

2019 年度活動

2020 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法

JCS 2020 Guidelines Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients with
Coronary Artery Disease

「[急性冠症候群ガイドライン（2018 年改訂版）](#)」「[安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018 年改訂版）](#)」から
新たな知見をまとめ、フォーカスアップデートとして作成した。

本ガイドライン作成班は「急性冠症候群ガイドライン（2018 年改訂版）」
「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018 年改訂版）」の班構成に基づく

班長

木村 一雄

横浜市立大学附属市民総合医療センター
心臓血管センター

中村 正人

東邦大学医療センター大橋病院
循環器内科

作成委員

石原 正治

兵庫医科大学
内科学講座
循環器・腎透析内科

大塚 文之

国立循環器病研究センター
心臓血管内科部門

木村 剛

京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

上妻 謙

帝京大学医学部内科学講座
循環器内科

小菅 雅美

横浜市立大学附属
市民総合医療センター
心臓血管センター

新家 俊郎

昭和大学医学部内科学講座
循環器内科学部門

中川 義久

滋賀医科大学内科学講座
循環器内科

夏秋 政浩

佐賀大学医学部
循環器内科

安田 聡

国立循環器病研究センター
心臓血管内科部門

外部評価委員

赤阪 隆史

和歌山県立医科大学医学部
循環器内科

香坂 俊

慶應義塾大学医学部
循環器内科

土師 一夫

市立柏原病院
循環器内科

平山 篤志

大阪警察病院
循環器内科

（五十音順，構成員の所属は 2020 年 3 月現在）

急性冠症候群ガイドライン（2018 年改訂版）

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本冠疾患学会 日本胸部外科学会 日本集中治療医学会
日本心血管インターベンション治療学会 日本心臓血管外科学会
日本心臓病学会 日本心臓リハビリテーション学会 日本不整脈心電学会

班長

木村 一雄

横浜市立大学附属市民総合医療センター
心臓血管センター

班員

阿古 潤哉

北里大学医学部
循環器内科学

折口 秀樹

地域医療機能推進機構九州病院
内科

下川 宏明

東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学

中尾 浩一

済生会熊本病院
循環器内科

宮内 克己

順天堂大学医学部附属
順天堂東京江東高齢者
医療センター

吉野 秀朗

杏林大学医学部第二内科学教室
循環器内科

荒井 裕国

東京医科歯科大学大学院
心臓血管外科

木村 剛

京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

竹村 博文

金沢大学
先進総合外科

中川 義久

滋賀医科大学
循環器内科

宮崎 俊一

近畿大学医学部
循環器内科

石井 秀樹

名古屋大学大学院医学系研究科
循環器内科学

香坂 俊

慶應義塾大学医学部
循環器内科

田原 良雄

国立循環器病研究センター
心臓血管内科

萩原 誠久

東京女子医科大学
循環器内科

森野 禎浩

岩手医科大学内科学講座
循環器内科分野

石原 正治

兵庫医科大学内科学講座
循環器内科・冠疾患科

清水 渉

日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野

辻田 賢一

熊本大学大学院生命科学研究部
循環器内科学

平山 篤志

日本大学医学部内科学系
循環器内科学分野

安田 聡

国立循環器病研究センター
心臓血管内科

協力員

飯野 賢治

金沢大学
先進総合外科

遠藤 裕久

順天堂大学医学部附属順天堂医院
循環器内科

坂本 知浩

済生会熊本病院
循環器内科

高橋 潤

東北大学病院
循環器内科

中島 啓裕

国立循環器病研究センター
心臓血管内科

伊藤 智範

岩手医科大学
医学教育学講座

小菅 雅美

横浜市立大学附属
市民総合医療センター
心臓血管センター

塩見 紘樹

京都大学医学部附属病院
循環器内科

竹内 一郎

横浜市立大学附属
市民総合医療センター
高度救命救急センター

野口 暉夫

国立循環器病研究センター
心臓血管内科

岩永 善高

近畿大学医学部
循環器内科

金剛寺 謙

杏林大学医学部第二内科学教室
循環器内科

下浜 孝郎

北里大学医学部
循環器内科学

田中 哲人

名古屋大学医学部附属病院
循環器内科

深町 大介

日本大学医学部附属板橋病院
循環器内科

内田 敬二

横浜市立大学附属
市民総合医療センター
心臓血管センター

坂本 憲治

熊本大学大学院生命科学研究部
循環器内科学

鈴木 敦

東京女子医科大学
循環器内科

田村 俊寛

天理よろづ相談所病院
循環器内科

水野 友裕

東京医科歯科大学大学院
心臓血管外科

山口 淳一
東京女子医科大学
循環器内科

淀川 顕司
日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野

外部評価委員

赤坂 隆史
和歌山県立医科大学
循環器内科

小川 久雄
国立循環器病研究センター

筒井 裕之
九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

土師 一夫
市立柏原病院
循環器内科

山崎 力
国際医療福祉大学
未来研究支援センター

(五十音順, 構成員の所属は 2019 年 3 月 1 日時点)

安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018 年改訂版)

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本冠疾患学会 日本冠動脈外科学会 日本胸部外科学会
日本心血管インターベンション治療学会 日本心臓血管外科学会 日本心臓病学会

班長

中村 正人
東邦大学大学院医学研究科
循環器内科学

夜久 均
京都府立医科大学大学院医学研究科
心臓血管外科学

班員

阿古 潤哉
北里大学大学院医学系研究科
循環器内科学

浅井 徹
順天堂大学大学院医学研究科
心臓血管外科学

荒井 裕国
東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科
心臓血管外科学

伊藤 敏明
名古屋第一赤十字病院
心臓血管外科

上野 高史
久留米大学病院
循環器病センター

大野 貴之
三井記念病院
心臓血管外科

尾崎 行男
藤田医科大学病院
循環器内科

門田 一繁
倉敷中央病院
循環器内科

上妻 謙
帝京大学医学部
内科

小林 順二郎
国立循環器病研究センター
心臓血管外科

小宮 達彦
倉敷中央病院
心臓血管外科

佐田 政隆
徳島大学大学院医歯薬学研究部
循環器内科学

代田 浩之
順天堂大学大学院医学研究科
循環器内科学

高梨 秀一郎
榊原記念病院
心臓血管外科

竹村 博文
金沢大学大学院医歯保健学
総合研究科
先進総合外科学

近森 大志郎
東京医科大学
循環器内科学

土井 潔
岐阜大学大学院医学系研究科
高度先進外科

中尾 浩一
済生会熊本病院
心臓血管センター循環器内科

中川 義久
滋賀医科大学
循環器内科

新浪 博士
東京女子医科大学
心臓血管外科

福井 寿啓
熊本大学大学院生命科学研究部
心臓血管外科学

安田 聡
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

横山 斉
福島県立医科大学大学院
医学研究科
心臓血管外科学

協力員

畝 大
国立病院機構岡山医療センター
心臓血管外科

笠井 督雄
新潟大学地域医療教育センター
魚沼基幹病院 循環器内科

島田 和典
順天堂大学大学院医学研究科
循環器内科

高橋 政夫
平塚共済病院
心臓血管外科

中嶋 博之
埼玉医科大学国際医療センター
心臓血管外科

真鍋 晋
土浦協同病院
心臓血管外科

山口 浩司
徳島大学大学院医歯薬学研究部
循環器内科

大竹 寛雅
神戸大学大学院医学研究科
循環器内科学

久保 隆史
和歌山県立医科大学
循環器内科学

下川 智樹
帝京大学医学部
心臓血管外科

田中 信大
東京医科大学八王子医療センター
循環器内科

沼田 智
京都府立医科大学大学院
医学研究科
心臓血管外科

水野 友裕
東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科
心臓血管外科

若狭 哲
KKR 札幌医療センター
心臓血管外科

大塚 文之
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

香坂 俊
慶應義塾大学医学部
内科学（循環器）

新家 俊郎
昭和大学医学部
循環器内科学

恒吉 裕史
静岡県立総合病院
心臓血管外科

藤田 知之
国立循環器病研究センター
心臓血管外科

宮川 繁
大阪大学大学院医学系研究科
最先端再生医療学

小田 弘隆
新潟市民病院
循環器内科

佐々木 健一郎
久留米大学医学部
心臓・血管内科学

鈴木 友彰
滋賀医科大学
心臓血管外科

東條 大輝
北里大学大学院医療系研究科
循環器内科学

松本 直也
日本大学病院
循環器内科

本村 昇
東邦大学大学院医学研究科
心臓・血管外科学

外部評価委員

赤阪 隆史
和歌山県立医科大学
循環器内科学

木村 剛
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

松居 喜郎
北海道大学大学院医学研究科
循環器・呼吸器外科学

岡村 吉隆
誠佑記念病院
心臓血管外科

塩見 紘樹
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

宮崎 俊一
近畿大学医学部
循環器内科学

小野 稔
東京大学大学院医学系研究科
心臓外科学

種本 和雄
川崎医科大学
心臓血管外科学

David Taggart
Oxford University

木村 一雄
横浜市立大学附属
市民総合医療センター
心臓血管センター

平山 篤志
大阪警察病院
循環器内科

（五十音順，構成員の所属は2019年3月1日時点）

目次

緒言

8

表 1 推奨クラス分類

9

表 2 エビデンスレベル

9

第 1 章

リスク評価（出血リスク・血栓リスク）

10

1. 出血リスク・血栓リスクの評価の必要性 …… 10

推奨・EL 表 3 DAPT 継続期間を判断するための
リスクスコア使用

10

2. 海外からの出血リスク評価の指標 …… 10

表 4 PRECISE-DAPT スコアと DAPT スコア

11

表 5 PARIS スコア

11

3. 海外からの血栓リスク評価の指標 …… 12

表 6 スtent 血栓症の予測因子

12

4. 本邦からのリスク評価の指標 …… 12

表 7 CREDO-Kyoto リスクスコア

13

図 1 日本人における血栓リスクの評価指標

13

5. ARC-HBR 評価基準の策定 …… 14

表 8 PCI 施行時の ARC-HBR 評価基準

14

表 9 抗血小板薬服用患者における
出血リスク評価指標の代表的な研究

15

6. ARC-HBR 評価基準は本邦においても
適用可能か …… 16

表 10 日本版高出血リスク（HBR）評価基準

17

7. 「日本版 HBR 評価基準」の策定 …… 16

図 2 PCI 施行時に考慮すべき
高出血リスク（HBR）の因子

18

8. 出血リスクと血栓リスクの優先順位 …… 16

図 3 高出血リスク（HBR）をふまえた
PCI 施行後の抗血栓療法

19

第 2 章

負荷投与

20

1. アスピリン …… 20

推奨・EL 表 11 STEMI 患者における負荷投与

20

推奨・EL 表 12 NSTEMI-ACS 患者における負荷投与

20

推奨・EL 表 13 安定冠動脈疾患患者における負荷投与

20

推奨・EL 表 14 PCI 非施行患者における負荷投与

20

2. P2Y₁₂ 受容体拮抗薬 …… 21

2.1 選択 …… 21

2.2 投与時期 …… 21

第 3 章

抗血小板薬 2 剤併用療法、抗血小板薬単剤療法

23

1. ACS 患者 …… 23

推奨・EL 表 15 ACS 患者における DAPT 継続期間

23

1.1 STEMI 患者 …… 23

1.2 NSTEMI-ACS 患者 …… 24

1.3 出血リスクを軽減するための抗血栓療法 24

1.3.1 アスピリン単剤療法 …… 24

表 16 DAPT 終了後に主としてアスピリン投与を
継続した臨床試験

25

1.3.2 P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬単剤療法	25	表 17 DAPT 終了後に P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬を継続した臨床試験	26
1.3.3 デ・エスカレーション (De-escalation)	26		
1.3.4 その他の試み	26		
2. 安定冠動脈疾患患者	26	推奨・EL 表 18 安定冠動脈疾患患者における DAPT 継続期間	26
3. PCI 非施行患者	27	推奨・EL 表 19 PCI 非施行患者における抗血小板療法	27

第 4 章 抗凝固薬服薬患者

1. 心房細動を合併した PCI 施行患者および ACS 患者	29	推奨・EL 表 20 抗凝固薬を必要とする冠動脈疾患患者に対する抗血栓療法	28
1.1 RCT	29	表 21 経口抗凝固薬を用いた心房細動合併患者に対する PCI の RCT	29
1.2 抗凝固療法を必要とする ACS 患者	30		
1.3 機械弁の留置患者	30		
1.4 心房細動を合併した慢性期の安定冠動脈疾患患者	30		
2. 本邦での推奨と注意事項	31	表 22 抗凝固療法施行患者に対する PCI 周術期の出血を考慮した処置	31

第 5 章 心臓手術・非心臓手術における周術期の抗血栓療法

1. 心臓手術	32	推奨・EL 表 23 CABG 周術期の抗血栓療法	32
1.1 CABG 施行前の休薬	32	表 24 P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬の薬理作用の比較	33
1.2 CABG 施行後の抗血栓療法	33		
1.3 CABG を除く心臓手術	34		
2. 非心臓手術	34	推奨・EL 表 25 待機的非心臓手術施行時の周術期における抗血栓療法	34
2.1 術前リスク評価	35	図 4 PCI 施行後の待機的非心臓手術の推奨施行時期	36
2.2 施行時期の検討	35	表 26 非心臓手術・処置の出血リスク	37
2.3 非心臓手術の出血リスク分類	36	図 5 冠動脈疾患患者における非心臓手術施行時の抗血小板薬の休薬	38
2.4 術前の休薬	36	図 6 待機的手術における抗血小板薬の術前の休薬時期と術後の再開時期	39
2.4.1 抗血小板薬	36		
2.4.2 抗凝固薬	39	表 27 待機的手術における抗凝固薬の術前の休薬時期と術後の再開時期	41
2.5 術後の抗血栓薬の再開	40		

付表 班構成員の利益相反 (COI) に関する開示	42
---------------------------	----

文献	45
----	----

(無断転載を禁ずる)

推奨・EL 推奨とエビデンスレベル

略語一覧

ACC	American college of cardiology	米国心臓病学会
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
AHA	American heart association	米国心臓協会
ARC-HBR	academic research consortium for high bleeding risk	高出血リスクに関する学術研究コンソーシアム
AUC	area under the curve	曲線下面積
BARC	bleeding academic research consortium	
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CCr	creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
CCS	chronic coronary syndrome	
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CTO	chronic total occlusion	慢性完全閉塞
DAPT	dual (oral) antiplatelet therapy	抗血小板薬 2 剤併用療法
DCB	drug coated balloon	薬剤コーティッドバルーン
DES	drug eluting stent	薬剤溶出性ステント
DOAC	direct oral anticoagulants	直接経口抗凝固薬
ESA	European society of anaesthesiology	欧州麻酔学会
ESC	European society of cardiology	欧州心臓病学会
EHRA	European heart rhythm association	欧州不整脈学会
GPIIb/IIIa	glycoprotein IIb/IIIa	糖蛋白 IIb/IIIa

HBR	high bleeding risk	高出血リスク
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MACE	major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
NACE	net adverse clinical events	全臨床の有害事象
NSAIDs	nonsteroidal antiinflammatory drugs	非ステロイド系抗炎症薬
NSTE-ACS	non-ST elevation acute coronary syndrome	非 ST 上昇型急性冠症候群
NSTEMI	non-ST elevation myocardial infarction	非 ST 上昇型心筋梗塞
OAC	oral anticoagulant	経口抗凝固薬
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
POBA	percutaneous old balloon angioplasty	経皮的古典的バルーン血管形成術
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
PVD	peripheral vascular disease	末梢血管疾患
SAPT	single antiplatelet therapy	抗血小板単剤療法
STEMI	ST elevation myocardial infarction	ST 上昇型心筋梗塞
SVG	saphenous vein graft	伏在静脈グラフト
TLF	target lesion failure	標的病変不全
TTR	time in therapeutic range	(PT-INR が) 至適範囲にある時間
TVF	target vessel failure	標的血管不全

おもな研究名

ADAPT-DES	Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents
BleeMACS	Bleeding Complications in a Multicenter Registry of Patients Discharged With Diagnosis of Acute Coronary Syndrome
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy Trial
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries

PARIS	Patterns of non-adherence to Anti-platelet Regimens In Stented patients
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcomes
PRECISE-DAPT	Predicting Bleeding Complications In Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Anti Platelet Therapy
PROTECT	Patient Related Outcomes With Endeavor Versus Cypher Stenting Trial
REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health

緒言

2019年に「ST上昇型急性心筋梗塞ガイドライン」「非ST上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン」「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン」を統合した「急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）^{1,2)}」、そして冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術（PCI）について統合・併記した「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018年改訂版）³⁾」が発表された。これらのガイドラインでは最新のエビデンスを反映し、大幅な改訂が行われた。しかし、その後も冠動脈疾患の抗血栓療法に関する数多くの重要なエビデンスが報告され、新たな概念も発表された。これらは、明日からの日常臨床に直結し、ガイドラインに反映すべき重要な内容であった。このため今回の改訂をまつことなく、この領域のみに焦点をあてた「2020年JCSガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法」を発表することになった。

本邦では出血リスクが高く虚血イベントリスクが低いいため、虚血と出血のリスクバランスが諸外国とは異なると言われている^{4,5)}。実際、欧米諸国より低用量の抗血栓療法が推奨されており、また高齢者のプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）も低めの目標値が推奨されている¹⁻³⁾。このため、欧米から報告されたエビデンスを本邦へ適用する場合には熟慮が必要であり、本邦における実臨床での検証が常に求められてきた。今回この点において、本アップデート版には本邦からの臨床試験の成績や大規模臨床研究の成果が多数含まれ、指針作成に大きな役割を果たした。なお、本ガイドラインの対象には再灌流療法、冠血行再建を行った患者だけでなく、薬物療法のみで保存的に管理を行う患者も包含している。

今回のアップデートの特徴は以下の通りである。

1. 2019年4月に欧米誌に同時掲載された学術研究コンソーシアムによる高出血リスク患者についてのコンセンサスドキュメント（Academic Research Consortium for High Bleeding Risk: ARC-HBR）^{6,7)}を治療戦略のガイドとして採用した。
2. さらに、このARC-HBRの評価基準^{6,7)}を基に、本ガイドライン作成班のコンセンサスとして「日本版HBR

評価基準」を作成した。

3. 急性冠症候群（ACS）と安定冠動脈疾患を併記することで、冠動脈疾患全般における抗血栓療法とした。また、実際的なガイドラインとするため、実臨床に即し、時系列に沿った項立てとした。
4. ガイドラインの必須項目に限定した簡易なフローチャートを作成した。
5. 臨床現場において重要な課題である「周術期の抗血栓療法」に関する項目を新たに設けた。

2018年改訂版のガイドラインでは、ACS、安定冠動脈疾患ともに出血リスクの評価方法としてPRECISE-DAPTスコアが採用されたが¹⁻³⁾、本邦にはこれを支持する十分なエビデンスはなかった。最近、高出血リスク（HBR）の概念が提唱され^{6,7)}、出血リスクが高いと言われる東アジアにおいては、この概念の方がより実践的と考えられた。日本人への適用を支持する論文も発表されている^{8,9)}。このため、本アップデート版ではHBRの概念を基本戦略として採用することにした。加えて、低体重、フレイル、心不全、透析などのリスク因子を加味した「日本版HBR評価基準」をガイドライン作成班のコンセンサスとして作成した。追加されたリスク因子は本邦におけるエビデンスを有する特徴的な因子であり、合併頻度が高いことから臨床的な重要性が高いと結論した。2019年の欧州心臓病学会（ESC）学術総会においては、新しい概念Chronic Coronary Syndrome（CCS）が提唱され、同学会のガイドラインとしても発表された¹⁰⁾。この概念はACSの対義であり、新しい潮流としてシンポジウムが行われていた。CCSは安定冠動脈疾患に該当する新たな用語であり、ACSとCCSは別の疾患ではなく連続した1つのスペクトラムとして捉えるべきであることを強調したものである。合理的で、実利的な概念であるため本ガイドラインにおける採用を考えたが、「急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）」から名称が変わることになった場合に予想される混乱を考慮し、採用を見送ることとした。

さらに、今回のアップデート版では、新たなエビデンスの蓄積によって推奨レベル、記載内容を一部大幅に改訂し

た。また、報告した推奨クラスは下記のようにクラス III に関しては臨床的有用性を鑑み、有効性・有用性なし (no benefit) と有害 (harm) の 2 つに分類して記載した (表 1, 表 2)。

本アップデート版で抗血栓療法に関する必要事項がすべて把握できるように、2018 年改訂版のガイドラインにおける重要な内容は一部重複して記載したが、ヘパリンなどの抗凝固薬に関しては変更がないため割愛した。

記載した内容は実臨床におけるすべての対象患者を反映したものではなく、エビデンスに準拠した標準的な対象患者における成績、指針である。特に、抗血栓療法は出血イベントリスクと血栓イベントリスクのバランスを考え、患者ごとに個別対応することが求められる。この観点からも、ガイドラインをパターン化して把握するのではなく、内容を読み解き、個別対応することで実臨床に応用いただきたい。なお、薬剤投与量が諸外国とは異なり大規模なエビデンスが若干不足している領域に関しても、専門家のコンセンサスとして見解が広く一致している内容に関しては適宜記載した。

表 1 推奨クラス分類

クラス I	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある、または見解が広く一致している
クラス II	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスまたは見解が一致していない
クラス IIa	エビデンス・見解から、有効・有用である可能性が高い
クラス IIb	エビデンス・見解から、有効性・有用性がそれほど確立されていない
クラス III	手技・治療が有効・有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがある、または見解が広く一致している
クラス III No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある、または見解が広く一致している
クラス III Harm	手技・治療が、有害であるとのエビデンスがある、または見解が広く一致している

注) 本ガイドラインで、クラス分類・エビデンスレベルの表は、左枠内の文章そのものが推奨される記載となっている。

例)

	推奨 クラス	エビデンス レベル
心房細動を合併する PCI 施行患者のなかでも特に出血リスクが高い患者に対して、抗凝固薬と DAPT の 3 剤併用療法は 1 ヶ月以上継続すべきではない	III Harm	B

解説) 上記は、心房細動を合併する PCI 施行患者のなかでも特に出血リスクが高い患者に対して、抗凝固薬と DAPT の 3 剤併用療法を 1 ヶ月以上継続することはクラス III Harm (有害であるとのエビデンスがある、または見解が広く一致している) であり、抗凝固薬と DAPT の 3 剤併用療法は 1 ヶ月以上継続しないことを強く推奨している。

表 2 エビデンスレベル

レベル A	複数の無作為臨床試験またはメタ解析で実証されたもの
レベル B	単一の無作為臨床試験または大規模な無作為でない臨床試験で実証されたもの
レベル C	専門家および / または小規模臨床試験 (後ろ向き試験および登録を含む) で意見が一致したもの

第1章 リスク評価（出血リスク・血栓リスク）

1.

