JHospitalist Network
Journal club

高リスクTIA、軽症脳梗塞急性期治療に抗血小板薬２剤併用は有効か？

東京ベイ・浦安市川医療センター総合内科
作成者：三宅晃弘、本田雅希
監修：松尾裕一郎

【症例】56歳男性

【主訴】複視

【現病歴】

高血圧の既往があり、35 pack-yearの喫煙歴があるADL自立した56歳男性。

来院前日眠前に目の焦点があわない感じがあったが、飲酒による影響と考え、
そのまま就寝

翌日起床時、ものが二重に見え、
焦点が合わない症状が持続しており、
神経内科外来を受診。

【内服薬】なし

【既往歴】

頭部外傷（3歳時：手術）

胆石症（41歳：胆嚢摘出術）

高血圧（50歳：検診で指摘）

【社会歴】

飲酒：ビール1400mL /日

喫煙：20本/日×35年

アレルギー：なし

【家族歴】心疾患、脳卒中の家族歴なし

【来院時現症】

〈バイタルサイン〉

体温 36.5℃、血圧 182/114 mmHg
脈拍 82/min、呼吸数 12/min、SpO2 97%(室内気)

〈一般身体所見〉

頭頸部：眼瞼結膜蒼白なし、眼球結膜黄染なし

胸部：呼吸音清、心音整、心雑音なし

腹部：平坦軟、圧痛なし

四肢：浮腫なし、皮疹なし

[神経学的所見]

〈意識〉JCS0, E4V5M6

〈運動系〉Barre(-,-), Mingazzini(-,-), 不随意運動(-,-), 筋トーヌス (n,n)

〈感覚系〉正常

〈反射系〉5大腱反射正常、病的反射無し

〈脳神経系〉視野欠損なし, 視力 (n,n), 瞳孔: round/round, (3mm, 3mm), 対光反射(迅速,迅速), 眼位(正中,外斜視), 眼球運動：左上下転-3,左内転-4(片眼でも不可), 複視：上下方・左方視時にあり), 眼振 (-), 前頭筋 (n,n), 眼輪筋 (-1,n), 口輪筋 (n,n), 顔面感覚 明らかな低下なし, 挺舌正中, 構音障害(-), 嚥下機能障害(-)

〈協調運動〉正常

【血液検査】異常なし
【心電図検査】70bpm, 洞調律
【経胸壁心臓超音波検査】
EF 70%、弁膜症なし、シャント血流無し
疣贅なし、心内血栓なし

【頭部MRI検査】
・中脳～橋正中やや左側に拡散強調画像高信号、ADC低下、FLAIR高信号域を認める。
・両側基底核、視床、脳幹、小脳に散在する陳旧性ラクナ梗塞あり。
・MRAにて脳主幹動脈に明らかな動脈瘤、狭窄なし。

【診断】

#1. ラクナ脳梗塞（左中脳背側）
＜NIHSS 1点(最良の注視)＞

【漠然とした疑問】

脳梗塞の抗血栓療法ってどうするんだっけなぁ。。
最近、DAPT*がいいとか聞いたことがあったような。。
でも、予後変えるのかなぁ。。

＊DAPT＝Dual Anti Platelet Therapy
抗血小板薬２剤併用

EBMの5 steps

Step 1　疑問の定式化

Step 2　情報の収集

Step 3　情報の批判的吟味

Step 4　患者への適用

Step 5　Step 1-4までの振り返り

Step 1　疑問の定式化

Step 2　情報の収集

Step 3　情報の批判的吟味

Step 4　患者への適用

Step 5　Step 1-4までの振り返り

P Patient

I Intervention

C Comparison

O Outcome

P 軽症脳梗塞の患者

I 抗血小板薬2剤で治療

C 抗血小板薬1剤で治療

O 脳梗塞の再発を減らすか
出血合併症は増えるか

Step 1　疑問の定式化

Step 2　情報の収集

Step 3　情報の批判的吟味

Step 4　患者への適用

Step 5　Step 1-4までの振り返り

よくわからないので・・・
Up To Dateをひいてみた

Antithrombotic treatment of acute ischemic stroke and transient ischemic attack

Authors: Jamary Oliveira Filho, MD, MS, PhD, Michael T Mullen, MD
Section Editor: Scott E Kasner, MD
Deputy Editor: John F Dashe, MD, PhD

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

- All patients with acute ischemic stroke should be evaluated to determine eligibility for reperfusion therapy with intravenous thrombolysis using alteplase (tPA) and/or mechanical thrombectomy, and aspirin and other antithrombotic agents should not be given alone or in combination for the first 24 hours following treatment with intravenous tPA. Otherwise, in the absence of contraindications, antiplatelet agents should be started as soon as possible after the diagnosis of transient ischemic attack (TIA) or ischemic stroke is confirmed, even before the evaluation for ischemic mechanism is complete. (See 'Immediate treatment' above.)

- For most patients with no indication for long-term oral anticoagulation who have TIA or ischemic stroke, we start antiplatelet therapy as follows (see 'Transient ischemic attack' above and 'Acute ischemic stroke' above):

  - For patients with a low-risk TIA, defined by an $ABCD^2$ score <4 (table 2), or moderate to major ischemic stroke, defined by an National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) >3 (table 3), we start treatment with aspirin (162 to 325 mg daily) alone.

  - For patients with a high-risk TIA, defined by an ABCD2 score ≥4 (table 2), or minor ischemic stroke, defined by a NIHSS score ≤3 (table 3), we begin with dual antiplatelet therapy (DAPT) for 21 days using aspirin (160 to 325 mg loading dose, followed by 50 to 100 mg daily) plus clopidogrel (300 to 600 mg loading dose, followed by 75 mg daily) rather than aspirin alone.

SUMM

ABCD$_2$スコア 4点以上のhigh risk TIAや、NIHSS 3点以下の軽症脳梗塞では、DAPT（アスピリン+クロピドグレル）での治療を21日間行う

- For patients with a low-risk TIA, defined by an ABCD^2 score <4 (table 2), or moderate to major ischemic stroke, defined by an National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) >3 (table 3), we start treatment with aspirin (162 to 325 mg daily) alone.

For patients with a high-risk TIA, defined by an ABCD2 score ≥4 (table 2), or minor ischemic stroke, defined by a NIHSS score ≤3 (table 3), we begin with dual antiplatelet therapy (DAPT) for 21 days using aspirin (160 to 325 mg loading dose, followed by 50 to 100 mg daily) plus clopidogrel (300 to 600 mg loading dose, followed by 75 mg daily) rather than aspirin alone.

High-risk TIA and minor ischemic stroke – We recommend early initiation and short-term (21 days) DAPT using aspirin (81 mg daily) plus clopidogrel (300 mg loading dose, followed by 75 mg daily) for 21 days rather than aspirin monotherapy for select patients with acute high-risk TIA or minor ischemic stroke who do not have a known cardiac source that requires anticoagulation. There is high-quality evidence that this strategy reduces the risk of recurrent ischemic stroke with a possible small increase in the risk of moderate or major bleeding and no apparent impact on mortality [17,18].

A 2018 meta-analysis pooled data from three eligible trials and over 10,400 patients with acute high-risk TIA or acute minor ischemic stroke who were assigned to DAPT using aspirin and clopidogrel or to aspirin alone started within 24 hours of symptom onset. [17]. High-risk TIA was defined as an $ABCD^2$ (for Age, Blood pressure, Clinical features, Duration of symptoms, and Diabetes) score of ≥4 (table 2). Minor stroke was defined as a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of ≤3 (table 3). At 90 days, dual antiplatelet reduced the risk of nonfatal recurrent stroke compared with aspirin alone (6.3 versus 4.4 percent, relative risk [RR] 0.70, 95% CI 0.61-0.80, absolute risk reduction 1.9 percent), possibly increased the risk of moderate or severe extracranial bleeding (RR 1.71, 95% CI 0.92-3.20, absolute risk increase 0.2 percent), but had no apparent effect on mortality (RR 1.27, 95% CI 0.73-2.23). Importantly most strokes occurred within the first 10 days of randomization; the stroke rates between the treatment groups diverged quickly in the first days of treatment but there was little or no incremental benefit of DAPT beyond 10 to 20 days.

The two largest trials (POINT [19] and CHANCE [20]) in the meta-analysis contributed 96 percent of the patients; both trials excluded patients with an indication for oral anticoagulation such as atrial fibrillation.

High-risk TIA and minor ischemic stroke – We recommend early initiation and short-term (21 days) DAPT using aspirin (81

than aspirin mor

known cardiac s

risk of recurrent

apparent impact on mortality [17,18].

2018年に大規模メタアナリシスが発表されている

BMJ 2018;363:k5108

A 2018 meta-analysis pooled data from three eligible trials and over 10,400 patients with acute high-risk TIA or acute minor ischemic stroke who were assigned to DAPT using aspirin and clopidogrel or to aspirin alone started within 24 hours of symptom onset. [17]. High-risk TIA was defined as an ABCD^2 (for Age, Blood pressure, Cli

Na

ris

CI

ble

mo

rar

there was little or no incremental benefit of DAPT beyond 10 to 20 days.

メタアナリシスに含まれる患者の96%が以下の2つのRCT

POINT trial N Engl J Med 2018;379:215

CHANCE trial N Engl J Med 2013;369:11

The two largest trials (POINT [19] and CHANCE [20]) in the meta-analysis contributed 96 percent of the patients; both trials excluded patients with an indication for oral anticoagulation such as atrial fibrillation.

まずは、最近のPOINT trialを読んでみる

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 19, 2018 VOL. 379 NO. 3

Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA

S. Claiborne Johnston, M.D., Ph.D., J. Donald Easton, M.D., Mary Farrant, M.B.A., William Barsan, M.D., Robin A. Conwit, M.D., Jordan J. Elm, Ph.D., Anthony S. Kim, M.D., Anne S. Lindblad, Ph.D., and Yuko Y. Palesch, Ph.D., for the Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators*

N Engl J Med 2018;379:215

背景

軽症脳梗塞、TIA

90日以内の脳梗塞再発　**3-15**%

JAMA 2000;284:2901 など

急性期のアスピリン　脳梗塞再発　**20**%減

Lancet 1997;349:1641 など

CHANCE trial

軽症脳梗塞、TIAの急性期

DAPT vs アスピリン

脳梗塞再発 **32**%↓ 出血増加なし

N Engl J Med 2013;369:11

背景

CHANCE trial は中国での研究
→他人種で適応できるか不明

POINT trialは、北米、ヨーロッパ、オーストラリア、ニュージーランドの複数国家、複数施設で実施

Step 1　疑問の定式化

Step 2　情報の収集

Step 3　情報の批判的吟味

Step 4　患者への適用

Step 5　Step 1-4までの振り返り

批判的吟味

■内的妥当性

→研究内で適当か？

≒研究手法が適切か

■外的妥当性

→研究外で適応できるか？

≒患者に適応できるか

RCTの批判的吟味のやり方

①論文のPICOは何か
②ランダム割付け、隠蔽化されているか
③群間の差がないか
④割り付けた通り解析されているか
⑤脱落しすぎていないか
⑥盲検化されているか
⑦症例数が十分か
⑧結果の評価

①論文のPICOは何か
②ランダム割付け、隠蔽化されているか
③群間の差がないか
④割り付けた通り解析されているか
⑤脱落しすぎていないか
⑥盲検化されているか
⑦症例数が十分か
⑧結果の評価

P Patient
- inclusion criteria/exclusion criteria

I Intervention

C Comparison

O primary outcome
secondary outcome

P Patient
- inclusion criteria/exclusion criteria

【inclusion】
- 18歳以上
- **発症12時間以内**
- **NIHSS 3点以内の脳梗塞**
- **ABCD2 scale 4点以上のTIA**
- CT/MRIで他疾患を否定
- アスピリン50-325 mg/日内服に耐えうる

