



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)
- ・ [1\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（前編）](#)
2018年29巻6号 p. 537-764, 2018.
 - ・ オーバービュー 1編
 - ・ 検査 14編
 - ・ 血小板・血管の異常による出血性疾患 12編
 - ・ 凝固・線溶系異常による出血性疾患 17編
 - ・ 出血性疾患の治療（血液製剤など） 8編
- ・ [2\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（後編）](#)
2019年30巻1号 p. 3-247, 2019.
 - ・ 血栓性疾患 17編
 - ・ 血栓性疾患の治療薬 13編
 - ・ 血小板減少を伴う血栓性疾患 18編

本編は次ページより掲載しております。

動脈硬化性疾患に対する抗血小板薬と低用量抗凝固薬の併用療法 —COMPASS 試験

堀 正二*

Antiplatelet agent plus small dose of anticoagulant for atherosclerotic vascular diseases —COMPASS trial

Masatsugu HORI

要約：冠動脈疾患，脳血管疾患，末梢血管疾患などの動脈系血管疾患の2次予防にアスピリンなどの抗血小板薬の投与が広く行われている。これに対して，アスピリンと抗凝固薬ワルファリンの併用はアスピリン単独よりも強い2次予防効果を示すが，出血リスクも増大するため，動脈系血管疾患の2次予防に抗凝固薬の併用は推奨されていない。しかし，近年，ワルファリンに代わるNOACが登場し，NOAC併用の有用性が注目されている。アスピリンと低用量リバーロキサバンの併用投与の有用性がATLAS ACS-TIMI 46試験およびATLAS ACS2-TIMI 51試験で検証され，今回，COMPASS試験で，安定期のハイリスク動脈硬化性血管疾患に対して，併用療法がその有効性に優れ，安全性も許容範囲であることが示された。抗血小板薬と低用量NOAC併用療法の新たな道を開くものと期待されている。

Key words: atherosclerotic vascular disease, antiplatelet agent, aspirin, NOAC, COMPASS trial

1. はじめに

冠動脈疾患，脳血管疾患，末梢血管疾患などの動脈系血管疾患の2次予防にはアスピリンなどの抗血小板薬の投与が有効であることは確立している。Anti-thrombotic Trialists' Collaborationによるメタ解析では，アスピリン投与により，これらの血管死のリスクは約25%抑制され得ることが報告されている¹⁾。同じ抗血小板薬でもクロピトグレルのほうがアスピリンより強い血栓抑制効果が示されている²⁾が，抗血小板薬2剤併用の長期有用性は示されていない³⁾。これに対して，アスピリンと抗凝固薬ワルファリンの併用は，アスピリン単独よりも強い2次予防効果

が得られるが，出血リスクも増大するため冠動脈疾患，脳血管疾患，末梢血管疾患の2次予防に抗凝固薬の併用は推奨されていない⁴⁾。しかし近年，ワルファリンに代わる非ビタミンK経口抗凝固薬(NOAC)が登場し，心筋梗塞の2次予防にNOACの併用が有効か否かに関心が寄せられるようになってきた。とくに，急性冠症候群(ACS)ではトロンビン産生が過剰に亢進しているため抗血小板薬とNOACの併用が有用である可能性が示唆されていた^{5,6)}。しかし，ACSの急性期はステント血栓症の予防のためアスピリンに加えチエノピリジン誘導体が併用投与(dual antiplatelet therapy: DAPT)されることが一般的であり⁷⁾，その上に抗凝固薬を投与すると出血リスクはさらに増大する。そこで，ワルファリンの代わりに少量のNOACを併用する試みがいくつかのトライアルで検証されることになった。

*責任者連絡先：

大阪府立病院機構大阪国際がんセンター
〒541-8567 大阪府大阪市中央区大手前3-1-69
Tel: 06-6945-1181, Fax: 06-6945-1836
E-mail: hori-ma@mc.pref.osaka.jp

