抗凝固療法

要旨

現在、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ことで出血性リスクが上昇する問題が生じている。そのような中で、現在、DOAC (direct oral anticoagulant) の有効性は、心房細動 (atrial fibrillation : AF) のみでなく、虚血性心疾患においても有効性が期待されており、様々な臨床研究が行われている。

本稿では心筋梗塞の二次予防におけるワルファリンとDOAC、AF合併虚血性心疾患における抗血小板療法とワルファリン、DOACについて概説したい。

[日内会誌 106 : 238~245, 2017]

Key words 心筋梗塞, 抗凝固療法, 心房細動合併冠動脈患者

深町 大介

平山 篤志

はじめに

心筋梗塞後の薬物療法に関して、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) はともに class II に位置づけられている。したがって、冠動脈疾患 (coronary artery disease : CAD) 患者が心房細動 (atrial fibrillation : AF) を合併した場合、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2剤併用、3剤併用投与になるにつれ、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。また、心筋梗塞後の薬物療法に関して、最近、DOAC (direct oral anticoagulant) の有効性を検討した報告もなされており、AFのみでなく、虚血性心疾患においても有効性が期待されている。

1. 心筋梗塞の二次予防におけるワルファリン

急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) は、冠動脈粥腫の亀裂や破綻により血管内皮障害が生じ、血管内皮下組織の露出により同部位に血小板が粘着・凝集し、血小板血栓が生じる。そして、血管内皮下の組織因子により凝固経路が活性化され、フィブリンが重合し、フィブリン血栓から冠動脈血栓となる。血栓に

日本大学内科学系循環器内科学分野

Evidence Based Secondary Prevention of Ischemic Heart Disease. Topics : I. Advances and evidence of pharmacotherapy ; 6. Anticoagulant therapy.

Daisuke Fukamachi and Atsushi Hirayama : Division of Cardiology, Department of Medicine Nihon University School of Medicine, Japan.

よる冠動脈の狭窄や閉塞によりACSが発症する。抗血栓療法としては、血小板の粘着・凝集を抑制する抗血小板療法、凝固能活性化を抑える抗凝固療法、すでに完成した血栓を溶解する線溶療法が適応となる。WARIS試験¹⁾では急性心筋梗塞発症から平均27日経過した患者をワルファリン群とプラセボ群に割り付けし、観察しているが、死亡率、再梗塞発症率とも有意な低下を報告した。プラセボと比較し、経口抗凝固薬による抗血栓療法は示されたが、出血性合併症が多かった。2002年のWARIS II²⁾では急性心筋梗塞後をアスピリン群、ワルファリン群、併用群に割り付け、比較検討している。死亡率では3群に有意差はなかったが、再梗塞および脳梗塞発症率は、アスピリン群に比較し、ワルファリン群および併用群では有意な減少が示された。しかしながら、出血合併症の発症率は、ワルファリン群、併用群がアスピリン単独群に比し有意に多く、使用には出血への留意が必要であった。これらのことから、出血合併症対策としてワルファリンの固定・少量投与の効果を検討したCARS試験³⁾があるが、アスピリン群、ワルファリン3 mg+アスピリン群、ワルファリン1 mg+アスピリンの3群間において出血性合併症の頻度に差が認められず、心筋梗塞発症率にも差が認められなかった。

2. 心筋梗塞の二次予防におけるDOAC

現在、DOACにおけるACSへの臨床試験が行われた。RE-DEEM試験⁴⁾(第II相)は、発症14日以内の急性冠症候群患者を対象に、アスピリンとクロピドグレルへの追加薬として、プラセボ群(373例)、dabigatran 50 mg群(372例、dabigatran 50 mgを1日2回投与)、dabigatran 75 mg群(371例、dabigatran 75 mgを1日2回投与)、dabigatran 110 mg群(411例、dabigatran 110 mgを1日2回投与)、dabigatran 150 mg群(351例、dabigatran 150 mgを1日2回投与)に

ランダムに割り付けられ、6カ月間追跡された二重盲検ランダム化用量漸増試験であった。複合エンドポイント(心血管死+非致死的心筋梗塞+非出血性脳卒中)の発生率は、全ての群の間で有意な差は認められなかった。ACS後の高リスク患者において、標準的抗血小板療法へのdabigatranの追加投与はプラセボに比べて大出血イベントを増加し、さらに虚血イベントの再発抑制効果も認められなかったという結果となった。

