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
- 9) Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 456-9.
 - 10) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-91.
 - 11) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008;39:1740-5.
 - 12) Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin. Other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
 - 13) Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Fbrreira IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1945-53.
 - 14) Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:784-9.
 - 15) 岡田和悟, 小林祥泰. 発症前抗血栓薬服用と脳出血重症度, 入院後進行, 予後の関係. in 脳卒中データバンク 2009 (小林祥泰編). 東京:中山書店;2009.p.138-9.
 - 16) Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S, et al. Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005;65:1000-4.
 - 17) Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen ER, Hillbom M. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke* 2006;37:129-33.
 - 18) van Asch CJ, Luitse MJA, Rinkel GJE, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral hemorrhage overtime, according to age, sex, and ethnic origin : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neuro* 2010;19:167-76.
 - 19) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, et al. Trends in the incidence, mortality and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community The Hisayama Study. *Stroke* 2003;34:2349-54.
 - 20) Collins R, Peto R, Hennekens C, Doll R, Bubes V, Buring J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease : collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
 - 21) McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624-38.
 - 22) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
 - 23) Nakagawa T, Hiasa Y, Hosokawa S, Minami T, Yano Y, Yoneda K, et al. The potential benefits and risks of the use of dual antiplatelet therapy beyond 6 months following sirolimus-eluting stent implantation for low risk patients. *J Cardiol* 2011;57:283-9.
 - 24) Hart RG, Benavente O, Rarce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin : A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:215-7.
 - 25) Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran. The RE-LY Trial. *Stroke* 2012;43:1511-7.
 - 26) Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy. The Bleeding with Anti thrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010;41:1440-4.
 - 27) Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy the PROGRESS trial. *Stroke* 2012;43:1675-7.
 - 28) Ebrahim S¹, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction : Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:22.
 - 29) Amarenco P¹, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.

- 30) Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Silleesen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack : the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007;38:3198-204.
- 31) Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Silleesen H, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364-70.
- 32) Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, et al. Trends in the Incidence and Survival of Intracerebral Hemorrhage by its Location in a Japanese Community. *Circ J* 2014;78:403-9.