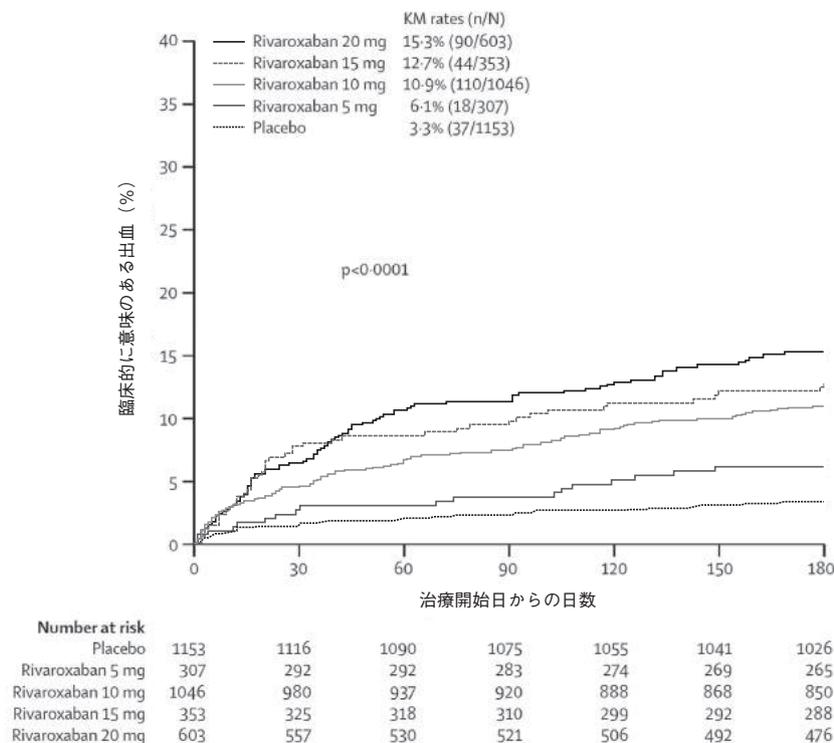


図1 リバーロキサバン用量別の臨床的に意味のある出血 (TIMI 大出血, TIMI 小出血, 経過観察が必要な出血を含む) (文献6より引用)

2. ACS に対するアスピリンと低用量リバーロキサバン併用の試み

ATLAS ACS-TIMI 46 試験⁶⁾は, ACS 発症後の比較的安定した患者にアスピリンとリバーロキサバンの併用療法の有効性を検証する目的で実施された第 II 相試験である. 対象患者は, ACS 症状を呈する ST 上昇型急性心筋梗塞 (STEMI) または非 STEMI / 不安定狭心症であるが, 30 日以内に PCI を予定している患者や重篤な合併症を有する患者は含まれていない. 3,491 例が登録されたが, 全例, アスピリン (75~100 mg / 日) が投与されており, その上でチエノピリジン非投与群 (stratum 1 : n = 761) とステント留置のためチエノピリジンが投与されている stratum 2 (n = 2,730) の 2 群に層別化された. 本試験は第 II 相試験であり, リバーロキサバンの用量設定の目的で, stratum 1 では, 5 mg (n = 231), 10 mg (n =

294), 20 mg (n = 236) の 3 用量が投与され, stratum 2 では, 5 mg (n = 228), 10 mg (n = 1,288), 15 mg (n = 534), 20 mg (n = 680) の 4 用量が投与された. さらに, 各 stratum において, 各用量について 1 日 1 回投与群, 半量ずつ 1 日 2 回投与群およびプラセボ群 (アスピリン単独群) の 3 群に無作為に割り付けられた. また, 安全性の 1 次エンドポイントは, 臨床的に意味のある出血とし, 有効性の 1 次エンドポイントは, 6 カ月間の死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, 血行再建術を要する重度の心筋虚血の再発とされた.