APPRAISE II試験⁵⁾では7日以内のACS後の高リスク患者(65歳以上、糖尿病、5年以内の心筋梗塞、脳血管疾患、末梢血管疾患、当該イベントに関連した心不全またはLVEF $\leq$ 40%、クレアチニンクリアランス $<$ 60 ml/分の腎障害)において、経口直接Xa因子阻害薬apixabanを標準的抗血小板療法(アスピリン、P2Y₁₂受容体拮抗薬)に追加し、apixaban群:5 mg $\times$ 2回/日(クレアチニンクリアランス $<$ 40 ml/分の患者は2.5 mg $\times$ 2回/日)。プラセボ群にて虚血イベント再発抑制効果が出血リスクを上回るかを検証している。apixaban群で臨床的に重要な出血イベントが増加し、虚血イベント抑制効果が認められなかったため、本試験は早期に中止となった。

ATRAS-ACS TIMI51試験⁶⁾は血行再建術など初期治療が終了し、状態が安定しているACS患者を対象としたrivaroxabanの第II相試験(ATLAS ACS-TIMI 46)の結果をもとに、2つの低用量レジメン(rivaroxaban 2.5 mg, 5 mg各1日2回投与)による抗血小板療法への上乗せ効果をプラセボと比較している。Rivaroxaban群両用量ともにプラセボ群に比し、一次エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、全脳卒中)の発生を抑制した。CABG(coronary artery bypass graft)に関連しないTIMI(thrombolysis in myocardial infarction)大出血、頭蓋内出血はrivaroxaban群でプラセボ群に比し多かった。致死性出血(0.3%vs. 0.2%, $p=0.66$)、出血に関連しない

有害事象の増加はみられなかった。いずれの試験も標準的抗血小板療法にNOAC (novel oral anticoagulant) を追加する試験であるため、3剤併用は出血リスクを助長するといえる。しかしながら、用量調整によって虚血性心疾患に対する有効性が示唆される部分であり、新たなエビデンスの構築が期待される。

3. AF合併虚血性心疾患における ワルファリンと抗血小板療法

AF合併CAD患者に対する抗血栓療法のマネジメントを考える際に重要な試験としてWOEST試験⁷⁾がある。WOEST試験は、抗凝固療法を施行され、かつ冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention : PCI) が施行された患者563例を、ワルファリン＋クロピドグレル75 mg群279例 (2剤併用療法) とワルファリン＋クロピドグレル75 mg＋アスピリン80～100 mg併用群284例 (3剤併用療法) 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。主要評価項目である出血イベントは2剤併用療法群での54例 (19.4%) と、3剤併用療法群での126例 (44.4%) に比較し有意に少なかったものの、両群とも高率に認められた。また、副次評価項目である死亡、心筋梗塞、脳卒中、標的血管再血行再建術およびステント血栓症の発生数は、3剤併用療法群50例 (17.6%) に対し2剤併用療法群31例 (11.1%) であり、2剤併用療法群で有意に少なかった。ワルファリン＋クロピドグレル (2剤併用療法) 群において、出血イベント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ったことは注目すべき点である。本試験におけるACS患者は全体の4分の1程度と少なかったが、同群においても同様の結果であり、本試験により待機的PCIのみならず、ACS患者群においてもワルファリン＋クロピド

グレルの2剤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。AF合併CAD患者に対するワルファリン＋クロピドグレル併用療法の有用性が明らかになるにしたがい、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。前述した心筋梗塞後の患者において、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WARIS-II試験では、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。また、近年、安定型CAD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CAD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。現在、ステント留置後12カ月以上経過しているAF患者におけるワルファリン単独療法について、ワルファリン (あるいはDOAC) とアスピリンとの併用療法との非劣性を評価するOAC-ALONE (Optimizing Antithrombotic Care in Patients With Atrial fibrillation and Coronary stent) Study (NCT01962545) が日本で進行中であり、さらなるエビデンスの構築が期待されている。

ところで、AF合併CAD患者に対する抗凝固薬の使用には十分な注意が必要である。実臨床ではワルファリンに抗血小板薬を併用した場合、出血リスクを考えてPT-INRを1.5前後と低めに設定している場合が多い。しかしながら、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⁹⁾では、全体で抗凝固薬の有無による脳梗塞リスクに相違ないが、ワルファリン効果の標である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おり、抗凝固療法を行う場合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。

4. AF合併虚血性心疾患におけるDOACと抗血小板療法

残念ながら、AF合併CAD患者におけるNOACの有用性および安全性を検討したランダム化比較試験はなく、現時点では、ACS患者におけるDOACの付加的効果を期待した臨床試験や既存のAF患者対象のDOACの大規模臨床試験のサブ解析の結果に頼らざるを得ない。前述したようにACS患者を対象としたAPPRAISE-2試験では、アスピリン＋クロピドグレル＋アピキサバン10 mg（分割投与）併用（3剤併用）群は、アスピリン＋クロピドグレル併用群に比較し血栓イベントを抑制できなかっただけでなく、出血リスクを増加させている。また、ATLAS ACS 2-TIMI 51試験では、ACS患者において、DAPTに2.5 mg（あるいは5.0 mg）の低用量リバーロキサバン1日2回投与を併用すると心血管イベントは減少したが、頭蓋内出血を含めた出血性リスクは増加した。さらに、ACS患者を対象としたNOACに関する7つのランダム化比較試験のメタ解析¹⁰⁾では、DOACを抗血小板薬1剤に、さらにDAPTに追加するにしたがい、主要心血管イベントリスクの低下率は減少する一方で、出血イベントリスクが段階的に著増することが示されており、この点において、DAPT＋NOAC併用療法は、WOEST試験やデンマークのコホート研究で示されたDAPT＋ワルファリン併用療法と同様の結果であった。