出血リスク・血栓リスクの評価の必要性

STARS 試験¹¹⁾に代表されるいくつかの臨床試験において、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の内服がステント血栓症の予防に有効性を示した。それ以来、抗血小板薬2剤併用療法（DAPT）はステント留置後の標準治療となったが、その至適な DAPT 継続期間については議論が続いている。最近では、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行後に長期間 DAPT を継続することに関して、アスピリン単独療法と比較して心筋梗塞とステント血栓症のリスクを減らすことを DAPT 試験が示している¹²⁾。一方、長期間の DAPT は、出血リスクの増大と死亡率の上昇に関連していた。この DAPT 試験を含むメタ解析においても、長期間 DAPT は短期間 DAPT に比較して出血リスクと死亡率が有意に増大していた^{13, 14)}。DAPT を継続することにより出血性合併症を増やすリスクがあり、至適な DAPT 継続期間は「血栓症予防」と「出血性合併症発生リスク」の両者のトレードオフで検討すべき問題である。DAPT 期間のみならず、抗凝固療法を必要とする PCI 施行後の患者についても至適な抗血栓療法レジメンが追求されている。こうした状況をふまえて、すべての患者に均一の DAPT 期間を設定するのではなく、個々の患者における出血リスクと血栓リスクを予測評価し、リスクに基づく層別化に従って DAPT 期間を含む適切な抗血栓療法を選択することは合理的である（表3）。

表3 DAPT 継続期間を判断するためのリスクスコア使用の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
出血リスク・血栓リスクの評価指標を用いてリスクを層別化し、至適な DAPT 期間の設定を考慮する ¹⁵⁻¹⁷⁾ 。	IIa	B

2.

海外からの出血リスク評価の指標

海外では、DAPT 継続期間を総合的に判断する評価指標が作成されている。PRECISE-DAPT スコアは、年齢、出血の既往、白血球数、ヘモグロビン値、クレアチニン・クリアランス（CCr）から、PCI 施行前に DAPT 期間中の出血リスクを予測する指標である¹⁵⁾。PRECISE-DAPT 以前の古典的な DAPT スコアは PCI 施行から 12 ヶ月以降の慢性期の指標で、喫煙、糖尿病合併、心筋梗塞の既往、PCI の既往、パクリタキセル溶出性ステント留置、ステント径 3 mm 未満、心不全または左室駆出率（LVEF）< 30%、静脈グラフトステントで点数が上がり、年齢が高いと点数が下がる。DAPT スコアは 1 つの評価指標で、出血リスクと血栓リスクの両方を同時に推測している。DAPT スコアが高い患者において、DAPT の継続は、出血リスクを高めることなく、死亡、心筋梗塞、脳卒中などの心血管イベントを抑制することが示されている（表4）^{12, 16, 18)}。この DAPT スコアは日本人患者にも適応可能であるとの報告もある¹⁹⁾。注意すべき点として、このスコア算出の基になった DAPT 試験では、PCI 施行後最初の 1 年間に出血イベントを起こした患者が除外されていることが挙げられ、PCI 施行後 1 年間の DAPT に忍容性のある低リスク患者にのみこのスコアは適用可能である。出血イベントや血栓イベントのリスク予測は PCI 施行後の 1 年以降よりも PCI 施行直後において一層重要であるが、この期間に関する知見はまだ十分に得られていない。

海外の評価指標をそのまま本邦の臨床で使用することには注意が必要であるが、PARIS レジストリー²⁰⁾、ADAPT-DES 試験²¹⁾、HORIZON AMI 試験²²⁾、CRUSADE 試験²³⁾などから、出血リスクの評価指標が提案されている。PARIS レジストリーから導かれた PARIS スコアには、出血リスクスコアと血栓リスクスコアがある（表5）。これらの研究において、慢性腎臓病（CKD）、末梢血管疾患（PVD）、心不全と抗凝固療法の使用（または心房細動）な

表4 PRECISE-DAPT スコアと DAPT スコア

	PRECISE-DAPT スコア	DAPT スコア
評価時期	ステント留置時	DAPT12 ヶ月継続後
DAPT 継続期間	短期間 (3～6 ヶ月) 対 標準 / 長期間 (12～24 ヶ月)	標準 (12 ヶ月) 対 長期間 (30 ヶ月)
スコア化因子	ヘモグロビン、白血球数、年齢、クレアチニンクリアランス、出血の既往	年齢、喫煙、糖尿病、心筋梗塞に対する PCI、PCI または心筋梗塞の既往、バクリタキセル溶出性ステント、ステント径 3 mm 未満、心不全または LVEF 30% 未満、静脈グラフトステント
スコア範囲	0～100 点	-2～10 点
推奨されるカットオフ値	25 点以上：短期間 DAPT 25 点未満：標準 / 長期間 DAPT	2 点以上：長期間 DAPT 2 点未満：標準 DAPT
ウェブカリキュレーター	www.precisedaptscore.com	

(Costa F, et al. 2017¹⁵⁾, Yeh RW, et al. 2015¹⁸⁾ を参考に作表)

表5 PARIS スコア

出血リスクスコア	スコア
年齢 (歳)	
< 50	0
50～59	+ 1
60～69	+ 2
70～79	+ 3
≥ 80	+ 4
BMI (kg/m²)	
< 25	+ 2
25～34.9	0
≥ 35	+ 2
現在の喫煙習慣	
あり	+ 2
なし	0
貧血	
あり	+ 3
なし	0
CKD (クレアチニン・クリアランス < 60 mL/分)	
あり	+ 2
なし	0
3 剤の抗血栓療法 (退院時)	
あり	+ 2
なし	0

0～3 点を低リスク、4～7 点を中リスク、8 点以上を高リスクに分類

血栓リスクスコア	スコア
糖尿病	
なし	0
あり、インスリン使用なし	+ 1
あり、インスリン使用あり	+ 3
ACS	
なし	0
あり、心筋トロポニン陰性	+ 1
あり、心筋トロポニン陽性	+ 2
現在の喫煙習慣	
あり	+ 1
なし	0
CKD (クレアチニン・クリアランス < 60 mL/分)	
あり	+ 2
なし	0
PCI の既往	
あり	+ 2
なし	0
CABG の既往	
あり	+ 2
なし	0

0～2 点を低リスク、3～4 点を中リスク、5 点以上を高リスクに分類

(Baber U, et al. 2016²⁰⁾ より) ©2016 by the American College of Cardiology Foundation.

どの因子は、共通した出血リスクの独立予測因子であった。

3.

海外からの血栓リスク評価の指標

短期の血栓リスク評価としてはCADILLAC試験²⁴⁾、ACUITY-PCI試験²⁵⁾、NCDR CathPCI²⁶⁾、TIMI試験²⁷⁾などのリスクスコア、あるいは予測式がある。

PCI施行後長期の血栓リスクの代表的な評価法としては、前述のDAPTスコアとPARISスコアが挙げられる。DAPTスコアではステント径などの手技的要因が加味されているが、PARISスコアは患者背景のみから退院後のイベントリスクを予測しており、急性冠症候群（ACS）、糖尿病、クレアチニン・クリアランス（CCR）、PCIやCABGによる冠血行再建の既往、喫煙を評価指標としている²⁰⁾。ステント血栓症の予測因子は2017 ESCガイドラインにも示されているが（表6）²⁸⁻³⁰⁾、個々の因子がどの程度の予測能を有するか、ステント血栓症の頻度が極めて低下した今日においてはまだ不明な部分がある³¹⁾。

4.

本邦からのリスク評価の指標

日本人データを用いて出血イベント、血栓イベントの高リスク患者を同定するため、CREDO-Kyotoリスクスコアが提唱されている¹⁷⁾（表7）。このスコアはCREDO-Kyotoレジストリー・コホート-2³²⁾のデータから規定され、RESET試験³³⁾・NEXT試験³⁴⁾を用いてリスクスコアの妥当性が外的評価されている。このCREDO-Kyotoリスクスコアは、血栓リスクと出血リスクを個別に評価するもので、血栓リスク（0～12ポイント）で4ポイント以上、出血リスク（0～11ポイント）で3ポイント以上が高リスクとされる。この血栓リスクと出血リスクの判別能（曲線下面積：AUC値）は0.6～0.75の範囲であり、海外からの指標とほぼ同等であるが、予測能が十分といえる値ではない³⁵⁾。

また、CREDO-Kyotoレジストリーからは出血リスクや血栓リスクに関係なくDAPT期間が選択されている実情も確認されている¹⁷⁾。今後、リスク層別化指標を適切に利用することによって、イベントの発生を低減できる可能性がある。

日本人において、貧血はリスク因子として重要である。CREDO-Kyotoレジストリー・コホート-2、RESET試験、

表6 ステント血栓症の予測因子

- ・ 十分な抗血小板療法下でのステント血栓症の既往
- ・ 第1世代DES
- ・ 非ST上昇型またはST上昇型心筋梗塞
- ・ complex PCI（3本以上のステント留置、3病変以上のステント治療、分岐部2ステント、総ステント長60 mm超、慢性完全閉塞へのステント留置）
- ・ 糖尿病合併例のびまん性病変
- ・ CKD（クレアチニン・クリアランス＜60 mL/分）

（Valgimigli M, et al. 2018²⁸⁾, Roffi M, et al. 2016²⁹⁾, Giustino G, et al. 2016³⁰⁾を参考に作表）

NEXT試験の統合データベースの解析から、高度の貧血だけでなく、男性でヘモグロビンが11.0～12.9 g/dL、女性で11.0～11.9 g/dLで定義される軽度の貧血であっても、出血リスクおよび血栓リスクと関与していることが報告されている³⁶⁾。他にも日本人における貧血と出血リスクの関連の報告がある³⁷⁾。

この他、本邦におけるプラスグレル市販後の実臨床調査データから、出血の独立したリスク因子として、PCI施行後30日以内は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の内服、抗凝固薬の内服、貧血、女性、脳血管障害の既往（以上PCI術後30日以内）³⁸⁾、PCI施行後31日から1年以内は、80歳以上の高齢、高血圧、胃潰瘍の既往がそれぞれ同定されている³⁹⁾。本邦におけるPCI施行患者の連続登録であるJ-PCIレジストリーの解析からも、高齢者、特に80歳以上の高齢者⁴⁰⁾で、非ST上昇型心筋梗塞（NSTEMI）患者では女性⁴¹⁾で出血性合併症が増加することが報告されている。また、経桡骨動脈アプローチによるPCIが出血性合併症を減らすことも報告されている⁴²⁾。韓国の臨床試験を用いて算出され、本邦の試験で外的評価を行ったスコアとしてADAPTスコアがある⁴³⁾。DAPTスコアにヘモグロビン、年齢の重みづけを加味したアジア版のスコアである。

以上より、日本人で血栓リスクを評価するには、CREDO-Kyotoリスクスコア（表7）¹⁷⁾、PARISレジストリーやDAPT試験などの血栓リスク因子に加えて、ACS患者、ステント血栓症のリスクの高い患者などが、評価指標になると考えられる。図1に日本人における血栓リスクを評価する指標（血栓イベントリスク因子、ステント血栓症リスク因子）を示す。

表7 CREDO-Kyoto リスクスコア

血栓リスク（心筋梗塞・ステント血栓症・虚血性脳卒中）の予測スコア

因子	ポイント
CKD（透析または eGFR < 30 mL/分/1.73 m ² ）	2
心房細動	2
PVD	2
貧血（ヘモグロビン値 < 11 g/dL）	2
年齢（≥ 75 歳）	1
心不全	1
糖尿病	1
慢性完全閉塞（CTO）	1
スコアの範囲	0～12

0～1 ポイントを低リスク、2～3 ポイントを中リスク、4 ポイント以上を高リスクに分類

出血リスク（GUSTO 出血基準の中等度～重度または生命を脅かす出血）の予測スコア

因子	ポイント
血小板減少（< 100,000/μL）	2
CKD（透析または eGFR < 30 mL/分/1.73 m ² ）	2
PVD	2
心不全	2
心筋梗塞の既往	1
悪性腫瘍合併	1
心房細動	1
スコアの範囲	0～11

0 ポイントを低リスク、1～2 ポイントを中リスク、3 ポイント以上を高リスクに分類

(Natsuaki M, et al. 2016¹⁷⁾ より)

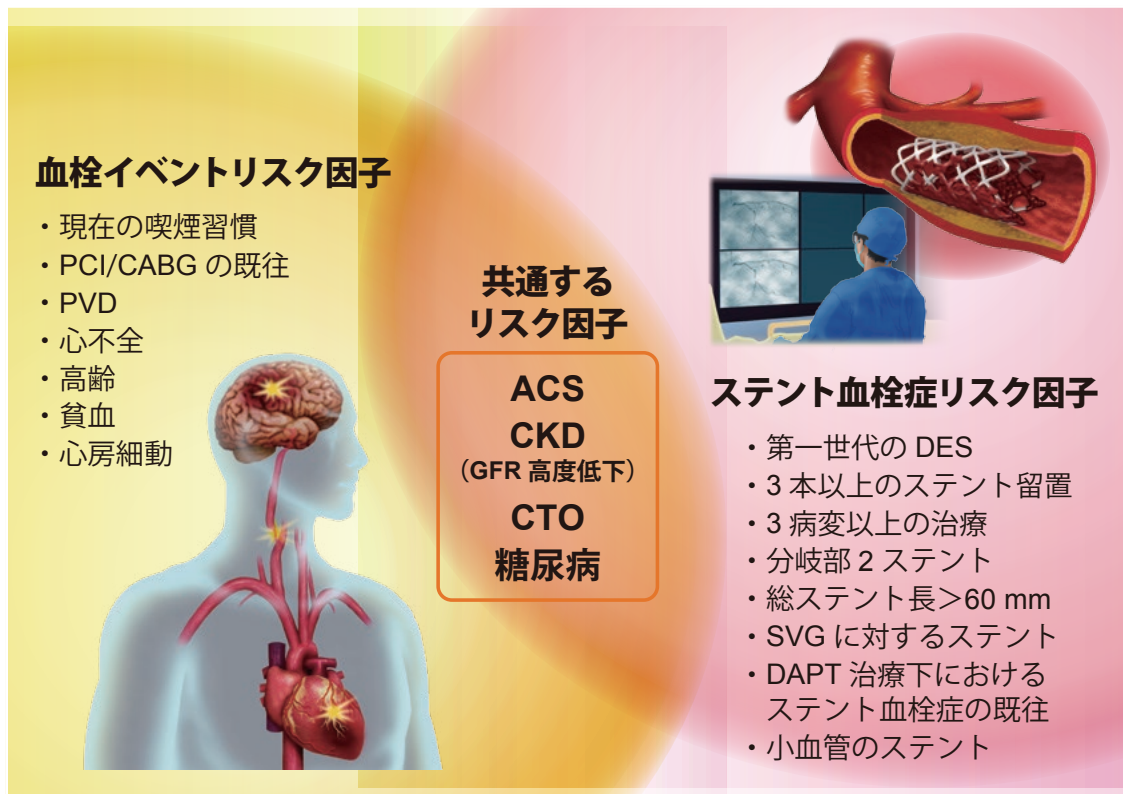


図1 日本人における血栓リスクの評価指標

5.

ARC-HBR 評価基準の策定

これまでは出血リスクに複数の評価指標が存在し、これらの基準に差異があることから研究間でのデータの解釈に悩む場面もあった。そこで、PCI 施行患者における高出血リスク（HBR）の共通の定義として学術研究コンソーシアム（ARC）によるコンセンサスドキュメント、ARC-HBR 評価基準が策定された^{6,7)}。これを用いることにより、HBR 患者を対象にした臨床試験の立案やデータ解釈が円

滑に行えるようになることが期待される。ARC は欧米、日本、韓国の専門家、政府機関、企業により構成されている。PCI 施行後 1 年以内の BARC 出血基準 タイプ 3 またはタイプ 5 の出血リスクが 4% 以上、または頭蓋内出血リスクが 1% 以上の場合を HBR と定義して、大基準 14 項目と小基準 6 項目を専門家のコンセンサスとして示している（表 8）^{6,7)}。大基準 1 項目以上、または小基準 2 項目以上が該当する場合に HBR 患者とされ、PCI 施行患者の約 20% は HBR と判断された。ARC-HBR 評価基準の策定にあたり参考にされた評価指標に、CREDO-Kyoto リスクスコア¹⁷⁾を加えたものを表 9 に示す^{12, 15, 17, 20, 45-47)}。

表 8 PCI 施行時の ARC-HBR 評価基準

大基準	小基準
	年齢 ≥ 75 歳
長期間の経口抗凝固薬の服薬 [△]	
CKD: eGFR 高度低下あるいは末期腎不全 (eGFR < 30 mL/分/1.73 m ²)	CKD: eGFR 中等度低下 (eGFR 30 ~ 59 mL/分/1.73 m ²)
ヘモグロビン値 < 11 g/L	ヘモグロビン値 11 ~ 12.9 g/dL (男性), 11 ~ 11.9 g/dL (女性)
入院または輸血が必要な非外傷性出血の既往 (6 ヶ月以内、再発性の場合は時期を問わず)	入院または輸血が必要な 6 ~ 12 ヶ月以内の初回の非外傷性出血
中等度または重度の血小板減少症 (血小板数 < 100,000/μL)	
慢性の出血性素因	
門脈圧亢進症を伴う肝硬変	
	長期間の NSAIDs またはステロイドの経口服用
12 ヶ月以内の活動性の悪性腫瘍* (非黒色腫皮膚癌を除く)	
特発性頭蓋内出血の既往 12 ヶ月以内の外傷性脳出血 脳動静脈奇形の合併 6 ヶ月以内の中等度または重度の虚血性脳卒中 [#]	主要項目に該当しない虚血性脳卒中の既往
DAPT 期間中の延期不可能な大手術	
PCI 施行前 30 日以内の大手術または大きな外傷	

[△] 血管保護を目指す用量での使用を除く⁴⁴⁾

* 12 ヶ月以内に診断かつ / または現在治療 (手術, 化学療法, 放射線治療) を要するもの

[#] National Institute of Health Stroke Scale ≥ 5

大基準は、BARC 出血基準タイプ 3 またはタイプ 5 の出血リスクが 1 年以内で 4% 以上、頭蓋内出血リスクが 1 年以内で 1% 以上で、単独で出血リスクを増加させる因子

小基準は、BARC 出血基準タイプ 3 またはタイプ 5 の出血リスクが 1 年以内で 4% 未満、頭蓋内出血が 1 年以内で 1% 未満であるが、単独で出血リスクを増加させる因子

(Urban P, et al. 2017⁶⁾, Urban P, et al. 2019⁷⁾ より)

表9 抗血小板薬服用患者における出血リスク評価指標の代表的な研究

	REACH スコア ⁴⁵⁾	Dutch ASA スコア ⁴⁶⁾	DAPT スコア ^{* 12)}	PARIS スコア ²⁰⁾	PRECISE- DAPT スコア ¹⁵⁾	BleeMACS ⁴⁷⁾	CREDO- Kyoto リスクスコア ¹⁷⁾
出版年	2010	2014	2014	2016	2017	2018	2018
算出データセット	REACH レジストリー	Dutch ASA レジストリー	DAPT 試験 (RCT)	PARIS レジストリー	8 試験の 統合解析	BleeMACS レジストリー	CREDO-Kyoto レジストリー
登録患者数	56,616 例	235,531 例	9,961 例	4,190 例	14,963 例	15,401 例	4,778 例
患者集団	アテローム血栓 症または同等の リスクを有する 患者 [†]	低用量アスピリ ン服用患者	PCI 施行 12 ヶ月 後のイベントの ない安定した患 者	PCI 施行後の安 定 / 不安定患者	PCI 施行後の安 定 / 不安定患者	PCI を施行され た ACS 患者	PCI 施行後の安 定 / 不安定患者
出血転帰	重篤な出血 (2 年時)	530 日 (中央値) の追跡期間 における 上部消化管出血	大出血 (PCI 施行後 12~30 ヶ月)	大出血 (2 年時)	552 日 (中央値) の追跡期間 における病院外 での出血	重篤な 非外傷性出血 (1 年時)	大出血 (3 年時)
出血の定義	プロトコルで 定義	初発の上部消化 管出血イベント	GUSTO 出血基準 (中等度~重度)	BARC 出血基準 タイプ 3/5	TIMI 出血基準 (小出血 / 大出 血)	プロトコルで 定義	GUSTO 出血基準 (中等度~重度)
HBR 患者の比率	25% (スコア ≥ 11)	83.1% (スコア ≥ 1)	23.4% (スコア -2~0)	9.5% (スコア ≥ 8)	25% (スコア ≥ 25)	25% (スコア ≥ 26)	13.4% (スコア ≥ 3)
HBR 患者での 出血率	2.76% (2 年時)	1~35% (スコア 2~13)	2.7% (12~30 ヶ月)	10.7% (2 年時)	1.8~4.2% (1 年時)	8.03% (1 年時)	13.5% (3 年時)
同時の血栓リスク の評価	なし	なし	あり	あり	なし	なし	あり
スコア範囲	0~21	0~15	-2~10	0~14	0~100	0~80	0~11
判別能 (AUC 値)	0.68	0.63	0.68	0.72	0.73	0.71 (内部検証サン プルの外的評価 は 0.72)	0.66
外的評価データ セット	CHARISMA 試験 (RCT)	Dutch health insurance database	PROTECT 試験 (RCT)	ADAPT-DES レジストリー	PLATO 試験 (RCT) および Bern PCI レジストリー	SWEDHEART	RESET 試験 (RCT) および NEXT 試験 (RCT)
外的評価 データセット、 症例数	15,603 例	32,613 例	8,136 例	8,130 例	8,595 例、 6,172 例	PCI 施行 ACS 患 者 96,239 例、 PCI 非施行 ACS 患者 93,150 例	4,669 例
外的評価の判別能 (AUC 値)	0.64	0.63	0.64 (出血)	0.64	0.70, 0.66	PCI 施行 ACS 患 者 0.65、 ACS 患者 0.63	0.66

* DAPT スコアは純粋な出血リスクスコアではなく、PCI 施行後 1 年以降の患者における DAPT の利便性を予測するスコアであり、独立して出血（しかし、虚血性でない）リスクにかかわる共変量を集積したものである。

† REACH でのアテローム血栓症のリスクは、心血管死、心血管疾患、冠動脈疾患、PVD または 3 つ以上の冠リスク因子である。

6.

ARC-HBR 評価基準は
本邦においても適用可能か

ARC-HBR 評価基準を PCI 施行全患者登録研究である CREDO-Kyoto レジストリー・コホート-2 に適用すると、HBR と判断される患者は 43% 存在していた。出血（GUSTO 出血基準で中等度～重度の出血）の発生率は 1 年で 10.4% と非常に高く、ARC-HBR 評価基準に示されたリスク因子数が増加するにしたがって出血リスクが増大していた⁸⁾。ARC-HBR 評価基準では年率 4% 以上の出血が予測される患者を HBR とするコンセンサスに基づいていることを勘案すれば、2 倍以上の出血発生率であったことになる。ARC-HBR 評価基準で非 HBR とされる患者の出血イベント発生率は、1 年で 3.4% と有意に低かった。また、STOPDAPT-2 試験⁴⁸⁾のサブ解析でも、ARC-HBR 評価基準を用いて HBR 患者と非 HBR 患者に分けて比較検討した結果が報告されており、12 ヶ月間の DAPT にくらべ 1 ヶ月間の DAPT の有用性は HBR 患者でより大きいことが示されている⁹⁾。このように、レジストリーレベルでも臨床試験レベルでも、ARC-HBR 評価基準は本邦においても十分に適用可能であることが示されている。

7.