本試験の結果, リバーロキサバン併用群では, プラセボ群 (抗血小板薬単独群) に比し, 臨床的に意味のある出血が用量依存的に増加することが明らかになった (図 1)⁶⁾. また, 出血の発生率はチエノピリジン併用群 (stratum 2) で, 非併用群 (stratum 1) より有意に高いことが示された. 用法については 1 日 1 回と 1 日 2 回投与で出血率に差はなかった. 一方,

有効性(死亡, 心筋梗塞, 脳卒中または血行再建術が必要な反復性虚血)についてはリバーロキサバン併用群(5.6%)で抗血小板薬群(7.0%)より若干低値であったが, 有意差は認めなかった(HR0.79, $p=0.10$). この試験の結果は, 少量のリバーロキサバンとアスピリンの併用が, ACS患者の2次予防効果を向上させる可能性を示唆したため, 第III相試験としてATLAS ACS2-TIMI 51試験⁸⁾が企画された. 本試験では, 亜急性期のSTEMI患者7,817例が本邦を含む44カ国から登録され, 低用量アスピリン単独投与群とアスピリンおよび低用量リバーロキサバンの併用群の比較が行われた. 本試験は平均13カ月追跡されたが, STEMI発症後のイベントリスクが最も高い治療開始30日以内における効果についても検討がなされた. 本試験では, リバーロキサバン群は, ①2.5 mg 1日2回群($n=2,601$), ②5 mg 1日2回群($n=2,584$)およびプラセボ群($n=2,632$)に割り付けられたが, 本試験がSTEMI発症後の亜急性期を対象としていることから, 大部分の症例で, アスピリン以外にチエノピリジン系抗血小板薬(クロピドグレルまたはチクロピジン)が, 併用投与されていることに留意する必要がある.

本試験の結果, リバーロキサバン2.5 mgまたは5 mg 1日2回投与群はプラセボ群に比較して心筋梗塞, 脳卒中, 心血管死を16%減少させ(HR0.84, $p=0.008$), ステント血栓症もリバーロキサバンは31%減少させた(HR0.69). また, この効果はACS発症早期30日で明らかになっており, 亜急性期にリバーロキサバン併用の有効性が発揮されていることが示唆された. 一方, 安全性については, リバーロキサバン併用群は大出血(2.2% vs 0.6%, $p=0.001$), 頭蓋内出血(0.6% vs 0.1%, $p=0.015$)を増加させたが, 死亡に至る出血は増加しなかった(0.2% vs 0.1%, $p=0.51$). 以上の成績から, ACS患者は血栓形成のリスクも高いが, 出血のリスクも高いため, 抗血小板薬2剤併用の上に, リバーロキサバンを少量(2.5 mg 1日2回)でも併用すると出血イベントが少なからず増加することが明らかになった. その一方で, 心血管イベントの抑制効果はあまりみられないことから, ACS患者には低用量リバー

ロキサバンの併用はリスク・ベネフィットの観点から推奨されないと判断された. そこで, 抗血小板薬2剤併用(DAPT)の時期を避け, ACSの安定期(発症後1年以降)を対象としてリバーロキサバンの少量併用療法が, 2次予防効果を向上させるかを検証するために企画されたのがCOMPASS(Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Study)試験^{9,10)}である.

3. COMPASS試験の目的とデザイン

冠動脈疾患・脳血管疾患または末梢血管疾患, すなわち動脈系血管疾患のハイリスク患者において心血管系アウトカム(心筋梗塞・脳卒中または心血管死の複合エンドポイント)に対して, ①リバーロキサバン2.5 mg bid(1日2回投与)とアスピリン100 mg OD(1日1回投与)の併用投与, または, ②リバーロキサバン5 mg bidによる抑制効果を③アスピリン100 mg OD投与と比較検討することがCOMPASS試験の主目的である⁹⁾. さらに, 抗血栓薬を服用している患者における上部消化管からの出血・潰瘍形成・消化管閉塞または穿孔に関してプロトンポンプ阻害薬(PPI, pantoprazole 40 mg OD)のリスク低減効果をプラセボと比較検討することを副次目的としている.

