

冠動脈ステント留置後の患者に 心房細動が起きたら 抗血小板薬に抗凝固薬を 併用した方がよいのか？

亀田総合病院 総合内科 小菅理紗
監修 佐田竜一、佐藤暁幸

引き継ぎ初診外来～78歳男性～

いやあ、新しい先生だからドキドキしちゃうねえ

血圧 117/68mmHg 脈拍 78回/分 不整

身長 164cm 体重 54kg

【身体所見】

全身状態 非常に良好

胸部 心音 irreg-irreg、心雑音なし

呼吸音異常なし

四肢 浮腫なし

心電図では心房細動でした...

【既往歴】 69歳：右放線冠脳梗塞

78歳：心筋梗塞(#7：100%)

PCI*にてDES**を留置(10ヶ月前)

* PCI：percutaneous coronary intervention

** DES：drug-eluting stent

【既存症】 高血圧症、脂質異常症

【内服歴】

アスピリン100mg、クロピドグレル75mg

アテノロール25mg、アトルバスタチン5mg

ランソプラゾール15mg

【生活歴】 喫煙：20歳～50歳 40本/日

ADL：左上肢不全麻痺あるが自立

検査所見

- 血液検査 腎機能障害なし
肝障害なし
- CHADS₂ : 4点
脳卒中発症率 8.5%/年
- CHA₂DS₂-VASc : 6点
脳卒中発症率 9.8%/年
- HAS-BLED : 4点
出血イベント発生率 8.7%/年

抗凝固、どうします？

- DES留置後には抗血小板薬が2剤（DAPT*）が12ヶ月必要
- だけど、心房細動を見つけてしまった...
しかも、CHADS₂ CHA₂DS₂-VAScは共に高い
→抗凝固療法をすべき
- 抗凝固薬＋抗血小板薬2剤の3剤併用にする??
→出血リスクがあまりにも高そう...

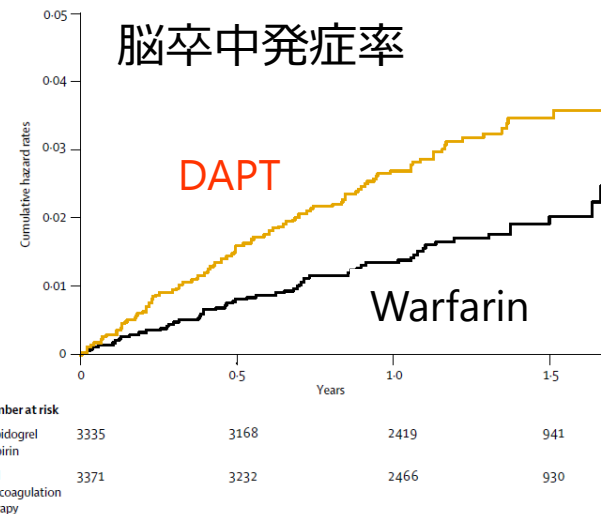
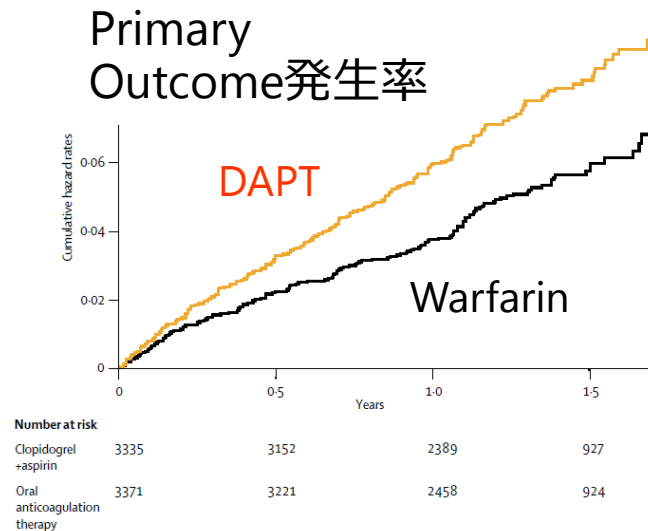
* DAPT : dual anti-platelet therapy

脳梗塞予防の観点から

Lancet 2006; 367: 1903–12

- **ACTIVE W trial**

- 心房細動による血栓性イベント予防における
DAPTのワルファリンに対する非劣性試験
- Primary Outcome：初回の脳卒中の発症
中枢神経以外の塞栓症、心筋梗塞、血管関連死



塞栓症予防においてDAPTはワルファリンに劣る

ステント内血栓予防の観点から

- **Cochrane review**

Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002133.