【Exclusion】プロトコルより抜粋

- 18歳未満
- TIAの症状がしびれ、視覚変化、めまいのみ
- 血栓溶解療法、血管内治療、内膜剥離術の適応と医師が判断
- 直近1週間以内に抗血栓薬の処方を受けた
- 直近3ヵ月以内に消化管出血や大手術を受けた
- 非外傷性頭蓋内出血の既往歴がある
- 研究期間中に抗凝固薬の導入が予想される（心房細動、心臓弁置換後、DVT、PE、抗リン脂質抗体症候群など）
- 手術や血管造影で虚血が誘発された症例
- 平均余命が3ヵ月未満である非血管性併存症がある
- クロピトグレルもしくはアスピリンに対する禁忌がある（既知のアレルギーや薬物性肝/凝固障害の既往、Cre>2の腎障害、INR>1.5や脳症/静脈瘤出血/黄疸を伴う肝障害、過去3ヵ月間の全身性出血、血小板<1万、好中球減少<100など）
- 本試験以外で抗血小板薬やNSAIDsを7日以上使用する可能性あり
- 薬を飲み込めない
- 妊娠の可能性/リスクがある

など

I/C Intervention/Comparison

Intervention（介入群）

- **クロピトグレル＋アスピリン**
- クロピトグレル
  day1　　600mg loading
  day2-90　75mg/日
- アスピリン
  50-325 mg/日で継続（＊）

Comparison（対照群）

- **プラセボ＋アスピリン**
- アスピリン
  50-325 mg/日で継続（＊）

(＊) アスピリン量は治療医師の裁量で用量決定。ただし、1-5日目を162mg、6日目以降は81mgで推奨した。

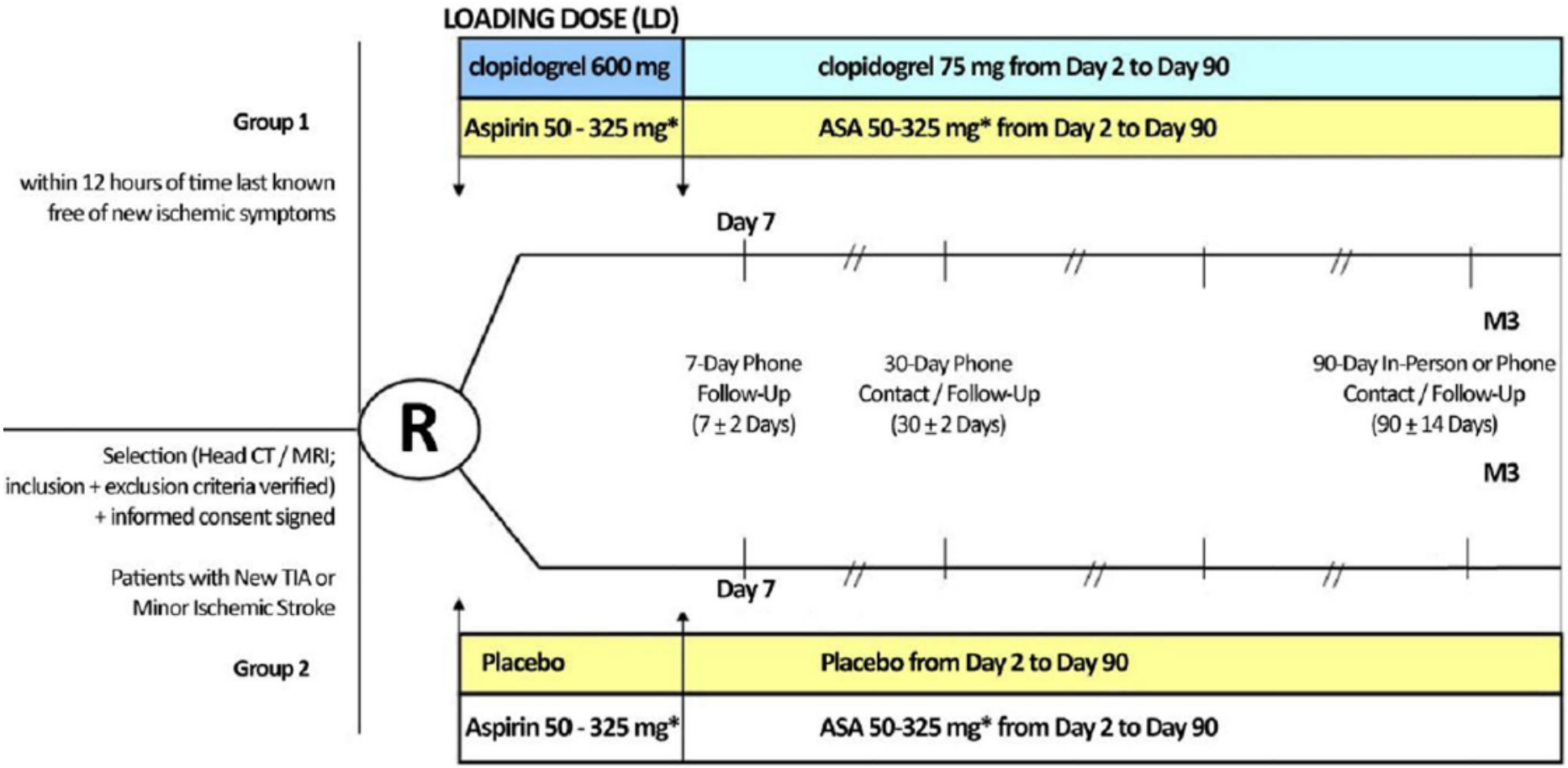


Figure 1.
Study Flowchart
* Open label aspirin (at the discretion of the investigator) with dose of 162 mg daily for 5 days, followed by 81 mg daily for the remaining 85 days, strongly recommended

O outcome

Primary Outcome

- 脳梗塞
- 虚血性心疾患
- 虚血性血管イベントによる死亡　の複合アウトカム

Primary Safety Outcome

- 症候性頭蓋内出血
- 視力低下を伴う眼内出血
- 2単位以上の赤血球輸血を要する出血
- 出血による入院、入院期間の延長、死亡

P 発症12時間以内で、NIHSS3点以内の脳梗塞もしくはABCD2 scale 4点以上のTIA患者(18歳以上)

I クロピトグレル＋アスピリン
- クロピトグレル 600mg loading→75mg/日
- アスピリン 50-325 mg/日

C アスピリン単剤 50-325 mg/日

O 「primary outcome」
脳梗塞＋虚血性心疾患＋虚血性血管イベントによる死亡をどれだけ減らすか

①論文のPICOは何か

②ランダム割付け、隠蔽化されているか

③群間の差がないか

④割り付けた通り解析されているか

⑤脱落しすぎていないか

⑥盲検化されているか

⑦症例数が十分か

⑧結果の評価

TRIAL TREATMENTS

Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either clopidogrel plus aspirin or placebo plus aspirin, with stratification according to trial site, with the use of an interactive Web-based system. Patients in the group receiving clopidogrel plus aspirin were given a 600-mg loading dose of clopidogrel, followed by 75 mg per day from day 2 to day 90, and a dose of open-label aspirin that ranged from 50 mg to 325 mg per day. Patients in the aspirin-only group received placebo that matched the appearance and taste of the clopidogrel tablets and the same range of aspirin doses. In the two groups, the dose of aspirin was selected by the treating physician. A dose of 162 mg daily for 5 days followed by 81 mg daily was recommended, consistent with guidelines.[6,10] The first dose of trial medication was to be given as soon after randomization as possible. Patients were to be followed for 90 days (with a window of ±14 days) after randomization.

ランダム割付されている

Web-based systemを使用

実施施設により層別化

①論文のPICOは何か
②ランダム割付け、隠蔽化されているか
③群間の差がないか
④割り付けた通り解析されているか
⑤脱落しすぎていないか
⑥盲検化されているか
⑦症例数が十分か
⑧結果の評価

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Clopidogrel plus Aspirin (N=2432)	Aspirin (N=2449)
Median age (IQR) — yr	65.0 (55.0–74.0)	65.0 (56.0–74.0)
Female sex — no. (%)	1097 (45.1)	1098 (44.8)
Race — no./total no. (%)†		
White	1774/2360 (75.2)	1781/2378 (74.9)
Black	473/2360 (20.0)	493/2378 (20.7)
Asian	77/2360 (3.3)	67/2378 (2.8)
Other	36/2360 (1.5)	37/2378 (1.6)
Hispanic ethnic group — no./total no. (%)†	144/2320 (6.2)	146/2328 (6.3)
Region — no. (%)		
United States	2014 (82.8)	2029 (82.9)
Other countries	418 (17.2)	420 (17.1)
Medical history — no./total no. (%)		
Ischemic heart disease	257/2426 (10.6)	240/2443 (9.8)
Hypertension	1693/2423 (69.9)	1680/2437 (68.9)
Diabetes mellitus	678/2425 (28.0)	662/2447 (27.1)
Medication use at presentation — no. (%)		
Aspirin	1417 (58.3)	1397 (57.0)
Clopidogrel	48 (2.0)	42 (1.7)
Time from presentation to randomization		
Mean time (±SD) — hr	7.4±3.0	7.3±2.9
Interval — no./total no. (%)		
<6 hr	755/2431 (31.1)	789/2449 (32.2)
≥6 hr	1676/2431 (68.9)	1660/2449 (67.8)
Qualifying event — no. (%)		
TIA	1056 (43.4)	1052 (43.0)
Ischemic stroke	1376 (56.6)	1397 (57.0)
Median qualifying neurologic score (IQR)		
ABCD^2 for TIA‡	5.0 (4.0–6.0)	5.0 (4.0–5.0)
NIHSS for ischemic stroke§	2.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.0–2.0)

* There were no significant differences in baseline characteristics between the two groups. IQR denotes interquartile range, and TIA transient ischemic attack.

群間で差なし

Table S5. Additional Baseline Characteristics of the Participants*

Characteristic	Clopidogrel-Aspirin (N=2432)	Aspirin (N=2449)
Enrolling Country - no. (%)		
Australia	53 (2.2%)	51 (2.1%)
Canada	121 (5.0%)	119 (4.9%)
Finland	25 (1.0%)	25 (1.0%)
France	51 (2.1%)	47 (1.9%)
Germany	8 (0.3%)	10 (0.4%)
Mexico	5 (0.2%)	4 (0.2%)
New Zealand	3 (0.1%)	4 (0.2%)
Spain	119 (4.9%)	122 (5.0%)
United Kingdom	33 (1.4%)	38 (1.6%)
United States	2014 (82.8%)	2029 (82.9%)
Systolic blood pressure (mmHg) - median (interquartile range)	159.0 (143.0-180.0)	159.0 (142.0-179.0)
Diastolic blood pressure (mmHg) - median (interquartile range)	87.0 (77.0-98.0)	87.0 (76.0-98.0)
Medical History - no. (%)		
Congestive Heart Failure	64 (2.6%)	62 (2.5%)
Atrial fibrillation	31 (1.3%)	18 (0.7%)
Current tobacco smoker – no. (%)	496 (20.4%)	508 (20.8%)
Time from randomization to study drug administration (h) - median (interquartile range)	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)

*The differences in baseline characteristics between the treatment groups were not significant.

