



2021 年 7 月 26 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

急性心筋梗塞後に使用する抗血小板薬の段階的減薬： Less is More のコンセプトをネットワークメタ解析で立証

慶應義塾大学医学部内科学教室（循環器）の庄司聡共同研究員と香坂俊専任講師らの研究グループは、急性心筋梗塞（注 1）後に必須とされる抗血小板薬の投与法に関するネットワークメタ解析（注 2）の研究結果を発表し、抗血小板薬は同じ薬剤を同量で継続投与するのではなく、段階的に減薬（De-Escalation 法：注 3）することが最適であることを明らかにしました。

急性心筋梗塞後には、血栓再閉塞予防のため、抗血小板薬としてアスピリンと P2Y12 阻害薬の 2 剤併用投与を約 1 年間行うことが推奨されています。P2Y12 阻害薬には、最も早期に承認されたクロピドグレル（プラビックス®）の他に、より強力な抗血小板作用を示すチカグレロル（ブリリント®）やプラスグレレル（エフィエント®）が新規承認され、現在は合計 3 剤が存在します。このうちより強力な抗血小板作用を有するとされるチカグレロルとプラスグレレルが世界的には推奨されていますが、これらの長期間投与は出血リスク増加につながるという研究も多数報告されています。

そのような中で、「急性心筋梗塞後 1 ヶ月間は新規承認の P2Y12 阻害薬（チカグレロルまたはプラスグレレル）、1 ヶ月経過した時点でクロピドグレルか低用量プラスグレレルに変更する」という、De-Escalation 法が有効との報告がなされるようになりました（※アスピリンは 1 年間継続投与）。しかし、個々の研究規模が小さく、確固たる結論が得られていなかったため、本研究グループは、De-Escalation 法を含む 5 つの抗血小板薬 2 剤併用投与法の有効性と安全性について、ネットワークメタ解析という手法を用いて統合的解析を行いました。

その結果、漫然と抗血小板薬 2 剤併用投与を続けるのではなく、急性心筋梗塞後 1 ヶ月過ぎたところで控えめな抗血小板薬 2 剤併用投与に変更するという De-Escalation 法が効果の上でも安全性の上でも最も有用であることが示されました。この知見は出血リスクが高い日本人では特に重要な知見と考えられます（注 4）。

薬の種類や用量をダイナミックに変化させることの有用性が最近さまざまな領域で明らかとなっていますが、本研究のように「減薬」がトータルで患者のためになっているという、いわゆる Less is More（より少ない方が結果的には良い）を体現する結果が得られることは非常に珍しいこととされています。

この成果は、2021 年 7 月 15 日（東部米国時間）に国際学術雑誌の『Journal of the American College of Cardiology』電子版に掲載されました。