- 対象：冠動脈ステント留置後の患者群

- 比較：DAPT vs 抗凝固薬±アスピリン

- Outcome

総死亡率、30日以内の心筋梗塞再発及び
再灌流療法、ステント内血栓、出血、血球異常

- 結果：4つのRCT（2346人）で検討

**30日以内の心筋梗塞再発 / 再灌流療法は
DAPT群で有意に少ない**



• 脳梗塞予防に関して

- DAPTはワーファリンに劣る
(出血イベントは変わらない)

→ワーファリンを検討したい

• ステント内血栓予防に関して

- DAPTは抗凝固薬±アスピリンよりも総死亡、
ステント内血栓、30日以内の再灌流を減少させる

→少なくとも30日間DAPTが必要

3剤併用療法を検討したものはないが
脳梗塞、ステント内血栓、共に予防するには
最低1ヶ月間の3剤併用が必要だろう

ガイドラインの結論はまちまち

- **ACCPガイドライン、ESCガイドライン** (いずれも2C)

ステント	薬剤	期間	
		ACCP	ESC
BMS (Bare-metal stent)	3剤併用	1ヶ月	1ヶ月 心筋梗塞であれば6ヶ月まで HAS-BLED $\geq$ 3点なら2~4週
	抗凝固薬 + 抗血小板薬1剤	12ヶ月	12ヶ月まで 待機的かつHAS- $\geq$ 3点なら 抗凝固薬のみで可
DES	3剤併用	3~6ヶ月	3~6ヶ月
	抗凝固薬 + 抗血小板薬1剤	12ヶ月	12ヶ月

Chest. 2012;141(2)(suppl):e531S-e575S、Eur Heart J 2010;31, 2501–2555

- **日本循環器学会**

心房細動合併例の3剤併用は1A、投与期間の言及なし

ガイドラインの根拠は？

- ACCPガイドライン

RCTによるエビデンスはない

抗凝固療法が必要かつPCIを受けた患者において
3剤併用とDAPTを比較した観察研究はあるが・・・
抗凝固療法が必要な機械弁、静脈血栓塞栓症等の
患者も含まれる！

- ESCガイドライン

Systematic reviewに基づいた

Expert consensus

心房細動 or 抗凝固療法中にPCIを受けた患者の
抗凝固療法を検討したSystematic review (計3600名)

ガイドライン以降の最新の研究は？

- Pubmed検索（2014/8/18現在）
 - 検索項目「triple therapy、 anticoagulant、 coronary」
 - 期間：ACCP ガイドラインが発表された2012年以降

→ **61件**がヒット！しかし・・・

**PCI後に新規に心房細動を発症した患者のみを
検討した研究はゼロ・・・**



対象：心房細動または抗凝固療法中に
ACSを発症またはPCIを施行した患者群

とすると、**RCT1件、観察研究2件**

RCT

～WOEST Trial～

Lancet 2013; 381: 1107-15.

- オープンラベル多施設RCT

- 対象：抗凝固薬内服中にPCIを受けた患者

- (心房細動患者60%を含む)

