

PCI二次予防に P2Y₁₂受容体拮抗剤単剤は有効か？

今年の「European Heart Journal Open2022」に掲載された、「P2Y₁₂ inhibitor versus aspirin monotherapy for secondary prevention of cardiovascular events : meta-analysis of randomized trials」の論文を受けて、PCI-DAPT後の単剤投与について、座談会を開いた。アスピリンの立場から辻田賢一（熊本大学病院）とP2Y₁₂阻害剤の立場から中村正人先生（東邦大学医療センター大橋病院）にお話し頂き、今後の行方を占う大事なディスカッションとなった。



熊本大学循環器内科教授

辻田賢一



福岡山王病院病院長 循環器センター長

横井宏佳



東邦大学医療センター 大橋病院
循環器内科 教授

中村正人

はじめに

横井 本日は、急なお願いにもかかわらず座談会をお引き受けくださり、ありがとうございます。それでは、早速この座談会のきっかけとなった論文を紹介いたします。

今年ESCの「European Heart Journal Open (2022)」に出た、「P2Y₁₂ inhibitor versus aspirin monotherapy for secondary prevention of cardiovascular events : meta-analysis of randomized trials」、RCTのメタ解析の論文を私から提示し、

Table 1 Study design and baseline characteristics of the included trials.

Trial name	CAPRIE	ASCET	HOST EXAM	TICAB	GLOBAL LEADERS	CADET	DACAB	SOCRATES	CHANCE
Study design	19185	1001	5438	1859	15968	184	332	13199	5170*
Total patients	19185	1001	5438	1859	15968	184	332	13199	5170*
Study design	Double blind	Double blind	Open label	Double blind	Open label	Double blind	Open label	Double blind	Double blind
Year of publication	1996	2012	2021	2019	2018	2004	2018	2016	2013
Qualifying event	Stroke, CAD, PAD	Stable CAD	CAD patients post-PCI	CAD patients post-CABG	CAD patients post-PCI	CAD	CAD patients post-CABG	Stroke or high-risk TIA	Stroke or high-risk TIA
Multicentre (Yes/No)	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Country	Multinational	Norway	South Korea	Multinational	Multinational	United Kingdom	China	Multinational	China
Treatment arm	Clopidogrel (75 mg once daily)	Clopidogrel (75 mg once daily)	Clopidogrel (75 mg once daily)	Ticagrelor (90 mg twice daily)	Ticagrelor (90 mg twice daily)	Clopidogrel (75 mg once daily)	Ticagrelor (90 mg twice daily)	Ticagrelor (90 mg twice daily)	Clopidogrel (75 mg once daily)
Comparison	Aspirin (325 mg once daily)	Aspirin (75 mg once daily)	Aspirin (100 mg once daily)	Aspirin (100 mg once daily)	Aspirin (75-100 mg once daily)	Aspirin (75 mg once daily)	Aspirin (100 mg once daily)	Aspirin (100 mg once daily)	Aspirin (75 mg once daily)
Duration of monotherapy	36 months	24 months	24 months	12 months	12 months ^b	6 months	12 months	3 months	68 days ^c
Duration of follow-up	36 months	24 months	24 months	12 months	24 months	6 months	12 months	3 months	3 months
Baseline characteristics									
Mean age (SD)	62.5	62.4	63.5 (10.7)	66.7	64.5 (10.3)	62.6	63.6	65.8	62
Females	28.1%	21.8%	25.5%	15.1%	23.3%	19.1%	17.2%	41.6%	33.8%
Hypertension	51.5%	55.4%	61.4%	89.9%	73.6%	—	72.8%	73.7%	65.7%
Diabetes mellitus	20.0%	19.9%	34.2%	35.9%	25.3%	—	42.7%	24.3%	21.1%
Dyslipidemia	41.0%	—	69.3%	81.7%	69.6%	—	73.1%	38.0%	11.1%
Current or previous smoker	78.5%	20.4%	20.7%	55.3%	26.1%	74.5%	48.5%	—	43.0%
CKD	—	—	12.7%	7.0%	13.7%	—	0.9%	—	—
Previous stroke/TIA	40	—	4.7%	8.9%	2.6%	—	10.5%	100%	23.3%
Prior MI	44%	43.7%	16.0%	22.7%	23.3%	100%	31%	4.1%	1.9
PAD	38%	5.4%	—	9.1%	6.4%	—	16.9%	—	—
Prior PCI	—	7.3%	—	20.2%	32.7%	—	—	—	—
Prior CABG	—	18.5%	—	0.8%	5.9%	—	24.7%	—	—
Baseline Medication use									
Statins	—	98.3%	—	83.6%	—	78.8%	94.0%	—	42.0%
Beta-blockers	—	75.8%	—	66.8%	—	81.0%	89.8%	—	—
ACEI/ARB	—	25.2%	—	76.9%	—	51.1%	60.8%	—	—
PPI	—	11%	—	30.6%	—	—	64.2%	—	0.9%

