臨床現場で生じた疑問

急性冠症候群後の二次予防に経口抗凝固療法は有用か？

近年，非弁膜性心房細動による血栓塞栓症の予防薬としてワルファリンに代わる新規経口抗凝固薬が登場し，抗凝固療法の臨床的な制限が少なくなりつつある。最近は，急性冠症候群（ACS）後の症例に対し，新規抗凝固薬の有用性を検討した臨床試験も行われるようになってきた。

以前から，抗血小板薬へのワルファリンの追加が，心血管イベントの減少や予後改善をもたらすことは示されていたが，ワルファリンのコントロールが困難であることがその効果を低下させ，さらには出血性合併症のリスクも危惧されるなど，投与の妥当性が疑問視される面があった。さらに，ステントの登場によって心血管イベント発症が大きく減少し，焦点がステント血栓症の予防に移り変わると，抗凝固療法ではなく2剤の抗血小板薬を用いることが「規定」とされるようになり，抗凝固療法は忘れ去られた感もあった。

しかし新規経口抗凝固薬が登場し，これらによって凝固活性を容易にコントロールできることが明らかにされたことで，抗凝固療法のACS後の二次予防としての役割にも注目が集まるようになっている。これまでの抗凝固療法のエビデンスを整理すると，今後，ACS後の二次予防に向けどのような薬物治療を行うべきなのだろうか。

（企画：平山篤志）

疑問を定式化し情報を収集してみる

編集　今回はACS後の二次予防の話題ですね。「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン（2011年改訂版）」ではアスピリンが推奨されていて，血栓リスクの高い症例（左室，左房内血栓を有する心筋梗塞，重症心不全，左室瘤，発作性および慢性心房細動，肺動脈血栓塞栓症を合併する症例，人工弁）の場合にはワルファリンを併用するとされています。一方，冠動脈ステントを留置した場合には低用量アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の併用が推奨されています。

先生　そうですね。検索するときに，ステントの有無も考慮していくようにしましょうか。

編集　アウトカムは，両方ともACS再発，死亡でよいでしょうか。

先生　今回は出血性イベントも確実に押さえておきたいですよね。今回の疑問を定式化すると，右のPECOのようになります。

PECO（疑問の定式化）
P：ACS患者
E：経口抗凝固薬
C：プラセボまたは抗血小板薬
O：ACS再発，死亡，出血性イベント

PECO
Patient（どんな患者に），Exposure（なにをすると），Comparison（なにに比べて），Outcome（どうなるか）の略語。PECOを用いて臨床現場で生じた疑問を明確にすることで，文献検索の際の適切なキーワードを選定することが容易になる

PubMed で文献を検索する

先生　今回も PubMed の『Clinical Queries』を使っていきましょう。

編集　キーワードは acute coronary syndromes，oral anticoagulant，（death OR mortality）でいかがでしょうか。

先生　いいと思います。まずは Systematic Reviews のほうからみてみましょう。

編集　新規抗凝固薬に関するメタ解析が，2013 年に 2 件（**Evidence 1**，**2**），2012 年に 1 件報告されています（**Evidence 3**）（**検索 1**）。

先生　いずれもステント留置の有無は考慮されていないようですが，参考になりそうですね。ワルファリンについての研究はありませんか。

編集　アスピリン単剤と，アスピリンとワルファリン併用を比較した 2006 年のメタ解析があります（**Evidence 4**）。

先生　これも参考になりそうですね。念のため，ワルファリンに関し 2006 年以降に新たな RCT が報告されていないか確認しておきましょう。キーワードの oral anticoagulant を warfarin に変更し，Clinical Queries の Clinical Study Categories をみて下さい。

編集　『Category』を “Therapy”，『Scope』を “Narrow” にすると 11 件ですが（**検索 2**），ACS 後の患者を対象にワルファリンの有用性をみた報告は，2006 年以降ではありませんでした。同じキーワードで Systematic Reviews をみると，2007 年にアスピリン＋ワルファリンと，アスピリン＋クロピドグレルを比較したメタ解析が見つかりました（**Evidence 5**）。

