

# 心房細動患者にPCIしたら Triple Therapyは必要か

2017年9月4日

東京ベイ・浦安市川医療センター 総合内科

担当：加藤綾

監修：遠藤慶太

# 症例提示

【ID】 77歳 女性 身長165cm 体重60kg

【主訴】 呼吸苦

【現病歴】

心房細動（Atrial fibrillation: Af）に対して経口抗凝固薬（Oral Anticoagulant: OAC）内服中のADL自立した女性  
来院1週間前から安静時の胸部絞扼感あり

来院当日は胸部絞扼感が持続するため救急要請

【既往歴】 5年前 心房細動 3年前 胃潰瘍

【内服薬】 リバーロキサバン（イグザレルト®） 15mg

# 症例提示

## 【入院後の経過】

心電図でST上昇→STEMIと判断し緊急CAGを施行

前下行枝 # 7に100%狭窄を認め、PCI施行  
薬剤溶出性ステント(DES)を留置

→アスピリン、クロピドグレルによる抗血小板薬2剤 (Dual Antiplatelet therapy: DAPT) 開始



冠動脈ステント留置後でステント血栓も怖いですが、一方で胃潰瘍の既往もあり消化管出血は心配…

抗凝固療法が適応となる心房細動患者にPCIをしたら、DAPT + 抗凝固の3剤療法が必要なの？

# EBMの実践 5steps

- Step1 疑問の定式化
- Step2 論文の検索
- Step3 論文の批判的吟味
- Step4 症例への適用
- Step5 Step1-4の見直し

# EBMの実践 5steps

- Step1 疑問の定式化
- Step2 論文の検索
- Step3 論文の批判的吟味
- Step4 症例への適用
- Step5 Step1-4の見直し

# 疑問の定式化

P : PCI施行後のAfのある患者

I : Triple Therapy\*をする

C : Triple Therapyをしない

O : 出血イベントと塞栓イベントの発症率

\* Triple Therapy: 抗血小板薬2剤 + 抗凝固

# 論文の検索

Step1 疑問の定式化

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

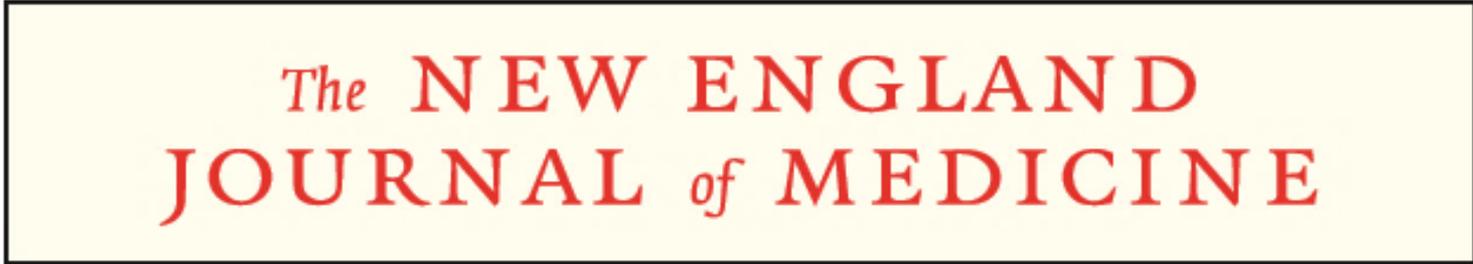
Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# 論文の検索

Pubmedで (Af)・(PCI)・(therapy)と検索

→8件目にヒット



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 22, 2016

VOL. 375 NO. 25

Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation  
Undergoing PCI

NEJMの2016年12月の論文  
Afを合併したPCI後の患者2124人に対して行われた  
Randomized Control Trial

# 論文の背景

- PCIをした患者のうち、5-8%はAfを合併している
- Af患者のうち、PCIが必要になる患者は5-15%いる
- Afを発症すると塞栓症のリスクは上昇する  
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scoreが1点でも、0点に比べリスクは3倍になる
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 1 \sim 2$ 点なら、抗凝固療法すべき
- スtent血栓症の予防には、PCI後の抗血小板薬二剤併用療法(DAPT)が有用である
- Af患者にPCIをした場合、stent血栓症・脳卒中リスクと、出血リスクのバランスをとる必要がある

