

を大きく確保できるため1990年代から冠動脈カテーテル治療の主役となった。留置されたステントは新生内膜により被覆化されるが、約30%の症例で新生内膜の増殖過多によるステント再狭窄が生じ臨床的に問題となっていた。このステント再狭窄の予防・治療について様々な試みがなされたが、臨床的に成功したのは薬剤溶出性ステント drug-eluting stent (DES) のみであった。DESはステント表面の極薄ポリマーから細胞増殖や炎症を抑制する薬剤（免疫抑制薬や抗がん剤）を放出するもので、本邦でも2004年に保険認可された。現在では薬剤溶出性ステントではない従来のステントは bare metal stent (BMS) と呼ばれ区別されている。

冠動脈ステントを留置する場合、ステント内の血栓形成を予防するためアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬（チクロピジンまたはクロピドグレル）の併用が行われている。BMSの場合は2-3ヶ月程度で新生内膜がステントを覆い、ステントストラットが血液と直接接触することがなくなるため、その後チエノピリジン系抗血小板薬を中止しアスピリン単独投与としている。DESについては現在サイファーステントとタクサステントの2種類が保険認可されているが、添付文書ではアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の併用が6ヶ月間推奨されている。しかし近年、DES留置から1年後以降にステント内血栓症をきたした症例報告が相次ぎ、very late thrombosisとして話題を集めている。DES留置から1年後の血管内視鏡の観察においても、ステントストラットが新生内膜によって被覆化されていない状況が報告されており、ステント血栓症の一因と考えられている。抗血小板薬の併用中止（アスピリン単独投与）によるDES血栓症の発症率は正確に把握されていないが、アスピリン単独投与はステント血栓症の予測因子であると報告されている²⁾。本邦におけるDES血栓症は症例全体としては年率0.3%程度であるが、DES留置の初年度以降も血栓症の発生が連続し3年間で全体の約1%

の症例にステント血栓症が発生していた。DES留置後における抗血小板薬2剤併用の期間については、現在でも一定の見解が得られていない。

非心臓手術など観血的処置を予定している患者に高度な冠動脈狭窄が見つかった場合、冠動脈形成術としてはバルーン単独での狭窄拡張かBMSの留置を行う。バルーン単独で拡張を行った場合はアスピリンのみを投与し、チエノピリジン系抗血小板薬の併用は必ずしも必要ではない。またバルーン治療後の再狭窄が3ヶ月前後でピークとなるため、治療後1ヶ月程度でアスピリンを中止し、非心臓手術を施行するケースが多い。BMSを留置した場合は最低1ヶ月程度アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の併用を行った後に、2剤を中止し非心臓手術を行っている³⁾。観血的処置のためステント留置1ヶ月未満で抗血小板薬を中止する場合はステント血栓症の可能性が高まるため、作用の持続が短いシロスタゾール（約48時間）やヘパリンなどを代替投与し、極力ステント血栓症の予防につとめる。

DESを留置した患者では、内膜増殖に対する強力な抑制作用のためステントストラットが被覆化されず易血栓形成の状態が長期間継続している可能性がある。このため留置から数ヶ月経過していても、周術期の抗血小板薬の2剤中止は避けたいところであり、可能であれば周術期でもアスピリンは継続するのが望ましい³⁾。またシロスタゾールやヘパリンなどの併用により周術期のステント血栓症に対する予防を可能な限り行うことが必要と思われる。術後は早期に抗血小板薬2剤を再開することも重要で、術後の抗血小板薬の再開が遅れたことによるステント血栓症も報告されている。

冠動脈バイパス術後における抗血栓療法

冠動脈バイパス術では通常内胸動脈と大伏在静脈を用いてバイパス術を行う。動脈グラフトにこだわる施設では、胃十二指腸動脈や橈骨動

脈を用いる場合もある。大伏在静脈をバイパスとして用いた場合、バイパスと吻合された冠動脈の血管径が大きく異なることがあり、血管造影でバイパス内を流れる血流がうっ滞しているように観察される。このため大伏在静脈を用いた冠動脈バイパス術後に、アスピリンに加えワーファリンが投与されている場合がある。しかしながらワーファリン投与により大伏在静脈バイパスの開存率が上昇したとのエビデンスは現在まで確立していない¹⁾。冠動脈バイパス術後にワーファリンを長期内服している症例では、ワーファリン継続について他に理由がある可能性も考えられるためヘパリンへの代替も含め主治医への確認が必要と思われる。

心臓弁膜手術後における抗血栓療法

心臓弁膜症の手術は、弁形成術（自己弁を温存する）、生体弁置換術、機械弁置換術に大きく分類できる。このうち弁形成術や生体弁置換術では術後2-3ヶ月のワーファリン投与が行われるが、その後はワーファリン中止で経過観察がなされる¹⁾（心房細動が合併する場合はワーファリン投与が継続される）。機械弁の場合は人工弁に血栓が付着しやすいため、洞調律の場合でも終生ワーファリン投与が行われる。特に僧帽弁位では血流速度が遅いため血栓の形成が起きやすく塞栓症のリスクが高い。一方大動脈弁位では弁を通過する血流が速いため、血栓形成の点については僧帽弁位の人工弁に比べリスクは低いと考えられている。侵襲の低い手術（歯科治療や表在部の生検）ではワーファリン継続かまたは2-3日の短期間中止によりPT-INRを治療閾(1.5程度)以下にした状態で処置を行い、止血を確認後にワーファリンを再開する。（ワーファリンは半減期が長いいため、中止や再開直後から薬効は大きくは変化しない）一方侵襲の高い通常の外科手術では、手術の5日前後からワーファリン中止し代替としてヘパリン持続投与を開始する。一日量として12,000-15,000単

位程度でありAPTTで1.5-2.5倍を目安に投与量を調節する¹⁾。手術開始の4-6時間前にヘパリン投与を中止すれば、ヘパリンの効果は術開始時にはほとんど消失している¹⁾。術後は活動性の出血がないことを確認した後に術前使用していたヘパリン量を再開、経口投与が可能になり次第ワーファリンを再開し効果が治療閾に達した後にヘパリンを中止する。これらの処置によっても血栓形成を完全に予防することは困難であり、事前に患者および家族に塞栓症の危険性につき十分説明をすることも大切である。

心房細動における抗血栓療法

心房細動では脳塞栓症を予防するため、患者の臨床背景によってワーファリン投与が検討される。脳塞栓症の危険因子としては心機能低下、高血圧、高齢（75歳以上）、糖尿病、脳卒中の既往が挙げられる。日本循環器学会のガイドラインでは、いずれかの危険因子を持つ場合にワーファリン投与の適応とされている¹⁾。同ガイドラインでは低リスクの患者群ではアスピリン投与も記載されているが、アスピリンに関しての脳塞栓予防のエビデンスは現在のところ確立していない。心房細動症例における低侵襲、高侵襲の手技に関するワーファリンの取り扱い、ほぼ上記の機械弁置換患者に準じて行われる。

文 献

- 1) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン 班長：笠貫 宏：Circulation Journal 68 Supplement VI (2004)
- 2) Eisenstein EL, Anstrom KL, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. JAMA 297 : 159-168, 2007
- 3) Grines C, Bonow RO, Casey DE Jr, et al: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. J Am Coll Cardiol 49 : 734-739, 2007