冠動脈疾患患者における心房細動に対する抗凝固療法(NOACを含む)

奥村 恭男, 佐々木直子

Yasuo Okumura, Naoko Sasaki: Oral anticoagulant therapy for atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. J Jpn Coron Assoc 2015; 21: 234-238

I. はじめに

日本循環器学会の心筋梗塞二次予防に関するガイドライン(2011年改訂版)では、アスピリンの永続的投与および冠動脈ステント留置後の低用量アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬との併用(dual antiplatelet therapy; DAPT)は共に class I に位置付けられている。したがって、冠動脈疾患患者に心房細動(AF)を合併している場合、冠動脈イベント二次予防を目的とする抗血小板療法に、心原性脳塞栓発症予防のための抗凝固療法を併用する必要がある。しかしながら、単剤より二剤併用、三剤併用になるに連れ段階的に出血性リスクが上昇するため、この問題をいかにマネジメントしていくかが臨床的な焦点となる。

II. 冠動脈疾患と AF

本邦の経皮的冠動脈インターベンション(PCI)施行患者のAF合併頻度は、一般に10%程度と言われている(Fig. 1)。本邦で行われた多施設共同研究のCREDO-Kyoto(the Coronary REvascularization Demonstrating Outcome study in Kyoto)のデータから、2005~2007年に急性心筋梗塞でPCIを施行した患者(12716例)におけるAF合併率は、8%と報告された¹⁾。一方、AF患者に冠動脈疾患が合併する頻度は、京都市伏見区の実臨床の登録研究であるFUSHIMI AF registryでは15%(3183例中471例)と報告されており²⁾、現在著者らが実施している関東都市部の登録研究であるSAKURA AF registryにおいては、9.7%(2674例中260例)が冠動脈疾患合併患者であった³⁾。このように、冠動脈疾患にAFが合併する頻度は高く、しばしば実臨床でそのような患者に遭遇することが予想される。

III. AF合併冠動脈疾患患者における抗血小板療法および抗凝固療法

AF合併冠動脈疾患患者に対する抗血栓療法のマネージメントを考える際に重要な試験としてWOEST(What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting)がある⁴⁾。WOEST試験は、ベルギーおよびオランダ内の15施設で2008年から2011年までに登録された抗凝固療法を施行され、かつPCIが施行された患者573例を、クロピドグレル75 mg単独群279例(ワルファリンとのdouble therapy, 平均年齢70.3歳)とクロピドグレル75 mg+アスピリン80~100 mg併用群284例(ワルファリンとのtriple therapy, 平均年齢69.5歳)に無作為に割付けし、1年間の出血イベントを追跡したopen labelの前向き大規模臨床試験である。抗血小板療法の期間は、担当医の裁量により決定され、ベアメタルステント留置後の安定冠動脈疾患患者では1~12カ月、急性冠症候群(ACS)または薬剤溶出性ステント留置後の患者ではクロピドグレル投与を12カ月以上とした。主要評価項目である出血イベントはdouble therapy群で54例(19.4%)、triple therapy群で126例(44.4%)に認められており両群ともに高率であったが、double therapy群はtriple therapy群に比し有意に少なかった(HR 0.36, 95% CI 0.26-0.50, $P<0.0001$) (Fig. 2)。また、複数回の出血イベント発生はdouble therapy群で6例(2.2%)、triple therapy群で34例(12.0%)に認められた。1回以上の輸血を要したイベントはそれぞれ11例(3.9%)と27例(9.5%)で認められ、double therapy群のほうが有意に少なかった(OR 0.39, 95% CI 0.17-0.84, $P=0.011$)。副次評価項目である死亡、心筋梗塞、脳卒中、標的血管再行再建術およびステント血栓症の発生総数は、triple therapy群50例(17.6%)に対しdouble therapy群31例(11.1%)であり、double therapy群で有意に少なかった(HR 0.60, 95% CI 0.38-0.94, $P=0.025$)。この試験においてクロピドグレル単独(double therapy)群で出血が少ないことは十分予想可能であったが、再狭窄等の心血管イベントも増加せず、むしろ少ない傾向にあり、ワル