# ガイドラインの推奨は

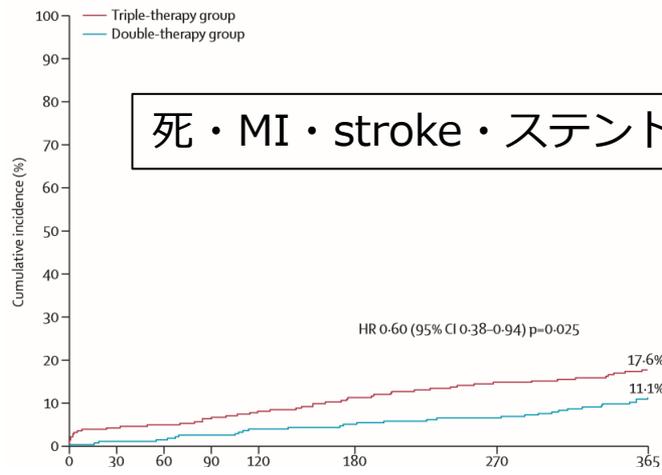
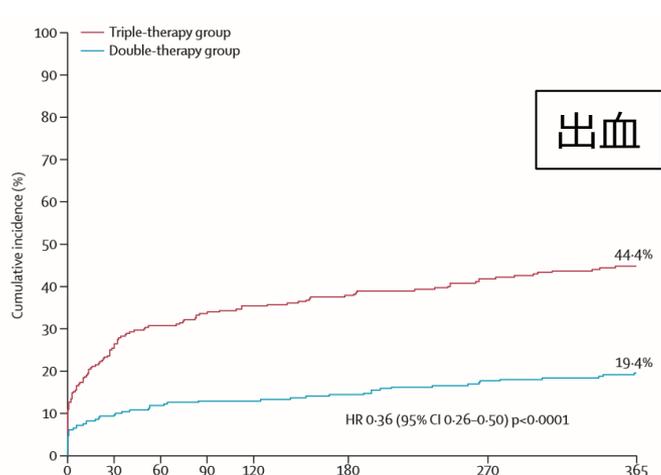
- Triple Therapyの期間は最短にする(ClassIIa)
- 塞栓と出血のリスクに応じてTriple Therapyの期間を決定
  - 安定型狭心症にPCIしたら1ヶ月間
  - ACSにステント留置したら1~6ヶ月間
  - ACSでステント留置しなかったらOAC+抗血小板薬1剤を12ヶ月間
- Triple Therapy1ヶ月終了後もOAC+抗血小板薬は12ヶ月間 (ClassIIb)
- PCIから12ヶ月経過したらOAC単剤にする(ClassI)
- Triple Therapyするなら、PT-INRは2.0-2.5にすべき(Class II a)
- ※一部の患者に対しては、OAC+クロピドグレル75mg/dayが Triple therapyの代替療法となりうる可能性 (Class II b)

European Society of Cardiology Guidelines on AF 2016  
European Consensus on AF and PCI 2014  
ACC/AHA Guidelines on NSTEMI 2014  
ACC/AHA Guidelines on STEMI 2013

# Triple Therapyは必要なのか？

## WOEST trial

抗凝固療法中患者にPCIを行った後、ワルファリン+クロピドグレルの2剤併用療法とTriple Therapyとで治療効果を比較した多施設RCT



ワルファリン+クロピドグレルは、Triple therapyと比較して出血イベントが減少し(44.4%→19.4%)、全死亡率も低下した(6.3%→2.5%)

→Triple therapyが不要である可能性を示した

ただし、Af患者はそのうち70%しかいない  
そもそも起きた出血イベントが少なく、大多数がminor bleeding

# OAC+クロピドグレルの可能性

## Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention

心筋梗塞またはPCI後のAf患者に対してTriple therapyとDual therapyを比較した、デンマーク全国規模のCohort study

VKA+クロピドグレルの2剤治療が血栓塞栓症の発症率を減少させる  
他のDual therapyと比較して、血栓塞栓症のリスク・出血リスクが低い

→出血・血栓塞栓症双方においてVKA+クロピドグレルが優れることを示した

# OACはワルファリンでなくてもよいか

## ROCKET AF Trial

CHADS<sub>2</sub> score 2点以上の非弁膜症性Af患者に対してリバーロキサバンとワルファリンでの治療効果を比較した二重盲検ランダム化比較試験

Table 3. Rates of Bleeding Events.\*

Variable	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)		Hazard Ratio (95% CI) <sup>†</sup>	P Value <sup>‡</sup>
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding <sup>§</sup>	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin $\geq 2$ g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding <sup>¶</sup>	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

- ・大出血リスクはワルファリンと同等
- ・致死性出血、頭蓋内出血は減少
- ・塞栓症の発生率は、ワルファリンに劣らなかった(HR=0.79, 95%CI 0.66-0.96)

Table 2. Primary End Point of Stroke or Systemic Embolism.\*

Study Population	Rivaroxaban			Warfarin			Hazard Ratio (95% CI) <sup>†</sup>	P Value	
	No. of Patients	No. of Events	Event Rate	No. of Patients	No. of Events	Event Rate		Noninferiority	Superiority
			no./100 patient-yr			no./100 patient-yr			
Per-protocol, as-treated population <sup>‡</sup>	6958	188	1.7	7004	241	2.2	0.79 (0.66–0.96)	<0.001	
Safety, as-treated population	7061	189	1.7	7082	243	2.2	0.79 (0.65–0.95)		0.02
Intention-to-treat population <sup>§</sup>	7081	269	2.1	7090	306	2.4	0.88 (0.75–1.03)	<0.001	0.12
During treatment		188	1.7		240	2.2	0.79 (0.66–0.96)		0.02
After discontinuation		81	4.7		66	4.3	1.10 (0.79–1.52)		0.58