「日本版 HBR 評価基準」の策定

ARC-HBR 評価基準に含まれていないが、本邦で特に出血リスクが高いと報告されている患者背景として、低体重、フレイル、透析を含む CKD、心不全、PVD などがあげられる。これらの因子は、出血リスクが高いだけでなく疾病頻度が高いことから重要である。そこで、本邦に特徴的な出血リスク因子を ARC-HBR 評価基準に加えた「日本版 HBR 評価基準」を、本ガイドライン作成班のコンセンサスとして作成した（表 10）。この評価基準では、リスクの度合いにより主要項目と副次項目を分類しており、その根拠も示した。

CREDO-Kyoto レジストリー・コホート-2 において、PVD、心不全、低体重患者の出血性合併症（GUSTO 出血基準で中等度～重度の出血）の頻度は 10.1～14.2% と高率であり、ARC-HBR 評価基準因子を含めた他の因子との重複がない場合でも、それぞれがおおむね 4% 以上であった。ARC-HBR 評価基準の大基準、小基準のいずれも有しない非 HBR 患者の出血性合併症は 2.6% であったこ

とを勘案し⁸⁾、「日本版 HBR 評価基準」においてこれらの因子を主要項目とするのは妥当であると結論した。

本邦における PCI 患者の連続登録である J-PCI レジストリーの解析からは、特に 80 歳以上の高齢者では出血リスクが指数関数的に高くなること⁴⁰⁾が報告されている。REACH レジストリーでも高齢者では外傷性の頭蓋内出血の合併が多いことが報告されており⁴⁵⁾、「日本版 HBR 評価基準」でも、ARC-HBR 評価基準に準じて 75 歳以上の高齢を副次項目とし、80 歳以上は特に留意すべきことを付記した。

低体重患者の多くは女性であり、女性自体も出血のリスク因子であることが報告されている^{38,41)}。低体重で特に留意すべきは、高齢の女性患者と考えられる。フレイルに由来する転倒に伴い、出血リスクが高くなる。これらのことから、低体重・フレイルを 1 つにまとめ主要項目とした。

本邦では透析患者に対する PCI 施行率が高く、透析患者は出血リスクが高いことから⁵¹⁾、高度 CKD の項目に透析を付記した。

図 2 は、この「日本版 HBR 評価基準」の理解を助け、活用を促進するために、PCI 施行時に考慮すべき HBR 因子についてイラストで要点をまとめたものである。

実臨床においては個々の患者のリスクを適切に評価し至適な DAPT 期間を含む抗血栓療法を策定することが望まれる。一方で、リスクスコアに基づいて抗血栓療法レジメンを選択することによって、臨床成績が改善するか否かを前向きに評価した臨床研究は存在しないことに留意する必要がある。

8.

出血リスクと血栓リスクの
優先順位

出血リスク因子と血栓リスク因子には共通の因子が多く、一般的に、出血リスクが高い場合には血栓リスクも高い。本邦の CREDO-Kyoto リスクスコアでも、eGFR が高度に低下した CKD、心房細動、PVD と心不全は、血栓リスクと出血リスク両方の共通因子になっている。このように、血栓リスクと出血リスクの予測因子が重複するという研究結果は、欧米でも本邦でも認められ、血栓リスクの高い患者は同時に出血リスクの高い患者であることを示している。そこで、Costa らは PRECISE-DAPT スコアによる出血スコアと PCI 手技の複雑性（complex PCI [表 6 に具体的に記載]）から、長期間 DAPT の利点を検討している。この研究では、長期間 DAPT が有効な患者は出血リスクの低い complex PCI 患者のみであり、出血リスクが低い非

表 10 日本版高出血リスク（HBR）評価基準

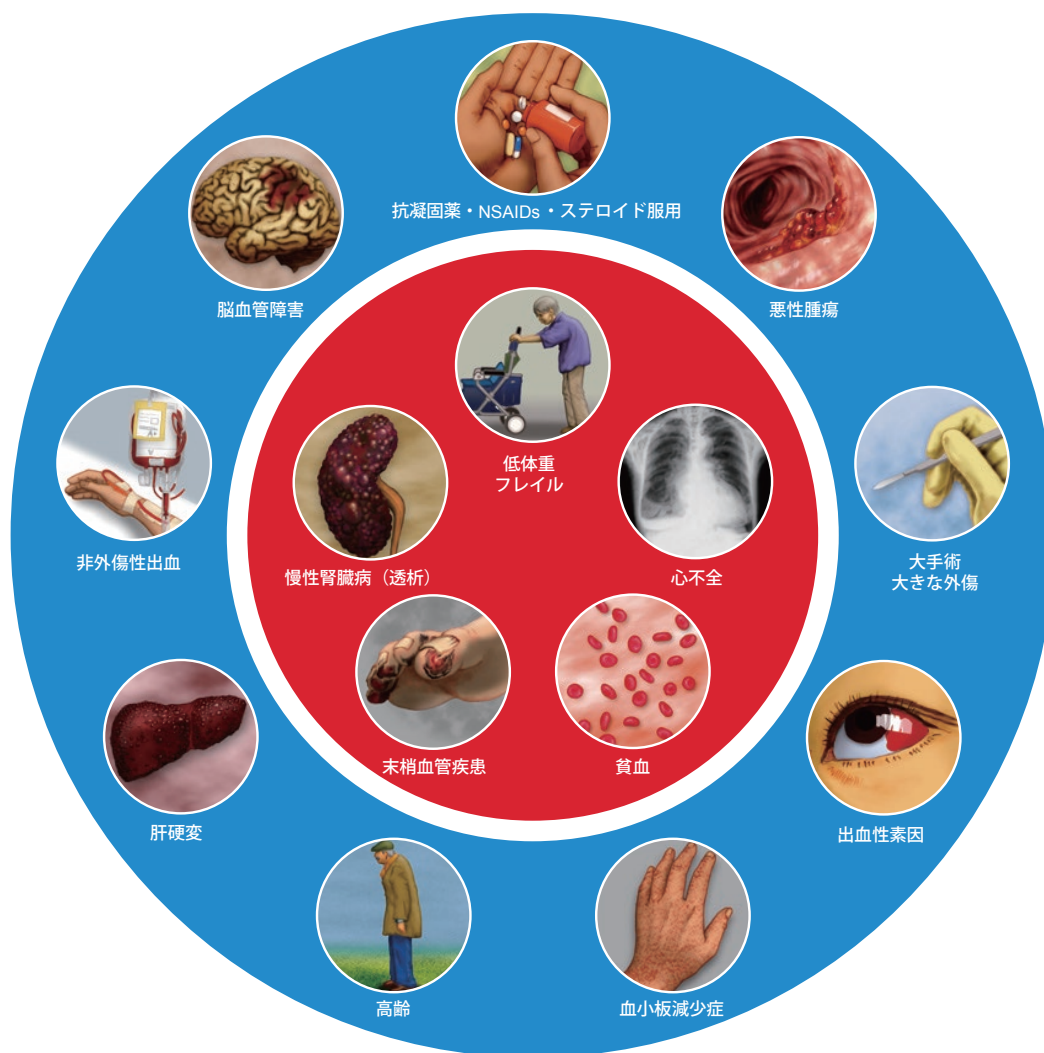
少なくとも主要項目を1つ、あるいは副次項目を2つ満たした場合に高出血リスク（HBR）と定義する。

主要項目		副次項目	
		年齢	≥ 75 歳。年齢は個人差が大きいため一律に評価することは妥当でないが、≥ 80 歳では急激にリスクが高くなる ^{39, 40, 43, 49)}
低体重・フレイル	低体重（男性< 55 kg, 女性< 50 kg）は欧米にない本邦に特徴的な出血リスク因子である ⁵⁰⁾ 。特に高齢女性で留意が必要である ^{38, 39, 41, 49)} 。フレイルからくる転倒に伴う外傷性の出血リスクが高くなる。		
CKD (eGFR 高度低下、 透析)	腎機能障害の程度に応じて出血リスクは高くなり ^{6, 17, 43, 50)} 。eGFR < 30 mL/分/1.73 m ² は特にそのリスクが高い ⁶⁾ 。透析患者は、ACS、非 ACS の両者ともに出血リスクが高く ⁵¹⁾ 、欧米にくらべ本邦では透析患者に対する PCI 施行率が高いため注意を要する。	CKD (eGFR 中等度低下)	eGFR 30～59 mL/分/1.73 m ²
貧血	ヘモグロビン値< 11 g/dL。貧血の程度に応じて出血リスクが高くなる ^{38, 39, 53)} 。	軽度貧血	ヘモグロビン値 11～12.9 g/dL（男性）、11～11.9 g/dL（女性）の軽度の貧血であっても出血リスクは高い ³⁶⁾ 。
心不全	心不全の合併は出血リスクが高いことが報告されている ^{17, 49)} 。高齢者に対する PCI 施行が多い本邦においては、特に心不全合併が出血リスクとなることを忘れてはならない。		
抗凝固薬の 長期服用	PCI 施行例の約 10% が抗凝固薬を服用しているが、長期間にわたる服用は出血リスクを著しく増加させる ^{6, 17, 38)} 。また、高齢者では PCI 施行後の経過で心房細動を合併することも稀ではない。	NSAIDs、 ステロイド服用	NSAIDs、ステロイドの長期服用は消化管出血のリスクを高める ^{6, 38)} 。
PVD	PVD の合併は、全身の動脈硬化の表現型であり、出血リスクが高い ¹⁷⁾ 。		
非外傷性出血の 既往	入院または輸血を要する消化管出血や尿路出血などの既往は出血リスク因子である。特に 6 ヶ月以内の出血の既往例や再発例（時期に関わらず）は高リスクと考えるべきである ^{6, 38, 39)} 。	非外傷性出血の 既往	入院または輸血が必要な 6～12 ヶ月以内の初回の非外傷性出血
脳血管障害	特発性脳出血の既往、12 ヶ月以内の外傷性脳出血、脳動静脈奇形の合併、6 ヶ月以内の中等度または重度の虚血性脳卒中 ^{6, 38, 50)} は出血リスクが高い。特に、本邦はアスピリン併用で脳出血のリスクが高くなる。	脳血管障害	主要項目に該当しない虚血性脳卒中の既往
血小板数減少症	血小板数 < 100 × 10 ⁹ L の症例は出血リスクが高い ^{6, 17, 52)} 。		
活動性悪性腫瘍	悪性腫瘍の合併は出血リスクが高いと報告されている ^{6, 17, 53)} 。 なお、活動性の悪性腫瘍とは 12 ヶ月以内に診断かつ/または現在治療（手術、化学療法、放射線治療）を要する悪性腫瘍で、完全寛解例や維持療法施行中の例は含まない。		

（次ページにつづく）

表 10 日本版高出血リスク（HBR）評価基準（つづき）

主要項目		副次項目	
門脈圧亢進症を伴う肝硬変	肝機能障害は早期出血性合併症のリスク因子であり ³⁹⁾ 、門脈圧亢進症を合併するとそのリスクは著しく高い ⁶⁾ 。		
慢性の出血性素因	ARC-HBR 基準にも包含 ⁶⁾		
DAPT 期間中の延期不可能な大手術	ARC-HBR 基準にも包含 ⁶⁾		
PCI 施行前 30 日以内の大手術または大きな外傷	ARC-HBR 基準でコンセンサスが得られている ⁶⁾		



赤丸内は、本邦で特に出血に注意を要すると考えられる因子

この図は本邦における HBR 因子の理解の一助としていただくためのイラストである。円の内側と外側は、「日本版 HBR 評価基準」(表 10) の主要項目と副次項目を示すものではないことに注意されたい。

図 2 PCI 施行時に考慮すべき高出血リスク（HBR）の因子

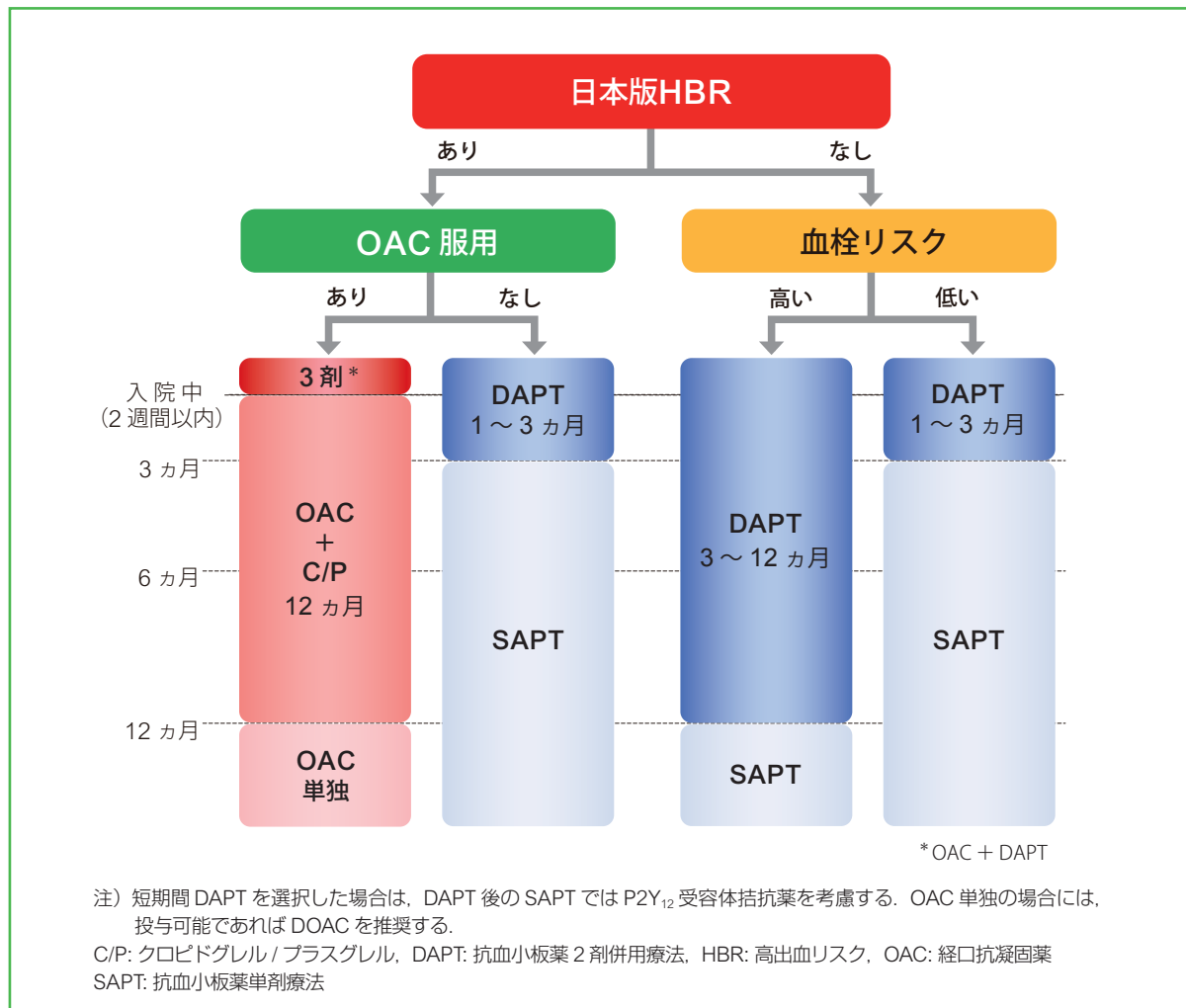


図3 高出血リスク（HBR）をふまえた PCI 施行後の抗血栓療法

日本版 HBR については、表 10 参照

心房細動合併虚血性心疾患の抗血栓療法については、2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン 第 5 章 3.5「虚血性心疾患合併心房細動の抗凝固療法」の図 14 を参照

complex PCI 患者、complex PCI であっても出血リスクが高い患者は短期間 DAPT の方が予後が良好であった⁵⁴⁾。同様の成績は PARIS レジストリーからも報告されている²⁰⁾。

また、適切な抗血栓療法を実施する際に、血栓リスクを優先せず、出血リスクを先行して評価して DAPT 期間を考慮するのが实际的であると 2017 ESC ガイドラインで述べ

られている²⁸⁾。East Asian paradox という言葉があるように、本邦をはじめとした東アジア地域では、欧米よりも出血リスクが高く、血栓リスクは低いことが示されており^{4, 55, 56, 57)}、出血リスクを優先して抗血栓薬の投薬を決定するのが妥当であると判断し、本ガイドラインでは HBR をふまえた抗血栓療法を推奨することにした（図 3）。

第2章 負荷投与

表 11 STEMI 患者における負荷投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
アスピリン未服用の患者に対して、STEMI が強く疑われる時点でアスピリン 162～324 mg を咀嚼服用させる ^{58, 59)} 。	I	A
P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬未服用の患者に対して、primary PCI 施行前にプラスグレル 20 mg を投与する ⁶⁰⁻⁶²⁾ 。	I	A
P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬未服用の患者で、プラスグレルの投与が困難な場合には、primary PCI 施行前にクロピドグレル 300 mg を投与する ⁶³⁾ 。	I	A
P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬未服用の患者で、プラスグレルおよびクロピドグレルの投与が困難な場合には、primary PCI 施行前にチカグレロル 180 mg の投与を考慮する ⁶⁴⁻⁶⁶⁾ 。	IIb	B

表 12 NSTEMI-ACS 患者における負荷投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
アスピリン未服用の患者に対して、NSTEMI-ACS が強く疑われる時点でアスピリン 162～324 mg を咀嚼服用させる ^{58, 59)} 。	I	A
P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬未服用の患者に対して、冠動脈病変を確認後、PCI 施行前にプラスグレル 20 mg を投与する ^{60, 61, 67)} 。	I	A
P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬未服用の患者に対して、プラスグレルの投与が困難な場合には、PCI 施行前にクロピドグレル 300 mg を投与する ⁶³⁾ 。	I	A
P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬未服用の患者に対して、プラスグレルおよびクロピドグレルの投与が困難な場合には、PCI 施行前にチカグレロル 180 mg の投与を考慮する ⁶⁵⁻⁶⁷⁾ 。	IIb	B

表 13 安定冠動脈疾患患者における負荷投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
アスピリン未服用の患者に対して、PCI 施行前にアスピリン 162～324 mg を咀嚼服用させる ^{58, 59)} 。	I	A
P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬未服用の患者に対して、冠動脈ステント留置時にプラスグレル 20 mg またはクロピドグレル 300 mg を投与する ^{68, 69)} 。	I	C

表 14 PCI 非施行患者における負荷投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
アスピリン未服用の患者に対して、ACS が強く疑われる時点でアスピリン 162～324 mg を咀嚼服用させる ^{58, 59)} 。	I	A

1.

アスピリン

アスピリンが急性冠症候群（ACS）の予後改善に有用であることは多くの研究から明らかで、早期に投与するほど死亡率が低下することが示されている^{58, 59)}。重篤な血液異常、アスピリン喘息や過敏症のある患者を除き、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行予定の有無にかかわらず、確定診断に至らなくても ACS が強く疑われる時点で速やかにアスピリンを投与する。アスピリン 81 mg の 2～4 錠、または 100 mg の 2～3 錠を、早急に効果を得るために噛み砕いて服用させる。本邦では消炎鎮痛薬としてアスピリン 330 mg 錠があり、しばしば負荷投与に用いられている。

2.

P2Y₁₂ 受容体拮抗薬

2.1

選択

PCI ではステント血栓症の予防のために、アスピリンと P2Y₁₂ 受容体拮抗薬による DAPT が必要であり¹¹⁾、未服用の患者では PCI 施行前に負荷投与を行う。特に ACS は病変部に血栓が存在する病態であることからステント血栓症の発症リスクが高まるため、PCI 施行前の負荷投与は重要である。非 ST 上昇型急性冠症候群 (NSTE-ACS) 患者を対象にした PCI-CURE 試験⁶³⁾ では、アスピリン負荷投与に加え、クロピドグレル 300 mg とプラセボの負荷投与にランダム割付けされ (PCI は 10 日後 [中央値] に施行)、ランダム割付けから PCI 施行までの心血管イベント発生率はクロピドグレル群で有意に低かった。PCI 施行後は両群ともオープンラベルの P2Y₁₂ 受容体拮抗薬 (クロピドグレルまたはチカグレロル) が投与されたが、PCI 施行から 30 日後までの心血管イベントもクロピドグレルを負荷投与した群で有意に低率であり、その差は追跡終了まで維持された。一方、待機的 PCI 患者を対象に PCI の 3 ~ 24 時間前にクロピドグレル 300 mg とプラセボの負荷投与をランダム割付けした CREDO 試験では、28 日後までの心血管イベントは両群で有意差がなかった⁶⁸⁾。しかし、PCI の 6 時間以上前にクロピドグレルを負荷投与した患者に限れば、心血管イベントは少ない傾向にあった。これらの報告は、早期に抗血小板作用を発現させることの重要性を示唆しており、新たな抗血小板薬の開発、負荷投与のタイミングに関するさまざまな研究が行われることになった。

チエノピリジン系抗血小板薬はそのままでは活性のないプロドラッグであり、生体内で活性代謝物に変換された後、P2Y₁₂ 受容体と非可逆的に結合することで血小板凝集を抑制するため、クロピドグレルは効果発現まで時間を要する。プラスグレルは第 3 世代のチエノピリジン系抗血小板薬であり、クロピドグレルに比べ代謝経路が単純で、作用が迅速に発現する。PCI 施行を予定する ACS 患者を対象にした TRITON-TIMI38 試験では、プラスグレル投与 (負荷投与量 60 mg、維持量 10 mg を 1 日 1 回) とクロピドグレル投与 (負荷投与量 300 mg、維持量 75 mg を 1 日 1 回) で、プラスグレル投与は心血管イベント発生を抑制し、その差は 3 日後で既に有意であったが、致死性出血を含む大出血が有意に多く、冠動脈バイパス術 (CABG) に関連し

た出血の発生率は 4 倍以上であった⁶⁰⁾。

チエノピリジン系抗血小板薬の代謝には CYP2C19 が関与するが、日本人では CYP2C19 の遺伝子多型による代謝不全患者が多いことが知られている。代謝不全による影響を受けやすいクロピドグレルは、日本人にも欧米と同量の負荷投与量 300 mg、維持量 75 mg が用いられる。一方、プラスグレルは CYP2C19 遺伝子多型の影響を受けにくい。ため、欧米の負荷投与量 60 mg、維持量 10 mg の 1/3 の量である負荷投与量 20 mg と維持量 3.75 mg に減量されている。日本人の ACS 患者を対象に、プラスグレル投与 (負荷投与量 20 mg、維持量 3.75 mg を 1 日 1 回) とクロピドグレル投与 (負荷投与量 300 mg、維持量 75 mg を 1 日 1 回) を比較した PRASFIT-ACS 試験では、症例数が少なく統計的な有意差はなかったが、プラスグレル投与が心血管イベント発生を抑制し、大出血の発生率は同等であった⁶¹⁾。

チカグレロルは直接的かつ可逆的な P2Y₁₂ 受容体拮抗薬であり、クロピドグレルやプラスグレルなどの他の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の投与が困難な患者でも投与が可能である。ACS 患者を対象にした PLATO 試験⁶⁴⁾ では、チカグレロル投与 (負荷投与量 180 mg、維持量 90 mg を 1 日 2 回) とクロピドグレル投与 (負荷投与量 300 mg、維持量 75 mg を 1 日 1 回) で、チカグレロル投与は心血管イベント発生を有意に抑制し、大出血の発生率は同等であった。一方、日本人を中心としたアジア人の ACS 患者を対象に、PLATO 試験と同用量のクロピドグレル投与とチカグレロル投与を比較した PHILO 試験では、有意差はなかったが数値上はチカグレロル投与で心血管イベント、出血が多かった⁶⁵⁾。欧米で ACS 患者を対象にプラスグレル投与とチカグレロル投与を比較した ISAR-REACT 5 試験では、心血管イベント発生はプラスグレル投与群で有意に低率であり、出血には有意差がなかった⁶⁶⁾。

cangrelor は P2Y₁₂ 受容体に可逆的に結合する静注の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬であり、血中半減期が非常に短く (< 10 分)、海外で使用されているが、本邦では認可されていない。