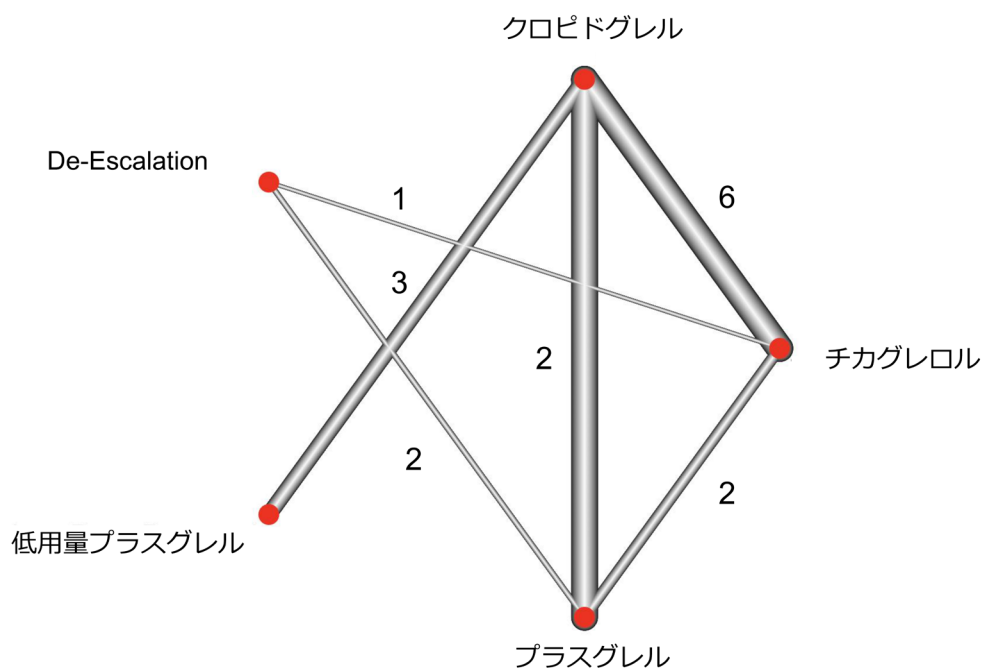
1. 研究の背景と概要

急性心筋梗塞のカテーテル治療後には、留置したステント（金属筒）の血栓再閉塞予防のため、約 1 年間の抗血小板薬 2 剤併用投与（アスピリン+P2Y12 阻害薬）が必須となります。現在

使用できる P2Y12 阻害薬の選択肢として、旧世代のクロピドグレル（プラビックス®）に加え、新世代のチカグレロル（ブリリント®）とプラスグレル（エフィエント®）の合計 3 剤があり、診療ガイドライン上ではより強力な抗血小板作用を持つチカグレロルやプラスグレルを使用することが推奨されています。しかし、新世代の P2Y12 阻害薬の長期間投与は出血リスク増加につながるという研究も多数報告され、その安全性に対して懸念が高まっていました。

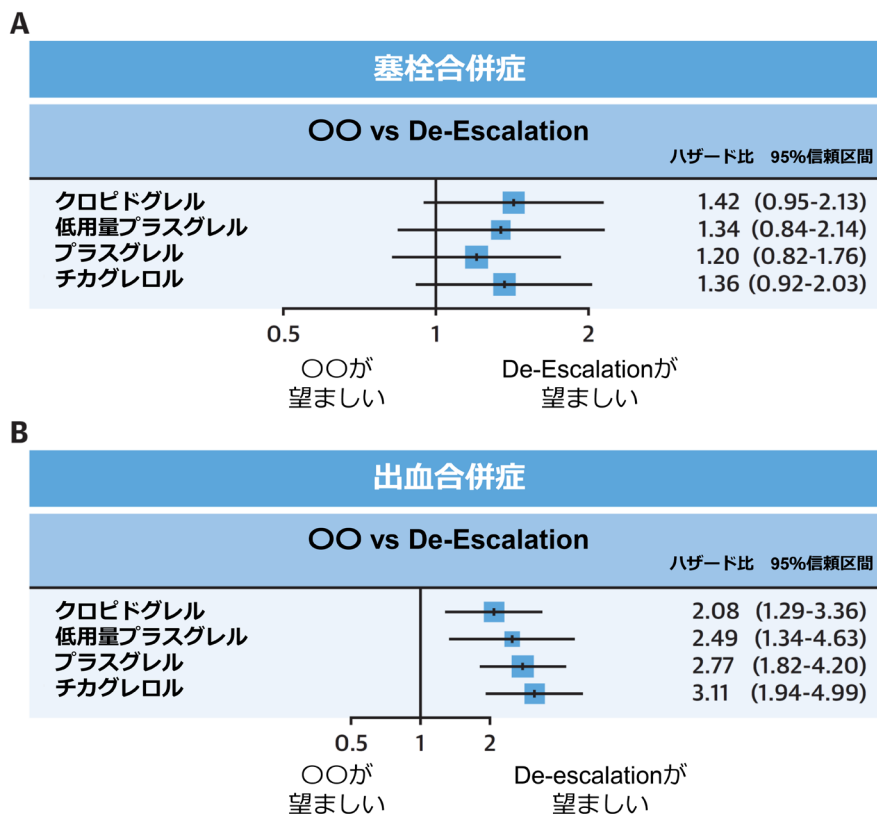
そのような中で、「急性心筋梗塞後 1 ヶ月間は新世代の P2Y12 阻害薬（チカグレロルまたはプラスグレル）、1 ヶ月経過した時点で旧世代の P2Y12 阻害薬（クロピドグレル）、または低用量プラスグレルに変更する（※アスピリンは 1 年間継続投与）」という、De-Escalation 法（段階的減薬法）という手法の有効性がいくつかの研究で報告されるようになりました。しかし、個々の研究の規模が小さく、確固たる結論が得られていなかったため、本研究グループは、De-Escalation 法を含んだ 5 つの抗血小板薬 2 剤併用投与法（アスピリン+クロピドグレル、アスピリン+チカグレロル、アスピリン+プラスグレル、アスピリン+低用量プラスグレル、アスピリン+De-Escalation 法）の有効性と安全性について、ネットワークメタ解析という手法を用いて統合的解析を行いました（図 1）。