Supplementary Appendixに記載のCharacterも本研究では群間に差は無し

①論文のPICOは何か
②ランダム割付け、隠蔽化されているか
③群間の差がないか
④割り付けた通り解析されているか
⑤脱落しすぎていないか
⑥盲検化されているか
⑦症例数が十分か
⑧結果の評価

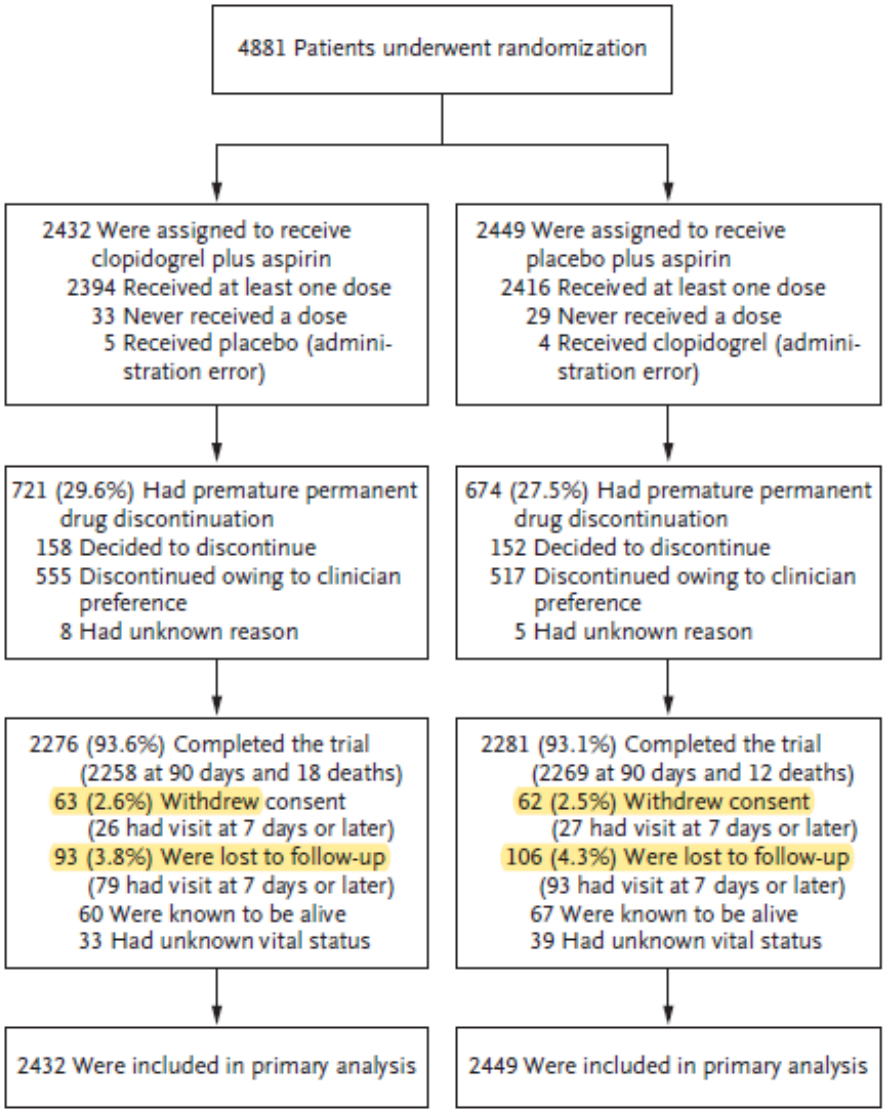


Figure 1. Enrollment and Outcomes (Intention-to-Treat Analysis).
Patients who discontinued a trial drug were included in the intention-to-treat analysis, as were patients who withdrew consent or were lost to follow-up. In the as-treated analysis, data for patients who received a trial drug were censored at the time of discontinuation.

ITT解析されている

脱落も少ない

追跡率

DAPT群 93.6%

アスピリン群 93.1%

①論文のPICOは何か
②ランダム割付け、隠蔽化されているか
③群間の差がないか
④割り付けた通り解析されているか
⑤脱落しすぎていないか
⑥盲検化されているか
⑦症例数が十分か
⑧結果の評価

患者、治療者のdouble-blind試験

①論文のPICOは何か
②ランダム割付け、隠蔽化されているか
③群間の差がないか
④割り付けた通り解析されているか
⑤脱落しすぎていないか
⑥盲検化されているか
⑦症例数が十分か
⑧結果の評価

STATISTICAL ANALYSIS

We determined that a sample of 4150 patients would provide the trial with a power of 90% to detect a hazard ratio of 0.75 with a two-sided alpha level of 0.05 on the basis of an event rate of 15% in the aspirin-only group. The sample

サンプルサイズ＝研究に必要な症例数の計算

□4項目の設定

- 対照群のイベント発生率　→アスピリン単剤群 15%
- 介入をした際に期待される効果　→Hazard Ratio 0.75
- αレベル「あわてん坊」　→0.05
- βレベル「ぼんやり者」、power＝1-β　→90%

□本症例では4150人必要で、実際に4881人研究に参加した

症例数は十分

①論文のPICOは何か
②ランダム割付け、隠蔽化されているか
③群間の差がないか
④割り付けた通り解析されているか
⑤脱落しすぎていないか
⑥盲検化されているか
⑦症例数が十分か
⑧結果の評価

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.

Outcome	Clopidogrel plus Aspirin (N=2432)	Aspirin (N=2449)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	number (percent)			
Primary efficacy outcome				
Composite of ischemic stroke, myocardial infarction, or death from ischemic vascular causes	121 (5.0)	160 (6.5)	0.75 (0.59–0.95)	0.02
Secondary efficacy outcomes				
Ischemic stroke	112 (4.6)	155 (6.3)	0.72 (0.56–0.92)	0.01*
Myocardial infarction	10 (0.4)	7 (0.3)	1.44 (0.55–3.78)	0.46*
Death from ischemic vascular causes	6 (0.2)	4 (0.2)	1.51 (0.43–5.35)	0.52*
Ischemic or hemorrhagic stroke	116 (4.8)	156 (6.4)	0.74 (0.58–0.94)	0.01*
Composite of ischemic stroke, myocardial infarction, death from ischemic vascular causes, or major hemorrhage	141 (5.8)	167 (6.8)	0.84 (0.67–1.05)	0.13*
Primary safety outcome				
Major hemorrhage	23 (0.9)	10 (0.4)	2.32 (1.10–4.87)	0.02
Other safety outcomes				
Hemorrhagic stroke	5 (0.2)	3 (0.1)	1.68 (0.40–7.03)	0.47
Symptomatic intracerebral hemorrhage	2 (0.1)	2 (0.1)	1.01 (0.14–7.14)	0.99
Other symptomatic intracranial hemorrhage	2 (0.1)	0		0.16
Major hemorrhage other than intracranial hemorrhage	17 (0.7)	7 (0.3)	2.45 (1.01–5.90)	0.04
Minor hemorrhage	40 (1.6)	13 (0.5)	3.12 (1.67–5.83)	<0.001
Death from any cause	18 (0.7)	12 (0.5)	1.51 (0.73–3.13)	0.27

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.

Outcome	Clopidogrel plus Aspirin (N=2432)	Aspirin (N=2449)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	number (percent)			
Primary efficacy outcome				
Composite of ischemic stroke, myocardial infarction, or death from ischemic vascular causes	121 (5.0)	160 (6.5)	0.75 (0.59–0.95)	0.02
Secondary				
Ischemic s				0.01*
Myocardial				0.46*
Death from				0.52*
Ischemic o				0.01*
Composite from is				0.13*
Primary safety outcome				
Major hemorrhage	23 (0.9)	10 (0.4)	2.32 (1.10–4.87)	0.02
Oth				
Hen				47
Sym				99
Oth				16
Maj				04
Min				001
Dea				27

脳梗塞、虚血性心疾患、虚血性血管イベントによる死亡の複合アウトカム
DAPT群 5.0% vs aspirin群 6.5%
HR 0.75 [0.59-0.95]

Major hemorrhage（症候性頭蓋内出血、視力低下を伴う眼内出血、2単位以上の赤血球輸血を要する出血、出血による入院・入院期間の延長・死亡）
DAPT群 0.9% vs aspirin群 0.4%
HR 2.32 [1.10-4.87]

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.

Outcome	Clopidogrel plus Aspirin (N=2432)	Aspirin (N=2449)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	number (percent)			
Primary efficacy outcome				
Composite of ischemic stroke, myocardial infarction, or death from ischemic vascular causes	121 (5.0)	160 (6.5)	0.75 (0.59–0.95)	0.02
Secondary efficacy outcomes				
Ischemic stroke	112 (4.6)	155 (6.3)	0.72 (0.56–0.92)	0.01*
Myocardial infarction	10 (0.4)	7 (0.3)	1.44 (0.55–3.78)	0.46*
Death from ischemic vascular causes	6 (0.2)	4 (0.2)	1.51 (0.43–5.35)	0.52*
Ischemic or hemorrhagic stroke	116 (4.8)	156 (6.4)	0.74 (0.58–0.94)	0.01*
Composite of ischemic stroke, myocardial infarction, death from ischemic vascular causes, or major hemorrhage	141 (5.8)	167 (6.8)	0.84 (0.67–1.05)	0.13*
Primary safety outcome				
Major hemorrhage	23 (0.9)	10 (0.4)	2.32 (1.10–4.87)	0.02
Other safety outcomes				
Hemorrhagic stroke	5 (0.2)	3 (0.1)	1.68 (0.40–7.03)	0.47
Symptomatic intracerebral hemorrhage	2 (0.1)	2 (0.1)	1.01 (0.14–7.14)	0.99
Other symptomatic intracranial hemorrhage	2 (0.1)	0		0.16
Major hemorrhage other than intracranial hemorrhage	17 (0.7)	7 (0.3)	2.45 (1.01–5.90)	0.04
Minor hemorrhage	40 (1.6)	13 (0.5)	3.12 (1.67–5.83)	<0.001
Death from any cause	18 (0.7)	12 (0.5)	1.51 (0.73–3.13)	0.27

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.

Outcome	Clopidogrel plus Aspirin (N=2432)	Aspirin (N=2449)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	number (percent)			
Primary efficacy outcome				
Composite of ischemic stroke, myocardial infarction, or death from ischemic vascular causes	121 (5.0)	160 (6.5)	0.75 (0.59–0.95)	0.02
Secondary efficacy outcomes				
Ischemic stroke	112 (4.6)	155 (6.3)	0.72 (0.56–0.92)	0.01*
Myocardial infarction	10 (0.4)	7 (0.3)	1.44 (0.55–3.78)	0.46*
Death from ischemic vascular causes	6 (0.2)	4 (0.2)	1.51 (0.43–5.35)	0.52*
Ischemic or hemorrhagic stroke	116 (4.8)	156 (6.4)	0.74 (0.58–0.94)	0.01*
Composite of ischemic stroke, myocardial infarction, death from ischemic vascular causes, or major hemorrhage	141 (5.8)	167 (6.8)	0.84 (0.67–1.05)	0.13*
Minor hemorrhage	40 (1.6)	13 (0.5)	3.12 (1.67–5.83)	<0.001
Death from any cause	18 (0.7)	12 (0.5)	1.51 (0.73–3.13)	0.27

Secondary outcome

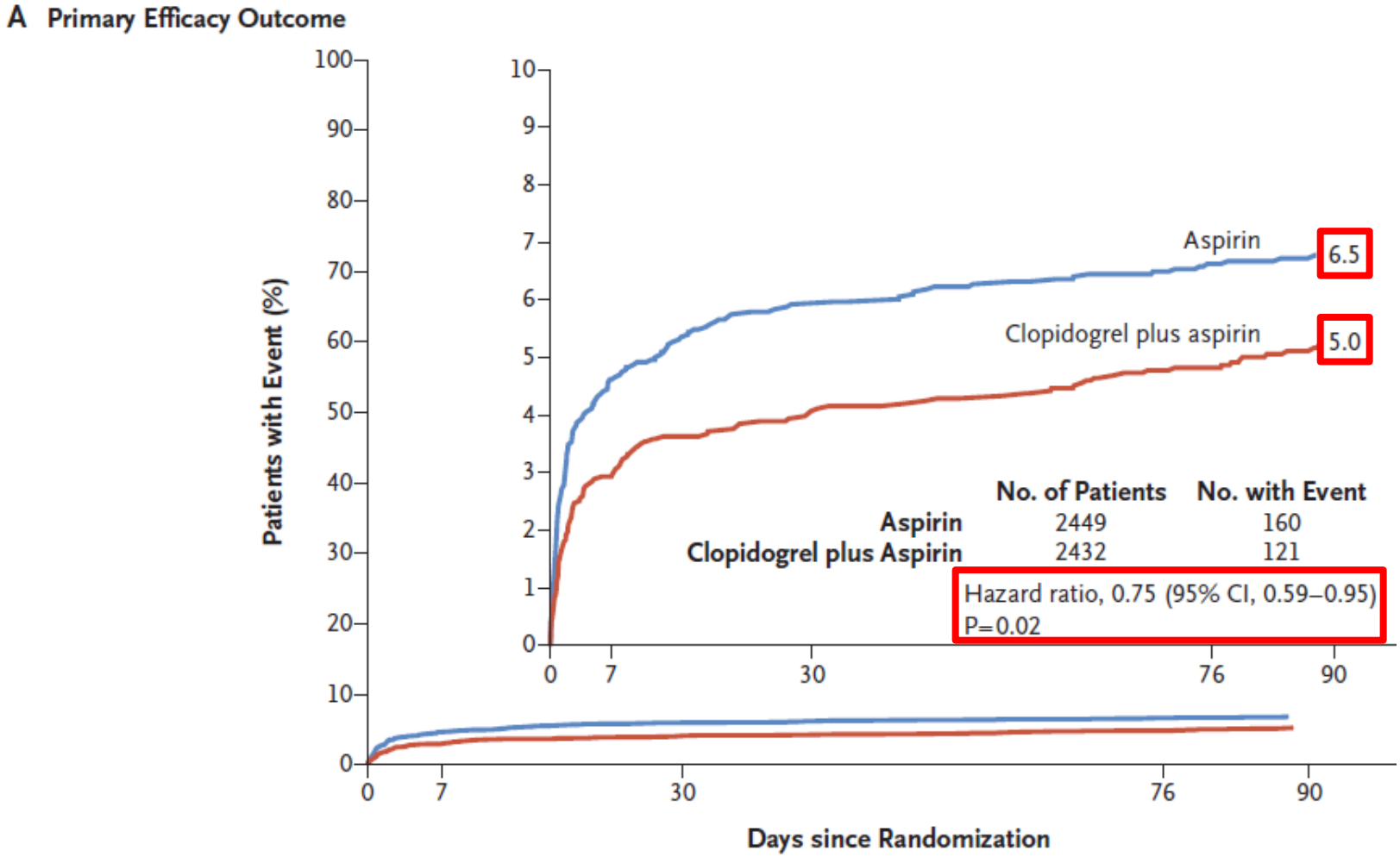
- 脳梗塞はHR 0.72[0.56-0.92]で減らす。
- 脳卒中（脳梗塞＋脳出血）はHR 0.74[0.58-0.94]で減らす。