2.2

投与時期

PCI を予定する ACS 患者を対象に、プラスグレル投与とクロピドグレル投与を比較した TRITON-TIMI38 試験では、NSTE-ACS 患者は冠動脈病変が PCI に適していることを確認された後にランダム化され、ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) 患者では冠動脈病変が判明する前にランダム化されて直ちに負荷投与が行われた⁶⁰⁾。ACCOAST 試

験では NSTEMI-ACS 患者に対する P2Y₁₂ 受容体拮抗薬投与のタイミングが検討された⁶⁷⁾。冠動脈造影の 2～48 時間前のプラスグレル 30 mg 投与とプラセボ投与にランダム割付けされ、PCI 施行時にプラスグレル 30 mg または 60 mg が各群に投与されたが、プラスグレル前投与により心血管イベントは減少せず、大出血が有意に増加した。ATLANTIC 試験は救急車内で STEMI と診断された患者を対象に、チカグレロル 180 mg 負荷投与のタイミングを病院前（救急車内）と病院内（カテーテル室内）にランダム割付けした⁷⁰⁾。負荷投与までの時間差は 31 分（中央値）であり、主要評価項目の PCI 施行前の ST 上昇の改善（ST-segment elevation resolution）および責任冠動脈の TIMI 血流分類 3 には差が認められなかった。しかし、副次評価項目のステント血栓症は病院前投与で有意に低率で、出血に差はなかった。TRITON-TIMI38 試験も対象を STEMI 患者に限定すると、冠動脈病変が解剖的に明らかになる前に負荷投与が行われたが、プラスグレル投与はクロピドグレル投与と比較し、出血を増やすことなく心血管イベントを減少させた⁶²⁾。

負荷投与では迅速に血小板凝集を抑制することが求められる。CRUSH 試験は STEMI 患者を対象にプラスグレル負荷投与を通常服用と咀嚼服用にランダム割付けし、血小板凝集能とプラスグレル活性代謝物の血中濃度を経時的に測定した⁷¹⁾。咀嚼服用では通常服用に比べ 30 分後より

P2Y₁₂ 反応単位（PRU）が有意に低下し、その差は 4 時間後まで認められた。薬物動態解析では、咀嚼服用により吸収が 3 倍以上促進されていた。本邦ではプラスグレル 20 mg の口腔内崩壊錠（OD 錠）が使用可能であり、咀嚼服用と同様の迅速な効果の発現が期待できる。モルヒネは STEMI 患者における P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の効果発現を遅らせるとの報告もあり⁷²⁾、CRUSH 試験でもモルヒネにより穏やかな活性代謝物への曝露の低下がみられたが、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）と最高血中濃度（ C_{max} ）に差は認められなかった。

以上より、STEMI 患者では可及的速やかな P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の負荷投与を、NSTEMI-ACS 患者では PCI 直前の負荷投与を推奨する。安定冠動脈疾患でも P2Y₁₂ 受容体拮抗薬未服用患者ではステント留置前の負荷投与を推奨するが、待機的 PCI までに十分な投与期間のある患者では、負荷投与なく初めから維持量を投与してもよい⁶⁹⁾。負荷投与においては、CYP2C19 遺伝子多型の影響を受けにくいこと、即効性が鍵であるとともに、吸収の促進、遅延因子の存在も考慮することが肝要である。今日においてもステント血栓症の発生は PCI 施行当日がもっとも多く、急性期の成績向上には負荷投与による早期の薬効発現が大きく寄与している。一方で、特に急性期は有効性と出血性合併症が表裏一体であり、出血性合併症を考慮した PCI 治療手技の実践が求められる。

第3章 抗血小板薬2剤併用療法， 抗血小板薬単剤療法

表 15 ACS 患者における DAPT 継続期間の
推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
冠動脈ステント留置後は、アスピリン（81～162 mg/日）とプラスグレル（3.75 mg/日）またはクロピドグレル（75 mg/日）を3～12カ月間併用投与する ^{61, 73-75} 。	I	A
DAPT の適応患者で、アスピリンと併用するチエノピリジン系抗血小板薬の投与が困難な場合には、チカグレロルの投与を考慮してもよい ^{64, 65} 。	IIb	B
冠動脈ステント留置後、出血リスクが低く、ステント血栓症を含む血栓イベントのリスクが高い患者に対して、DAPT の長期継続を考慮する ¹² 。	IIa	B
DES 留置後、出血リスクが高い患者に対して、DAPT は1～3カ月間に短期化する ^{76, 77} 。	I	A
禁忌がないかぎり、無期限にアスピリン 81～162 mg/日を経口投与する ⁷⁸⁻⁸⁰ 。	I	A
アスピリン服用の禁忌患者に対して、チエノピリジン系抗血小板薬単剤投与を考慮する ⁸¹ 。	IIa	C
血栓リスクと出血リスクがともに高い患者に対して、DAPT を短期間で終了し、P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬単剤投与の継続を考慮する ^{48, 77, 82} 。	IIa	A
左室、左房内血栓を有する心筋梗塞患者、重症心不全患者、左室瘤を合併する患者、人工弁置換術後の患者に対してワルファリンを併用する ⁸³ 。	I	B
心房細動を合併する出血リスクが高い PCI 施行患者に対して、抗凝固薬と DAPT の3剤併用は1カ月以上長期継続すべきではない ^{28, 84-86} 。	III Harm	B

1. ACS 患者

1.1 STEMI 患者

STARS 試験¹¹ で実証されて以来、冠動脈ステント留置後はアスピリン 81～162 mg/日と P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の抗血小板薬2剤併用療法（DAPT）が標準であり^{11, 73, 74}、本邦で急性冠症候群（ACS）に対する直接的冠動脈インターベンション（primary PCI）におけるステント留置率は90%前後と高い⁸⁷。DAPT 継続期間の決定には血栓リスクと出血リスクを的確に予測することが求められるが、日本人を含めた東アジア人は欧米人に比べ、出血リスクが高く血栓リスクは低いとされ、欧米のガイドラインをそのまま適用できない可能性がある。また、それを示唆する成績が最近、東アジア諸国から報告されている^{5, 17, 57, 88}。

抗血小板作用が強力であり CYP2C19 遺伝子多型の影響を受けにくい P2Y₁₂ 受容体拮抗薬であるプラスグレル、チカグレロルは、クロピドグレルとくらべて有意な血栓イベント抑制効果を有することが示されている^{64, 65, 76}。しかし、出血イベントの発生はいずれの薬剤もクロピドグレルより高率であった。特に、プラスグレルは致死性の出血が多かったため、欧米での適応は PCI を予定されている ACS 患者に限定されることになった⁶⁰。

一方、本邦におけるプラスグレルの承認用量は欧米の約3分の1と低用量である。この背景としては、健常者を被検者とした薬物動態試験において、西欧人に比べ、東アジアに属する日本人、韓国人、中国人のプラスグレル活性代謝産物血中濃度は40%以上高く、血小板機能が高度に抑制されたことや⁸⁹、日本人を対象とした第2相試験で低用量のプラスグレルでもクロピドグレルより強力な抗血小板作用を示したこと⁹⁰ があげられる。これらの結果を受けて、PRASFIT ACS 試験で日本人 ACS 患者を対象にプラスグレル投与とクロピドグレル投与が比較された。アスピ

リンとの併用下で、プラスグレル 20 mg の初回負荷量投与後、翌日から維持量 3.75 mg/ 日を投与するプラスグレル群は、クロピドグレル群より心血管イベントの発生が低率で、大出血イベントの発生も欧米での TRITON-TIMI38 試験⁶²⁾とは異なり、ほぼ同率であった⁶¹⁾。承認後に実施されたプラスグレルの市販後調査でも、本邦での用量の有効性と忍容性は良好であることが報告されている³⁹⁾。

一方、チカグレロルは欧米と同じ用量で承認されている。本邦を中心とした東アジアで ACS 患者を対象に行われた PHILO 試験では、チカグレロル群はクロピドグレル群にくらべ、血栓イベント、出血イベントの発生率とも有意ではないが高い傾向を示した⁶⁵⁾。さらに約 7 万人の ACS 患者を登録した韓国のコホート研究においては、チカグレロル投与はクロピドグレル投与にくらべ、死亡率は低いが出血イベント発生率は高く、またプラスグレル投与（欧米と同用量）はクロピドグレル投与にくらべ、出血イベントが高率で血栓イベント発生の低下は認められなかったことが報告されている⁸⁸⁾。同様に、800 例の ACS 患者を対象に、通常量のチカグレロル投与とクロピドグレル投与をくらべた韓国のランダム化比較試験では、チカグレロル群で出血イベントが有意に高く（11.7% 対 5.3%, $P = 0.002$ ）、統計学的には有意ではないが虚血イベントもチカグレロル群で高かった（9.2% 対 5.8%, $P = 0.07$ ）⁵⁷⁾。これらの結果は、欧米での臨床試験の成績をそのまま本邦を含む東アジアの患者に適用することの難しさを示している。

2019 年 10 月に、ACS 患者において、チカグレロル投与とプラスグレル投与（海外用量）を直接比較した ISAR-REACT5 試験が発表され、プラスグレル群において血栓イベントが少なく、出血イベントは同等であると報告された⁶⁶⁾。プラスグレル群では、非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）患者において、冠動脈造影で冠動脈病変を確認した後に初回負荷量を投与することと患者リスクに合わせた減量が容認されていた。単一な治療戦略よりも個別対応が行われたプラスグレル群が、仮説とは異なり成績良好であったものと考えられている。

ACS 患者においては最初に高出血リスク（HBR）患者を識別することが重要であり、適切な抗血栓療法の選択を行うべきである⁷⁾。特に ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）患者は血栓イベントの再発リスクが高く、DAPT 継続期間は延長される（図 3）。ここでの HBR は、日本版 HBR 評価基準（表 10）に基づき判断していただきたい。

STEMI 患者をはじめとした ACS 患者は血栓イベントの高リスクに分類され、欧米のガイドラインで標準的な DAPT 継続期間は 1 年であるが、DAPT 継続期間の短縮が検証されている。DAPT-STEMI 試験では、薬剤溶出性

ステント（DES）留置後の STEMI 患者において、DAPT 継続期間 6 ヶ月群は 12 ヶ月継続群にくらべ、心血管イベントの発生予防に関して非劣性であった⁹¹⁾。一方で、SMART-DATE 試験では、DES 留置後の ACS 患者において、DAPT 期間 6 ヶ月群は 12 ヶ月継続群にくらべ、主要心血管イベントについての非劣性は証明されたが⁸⁾、2 次エンドポイントの 1 つである心筋梗塞については DAPT 継続期間 6 ヶ月群で発生率が有意に高かった⁷⁵⁾。さらに最近、DAPT を 1～3 ヶ月で終了し、低用量アスピリンではなく P2Y₁₂ 受容体拮抗薬を継続する戦略の効果と安全性を示すエビデンスが蓄積されてきた（1.3.2「P2Y₁₂ 受容体拮抗薬単剤療法」）。このため、本ガイドラインでは ACS 患者は血栓リスクが高い患者として、3～12 ヶ月の DAPT 継続を基本とした。しかし、6 ヶ月以内に DAPT を単剤に切り替える場合には、単剤として残す薬剤はアスピリンではなく P2Y₁₂ 受容体拮抗薬を考慮することを推奨する。

1.2

NSTE-ACS 患者

非 ST 上昇型急性冠症候群（NSTE-ACS）患者に対する治療の最大の目標は、短期的および長期的な予後の改善であることから、有害事象発症リスクを推測することは治療戦略を考慮するうえで重要である。高リスクの基準を満たす場合には早期侵襲的治療戦略（24 時間以内）、中等度リスクの場合は後期侵襲的治療戦略（72 時間以内）が選択されることが多い。冠動脈造影検査の結果、虚血責任病変が不明確な多枝病変の患者や、複数の病変が責任病変の可能性がある患者も存在し、冠動脈病変の複雑性や患者背景を総合的に考慮して、PCI、冠動脈バイパス術（CABG）、保存的治療のいずれの治療方針を選択するか、ハートチーム内で協議して決定する。STEMI 患者とは異なり、NSTE-ACS 患者では全例で PCI による冠血行再建を前提として緊急カテーテル検査を行うわけではないため、抗血小板療法の強度やタイミングに苦慮することも多い。

NSTEMI 患者も血栓イベントリスクが高い患者層であり、STEMI 患者と同様に、まず HBR か否かを評価し、その後も血栓リスクと出血リスクの両者のバランスを考慮しつつ適切な抗血栓療法を選択することが推奨される。

1.3

出血リスクを軽減するための抗血栓療法

1.3.1

アスピリン単剤療法

これまでの DAPT 継続期間短縮の妥当性を検証した研究の多くは、DAPT 継続期間終了後に低用量アスピリンを

継続するプロトコルで検討されてきた（表16）^{75, 91-102}。ACS患者のみを対象とした研究は少なく、いずれの試験もDAPT継続期間のランダム化比較試験という性質上、ややリスクの低い患者が登録される傾向にあり、その結果をすべての患者層には適用しがたいと考えられる。

1.3.2

P2Y₁₂ 受容体拮抗薬単剤療法

最近では、低用量アスピリンによる消化管出血、頭蓋内出血合併のリスクを軽減し、血栓イベントリスク抑制効果を維持するために、DAPT終了後にアスピリンではなくP2Y₁₂ 受容体拮抗薬を継続する治療法が検討されるようになった（表17）^{48, 77, 82, 103, 104}。ACS患者を58%含んだSMART-CHOICE試験では、DAPT期間3ヵ月の後にP2Y₁₂ 受容体拮抗薬を継続する群とDAPT12ヵ月継続群に分けて比較されたが、心血管イベントの発生率は3ヵ月群で非劣性であった⁸²。GLOBAL LEADERS試験では、チカグレロルとアスピリンによるDAPT期間1ヵ月の後にチカグレロルを継続する群と、チカグレロルまたはクロピドグレルとアスピリンによるDAPT期間12ヵ月の後にアスピリンを継続する群をくらべた。DAPT期間1ヵ月群の一次エンドポイントである心筋梗塞および全死亡の減少は

示されなかったが、post hoc解析であるがACS患者（対象の47%）において、虚血イベントを増加させることなく出血イベントの減少が認められた¹⁰⁵。TWILIGHT試験は、出血リスクまたは血栓リスクが高いPCI患者を対象に、チカグレロル90 mg 1日2回+低用量アスピリンのDAPTを3ヵ月継続後、アスピリンを中止する群とチカグレロル90 mg 1日2回+低用量アスピリンのDAPTを継続する群にランダム化した二重盲検試験であり、ACS患者が65%含まれていた。アスピリン中止群でBARC出血基準タイプ2, 3, 5の出血イベントは有意に少なく、虚血イベントの発生率は同等であった⁷⁷。以上からDAPT継続終了後に、低用量アスピリンよりも強い抗血小板作用を有すると考えられるP2Y₁₂ 受容体拮抗薬を継続する処方を高リスク患者で考慮することは妥当とした。STOPDAPT-2試験⁴⁸には安定冠動脈疾患患者が多く含まれていた（表17）。そこで現在、本邦において、エベロリムス溶出性コバルトクロムステントを用いたPCI施行ACS患者を1ヵ月DAPT群と12ヵ月DAPT群にランダムに割り付け、ステント留置後12ヵ月の心血管/出血イベント発生率を評価するSTOPDAPT-2ACS試験が進行中である。

表16 DAPT終了後に主としてアスピリン投与を継続した臨床試験

試験名（登録患者数）	DAPT 期間（月）	対象患者	デザイン	主要評価項目	結果
RESET（2,117例） ⁹²	3 vs. 12	PCI	非劣性	NACE	○
OPTIMIZE（3,119例） ⁹³	3 vs. 12	PCI	非劣性	NACE	○
REDUCE ACS（1,496例） ⁹⁴	3 vs. 12	ACS-PCI	非劣性	NACE	○
EXCELLENT（1,443例） ⁹⁵	6 vs. 12	PCI	非劣性	TVF	○
SECURITY（1,399例） ⁹⁶	6 vs. 12	PCI	非劣性（早期終了）	NACE	○
ISAR-SAFE（4,000例） ⁹⁷	6 vs. 12	PCI	非劣性（早期終了）	NACE	○
I-LOVE-IT-2（1,829例） ⁹⁸	6 vs. 12	PCI	非劣性	TLF	○
IVUS-XPL（1,400例） ⁹⁹	6 vs. 12	PCI	非劣性	NACE	○
OPTIMA-C（1,368例） ¹⁰⁰	6 vs. 12	PCI	非劣性	MACE	○
DAPT-STEMI（870例） ⁹¹	6 vs. 12	ACS-PCI	非劣性	NACE	○
SMART-DATE（2,712例） ⁷⁵	6 vs. 12	ACS-PCI	非劣性	MACE	○
NIPPON（3,773例） ¹⁰¹	6 vs. 18	PCI	非劣性（早期終了）	NACE	○
ITALIC（1,822例） ¹⁰²	6 vs. 24	PCI	非劣性（早期終了）	NACE	○

NACE: 全臨床的有害事象, MACE: 主要心血管イベント, TVF: 標的血管不全, TLF: 標的病変不全

表 17 DAPT 終了後に P2Y₁₂ 受容体拮抗薬を継続した臨床試験

試験名 (登録患者数)	DAPT 期間 (月)	対象患者	デザイン	主要評価項目	結果
GLOBAL LEADERS (15,968 例) ¹⁰³⁾	1 vs. 12	PCI	優越性	死亡 / 心筋梗塞	×
STOPDAPT-2 (3,045 例) ⁴⁸⁾	1 vs. 12	PCI	非劣性	NACE	○
SMART-CHOICE (2,993 例) ⁸²⁾	3 vs. 12	PCI	非劣性	MACE	○
TWILIGHT (9,006 例) ⁷⁷⁾	3 vs. 12	PCI	優越性	出血	○
TICO (3,000 例) ¹⁰⁴⁾	3 vs. 12	ACS-PCI	優越性	NACE	進行中
STOPDAPT-2 ACS (4,100 例)	1 vs. 12	ACS-PCI	非劣性	NACE	進行中

NACE: 全臨床的有害事象, MACE: 主要心血管イベント

1.3.3

デ・エスカレーション (De-escalation)

出血リスクを低減するもう 1 つの方法として、ACS 発症早期にのみプラスグレルまたはチカグレロルと低用量アスピリンの DAPT を行い、その後はクロピドグレルと低用量アスピリンの DAPT に切り替える (スイッチ) 戦略も検討されている。小規模研究ではあるが TOPIC 試験において、ACS 発症 1 ヶ月後にクロピドグレルにスイッチすることにより、1 年時の虚血イベントを増加させることなく、出血イベントを低下させたことが報告されている¹⁰⁶⁾。

1.3.4

その他の試み

個々の患者の病態に応じて、よりきめ細やかな DAPT の強化あるいは減弱化を行うことを目指し、遺伝子多型や血小板機能測定を基にした調整を行う試みも進んでいる。クロピドグレルの効果が減弱する CYP2C19 の機能欠失遺伝子多型の保因患者を同定し、保有していない症例は強い抗血小板薬からクロピドグレルに変更しても、有効性は損なわれず、出血性合併症は減ることが最近報告された¹⁰⁷⁾。一方、血小板機能測定結果をもとに DAPT の終了を判断する試みについては、今のところ強いエビデンスは得られていない¹⁰⁸⁾。

このように、現在は個別化対応の時代に移行しており、血栓イベントリスクの高い ACS 患者においては 6～12 ヶ月の DAPT が標準であるが、出血リスクを考慮して 1～3 ヶ月への DAPT 継続期間の短縮を選択する際には、P2Y₁₂ 受容体拮抗薬単剤を有力な選択肢として考慮すべきである。

2.

安定冠動脈疾患患者

表 18 安定冠動脈疾患患者における DAPT 継続期間の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠動脈ステント留置後、アスピリンとクロピドグレルまたはプラスグレルの DAPT を 1～3 ヶ月間継続する ^{48, 76)} 。	I	A
禁忌がないかぎり、無期限にアスピリン 81～100 mg/日を経口投与する ⁷⁸⁻⁸⁰⁾ 。	I	A
アスピリン服用の禁忌患者に対して、チエノピリジン系抗血小板薬単剤投与を考慮する ⁸¹⁾ 。	IIa	C
虚血イベントリスクが高く、12 ヶ月間の DAPT 継続期間に出血イベントがない出血リスクの低い患者に対して、30 ヶ月までの DAPT 継続を考慮してよい ¹²⁾ 。	IIb	B
出血リスクが高い患者に対して、DAPT 継続期間の 1～3 ヶ月への短期化を考慮する ^{9, 48)} 。	IIa	B
血栓リスクと出血リスクがともに高い患者に対して、1～3 ヶ月後に DAPT を終了し、P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬投与の継続を考慮する ^{9, 48, 77, 82)} 。	IIa	A
DCB のみで PCI を行った患者に対して、DAPT の 1～3 ヶ月間の継続を考慮する ^{109, 110)} 。	IIa	B

第 1 世代の DES を用いた PCI 施行後は、冠動脈ステント留置部の治癒・安定化が遅れるという懸念から DAPT

継続期間は長期化される傾向にあった。第2世代以後のDESは治療反応の促進が図られ、DAPT継続期間の短縮を検証する多くの臨床試験が行われた。ISAR-SAFE試験¹¹¹⁾、ITALIC試験¹¹²⁾、SECURITY試験⁹⁶⁾、また本邦で行われたNIPPON試験¹⁰¹⁾などでは、一様に長期間のDAPTの有効性は証明されなかった。さらに第2世代以降のDESにおいては、第1世代のDESにくらべて明らかにステント血栓症のリスクが低いことが明らかとなり¹¹³⁾、DAPT継続期間は短期化に舵が切られた。

米国心臓病学会（ACC）、米国心臓協会（AHA）および欧州心臓病学会（ESC）のガイドラインでは、冠動脈ステント留置後のステント血栓症予防のため、出血リスクの低い安定冠動脈疾患患者にはアスピリンに加えて少なくとも6ヵ月間のクロピドグレル併用投与を、出血リスクの高い安定冠動脈疾患患者に対しては1～3ヵ月のクロピドグレル併用を推奨している^{28, 114)}。本邦におけるNIPPON試験¹⁰¹⁾やSTOPDAPT試験⁷⁶⁾においても、DAPT継続期間の短縮はステント血栓症や心血管イベント発生のリスク増加に関与していない。STOPDAPT-2試験では、DAPT継続期間1ヵ月の後にクロピドグレルを継続する群とDAPTを1年間継続する群を比較検討したところ、DAPT継続期間1ヵ月群において、死亡、心筋梗塞、脳卒中、ステント血栓症、出血（TIMI出血基準の大出血・小出血）から評価したネットクリニカルベネフィット（リスクを考慮した上での総合的な有用性）が良好であることが示された⁴⁸⁾。短期間のDAPT継続とP2Y₁₂受容体拮抗薬による治療の忍容性はGLOBAL LEADERS¹⁰³⁾、SMART-choice⁸²⁾、STOPDAPT-2⁴⁸⁾試験などで示されている。また、STOPDAPT-2試験のうち、特にARC-HBR評価基準でHBRと考えられる患者群では、DAPT継続期間1ヵ月群の有用性が大きいことが示されている⁹⁾。以上の結果から、出血リスクの高い患者には長期間DAPT継続は避け、3ヵ月未満へのDAPT継続期間の短期化の検討と出血リスクを考慮した抗血小板薬療法が推奨される。また、3ヵ月以内にDAPT継続期間を短縮し、単剤に切り替える場合にはP2Y₁₂受容体拮抗薬を考慮することを推奨する。一方、6ヵ月以上DAPTを継続した後に、従来通り低用量アスピリン単剤を継続することも低リスク患者では妥当である。また、抗血小板療法の至適投与期間については、人種や新たに開発されるデバイスなどにより異なる可能性がある。

新たな試みとして、冠動脈ステントを留置せず薬剤コートッドバルーン（DCB）のみでPCIを完遂し、DAPT継続期間の短縮を図る戦略が考慮される¹⁰⁹⁾。現状では本邦でのDCB適応病変は、3.0 mm未満の小血管とステント内再狭窄病変である。BASKET-SMALL2試験では3.0 mm

未満の小血管病変の治療において、DCB治療と第2世代DESにランダム化して比較したところ、12ヵ月時点でのMACEの発生はDCB群7.5%、DES群7.3%であり、DCB群の非劣性が示された¹¹⁰⁾。本試験でのDCB治療後のDAPT継続期間は安定冠動脈疾患患者では4週間、急性冠症候群では12ヵ月と規定されており、安定冠動脈疾患患者の治療でDAPT継続期間の短縮の1つの戦略となりうる。

3.