（検索：2013 年 9 月）

検索 1：systematic[sb] AND (acute coronary syndromes oral anticoagulant (death OR mortality))
検索 2：(Therapy/Narrow [filter]) AND (acute coronary syndromes warfarin (death OR mortality))

Evidence 1：Obonska K らのメタ解析（*Atherosclerosis*. 2013; 229: 482-8.）[PMID：23672879]
Evidence 2：Oldgren J らのメタ解析（*Eur Heart J*. 2013; 34: 1670-80.）[PMID：23470494]
Evidence 3：Komócsi A らのメタ解析（*Arch Intern Med*. 2012; 172: 1537-45.）[PMID：23007264]
Evidence 4：Andreotti F らのメタ解析（*Eur Heart J*. 2006; 27: 519-26.）[PMID：16143706]
Evidence 5：Testa L らのメタ解析（*Am J Cardiol*. 2007; 99: 1637-42.）[PMID：17560866]

エビデンス解説（p.47-51に文献概要あり）

Evidence 1は低用量の第Xa因子阻害薬のメタ解析である。心血管死は有意差がなく，心筋梗塞は14%有意に抑制され，TIMI大出血は有意に増加した。ここで示された効果指標はオッズ比だが，オッズ比からもNNTとNNHを求めることができる。

●OR＜1 のとき

$$NNT = \frac{1-\{PEER \times (1-OR)\}}{(1-PEER) \times PEER \times (1-OR)}$$

●OR＞1 のとき

$$NNH = \frac{1-\{PEER \times (OR-1)\}}{(1-PEER) \times PEER \times (OR-1)}$$

PEER：対照群のイベント発生率　OR：オッズ比　NNT：治療必要数　NNH：害必要数

メタ解析では追跡期間がまちまちの試験を統合するため，NNTとNNHそれぞれを単独でみる意味はないが，NNTとNNHの比をとったlikelifood of being helped or harmed（LHH；LHH＝NNH/NNT）という指標で利益と害のバランスをみることには価値がある。上記の計算式に当てはめると，心筋梗塞についてのNNTは166，TIMI大出血についてのNNHは120であるため，LHHは約0.72。つまり有用性は害の0.72倍であり，害が有用性を上回る。さらに，最悪のシナリオを考え，心筋梗塞のオッズ比を95%

Clinical Queries

PubMedの検索機能の一つ。キーワードを入力し簡単なフィルターを選択すると自動的に検索式が生成され，ある程度絞り込まれた検索結果が表示される。検索フィルターにはSystematic Reviews（総説論文に絞り込む）やClinical Study Categories（原著論文に絞り込む）などがある

研究デザインと信頼性

治療効果を検討するうえで，ランダム化比較試験（RCT）は単独の臨床試験ではもっともエビデンスレベルが高い手法である。RCT の結果を統合したメタ解析の質も RCT と同様に扱われる。観察研究（コホート研究）は RCT やそのメタ解析に比べるとエビデンスレベルは劣る

CQ 4 急性冠症候群後の二次予防に経口抗凝固療法は有用か？

信頼区間の上限値（0.98），TIMI大出血のオッズ比を95%信頼区間の上限値（4.59）を用いると，NNTは1167，NNHは74となり，LHHは約0.06。害に対し有用性があまりにも低い。

また，Evidence 2も同様のメタ解析であるが，この解析では絶対リスク差も示されており，アスピリン投与下で新規経口抗凝固薬を投与すると，心血管イベントは絶対数で3%減るが，重大な出血は絶対数で4%増える。さらにアスピリンとクロピドグレル投与下の場合は，それぞれ1%減少，4%増加である。すなわち，100人に投与したとき，心血管イベントは1人減らせるが，重大な出血は4人増えるということである。Evidence 3も同様のメタ解析が行われ，Evidence 1，2とほぼ同じような結果となった。