ROCKET AFでのサブ解析¹¹⁾では、リバーロキサバン投与群は有意ではないが、心血管イベントの新規発症を減少させていた。大規模臨床試験では、それぞれのDOACにおける有効性およ

び安全性は、CADの既往や抗血小板薬の併用の有無にかかわらず同等であった（アピキサバンは、ワルファリンより出血性事象を減少させた）。したがって、DOACはAF合併CAD患者においてワルファリンとほぼ並列の薬剤として臨床的に使用できる可能性が示唆された。

5. AF合併虚血性心疾患に対するガイドライン

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合併あるいは待機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2016年に発表された（図1）。

一連の流れはフローチャートで示されており、まず臨床状態（安定型CADかACSか）を評価し、次にACSやステント血栓症と比較した出血リスクを評価し、抗血栓療法の概要（種類、投与期間）を決定している。

ACSへのPCI後の抗血栓療法は、低出血リスク症例ではOAC＋DAPTを6カ月とし、OAC＋抗血小板薬1剤を6カ月、1年後以降はOAC単独としている。

また、高出血リスク症例ではOAC＋DAPTを1カ月とし、OAC＋抗血小板薬1剤を1年後までで、1年後以降はOAC単独とした。

安定型CADへのPCI後の抗血栓療法は、低出血リスク症例においてはOAC＋DAPTを1カ月とし、OAC＋抗血小板薬1剤を6カ月までで、それ以降はOAC単独とした。高出血リスク症例ではOAC＋DAPT 1カ月とし、OAC＋抗血小板薬1剤を1年後までで、それ以降はOAC単独とした。

6. AF合併虚血性心疾患におけるDOACの臨床試験

前述した欧州のガイドライン¹²⁾では、DOACとワルファリンは同様の位置づけであるが、現時点では、ACSによるステント留置患者において、

図1 欧州心臓病学会 心房細動管理ガイドライン2016年版における急性冠症候群時PCI後の抗血栓療法と待機的PCI後の抗血栓療法 (Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehw210)

ACS= acute coronary syndrome; AF= atrial fibrillation; OAC= oral anticoagulation (using vitamin K antagonists or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants); PCI= percutaneous coronary intervention.

^aDual therapy with OAC and aspirin or clopidogrel may be considered in selected patients, especially those not receiving a stent or patients at a longer time from the index event.

^bOAC plus single antiplatelet.

^cDual therapy with OAC and an antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel) may be considered in patients at high risk of coronary events.

DOACの有効性や安全性がワルファリンより優れているという強力なエビデンスはないことに留意する必要がある。AF合併CAD患者のNOACの臨床的有用性を明らかにするため、いくつかの大規模ランダム化試験が現在進行中である(図2)¹³⁾。PIONEER AF PCI試験(NCT01830543)は、リバーロキサバン15mg(単回投与)+クロピドグレル75mg併用療法を当初から開始する群、リバーロキサバン5mg(分割投与)+DAPT併用後、リバーロキサバン15mg(単回投与)+アスピリン75~100mg併

用療法を12カ月投与する群、ワルファリン(PT-INR 2.0~3.0)にDAPT併用後、ワルファリン+アスピリン75~100mg併用療法を12カ月投与する群で比較する無作為割付臨床試験である。RE-DUAL PCI試験(NCT02164864)は、ダビガトラン300mg(分割投与)または220mg(分割投与)+クロピドグレル併用療法の有効性および安全性を、ワルファリン+DAPT併用療法と比較する試験である。AUGUSTUS試験(NCT02415400)は、P2Y₁₂阻害薬が投与された対象患者を、アピキサバン10mg(分割投与)

図2 CAD合併AF患者における至適抗血栓療法に関する臨床研究および欧州のガイドライン(2016)と日本の実臨床での治療方針の比較 (Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehw210)

ACS= acute coronary syndrome; AF= atrial fibrillation; OAC= oral anticoagulation (using vitamin K antagonists or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants); PCI= percutaneous coronary intervention.

^aDual therapy with OAC and aspirin or clopidogrel may be considered in selected patients.

^bOAC plus single antiplatelet.

^cDual therapy with OAC and an antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel) may be considered in patients at high risk of coronary events.