*CHANCE—Total study population was 5170. The population included in our analysis is 4696, as per patient-level meta-analysis by Pan et al.

^bGLOBAL LEADERS—Monotherapy with aspirin or ticagrelor during months 13–24 of the study period.

^cCHANCE—Monotherapy with aspirin from day 1 to 90 and with clopidogrel from day 22 to 90.

ACEI = angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blockers, CABG = coronary artery bypass grafting, CKD = chronic kidney disease, MI = myocardial infarction, PAD = peripheral arterial disease, PCI = percutaneous coronary intervention, PPI = proton-pump inhibitors, SD = standard deviation, TIA = transient ischemic attack.

図1

辻田賢一

Kenichi Tsujita

熊本大学病院
副病院長/心臓血管センター長/循環器内科長
1998年 3月 熊本大学医学部 卒業
1998年 5月 熊本大学医学部附属病院・研修医
1999年 4月 熊本労災病院内科・研修医
1999年10月 熊本赤十字病院内科・研修医
2000年 4月 福岡徳洲会病院循環器科
2003年 4月 熊本大学大学院医学研究科 入学
(循環器病態学専攻)
2007年 3月 同 修了(医学博士)
2007年 4月 熊本大学医学部附属病院循環器内科
2007年 7月 米国Columbia大学博士研究員
(Dr. Mintz研究室)
2009年 7月 熊本大学医学部附属病院循環器内科・助教
2014年 3月 熊本大学医学部附属病院循環器内科・診療講師
2015年 1月 熊本大学大学院生命科学部・講師
2016年10月 熊本大学大学院生命科学部・教授・
診療科長
2017年 ~ 現在に至る



皆さんと議論をする形で進めていきます。

論文概要

これが、今回のメタ解析で使用された9つのRCT論文の内容です(図1)。「CAPRIE」から始まり、歴史の古いものから、比較的最新のものまで幅広く集めました。「CAPRIE」、「GLOBAL LEADERS」、「HOST EXAM」、「SOCRATES」、「CHANCE」などの論文が入っています。また、follow-upの期間も3年あるものから3カ月のものまであります。

これら論文のメタ解析結果は、アスピリンとP2Y₁₂阻害剤の単剤療法となり、クロピドとチカグレロルで比較しています。

まず、プライマリーエンドポイントの「MACE」を見ていきます(図2)。「MACE」は、「Stroke」と「MI」と「Death」です。All-cause deathをコンポジットにしており、上段がクロピドグレル、下段がチカグレロルのトライアルとなっており、どちらも0.89のクロピドグレルと0.90のチカグレロル、Overallが0.89、P2Y₁₂阻害剤が良好というような結果になっています。

次に、「Major bleeding」。これの、クロピドグレルのトライアルは0.78。P2Y₁₂阻害剤フェイスバブルですが、チカグレロルは1.12となっており、アスピリン良好へ向かっています。これらを合わせると0.94となり、変わらないという結果になっています(図3)。