Evidence 4，5はワルファリンについてのメタ解析だが，やはり心血管イベントはやや抑制するものの，出血は大幅に増やすという結果が示されており，Evidence 1〜3とも一貫した結果が得られている。なお，各薬剤の薬価は以下の通りである（2013年10月現在）。

一般名	商品名	薬価
アスピリン	バイアスピリン錠 100mg	5.60 円
クロピドグレル	プラビックス錠 25mg	109.40 円
	プラビックス錠 75mg	275.00 円
ワルファリン	ワーファリン錠 0.5mg	9.60 円
	ワーファリン錠 1mg	9.60 円
	ワーファリン錠 5mg	10.10 円
ダビガトラン	プラザキサカプセル 75mg	132.60 円
	プラザキサカプセル 110mg	232.70 円
リバーロキサバン	イグザレルト錠 10mg	372.40 円
	イグザレルト錠 15mg	530.40 円
アピキサバン	エリキュース錠 2.5mg	144.90 円
	エリキュース錠 5mg	265.20 円

参考になりそうな文献はみつかった → 臨床現場では実際にどうすべきか → 専門家の考え（CORE）を読んでみる

CORE
Current Opinion & REview

急性冠症候群後の二次予防としてのワルファリン追加投与は，アスピリン単独と比較してイベントを減少させるが，出血のリスクを増加させる。新規経口抗凝固薬では，現時点での有効性を示すエビデンスはなく推奨されない。

（回答：平山篤志）

● はじめに

急性冠症候群（ACS）の発症には，冠動脈内の血栓形成が重要である。内皮傷害に引き続き血小板が活性化され，血流下でも強固な血小板血栓が形成される。一方で，プラークの破綻によりプラーク内の多量の組織因子が凝固系を活性化させ，トロンビンが生成される。トロンビンは血小板を活性化し，血小板血栓形成をさらに強固にするとともに，フィブリン血栓を形成して最終的に冠動脈に狭窄，あるいは閉塞を生じることでACSは発症する。病理的に証明されたこの過程は，ISIS-2試験によって抗血小板作用のあるアスピリンとフィブリン血栓を溶解するストレプトキナーゼの併用が急性期予後を改善したことから臨床的にも確認された[1]。このように血小板血栓と凝固血栓がACSの発症

Evidence ● 4

P ACS後の患者　**E** アスピリン+ワルファリン　**C** アスピリン単独

OUTCOME		E	C	オッズ比（95%信頼区間）
全試験	主要有害イベント *	2,264/13,653人	2,100/11,654人	0.96（0.90-1.03）
	全出血	343/13,653人	167/11,654人	1.77（1.47-2.13）
	頭蓋外出血	142/6,246人	65/6,242人	2.20（1.64-2.96）
	頭蓋内出血	29/6,246人	21/6,242人	1.37（0.79-2.37）
INR 2～3に管理した試験	主要有害イベント *	366/3,907人	485/3,929人	0.73（0.63-0.84）
	全出血	102/3,907人	44/3,929人	2.32（1.63-3.29）
	頭蓋外出血	43/1,910人	18/1,910人	2.37（1.37-4.10）
	頭蓋内出血	5/1,910人	1/1,910人	3.02（0.61-15.02）

デザインとバイアスに関する記述　RCT（14試験）のメタ解析

出版バイアス：全試験，INR 2～3の試験ともに，主要有害イベントに関するfunnel plotsは非対称を示し出版バイアスが認められた　**評価者バイアス**：3名が独立して抽出し，相違は合意により解決　**元論文バイアス**：コクランコラボレーションの基準で評価したところ，14試験のうち13試験が「質が高い」に該当　**異質性バイアス**：全試験での主要有害イベントの結果に高い異質性が認められた（I^2=61.8%, P=0.001）