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

doi: 10.7793/jcoron.21.028

Fig. 1 心房細動患者における冠動脈疾患の合併率(文献 1, 2, 3, 14 を改変して引用)

Fig. 2 抗凝固薬治療下のステント留置術施行患者における抗血栓治療の検討. 経口抗凝固薬+クロピドグレルの2剤併用は、経口抗凝固薬+クロピドグレル+アスピリンの3剤併用よりも主要評価項目である出血の頻度を低率に抑制し、ステント血栓症や心筋梗塞、標的血管再行再建術および脳卒中などの血栓性イベントと全死亡のリスクも増加させないことが明らかとなった。(文献4より改変して引用)

ファリン+クロピドグレル単独併用療法が臨床アウトカムを向上させる可能性が示唆された。この結果を支持するデータとして、後ろ向きコホート研究であるが、2001～2009年に登録された心筋梗塞合併かつ/またはPCIが施行されたAF患者12165例(男性60.7%, 平均年齢75.6歳)の観察研究がある⁵⁾。1年の観察期間において、心血管死、虚血性脳卒中および出血イベントの発生はそれぞれ2255例(18.5%), 680例(5.6%), 769例(6.3%)で認められた。Triple therapy(抗凝固薬+アスピリン+クロピドグレル)群の冠動脈イベント再発率に関しては、他の薬剤併用群に比べて有意差を認めなかった(対抗凝固薬+クロピドグレル群,

HR 0.69[0.48-1.00]; 対抗凝固薬+アスピリン群, HR 0.96[0.77-1.19]; 対クロピドグレル+アスピリン群, HR 1.17[0.96-1.42])。一方、出血イベント発生率に関しては、triple therapy群に比し、抗凝固薬+クロピドグレル群では有意差を認めず、抗凝固薬+アスピリン群, アスピリン+クロピドグレル群では有意に少なかった。また、アスピリン+クロピドグレル群では虚血性脳卒中のリスクが大きく(HR 1.50[1.03-2.20])、抗凝固薬+アスピリン群, アスピリン+クロピドグレル群は全死亡リスクとの関連性を示していた(HR 1.52[1.17-1.99]; 1.60[1.25-2.05])。したがって実臨床において、心筋梗塞合併/PCI後AF患者における抗

凝固薬+クロピドグレル単独併用療法は、triple therapy に比べ有効性および安全性ともに同等あるいはそれ以上であることが示唆された。

一方、ワルファリン+クロピドグレル単独併用療法が臨床的に有用である可能性が示唆されたが、抗凝固療法の用法には注意が必要である。実臨床ではワルファリンに抗血小板薬を併用した場合、出血リスクを考え PT-INR を 1.5 前後と低めに設定している場合が多い。PCI 後の AF 患者に対する抗凝固薬の脳梗塞予防効果を検討した CREDO-Kyoto 登録研究では¹⁾、全体で抗凝固薬の有無による脳梗塞リスクに相違はなかったが、ワルファリン効果の指標である TTR (Time in Therapeutic Range) が 65% 以上の良好な患者に比べ、60% 未満の不良な患者において脳卒中イベントリスクが上昇することが報告されている。したがって、抗凝固療法は抗血小板薬を併用しても PT-INR を至適領域にコントロールする必要があるといえる。