＋低用量アスピリンあるいはプラセボを、ワルファリン＋低用量アスピリンあるいはプラセボを6カ月間投与する群に無作為割り付けし、比較する試験である。以上の試験は、ステント留置後12カ月以内の急性期の至適抗血栓療法に関する試験であるが、12カ月以降の慢性期におけるNOAC単独療法の予防効果に関する検討として、日本にてAFIRE試験 (Atrial Fibrillation and Ischemic Events with Rivaroxaban in PatiEnts with Stable Coronary Artery Disease Study) (UMIN000016612) が進行中である。これは、非弁膜症性AFを合併したステント留置後12カ

月以上経過した安定型CAD患者を対象に、リバーロキサバン単独群とリバーロキサバン＋抗血小板薬1剤の2剤併用療法群に割り付けし、臨床的アウトカムを比較する試験である。これら試験の結果により、AF合併CAD患者に対する抗血栓療法へのエビデンスの確立が期待される。

まとめ

日本の実臨床では、AF患者におけるステント留置後は、抗凝固療法＋DAPT併用 (3剤併用療法) が最低6カ月から1年継続され、慢性期に

表 スtent留置後の日本と欧州ガイドライン推奨との比較

現在の治療方針		ステント留置 1 年以内	ステント留置 1 年以降/安定型 CAD
		DAPT+抗凝固療法	抗血小板薬単独+抗凝固療法
欧州ガイドライン推奨		ステント留置 1 カ月まで DAPT+抗凝固療法、その後、出血のリスクに応じて 6 カ月または 1 年まで抗血小板薬単独+抗凝固療法	ギャップ 抗凝固療法単独 (出血リスクが低ければ 6 カ月以降から)
臨床研究	ワルファリン	WOEST ●	OAC-ALONE* ●
	リバーロキサバン	PIONEER AF-PCI ●	AFIRE ●
	ダビガトラン	RE-DUAL PCI ●	N.A.
	アビキサバン	AUGUSTUS ●	N.A.

●終了 ●実施中

DAPT: dual antiplatelet therapy, CAD: coronary artery disease

*NOACの登録も可能となった

は抗凝固療法+抗血小板薬 1 剤の 2 剤併用療法が行われているのが現状である (表)。多くの報告から、抗凝固療法+DAPT 併用療法は出血リスクが増加することは明らかとなり、これまでの推奨期間よりも短い期間の DAPT でもステント血栓症リスクを低下させることを示唆され、また近年、新世代 DES (drug-eluting stent) が登場したことにより、今後、DAPT の併用期間は短縮の方向に向かうと考える。また、実臨床での状況を踏まえると、DOAC+抗血小板薬の併用療法も増加すると予想される。しかしながら、DOAC の使用に関しては、いまだエビデンスの構築が必要な段階にある。特に 12 カ月以降の慢性期に抗凝固薬単独投与とするには、抗血小板

薬中止に関する確固たるエビデンスがないため、今後の臨床試験の結果を待つ方が賢明と考える。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 平山篤志; 講演料 (アステラス製薬, アストラゼネカ, 第一三共, バイエル薬品, ブリストル・マイヤーズスクイブ), 研究費・助成金 (第一三共, ブリストル・マイヤーズスクイブ), 寄附金 (アステラス製薬, アストラゼネカ, エーザイ, MSD, 大塚製薬, 小野薬品工業, 協和発酵キリン, サノフィ, 第一三共, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 日本メジフィジックス, バイエル薬品, パブリックヘルスリサーチセンター, ブリストル・マイヤーズスクイブ, ファイザー), 寄附講座 (アクティブメディカル, 大塚製薬, 栗原医療器械店, フクダ電子, ホクシンメディカル, ボストン・サイエンティフィックス ジャパン)

文献

- 1) Smith P, et al : The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 323 : 147–152, 1990.
- 2) Hurlen M, et al : Warfarin, Aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 347 : 969–974, 2002.
- 3) Coumadin Aspirin reinfarction study (CARS) Investigators : Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 350 : 389–396, 1997.
- 4) Oldgren J, et al : Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy : a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 32 : 2781–2789, 2011.
- 5) Alexander JH, et al : Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 365 : 699–708, 2011.
- 6) Mega JL, et al : Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 366 : 9–19, 2012.
- 7) Dewilde WJ, 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* 381 : 1107–1115, 2013.
- 8) Lamberts M, et al : Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant : a nationwide cohort study. *Circulation* 129 : 1577–1585, 2014.
- 9) Goto K, et al : Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 114 : 70–78, 2014.
- 10) Mega JL, et al : Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 366 : 9–19, 2012.
- 11) Mahaffey KW, et al : Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition : results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 35 : 233–241, 2014.
- 12) Lip GY, 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* 35 : 3155–3179, 2014.
- 13) Heidbuchel H, et al : Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 17 : 1467–1507, 2015.