* 全死亡＋非致死性心筋梗塞＋非致死性血栓塞栓性脳卒中

Andreotti F, et al. *Eur Heart J*. 2006; 27: 519-26.［PMID：16143706］

出版バイアス：ネガティブデータは出版されにくいため，治療効果が過大に見積もられやすいというバイアス　**評価者バイアス**：評価者によってデータが恣意的に選ばれることによるバイアス　**元論文バイアス**：メタ解析の対象となった論文の質が低いことにより生じるバイアス　**異質性バイアス**：個々の試験の研究デザインや結果のばらつきにより生じるバイアス

CQ 4 急性冠症候群後の二次予防に経口抗凝固療法は有用か？

に関与しているのであれば，それぞれの拮抗薬が発症予防，すなわち二次予防に有効と考えられる。

抗血小板薬においては，1994 年に APT（Antiplatelet Trialists' Collaboration）において有効性が示され，すでにガイドラインでクラス I に指定されるようになっている[2]。しかし，抗凝固薬については多くの試験が行われているにもかかわらず，有効性についてはコンセンサスが得られていない。ここでは二次予防薬としてのワルファリンの有用性について述べるとともに，心房細動による脳梗塞，全身性塞栓症予防効果のあるワルファリンに代わる新規経口抗凝固薬（NOAC）についての最新の知見を紹介する。

● ワルファリン追加投与の効果は？

アスピリン単独とアスピリンとワルファリンの併用を比較した RCT のメタ解析の結果（**Evidence 4**）によると，すべての試験結果からは主要有害イベント（MACE；全死亡＋非致死性心筋梗塞＋非致死性血栓塞栓性脳卒中）で差はなく，頭蓋内，頭蓋外出血を含めた出血イベントが増加し臨床的な有用性はなかった[3]。一方で，ワルファリンによりプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）2 ～ 3 にコントロールをした RCT に限定した場合，出血のリスクはあるものの有意な MACE の減少が得られており，同様の結果は，**Evidence 5** でも示されている。さらに Evidence 5 では，アスピリンとクロピドグレルの併用とアスピリン，ワルファリンの併用の RCT でも比較されているが[4]，結果は，MACE は両群で同等，出血がワルファリンで増加するというものであった。

これらのことから，適切なワルファリンの併用で二次予防効果はあるといえるが，出血リスクの増加のため，“リスクとベネフィットを相殺したうえでのベネフィット”である Net Clinical Benefit（NCB）はないと結論される（**図**）。その理由として推測されるのは，ワ

Evidence ● 5

P ACS 後の患者　**E** アスピリン+ワルファリン（INR 2 ～ 3）　**C** アスピリン単独（または＋プラセボ），またはアスピリン+クロピドグレル

OUTCOME		オッズ比（95%信頼区間）
アスピリン+ワルファリン vs. アスピリン単独または+プラセボ（10 試験，7,836 人）	主要有害イベント *	0.73（0.63-0.84）
	急性心筋梗塞	0.70（0.52-0.95）
	血栓塞栓性脳卒中	0.43（0.27-0.70）
	大出血	2.32（1.63-3.29）
アスピリン+ワルファリン（10 試験，7,836 人）vs. アスピリン+クロピドグレル（3 試験，61,905 人）調整間接比較	主要有害イベント *	0.84（0.71-1.20）
	全死亡	1.06（0.85-1.31）
	非致死性心筋梗塞	0.90（0.66-1.24）
	血栓塞栓性脳卒中	0.53（0.31-0.88）
	大出血	1.90（1.20-2.80）
	頭蓋外出血	1.80（1.02-3.20）
	頭蓋内出血	3.14（0.60-16.1）

デザインとバイアスに関する記述　RCT（13試験）の間接的メタ解析（indirect Meta-Analysis）

出版バイアス：記載なし　**評価者バイアス**：記載なし　**元論文バイアス**：記載なし　**異質性バイアス**：主要有害イベントの間接比較で中等度の異質性がみられた