PCI非施行患者

表19 PCI非施行患者における抗血小板療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
アスピリン 81～100 mg/日を継続的に投与する ⁷⁸⁻⁸⁰⁾ 。	I	A
ACS患者に対して、低用量アスピリンとクロピドグレルのDAPTを少なくとも6～12ヵ月継続する ¹¹⁵⁾ 。	I	B
アスピリン服用の禁忌患者に対して、チエノピリジン系抗血小板薬単剤投与を考慮する ⁸¹⁾ 。	IIa	C
出血リスクが高い患者に対して、アスピリンまたはチエノピリジン系抗血小板薬の単剤投与を考慮してもよい ⁷⁾ 。	IIb	C

ACSと診断されても、患者側のさまざまな要因により、侵襲的検査や冠血行再建を施行できない場合がある。ACS患者を対象に、アスピリン単剤投与群とアスピリンとクロピドグレルのDAPT群を比較検討したCURE試験では、DAPT群において心血管イベントが少なく、アスピリン投与群では投与量の増加に伴い出血イベントが増加した¹¹⁵⁾。PEGASUS-TIMI54試験¹¹⁶⁾、THEMIS試験¹¹⁷⁾では、心筋梗塞の既往患者、心筋梗塞既往のない糖尿病患者を対象として、アスピリンとチカグレロルによるDAPT群と、アスピリン単剤療法が比較された。DAPT群は心血管イベントを減少させたが、出血イベントが増加した。一方、冠血行再建を行わない75歳以下のACS患者を対象に、アスピリンとプラスグレルのDAPT群と、アスピリンとクロピドグレルのDAPT群にランダム化して比較検討したTRILOGY ACS試験では、心血管イベント、出血イベントともに両群で差を認めなかった¹¹⁸⁾。本邦では虚血リスクと出血リスクのバランスが欧米とは異なっており、これらの臨床試験の本邦への適用性は明らかでない。特に本邦にお

いて侵襲的検査や冠血行再建を施行できない患者は、超高齢や重篤な合併症を有することが多く、心血管イベント発生の減少よりも出血イベントを増加させない方が優先順位として高い。いずれにしても、ACS 患者、安定冠動脈疾患

患者に対して冠血行再建を行わず内科的に治療する際にも、HBR を評価し、個々の患者の病態を考慮して抗血小板療法を行う必要があることに変わりはない。

第4章 抗凝固薬服薬患者

表 20 抗凝固薬を必要とする冠動脈疾患患者に対する抗血栓療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
冠動脈ステント留置患者に対して、周術期に抗凝固療法と DAPT の 3 剤併用療法を行う ^{85, 86, 119, 120)}	I	C
冠動脈ステント留置患者に対して、周術期（2 週間以内）以降に抗凝固薬と P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬との 2 剤併用療法を行う ^{84-86, 119-121)}	I	A
心房細動に対する抗凝固薬の選択において、ワルファリンよりも DOAC を優先する ^{85, 86, 119-121)}	I	A
左室・左房内血栓を有する心筋梗塞患者、重症心不全患者、左室瘤を合併する患者、人工弁置換術後（機械弁）の患者に対して、急性冠症候群・冠血行再建後に抗血小板薬とワルファリンを併用する ^{83, 122-126)}	I	B
人工弁置換術後（機械弁）の患者に対して、慢性期（1 年以降）にワルファリンと低用量アスピリンの併用を考慮する ¹²⁷⁻¹³⁰⁾	IIa	C
抗血小板薬投与中のワルファリン投与では PT-INR の目標値を低め（2～2.5）*に設定し、至適範囲内時間（TTR）を 65% 以上としてもよい ²⁸⁾	IIb	C
慢性期（1 年以降）の心筋梗塞患者、ステント留置患者、CABG 施行患者、および冠血行再建術を受けていない冠動脈疾患患者に対して、抗凝固薬**を単剤で投与する ¹³¹⁻¹³³⁾	I	B
抗血小板薬併用の際に、脳卒中抑制効果が証明されている用量で DOAC を投与する。	IIa	A

表 20 つづき

	推奨 クラス	エビデンス レベル
心房細動を合併する PCI 施行患者の中でも特に出血リスクが高い患者に対して、抗凝固薬と DAPT の 3 剤併用療法は 1 カ月以上継続すべきではない ^{28, 84-86, 119-121, 131-133)}	III Harm	B

* 70 歳以上は PT-INR 1.6-2.5

** エビデンスとして示されているのはリバーロキサバン

発作性または持続性の心房細動を合併する患者¹³⁴⁾、あるいは人工弁（機械弁）¹²²⁾、左室・左房内血栓¹²³⁾、左室瘤^{124, 125)}、深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症、血栓素因を有する患者に対しては抗凝固療法が必要である。この中で、高齢化の進行に伴い心房細動を合併する患者に対する PCI 施行は特に近年増加傾向にあり、現在はその 10% 前後に冠動脈インターベンション（PCI）が施行されている^{135, 136)}。また、PCI 施行後に心房細動を新規合併する患者も増加しており、抗凝固療法と抗血小板薬併用の臨床的重要性は増大している。2019 年に発表された PCI 施行例における出血リスクの ARC-HBR 評価基準（表 8）においては、抗凝固薬の長期服用は高出血リスク（HBR）の大基準を満たすことになり、年率 4% 以上の頻度で重大な出血イベントを発症するとされ、抗凝固療法は HBR の代表といえる^{6, 7)}。抗凝固薬を服用しない患者では、ステント留置後の早期であれば、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の併用（DAPT）が必要とされてきたが、ワルファリンや直接経口抗凝固薬（DOAC）などの抗凝固薬の併用（3 剤併用療法）が必要になる場合、安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018 年改訂版）³⁾以降は出血リスクを考慮し、アスピリンを投与しない 2 剤のみの投与（クロピドグレルまたは

プラスグレル+抗凝固薬)が基本となってきた。さらに、慢性期は抗凝固単剤がよいという臨床試験が2つ本邦で発表された^{132, 133)}。一般に抗血栓薬は併用することによって出血リスクが大幅に増加するため、血栓リスクが低下してきたら単剤での管理を優先すべきである。

1.

心房細動を合併した PCI 施行患者 および ACS 患者

1.1

RCT

WOEST 試験では経口抗凝固薬を必要とする PCI 施行患者において、2 剤併用療法（ワルファリン+クロピドグレル）と 3 剤併用療法（ワルファリン+クロピドグレル+アスピリン）の安全性と有効性の比較が行われた⁸⁴⁾。2 剤併用群では 3 剤併用群よりも出血イベントが少なく、心血管イベントの発生率も低かった。以後、アスピリンを投与しない抗凝固薬と P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の 2 剤併用療法は WOEST-like regimen と称されるようになり、その後の抗

血栓療法に大きな影響を与えた。しかし、この試験は少数例に限られ、検証された抗凝固薬はワルファリンであった。

DOAC 時代になり、すべての DOAC で WOEST-like regimen を評価する臨床試験が実施された（表 21）。PIONEER AF-PCI 試験では、リバーロキサバン 15 mg + クロピドグレルの 2 剤併用群と、従来のワルファリン + DAPT の 3 剤併用群の比較が行われ、2 剤併用群では 3 剤併用群にくらべ出血イベントが有意に減少し、有効性のエンドポイントは同程度であった⁸⁶⁾。

同様の傾向はダビガトランを用いた RE-DUAL PCI 試験でも示されている⁸⁵⁾。RE-DUAL PCI 試験では 3 剤併用群のアスピリン投与は最大 3 ヶ月に制限されていたが、ダビガトラン 220 mg/日群、300 mg/日群のほうが重大な出血イベントが少なかった。この RE-DUAL PCI 試験には日本人、東アジア人も含まれており、サブ解析で全体とほぼ同様の結果が示されており、本邦にもこの結果は適用可能と考えられる。

2019 年に発表された AUGUSTUS 試験は、ワルファリンとアピキサバン標準用量の比較だけでなく、アスピリンの有無別に対照比較する 2 × 2 ファクトリアルデザインの RCT で、重大な出血イベントはアピキサバン群でワルファ

表 21 経口抗凝固薬を用いた心房細動合併患者に対する PCI の RCT

	RE-DUAL PCI 試験 ⁸⁵⁾	PIONEER AF-PCI 試験 ⁸⁶⁾	AUGUSTUS 試験 ¹¹⁹⁾	ENTRUST AF-PCI 試験 ¹²⁰⁾
試験薬	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
試験方法	オープンラベル、 ランダム化	オープンラベル、 ランダム化	オープンラベル、 ランダム化	オープンラベル、 ランダム化
登録数	2,725 例	2,124 例	4,614 例	1,506 例
追跡期間	30 ヶ月（最長）	12 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
日本人の患者登録	あり	なし	なし	なし
割付け群	・ D 110 mg bid+ P2Y ₁₂ I ・ D 150 mg bid+ P2Y ₁₂ I ・ WF + ASA + P2Y ₁₂ I	・ R 15 mg qd+ P2Y ₁₂ I ・ R 2.5 mg bid + ASA + P2Y ₁₂ I ・ WF + ASA + P2Y ₁₂ I	・ A 5 mg bid+ P2Y ₁₂ I ・ A 5 mg bid + ASA + P2Y ₁₂ I ・ WF + P2Y ₁₂ I ・ WF + ASA+ P2Y ₁₂ I アスピリンの追加投与は 二重盲検にて実施	・ E 60 mg qd+ P2Y ₁₂ I ・ WF + ASA+ P2Y ₁₂ I
WF と DAPT の 3 剤 併用群に対する試験 薬群の出血イベント* の減少	・ D 110 mg 群 48% ・ D 150 mg 群 28%	・ R 15 mg 群 41% ・ R 2.5 mg 群 37%	・ A 5 mg+ P2Y ₁₂ I 群 44%	・ E 60 mg 17%

A: アピキサバン, ASA: アスピリン, D: ダビガトラン, E: エドキサバン, P2Y₁₂I: P2Y₁₂ 受容体拮抗薬（クロピドグレル, チカグレロル, プラスグレル（一部）), R: リバーロキサバン, WF: ワルファリン, bid: 1 日 2 回, qd: 1 日 1 回

* ISTH 大出血または臨床的に重要な出血

リン群よりも有意に少なく、アスピリンの併用で出血が有意に増加し、そのリスクは2倍近かった¹¹⁹⁾。有効性イベントは死亡+入院で評価されており、出血による安全性イベントとある程度一致する可能性があるが、アピキサバン群でワルファリン群よりも有意に少なかった。アスピリンの追加についてはプラセボと比較してイベント抑制効果が認められなかった。ただし、ステント血栓症については、有意差はないものの数値的にはアスピリン中止群で発生率が高かったことがサブ解析で発表されているため、ステント血栓症のリスクが極めて高い場合には注意を要する¹³⁷⁾。

これらのRCTの結果、DOAC併用時のアスピリン投与は避けるべきであることが示された。これはWOEST試験の結果を裏付けるものであり、DOAC併用時にアスピリンを早期に中止する戦略の妥当性を初めて実証した。さらに、2019年9月にはエドキサバンを使用したENTRUST-AF PCI試験も発表された。エドキサバン+クロピドグレルの組み合わせは、ワルファリン+クロピドグレル+途中までアスピリンを併用した群と比較して出血が少ない傾向であった¹²⁰⁾。

心房細動・抗凝固薬服薬例において、PCI周術期は抗凝固療法とDAPTの3剤、術後はDOAC+WOEST試験と同様にクロピドグレルのみの処方が推奨される。4種類のDOACそれぞれがRCTで、P2Y₁₂受容体拮抗薬との併用によりワルファリンとDAPTの3剤よりも虚血性イベントを増やすことなく出血性合併症を一貫して20～40%減らした(表21)。このため、禁忌がなければワルファリンよりもDOACを優先して用いることを推奨する。最新のメタ解析からも、心房細動合併PCI施行患者の抗血栓療法はDOAC+P2Y₁₂受容体拮抗薬の2剤投与が心血管イベントを増やすことなく出血を減少させる点から勧められる。一方、抗凝固薬とDAPTの3剤併用療法は避けるべきであり、出血リスク減少の観点からアスピリンは周術期2週間以内とすべきと結論されている¹²¹⁾。PCI周術期のアスピリン中止可否について、現時点でエビデンスは存在せず、こうした患者群であったとしても周術期に限ってはアスピリンを併用すべきと考えられている。DOAC+P2Y₁₂受容体拮抗薬の2剤併用は通常12ヵ月としている試験が多く、現状は12ヵ月投与が標準と考えられるが、出血リスクが非常に高い患者に対しては、ステント留置後6ヵ月以降は抗凝固薬単剤への変更を考慮する^{3,138)}。

1.2

抗凝固療法を必要とするACS患者

ACS患者については、日本循環器学会2018年改訂版の「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン」³⁾において、血

栓リスクの高い患者群では抗凝固薬とDAPTの3剤併用療法は6ヵ月まで許容されていた。しかし、既述のDOACを用いた心房細動合併PCIのRCTでは、すべてにACS患者が半数以上含まれており、いずれもサブ解析で、安定冠動脈疾患患者と同様に周術期以降はDOACとクロピドグレルの2剤投与の結果が良好であったことが発表されている。このため、血栓リスクが特に高いと懸念される患者を除けば、アスピリンを投与する3剤併用は2週間以内のごく短期間とし、その後はDOACとチエノピリジン系抗血小板薬の2剤にすべきと考えられる^{139,140)}。血栓リスクの著しく高い患者に関しては出血リスクのバランスを考慮した1～3ヵ月間の3剤併用も許容される。なお、ACS治療後に心房細動を合併する場合のエビデンスは十分ではないが、心房細動例にPCIを施行する場合と同じ考え方で対応することが妥当と考えられる。

1.3

機械弁の留置患者

機械弁が植え込まれている患者の場合、慣例的にワルファリンに低用量アスピリンが追加投与されていることが多いが¹²⁷⁾、メタ解析では、抗血小板薬の追加投与により血栓イベントは減少するものの、重大な出血が増加することが示されており¹²⁸⁾、抗血小板薬併用の必要性について一定した見解はない¹²⁹⁾。このため、機械弁の患者については慢性期に抗血小板薬単剤の併用が許容される可能性があり、心筋梗塞後やPCI施行後であっても同様の治療でよい可能性がある。ただし、機械弁に関するエビデンスの多くは古く、現在にも適用できるかの判断が難しい。2017欧州心臓病学会(ESC)/欧州心臓胸部外科学会(EACTS)の心臓弁膜症に関するガイドラインでは、抗血小板薬の併用の推奨は至適用量のワルファリン投与にも関わらず血栓塞栓症を起こす場合の推奨に留まっている¹³⁰⁾。

1.4

心房細動を合併した慢性期の安定冠動脈疾患患者

冠動脈疾患の慢性期の心房細動患者の対応についてのエビデンスは、海外からはレジストリー研究の結果しかなかったが¹³¹⁾、2018年改訂版のガイドライン作成時点でも話題となっていた本邦からの2つのRCTが2019年に発表された。抗凝固薬単剤と、抗血小板薬単剤を併用した場合を比較したOAC-ALONE試験は症例数が予定より少なく終了したため、主要評価項目の全死亡+心筋梗塞+脳卒中+全身性塞栓症において非劣性は証明されなかったが有意差はなく、抗血小板薬単剤を併用した場合、抗凝固薬単

剤にくらべて出血が多い傾向となり、出血イベントを加えた複合エンドポイントについては非劣性が示された¹³²⁾。2019年に発表されたAFIRE試験では、PCIあるいは冠動脈バイパス術（CABG）施行後1年以上経過した患者あるいは冠血行再建は施行されていないが冠動脈に有意狭窄病変の存在が証明されている患者2,236例が登録され、リバーロキサバン単剤群がリバーロキサバン+抗血小板単剤の併用群にくらべ、全死亡+脳卒中+全身性塞栓症+心筋梗塞+緊急冠血行再建を要する不安定狭心症を28%抑制し、非劣性を示しただけでなく、イベントの減少には有意差が認められた。出血イベントも41%減少し、全死亡が45%有意に減少した¹³³⁾。したがって、出血リスクの高い日本人患者において、慢性期に抗凝固薬に抗血小板薬を併用する意義は一般的に認められず、出血リスクの増加により患者の予後を悪化させると考えられるため、本ガイドラインの推奨は、ステント留置後あるいは心筋梗塞後1年以上経過した慢性期においては抗凝固薬単独療法を標準とした（表20）。

2.

本邦での推奨と注意事項

以上より、抗凝固薬服用患者の冠動脈ステント留置時に、現在臨床的に広く行われている抗凝固薬とDAPTの3剤併用療法を一定期間行うことの有効性は否定しないが、デバイスの進歩や出血リスクの高い高齢者を中心とした心房細動治療を考慮すると、欧米からの勧告や、安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018年版）では3剤併用は1ヵ月であったが、本ガイドラインでは2週間以内、原則として入院期間に限定することとした。至適な3剤併用期間を検討したRCTはないが、心房細動合併患者に対するPCIのRCTで3剤の期間が最長であったのはAUGUSTUS試験の2週間であったことや¹³⁷⁾、そのサブ解析で病態に関わらず抗凝固薬とP2Y₁₂受容体拮抗薬の2剤の方が出血リスクが低いことが示されたことを勘案した結果である。ただし、血栓リスクが高い場合には3剤併用療法を1～3ヵ月に延長することも考慮する。1年以降は抗凝固薬単剤療法を標準とする。逆に、出血リスクが高い場合には2剤併用療法の6ヵ月への短縮を考慮することも推奨する。

表22 抗凝固療法施行患者に対するPCI周術期の出血を考慮した処置

- 抗凝固薬とDAPTの3剤併用期間を可能なかぎり短くし、PCI施行後は2剤併用を考慮する
- ワルファリン服用中の場合、PT-INR目標値を治療域の低めに設定し、TTRを65%以上にするように考慮する
- プロトンポンプ阻害薬を可能なかぎり併用する
- 可能であれば橈骨動脈からPCIを施行する
- 可能であれば血栓リスクの高い複雑なPCIを避ける

(Valgimigli M, et al. 2018²⁸⁾ を参考に作表)

これらの点は、安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018年版）を踏襲する（図3）。

2017 ESC ガイドラインではステント血栓症のリスクのため3剤併用療法の早期中断が困難となる複雑なPCI治療手技を示しており、本邦においてもこの考え方は3剤併用療法の期間決定において参考になる^{28-30, 141)}（表6）。また、PCI施行時にはDAPTの長期継続が必要な手技にならないように心掛け、出血性合併症を回避するように考慮すべきである（表22）²⁸⁾。

なお、重大な出血イベントや緊急手術の際、抗凝固療法に対する拮抗薬が使用可能となっていることにも十分な理解が必要である。ダビガトランはモノクローナル抗体の特異的拮抗薬であるイダルシズマブが上市されており、急速静注または点滴静注することによって、速やかにダビガトランの抗凝固作用を中和することができる。他のDOACについては第Xa因子阻害薬であるため、現在使用可能な拮抗薬は承認されていないが、遺伝子組換え不活性型のヒト第Xa因子であるandexanet alfaが現在治験中である。また、ワルファリンについても静注用プロトンポンプ複合体製剤（商品名：ケイセントラ[®]）が上市されており、ビタミンKによる拮抗にくらべて迅速かつ確実に抗凝固作用のは正が可能となっている。

抗凝固療法と併用するプラスグレルの本邦における保険承認用量は低用量であり、海外と同等に扱うことはできない。現状を重視してプラスグレルの併用を許容するが、現時点でのエビデンスはまだ不十分であり¹⁴²⁾、今後のデータ集積が必要である。

第5章 心臓手術・非心臓手術における周術期の抗血栓療法

表 23 CABG 周術期の抗血栓療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ハートチームで出血リスクと血栓リスクを評価し、CABG 施行時期の検討を行い、周術期の抗血栓療法に関する計画を立てる。	I	C
アスピリン服用中で CABG を施行される患者に対して、周術期にアスピリン (81～162 mg/日) を継続する。	I	C
冠動脈ステント留置後の DAPT 期間中に CABG を施行される患者に対して、術後、可及的速やかに負荷投与を行ったうえで P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬を再開し、推奨される DAPT 期間が終了するまで継続する。	I	C
ACS に対して CABG が施行される場合、長期の経口抗凝固薬投与が不要であれば、術後、可及的速やかに負荷投与を行ったうえで P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬を開始し、最長 12 か月まで DAPT を継続する。	I	C
P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬服用中で CABG を施行される患者に対して、チカグレロルは中止後 3 日以上、クロピドグレルは中止後 5 日以上、プラスグレレルは中止後 7 日以上経過した後に CABG を施行することを考慮する ¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾ 。	IIa	B
安定冠動脈疾患患者に対するオフポンプ CABG 術後の静脈グラフト開存率の改善を目的として、術後の DAPT を考慮する ^{146, 147)} 。	IIa	B
抗凝固薬の適応がない場合の、CABG 術後のグラフト開存率向上を目的とした抗凝固薬投与は推奨されない ^{148, 149)} 。	III No benefit	A
CABG 術後のグラフト開存を含む予後改善を目的に、術前からアスピリンに加えて他の抗血小板薬を併用すべきではない ¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾ 。	III Harm	B

周術期の抗血栓療法に関する指針として、これまで、本邦では日本循環器学会より「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年度版)」¹⁵³⁾、「心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013 年改訂版)」¹⁵⁴⁾、「非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン (2014 年改訂版)」¹⁵⁵⁾ が発行され、また、日本消化器内視鏡学会をはじめとする 6 学会合同による「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン (2012 年)」¹⁵⁶⁾、「直接経口抗凝固薬 (DOAC) を含めた抗凝固薬に関する追補 2017)」¹⁵⁷⁾ も発行された。海外では、欧州心臓病学会 (ESC) / 欧州麻酔学会 (ESA) より「非心臓手術における心血管評価と管理に関するガイドライン (2014 年)」¹⁵⁸⁾、米国心臓病学会 (ACC) / 米国心臓協会 (AHA) (2016 年)¹⁵⁹⁾ および ESC (2017 年)²⁸⁾ より「冠動脈疾患患者における抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT) に関するフォーカスアップデート」、さらに欧州不整脈学会 (EHRA) より「心房細動患者における DOAC 使用ガイド (2018 年)」¹³⁸⁾ が発行され、これらに基づいた周術期の抗血栓療法が行われてきた。薬剤溶出性ステント (DES) の進化に伴い、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 施行後のステント血栓リスクは低下し、抗血栓療法に関するエビデンスが蓄積され、周術期の抗血栓療法に関する本邦の指針も改訂することになった。