→OACを内服するにしてもDOACのほうがよさそう

# DOACはPCI後にも有効か

## ATLAS ACS2-TIMI51 Trial

ACS発症後の患者に対して、従来の抗血小板療法にリバーロキサバンを追加すると心血管イベントが減るのか検証した二重盲検化比較試験

End Point	Rivaroxaban			Placebo (N=5113)	Rivaroxaban 2.5 mg Twice Daily vs. Placebo		Rivaroxaban 5 mg Twice Daily vs. Placebo		Rivaroxaban Combined vs. Placebo				
	2.5 mg Twice Daily (N=5114)	5 mg Twice Daily (N=5115)	Combined (N=10,229)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value			
<b>Efficacy</b>	<i>number (percent)</i>												
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke — primary end point	313 (9.1)	313 (8.8)	626 (8.9)	376 (10.7)	0.84 (0.72–0.97)	0.02	0.007	0.85 (0.73–0.98)	0.03	0.01	0.84 (0.74–0.96)	0.008	0.002
Death from cardiovascular causes	94 (2.7)	132 (4.0)	226 (3.3)	143 (4.1)	0.66 (0.51–0.86)	0.002	0.005	0.94 (0.75–1.20)	0.63	0.57	0.80 (0.65–0.99)	0.04	0.05
Myocardial infarction	205 (6.1)	179 (4.9)	384 (5.5)	229 (6.6)	0.90 (0.75–1.09)	0.27	0.09	0.79 (0.65–0.97)	0.02	0.008	0.85 (0.72–1.00)	0.047	0.01
Stroke													
Any	46 (1.4)	54 (1.7)	100 (1.6)	41 (1.2)	1.13 (0.74–1.73)	0.56	0.47	1.34 (0.90–2.02)	0.15	0.11	1.24 (0.86–1.78)	0.25	0.19
Ischemic	30 (1.0)	35 (0.9)	65 (0.9)	34 (1.0)	0.89 (0.55–1.45)	0.64	0.82	1.05 (0.65–1.68)	0.84	0.72	0.97 (0.64–1.47)	0.89	0.94
Death from any cause, myocardial infarction, or stroke — secondary end point	320 (9.3)	321 (9.1)	641 (9.2)	386 (11.0)	0.83 (0.72–0.97)	0.02	0.004	0.84 (0.73–0.98)	0.02	0.02	0.84 (0.74–0.95)	0.006	0.002
Death from any cause	103 (2.9)	142 (4.4)	245 (3.7)	153 (4.5)	0.68 (0.53–0.87)	0.002	0.004	0.95 (0.76–1.19)	0.66	0.89	0.81 (0.66–1.00)	0.04	0.08
Stent thrombosis	47 (2.2)	51 (2.3)	98 (2.3)	72 (2.9)	0.65 (0.45–0.94)	0.02	0.02	0.73 (0.51–1.04)	0.08	0.04	0.69 (0.51–0.93)	0.02	0.008
	(N=5115)	(N=5110)	(N=10,225)	(N=5125)									
<b>Safety</b>													
TIMI major bleeding not associated with CABG	65 (1.8)	82 (2.4)	147 (2.1)	19 (0.6)	3.46 (2.08–5.77)	<0.001		4.47 (2.71–7.36)	<0.001		3.96 (2.46–6.38)	<0.001	
TIMI minor bleeding	32 (0.9)	49 (1.6)	81 (1.3)	20 (0.5)	1.62 (0.92–2.82)	0.09		2.52 (1.50–4.24)	<0.001		2.07 (1.27–3.37)	0.003	
TIMI bleeding requiring medical attention	492 (12.9)	637 (16.2)	1129 (14.5)	282 (7.5)	1.79 (1.55–2.07)	<0.001		2.39 (2.08–2.75)	<0.001		2.09 (1.83–2.38)	<0.001	
Intracranial hemorrhage	14 (0.4)	18 (0.7)	32 (0.6)	5 (0.2)	2.83 (1.02–7.86)	0.04		3.74 (1.39–10.07)	0.005		3.28 (1.28–8.42)	0.009	
Fatal bleeding	6 (0.1)	15 (0.4)	21 (0.3)	9 (0.2)	0.67 (0.24–1.89)	0.45		1.72 (0.75–3.92)	0.20		1.19 (0.54–2.59)	0.66	