* 全死亡＋急性心筋梗塞＋血栓塞栓性脳卒中＋大出血＋全脳卒中（出血性／虚血性）

Testa L, et al. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 1637-42.［PMID：17560866］

ルファリンが年間0.7%程度の頭蓋内出血をきたすこと，PT-INRとTTR（Time in Therapeutic Range）のコントロールが困難であることである。

● NOAC追加投与ではどうか？

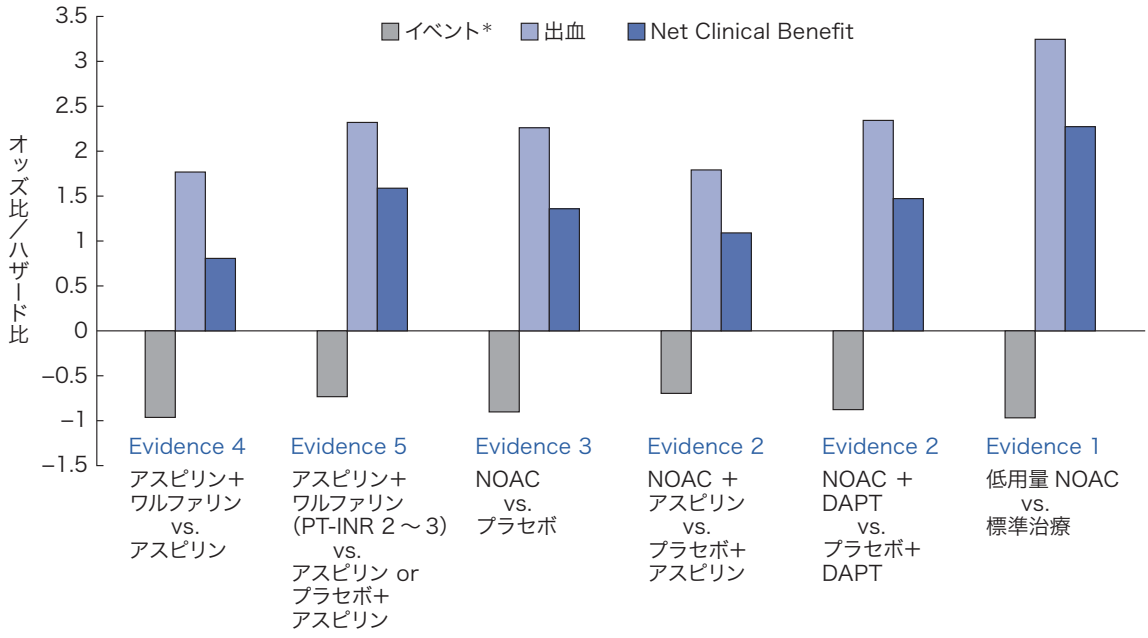
一方，これまでの試験結果においてNOACは，ワルファリンに比べ頭蓋内出血を抑制する効果が示されてきたことから，二次予防としての有効性が期待された。しかし，抗トロンビン薬，第Xa因子阻害薬に関わらずすべてのNOACでのメタ解析の結果（**Evidence 3**）では，虚血イベントは有意に減少するものの全死亡に差はなく，むしろ出血性合併症は2倍以上に増加し，NCBは認められなかった[5]。また，**Evidence 2**によると，アスピリン単独投与下でNOACを追加，アスピリンとクロピドグレルの併用投与（DAPT）下でNOACを追加，両者ともにMACE（全死亡＋心筋梗塞＋脳卒中の複合）は減少させるが，出血を助長した[6]。ただ，アスピリン＋NOACでは，MACEの減少効果と出血の発生に負の相関関係が認められたが，DAPT＋NOACではMACEの減少効果はみられず，出血の発生のみを助長した。さらにNOACを，心房細動の塞栓予防に使用する通常量より低用量で使用した**Evidence 1**でみても，NOAC投与により出血は増加し，心筋梗塞は減少させたものの心血管死を減少させなかった[7]（**図**に示したNCBも参照されたい）。