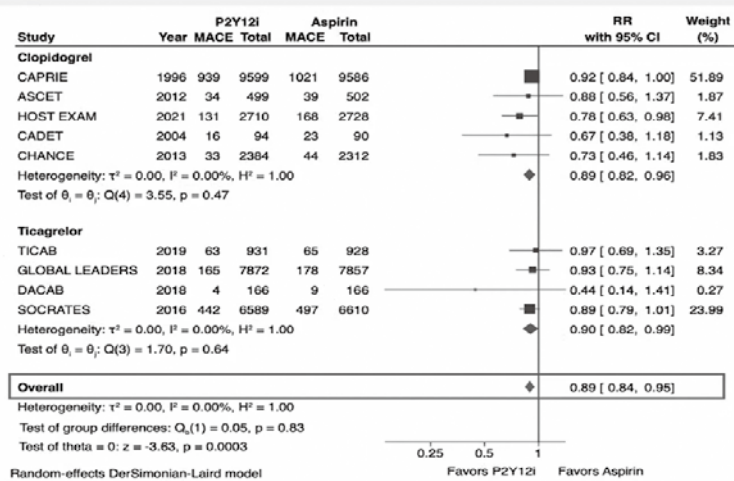


Figure 2 Major adverse cardiovascular events (MACE) in P2Y₁₂ inhibitor monotherapy versus aspirin monotherapy. The primary efficacy outcome of interest was MACE, which was defined as a composite of stroke, myocardial infarction (MI), or death in the majority of studies. The DerSimonian and Laird random-effects model was used to examine the risk ratios (RR). All 9 trials were included for this analysis. P2Y₁₂ inhibitor monotherapy reduced the risk of MACE by 11% as compared with aspirin monotherapy (RR 0.89 [95% CI 0.84-0.95], $I^2 = 0\%$). This result was consistent irrespective of the P2Y₁₂ inhibitor used (p -interaction = 0.83). CI = confidence interval, MACE = major adverse cardiovascular events, P2Y₁₂ = P2Y₁₂ inhibitor, RR = risk ratio.

図2

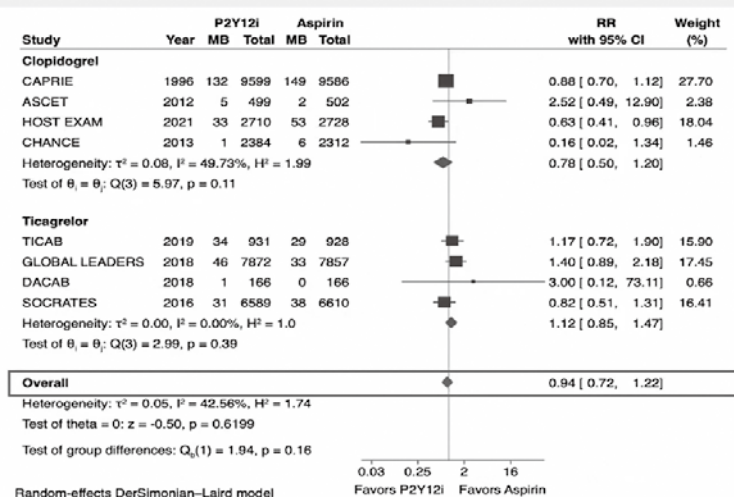


Figure 3 Major bleeding in P2Y₁₂ inhibitor monotherapy versus aspirin monotherapy. The primary safety outcome of interest was major bleeding was evaluated using the DerSimonian and Laird random-effects model. There was no significant difference in the risk of major bleeding between P2Y₁₂ inhibitor and aspirin monotherapy (RR 0.94 [95% CI 0.72-1.22], $I^2 = 42.6\%$). CI = confidence interval, MB = major bleeding, P2Y₁₂ = P2Y₁₂ inhibitor, RR = risk ratio.

図3