リバーロキサバンは、ACS発症後の患者において心血管イベントによる死亡・心筋梗塞・脳卒中の複合リスクを減らした  
出血性イベントは増えたが致死性出血は増えなかった

→ACS発症後の患者にもリバーロキサバンを使える可能性あり

# ここまでのまとめ

- ガイドラインでは、  
一定期間のTriple therapyを推奨しているが、  
VKAとDOACの違いについては特に言及していない
- 近年の研究で分かっていることは、  
VKA+クロピドグレルによるDual therapyがTriple therapyに劣らない可能性がある  
DOACはVKAよりも出血リスクを減少させる
- ただし、  
DOACを用いたTriple therapyの研究はされていない

→出血リスクを減らすためなら、DOACを含むTriple therapy  
もしくはDual therapyのほうがよいのではないか？

# EBMの実践 5steps

Step1 疑問の定式化

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# 論文のPICO

**Patient** : AfのあるPCI後の患者

**Intervention** : リバーロキサバンを含むレジメン

**Control** : ワルファリンを含むTriple therapy

**Outcome** : 出血イベントは減るか

**Trial** : Randomized Control Trial

**PIONEER AF-PCI Trial**

# Inclusion criteria

- 18才以上
- スtent留置を伴うPCI後であること
- 下記のどちらかを満たすAfの既往があること
  1. 1年以内に12誘導心電図、ホルター心電図、ペースメーカーもしくはその他の器械で記録された、発作性・持続性・永続性の非弁膜症性Af
  2. 1年以上前に12誘導心電図、ホルター心電図、ペースメーカーもしくはその他の器械で記録された発作性・持続性・永続性の非弁膜症性Afがある場合は、PCI前の3ヶ月間OAC内服していたもの
- 女性の場合、閉経している(45才以上で最終月経から18ヶ月以上)もしくは子宮摘出などで外科的に不妊となったもの、もしくは避妊しているもの
- 妊孕性のある女性の場合、HCGスクリーニング陰性であること

# Exclusion criteria

## 1. 抗凝固療法が禁忌となり得る場合

30日以内に活動性出血・臨床的に重大な出血がある場合、出血素因がある場合

血小板 $<9$ 万/ $\mu$ L

頭蓋内出血の既往がある

12ヶ月以内に臨床的に重大な消化管出血既往がある

VKA内服中ではないのにPT-INRが正常より延長している

その他出血リスクをあげる因子がある

## 2. 脳卒中もしくはTIAの既往がある

3. 組み入れ時に心原性ショックもしくは心室性不整脈がある

4. CrCL $<30$ mL/min

5. 肝障害もしくは肝機能テストで異常がある (ASTが正常値の5倍以上、ALTが正常値の3倍以上、総ビリルビンが正常値の2倍以上)

6. 原因不明の貧血(Hb $<10$ g/dL)

7. HIV感染症がある

8. 6ヶ月以内に薬物もしくはアルコール中毒のエピソードがある

9. 生命予後が12ヶ月以内である

10. 30日以内に大手術や生検、重症外傷の歴がある

11. PCI手技中にステント血栓症を疑う所見がある、ステントinステントの状態

12. PCI治療がまだ完了していない・CABGを予定している

13. VKA、アスピリン、P2Y<sub>12</sub>阻害薬使用の禁忌項目がある

14. 可逆性のAfである(甲状腺クリーゼ、肺塞栓、周術期)