これらの結果より，ACS後の二次予防に関して現時点でのNOACの使用は推奨されない。

● 今後の展望

ではNOACは二次予防には効果がないといってよいのだろうか？　これまでみてきた結果より，NOACがMACEを減少させることは明らかであるが，出血性合

図　抗凝固薬療法のNet Clinical Benefit



抗血小板薬（アスピリン，DAPT：アスピリン＋クロピドグレル，標準治療）に抗凝固薬（ワルファリン，NOAC：新規経口抗凝固薬）を加えることによるイベント*を低下させる効果（グレー）と，出血のリスクを増加させるリスク（薄いブルー）を示す。リスクとベネフィットを相殺したうえでのベネフィットNet Clinical Benefitを濃いブルーで示すが，すべてにおいてイベントを低下させる方向にはむいていない。このことから，現時点では抗凝固薬をACS後の二次予防として使用する臨床的意義はない

*イベントの詳細は各エビデンステーブルを参照（Evidence 1 p.51，Evidence 2 p.50，Evidence 3 p.50，Evidence 4 p.47，Evidence 5 p.48）

CQ 4 急性冠症候群後の二次予防に経口抗凝固療法は有用か？

Evidence ● 3

P ACS 後で抗血小板薬投与下の患者　**E** 新規経口抗凝固薬（キシメラガトラン，リバーロキサバン，アピキサバン，ダビガトラン，ダレキサバンのいずれか）追加投与　**C** プラセボ

OUTCOME	E	C	オッズ比（95%信頼区間）
全死亡	510/20,574 人	357/11,899 人	0.90 (0.76-1.06)
虚血イベント	1,340/20,574 人	931/11,899 人	0.86 (0.79-0.94)
全出血	1,428/7,977 人	503/5,569 人	2.26 (2.01-2.56)
大出血（TIMI 基準）	263/20,511 人	48/11,847 人	3.03 (2.20-4.16)
大出血／臨床的に意義のある非大出血	1,782/17,511 人	412/11,847 人	2.68 (2.16-3.33)

OUTCOME	Net Clinical Benefit 虚血イベント＋大出血	オッズ比（95%信頼区間）
	アピキサバン	0.97 (0.76-1.24)
	ダレキサバン	1.36 (0.76-2.43)
	リバーロキサバン	0.99 (0.91-1.08)
	ダビガトラン	1.10 (0.62-1.95)
	キシメラガトラン	0.81 (0.63-1.06)
	すべて	0.98 (0.90-1.06)

デザインとバイアスに関する記述　RCT（7試験）のメタ解析

出版バイアス：funnel plots および Egger 検定にて認められず　**評価者バイアス**：2名が独立して評価し，相違は著者全員の合意により解決
元論文バイアス：記載なし　**異質性バイアス**：認められず

Komócsi A, et al. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1537-45.［PMID：23007264］

Evidence ● 2

P ACS 後（発症後 7～14 日以内）で抗血小板薬投与下の患者　**E** 新規経口抗凝固薬（キシメラガトラン，アピキサバン，リバーロキサバン，ダビガトラン，ダレキサバンのいずれか）追加投与　**C** プラセボ　●追跡期間は 6 ～31ヵ月

OUTCOME		ハザード比（95%信頼区間）	絶対リスク差（95%信頼区間）
アスピリン投与下（4,135 人）	主要有害心血管イベント *	0.70 (0.59-0.84)	− 0.03 (− 0.05 to − 0.02)
	臨床的に重大な出血	1.79 (1.54-2.09)	+ 0.04 (+ 0.01 to + 0.08)
アスピリン＋クロピドグレル投与下（2,6731 人）	主要有害心血管イベント *	0.87 (0.80-0.95)	− 0.01 (− 0.01 to − 0.00)
	臨床的に重大な出血	2.34 (2.06-2.66)	+ 0.04 (+ 0.03 to + 0.06)