1. 心臓手術

1.1 CABG 施行前の休薬

冠動脈バイパス術 (CABG) 施行患者における術前からのアスピリン服用継続は、周術期の心筋梗塞や死亡を減少させることが報告されており、推奨されている (表 23)^{146, 160)}。急性冠症候群 (ACS) 患者では、アスピリン単剤よりも DAPT の方が虚血イベントを減少させるが、CABG が行われる場合に DAPT を手術施行時まで継続すると、

周術期の出血性合併症が増加することが報告されている¹⁶¹⁻¹⁶³。また、ACS患者に限らずCABG施行患者における術前のDAPTは、術後の心血管イベント減少やグラフト開存率向上には関連せず、術後出血の有意な増加と関連することが示されている¹⁵⁰⁻¹⁵²。このため、原則としてCABG術前はP2Y₁₂受容体拮抗薬を中止することが推奨される。しかし、ACS患者でDAPTが開始された後にCABGが必要となった場合、P2Y₁₂受容体拮抗薬を中止することによる血栓リスクと緊急手術による周術期の出血リスクを勘案したうえで、CABGの施行時期を判断する必要がある。このため、DAPT中の冠動脈疾患患者では、出血リスクと血栓リスクの両者を常にハートチームで評価し、CABG施行時期の検討を行い、周術期の抗血栓療法に関する計画を立てることが推奨される（表23）。

P2Y₁₂受容体拮抗薬は表24に示すように薬理作用が異なるため、術前の休薬期間にも相違がある^{164, 165}。CURE試験のCABG施行患者のサブ解析では、術前5日以上クロピドグレル休薬により出血性合併症は増加しないことが示された¹⁶¹。プラスグレルはTRITON-TIMI38試験でクロピドグレルよりもCABGに関連した合併症が多いことが報告されており¹⁶³、薬理学的にも作用消失までに7日以上要することから^{164, 165}、術前にはクロピドグレルよりも長期間の休薬が必要である。チカグレロルは、CABG施行患者を対象とした複数の大規模観察研究により、3日以上以上の休薬で周術期の出血性合併症は増加しないことが示されている¹⁴³⁻¹⁴⁵。P2Y₁₂受容体拮抗薬服用中でCABGを施行される患者では、チカグレロルは中止後3日以上、クロピドグレルは中止後5日以上、プラスグレルは中止後7

日以上経過した後にCABGを行うことが推奨される（表23、表24）。また、P2Y₁₂受容体拮抗薬の投与開始後早期にCABGを施行される患者では、血小板機能評価がCABGの至適施行時期の決定に役立つ可能性も示唆されている¹⁶⁶⁻¹⁶⁹。

1.2

CABG施行後の抗血栓療法

冠動脈ステント留置後早期にCABGを施行された患者では、術後速やかに負荷投与を行ったうえでDAPTを再開することが求められる。ACSに対するCABGの術後DAPTについては、いくつかのランダム化比較試験（RCT）のサブ解析やメタ解析の結果が報告されている。CURE試験のCABG施行患者におけるサブ解析では、クロピドグレルを用いたDAPT群の方がアスピリン単剤群よりも1年間の心血管イベント（心血管死+心筋梗塞+脳卒中）は少なく出血イベントは多い傾向であったが、いずれも有意差には至らなかったことが示されている¹⁶¹。一方、TRITON-TIMI38試験およびPLATO試験のCABG例におけるサブ解析やこれらを含むメタ解析では、ACSに対するCABG術後はプラスグレルまたはチカグレロルを用いたDAPTの方がクロピドグレルを用いたDAPTよりも全死亡などの致死転帰が少なく、クロピドグレルと比較した出血はプラスグレルで多かったもののチカグレロルでは有意差はみられなかったことが報告されている^{162, 163, 170}。これらの結果をふまえ、ACSに対するCABG術後には、長期の経口抗凝固薬投与が不要であれば、術後、可及的速やかに負荷投与を行ったうえでP2Y₁₂受容体拮抗薬を開始し、

表24 P2Y₁₂受容体拮抗薬の薬理作用の比較

	クロピドグレル	プラスグレル	チカグレロル
受容体の阻害	不可逆的	不可逆的	可逆的
プロドラッグ	Yes	Yes	No
半減期	～6時間	～7時間	8～12時間
結合様式	競合的	競合的	非競合的
服薬用法	1日1回	1日1回	1日2回
効果発現までの時間	2～8時間	30分～4時間	30分～4時間
効果消失までの時間	5～7日	7～10日	3～5日
チトクロームP450との相互作用	CYP2C19	No	CYP3A

(Rollini F, et al. 2016¹⁶⁵ より抜粋) ©2016 Macmillan Publishers Limited.

最長 12 ヶ月まで DAPT を継続することが推奨される（表 23）。安定冠動脈疾患に対する CABG 術後では、DAPT による死亡率の改善は示されていないものの、いくつかの RCT やメタ解析の結果において、アスピリン単剤よりも DAPT の方が術後のグラフト開存率（特に静脈グラフト開存率）が高く、オフポンプ CABG 施行時にはさらに有効性が高まることが示されている^{28, 146, 147, 171-173}）。

抗凝固薬を必要とする患者における CABG 術後の DAPT および抗凝固療法の 3 剤併用療法についてはエビデンスが乏しいが、PCI 施行後の 3 剤併用療法が出血リスクを増加させることを考慮すると、可能な限り避けるべきであろう。CABG 術後のワルファリンの効果を検討したメタ解析では、グラフト開存率の向上という点でワルファリンとアスピリンは同等であることが示されているが¹⁴⁸、出血リスクの点でアスピリンの方が優れていることから、グラフト開存率の改善を目的とした抗血栓薬としてはワルファリンよりもアスピリンが用いられてきた。また Post CABG 試験では、アスピリンへの低用量ワルファリンの追加投与によるグラフト開存率の向上は認められないことが報告されている¹⁴⁹。これらの結果から、抗凝固薬の適応がない患者における CABG 術後のグラフト開存率向上を目的とした抗凝固薬投与は推奨されない（表 23）。ただし、CABG 術後の DOAC の効果に関してはランダム化試験による評価は行われておらず、この点については今後の検証が必要である。

1.3

CABG を除く心臓手術

周術期管理に関する従来のガイドラインでは、「心臓手術」は CABG のことを指すものが大多数であり、人工弁置換術や弁形成術など CABG 以外の心臓手術に関しては十分に言及されていない。この領域におけるエビデンスは不十分であるが、冠動脈疾患患者における術前の休薬や術後の抗血栓薬再開に関しては、原則として CABG に準じる形で良いと考えられる¹⁷⁴。ただし、CABG が同時に施行されない限り術後のグラフト開存率向上を目的とした抗血栓療法を考慮する必要はない。また、人工弁置換術後には抗凝固療法が必要になることが多いが、周術期の抗凝固療法に関しては 2.4「術前の休薬」および 2.5「術後の抗血栓薬の再開」を参照されたい。

2.

非心臓手術

表 25 待機的非心臓手術施行時の周術期における抗血栓療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
非心臓手術の出血リスクを評価し、周術期の抗血栓療法を検討する。	I	C
出血リスクが許容される場合には周術期はアスピリンを継続し、血栓リスクが高く術前に P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬が休薬された場合は術後、可及的速やかに（24～72 時間以内に）負荷投与を行い P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬を再開する ¹⁷⁴⁻¹⁷⁹ 。	I	B
DES 留置後に P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬の休薬を要する待機的非心臓手術を行う患者に対して、可能であれば手術は DES 留置後 6 ヶ月以降に延期する ¹⁸⁰ 。	I	B
DES 留置後に P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬の休薬を要する待機的非心臓手術を行う患者に対して、血栓リスクが低い場合は PCI 施行後 3 ヶ月以降の手術を考慮する ¹⁸⁰⁻¹⁸² 。	IIa	B
術前の P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬投与の休薬に関しては、チカグレロルでは遅くとも 3 日前、クロピドグレルでは遅くとも 5 日前、prasugrel では遅くとも 7 日前を考慮する ¹⁴³⁻¹⁴⁵ 。	IIa	B
DAPT 継続中の患者に対して、複数の診療科による専門チームで術前評価を行うことを考慮する。	IIa	C
DES 留置後に P2Y ₁₂ 受容体拮抗薬の休薬を要する待機的非心臓手術を行う患者で周術期のアスピリン継続が可能な場合は、血栓リスクの低い患者では PCI 施行後 1～3 ヶ月、血栓リスクの高い患者*では PCI 施行後 1～6 ヶ月での手術を考慮してもよい ^{177, 180-182} 。	IIb	C
ヘパリンによる抗血小板薬の代替療法は、ステント血栓症を予防するうえでの有効性は示されていないため推奨されない ¹⁷⁵ 。	III No benefit	B
心房細動患者において、手術前のヘパリンによるワルファリンの代替療法は、心血管イベント減少に寄与せず周術期の出血性合併症を増加させる可能性があるため推奨されない ¹⁸³ 。	III No benefit	B

表 25 つづき

	推奨 クラス	エビデンス レベル
冠動脈ステント留置後1ヵ月以内の患者に対して、待機的非心臓手術を施行すべきではない ¹⁸⁴⁾	III Harm	B

* 血栓リスクについては、第1章「リスク評価」参照

2.1

術前リスク評価

冠動脈ステントを留置された患者の5～25%は、留置後5年以内に非心臓手術を受ける可能性がある¹⁵⁸⁾。また、ステント留置患者では、非心臓手術後早期の心血管イベントのリスクが高いことが報告されている¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾。周術期には抗血小板薬の休薬に伴うステント血栓症のリスク上昇に加え、手術に伴う炎症等による血栓形成性の亢進などが心血管イベント増加に関連している可能性がある^{187, 188)}。DAPT継続期間中に非心臓手術が考慮される場合、①手術に伴う出血リスク、②患者背景に関連した出血リスク、③抗血小板薬休薬に伴う血栓リスク、④手術を延期することによる心血管イベントリスクの低下などを勘案し、手術施行時期や周術期の抗血栓療法について議論することが望まれる^{150, 189, 190)}。術前のリスク評価は、循環器内科医・麻酔科医・外科医を含む複数の専門領域のメンバーで構成されたチームで行われることが推奨される。また、術前に抗血栓薬の休薬が必要となる場合は、周術期の出血リスクと血栓リスクおよび抗血栓薬の休薬の必要性について患者に十分な説明を行い、休薬に関する同意を得ることが望まれる。

2.2

施行時期の検討

PCI施行後の非心臓手術では、周術期の血栓リスクおよび出血リスクを減らすため、推奨されるDAPT期間が終了するまで可能な限り手術を延期することが望まれる。薬剤溶出性ステント(DES)留置後の患者におけるDAPT期間と非心臓手術の施行時期に関するこれまでのガイドラインの推奨は、第1世代DES時代のエビデンスに基づいていた¹⁹⁰⁻¹⁹³⁾。可能であれば、DES留置後6ヵ月以降への手術の延期が望ましいが、新世代DESは、第1世代DESとくらべてステント血栓症のリスクが低く、最低限のDAPT継続期間も短縮される^{48, 95, 194, 195)}。実際、多くのレジストリー研究によってDES留置後3～6ヵ月で外科手術に伴う虚血イベント発生のリスクは安定化することが示され

ており¹⁸⁰⁻¹⁸²⁾、より早期の手術が望まれるのであればDES留置後3～6ヵ月での手術も考慮される(図4)。ただし、ACS患者や複雑な手技のPCIが行われた患者など血栓リスクの高い場合は、周術期の心血管イベントのリスクを十分に考慮する必要がある。原則として手術はPCI施行後6ヵ月以降への延期が妥当と考えられる。冠動脈ステント留置後の手術では、ステントの種類にかかわらず留置後1ヵ月間は術後の心血管イベント(心筋梗塞を含む)が多いことが2つの大規模なコホート研究で示されており^{196, 197)}、待機的非心臓手術を受ける患者ではステント留置後1ヵ月以内のDAPT中止は推奨されない¹⁸⁴⁾。PCI施行3～6ヵ月以降に手術を延期することが困難な場合には、PCI施行1ヵ月以降での手術は考慮される(図4)。ただし、そのような場合には、周術期に心血管イベントが発生した際にもただちに対応できるように、心臓カテーテル検査が常時施行可能な施設で手術を行うべきである。PCI施行後1ヵ月以内に緊急手術を行う必要がある場合には、DAPT継続下での手術もやむを得ないが、出血リスクは高いと考えて対応する必要がある。

PCIが経皮的古典的バルーン血管形成術(POBA)のみで行われた場合、PCI施行後早期の非心臓手術は心血管イベント発生とあまり関連しないことが報告されており、POBA施行後2週間程度(可能であれば1ヵ月程度)で非心臓手術を行うことは妥当であると考えられる^{158, 198, 199)}。一方、ベアメタルステント(BMS)留置が行われた患者では、DAPT中止によってPCI施行後早期のステント血栓症のリスクが高くなる。このため、PCI施行後に非心臓手術が行われる場合はPCI施行後1ヵ月以降(可能であれば3ヵ月以降)が望ましい(図4)^{158, 197)}。薬剤コーティッドバルーン(DCB)によるPCI施行後に手術が行われる場合の周術期における抗血栓療法に関してはエビデンスが乏しい。ESCガイドライン(2017フォーカスアップデート)²⁸⁾では、DCB後のDAPT継続期間についてDES/BMSと同等に扱われており、ACSの高出血リスク(HBR)例で6ヵ月(推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)、安定冠動脈疾患患者のHBR例で3ヵ月(推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)ないし1ヵ月(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)が推奨されている。近年報告されたBASKET-SMALL2試験では、冠動脈小血管(径3.0mm未満)に対するPCIにおけるDCBとDESの比較が行われ、安定冠動脈疾患患者ではDCB後1ヵ月という短期間のDAPTであったが、12ヵ月間の主要心血管イベントに関してDESに対するDCBの非劣性が示された¹¹⁰⁾。このため、本ガイドラインでは、DCBによるPCI施行後にP2Y₁₂受容体拮抗薬の休薬を要する非心臓手術を行う場

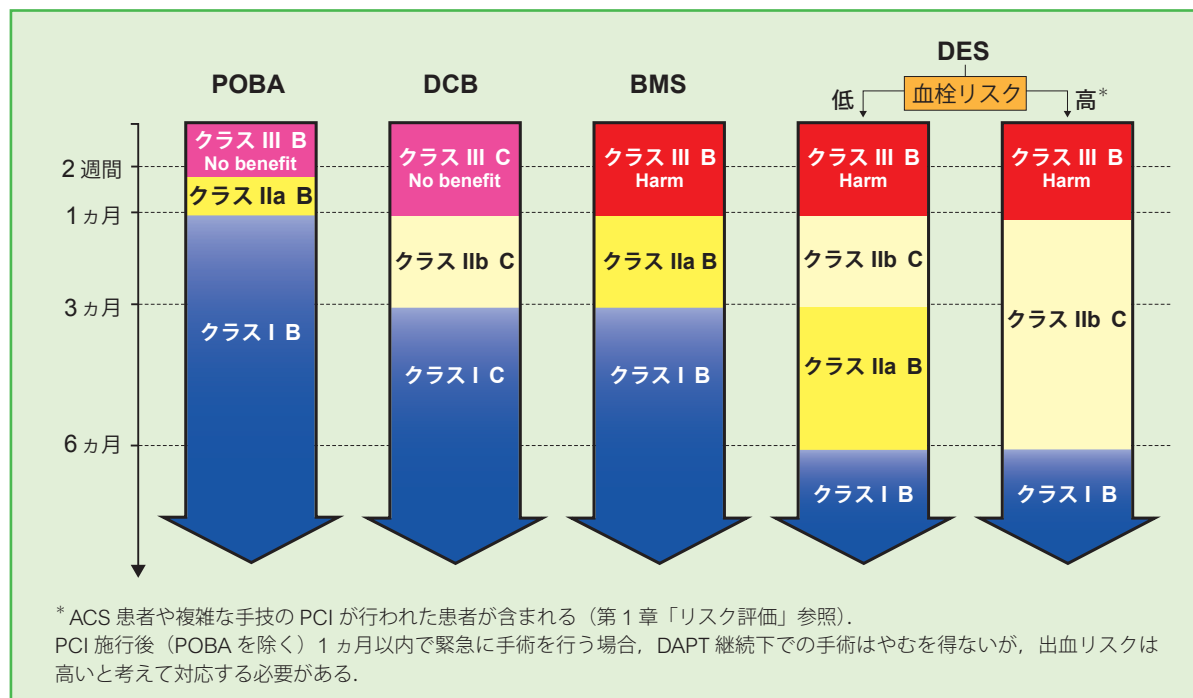


図4 PCI施行後の待機的非心臓手術の推奨施行時期

合、その施行時期は3ヵ月以降を推奨し、手術をより早期に行う必要がある場合にはPCI施行後1～3ヵ月での施行を考慮しても良いものとした（図4）。

2.3

非心臓手術の出血リスク分類

非心臓手術における30日死亡率を予測するモデルとして提唱されたSurgical Mortality Probability Model (S-MPM)では、低リスク、中リスク、高リスク群の30日死亡率はそれぞれ<0.5%、1.5～4.0%、>10%であったことが報告されている^{158, 200)}。非心臓手術についてさまざまな出血リスクの分類があり、イタリアの循環器科・外科・麻酔科の学会から合同でコンセンサスドキュメントが発表され¹⁷⁴⁾、EHRAから待機的手術における出血リスク分類が提唱されている¹³⁸⁾。本ガイドラインでは、最初に手術の出血リスクを、次いで個々の患者の周術期血栓リスクおよび出血リスクを考慮して、非心臓手術の周術期の抗血栓療法を決定することを推奨した（表26、図5）。出血リスクの低い手術ではアスピリンは継続し、周術期血栓リスクが低ければP2Y₁₂受容体拮抗薬の休薬は可能だが、周術期血栓リスクが高い場合（ACS患者や複雑な手技のPCIが行われた患者などでDAPT継続中の場合など）は周術

期のP2Y₁₂受容体拮抗薬の継続を考慮する。出血リスクが中等度の手術では、アスピリンは継続とするが、周術期血栓リスクに関わらず可能な限りP2Y₁₂受容体拮抗薬を中止する。出血リスクが高い手術では、周術期血栓リスクが低ければDAPTを中止するが、周術期血栓リスクが高ければP2Y₁₂受容体拮抗薬のみ休薬しアスピリンは継続することを考慮する（表26、図5）^{174, 201–203)}。ただし、閉鎖された場所における手術（脊柱管、頭蓋内、後眼房など）や胸部外科領域の出血リスクの高い手術では、出血が致命的となるため、DAPTの中止は必須である。

2.4

術前の休薬

2.4.1

抗血小板薬

非心臓手術でのアスピリン継続は、出血リスクを1.5倍に増加させたが重篤な事象には至らなかったという報告や¹⁸¹⁾、アスピリン中止により心イベントが約3倍増加することから出血リスクが血栓リスクを上回る場合のみアスピリン中止が考慮されると結論するメタ解析の報告²⁰⁴⁾がある。多くの非心臓手術において、アスピリンは出血リスクを上回る利益をもたらすため、周術期にも継続することが

表 26 非心臓手術・処置の出血リスク

出血リスク	低	中	高
一般外科領域	ヘルニア形成術、癰瘍ヘルニア形成外科手術、胆嚢摘出術、虫垂・結腸切除術、胃・小腸部分切除術、乳房手術、体表手術（膿瘍切開、皮膚小切開手術）	痔核切除術、脾臓摘出術、胃切除術、肥満手術、直腸切除術、甲状腺切除術	肝切除術、脾臓十二指腸切除術
血管外科領域	頸動脈内膜剥離術、下肢動脈バイパス術、下肢動脈内剥離術、胸部・腹部ステントグラフト内挿術（TEVAR・EVAR）、四肢切断術	開腹による腹部大動脈手術	開胸による胸部・胸腹部手術
整形外科領域	手の手術、肩・膝の関節鏡、軽度の脊椎手術	人工肩関節手術、主要な脊椎手術、膝手術（前十字靱帯、骨切り術）、足の手術	主要な人工関節手術（股関節、膝関節）、主要な外傷手術（骨盤、長骨）、高齢者の近位大腿骨骨折手術
泌尿器科領域	膀胱鏡、尿管カテーテル、尿管鏡	前立腺生検、精巣摘除術、包皮環状切除術	根治的腎摘除、腎部分切除、経皮的腎瘻増設術、経皮的碎石術、膀胱切除術、根治的前立腺切除術、経尿道的前立腺切除術（TURP）、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）、陰茎切除術、部分精巣摘除術
胸部外科領域	肺楔状切除術、診断目的の胸腔鏡、胸壁切除術	肺葉切除術、肺全摘術、縦隔鏡検査、胸骨切開、縦隔腫瘍切除術	食道切除術、胸膜肺切除術、肺剥皮術
消化管内視鏡	上部消化管内視鏡、下部消化管内視鏡、生検を伴わない超音波内視鏡、カプセル内視鏡、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）、内視鏡的粘膜生検（超音波内視鏡下穿刺吸引術を除く）、バルーン内視鏡、マーキング（クリップ、高周波、点墨など）、消化管・膵管・胆管ステント留置法（事前の切開手技を伴わない）、内視鏡的乳頭バルーン拡張術	ポリペクトミー（ポリープ切除術）、充実性病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引術、内視鏡的消化管拡張術、内視鏡的粘膜焼灼術、経皮内視鏡的胃瘻造設術、内視鏡的食道・胃静脈瘤治療	アカラシアにおける内視鏡的消化管拡張術、内視鏡的粘膜切除術、内視鏡的粘膜下層剥離術、内視鏡的乳頭括約筋切開術、膵嚢胞病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引術
その他	歯科処置（抜歯、歯周外科手術、膿瘍切開、インプラント挿入）、白内障手術、気管支鏡など	気管支生検、経気管支的針吸引など	脊椎または硬膜外麻酔、腰椎穿刺、脊髄手術、頭蓋内手術、後眼房手術など

(Steffel J, et al. 2018¹³⁸⁾, Rossini R, et al. 2014¹⁷⁴⁾ を参考に作表)

原則である（図 6A）。しかし、出血リスクが高い手術で、周術期血栓リスクが低い患者や出血が重篤な状態を引き起こしうる患者などでは、手術の 7 日前からのアスピリン休薬を考慮する（図 6B）^{10, 28, 181, 182, 205)}。

待機的な非心臓手術を受ける患者では、血栓リスクが高くなければ術前の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の休薬が望まれる。チカグレロルでは遅くとも 3 日前、クロピドグレルでは遅くとも 5 日前、プラスグレロルでは遅くとも 7 日前からの休薬が考慮される（表 24, 表 25, 図 6）¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾。ただし、僅かな出血も許容されない手術（脊髄手術や他の脳神経外科手術など）や出血リスクが血栓リスクを大きく上回る場合（安定冠動脈疾患における単一ステント留置後 6 ヶ月以上