COMPASS試験のデザイン概要を図2⁹⁾に示す. COMPASS試験は, イベント主導型, 無作為化比較対照の多施設共同臨床試験(第III相試験)である¹⁰⁾. 本試験は, 3×2 partial factorial デザインを採用し, 割り付け時点でPPIによる継続的な治療の必要がない被験者については, まずpantoprazole 40 mg ODまたはpantoprazoleのプラセボに1:1の割合で無作為割り付けを行い, その後全被験者に対し, ①リバーロキサバン(2.5 mg bid)とアスピリン(100 mg OD)の併用, ②リバーロキサバン(5 mg bid)とアスピリンのプラセボ, または, ③リバーロキサバンのプラセボとアスピリン(100 mg OD)に1:1:1の比率で無作為に割り付けられた(図2).

本試験は, スクリーニング期, 導入期(28日間), フォローアップ期(3~4年)およびウオッシュアウト

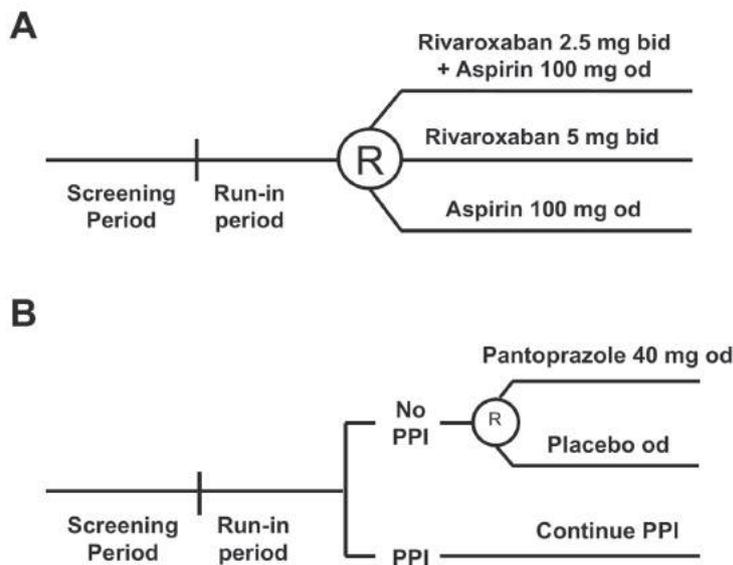


図2 COMPASS試験のプロトコール概要
 (文献9より引用)

ト期から構成される。導入期間中、被験者は抗血栓療法をすべて中止し、リバーロキサバンのプラセボおよびアスピリン 100 mg が投与された。ただし冠動脈バイパス術(CABG)の4~7カ月後に無作為に割り付けられる被験者については導入期は設けられなかった。COMPASS試験における患者選択基準を表1⁹⁾に示す。冠動脈疾患(CAD)についても、ハイリスク患者を対象としていることに留意すべきである。

2013年3月に世界33カ国602施設において被験者の組み入れが開始され、登録数は21,400例を目標としたが、途中イベント発生率が当初の予想より低かったために、2016年5月に目標登録数を27,000例に変更した。しかし、2017年2月の中間解析で早期終了が勧告され、2017年5月に試験を終了し、8月に結果が発表された。最終的には27,395例が組み入れられ、本邦からは1,556例が本試験に参加した。平均追跡期間は23カ月(最長47カ月)であった¹⁰⁾。

患者背景を表2¹⁰⁾に示す。平均年齢は68.2歳、女性比22%、平均血圧は136±18/78±10 mmHg、喫煙比率21.4%、高血圧比率75.3%、糖尿病比率

