

# DI ニュース

「冠動脈疾患患者における抗血栓療法」について

2021.7

冠動脈疾患患者における抗血栓療法の有用性は確立されています。

臨床現場では虚血リスクと出血リスクを考慮した治療が重要であり、薬剤溶出性ステントの進化に伴いステント血栓症の発生率が低下したことなどから予後改善には出血リスクをより念頭に置いた治療戦略が求められます。従来から本邦では出血リスクが高く虚血イベントリスクが低いため、虚血と出血のリスクバランスが諸外国とは異なると言われており、イーストアジアパラドクスという概念も提唱されています。実際、欧米諸国より低用量の抗血栓療法が推奨されており、また高齢者のプロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)も低めの目標値が推奨されています。このため、欧米から報告されたエビデンスを本邦へ適用する場合には熟慮が必要であり、本邦における実臨床での検証が常に求められてきました。この分野の研究は精力的におこなわれ、2020年に本邦からの臨床試験の成績や大規模臨床研究の成果が多数含まれた「冠動脈疾患患者における抗血栓療法フォーカスアップデート版」が発表されました。

今回の DI ニュースでは、このガイドラインのうち、第4章までをまとめました。

本ガイドラインの項立て

第1章 リスク評価（出血リスク、血栓リスク）
第2章 負荷投与
第3章 抗血小板薬2剤併用療法、抗血小板薬単剤療法
第4章 抗凝固薬服用患者
第5章 心臓手術、非心臓手術の周術期における抗血栓療法

## 【リスク評価(出血リスク・血栓リスク)】

2019年4月に欧米同時掲載された学術研究コンソーシアムによる高出血リスク患者についてのコンセンサスドキュメント (ARC-HBR) を治療戦略のガイドとして採用し、この ARC-HBR の評価基準を基に、「日本版高出血リスク(HBR)評価基準」(表1)が作成されました。

具体的なリスク評価基準として、主要項目14項目と副次項目6項目に分けて記載され、少なくとも主要項目1つ、あるいは副次項目を2つ満たした場合に高出血リスク(HBR)と定義すると定められました。

表1 日本版高出血リスク(HBR)評価基準

少なくとも主要項目を1つ、あるいは副次項目を2つ満たした場合に高出血リスク(HBR)と定義する。**色文字**は日本人患者のリスク因子として追加された項目。(各解説は省略)

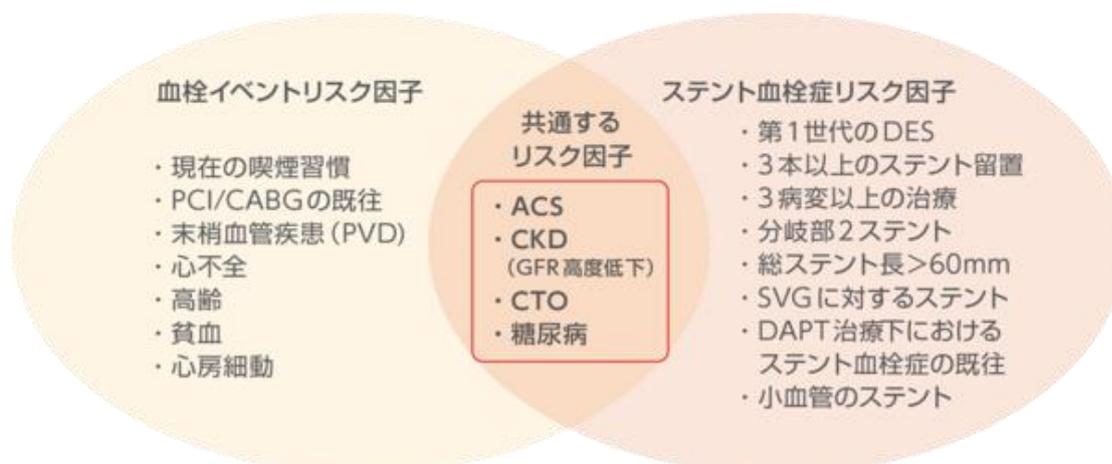
主要項目	
<b>低体重・フレイル</b>	脳血管障害(6ヶ月以内の中等度または重度の虚血性脳卒中)
CKD(eGFR 高度低下 <b>透析</b> )	血小板減少症
貧血	活動性悪性腫瘍
<b>心不全</b>	門脈圧亢進症を伴う肝硬変
抗凝固薬の長期使用	慢性の出血性素因
<b>PVD(末梢血管疾患)</b>	DAPT 期間中の延期不可欠な大手術
非外傷性出血の既往	PCI 施行前 30 日以内の大手術または大きな外傷