結果　時間軸に垂直な指標

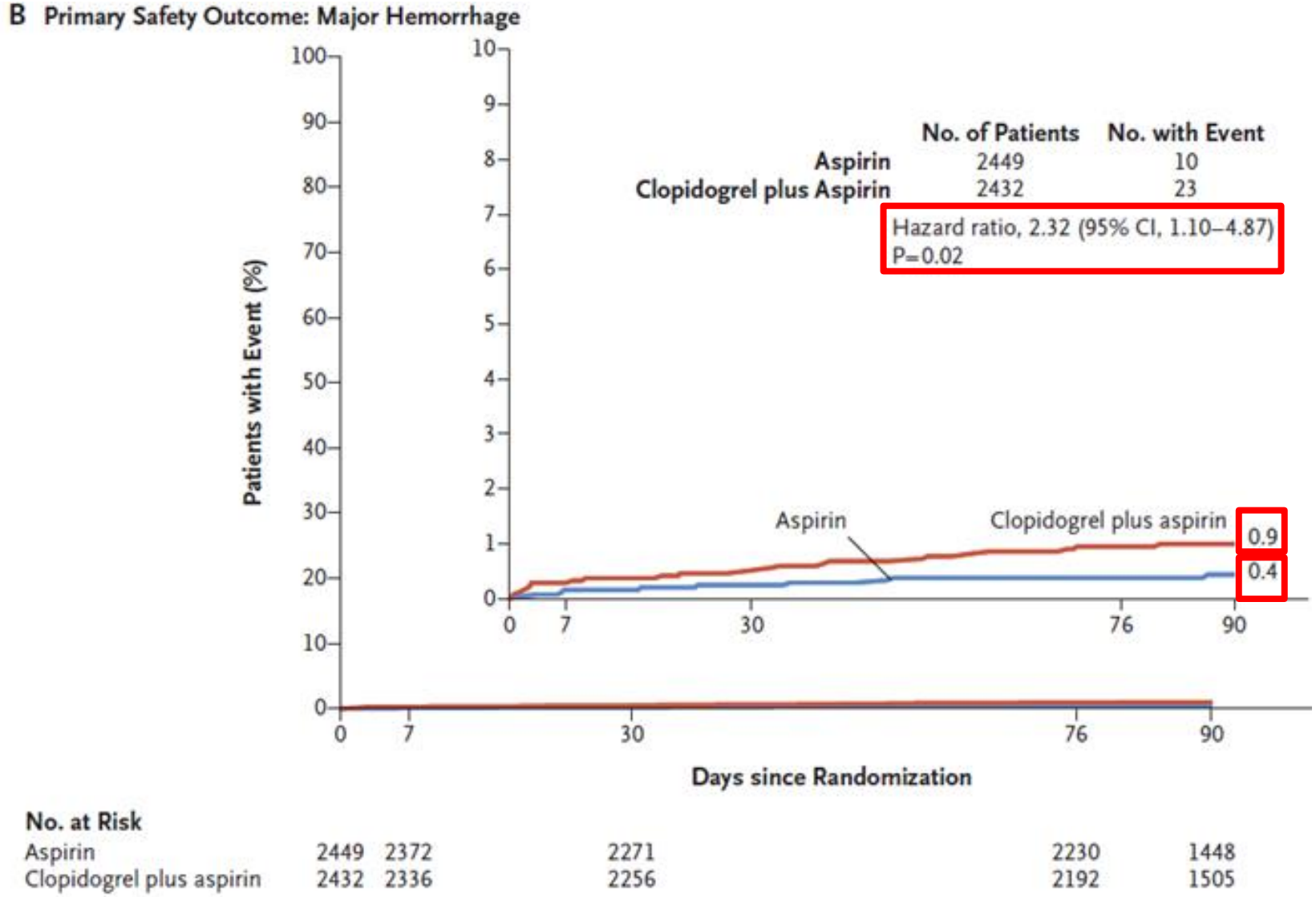
□追跡期間	90 日
□介入群/対照群の発生率	5.0%/6.5%
□相対リスク減少率RRR	0.23
□絶対リスク減少率ARR	0.015
□治療必要数NNT(1/ARR)	**67**
□治療による害NNH	200

＊NNT=1人の望ましくないoutcomeを防ぐために介入が必要となる人数

結果　時間軸に平行な指標（塞栓症）



結果　時間軸に平行な指標（出血）



結果のまとめ

軽症脳梗塞 or ハイリスクTIA

DAPT vs **アスピリン**

90日での

脳梗塞、虚血性心疾患
虚血性血管イベントでの死亡　**減る**

出血合併症　**増える**

結果を、超急性期（day 0-7）と
亜急性期（day 8-90）に分けてみてみる

Table S4. Efficacy and Safety Stratified by Time Period

Time Period	Outcome	Clopidogrel-Aspirin (N=2432)		Aspirin (N=2449)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
		Patients with Event *no.*	Event Rate *%*	Patients with Event *no.*	Event Rate *%*		
0-7 days	Ischemic stroke, MI, or ischemic vascular death	70	2.9%	111	4.5%	0.74 (0.55 - 0.99)	0.04
	Major hemorrhage	7	0.3%	4	0.2%	1.82 (0.53 – 6.22)	0.34
8-90 days	Ischemic stroke, MI, or ischemic vascular death	51	2.1%	49	2.0%	1.03 (0.70-1.53)	0.88
	Major hemorrhage	16	0.7%	6	0.2%	2.69 (1.05 - 6.86)	0.04
0-30 days	Ischemic stroke, MI, or ischemic vascular death	96	3.9%	141	5.8%	0.73 (0.56 - 0.95)	0.02
	Major hemorrhage	12	0.5%	6	0.2%	2.05 (0.76 - 5.56)	0.16
31-90 days	Ischemic stroke, MI, or ischemic vascular death	25	1.0%	19	0.8%	1.30 (0.72 - 2.36)	0.39
	Major hemorrhage	11	0.5%	4	0.2%	2.77 (0.88 - 8.70)	0.08

Table S4. Efficacy and Safety Stratified by Time Period

Time Period	Outcome	Clopidogrel-Aspirin (N=2432)		Aspirin (N=2449)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
		Patients with Event *no.*	Event Rate *%*	Patients with Event *no.*	Event Rate *%*		
0-7 days	Ischemic stroke, MI, or ischemic vascular death	70	2.9%	111	4.5%	0.74 (0.55 - 0.99)	0.04
	Major hemorrhage	7	0.3%	4	0.2%	1.82 (0.53 – 6.22)	0.34
8-90 days	Ischemic stroke, MI, or ischemic vascular death	51	2.1%	49	2.0%	1.03 (0.70-1.53)	0.88
						2.69 (1.05 -	.04
0-3 day							.02
							.16
31- day							.39
						8.70)	.08

Day0-7

- Primary Efficiency Outcomeに有意差有り
- Primary safety Outcomeに有意差無し

➡脳梗塞再発は減り、出血は増えない傾向

Table S4. Efficacy and Safety Stratified by Time Period

Time Period	Outcome	Clopidogrel-Aspirin (N=2432)		Aspirin (N=2449)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
		Patients with Event *no.*	Event Rate *%*	Patients with Event *no.*	Event Rate *%*		
0-7 days	Ischemic stroke, MI, or ischemic vascular death	70	2.9%	111	4.5%	0.74 (0.55 - 0.99)	0.04
	Major hemorrhage	7	0.3%	4	0.2%	1.82 (0.53 – 6.22)	0.34
8-90 days	Ischemic stroke, MI, or ischemic vascular death	51	2.1%	49	2.0%	1.03 (0.70-1.53)	0.88
	Major hemorrhage	16	0.7%	6	0.2%	2.69 (1.05 - 6.86)	0.04
0-30 days	[illegible]					[illegible]	0.02
31-9[illegible] days	[illegible]					[illegible]	0.16
	[illegible]					[illegible]	0.39
	[illegible]					[illegible]	0.08

Day8-90

- Primary Efficiency Outcomeに有意差無し
- Primary safety Outcomeに有意差有り

➡脳梗塞再発は減らず、出血は増える傾向

POINT試験の批判的吟味 まとめ

□論文のPICO

P：発症12時間以内で、NIHSS3点以内の脳梗塞もしくは
ABCD2 scale 4点以上のTIA患者(18歳以上)