- 介入：ワルファリン+クロピドグレル+アスピリン

- 比較：ワルファリン+クロピドグレル

- Outcome

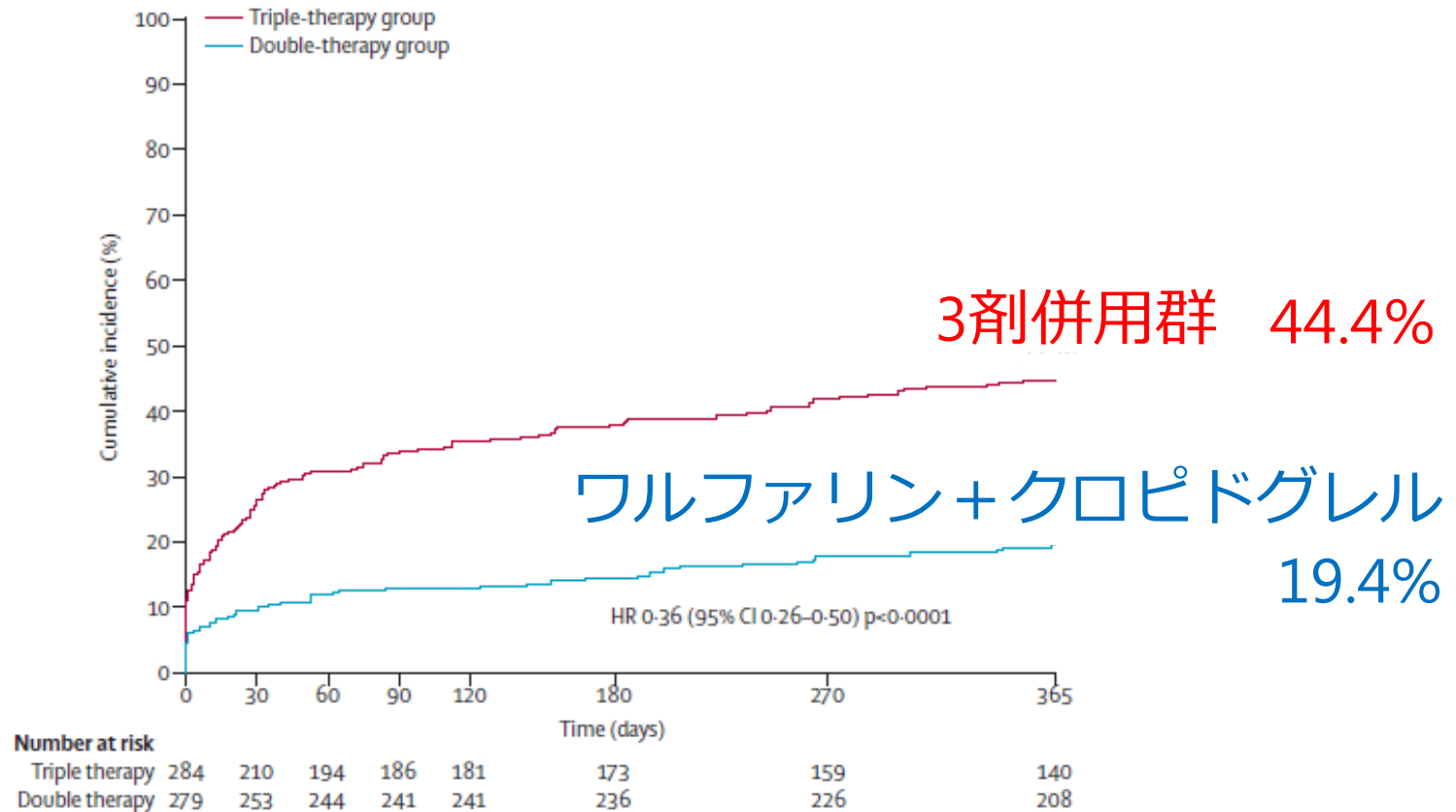
- Primary Endpoint：PCI後1年以内の出血イベント

- Secondary Endpoint：主要心血管イベント*

* 心血管死、非致死的心筋梗塞、入院を要する不安定狭心症 / 心不全 / 脳卒中 / その他の心血管イベントを全て含めたもの

Result

- 573人が登録(3剤群：289人、2剤群：286人)
- Primary Endpoint：出血イベント



3剤併用群では出血イベントが有意に増加

Result

	Double therapy (n=297)	Triple therapy (n=284)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Combined secondary endpoint	31 (11.1%)	50 (17.6%)	0.60 (0.38-0.94)	0.025
Death				
All-cause	7 (2.5%)	18 (6.3%)	0.39 (0.16-0.93)	0.027
Cardiac	3 (1.1%)	7 (2.5%)	0.43 (0.11-1.66)	0.207
Non-cardiac	4 (1.4%)	11 (3.9%)	0.36 (0.11-1.13)	0.069
Myocardial infarction				
Any	9 (3.2%)	13 (4.6%)	0.69 (0.29-1.60)	0.382
STEMI	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0.34 (0.04-3.25)	0.325
Non-STEMI	8 (2.9%)	10 (3.5%)	0.79 (0.31-2.01)	0.625
Target-vessel revascularisation				
PCI or CABG	20 (7.2%)	19 (6.7%)	1.05 (0.56-1.97)	0.876
PCI	17 (6.1%)	16 (5.6%)	1.06 (0.54-2.10)	0.869
CABG	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1.00 (0.20-4.90)	0.998