副次項目
年齢(75 歳以上、特に 80 歳以上)
CKD(eGFR 中等度低下)
軽度貧血
NSAIDs、ステロイド服用
脳血管障害
(主要項目に該当しない虚血性脳卒中の既往)

血栓リスクに関しては、ステント血栓症のリスクおよび、脳梗塞または心筋梗塞といった虚血イベントリスクの 2 つがあります。これらのリスクは個々に独立しているものではなく、多くの因子が重複しているため統合したリスク指標が作成されることとなりました。共通するリスク因子は特にリスクが高く、ACS、CKD、CTO、糖尿病といった病態は注意が必要です。

なお、前述の通り本邦では出血リスクが高く虚血イベントリスクが低く、虚血と出血のリスクバランスが諸外国とは異なるため、現在の実臨床においては血栓リスクより出血リスクを優先させるのが妥当だと考えられています。

図 1 日本人における血栓リスクの評価指標



(CABG:冠動脈バイパス術、ACS:急性冠症候群、CTO:慢性完全閉塞、SVG:伏在静脈グラフト)

### 【負荷投与】

薬物負荷は対象患者ごとに、P2Y12 受容体拮抗薬の優先順位と投与のタイミングが異なります。

主に経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を行う場合、ステント血栓症の予防のためにアスピリンと P2Y12 受容体拮抗薬による抗血小板薬 2 剤併用療法(DAPT)が必要であり、未服用の患者では負荷投与を行います。特に急性冠症候群(ACS)は病変部に血栓が存在する病態であるのでステント血栓症の発症リスクが高まるため、少しでも早く抗血小板効果を発現させることは重要です。

P2Y12 受容体拮抗薬であるプラスグレルは第 3 世代のチエノピリジン系抗血小板薬であり、クロピドグレルに比べ代謝経路が単純で、作用が迅速に発現します。チエノピリジン系抗血小板薬の代謝には CYP2C19 が関与し、日本人ではこの遺伝子多型による代謝不全患者が多いことが知られていますが、プラスグレルは同代謝酵素の影響を受けにくいいため欧米の負荷量の 1/3 の量に減量されています。チカグレロルは直接的かつ可

逆的な P2Y12 受容体拮抗薬で他の P2Y12 受容体拮抗薬の投与が困難な患者にも投与が可能です。しかし、日本人を中心としたアジア人 ACS 患者にクロピドグレルとチカグレロル投与した試験において、有意差はないが数値上、心血管イベント出血が多かったとの報告があります。

本ガイドラインでは以下のように推奨されています。

- ・ST 上昇型心筋梗塞(STEMI)の症例では primary PCI 施行前に Loading することを強く推奨する。薬剤はプラスグレルの優先を推奨し、プラスグレルの投与が困難な場合にはクロピドグレルを、どちらの投与も困難な場合にはチカグレロルの投与を考慮する。
- ・非 ST 上昇型急性冠症候群(NSTE-ACS)においては冠動脈病変を確認後に Loading 実施を推奨する。薬剤は STEMI 同様、最優先はプラスグレル、ついでクロピドグレル、チカグレロルの順とする。
- ・安定冠動脈疾患においてはプラスグレル、またはクロピドグレルの投与を行う。投与はステント留置時を推奨する。
- ・アスピリンに関しては、急性冠症候群(ACS)の予後改善に有用であることは明らかであるので、重篤な血液異常、アスピリン喘息や過敏症のある患者を除き、PCI 施行予定の有無にかかわらず、確定診断に至らなくても ACS が強く疑われる時点での速やかなアスピリン投与を推奨する。81mg 錠を 2~4 錠、又は 100mg2~3 錠を噛み砕いて服用する。

### 【抗血小板薬 2 剤併用療法、抗血小板薬単剤療法】

冠動脈ステント留置後はアスピリンと P2Y12 受容体拮抗薬の抗血小板薬 2 剤併用療法(DAPT)が標準であり、本邦で急性冠症候群(ACS)に対する直接的冠動脈インターベンション(primary PCI)においては 90% 前後の高いステント留置率となっていますが、ステントデバイスの進歩に伴って再血行再建率やステント血栓症のリスクは減少し管理は容易となってきました。さらに第二世代の薬剤溶出性ステント(DES)登場後は、DAPT の投与期間短縮について検討され、2018 年のガイドラインにてステント留置後の標準的な DAPT 投与期間は 6 ヶ月とされていましたが、さらには出血リスクを低減させるための検討が重ねられました。