I ：クロピトグレル（初日600mg→75mg）＋アスピリン

C：アスピリン単剤

O：脳梗塞＋虚血性心疾患＋虚血性血管イベントによる死亡
をどれだけ減らすか

□ランダム割付け/隠蔽化→ランダム、中央割付、隠蔽化

□群間差：なし　□解析：ITT　□脱落：追跡率93%以上

□盲検化：患者/介入者の二重盲検　□症例数：十分

□結果の評価

介入群の発生率 5%、対照群の発生率 6.5%

HR 0.75 [0.59-0.95]→脳梗塞再発は減る

出血は増える　（超急性期と亜急性期で傾向が異なるかも）

Step 1　疑問の定式化

Step 2　情報の収集

Step 3　情報の批判的吟味

Step 4　患者への適用

Step 5　Step 1-4までの振り返り

冒頭の、NIHSS 1点の脳梗塞患者

血栓溶解療法、血管内治療、抗凝固療法の適応なし

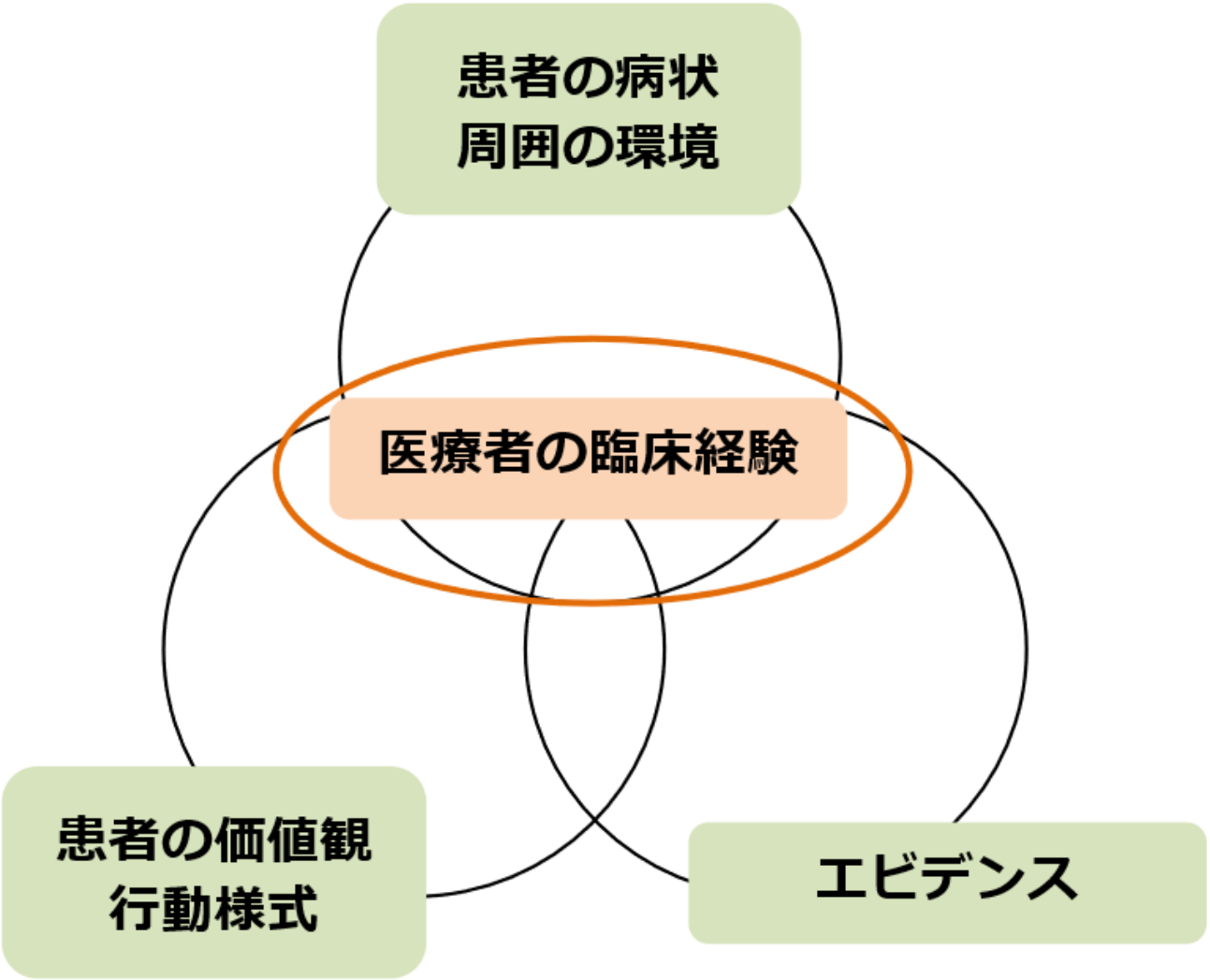
POINT trialの結果を受け、

アスピリン+クロピドグレル

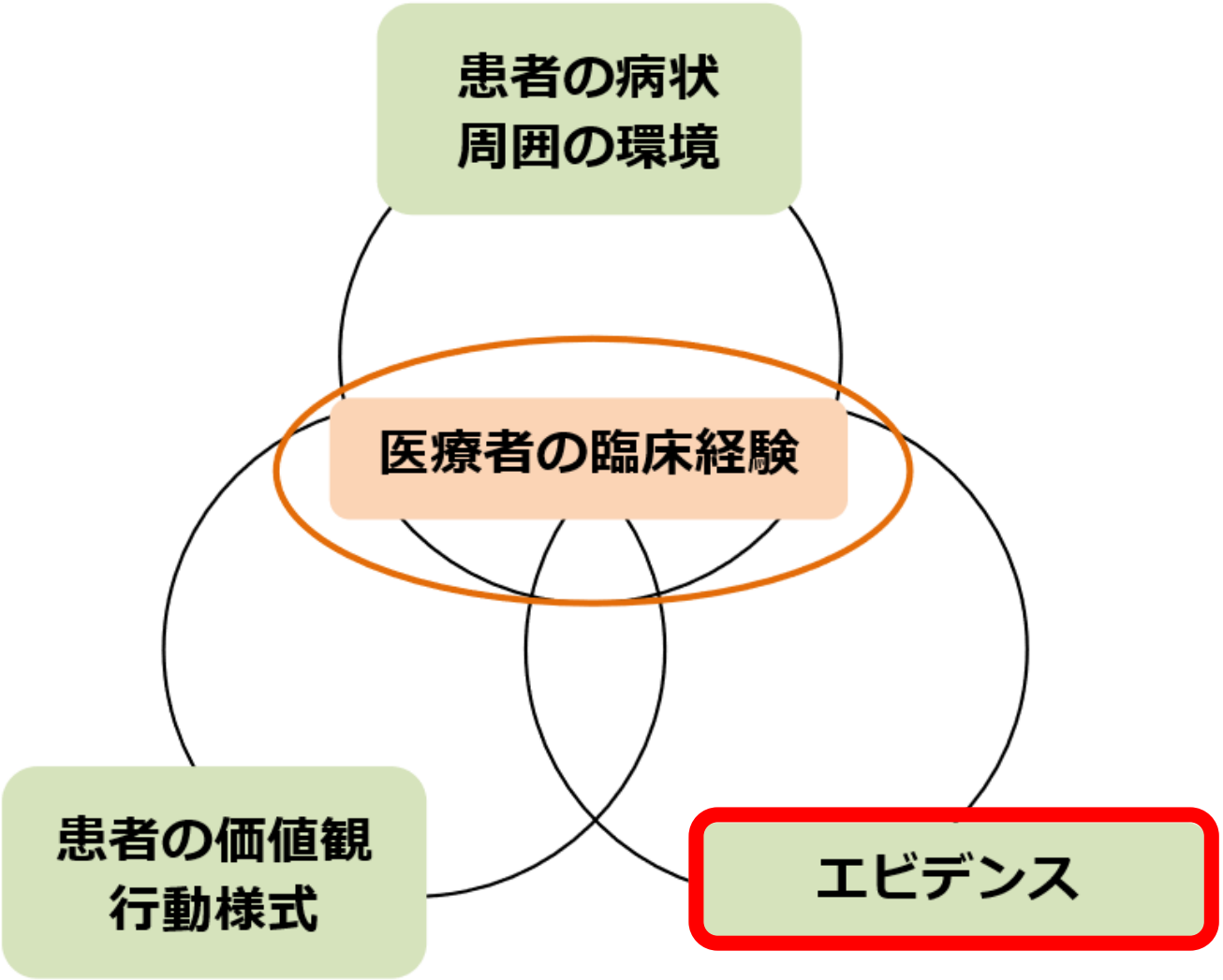
90日間のDAPT

でよい？

Step 4 患者への適応



BMJ.2002;324:1350



BMJ.2002;324:1350

エビデンスを、もう少しみてみる

同じPICOの他の研究結果

- 最新のシステマティックレビュー/メタアナリシス
- それより後に発表された研究
- 大規模な研究

同じPICOの他の研究結果

ORIGINAL ARTICLE

Clopi CHANCE trial Minor
Stroke or Transient Ischemic Attack

Yongjun Wang, M.D., Yilong Wang, M.D., Ph.D., Xingquan Zhao, M.D., Ph.D.,
Liping Liu, M.D., Ph.D., David Wang, D.O., F.A.H.A., F.A.A.N.,

P ：軽症脳梗塞（NIHSS 3点以内）/
　　高リスクTIA（ABCD2 4点以上）
I ：アスピリン＋クロピトグレルの２剤併用
C ：アスピリン単剤
O ：脳梗塞の再発と出血

N Engl J Med 2013;369:11

CHANCE trial		POINT trial
中国の114施設	対象	北米、ヨーロッパ オーストラリア、ニュージーランドの10カ国、269施設
75-300mg →75mg(21日)	アスピリン	50-325mg(90日)
300mg→75mg(90日) **HR 0.68(95% CI 0.57-0.81)**	クロピドグレル	600mg→75mg(90日) **HR 0.75(95% CI 0.59-0.95)**
DAPT群8.2% アスピリン群11.7%	**塞栓**	DAPT群5.0% アスピリン群6.5%
DAPT群0.3% アスピリン群0.3%	**出血**	DAPT群0.9% アスピリン群0.4%
		HR 2.32(95% CI 1.10-4.87)

CHANCE trial		POINT trial
中国の114施設	対象	北米、ヨーロッパ オーストラリア、ニュージーランドの10カ国、269施設
75-300mg →75mg(**21Days**)	Aspirin	50-325mg(**90Days**)
300mg→75mg	Clopidogrel 90 Days	**600mg**→75mg
DAPT群8.2% Aspirin群11.7%	**塞栓**	DAPT群5.0% Aspirin群6.5%
DAPT群0.3% Aspirin群0.3%	**出血**	DAPT群0.9% Aspirin群0.4%

有意差なし

CHANCE trialで出血が増えなかった理由・・・

DAPT期間が21日間（POINT trialより短い）

クロピドグレルのローディングが300mg
（POINT trialより少ない）

中国での研究
（アジア人では、クロピドグレルの効果を
減弱させるCYP2C19変異が多い）

などが考えられる

そういえば、POINT trialでも0-7日と8-90日では
DAPTの効果、副作用の傾向が異なっていた・・・

DAPTの
効果（脳梗塞予防）を最大限とし、
副作用（出血）を最小限とするのに
最適なDAPT期間は何か？

に注目して、他のメタアナリシスもみてみる

Stroke 2019年のメタアナリシス

Original Contribution

Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

A Systematic Review and Meta-Analysis

Hammad Rahman, MD; Safi U. Khan, MD; Fahad Nasir, MD; Tehseen Hammad, MBBS; Michael A. Meyer, MD; Edo Kaluski, MD

Ｐ：非心原性脳梗塞もしくはTIA患者
Ｉ：アスピリン＋クロピトグレルの２剤併用
Ｃ：アスピリン単剤
Ｏ：脳梗塞の再発と大出血

Stroke 2019:50:947

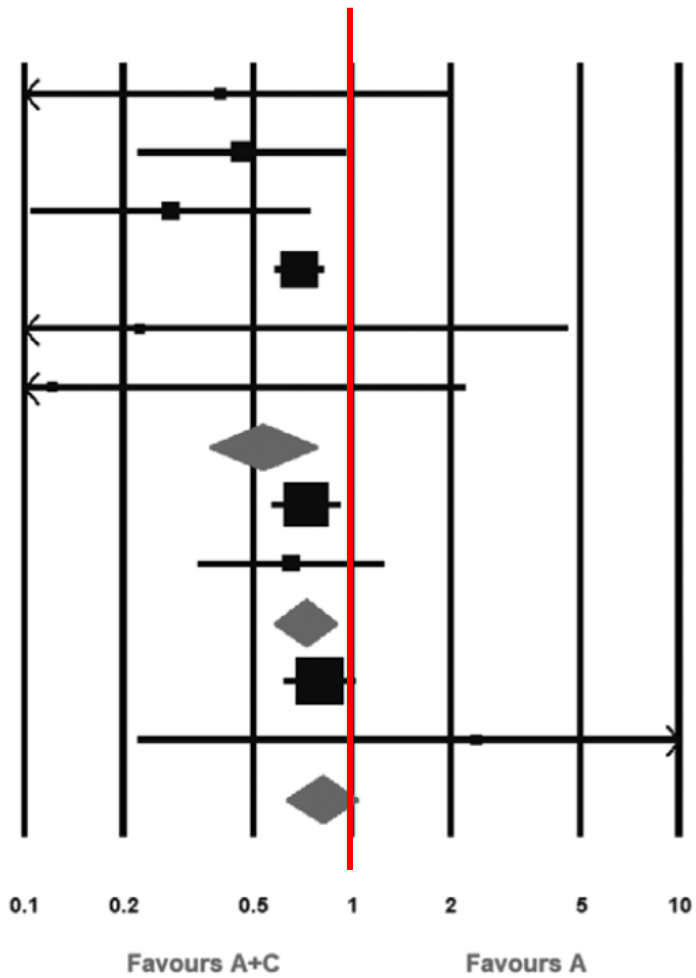
Selection Criteria

- ランダム化比較試験
- 非心原性脳梗塞、一過性脳虚血発作
- 血栓溶解療法の適応なし
- 18歳以上
- アスピリン+クロピドグレルと、アスピリン単剤を比較
- エンドポイントとして
  脳梗塞の再発もしくは出血を設定