冠動脈疾患患者に対するワルファリン+クロピドグレル単独併用療法の有用性が明らかになるに従い、これらの患者に対するワルファリン単独療法の有用性に関する議論が生じてくるが、これを示唆する試験がいくつか行われている。1990 年代の古い報告であるが、急性心筋梗塞後のワルファリン対プラセボの大規模臨床研究でワルファリン単独療法の有効性が示されている⁶⁾。さらに心筋梗塞後、アスピリン単独群、ワルファリン単独群、アスピリン+ワルファリン併用群の 3 群の比較を行った WARIA-II 試験⁷⁾では、アスピリン+ワルファリン併用群、ワルファリン群、アスピリン群の順に心血管イベント抑制効果が認められた。しかしながら、この試験での PT-INR は 2.8–4.2 と現在の実臨床よりも高値で設定されており、また出血イベントの発生が多かったこともあり推奨されなかった。近年、安定冠動脈疾患を合併した AF 患者に関するコホート研究がデンマークから報告された⁸⁾。これによると、ワルファリンに抗血小板薬を追加しても心血管イベントリスクおよび血栓塞栓リスクの軽減は認められないにもかかわらず、出血リスクが増加していた。したがって、安定期の冠動脈疾患患者では心血管リスク、血栓塞栓症リスクおよび出血リスクを総合的に考えた場合、ワルファリン単独療法が最も有用である可能性が示唆された。

IV. AF 患者における脳卒中リスクと出血リスク

脳卒中リスクの評価には、心不全、高血圧症、年齢 75 歳以上、糖尿病をそれぞれ 1 点、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往を 2 点で評価する CHADS2 スコア⁹⁾や CHADS2 スコアのリスク因子に加え血管疾患(心筋梗塞既往、末梢動脈疾患、大動脈プラーク)、65~74 歳、女性をそれぞれ 1 点とする CHA2DS2-VASc スコアが本邦で使用されている¹⁰⁾。一方、出血性リスクの評価には HAS-BLED スコアが使用されている。高血圧症、腎機能異常、肝機能異常、脳卒中、出血または出血傾向、PT-INR コントロール不良、

脳卒中リスク

出血リスク

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Score	HAS-BLED	Score
Congestive heart failure	1	Hypertension (systolic blood pressure >160 mm Hg)	1
Hypertension	1	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
Age ≥75 y	2	Stroke	1
Diabetes mellitus	1	Bleeding tendency/predisposition	1
Stroke/TIA/TE	2	Labile INRs (if on warfarin)	1
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1	Elderly (eg, age >65 y)	1
		Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
Aged 65 to 74 y	1		
Sex category (ie, female sex)	1		
Maximum score	9	Maximum score	9

Fig. 3 CHA₂DS₂-VASc スコアによる脳卒中リスク評価と HAS-BLED スコアによる出血リスク評価。近年、新規経口抗凝固薬の登場により積極的な抗凝固療法が行われるようになったが、これらのスコアをそれぞれのリスク評価に用いるのみでなく、1 点でも 2 点でもリスクを下げる努力が求められる。(文献 10, 11 より改変して引用)

年齢 65 歳以上、抗血小板薬や非ステロイド性抗炎症薬の使用、アルコール依存があれば各 1 点として点数化し、出血リスクを評価する。0 点は低リスク、1~2 点は中等度リスク、3 点以上は高リスクであり、点数が高いほどリスクが上昇する (Fig. 3)¹¹⁾。

V. AF 合併冠動脈疾患患者におけるガイドライン

これまでに報告された WOEST 試験やデンマークのコホート研究の結果を踏まえ、欧州心臓病学会から、ACS 合併あるいは PCI 施行後の AF 患者における抗血栓薬使用のガイドラインが発表された (Fig. 4)¹²⁾。一連のステップはフローチャートになっており、まず CHA₂DS₂-VASc による脳卒中リスクと HAS-BLED による出血リスクを評価し、次に臨床状態(安定冠動脈疾患か ACS か)を評価して、抗血栓療法の概要(種類、投与期間)を決定する。基本的には、抗凝固薬を投与された AF 患者でステント留置を行った場合、脳卒中リスクおよび出血リスクのバランスを評価した上で、出血リスクの高い DAPT の併用期間をできる限り短くするように設定されている。早期に DAPT から single antiplatelet therapy へ変更した後は、12 カ月以降は左主管部病変などを除き抗凝固薬単剤への切り替えを推奨している。AHA/ACC/HRS の AF ガイドライン 2014 においても、PCI 後 CHA₂DS₂-VASc スコアが 2 点以上の場合慢性期には抗凝固薬+抗血小板薬単剤(アスピリンを除く)が合理的であると記載されている¹³⁾。