15. Afの他に抗凝固療法を必要とする病態がある(僧帽弁石灰化、機械弁、DVT、肺塞栓、左室内血栓)

16. CYP3A4やP糖蛋白の阻害薬による治療を受けている

17. リバーロキサバンにアレルギーや過敏性がある

18. NSAIDsで4週間以上治療する必要がある

19. 妊娠もしくは授乳中

20. 活動性の悪性腫瘍がある

21. 研究側の雇用者もしくはその家族

# InterventionとComparison

## グループ①

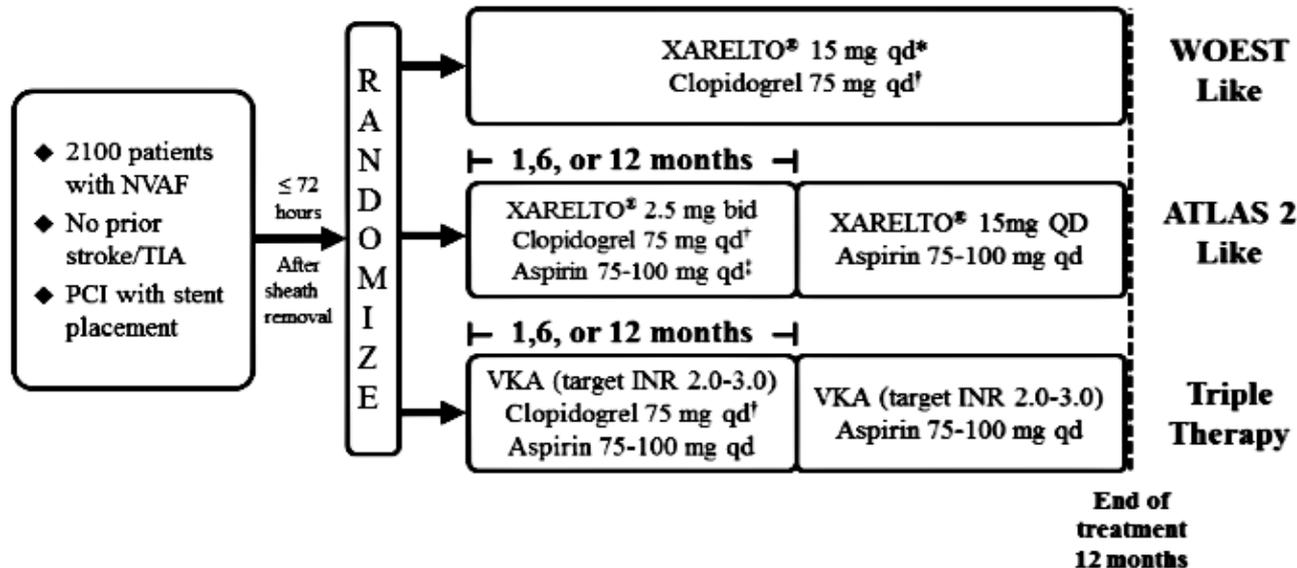
リバーロキサバン15mg+クロピドグレル 12ヶ月

## グループ②

リバーロキサバン2.5mg×2+低用量アスピリン+クロピドグレル：1・6・12ヶ月  
 残りの期間：リバーロキサバン15mg(CrCl30~50→10mg)+低用量アスピリン

## グループ③

ワルファリン+低用量アスピリン+クロピドグレル：1・6・12ヶ月  
 残りの期間：ワルファリン+低用量アスピリン



・シース抜去してから72時間以内に、PT-INR≤2.5となったら Randomize  
 ・DAPTの期間と抗血小板薬の種類はランダム化の前に決定し、グループ①②③に1:1:1となるよう割り付け

# Outcome

- **安全性(Safety endpoint)**

治療開始2日以降の臨床的に重大な出血

(TIMI出血基準の大出血と小出血、治療を要する出血の複合)

- **有効性(Efficacy endpoint)**

心血管イベント(死亡、心筋梗塞、脳卒中)

ステント血栓症

- **探索解析(Exploratory endpoint)**

International Society on Thrombosis and Haemostasis(ISTH)での大出血

Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Factor for Occluded Coronary Arteries(GUSTO)での重篤な出血

- 追跡期間は12ヶ月

# 出血基準

## ■ TIMI出血基準

### ● 大出血

- (1) 頭蓋内出血
- (2) 重大な出血の徴候があり、5g/dL以上のHb低下
- (3) CABGに関連する場合
  - ・ 致死性出血、周術期の頭蓋内出血
  - ・ 出血のコントロール目的の胸骨切開閉鎖後の再手術
  - ・ 48時間以内のRBC5単位以上の輸血
  - ・ 24時間以内の胸腔チューブからの出血が2L超

### ● 小出血：出血の徴候がありHb3-5g/dL低下

### ● 治療を要する出血：薬物治療、外科治療、検査室での評価を要する全ての出血

## ■ ISTH出血基準

### ● 大出血

Hb2g/dL以上の低下、RBCもしくは全血2単位以上の輸血、頭蓋内・髄腔内・眼球内・心嚢内・コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血・後腹膜の出血、死亡にいたる出血

## ■ GUSTO出血基準

### ● 重篤な出血：頭蓋内出血もしくは血行動態の破綻を伴う出血

# 統計分析

- グループ間の比較では、DAPT期間で層別化を行った
- サンプルサイズ

$\alpha$ level = 0.05、Power = 80% ( $\beta$ level = 0.2)

ワルファリンでのTriple therapyの臨床的**重大出血発生率16%**と仮定すると、**6%の有意差を出すために必要なサンプルサイズは各群700人**

Am Heart J 2015; 169: 472-478

## 倫理的配慮はされていたか

- 倫理委員会の承認を受けている

with the full text of this article at [NEJM.org](http://NEJM.org). The trial was approved by national and institutional regulatory agencies and ethics committees. An