Stroke 2019:50:947

Outcome	Comparison	Study name	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
脳梗塞	Short-term	COMPRESS 2016	0.40	0.08	2.02	-1.11	0.27
		He et al 2014	0.46	0.22	0.96	-2.07	0.04
≦1ヶ月		Yi et al 2014	0.28	0.11	0.74	-2.56	0.01
		CHANCE 2013	0.69	0.58	0.82	-4.25	0.00
		CLAIR 2010	0.23	0.01	4.58	-0.97	0.33
		CARESS 2005	0.12	0.01	2.21	-1.42	0.15
			0.53	0.37	0.78	-3.29	0.00
	Mid-term	POINT 2018	0.73	0.57	0.92	-2.64	0.01
1-3ヶ月		FASTER 2007	0.65	0.34	1.25	-1.29	0.20
			0.72	0.58	0.90	-2.92	0.00
	Long-term	SPS 3 2012	0.80	0.62	1.03	-1.73	0.08
≧3ヶ月		CHARISMA 2006	2.41	0.22	26.16	0.72	0.47
			0.81	0.63	1.04	-1.65	0.10

Statistics for each study



DAPTの脳梗塞予防効果

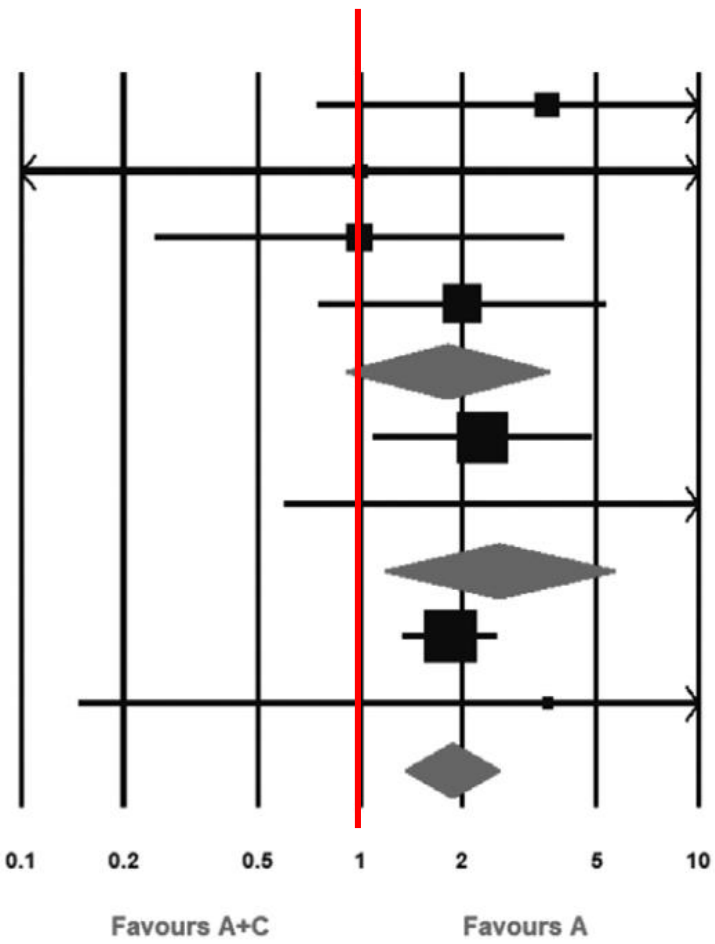
短期間（1ヶ月以内）ほど目立つ

3ヶ月以降で、有意差はなくなる

Stroke 2019:50:947

Outcome	Comparison	Study name	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
出血	Short-term	COMPRESS 2016	3.58	0.75	17.00	1.61	0.11
	≦1ヶ月	Yi et al 2014	1.01	0.06	16.02	0.00	1.00
		CHANCE 2013	1.00	0.25	4.00	0.00	1.00
		POINT 2018 (0-30)	2.01	0.76	5.36	1.40	0.16
			1.82	0.91	3.62	1.70	0.09
	Mid-term	POINT 2018	2.32	1.10	4.86	2.22	0.03
	1-3ヶ月	FASTER 2007	10.78	0.60	193.62	1.61	0.11
			2.58	1.19	5.60	2.40	0.02
	Long-term	SPS 3 2012	1.86	1.35	2.55	3.84	0.00
	≧3ヶ月	CHARISMA 2006	3.61	0.15	87.54	0.79	0.43
			1.87	1.36	2.56	3.90	0.00

Statistics for each study



DAPTによる出血

短期間（1ヶ月以内）でも増えるが、有意差なし

1-3ヶ月以降では、明らかに増える

Stroke 2019:50:947

Stroke 2019年のメタアナリシス　結果まとめ

	脳梗塞予防	安全性（出血）
1ヶ月以内	◎	△～○
1ヶ月以上	○	×

Stroke 2019:50:947

やはりDAPT期間が長く（1ヶ月以上）なると、
塞栓症予防の効果は頭打ちになり、
出血は増えていくようだ

最適なDAPT期間について、
より詳細に評価できないだろうか？

→
UpToDateにも引用されている、
BMJ 2018年のメタアナリシスをみてみる

BMJ 2018年のメタアナリシス

Reference	Setting	Design	Proportion stroke/ TIA	% men	Age (years)	No of patients randomised (clopidogrel/ no clopidogrel)
Kennedy (2007), FASTER	North America	Factorial design including a comparison between simvastatin and placebo	Acute minor stroke (NIHSS score ≤3)/TIA (WHO definition): Proportion not reported	52.8	68.1 (13.1)*	396 (201/195)
Wang (2013), CHANCE	China	Two treatment arms	Acute minor stroke (NIHSS score ≤3)/ high risk TIA (ABCD2 score ≥4): 72.1%/27.9%	66.2	Intervention: (63, 55-72); control: (62, 54-71)†	5170 (2584/2586)
Johnston (2018), POINT	North America, Europe, Australia, and New Zealand	Two treatment arms	Acute minor ischaemic stroke (NIHSS score ≤3)/ high risk TIA (ABCD2 score ≥4): 56.8%/43.2%	55.0	Intervention: (65, 37-96); control: (65, 56-74)†	4881 (2432/2449)