37.8%、脳卒中の既往3.8%、心筋梗塞の既往62.2%、心不全21.5%であった。冠動脈疾患は90.6%に、末梢血管疾患は27.2%に認められた。脂質低下薬は89.8%、ACE阻害薬/ARBは71.2%に投与されており、Ca拮抗薬は26.5%に、β遮断薬は70.0%に投与されていた¹⁰⁾。

4. COMPASS試験の主要成績

COMPASS試験では、有効性の1次エンドポイントは、心血管死、脳卒中または心筋梗塞の複合エンドポイントと設定した。また、2次エンドポイントは、虚血性脳卒中、心筋梗塞、重症虚血肢、冠疾患死または心血管死の複合エンドポイントと設定した。1次エンドポイントについては、その年間発症率は、リバーロキサバン(2.5 mg bid)+アスピリン(100 mg OD)群で、4.1%(HR0.76, p<0.001 vs アスピリン単独)。リバーロキサバン単独(5 mg bid)群で4.9%(HR0.90, p=0.12 vs アスピリン単独)、アスピリン単独(100 mg OD)群で5.4%であった¹⁰⁾。1次エンドポイントのKaplan-Meier曲線を図3¹⁰⁾に示すが、リバーロキサバン(2.5 mg bid)+アスピリン

表1 COMPASS 試験における選択基準(CAD および PAD)

[1] CAD の適格基準

本試験における適格性を判定するため、CAD の基準に合致する被験者は以下の1つもしくはそれ以上を満たす必要がある。

- ・20年以内の心筋梗塞の既往
- ・安定狭心症または不安定狭心症の症状もしくは既往のある多枝冠動脈疾患*
- ・多枝病変に経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を施行
- ・多枝病変へのCABGを施行

*: 侵襲的な冠動脈造影で少なくとも2本の主要冠動脈で狭窄率50%以上が確認されている、非侵襲的な画像診断または負荷テスト(運動または薬理的)で2本もしくはそれ以上の冠動脈領域における虚血が示唆される、あるいは1本の冠動脈領域で虚血が示唆され他の1つもしくはそれ以上の冠動脈領域で血行再建が施行されているもの

[2] PAD の適格基準

本試験における適格性を判定するため、PADの基準に合致する被験者は以下の1つもしくはそれ以上を満たす必要がある。

- ・大動脈-大腿動脈バイパス術、患肢バイパス術、あるいは腸骨動脈または鼠径部以下の動脈への経皮的血管形成術の既往
- ・動脈病変(外傷以外)による肢または足切断の既往
- ・間欠性跛行の既往があり、以下の1つもしくはそれ以上を満たすもの
 - 1) 足関節/上腕血圧(BP)比0.90未満
 - 2) 血管造影または超音波 duplex 法で確認された有意な末梢動脈狭窄(50%以上)
- ・頸動脈血行再建術の既往がある(例: 動脈内膜切除, ステント留置), もしくは無症候性(6カ月以内の同側脳卒中または一過性虚血発作を伴わない)で、かつ超音波 duplex 法または血管造影により、頸動脈の狭窄率50%以上と確認されたもの

[3] COMPASS 試験の選択基準

・CAD および/または PAD の定義に合致するもの

CAD 患者については、以下の基準についても少なくとも1つを満たしていなければならない

- 65歳以上、または
- 65歳未満で、2つ以上の動脈*で動脈硬化病変または血行再建術が確認されているか、以下の危険因子のうち少なくとも2つを合併しているもの
 - 1) 現在喫煙者(割り付けから1年以内)
 - 2) 糖尿病
 - 3) eGFR が60 ml/min 未満の腎機能障害
 - 4) 心不全
 - 5) 発症後1カ月以上経過した非ラクナ性虚血性脳卒中

*: CAD は冠動脈に動脈硬化病変を有することから、さらに1つの動脈硬化病変が必要である(例: 大動脈、もしくは脳、消化管、下肢、上肢、または腎臓への供給動脈)