- 患者は書面でインフォームドコンセントを受けている

# 結果は妥当か

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

**患者はランダム割り付けされていたか**

→されている

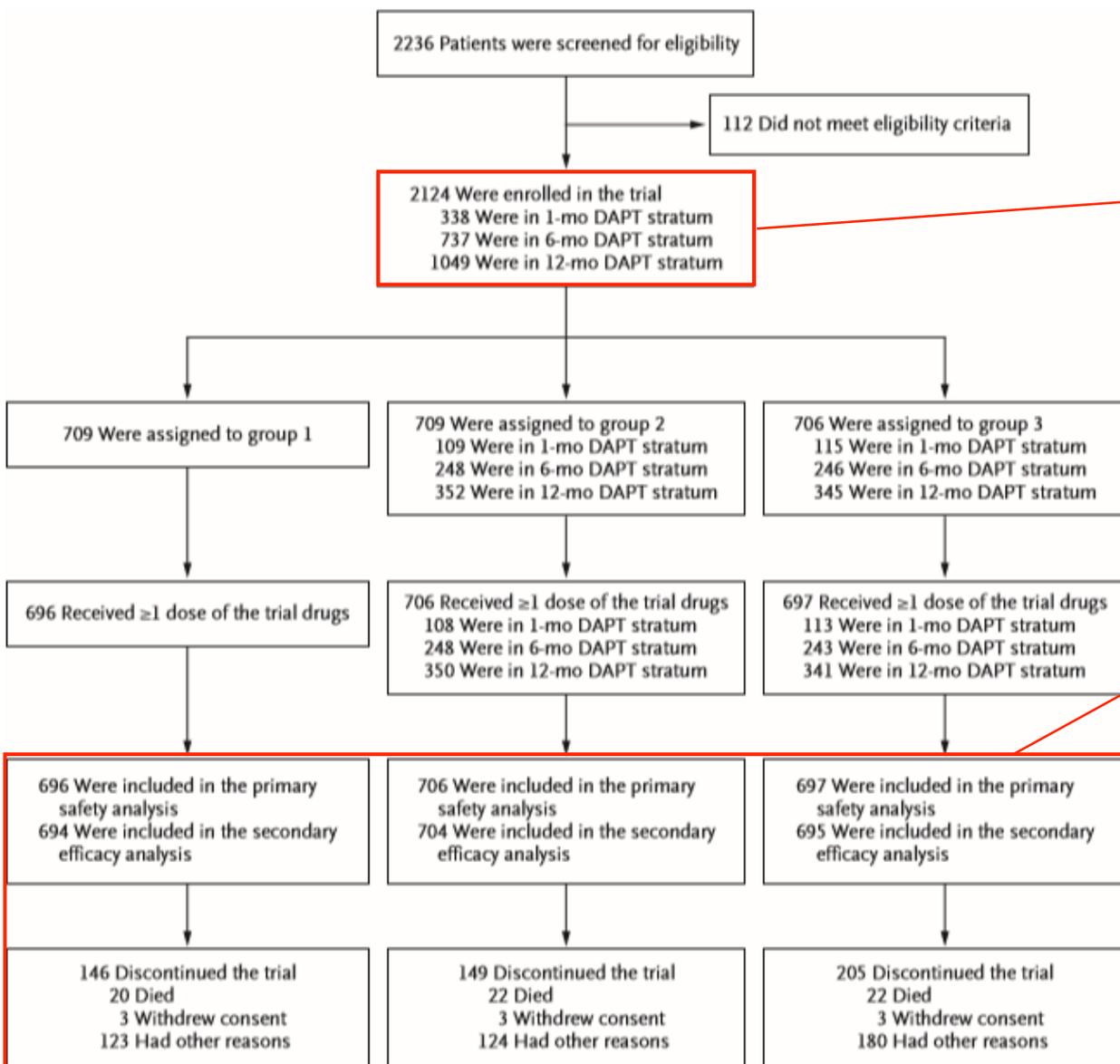
**ランダム化割り付けは隠蔽化されていたか**

→中央割付で隠蔽化されている

**既知の予後因子は群間で似ていたか**

→同等である (後述)

# 患者選択のフローチャート



2124人が組み入れられ、  
DAPT1ヶ月が338人、  
DAPT6ヶ月が737人、  
DAPT12ヶ月が1049人

脱落率は  
①21.0%②21.1%③29.4%  
3群間に有意差なし  
脱落者と継続者とでベースラインに有意差なし  
脱落理由に明らかな差なし  
それぞれの群は約700人  
(サンプルサイズは十分)

# ベースラインは同等か

- 年齢・性別・人種・冠危険因子・腎機能・CHADS<sub>2</sub>-VASc・HAS-BLED・ACSの内訳・ステントの種類・併用薬剤は3群間で有意差なし  
白人が95%前後、P2Y<sub>12</sub>阻害薬は95%がクロピドグレル投与
- ワルファリン投与群のINRは2.0-3.0目標としてTime to Therapeutic Rangeは概ね65%
- 脱落者と継続者とでベースラインに有意差なし
- DAPT投与期間1.6.12ヶ月群でベースラインに有意差なし