これまでの DAPT 継続期間短縮の妥当性を検証した研究の多くは、DAPT 投与終了後に低用量アスピリンを継続するプロトコルで検討されてきましたが、低用量アスピリンによる消化管出血、頭蓋内出血合併のリスクを軽減し、血栓イベントリスク抑制効果を維持するために、DAPT 終了後にアスピリンではなく P2Y12 受容体拮抗薬を継続する治療法が検討され、さまざまな臨床試験にて虚血イベントを増加させることなく出血イベントの減少が認められ、DAPT 終了後の P2Y12 受容体拮抗薬単剤の継続について効果と安全性示すエビデンスが蓄積されました。

本ガイドラインでは以下のように推奨しています。

- ・冠動脈ステント留置後、ACS 患者においてはアスピリンとプラスグレルまたはクロピドグレルを 3~12 ヶ月間併用投与する。ただし、安定型冠動脈疾患患者には、1~3 ヶ月継続する。
- ・プラスグレル、クロピドグレルの投与が困難な場合はチカグレロルの投与を考慮する。
- ・ACS 患者で出血リスクが低く血栓イベントリスクが高い場合には DAPT の長期継続を考慮する。なお、安定型冠動脈疾患患者で虚血イベントリスクが高く DAPT 投与 12 ヶ月間出血イベントがない場合、30 ヶ月まで継続を考慮する。
- ・出血リスクが高い患者には DAPT は 1~3 ヶ月に短縮する。
- ・基本的にアスピリンの無期限投与を推奨する。アスピリン禁忌の患者にはチエノピリジン系抗血小板薬単剤投与を考慮する。
- ・ACS 患者は血栓リスクが高い患者として 3 ~12 ヶ月の DAPT 継続を基本とし、6 ヶ月以内に DAPT を単剤に切り替える場合には、P2Y12 受容体拮抗薬を考慮することを推奨する。安定型冠動脈疾患患者では 1~3 ヶ月後に DAPT 終了、P2Y12 受容体拮抗薬投与の継続を考慮する。
- ・PCI 非施行患者で出血リスクが高い場合には、アスピリンまたはチエノピリジン系抗血小板薬の単剤投与を考慮可。

## 【抗凝固薬服薬患者】

抗凝固薬服用患者のなかで、高齢化の進行に伴い心房細動合併患者に対する PCI 施行は特に近年増加傾向にあります。また、PCI 施行後に心房細動を新規合併する患者も増加し、抗凝固療法と抗血小板薬併用の臨床的重要性は増大しています。なお、抗凝固薬の長期服用は高出血リスクの代表といえます。

ワルファリンや直接経口抗凝固薬(DOAC)などの抗凝固薬の併用(3剤併用療法)が必要になる場合、安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン(2018年改訂版)以降は出血リスクを考慮し、アスピリンを投与しない2剤のみの投与(クロピドグレルまたはプラスグレル+抗凝固薬)が基本となってきました。さらに、慢性期は抗凝固単剤がよいという臨床試験が発表されています。一般に抗血栓薬は併用することによって出血リスクが大幅に増加するため、血栓リスクが低下してくれば単剤での管理を優先すべきです。

さらなるランダム化比較試験の結果から、DOAC併用時のアスピリン投与はさけるべきであること、4種類のDOACそれぞれがP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬との併用によりワルファリンとDAPTの3剤より虚血性イベントを増やすことなく出血性合併症を減らしたことから、禁忌がなければワルファリンよりDOACを優先し使用するよう推奨されました。

一方、抗凝固薬とDAPTの3剤併用療法は避けるべきであり、出血リスク減少の観点から血栓リスクが特に高いと懸念される患者を除けば、アスピリンは周術期2週間以内のごく短期間とするべきであると結論づけられています。ACS患者においては「心房細動を合併する出血リスクが高いPCI施行患者に対して、抗凝固薬とDAPTの3剤併用は1ヵ月以上長期継続すべきでない」という推奨が「クラスIII(Harm)」として加えられました。この推奨は安定冠動脈疾患患者でもほぼ同様となっています。「クラスIII(Harm)」とは、「有害とのエビデンスがあり避けるべき治療法」であることを示しており、明確に行わないことを求めている点に注意が必要です。

血栓リスクの著しく高い患者に関しては出血リスクとのバランスを考慮し、3剤併用療法の1~3ヶ月への延長考慮が必要となります。

・冠動脈ステント留置患者に対して、周術期(2週間以内)に抗凝固療法とDAPTの3剤併用療法を行い、その後、抗凝固薬とP2Y<sub>12</sub>受容体拮抗薬の2剤併用療法をおこなう。

・心房細動の抗凝固薬はワルファリンよりDOACを優先する。

・左室・左房内血栓を有する心筋梗塞患者、重症心不全患者、左室瘤を合併する患者、人工弁置換術後(機械弁)の患者に対して、急性冠症候群・冠血行再建後に抗血小板薬とワルファリンを併用する。