デザインとバイアスに関する記述　RCT（7試験）のメタ解析

出版バイアス：認められず（Egger's bias coefficient 0.04, P=0.86）　**評価者バイアス**：2名が独立して評価　**元論文バイアス**：すべて第Ⅱ／Ⅲ相試験，二重盲検プラセボ対照。独立した判定委員会がアウトカムを評価し，脱落数とその理由が明記されていた（バイアスのリスクは少ないと考えられた）　**異質性バイアス**：抗血小板薬2剤併用＋抗凝固薬による出血において，異質性がわずかに認められた（I^2=19.2%, P=0.22）

* 全死亡＋心筋梗塞＋脳卒中の複合

Oldgren J, et al. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1670-80.［PMID：23470494］

併症が効果を相殺することにより，NCB がなくなっている。このことより出血をコントロールできれば有効であるかもしれない。NOAC の薬理学的動態より，薬物濃度のピーク時に抗血小板薬を併用すると，出血リスクの増加が考えられることから，NOAC 単剤投与では効果があるかもしれない。また，これまでのエビデンスからアスピリンが標準治療とされているが，NOAC 単剤でも同等，あるいはさらに有効である可能性もある。現在，併用投与とリバーロキサバン単剤投与を比較した COMPASS 試験が進行中であり，結果が待たれるところである。

さらにアスピリンとの併用ではなく，クロピドグレルとの併用ではどうだろう。ワルファリンを基礎薬とした心房細動患者の PCI 治療後に，3 剤併用（DAPT＋ワルファリン）と，クロピドグレル＋ワルファリンを比較した WOEST 試験では，クロピドグレル＋ワルファリン群で出血の合併症が有意に低下し，イベントも抑制された[8]。このことから NOAC でもクロピドグレルとの併用で出血性合併症を抑制し，有効性を示すかもしれない。

NOAC については，抗血小板薬との併用の有無を含め，今後もホットな話題が提供されるであろう。

■回答：平山篤志（日本大学医学部循環器内科学分野）

プロフィール ● 1981 年大阪大学医学部医学研究科卒業。1982 年米国ペンシルベニア大学研究員として留学。その後，大阪警察病院での勤務を経て，2007 年より日本大学医学部循環器内科学分野主任教授。専門は虚血性心疾患で主要なテーマは ACS の病態と治療であるが，とくに血管内イメージングを用いてのプラークの不安定化および冠動脈内の血栓形成機序が研究の主体である。

参考文献

1) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-60.［PMID：2899772］
2) 急性冠症候群の診療に関するガイドライン（2007 年改訂版）. www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_yamaguchi_h.pdf.（2013 年 10 月閲覧）
3) Andreotti F, et al. *Eur Heart J*. 2006; 27: 519-26.［PMID：16143706］
4) Testa L, et al. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 1637-42.［PMID：17560866］
5) Komócsi A, et al. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1537-45.［PMID：23007264］
6) Oldgren J, et al. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1670-80.［PMID：23470494］
7) Obonska K, et al. *Atherosclerosis*. 2013; 229: 482-8.［PMID：23672879］
8) Dewilde WJ, et al.; WOEST study investigators. *Lancet*. 2013; 381: 1107-15.［PMID：23415013］

Evidence ● 1

P ACS 発症後の患者　**E** 低用量第 Xa 因子阻害薬（リバーロキサバン，アピキサバン，ダレキサバン）　**C** 標準治療
● 追跡期間は平均 7.8 ヵ月

