

## 症例報告

## Drug-Eluting Stent 留置後抗血小板剤で 肝障害を発症した一例

浜松赤十字病院 薬剤部

二橋智郎, 木田恵理, 松原貴承, 大間吏恵, 竹内正幸, 青山 平, 小林美絵, 牧田道明, 金原公一  
同 循環器科

田中隆光, 浮海洋史, 竹内泰代, 野村紀之, 俵原 敬

## 要 旨

症例は64歳男性。胸痛発作にて当院に来院。急性心筋梗塞の診断にて入院となり、緊急心臓カテーテル検査、経皮的冠動脈形成術を施行し、Drug-Eluting Stent を留置した。同日よりアスピリン、チクロピジンの抗血小板剤を含む内服が開始された。内服開始後の採血結果よりAST、ALTなどの上昇が認められ、チクロピジンの副作用が疑われたため、シロスタゾールへと処方変更された。しかしその後黄疸が出現したため、シロスタゾールでも肝障害を発症していることが示唆され、サルポグレラートへと処方変更された。処方変更後肝障害の軽快傾向が認められた。本症例ではチクロピジン開始後の肝障害の発見が遅れたことと、代替療法として使用したシロスタゾールでも肝障害を発症したため重篤化、遷延化したと考えられた。

## Key words

Drug-Eluting Stent, チクロピジン, シロスタゾール, サルポグレラート

## I. 緒 言

狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患の治療として現在では多く経皮的冠動脈形成術(Percutaneous Coronary Intervention: 以下PCI)が行われている。PCIとは冠動脈疾患に対し、上肢や下肢の動脈より挿入したカテーテルを介して血行障害を改善する治療法を総称する。PCIでは単に冠動脈狭窄部位をバルーンにて拡張するだけでなく、ステントと呼ばれる筒状の金属を血管内に留置する方法などがある。

ステント療法はステント留置後の再狭窄が以前から問題となっていたが、再狭窄発生率が低いとされているDrug-Eluting Stent (以下DES) が日本で認可され、多くの施設で使用され始めている。DESは従来のステントと比して新生内膜の形成が抑制されるためにステント金属への暴露期間が長くなり、亜急性及び遅延性血栓症が発現しやす

くなる。そのため、血栓症の防止のため無期限のアスピリン投与と術後3ヶ月間のチクロピジンの投与が添付文書でも推奨されている。今回我々は上記併用療法を開始後、重篤な肝障害を発症し、さらに代替療法として開始したシロスタゾールでも肝障害を発症した一症例を経験したので報告する。

## II. 症 例

患者: 64歳 男性

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 平成17年1月25日胸痛発作が出現し当院救急外来へ受診。急性心筋梗塞の診断にて入院となった。

経過: 緊急心臓カテーテル検査施行。左前下行枝(#6)にPCI施行, DESを留置した。同日よりアスピリン(バイアスピリン®), チクロピジン(パナルジン®)を含む内服が開始された(表1)。

表1 入院後開始となった薬剤

1. バイアスピリン®錠100mg 2錠 2× 朝・夕食後
2. パナルジン®錠100mg 2錠 2× 朝・夕食後
3. エースコール®錠1mg 1錠 1× 朝食後
4. リバロ®錠2mg 1錠 1× 夕食後
5. タケプロン®OD錠15mg 1錠 1× 朝食後
6. マグラックス®錠250mg 3錠 3× 毎食後
7. フランドル®テープS40mg 1枚 1× 24時間毎

表2 変更後の薬剤

1. バイアスピリン®錠100mg 2錠 2× 朝・夕食後
2. プレタール®錠100mg 2錠 2× 朝・夕食後
3. エースコール®錠1mg 1錠 1× 朝食後
4. リバロ®錠2mg 1錠 1× 夕食後
5. ガストローム® 3g 2× 朝・夕食後
6. マグラックス®錠250mg 3錠 3× 毎食後

入院中経過良好，1月31日採血結果でAST 42IU/L，ALT34IU/Lと肝酵素の軽度上昇を認めましたが，2月4日退院．心筋梗塞発症1ヵ月後でのfollow upカテーテル検査目的の再入院時2月23日の採血結果よりAST 275IU/L，ALT 354IU/Lなどの上昇が認められ，パナルジン®による肝障害を疑い，同薬剤を中止しシロスタゾール（プレタール®）へと処方変更された（表2）．