・人工弁置換術後(機械弁)の患者に対して、慢性期(1年以降)にワルファリンと低用量アスピリンの併用を考慮する。

・抗血小板薬投与中のワルファリン投与ではPT-INRの目標値を低め(2~2.5)に設定する。ただし、70歳以上はPT-INR 1.6~2.5とする。

・慢性期(1年以降)の心筋梗塞患者、ステント留置患者、CABG施行患者、および冠血行再建術を受けていない冠動脈疾患患者に対して、抗凝固薬を単剤で投与する。

心房細動を合併するPCI施行患者の中でも特に出血リスクが高い患者に対して、抗凝固薬とDAPTの3剤併用療法は1ヵ月以上継続すべきではない。

このような結果を受けて図2のようにフローチャートは大きく変更されました。2018年のガイドラインでは心房細動、抗凝固薬が最初の評価項目となっていました。2020年版ではまず、日本版出血リスク(HBR)にて出血リスクを最初に評価することが推奨されています。出血リスクが高い場合、かつ経口抗凝固薬(OAC)がない場合はDAPT投与期間を1~3ヶ月、その後には単剤治療が推奨されます。

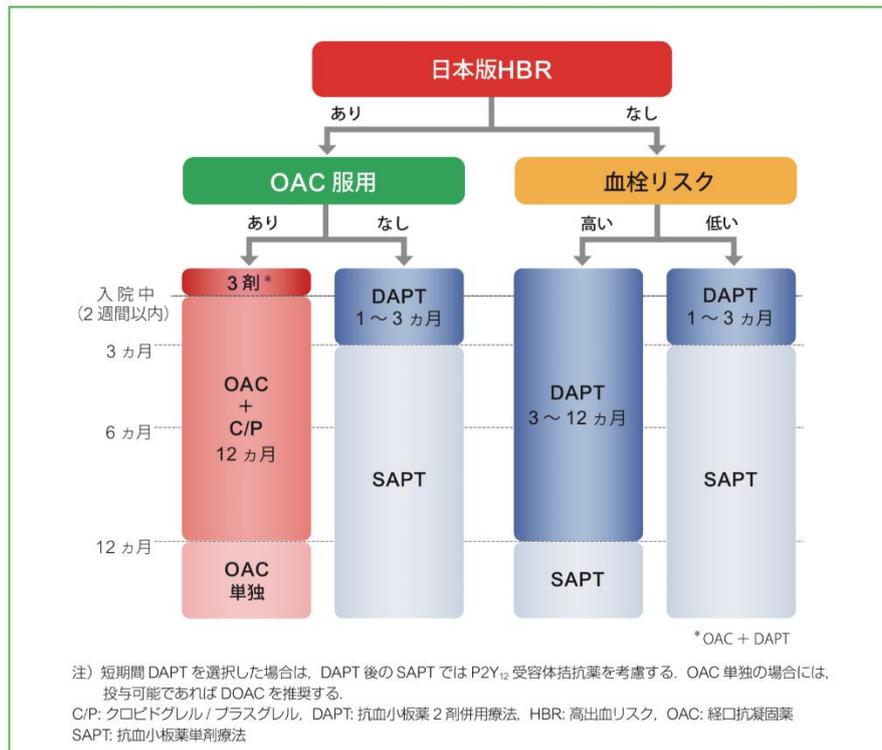


図 2 高出血リスク(HBR)をふまえた PCI 施行後の抗血栓療法

日本版 HBR に該当項目がない症例においては血栓リスクを評価し、ACS 患者などの血栓リスクが高い場合は DAPT 投与期間を 3~12 ヶ月、低い場合は 1~3 ヶ月の DAPT 投与期間の後、どちらも単剤治療へと移行します。なお、DAPT 投与期間を短縮した場合は P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬の単剤投与を優先します。

OAC の服用がある場合は、原則的に周術期は 3 剤併用療法、1 年以内は OAC + クロピドグレルまたはプラスグレル、1 年以降は OAC 単独が推奨となります。禁忌例があるため OAC という表記になっていますが投与可能な症例においては DOAC を推奨すると記載されています。

つまり、これまで PCI 施行後の 1 年以降の治療に関してエビデンスは不十分でしたが、今回全ての領域においてエビデンスが確立したといえます。

#### 参考文献

2020 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版「冠動脈疾患患者における抗血栓療法」

横浜市立大学附属市民総合医療センター 心臓血管センター 木村一雄先生 講演資料

東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科 中村 正人 先生 講演資料

日経メディカル 2020 年 6 月