OUTCOME	E	C	オッズ比（95%信頼区間）
心血管死 *（5 試験）	345/14,685 人	276/10,958 人	0.97 (0.72-1.31)
心筋梗塞（5 試験）	580/14,685 人	491/10,958 人	0.86 (0.76-0.98)
TIMI 大出血	195/14,687 人	41/10,958 人	3.24 (2.29-4.59)
頭蓋内出血	—	—	3.68 (1.75-7.73)

デザインとバイアスに関する記述　RCT（5試験）のメタ解析

出版バイアス：funnel plots による評価は実施されたが，結果は記載されず　**評価者バイアス**：2名が独立して評価　**元論文バイアス**：すべて二重盲検，第Ⅱ／Ⅲ相試験　**異質性バイアス**：心血管死の結果で中等度の異質性が認められた（I^2=50%）。感度分析で有意な結果は示されなかった

* 一次エンドポイント
Obonska K, et al. *Atherosclerosis*. 2013; 229: 482-8.［PMID：23672879］

CQ 4 急性冠症候群後の二次予防に経口抗凝固療法は有用か？

VOICE　3剤併用の期間を短縮するためベアメタルステントを選択

John U. Doherty
Professor of Medicine
Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University
Member, ACC Anticoagulation Oversight Work Group
Member, ACC Appropriate Use Criteria Task Force
Chair, Mind the Gap Steering Committee

NOAC のモニタリングは発展途上

急性冠症候群（ACS）患者を対象とした ATLAS ACS 2-TIMI 51 試験では，リバーロキサバンの追加投与は，心血管死＋心筋梗塞＋脳卒中の複合エンドポイントを抑制し，一方で大出血，頭蓋内出血のリスクが増加しました。このデータに基づき，欧州ではリバーロキサバンは承認されましたが，米国では承認に至らず，現在米国では ACS 後の二次予防として承認されている新規経口抗凝固薬（NOAC）はありません。現段階では，ACS の二次予防のための NOAC 使用に関する RCT によるデータはなく，したがって，医師が個別に判断することが必要な状況です。

私は抗凝固薬（NOAC またはワルファリン）の適応があり，ステント植込みの必要がある患者では，ベアメタルステントを選びます。ベアメタルステントであれば 3 剤併用治療が必要な期間を短くでき，NOAC の一時的な中止を考慮することや bivalirudin またはその他の薬剤を使用することが可能になります。これにより NOAC の抗凝固活性をモニタリングできないという心配が除かれます。ダビガトランでは APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）より大まかなデータが得られるものの，未だ NOAC のモニタリングは発展途上と言わざるをえません。

併用下ではアスピリンのルーチン投与を避ける傾向

米国心臓病学会（ACC）が招集した抗凝固コンソーシアム（Anticoagulation Consortium）は，抗凝固薬の適正使用の問題に取り組むためのものですが，そのなかでは，抗凝固薬と抗血小板薬の併用が必要となるような ACS を含む多くの合併症についても議論されています。その報告書はいずれ出版されると思いますが，抗凝固薬が必要な患者に対し，頭蓋内出血を避けるため，長期間にわたるアスピリンのルーチン投与を避ける傾向があるようです。

一つの試験結果から，われわれが必要としている問題すべてに回答してくれるようなものは出てこないかもしれません。しかし，範囲の狭い質問には答えられるかもしれませんし，長期追跡の結果も出てくるでしょう。たとえば，電気的除細動予定の心房細動患者を対象とした X-VeRT 試験や，カテーテルアブレーションを受ける非弁膜性心房細動患者を対象とした VENTURE-AF 試験があります。また，現在，ACS 合併心房細動患者を対象とした PIONEER-AF PCI 試験が進行中ですが，これは抗血小板薬を 2 剤併用している患者への NOAC 追加，すなわち 3 剤併用治療の有効性を評価する試験です。

（インタビュアー：Mary Mosley）

■ CQ4 企画：平山篤志（日本大学医学部循環器内科学分野）
■ 協力：名郷直樹（武蔵国分寺公園クリニック）