VI. PCI 後 AF 患者の抗血栓療法は何か最適か

各世代の DES における DAPT 投与の至適期間に関しては、これまでに複数の研究が行われてきた。近年、DES の進化によるステント血栓症発生のリスク低下が報告されているが、抗血栓薬の併用期間の違いによる虚血イベント

Fig. 4 ESC working group による ACS 合併/PCI 施行後の非弁膜症性 AF 患者に対する抗血栓薬使用に関する合同合意ドキュメント。脳卒中リスク、出血性リスク、冠動脈疾患リスクおよびステントの種類を考慮した上で 1 年間はワルファリン (WF)+dual antiplatelet therapy (DAPT) あるいは WF+抗血小板薬単独併用療法を行い、1 年以上経過後は WF のみとする。または 6 カ月まで WF+DAPT 併用療法を行い、6~12 カ月は WF+抗血小板薬単独併用療法、12 カ月以降は WF のみとする。(文献 12 より引用)

予防効果の差異については明確になっていない。一方、DAPT 投与期間の短縮が出血イベントの減少に繋がることが報告されており、併用期間は可能な限り短期に留めるべきである。現在、新世代 DES を用いた抗血栓薬の至適併用期間を探索する試験が進行している。現在欧州で行われている GLOBAL LEADERS¹⁴⁾ 試験は、ACS または安定狭心症患者を対象とした臨床試験であり、急性期患者において早期にアスピリン投与を中止する点や新規 P2Y₁₂ 阻害薬であるチカグレロールを用いる点でどのような結果が示されるか興味深い。なお、新規 P2Y₁₂ 阻害薬に関してはデータが不十分であり、現時点では経口抗凝固薬との併用は推奨されない。

新規経口抗凝固薬 (NOAC) に関しても、NOAC+抗血小板薬単独療法をワルファリン+DAPT 併用療法と比較する試験が進行中であり、これら試験の結果により、冠動脈疾患を合併した AF 患者に対する抗血栓療法のエビデンスが確立されることが期待される。

以上で述べたように、冠動脈ステント留置患者における

抗血栓療法の管理に関する複数の試験が進行中であるが、用量調節が不要な NOAC は簡便で確実な抗凝固作用が得られる反面、不用意に DAPT と併用すると出血リスクが非常に高くなることを十分に認識することが重要である。筆者が実際に、PCI 後 AF 患者に NOAC を使う場合には少なくとも抗血小板薬は単剤としている。また、ワルファリンは心筋梗塞に対しても予防効果が認められるため慢性期の単独療法が検討されているが、この点に関する NOAC のデータは現状ではほとんどないため今後の検討が必要である。

奥村恭男はバイエル薬品から研究費を受けた。その他の著者は本論文の発表に関して、開示すべき利益相反関係はない。

文 献

- 1) Goto K, Nakai K, Shizuta S, et al: Anticoagulant and antiplatelet

- therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; **114**: 70–78
- 2) Akao M, Chun YH, Wada H, et al: Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol* 2013; **61**: 260–266
- 3) Okumura Y, et al: Different proportion of the patient characteristics between randomized clinical trials and the real world survey in Japanese patients with atrial fibrillation treated by warfarin or new oral anticoagulants (NOAC): Data from SAKURA AF Registry. The 30th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society, Kyoto, July 2015
- 4) Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; **381**: 1107–1115
- 5) Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al: Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**: 981–989
- 6) Smith P, Arnesen H, Holme I: The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; **323**: 147–152
- 7) Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; **347**: 969–974
- 8) Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al: Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014; **129**: 1577–1585
- 9) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; **285**: 2864–2870
- 10) European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; **31**: 2369–2429
- 11) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; **138**: 1093–1100
- 12) Lip GY, Windecker S, Huber K, et al: Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; **35**: 3155–3179
- 13) January CT, Wann LS, Alpert JS, et al; ACC/AHA Task Force Members: 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; **130**: 2071–2104
- 14) Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al: Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the Prevention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; **16**: 6–14