CAD: 虚血性心疾患, PAD: 末梢動脈疾患

(文献9より改変・抜粋引用)

(100 mg OD)群で、最も少なく、アスピリン単独群に比し、有意のリスク減少(24%)を示した。一方、リバーロキサバン単独(5 mg bid)群は、アスピリン単独群より、1次エンドポイントの発生は少なかった(リスク減少10%)が、有意ではなかった。2次エンドポイントに関しても、リバーロキサバン+アスピリン群が、アスピリン単独群より有意に少なく(HR0.72, $p < 0.001$) (表3)¹⁰、同様に虚血性脳卒中、心筋梗塞、重症虚血肢または心血管死の複合エンドポイントでもリバーロキサバン+アスピリン群がアスピリン単独群より有意に少なかった(HR0.74, $p < 0.001$) (表3)。死亡に関しても、リバーロキサバン+アスピリン群は有意に少なかった(HR0.82,

$p < 0.01$)。一方、大出血はリバーロキサバン+アスピリン群はアスピリン単独群に比し、有意に高率(3.1% vs 1.9%, HR1.70, $p < 0.001$)であったが、死に至る出血、頭蓋内出血、重要臓器への症候性出血には群間差はなく、出血の多くは消化管出血であった(表4)¹⁰。重篤な有害事象は群間に有意差を認めなかった。また、心血管死、脳卒中、心筋梗塞、死亡に至る出血、重要臓器への症候性出血を含む Net clinical benefit からみたりスクもリバーロキサバン+アスピリン群でアスピリン単独群に比し低値であった(HR0.80, $p < 0.001$)。

表2 COMPASS 試験の患者背景

Characteristic	Rivaroxaban plus Aspirin (N = 9152)	Rivaroxaban Alone (N = 9117)	Aspirin Alone (N = 9126)
年齢(歳)	68.3 ± 7.9	68.2 ± 7.9	68.2 ± 8.0
性別 女性(%)	2059(22.5)	1972(21.6)	1989(21.8)
BMI	28.3 ± 4.8	28.3 ± 4.6	28.4 ± 4.7
血圧 mmHg			
収縮期	136 ± 17	136 ± 18	136 ± 18
拡張期	77 ± 10	78 ± 10	78 ± 10
コレステロール mmol/L	4.2 ± 1.1	4.2 ± 1.1	4.2 ± 1.1
喫煙 n(%)	1944(21.2)	1951(21.4)	1972(21.6)
高血圧 n(%)	6907(75.5)	6848(75.1)	6877(75.4)
糖尿病 n(%)	3448(37.7)	3419(37.5)	3474(38.1)
脳卒中既往 n(%)	351(3.8)	346(3.8)	335(3.7)
心筋梗塞既往 n(%)	5654(61.8)	5653(62.0)	5721(62.7)
心不全 n(%)	1963(21.4)	1960(21.5)	1979(21.7)
冠動脈疾患 n(%)	8313(90.8)	8250(90.5)	8261(90.5)
末梢血管疾患 n(%)	2492(27.2)	2474(27.1)	2504(27.4)
eGFR n(%)			
< 30 mL/分	77(0.8)	80(0.9)	86(0.9)
30–60 mL/分	1977(21.6)	2028(22.2)	2028(22.2)
≥ 60 mL/分	7094(77.5)	7005(76.8)	7012(76.8)
人種 n(%)			
白人	5673(62.0)	5682(62.2)	5682(62.3)
黒人	76(0.8)	94(1.0)	92(1.0)
アジア人	1451(15.9)	1421(15.6)	1397(15.3)
その他	1952(21.3)	1930(21.2)	1955(21.4)
地域別 n(%)			
北米	1304(14.2)	1305(14.3)	1309(14.3)
南米	2054(22.4)	2036(22.3)	2054(22.5)
西ヨーロッパ, イスラエル, オーストラリア, 南アフリカ	2855(31.2)	2845(31.2)	2855(31.3)
東ヨーロッパ	1607(17.6)	1612(17.7)	1604(17.6)
アジア・太平洋	1332(14.6)	1319(14.5)	1304(14.3)
投薬 n(%)			
ACE 阻害薬, ARB	6475(70.7)	6581(72.2)	6462(70.8)
Ca 拮抗薬	2413(26.4)	2374(26.0)	2482(27.2)
利尿薬	2727(29.8)	2666(29.2)	2746(30.1)
β 遮断薬	6389(69.8)	6401(70.2)	6394(70.1)
脂質低下薬	8239(90.0)	8204(90.0)	8158(89.4)
NSAID	531(5.8)	466(5.1)	473(5.2)
臨床試験以外の PPI	3268(35.7)	3266(35.8)	3264(35.8)