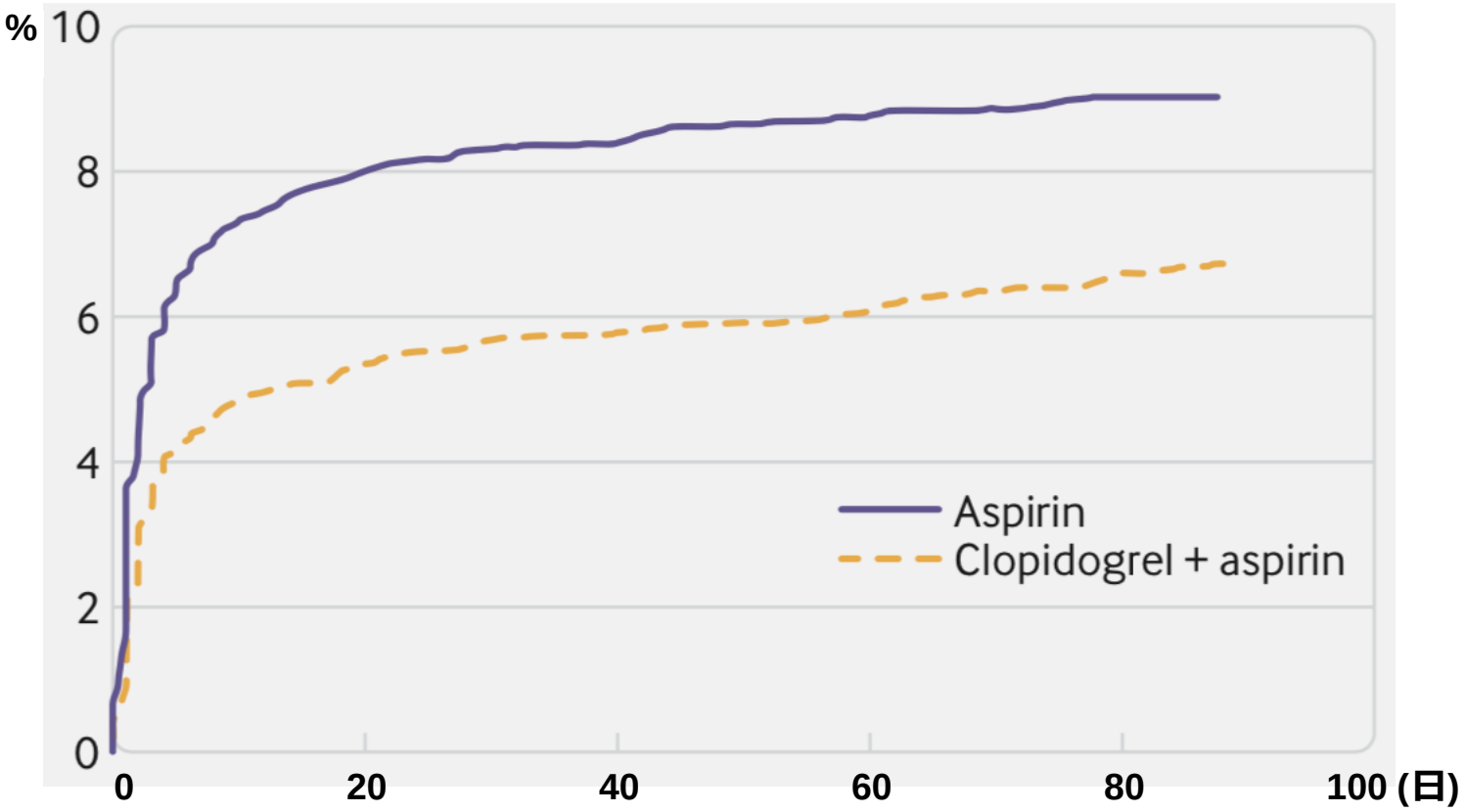
ほぼ、CHANCEとPOINTをまとめたもの

脳卒中再発、出血合併症について

1つのKaplan-Meier曲線に統合している

BMJ 2018;363:k5108

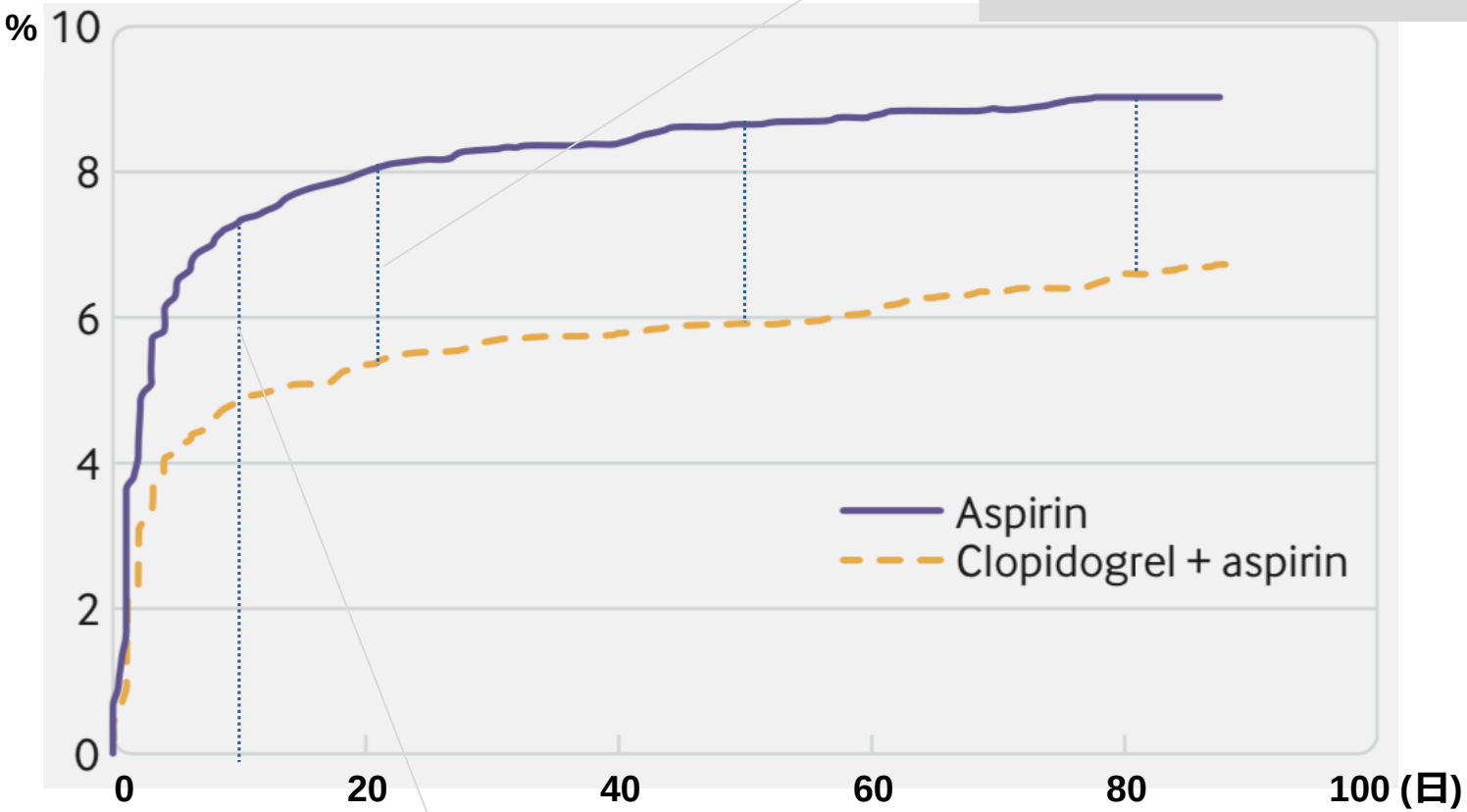
脳卒中再発



BMJ 2018;363:k5108

脳卒中再発

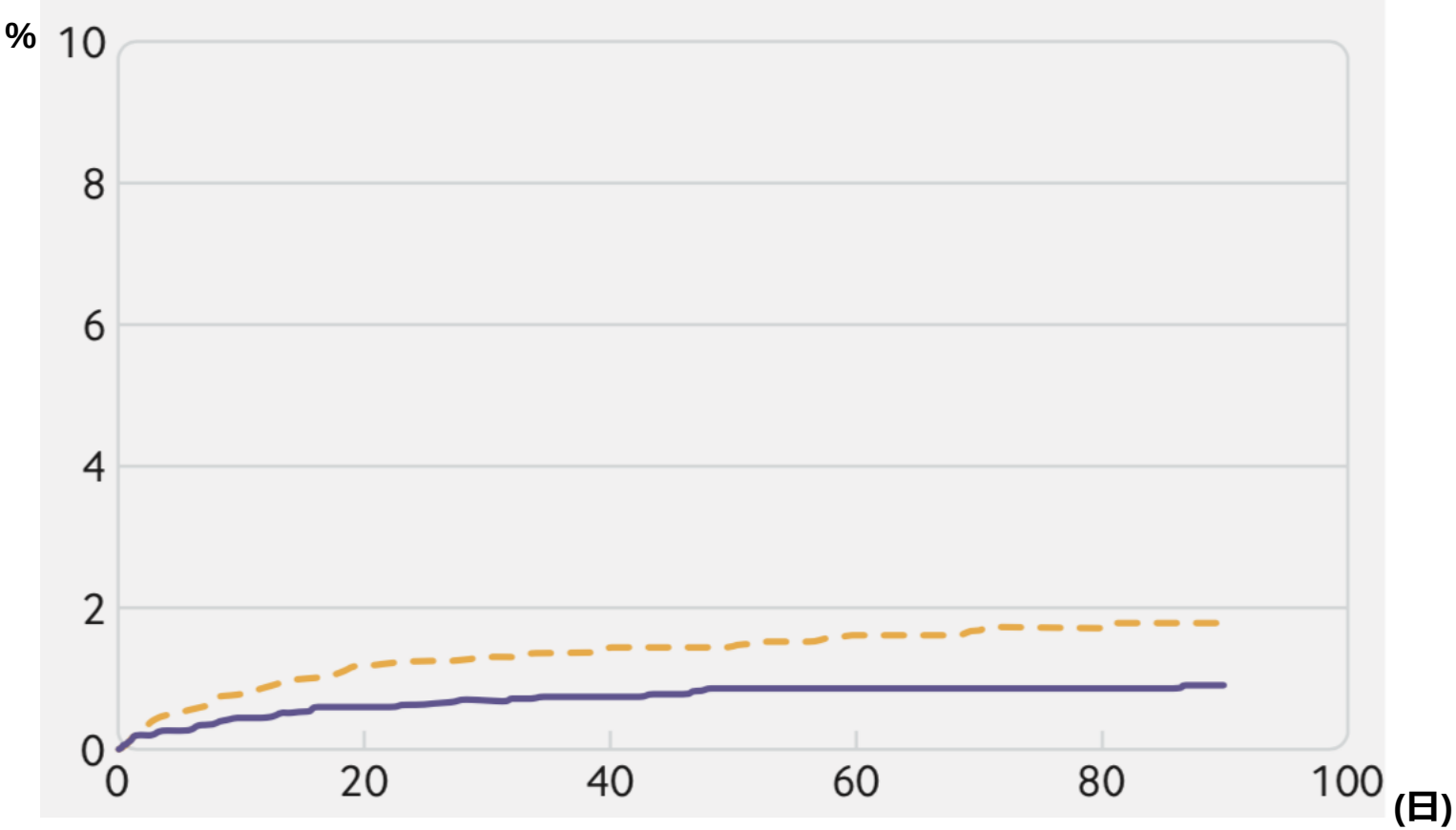
22日目以降、
両者の差はほぼ出ない



両者の差が出るのは、
ほぼ10日目まで

BMJ 2018;363:k5108

出血合併症



出血は、90日を通してDAPTで増え続ける

BMJ 2018;363:k5108

どうやら、DAPTの期間は**10-21日**が
一番効果、副作用のバランスがとれていそう

その後はアスピリン（またはクロピドグレル）単剤

ここで、改めてガイドラインや
他の2次資料もみてみる

診療ガイドライン

- 国内のガイドライン
- 海外のガイドライン

日本脳卒中学会
脳卒中治療ガイドライン2015

1 脳梗塞急性期

1-4 急性期抗血小板療法

推奨

1. アスピリン160～300mg/日の経口投与は、発症早期(48時間以内に開始)の脳梗塞患者の治療法として強く勧められる(グレードA)。
2. 抗血小板薬2剤併用(例えばアスピリンとクロピドグレル)は、発症早期の心原性脳塞栓症を除く脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作(TIA)患者の、亜急性期までの治療法として勧められる(グレードB)。
3. オザグレルナトリウム160mg/日の点滴投与は、急性期(発症5日以内に開始)の脳血栓症(心原性脳塞栓症を除く脳梗塞)患者の治療法として勧められる(グレードB)。

日本脳卒中学会
脳卒中治療ガイドライン2015

1 脳梗塞急性期

1-4 急性期抗血小板療法

急性期のDAPTの推奨あり
投与期間の明確な記載なし

法として強く勧められる(グレードA)。

2. 抗血小板薬2剤併用(例えばアスピリンとクロピドグレル)は、発症早期の心原性脳塞栓症を除く脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作(TIA)患者の、亜急性期までの治療法として勧められる(グレードB)。

3. オザグレルナトリウム160mg/日の点滴投与は、急性期(発症5日以内に開始)の脳血栓症(心原性脳塞栓症を除く脳梗塞)患者の治療法として勧められる(グレードB)。

◉エビデンス

アスピリン160～300mg/日の経口投与は、発症早期(48時間以内)に開始した場合の脳梗塞患者の転帰改善に有効である[1-4](レベル1)。アスピリンの重篤な血管事故再発予防効果のnumber needed to treat(NNT)[注1]は平均約3週間の投与で111(文献4より計算)であり、症候性頭蓋

CHANCE trial

発症24時間以内の軽症脳梗塞もしくはTIA患者で、クロピドグレル(初回300mgで以後75mg/日)とアスピリン(初回75～300mg、以後75mg/日)の21日間の併用(22日目以降はクロピドグレルのみ服用)は、アスピリン単剤(初回75～300mgで以後75mg/日)に比べて3か月後の脳卒中再発を有意に抑制し、中等症もしくは重篤な出血事故を増加させなかった[6](Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events：CHANCE試験)(レベル2)。この試験を加えて発症3日以内の非心原性脳梗塞もしくはTIA患者で抗血小板薬2

の半数以上がCHANCE試験からの患者であるため、薬剤としてはアスピリンとクロピドグレルの併用をアスピリンと比べたもの、治療開始時期は発症24時間以内、継続期間は

POINT trial
(未完了)

スピリ

クロピ

クレピ

期間の

予防に有効であった[追1]。現在進行中のPlatelet-Oriented Inhibition in New TIA and minor ischemic stroke(POINT)[8]の結果が加わることで脳梗塞急性期における抗血小板薬2剤併用の臨床的意義が更に明確になるであろう。なお、クロピドグレルの初回300mg投与は、保険適用外である。

2014年に更新された急性期脳梗塞に対するglycoprotein Ⅱb-Ⅲaの効果と安全性を評価した介入試験のシステマティックレビューでは、発症6時間以内の脳梗塞に対してabciximaやtirofibanの静脈内投与は長期転帰や予後を改善させず、abciximabは症候性頭蓋内出血を増やした[追2]。

わが国では、シロスタゾール200mg/日のアスピリンな

推奨は主にCHANCE trialと
POINT trialから

AHA/ASA 脳梗塞ガイドライン2018

5. In patients presenting with minor stroke, treatment for 21 days with dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) begun within 24 hours can be beneficial for early secondary stroke prevention for a period of up to 90 days from symptom onset.	**IIa**	**B-R**
The CHANCE trial (Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in China to study the efficacy of short-term dual antiplatelet therapy begun within 24 hours, clopidogrel plus aspirin for 21 days followed by clopidogrel alone to 90 days, in patients with minor stroke (NIHSS score ≤3) or high-risk TIA (ABCD^2 [Age, Blood Pressure, Clinical Features, Duration, Diabetes] score ≥4). The primary outcome of recurrent stroke at 90 days (ischemic or hemorrhagic) favored dual antiplatelet therapy over aspirin alone (hazard ratio [HR], 0.68; 95% CI, 0.57–0.81; $P<0.001$).[193] A subsequent report of 1-year outcomes found a durable treatment effect, but the HR for secondary stroke prevention was only significantly beneficial in the first 90 days.[194] The generalizability of this intervention in non-Asian populations remains to be established, and a large phase III multicenter trial in the United States, Canada, Europe, and Australia is ongoing.[195]		

AHA/ASA 脳梗塞ガイドライン2018

5. In patients presenting with minor stroke, treatment for 21 days with dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) begun within 24 hours can be beneficial for early secondary stroke prevention for a period of up to 90 days from symptom onset.	IIa	B-R

軽症脳梗塞患者では、21日間のDAPT（アスピリン+クロピドグレル）を推奨

Class Ⅱa

投与量は明確な記載なし

AHA/ASA 脳梗塞ガイドライン2018

5. In patients presenting with minor stroke, treatment for 21 days with dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) begun within 24 [illegible]lary stroke prevention for a [illegible]nset.	**IIa**	**B-R**

CHANCE trial

The CHANCE trial (Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in China to study the efficacy of short-term dual antiplatelet therapy begun within 24 hours, clopidogrel plus aspirin for 21 days followed by clopidogrel alone to 90 days, in patients with minor stroke (NIHSS score ≤3) or high-risk TIA (ABCD[2] [Age, Blood Pressure, Clinical Features, Duration, Diabetes] score ≥4). The primary outcome of recurrent stroke at 90 days (ischemic or hemorrhagic) favored dual antiplatelet therapy over aspirin alone (hazard ratio [HR], 0.68; 95% CI, 0.57–0.81; $P<0.001$).[193] A subsequent report of 1-year outcomes found a durable treatment effect, but the HR for secondary stroke prevention was only significantly beneficial in the first 90 days.[194] The generalizability of this intervention in non-Asian populations remains to be established, and a large phase III multicenter trial in the United States, Canada, Europe, and Australia is ongoing.[195]

POINT trial（未完了）

やはり、主な推奨はCHANCE trialとPOINT trialから

もう一度UpToDate（2019.5確認）

- For patients with a high-risk TIA, defined by an ABCD2 score ≥4 (table 2), or minor ischemic stroke, defined by a NIHSS score ≤3 (table 3), we begin with dual antiplatelet therapy (DAPT) for 21 days using aspirin (160 to 325 mg loading dose, followed by 50 to 100 mg daily) plus clopidogrel (300 to 600 mg loading dose, followed by 75 mg daily) rather than aspirin alone.