→3群のベースラインは同等

# 結果は妥当か

研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか

**研究はどの程度盲検化されていたか**

→評価者のみ盲検化されている

研究完了時点で両群は予後のバランスがとれていたか

**追跡は完了しているか**

→脱落率は①21.0%②21.1%③29.4%

3群間に有意差なし

**患者はIntention to treat解析されたか**

→modified ITT解析だが、

ITT解析でも有意差なし

**試験は早期中止されたか**

→されていない

# 結果

## Primary safety endpoint: 安全性

リバーロキサバン投与群(グループ①②)が、Triple therapyに比べて大出血イベントは少ない(①16.8%②18.0%③26.7%) **NNT11-12**

## Secondary efficacy endpoint: 有効性

心血管イベントは3群間に**有意差なし**  
(①6.5%②5.6%③6.0%)

## Exploratory endpoint:

ISTHまたはGUSTO criteriaに則った大出血・重篤な出血も、リバーロキサバン使用群で**少ない**

# 考えるLimitation

- 対象患者はほとんどが男性(70%)・白人(90%)
- 脳梗塞後など塞栓リスクが高い人は予め除外されている
- 心血管イベント予防効果については結果がでなかった

→サンプルサイズが不十分

発生率6%→ $\alpha=0.05$ ・power=90%なら40,794人は必要(今回はpower 11%)

→本当にDual therapyでステント血栓症が増えないのか、  
リバーロキサバン低用量でも塞栓症が増えないのかは  
検出不足

# 考えるLimitation

- リバーロキサバン通常量でのTriple therapyは未検証
- リバーロキサバンは低用量だが、ワルファリンはINR2.0-3.0でコントロールされており、ガイドライン推奨の2.0-2.5より出血しやすい
- DAPT投与期間は主治医の裁量に任せられた
- 使用したP2Y<sub>12</sub>阻害薬は95%がクロピドグレルであり、その他新規のP2Y<sub>12</sub>阻害薬については検証されていない
- 製薬会社のスポンサーがある

# 論文のまとめ 今回の文献が示したこと

- PCI後のAf患者へのTriple Therapyにおいても、出血リスクはリバーロキサバンがワルファリンに勝るかもしれない(NNT=11~12)
- Triple Therapyに入れる場合、リバーロキサバンは通常より低用量でも効果を発揮する可能性がある
- Triple Therapyからアスピリンは外せる可能性がある
- Dual Therapyや低用量リバーロキサバンでのTriple therapyはワルファリンを含むTriple therapyと比較して血栓塞栓症発症率の有意差はなかったが、n数不足で検出不足である

# EBMの実践 5steps

- Step1 疑問の定式化
- Step2 論文の検索
- Step3 論文の批判的吟味
- Step4 症例への適用
- Step5 Step1-4の見直し

# 研究患者は今回の患者と似ていたか

## Inclusion criteria

- 18才以上→○
- スtent留置後→○
- 1年以上前に12誘導心電図で指摘された非弁膜症性Af、元々OAC内服あり→○
- 閉経後→○

## Exclusion criteria

- 脳卒中やTIA既往→×
- CrCl<30mL/min→×
- Hb<10g/dL→×
- 12ヶ月以内の消化管出血→×
- 出血素因→×
- イグザレルト併用禁忌薬→×

## Baselineとの相違

平均年齢70才、男性が多い、アジア人は25%、DESは65%



患者はInclusion criteriaを満たし、Exclusion criteriaに該当しない研究患者の特徴と大きく外れてはいない

# 患者にとって必要な項目は考慮されたか

- 主要評価項目は出血リスク、二次評価項目は血栓塞栓症リスク治療のもたらす有害事象と予防効果双方について吟味されている  
予防効果については判断可能な結果が出ていない

# 見込まれる治療の利益と考える害や費用

- 見込まれる治療の利益  
Triple therapyをしないことによる出血イベントの減少(24%→16.3%)
- 考えられる害  
Triple therapyしないと、血栓塞栓症イベントが増加する可能性
- コスト  
ワーファリンR1mg≐10円, バイアスピリンR100mg≐6円,  
プラビックスR75mg≐200円, イグザレルトR5mg≐186円, 15mg≐530円  
グループ①(DOAC Dual)→730円/日  
グループ②(DOAC triple)→392円/日  
グループ③(VKA triple)→216円/日 + 月1回のINR測定1430円