カテーテル検査の結果，有意狭窄は認められなかったため，2月25日退院となるが帰宅後，体調不良を訴え同日再受診．採血結果よりT-Bil 6.0mg/dlと上昇が認められた（表3）．

外来経過観察となり，内服もバイアスピリン®，プレタール®のみとなるも症状改善見られず3月11日黄疸を主訴に入院．入院時採血結果はT-Bil 14.0mg/dl，AST 315IU/L，ALT 407IU/Lであった．腹部エコーにも著変を認めず，薬剤性肝障害と考えられたため，入院後プレタール®を中止し，ヘパリンナトリウムの点滴静注を開始して，経過観察したところ，4月14日の結果ではT-Bil 3.2mg/dl，AST 88IU/L，ALT 130IU/Lまで改善した．この際ネオファージェン注®などの肝庇護剤は使用しなかった．

4月14日ヘパリンナトリウム点滴を中止し，プレタール®内服が再開された．4月18日の採血結果よりAST，ALTの軽度上昇を認めプレタール®でも肝障害を発症していることが示唆され，サルボグレラート（アンブラーグ®）へと処方変更された．処方変更後肝障害の軽快傾向が認められたため，4月26日退院となった（図1）．

表3 入院時，退院前および再入院時検査所見

	1月25日	1月31日	2月23日	2月25日
T-bil (mg/dL)	1.2	データ無し	1.2	6.0
AST (IU/L)	20	42	275	201
ALT (IU/L)	14	34	354	312
LDH (U/L)	198	267	403	316
ALP (U/L)	239	データ無し	1880	2041

### III. 考 察

DESは従来のステントで問題とされていたステント内再狭窄が発症しにくいとされている．ステント内再狭窄の主要原因は新生内膜の過増殖による血管内腔の狭窄であり，DESはステント内腔に含有される薬剤により新生内膜形成を抑制できるため再狭窄しにくいと考えられている<sup>1)</sup>．

しかし，DESを留置した患者は従来のステントと比して新生内膜の形成が抑制され，ステント金属への暴露期間が長くなり，亜急性及び遅延性血栓症が発現しやすくなる．そのため，無期限のアスピリン投与と，術後3ヶ月間のチクロピジンの投与の推奨が添付文書に記載されている．

アスピリンはシクロオキシゲナーゼ1 (COX-1)を阻害することによりトロンボキサン A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)の合成を阻害し，血小板凝集抑制作用を示す．血小板におけるCOX-1阻害作用は，血小板が本酵素を再合成できないため，不可逆的である．

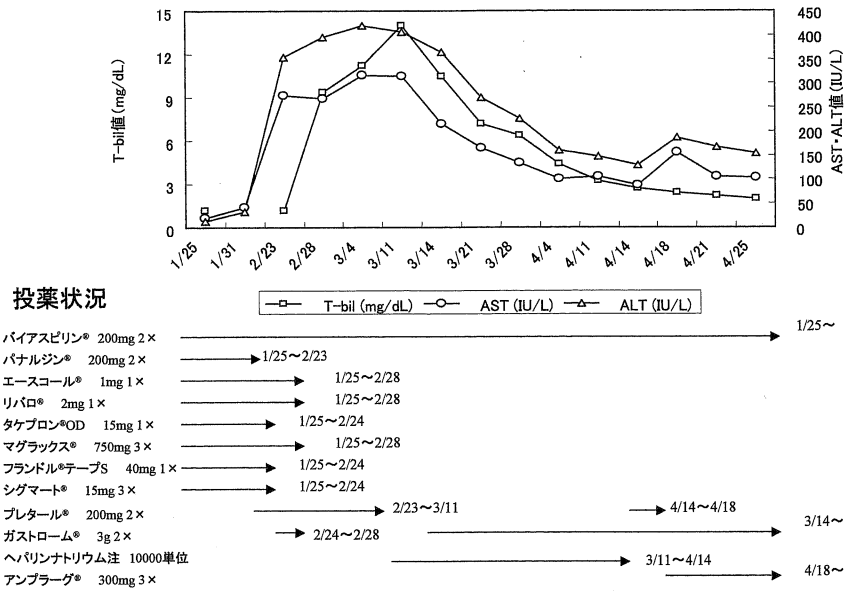


図1 T-bil, AST・ALTの推移と投薬状況

チクロピジンは血小板のアデニレートシクラーゼ活性を増強して血小板内 cAMP 産生を高めて血小板凝集能・放出能を抑制する。その作用は非可逆性であるので、その作用が消失するのに8~10日間(血小板の寿命)かかると考えられている。