21日間のDAPT

アスピリン 初日160-325mg→50-100mg

クロピドグレル 初日300-600mg→75mg

投与量も含めて記載されている

抗血小板薬の投与量について

Studies	Setting	Design	Arms
POINT 2018[10]	Worldwide, 269 centers	Double-blind	C (LD 600 mg, then 75 mg QD)+A (50–325 mg QD)
			A (50–325 mg QD)
COMPRESS 2016[29]	Korea, 20 centers	Double-blind	C (75 mg QD without LD)+A (LD 300 mg, then 100 mg QD)
			A (LD 300 mg, then 100 mg QD)
He et al 2014[30]	China, single center	Open-label	C (LD 300 mg, then 75 mg QD)+A (100 mg QD)
			A (300 mg QD)
Yi et al 2014[31]	China, 2 centers	Open-label, blinded outcomes	C (75 mg QD)+A (200 mg QD) for 30 days, then C alone (75 mg QD)
			A (200 mg QD for 30 days, then 100 mg QD)
CHANCE 2013[9]	China, 114 centers	Double-blind	C (LD 300 mg, then 75 mg QD)+A (75 mg QD) for 21 days then C alone 75 mg
			A (75 mg QD)
SPS3 2012[11]	America & Spain, 82 centers	Double-blind	C (75 mg QD without LD)+A (325 mg QD)
			A (325 mg QD)

アスピリン、クロピドグレルの初期投与量、維持投与量は研究により様々

異なる投与量での効果の違いを直接比較した研究はまだ無い

最適な投与量について、evidence basedで明確な答えを出すことは困難

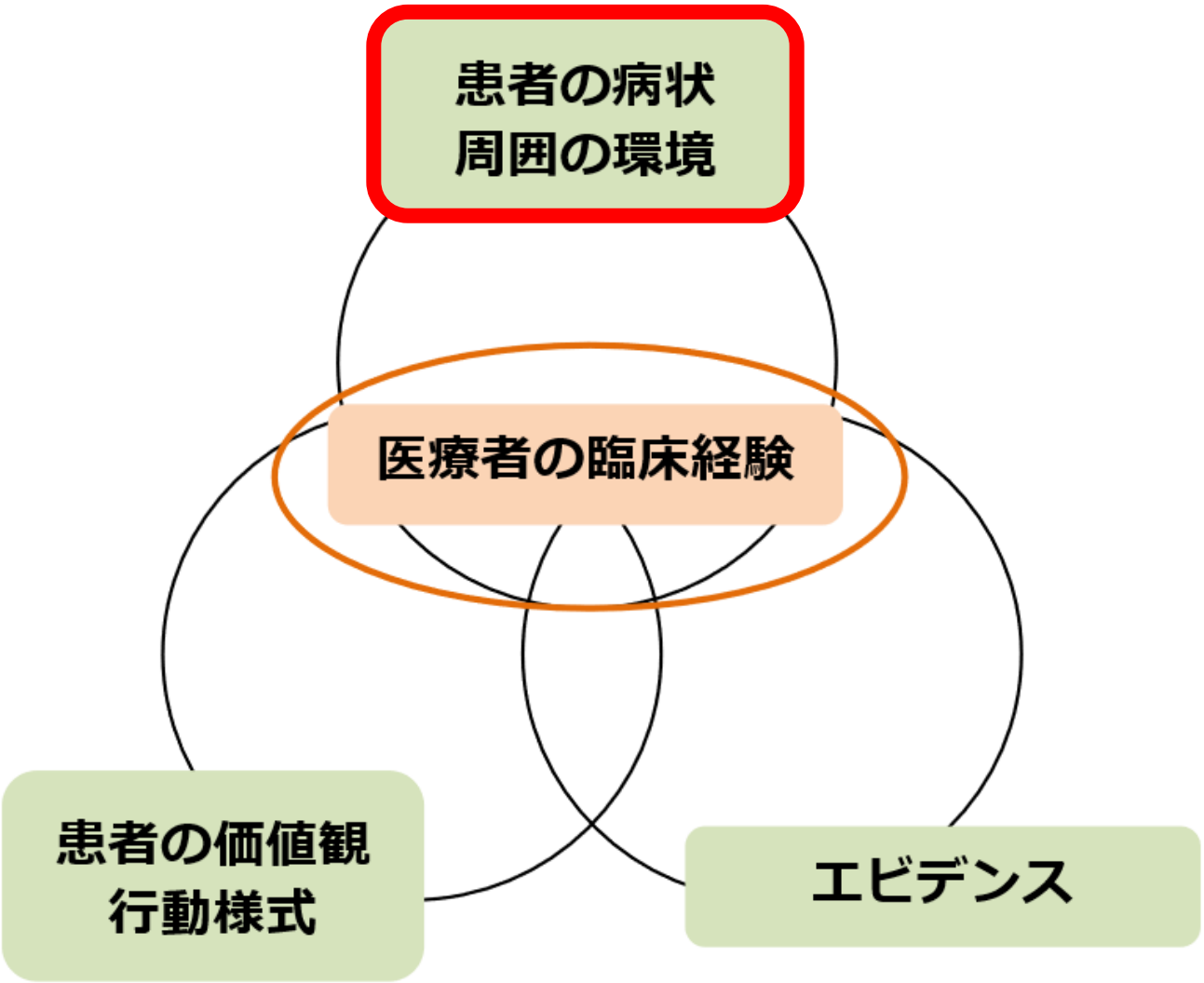
Stroke 2019:50:947

エビデンスのまとめ

やはり、重要な研究は**CHANCE trial**と**POINT trial**

High risk TIA（$ABCD_2$スコア 4点以上）、
軽症脳梗塞（NIHSS 3点以下）には、
　(10～)21日間のアスピリン+クロピドグレルによるDAPT
が、脳梗塞再発を防ぎ、出血を増やさないために有効

最適な投与量は、evidence basedでは決められないが、
　アスピリン　初日200mg→その後100mg
　クロピドグレル　初日300mg→その後75mg
あたりが妥当（心筋梗塞でも使ってるし・・・）



BMJ.2002;324:1350

患者の病状

目の前の患者に論文の結果を当てはめても良いか

- 年齢：56歳
- 性別：男性
- 人種：日本人
- 病期・重症度：NIHSS 1点の脳梗塞
- 並存疾患：高血圧症
- すでに行われている治療：なし

→これまでの文献でのInclusionとも一致しており、
結果を問題なく適用できる

目の前の患者は、その治療を行うことができる状態か

できる（内服するだけ）

周囲の環境

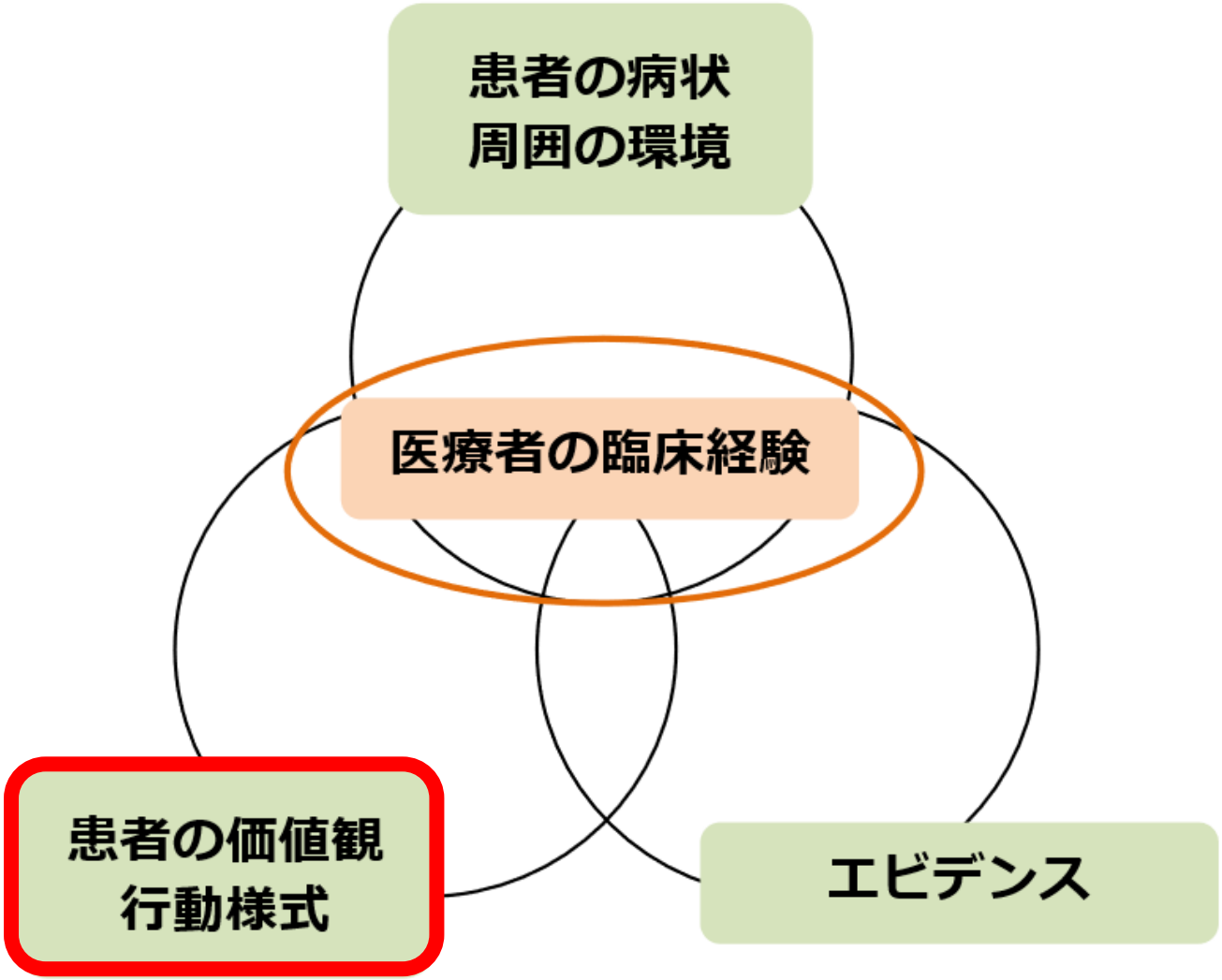
コストはどのくらいか

クロピドグレル75mg 70円/錠

→大きな問題とならない

患者の置かれた環境でその治療を行うことができるか

特別な設備は必要なく、行うことができる



BMJ.2002;324:1350

患者の価値観

患者の意向

- 患者はどのような生活をしたいか
  これまでと変わらない自立した生活を長く続けたい

- 治療・検査をすることと，生活におけるその他のこととは，どちらが患者にとってより重要か
  治療をすることは生活に支障を来さない

患者の希望

- その治療を希望している
- その治療を希望していない

ここまでを踏まえ、本症例の経過

Day 1	アスピリン 200mg + クロピドグレル 300mg
Day 2-21	アスピリン 100mg + クロピドグレル 75mg
Day 22以降	アスピリン 100mg 単剤

リハビリテーションを行い、Day 14に退院

脳梗塞の再発なく経過

Step 1　疑問の定式化

Step 2　情報の収集

Step 3　情報の批判的吟味

Step 4　患者への適用

Step 5　Step 1-4までの振り返り

Step 1 疑問の定式化

- 軽症脳梗塞に対して急性期のDAPTが有効か疑問を持った

Step 2 情報の収集

- まずはUpToDateから検索を行い、そこからPOINT trialにたどり着いた

Step 3 情報の批判的吟味

- POINT trialは質の高い大規模研究であり、内容は信頼できた

Step 4 患者への適用

- 他の1次文献として、CHANCE trialや最近のメタアナリシスを参照した
- 国内外のガイドライン、UpToDateの記載を引用文献とともに見直した
- それらをもとに、現在のエビデンスから導かれる最適な治療内容を呈示した
- 患者の病状、周囲の環境、患者の価値観も踏まえ患者に治療を適用した