Stroke				
Any	3 (1.1%)	8 (2.8%)	0.37 (0.10-1.40)	0.128
Ischaemic	2 (0.7%)	8 (2.8%)	0.25 (0.05-1.17)	0.056
Haemorrhagic	1 (0.4%)	0	NA	0.321
Disabling	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0.99 (0.14-6.99)	0.988
Non-disabling	1 (0.4%)	7 (2.5%)	0.14 (0.02-1.16)	0.034
Stent thrombosis				
Any	4 (1.4%)	9 (3.2%)	0.44 (0.14-1.44)	0.165
Definite	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0.33 (0.03-3.22)	0.319
Probable	0	2 (0.7%)	NA	0.161
Possible	3 (1.1%)	4 (1.4%)	0.75 (0.17-3.30)	0.708

Percentages are calculated from the Kaplan-Meier curve. STEMI=ST-elevation myocardial infarction. PCI=percutaneous coronary intervention. CABG=coronary artery bypass graft. NA=not applicable.

Table 5: Secondary and safety endpoints at 1 year

Secondary Endpoint

- 複合Endpoint
- 死亡
- 心筋梗塞
- 責任血管の血行再建
- 脳梗塞
- ステント内血栓

すべて有意差なし

※しかし・・・
非劣性試験としては
パワー不足

RCT

～WOEST Trial～ まとめ

Lancet 2013; 381: 1107-15.

- 抗凝固薬内服中（注：心房細動以外を含む）にPCIを受けた患者で

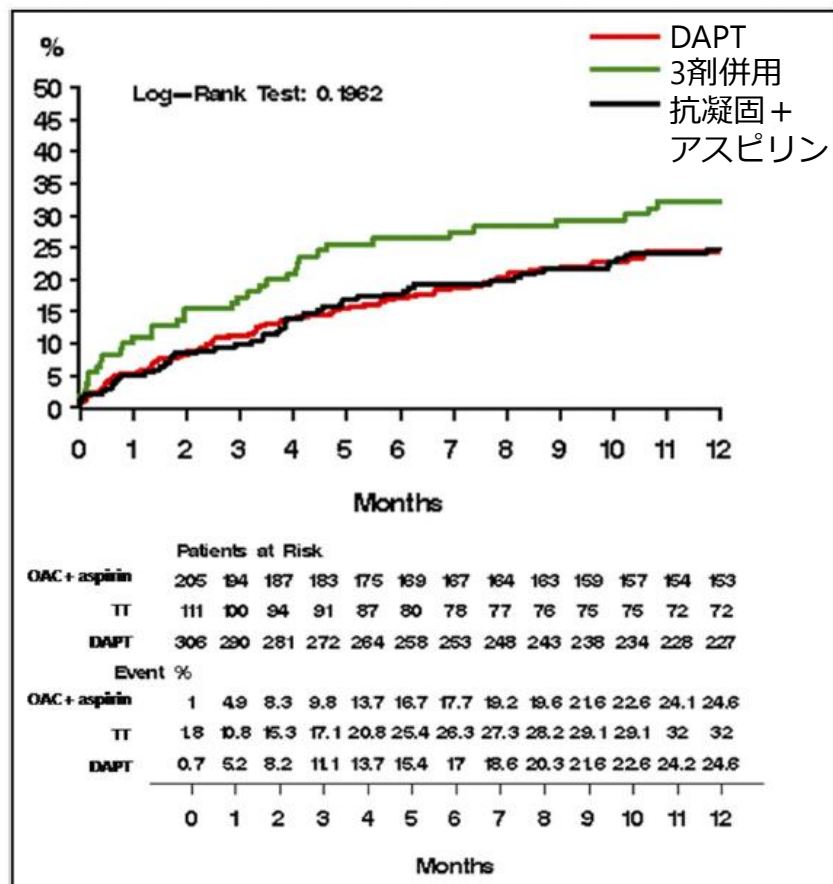
①ワルファリン＋DAPTは
ワルファリン＋クロピドグレルと比較して
有意に出血イベントが増える