一方、シロスタゾールは血小板及び血管平滑筋のホスホジエステラーゼ3(PDE3)活性を選択的に阻害することにより、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する。この作用は可逆性であるため血小板凝集作用の持続時間は短い。

海外データではDES留置後の抗血小板療法としてアスピリン+チクロピジンまたはクロピドグレル(本邦未承認)を使用した群(n=91)ではステント血栓症が起こらなかったが、アスピリン+シロスタゾールを使用した群では27例中4例で亜急性ステント血栓症が起こった。シロスタゾールはチクロピジンに比べて抗血小板作用が弱いためではないかと考えられている<sup>2)</sup>。

そのため本邦でも無期限のアスピリン投与と、術後3ヶ月間のチクロピジンの投与が推奨されているが、チクロピジンはその重篤な副作用として血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害が起こるとされており、重篤な副作用以外でもAST/ALTの上昇といった肝機能障害

は0.1~5%の頻度で起こるとされている。その発現時期は主に投与開始2ヶ月以内とされているため、投与開始後は原則として2週に1回血球算定、肝機能検査を実施するなどの観察を十分に行うことが指示されている。

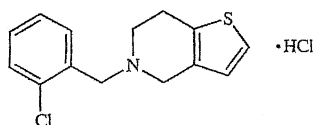
本症例においては投与開始後3週間ほど採血間隔が空いてしまい、肝障害の発見が遅れたことが肝障害の重篤化、遷延化の一因であると思われる。

また、代替療法として開始したシロスタゾールでも肝障害が起こっていることが示唆されたが、その発生頻度は0.1~5%とされており、チクロピジン、シロスタゾールに肝障害発生率について有意差はないものと思われる。

両剤の化学構造を示すが、類似性はないため、類似骨格による交差反応による肝障害ではないものと思われる(図2)。

チクロピジン、シロスタゾールについての相互作用によるこれら薬剤の血中濃度の上昇の可能性については、薬剤相互作用検索システムDTSSにて検索したところ、それぞれ血中濃度上昇の報告はなかった。薬剤の相互作用による血中濃度上昇はないものと思われる。また、DES本体に使用されている薬剤であるシロリムス(本邦未承認)についてもこれら薬剤との相互作用の報告はない

一般名：ticlopidine hydrochloride(塩酸チクロピジン)  
化学名：5-(2-Chlorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-  
pyridine monohydrochloride  
構造式：



分子式： $C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$   
分子量：300.25

一般名：シロスタゾール[cilostazol(JAN)]  
化学名：6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl) butoxy]-3,4-  
dihydro-2(1H)-quinolinone  
分子式： $C_{26}H_{27}N_5O_2$  構造式：  
分子量：369.46  
融点：158~162°C

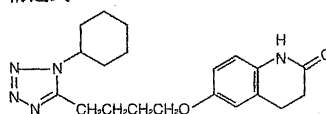


図2 チクロピジン，シロスタゾールの化学構造

ため，相互作用による薬剤の血中濃度上昇が肝障害の原因ではないものと思われる。

以上のことより本症例における肝障害はチクロピジン，シロスタゾールのそれぞれで肝障害を起こし，重篤化，遷延化を起こしたものと思われる。

#### IV. 結 語

DES 使用における抗血小板療法は海外ではクロピドグレル使用が一般的となっているが，本邦では未承認であるため使用できない。チクロピジンが使用できない本症例のような場合，シロスタゾールへ切り替えているが，そのシロスタゾールも使用できないのが今回の症例であった。サルボグレラート使用により肝障害発症もなく，ステント血栓症を起こすことなく経過良好となった。

しかし，日本で DES が認可されまだ2年も経過していない現状では安全性についてのデータが

乏しい。今後チクロピジン，シロスタゾール脱落例についてのデータを分析していくことが重要と思われる。

同時に，クロピドグレルのような強力な抗血小板剤が本邦でも早く承認され使用できるようになればより安全に DES を使用できると思われる。

#### 文 献

- 1) 森野禎浩，本多康浩，Peter J.Fitzgerald. Drug-Eluting Stent の臨床—初期成績：臨床使用可能な Drug-Eluting Stent. 山口 徹ほか編集. Drug-Eluting Stent. 東京：医学書院；2004. p.63-73.
- 2) 広瀬 真. Drug-Eluting Stent の臨床—長期成績と合併症. 山口 徹ほか編集. Drug-Eluting Stent. 東京：医学書院；2004. p.142-145.