経過している場合など）は、待機的な手術施行時に血小板凝集抑制効果を完全に消失させるために、より長期間に渡る P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の休薬が考慮される。

欧米ではステント血栓症のリスクが極めて高い患者に対し静注可能で可逆的な糖蛋白（GP）IIb/IIIa 受容体阻害薬である eptifibatide や tirofiban²⁰⁶⁾ の使用が考慮されることもあるが、これらの薬剤は本邦では認可されていない。可逆的な P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の静注薬である cangrelor は、効果的に血小板凝集を抑制し²⁰⁷⁾、ステント血栓症予防における P2Y₁₂ 阻害のよく知られた効果を有し、加えて eptifibatide や tirofiban よりも速く効果が消失する。これらを考慮すると、魅力的な GPIIb/IIIa 阻害薬の代替薬であ

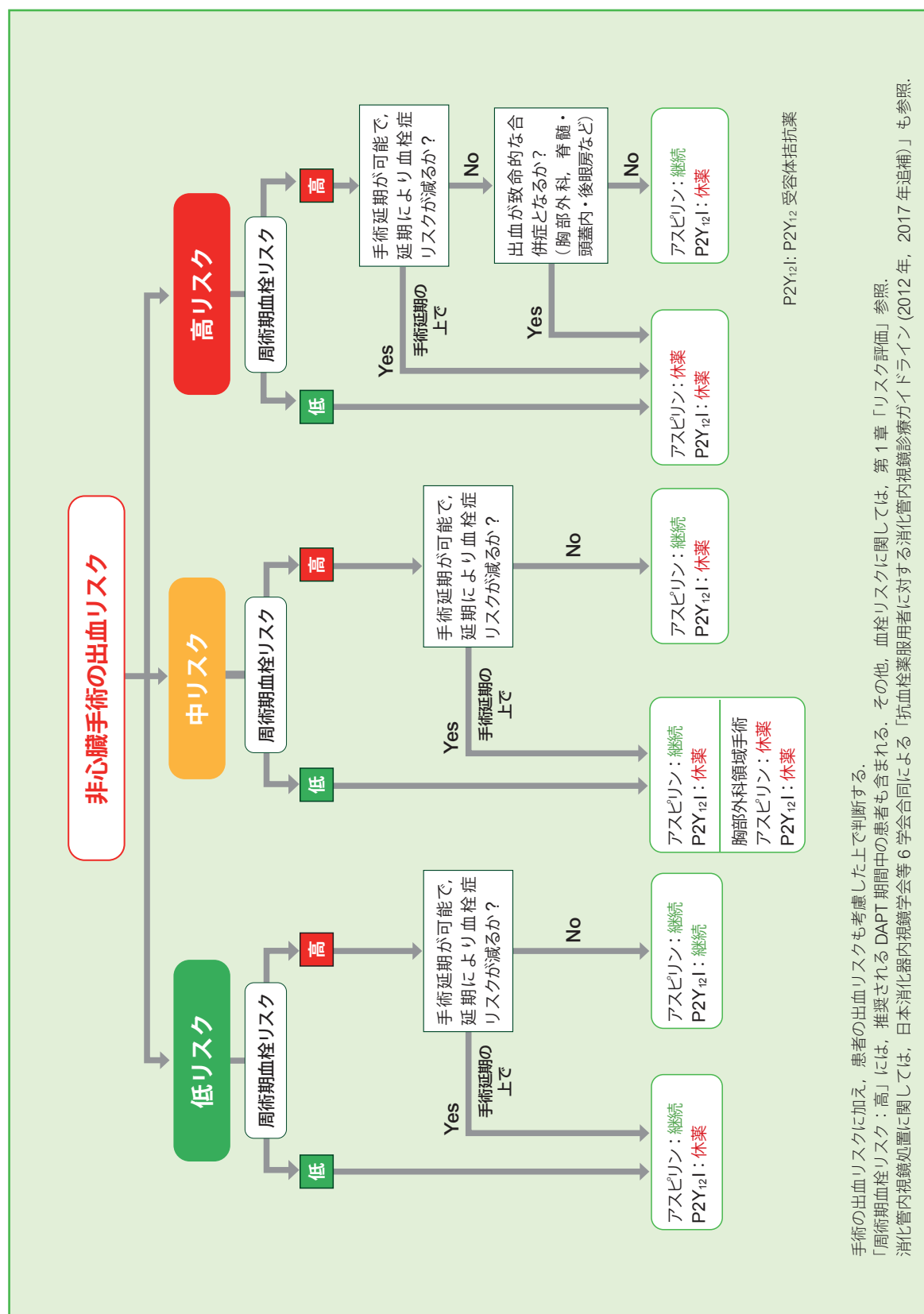


図 5 冠動脈疾患患者における非心臓手術施行時の抗血小板薬の休薬

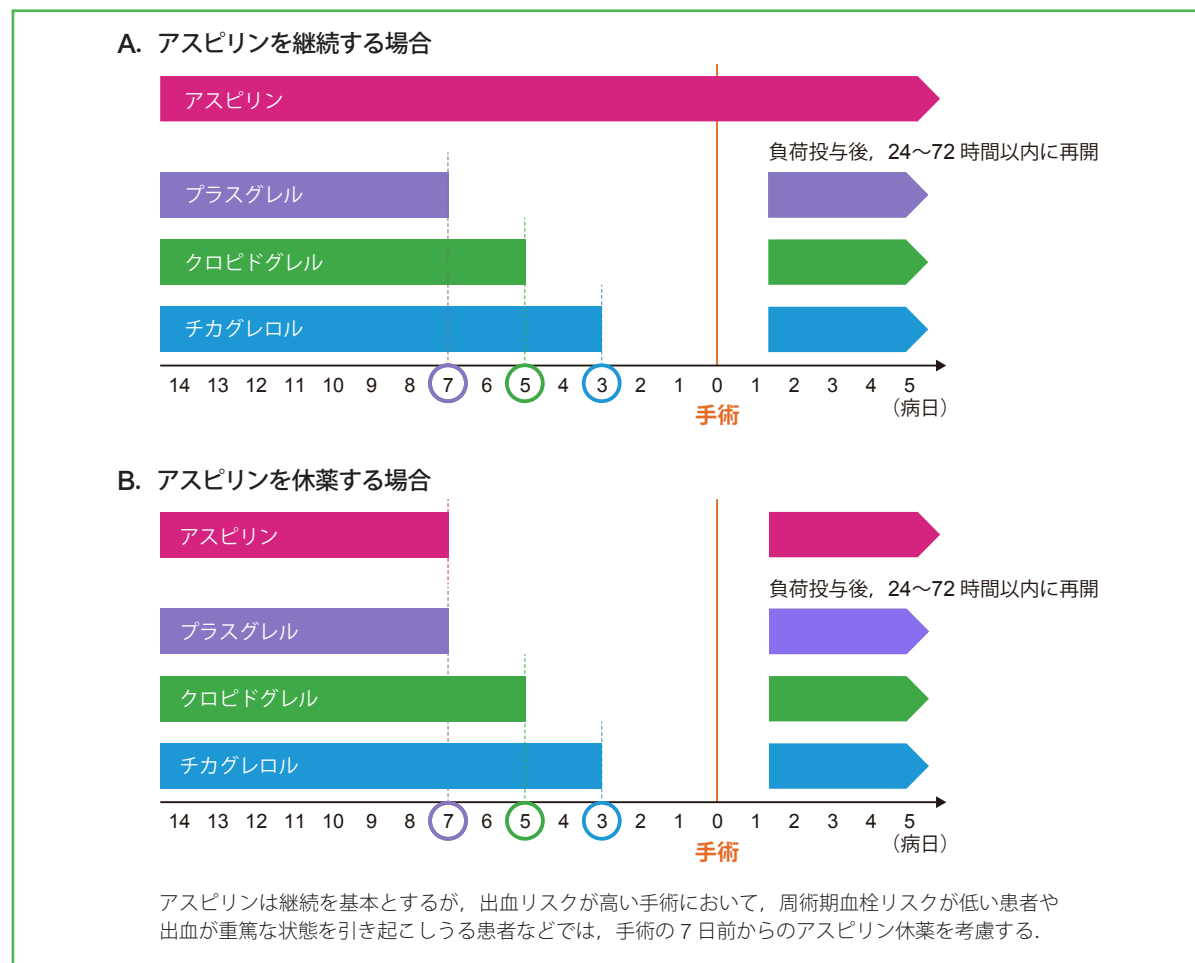


図6 待機的手術における抗血小板薬の術前の休薬時期と術後の再開時期

るが²⁰⁸⁾、本剤も本邦では認可されていない。なお、ヘパリンによる抗血小板薬の代替療法は、ステント血栓症予防についての有効性は示されておらず、推奨されない¹⁷⁵⁾。

PCI 施行後2年間における DAPT 中断と心血管イベントの関連を評価した前向き観察研究である PARIS レジストリーでは、コンプライアンス不良や出血に伴う DAPT の中止後早期に心血管イベントの増加がみられたが、手術などに伴う予定された DAPT の中断は心血管イベント増加と関連しなかった¹⁸⁰⁾。P2Y₁₂ 受容体拮抗薬単剤投与中の患者が出血リスクの高い手術・処置を受ける場合、術前に P2Y₁₂ 受容体拮抗薬からアスピリンに切替え、アスピリン継続下で手術・処置を行うことも考慮されるが、この点に関する十分なエビデンスはなく、今後の検討を要する。

2.4.2 抗凝固薬

抗凝固薬を服用中の患者が、抜歯や体表手術など出血リスクの極めて低い（あるいは止血が容易に行える）手術を受ける場合、抗凝固薬は中断しないことが推奨される。出血リスクの低い手術を受ける場合は、DOAC 服用中の患者では手術の24時間以前を最終の服用時間とすることが推奨される¹³⁸⁾。ただし、ダビガトラン服用中の患者では、クレアチニン・クリアランス (CCr) が 50 ~ 79 mL/分であれば手術の36時間以前、CCr が 30 ~ 49 mL/分であれば手術の48時間以前、またリバーロキサバン・アピキサバン・エドキサバン服用中の患者では、CCr が 15 ~ 29 mL/分であれば手術の36時間以前を、最終の服用時間とすることが望ましい (表 27)。出血リスクが中等度～高度の手術を受ける場合は、DOAC 服用中の患者では48時間

以前を最終の服用時間とすることが推奨される¹³⁸⁾。この場合も、ダビガトランに関しては、CCrが50～79 mL/分であれば72時間以前、CCrが30～49 mL/分であれば96時間以前を最終の服用時間とすることが望まれる(表27)。ワルファリン服用患者では、手術前3～5日の服用中止を考慮する。

従来、ワルファリン服用患者では周術期にヘパリンによる代替療法が行われてきた。しかし、手術を受けるワルファリン服用中の心房細動患者をヘパリンによる代替療法を行う群と行わない群にランダムに割付けたBRIDGE試験では、30日の観察期間における両群間の血栓塞栓症に差はみられなかった。一方、出血イベントはヘパリンによる代替療法群で有意に高率であった¹⁸³⁾。この結果をふまえると、心房細動でワルファリンを服用している患者における術前のヘパリンによる代替療法は推奨されない。ただし、人工弁置換術後などで確実な抗凝固療法の継続が必要とされる患者では、術前のヘパリン代替療法は考慮される可能性がある。DOAC服用患者では、手術前は短期間の休薬で管理が可能であり、術前のヘパリンによる代替療法は不要であると考えられる¹³⁸⁾。

DOACの中で、ダビガトランは特異的中和剤であるイダルシズマブが本邦で認可されており、利用可能となっている。イダルシズマブは、ダビガトランと高い親和性で特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体フラグメントであり、ダビガトラン服用中の患者で重篤な出血を来した場合や重大な出血が予想される緊急手術・処置が必要となる場合に使用することができる。RE-VERSE AD試験では、イダルシズマブの静脈内投与直後からダビガトランによる抗凝固作用はほぼ消失し、その効果は24時間持続することが示されており、頭蓋内出血を除く出血患者203例における検討では止血評価が可能な患者において投与から止血確

認までの時間が2.5時間(中央値)であり、緊急手術施行患者202例における検討では投与から手術までの時間が1.6時間(中央値)であったことが報告されている^{209, 210)}。

2.5

術後の抗血栓薬の再開

P2Y₁₂受容体拮抗薬が術前に休薬されていた場合、冠動脈ステント留置後あるいはACS発症後早期の患者では術後の血小板凝集抑制作用の欠如が血栓リスク増加に関連するため、術後、可及的速やかに(24～72時間以内に)P2Y₁₂受容体拮抗薬の負荷投与を行い、その後再開すべきである(図6)¹⁷⁴⁻¹⁷⁶⁾。通常、DOACに関しては出血がコントロールされていれば術後6～8時間から再開可能だが、術後の出血が問題となる患者では術後48～72時間以降で再開する(表27)。術前にイダルシズマブが投与された患者であっても、イダルシズマブは半減期が短い(初期相半減期：～45分)投与24時間後からダビガトランの再開は可能であり²¹¹⁾、また他の抗凝固薬はイダルシズマブ投与後いつでも再開が可能である。ワルファリンは、病状が安定し術後の出血がコントロールされたと判断された時点で再開を考慮する。BRIDGE試験では、ヘパリンによる代替療法が行われなかった群では術後24時間以内にワルファリンが再開されており、それにより血栓塞栓症は増加せず出血は減少するという結果が示されていることから¹⁸³⁾、心房細動でワルファリンを服用している患者では術後のヘパリン代替療法は不要と考えられる。ただし、同試験における大手術はわずか1割と少数であったことから、出血リスクの高い手術ではヘパリンによる術後管理が有効である可能性は否定しきれず、術後の出血が問題となる場合には術後の血栓塞栓症予防と容易な出血の管理を目的としてヘパリン投与が考慮される可能性はある。

表 27 待機的手術における抗凝固薬の術前の休薬時期と術後の再開時期

○：服用 △：手術の施行時間や患者の病状等もふまえ内服の可否を決定。術前のカッコ内は推奨される最終服薬のタイミングを表す。×：休薬

A. 出血リスクが極めて低いまたは止血が容易である手術（抜歯、体表手術など）

	5 日前	4 日前	3 日前	2 日前	1 日前	手術日 (術後)	1 日後	2 日後	3 日後
DOAC	○	○	○	○	△ (≥ 12 時間)	△ 術後 6～8 時間以降	○	○	○
ワルファリン	○	○	○	○	○	△ 術後 24 時 間以内	○	○	○

B. 出血リスクの低い手術

		5 日前	4 日前	3 日前	2 日前	1 日前	手術日 (術後)	1 日後	2 日後	3 日後
ダビガトラン	CCr ≥ 80 mL/分	○	○	○	○	△ (≥ 24 時間)	△ 術後 6～8 時間以降	○	○	○
	CCr 50～79 mL/分	○	○	○	△ (≥ 36 時間)	×*		○	○	○
	CCr 30～49 mL/分	○	○	○	△ (≥ 48 時間)	×*		○	○	○
リバーロキサバン アビキサバン エドキサバン	CCr ≥ 30 mL/分	○	○	○	○	△ (≥ 24 時間)	△ 術後 6～8 時間以降	○	○	○
	CCr 15～29 mL/分	○	○	○	△ (≥ 36 時間)	×*		○	○	○
ワルファリン		△ (> 3～5 日)	△ (> 3～5 日)	×*	×*	×*	△* 術後 24 時間 以内	○*	○*	○*

C. 出血リスクが中等度から高度の手術

		5 日前	4 日前	3 日前	2 日前	1 日前	手術日 (術後)	1 日後	2 日後	3 日後
ダビガトラン	CCr ≥ 80 mL/ 分	○	○	○	△ (≥ 48 時間)	×*	△* 術後の出血の状況に 応じて、可能な限り 早期(術後 6～8 時 間以降)		△* 術後出血が問題と なる場合は 48～72 時間以降を考慮	
	CCr 50～79 mL/ 分	○	○	△ (≥ 72 時間)	×*	×*				
	CCr 30～49 mL/ 分	○	△ (≥ 96 時間)	×*	×*	×*				
リバーロキサバン、アビキサバン、 エドキサバン		○	○	○	△ (≥ 48 時間)	×*				
ワルファリン		△ (> 3～5 日)	△ (> 3～5 日)	×*	×*	×*	△* 術後 24 時間 以内	○*	○*	○*

* 周術期のヘパリン代替療法は原則として推奨されない。ただし、人工弁置換術などで確実な抗凝固療法の継続が必要とされる患者では、周術期のヘパリン代替療法は考慮される可能性がある。また、術後の出血が問題となる場合には、術後の血栓塞栓症予防と容易な出血の管理を目的としてヘパリン投与が考慮される可能性はある。

(Steffel J, et al. 2018¹³⁸⁾ を参考に作表)

付表 2020 年 JCS ガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法ガイドライン：
班構成員の利益相反（COI）に関する開示（2017 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日）

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項(参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班長： 木村 一雄				第一三共 サノフィ ブリストル・マイヤーズ スクイブ 日本ベーリンガーインゲルハイム		大塚製薬 バイエル薬品 生産開発科学研究所 日本医療研究開発機構 サノフィ ブリストル・マイヤーズ スクイブ	武田薬品工業 小野薬品工業 バイエル薬品								
班長： 中村 正人				サノフィ テルモ 第一三共 バイエル薬品	第一三共	第一三共 サノフィ									
作成委員： 石原 正治				アステラス・アムジェン・バイオファーマ MSD サノフィ バイエル薬品 第一三共		アステラス・アムジェン・バイオファーマ MSD アステラス製薬 アボット バスキュラー ジャパン エムアイディグッドマン サノフィ 大日本住友製薬 武田薬品工業 テルモ ニプロ 日本新薬 バイエル薬品 ファイザー フクダライフテック フクダ電子 ボストン・サイエンティフィック ク ジャパン 塩野義製薬 興和創薬 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ライフライン	アボットメディカルジャパン 日本メドトロニック 日本ベーリンガーインゲルハイム					アステラス・アムジェン・バイオファーマ アボット バスキュラー ジャパン 大塚製薬 武田薬品工業			
作成委員： 大塚 文之				アボット バスキュラー ジャパン ボストン・サイエンティフィック ク ジャパン											
作成委員： 木村 剛				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アボット バスキュラー ジャパン 興和創薬 サノフィ 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム ブリストル・マイヤーズ スクイブ ボストン・サイエンティフィック ク ジャパン		ニプロ E Pクルーズ エドワーズライフサイエンス 第一三共 ファイザー	第一三共 田辺三菱製薬 武田薬品工業 日本ベーリンガーインゲルハイム 大塚製薬 アステラス製薬								

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項				所属する組織・部門の長に関する申告事項(参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
作成委員： 上妻 謙				サノフィ テルモ アボット バスキュラー ジャパン 第一三共 バイエル薬品 エドワーズライフサイエンス 日本ベーリンガーインゲルハイム ボストン・サイエンティフィック ジャパン プリストル・マイヤーズ スクイブ 武田薬品工業 ゼオンメディカル 生命科学インスティテュート		エドワーズライフサイエンス メディコスヒラタ アボット バスキュラー ジャパン	アステラス製薬 アボット バスキュラー ジャパン 第一三共								
作成委員： 小菅 雅美				第一三共											
作成委員： 新家 俊郎				第一三共 アボット バスキュラー ジャパン サノフィ バイエル薬品 第一三共 グッドマン		第一三共 アボット バスキュラー ジャパン	大塚製薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック 日本光電 フクダライフテック フクダ電子 フィリップス・レスプロニクス 帝人 ボストン・サイエンティフィック ジャパン アボットメディカルジャパン 日本ライフライン						ボストン・サイエンティフィック ジャパン 日本ライフライン フィリップス・レスプロニクス フクダ電子		
作成委員： 中川 義久				第一三共 バイエル薬品 アボット バスキュラー ジャパン プリストル・マイヤーズ スクイブ 興和創薬 ボストン・サイエンティフィック ジャパン サノフィ MSD			バイエル薬品								
作成委員： 夏秋 政浩				アストラゼネカ アボット バスキュラー ジャパン 第一三共 アステラス・アムジェン・バイオファーマ											

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項(参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)		
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
作成委員： 安田 聡				第一三共 アボット バスキュラー ジャパン ブリストル・マイヤーズ スクイブ 武田薬品工業 サノフィ バイエル薬品 アストラゼネカ		テルモ アボット バスキュラー ジャパン バイエル薬品 クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン JSR 武田薬品工業 IQVIA サービス シーズジャパン アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン	バイエル薬品 武田薬品工業								
外部評価委員： 赤阪 隆史				セント・ジュード・メディカル 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム アステラス・アムジェン・バイオファーマ アボット バスキュラー ジャパン		Infraredx	セント・ジュード・メディカル アシスト・ジャパン ハートフロー・ジャパン バイエル薬品 アステラス製薬 ファイザー 第一三共	セント・ジュード・メディカル アボット バスキュラー ジャパン グッドマン テルモ ボストン・サイエンティフィック ニプロ					健康加齢医学振興財団 日本心臓財団		
外部評価委員： 香坂 俊				バイエル薬品 ブリストル・マイヤーズ スクイブ		バイエル薬品 第一三共									
外部評価委員： 土師 一夫				エーザイ											
外部評価委員： 平山 篤志				サノフィ アステラス製薬 大日本住友製薬 ブリストル・マイヤーズ スクイブ アストラゼネカ トーアエイヨー 日本ベーリンガーインゲルハイム アステラス・アムジェン・バイオファーマ 第一三共 バイエル薬品				アクティブメディカル アボットメディカル メディカルジャパン フクダ電子 ホクシンメディカル ボストン・サイエンティフィック ジャパン 栗原医療器械店 大塚製薬 日本メドトロニック 日本ライフライン				第一三共 ブリストル・マイヤーズ スクイブ バイエル薬品			