②ワルファリン＋DAPTと
ワルファリン＋クロピドグレルで
主要心血管イベントは増えない かもしれない

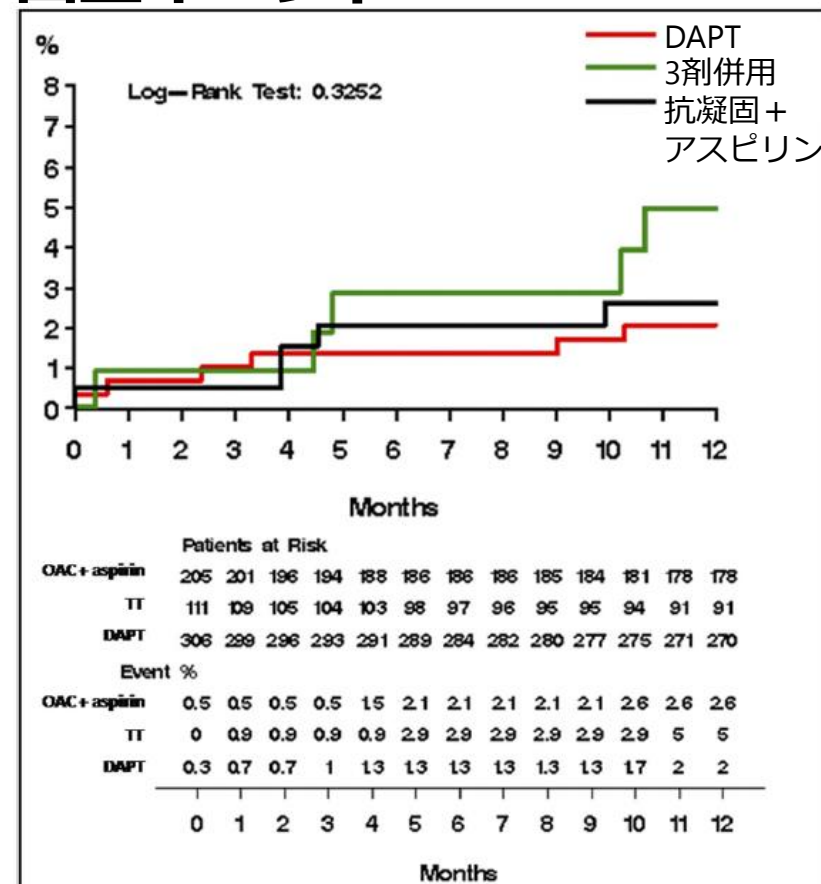
抗凝固薬内服中にPCIを受けた患者632人の 多施設前向き研究

Am J Cardiol 2012;109:1411-1417

主要心血管イベント

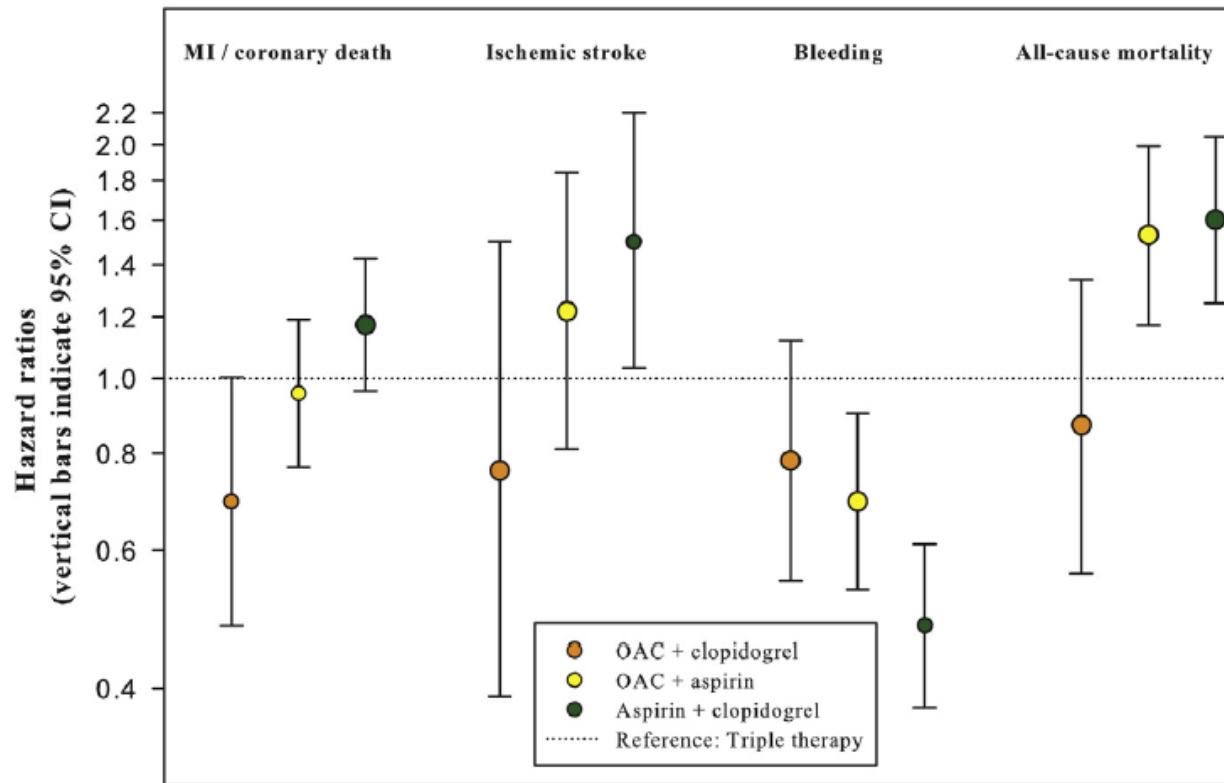


出血イベント



「3剤併用」 vs 「DAPT」 vs 「抗凝固薬+アスピリン」で
主要心血管イベント、出血イベントに有意差なし

心房細動治療中に心筋梗塞/PCIで入院した 12,165人の多施設後ろ向きコホート



J Am Coll Cardiol
2013;62:981-9

① 3剤併用 vs. 抗凝固薬 + クロピドグレル

心筋梗塞は少ない傾向、総死亡率は同等

② 3剤併用 vs. 抗凝固薬 + アスピリン、③ 3剤併用 vs. DAPT

出血イベントは減少するが、総死亡率は増加

まとめ

- PCI後は最低1ヶ月間のDAPTが推奨
- 心房細動合併患者では抗凝固療法も必要
→**最低1ヶ月間は3剤併用が必要だろう**

ただし・・・

- WOEST trialと観察研究からは以下が示唆された
 - **3剤併用で出血イベントは有意に増加**
 - **3剤併用と抗凝固薬＋クロピドグレルで
1年後の死亡率と主要心血管イベントはほぼ同等**

**最低1ヶ月間の3剤併用後、
抗凝固薬＋クロピドグレルに変更が
良いかもしれない**

この患者さんでは

- PCI後10ヶ月が経過
- 脳梗塞リスクは高い
- 出血リスクも非常に高い
- PCI後、最低限のDAPT期間は満たしている

患者様と相談の上

アスピリン
+
クロピドグレル



ワルファリン
+
クロピドグレル

とした

Take home message

- 心房細動患者にPCIを行った後は、最低1ヶ月の3剤併用療法を行う！
- 3剤併用療法を行う際には、出血リスクに十分に注意する！
- 「抗凝固薬 + クロピドグレル」のほうが「3剤治療」よりも出血イベントを減らせるかもしれない！