# メリットはデメリットを上回るか

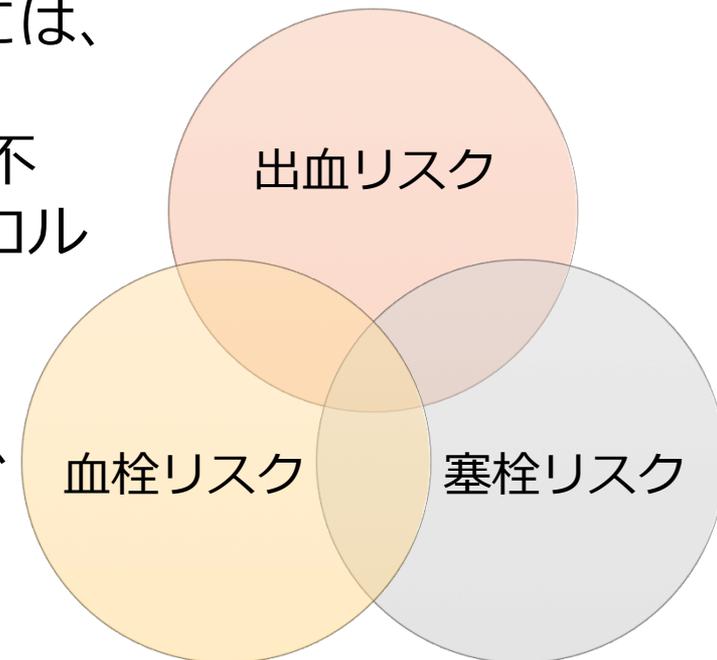
- 3つの治療レジメンで比較すると

治療法	メリット	デメリット
リバーロキサバン +クロピドグレル	出血リスク ↓	血栓症 ?
リバーロキサバン 少量 + DAPT	出血リスク ↓	塞栓症 ?
ワルファリン + DAPT	血栓塞栓症 ↓	出血リスク ↑

- 出血リスクの減少はNNT11~12が見込まれる
- 血栓塞栓症に関しては評価不能
- ただし、#7にDES留置しており、ステント血栓症を起こすと致命的となりうる

# 症例への適用の考察

- **アジア人向けのガイドラインでは**  
-2017 Consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke prevention in atrial fibrillation-
- PCI前からDOACを内服していた患者には、PCI後に同じ薬剤を再開すべき
- DOACと併用したときの出血リスクが不明なので、Triple therapyにチカグレロルやプラスグレルは使うべきではない
- 特にアジア人に対しては、DOACの方がVKAよりも予防効果と安全性に優れ、少量でも効果がある可能性がある
- 出血・塞栓・血栓リスクを考慮してDAPTの期間を決めるべき

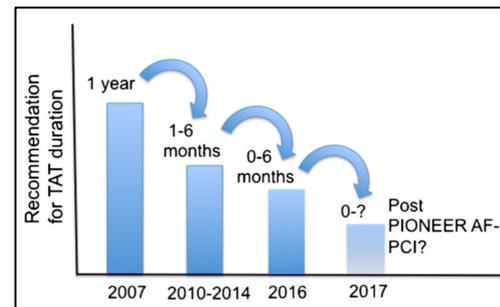


# 本症例の経過

- 今回の研究では血栓塞栓症への影響が評価不能であったこと、今回の症例は#7にDES留置されておりステント血栓を起こした場合に致命的となり得ることから、Triple therapyを選択した
- 消化管出血も懸念されたため、DAPT開始とともにPPIも内服を開始した
- 抗凝固薬は、出血リスクが少なく、かつ以前より内服していたリバーロキサバンを選択し、Triple therapyを6ヶ月継続した
- 1年間、出血イベントや心血管イベントは起こらず、リバーロキサバン単剤に変更した

# 今後の展望

- Triple therapyの投与期間について  
元々2007年のESCガイドラインでは12ヶ月間を推奨  
近年の研究により、推奨期間は短縮傾向  
今後Triple不要となる日が来るかもしれない
- 他のDOACや新規P2Y<sub>12</sub>阻害薬でのレジメンの研究も必要
- 現在進行中の研究：ほとんどが出血リスクを検証しており、血栓塞栓症予防効果についてもさらなる検証が必要



Trial	Therapy	Outcome
REDUAL-PCI	ダビガトランでのDual	出血
ENTRUST-AF-PCI	エドキサバンでのDual	出血
AUGUSTUS	アピキサバンでのDual	出血
RT-AF	リバーロキサバン + ticagrelor	出血
APPROACH	アピキサバン + クロピドグレル	出血
MANJUSRI	ワルファリン + ticagrelor	出血
MUSICA-2	CHADS2 ≤ 2 に DAPT のみ (OAC なし)	複合リスク

# EBMの実践 5steps

- Step1 疑問の定式化
- Step2 論文の検索
- Step3 論文の批判的吟味
- Step4 症例への適用
- Step5 Step1-4の見直し

# Step1-4の見直し

## **Step1 疑問の定式化**

日常診療の疑問をPICOの形式に表わした

## **Step2 論文の検索**

Pubmedを用いて情報収集した

## **Step3 論文の批判的吟味**

フォーマットに則って吟味した

## **Step4 症例への適用**

論文の結果、近年のレビュー、患者背景を考慮した

## **Step5 Step1-4の見直し**