(文献 10 より引用)

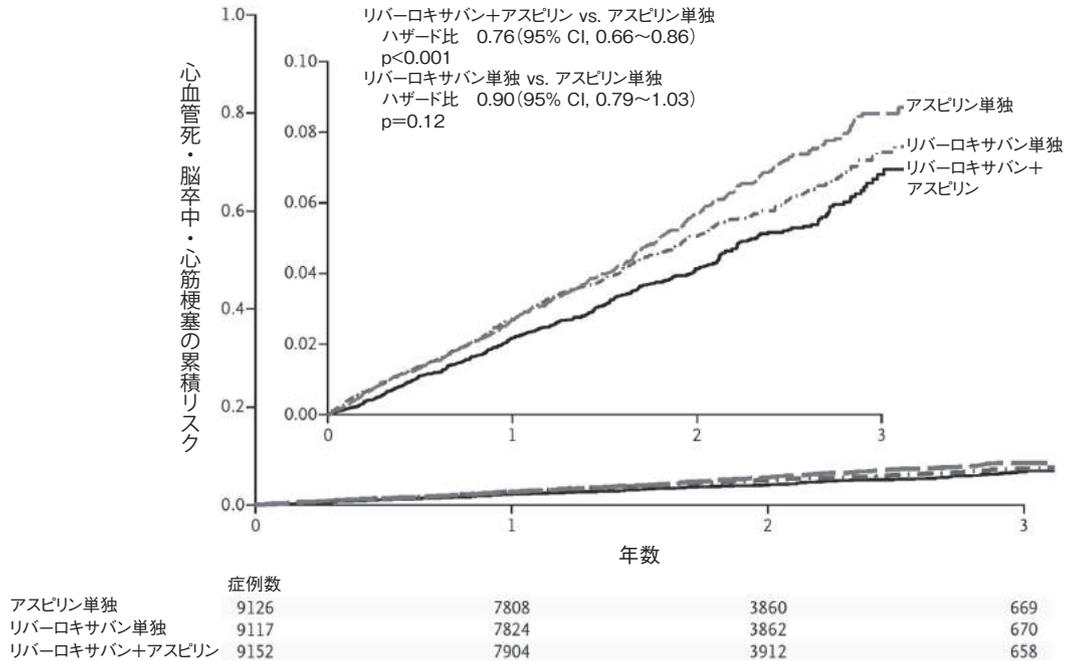


図3 COMPASS 試験における1次エンドポイントのKaplan-Meier 曲線
(文献10より引用)