その結果、De-Escalation 法が、その他の抗血小板薬 2 剤併用投与法よりも、塞栓症を増やすことなく出血合併症を有意に抑制することを明らかにしました（図 2）。本研究結果からは、心筋梗塞後の P2Y12 阻害薬の選択として、De-Escalation 法が最もバランスのとれた最適な治療法であることが示唆されました。



【図 1】 ネットワークメタ解析

（数字は今回のネットワークメタ解析で採用したランダム化比較試験の数、線の太さは患者数に比例しています。今回はこの 5 群間で治療の有効性と安全性について検証を行いました。）



【図 2】 De-Escalation 法がその他の治療より有意に出血合併症を抑制

2. 研究の成果と意義・今後の展開

今回の研究では、急性心筋梗塞後の塞栓・出血リスクの経時的変化に合わせて治療法を変更していく、すなわち、約 1 ヶ月は塞栓リスクが高いため強力な抗血小板療法、1 ヶ月を過ぎると出血リスクが高まるため控えめな抗血小板療法に変更するという、De-Escalation 法の有用性を提示しました。出血リスクが高い日本人では特に重要な知見と考えられます。

3. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 JP20H03915 の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル：De-Escalation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndromes

タイトル和文：急性心筋梗塞後の適切な抗血小板療法

著者名：庄司聡、工野俊樹、藤崎智礼、高木寿人、Alexandros Briasoulis, Pierre Deharo, Thomas Cuisset, Azeem Latib, 香坂俊

掲載誌：Journal of the American College of Cardiology（電子版）

DOI：10.1016/j.jacc.2021.06.012

【用語解説】

（注 1）急性心筋梗塞：心臓の栄養を送る血管（冠動脈）が突然詰まり心臓の筋肉が壊死してしまう病気で、突然の持続する胸痛を主な症状とします。詰まった冠動脈を再開通させ、さらに同部位にステント（金属の筒）を留置して再閉塞しないようにする緊急カテーテル治療が救命に最も効果的です。ただし、ステント内の血栓再閉塞を防ぐため、術後に抗血小板薬を 2 剤（アスピリン+P2Y12 阻害薬）内服する必要があります。

(注 2) ネットワークメタ解析：メタ解析は、2つの治療法を比較した臨床試験を世界中から系統的に収集し統計学的に統合することで、2つの治療法の優劣を検証する解析手法です。一方ネットワークメタ解析は、3つ以上の治療法について比較を行うことが可能な解析手法です。よって、治療法間の直接比較のみならず、たとえ直接比較の結果が存在しなくとも間接比較が可能となります。ただし、前提となる条件が通常のメタ解析以上に多いため、その解析の実施や結果の解釈は慎重に行う必要があります。

(注 3) De-Escalation 法（段階的減薬法）：臨床経過を考慮した上で、強力な治療から、より標的を絞った治療に段階的に治療を最適化することを指します。感染症に対する抗菌薬治療で、培養検査の感受性試験結果を踏まえ、広域抗菌薬を用いた経験的治療から、より狭域な抗菌薬を用いた標的治療に最適化するとき等によく使用する表現です。

(注 4) 本ネットワークメタ解析で取り上げているプラスグレルの用量は海外の標準用量であり（プラスグレル：10mg/日）、日本で一般的に使用されている用量（プラスグレル：3.75mg/日）ではありません。また、日本人以外の患者が多数含まれているため、欧米人より出血しやすいことで知られている日本人の患者に必ずしも当てはまるわけではないことに注意が必要です。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学教室（循環器）

専任講師 香坂 俊（こうさか しゅん）

TEL：03-5843-6702 FAX：03-5363-3875 E-mail：sk@keio.jp

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。