文献

- 日本循環器学会. 急性冠症候群ガイドライン (2018 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_kimura.pdf
- Kimura K, Kimura T, Ishihara M, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 2019; 83: 1085–1196. PMID: [30930428](#)
- 日本循環器学会. 安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_nakamura_yaku.pdf
- Kang J, Park KW, Palmerini T, et al. Racial Differences in Ischaemia/Bleeding Risk Trade-Off during Anti-Platelet Therapy: Individual Patient Level Landmark Meta-Analysis from Seven RCTs. *Thromb Haemost* 2019; 119: 149–162. PMID: [30597509](#)
- Levine GN, Jeong YH, Goto S, et al. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 597–606. PMID: [25154978](#)
- Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. A Consensus Document From the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Circulation* 2019; 140: 240–261. PMID: [31116032](#)
- Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J* 2019; 40: 2632–2653. PMID: [31116395](#)
- Natsuaki M, Morimoto T, Shiomi H, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2 investigators. Application of the Academic Research Consortium High Bleeding Risk Criteria in an All-Comers Registry of Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12: e008307. PMID: [31707804](#)
- Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. STOPDAPT-2 Investigators. Very Short Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With High Bleeding Risk: Insight From the STOPDAPT-2 Trial. *Circulation* 2019; 140: 1957–1959. PMID: [31560216](#)
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–477. PMID: [31504439](#)
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665–1671. PMID: [9834303](#)
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155–2166. PMID: [25399658](#)
- Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 2371–2382. PMID: [25777667](#)
- Toyota T, Shiomi H, Morimoto T, et al. Short versus prolonged dual antiplatelet therapy (DAPT) duration after coronary stent implantation: A comparison between the DAPT study and 9 other trials evaluating DAPT duration. *PLoS One* 2017; 12: e0174502. PMID: [28931015](#)
- Costa F, van Klaveren D, James S, et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025–1034. PMID: [28290994](#)
- Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. DAPT Study Investigators. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2016; 315: 1735–1749. PMID: [27022822](#)
- Natsuaki M, Morimoto T, Yamaji K, et al. CREDO - Kyoto PCI/CABG Registry Cohort 2, RESET, and NEXT trial investigators. Prediction of Thrombotic and Bleeding Events After Percutaneous Coronary Intervention: CREDO-Kyoto Thrombotic and Bleeding Risk Scores. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008708. PMID: [29789335](#)
- Yeh RW, Secemsky E, Kereiakes DJ, et al. 2015 Late-Breaking Clinical Trial Abstracts: Individualizing Treatment Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis of the DAPT Study. *Circulation* 2015; 132: 2272. PMID: [26644250](#)
- Yoshikawa Y, Shiomi H, Watanabe H, et al. Validating Utility of Dual Antiplatelet Therapy Score in a Large Pooled Cohort From 3 Japanese Percutaneous Coronary Intervention Studies. *Circulation* 2018; 137: 551–562. PMID: [28982692](#)
- Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2224–2234. PMID: [27079334](#)
- Généreux P, Giustino G, Witzenbichler B, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1036–1045. PMID: [26314532](#)
- Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2556–2566. PMID: [20513595](#)
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1873–1882. PMID: [19332461](#)
- Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1397–1405. PMID: [15862409](#)
- Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, et al. A new score for risk stratification of patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the ACUITY-PCI (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy-Percutaneous Coronary Intervention) risk score. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1108–1116. PMID: [23174634](#)
- Peterson ED, Dai D, DeLong ER, et al. NCDR Registry Participants. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1923–1932. PMID: [20430263](#)
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–842. PMID: [10938172](#)
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–260. PMID: [28886622](#)
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315. PMID: [26320110](#)
- Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1851–1864. PMID: [27595509](#)
- Ueki Y, Karagiannis A, Zanchin C, et al. Validation of High-Risk Features for Stent-Related Ischemic Events as Endorsed by the 2017 DAPT Guidelines. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 820–830. PMID: [30981574](#)
- Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, et al. Long-term safety and efficacy of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in real world clinical practice in Japan. *Cardiovasc Interv Ther* 2011; 26: 234–245. PMID: [24122590](#)
- Kimura T, Morimoto T, Natsuaki M, et al. RESET Investigators. Comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents: 1-year outcomes from the Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting stent Trial (RESET). *Circulation* 2012; 126: 1225–1236. PMID: [22824435](#)
- Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, et al. NEXT Investigators. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority

- trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 181–190. PMID: [23684673](#)
35. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, et al. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA* 2017; 318: 1377–1384. PMID: [29049590](#)
36. Nagao K, Watanabe H, Morimoto T, et al. CREDO - Kyoto PCI/CABG Registry Cohort - 2, RESET, and NEXT Investigators. Prognostic Impact of Baseline Hemoglobin Levels on Long-Term Thrombotic and Bleeding Events After Percutaneous Coronary Interventions. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013703. PMID: [31701786](#)
37. Numasawa Y, Ueda I, Sawano M, et al. Relation of Baseline Hemoglobin Level to In-Hospital Outcomes in Patients Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (from a Japanese Multicenter Registry). *Am J Cardiol* 2018; 121: 695–702. PMID: [29361289](#)
38. Nakamura M, Kozuma K, Kitazono T, et al. Prasugrel for Japanese Patients With Ischemic Heart Disease in Long-Term Clinical Practice (PRASFIT-Practice II) - A 3-Month Interim Analysis of a Postmarket-observational Study. *Circ J* 2019; 83: 637–646. PMID: [30674776](#)
39. Nakamura M, Kitazono T, Kozuma K, et al. Prasugrel for Japanese Patients With Ischemic Heart Disease in Long-Term Clinical Practice (PRASFIT-Practice II) - 1-Year Follow-up Results of a Postmarket-observational Study. *Circ J* 2019; 84: 101–108. PMID: [31748446](#)
40. Numasawa Y, Inohara T, Ishii H, et al. J-PCI Registry Investigators. Comparison of Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients, Including 10 628 Nonagenarians: Insights From a Japanese Nationwide Registry (J-PCI Registry). *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011183. PMID: [30791799](#)
41. Numasawa Y, Inohara T, Ishii H, et al. Comparison of Outcomes of Women Versus Men With Non-ST-elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (from the Japanese Nationwide Registry). *Am J Cardiol* 2017; 119: 826–831. PMID: [28040190](#)
42. Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al. PRASFIT-ACS and PRASFIT-Elective Investigators. Impact of Arterial Access Route on Bleeding Complications in Japanese Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention- Insight From the PRASFIT Trial. *Circ J* 2015; 79: 1928–1937. PMID: [26040334](#)
43. Kang J, Park KW, Ki YJ, et al. Development and Validation of an Ischemic and Bleeding Risk Evaluation Tool in East Asian Patients Receiving Percutaneous Coronary Intervention. *Thromb Haemost* 2019; 119: 1182–1193. PMID: [31079414](#)
44. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–1330. PMID: [28844192](#)
45. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, et al. REACH Investigators. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1257–1265. PMID: [20181681](#)
46. de Groot NL, Hagenaars MP, Smeets HM, et al. Primary non-variceal upper gastrointestinal bleeding in NSAID and low-dose aspirin users: development and validation of risk scores for either medication in two large Dutch cohorts. *J Gastroenterol* 2014; 49: 245–253. PMID: [23609946](#)
47. Raposeiras-Roubin S, Faxén J, Íñiguez-Romo A, et al. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleMACS score. *Int J Cardiol* 2018; 254: 10–15. PMID: [29407077](#)
48. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 2414–2427. PMID: [31237644](#)
49. Numasawa Y, Kohsaka S, Ueda I, et al. Incidence and predictors of bleeding complications after percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2017; 69: 272–279. PMID: [27269413](#)
50. Nakamura M, Iizuka T, Sagawa K, et al. Prasugrel for Japanese patients with acute coronary syndrome in short-term clinical practice (PRASFIT-Practice I): a postmarketing observational study. *Cardiovasc Interv Ther* 2018; 33: 135–145. PMID: [28213685](#)
51. Numasawa Y, Inohara T, Ishii H, et al. J-PCI Registry Investigators. An overview of percutaneous coronary intervention in dialysis patients: Insights from a Japanese nationwide registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 94: E1–E8. PMID: [30467967](#)
52. Natsuaki M, Morimoto T, Watanabe H, et al. CREDO - Kyoto PCI/CABG registry cohort - 2, RESET and NEXT trial investigators. Ischemic and Bleeding Risk After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Prior Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013356. PMID: [31701821](#)
53. Ito S, Watanabe H, Morimoto T, et al. Impact of Baseline Thrombocytopenia on Bleeding and Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2018; 121: 1304–1314. PMID: [29628128](#)
54. Costa F, Van Klaveren D, Feres F, et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 741–754. PMID: [30784667](#)
55. Mak KH, Bhatt DL, Shao M, et al. Ethnic variation in adverse cardiovascular outcomes and bleeding complications in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) study. *Am Heart J* 2009; 157: 658–665. PMID: [19332192](#)
56. Kohsaka S, Miyata H, Ueda I, et al. JCD-KiCS and NCDR. An international comparison of patients undergoing percutaneous coronary intervention: A collaborative study of the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) and Japan Cardiovascular Database-Keio interhospital Cardiovascular Studies (JCD-KiCS). *Am Heart J* 2015; 170: 1077–1085. PMID: [26678628](#)
57. Park DW, Kwon O, Jang JS, et al. TICA KOREA Investigators. Clinically Significant Bleeding With Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management: A Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2019; 140: 1865–1877. PMID: [31553203](#)
58. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860. PMID: [19482214](#)
59. Freimark D, Matetzky S, Leor J, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 381–385. PMID: [11835915](#)
60. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015. PMID: [17982182](#)
61. Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study. *Circ J* 2014; 78: 1684–1692. PMID: [24759796](#)
62. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731. PMID: [19249633](#)
63. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–533. PMID: [11520521](#)
64. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057. PMID: [19717846](#)
65. Goto S, Huang CH, Park SJ, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome -- randomized, double-blind, phase III PHILO study. *Circ J* 2015; 79: 2452–2460. PMID: [26376600](#)
66. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1524–1534. PMID: [31475799](#)
67. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999–1010. PMID: [23991622](#)
68. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420. PMID: [12435254](#)
69. Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, et al. PRASFIT-Elective Investigators. Prasugrel, a third-generation P2Y₁₂ receptor antagonist, in patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2014; 78: 2926–2934. PMID: [25342212](#)
70. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371: 1016–1027. PMID: [25175921](#)
71. Rollini F, Franchi F, Hu J, et al. Crushed Prasugrel Tablets in Patients With STEMI Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CRUSH Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1994–2004. PMID: [27012781](#)
72. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulos I, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percu-

- taneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e001593. PMID: [25552565](#)
73. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224–1232. PMID: [16143698](#)
 74. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–1621. PMID: [16271642](#)
 75. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1274–1284. PMID: [29544699](#)
 76. Natsuaki M, Morimoto T, Yamamoto E, et al. One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPTimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. *Cardiovasc Interv Ther* 2016; 31: 196–209. PMID: [26518420](#)
 77. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med* 2019; 381: 2032–2042. PMID: [31556978](#)
 78. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86. PMID: [11786451](#)
 79. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–1089. PMID: [8598866](#)
 80. Correction. (Erratum for Circulation 2011; 124: 2458–2473. PMID: 22052934) *Circulation* 2015; 131: e408. PMID: [25869009](#)
 81. Pattanaik D, Lieberman P, Das P. Aspirin sensitivity and coronary artery disease: implications for the practicing cardiologist. *Future Cardiol* 2012; 8: 555–562. PMID: [22871195](#)
 82. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 2428–2437. PMID: [31237645](#)
 83. Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart* 2012; 98: 1743–1749. PMID: [23151669](#)
 84. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115. PMID: [23415013](#)
 85. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–1524. PMID: [28844193](#)
 86. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–2434. PMID: [27959713](#)
 87. Daida H, Miyauchi K, Ogawa H, et al. PACIFIC investigators. Management and two-year long-term clinical outcome of acute coronary syndrome in Japan: prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack (PACIFIC) registry. *Circ J* 2013; 77: 934–943. PMID: [23502993](#)
 88. Yun JE, Kim YJ, Park JJ, et al. Safety and Effectiveness of Contemporary P2Y12Inhibitors in an East Asian Population With Acute Coronary Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012078. PMID: [31310570](#)
 89. Small DS, Kothare P, Yuen E, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy Chinese, Japanese, and Korean subjects compared with healthy Caucasian subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 127–135. PMID: [19888568](#)
 90. Kimura T, Isshiki T, Ogawa H, et al. Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Phase II Study of Prasugrel in Japanese Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 557–569. PMID: [25737192](#)
 91. Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ* 2018; 363: k3793. PMID: [30279197](#)
 92. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. RESET Investigators. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1340–1348. PMID: [22999717](#)
 93. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 2510–2522. PMID: [24177257](#)
 94. De Luca G, Damen SA, Camaro C, et al. Final results of the randomised evaluation of short-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with a new-generation stent (REDUCE trial). *EuroIntervention* 2019; 15: e990–e998. PMID: [31422929](#)
 95. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012; 125: 505–513. PMID: [22179532](#)
 96. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2086–2097. PMID: [25236346](#)
 97. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) Trial Investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015; 36: 1252–1263. PMID: [25616646](#)
 98. Han Y, Xu B, Jing Q, et al. I-LOVE-IT 2 Investigators. A randomized comparison of novel biodegradable polymer- and durable polymer-coated cobalt-chromium sirolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1352–1360. PMID: [25440887](#)
 99. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, et al. IVUS-XPL Investigators. 6-Month Versus 12-Month Dual-Antiplatelet Therapy Following Long Everolimus-Eluting Stent Implantation: The IVUS-XPL Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1438–1446. PMID: [27212028](#)
 100. Lee BK, Kim JS, Lee OH, et al. Safety of six-month dual antiplatelet therapy after second-generation drug-eluting stent implantation: OPTIMA-C Randomised Clinical Trial and OCT Substudy. *Euro-Intervention* 2018; 13: 1923–1930. PMID: [29104179](#)
 101. Nakamura M, Iijima R, Ako J, et al. NIPPON Investigators. Dual Antiplatelet Therapy for 6 Versus 18 Months After Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1189–1198. PMID: [28641838](#)
 102. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 777–786. PMID: [25461690](#)
 103. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018; 392: 940–949. PMID: [30166073](#)
 104. Kim C, Hong SJ, Shin DH, et al. Randomized evaluation of ticagrelor monotherapy after 3-month dual-antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with new-generation sirolimus-eluting stents: TICO trial rationale and design. *Am Heart J* 2019; 212: 45–52. PMID: [30933857](#)
 105. Tomaniak M, Chichareon P, Onuma Y, et al. GLOBAL LEADERS Trial Investigators. Benefit and Risks of Aspirin in Addition to Ticagrelor in Acute Coronary Syndromes: A Post Hoc Analysis of the Randomized GLOBAL LEADERS Trial. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 1092–1101. PMID: [31557763](#)
 106. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017; 38: 3070–3078. PMID: [28510646](#)
 107. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med* 2019; 381: 1621–1631. PMID: [31479209](#)
 108. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1521–1537. PMID: [31479209](#)

- 31202949
109. Mohiaddin H, Wong TDFK, Burke-Gaffney A, et al. Drug-Coated Balloon-Only Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of De Novo Coronary Artery Disease: A Systematic Review. *Cardiol Ther* 2018; 7: 127–149. PMID: [30368735](#)
 110. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al. BASKET-SMALL 2 Investigators. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 392: 849–856. PMID: [30170854](#)
 111. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) Trial Investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015; 36: 1252–1263. PMID: [25616646](#)
 112. Didier R, Morice MC, Barragan P, et al. 6- Versus 24-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients Nonresistant to Aspirin: Final Results of the ITALIC Trial (Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel). *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1202–1210. PMID: [28641840](#)
 113. Smits PC, Vlachojannis GJ, McFadden EP, et al. Final 5-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice: The COMPARE Trial (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1157–1165. PMID: [26210806](#)
 114. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 2016; 134: e123–e155. PMID: [27026020](#)
 115. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682–1687. PMID: [14504182](#)
 116. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–1800. PMID: [25773268](#)
 117. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1309–1320. PMID: [31475798](#)
 118. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367: 1297–1309. PMID: [22920930](#)
 119. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–1524. PMID: [30883055](#)
 120. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1335–1343. PMID: [31492505](#)
 121. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and Efficacy of Anti-thrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 747–755. PMID: [31215979](#)
 122. Cigarroa R, Elmariah S. Anticoagulation Management After Transcatheter and Surgical Valve Replacement. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; 20: 42. PMID: [29637470](#)
 123. McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, et al. Left Ventricular Thrombus After Acute Myocardial Infarction: Screening, Prevention, and Treatment. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 642–649. PMID: [29800958](#)
 124. Lapeyre AC, Steele PM, Kazmier FJ, et al. Systemic embolism in chronic left ventricular aneurysm: incidence and the role of anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 534–538. PMID: [4031266](#)
 125. Cregler LL. Antithrombotic therapy in left ventricular thrombosis and systemic embolism. *Am Heart J* 1992; 123: 1110–1114. PMID: [1553880](#)
 126. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206–1214. PMID: [23991661](#)
 127. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e1159–e1195. PMID: [28298458](#)
 128. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003464. PMID: [23839768](#)
 129. Singh M, Sporn ZA, Schaff HV, et al. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Prosthetic Heart Valve Management: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1707–1718. PMID: [30947924](#)
 130. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38: 2739–2791. PMID: [28886619](#)
 131. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014; 129: 1577–1585. PMID: [24470482](#)
 132. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, et al. OAC-ALONE Study Investigators. Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation With and Without Single Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond 1 Year After Coronary Stent Implantation. *Circulation* 2019; 139: 604–616. PMID: [30586700](#)
 133. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1103–1113. PMID: [31475793](#)
 134. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962. PMID: [27567408](#)
 135. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, et al. Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J Arrhythm* 2017; 33: 289–296. PMID: [28765759](#)
 136. Sutton NR, Seth M, Ruwende C, et al. Outcomes of Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 895–904. PMID: [27561762](#)
 137. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, et al. Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation* 2020; 141: 781–783. PMID: [31707833](#)
 138. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–1393. PMID: [29562325](#)
 139. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation* 2019; 140: 1921–1932. PMID: [31557056](#)
 140. Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 1553–1562. PMID: [30793734](#)
 141. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention* 2019; 14: 1435–1534. PMID: [30667361](#)
 142. Otsuki H, Yamaguchi J, Kawamoto T, et al. Safety and Efficacy of Low-Dose Prasugrel as Part of Triple Therapy With Aspirin and Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention - From the TWMU-AF PCI Registry. *Circ J* 2019; 83: 1000–1005. PMID: [30918236](#)
 143. Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-

- related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016; 37: 189–197. PMID: [26330426](#)
144. Tomšič A, Schotborgh MA, Manshanden JS, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 849–856. PMID: [27174551](#)
 145. Gherli R, Mariscalco G, Dalén M, et al. Safety of Preoperative Use of Ticagrelor With or Without Aspirin Compared With Aspirin Alone in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 921–928. PMID: [27653165](#)
 146. Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1576–1579. PMID: [24035160](#)
 147. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2013; 28: 109–116. PMID: [23488578](#)
 148. Fremes SE, Levinson C, Naylor CD, et al. Optimal antithrombotic therapy following aortocoronary bypass: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 169–180. PMID: [8481254](#)
 149. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153–162. PMID: [8992351](#)
 150. Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, et al. Impact of preoperative use of P2Y₁₂ receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017; 6: 753–770. PMID: [25943554](#)
 151. Haydar AA, Abchee AB, El-Hajj II, et al. Bleeding post coronary artery bypass surgery. Clopidogrel—cure or culprit? *J Med Liban* 2006; 54: 11–16. PMID: [17044627](#)
 152. Vaccarino GN, Thierier J, Albertal M, et al. Impact of preoperative clopidogrel in off pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 309–313. PMID: [19185143](#)
 153. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告): 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf
 154. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012 年度合同研究班報告): 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf
 155. 日本循環器学会. 非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン (2014 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_kyo_h.pdf
 156. 日本消化器内視鏡学会, 日本神経学会, 日本脳卒中学会, 他. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012; 54: 2073–2102.
 157. 日本消化器内視鏡学会. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン: 直接経口抗凝固薬 (DOAC) を含めた抗凝固薬に関する追補 2017. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2017; 59: 1547–1558.
 158. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383–2431. PMID: [25086026](#)
 159. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 1243–1275. PMID: [27751237](#)
 160. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112 Suppl: I286–I292. PMID: [16159833](#)
 161. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208. PMID: [15313956](#)
 162. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 672–684. PMID: [21194870](#)
 163. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 388–396. PMID: [22633653](#)
 164. Wallentin L. P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009; 30: 1964–1977. PMID: [19633016](#)
 165. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y₁₂-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 11–27. PMID: [26283269](#)
 166. Malm CJ, Hansson EC, Åkesson J, et al. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2016; 117: 309–315. PMID: [27543525](#)
 167. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, et al. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1994–2002. PMID: [21126640](#)
 168. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, et al. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 123–129. PMID: [21172499](#)
 169. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, et al. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Effect of preoperative P2Y₁₂ and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2014; 113: 970–976. PMID: [25209096](#)
 170. Verma S, Goodman SG, Mehta SR, et al. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg* 2015; 15: 112. PMID: [26467661](#)
 171. Saw J, Wong GC, Mayo J, et al. Ticagrelor and aspirin for the prevention of cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 2016; 102: 763–769. PMID: [26891756](#)
 172. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, et al. Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319: 1677–1686. PMID: [29710164](#)
 173. Gao G, Zheng Z, Pi Y, et al. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery: a single-center, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1639–1643. PMID: [21050973](#)
 174. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Italian Society of Invasive Cardiology (SICI-GISE). Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention* 2014; 10: 38–46. PMID: [24832636](#)
 175. Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 131–142. PMID: [20170869](#)
 176. Dimitrova G, Tulman DB, Bergese SD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2012; 4: 153–167. PMID: [23439793](#)
 177. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of non-cardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1288–1294. PMID: [10758971](#)
 178. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1399–1409. PMID: [19371823](#)
 179. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–2130. PMID: [15870416](#)
 180. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382: 1714–1722. PMID: [24004642](#)
 181. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399–414. PMID: [15836656](#)
 182. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 21–27. PMID: [15277784](#)
 183. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibril-

- lation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823–833. PMID: [26095867](#)
184. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013; 310: 1462–1472. PMID: [24101118](#)
 185. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, et al. EVENT Investigators. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 920–927. PMID: [20850090](#)
 186. van Kuijk JP, Flu WJ, Schouten O, et al. Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1229–1234. PMID: [19840567](#)
 187. Diamantis T, Tsiminikakis N, Skordylaki A, et al. Alterations of hemostasis after laparoscopic and open surgery. *Hematology* 2007; 12: 561–570. PMID: [17852431](#)
 188. Rajagopalan S, Ford I, Bachoo P, et al. Platelet activation, myocardial ischemic events and postoperative non-response to aspirin in patients undergoing major vascular surgery. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2028–2035. PMID: [17650080](#)
 189. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, et al. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2008; 140: 496–504. PMID: [18275427](#)
 190. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e77–e137. PMID: [25091544](#)
 191. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813–818. PMID: [17224480](#)
 192. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e44–e122. PMID: [22070834](#)
 193. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e159–e241. PMID: [17950140](#)
 194. Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, et al. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6530. PMID: [24196498](#)
 195. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018; 391: 41–50. PMID: [29102362](#)
 196. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, et al. Risk Associated With Surgery Within 12 Months After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2622–2632. PMID: [27978946](#)
 197. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, et al. The Incremental Risk of Coronary Stents on Postoperative Adverse Events: A Matched Cohort Study. *Ann Surg* 2016; 263: 924–930. PMID: [25894416](#)
 198. Brilakis ES, Orford JL, Fasseas P, et al. Outcome of patients undergoing balloon angioplasty in the two months prior to noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2005; 96: 512–514. PMID: [16098302](#)
 199. Huber KC, Evans MA, Bresnahan JF, et al. Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 15–21. PMID: [1732685](#)
 200. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, et al. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg* 2012; 255: 696–702. PMID: [22418007](#)
 201. Chapman TW, Bowley DM, Lambert AW, et al. Haemorrhage associated with combined clopidogrel and aspirin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 478–479. PMID: [11735194](#)
 202. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, et al. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006; 129: 734–737. PMID: [16537875](#)
 203. Moore M, Power M. Perioperative hemorrhage and combined clopidogrel and aspirin therapy. *Anesthesiology* 2004; 101: 792–794. PMID: [15329606](#)
 204. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667–2674. PMID: [17053008](#)
 205. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1761–1781. PMID: [23098967](#)
 206. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010; 104: 285–291. PMID: [20047898](#)
 207. Qamar A, Bhatt DL. Current status of data on cangrelor. *Pharmacol Ther* 2016; 159: 102–109. PMID: [26802900](#)
 208. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 265–274. PMID: [22253393](#)
 209. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–520. PMID: [26095746](#)
 210. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–441. PMID: [28693366](#)
 211. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, et al. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation* 2015; 132: 2412–2422. PMID: [26700008](#)