5. PPI の上部消化管出血抑制の効果

これまでのいくつかの臨床研究で、PPIにより非ステロイド抗炎症薬(NSAID)を服用している患者の上部消化管の消化性潰瘍や、潰瘍からの出血を抑制することが報告されている¹¹⁾。そこでCOMPASS 試験において、PPI投与を必要としない被験者(n=17,598 全体の64%)を対象としてpantoprazole 40 mg 群とプラセボ群に無作為に割り付け、平均3年間の追跡を行った。その結果、pantoprazole 群で上部消化管イベント(上部消化管出血、閉塞または穿孔、症候性消化管潰瘍)の抑制効果はみられなかった(HR0.88, p=0.35)(図4)¹²⁾。しかし、内視鏡またはX線検査で確認された上部消化管からの出血は有意に少なかった(HR0.52, p=0.03)。この結果はリバーロキサバンとアスピリンを併用する場合にルーチンにPPIを投与することは有用でないことを意味する。COMPASS 試験では、すでにPPIを服用している患者は除外されており、その結果、比較的軽症例が多く登録されていた可能性があ

り、これが今回の成績に寄与しているかもしれない。COMPASS 試験は、PPIとしては初めての前向き無作為割り付け試験で、かつ最大規模(53,152人・年)である。さらに、平均3年の長期投与がなされた試験で、PPI投与の安全性が示されたことは、それなりの意義があったといえる。

6. 疾患別にみたCOMPASS 試験のサブ解析

1) 冠動脈疾患

COMPASS 試験には27,395名の適応患者が組み入れられたが、そのうち24,824例が安定冠動脈疾患を有しており、そのサブ解析が行われた¹³⁾。1次エンドポイント(心血管死、脳卒中または心筋梗塞の複合エンドポイント)に関して、リバーロキサバン+アスピリン群は、アスピリン単独群より有意に低値であった(HR0.74, P<0.0001)が、リバーロキサバン単独群ではその減少は有意ではなかった(HR0.89, p=0.09)¹³⁾。一方、大出血はリバーロキサバン+アスピリン群で、アスピリン単独群よりも有意に多く

表3 COMPASS 試験における有効性の成績

アウトカム	リバーロキサバン +アスピリン (N=9152)	リバーロキサバン 単独 (N=9117)	アスピリン 単独 (N=9126)	リバーロキサバン +アスピリン vs. アスピリン単独		リバーロキサバン単独 vs. アスピリン単独	
				ハザード比 (95% CI)	p Value	ハザード比 (95% CI)	p Value
1次アウトカム：心血管死、脳 卒中または心筋梗塞	379(4.1)	448(4.9)	496(5.4)	0.76(0.66-86)	< 0.001	0.90(0.79-1.03)	0.12
2次アウトカム							
虚血性脳卒中、心筋梗塞 重症虚血肢または冠疾患 による死亡	329(3.6)	397(4.4)	450(4.9)	0.72(0.63-0.83)	< 0.001	0.88(0.77-1.01)	0.06
虚血性脳卒中、心筋梗塞 重症虚血肢または心血管死 すべての死亡	389(4.3)	453(5.0)	516(5.7)	0.74(0.65-0.85)	< 0.001	0.88(0.77-0.99)	0.04
すべての死亡	313(3.4)	366(4.0)	378(4.1)	0.82(0.71-0.96)	0.01	0.97(0.84-1.12)	0.67
その他のアウトカム							
心血管死	160(1.7)	195(2.1)	203(2.2)	0.78(0.64-0.96)	0.02	0.96(0.79-1.17)	0.69
非心血管死	153(1.7)	171(1.9)	175(1.9)	0.87(0.70-1.08)	0.20	0.98(0.79-1.21)	0.84
冠疾患死	86(0.9)	128(1.4)	117(1.3)	0.73(0.55-0.96)	0.03	1.09(0.85-1.41)	0.48
脳卒中	83(0.9)	117(1.3)	142(1.6)	0.58(0.44-0.76)	< 0.001	0.82(0.65-1.05)	0.12
虚血性または分類不明	68(0.7)	91(1.0)	132(1.4)	0.51(0.38-0.68)	< 0.001	0.69(0.53-0.90)	0.006
出血性	15(0.2)	27(0.3)	10(0.1)	1.49(0.67-3.31)	0.33	2.70(1.31-5.58)	0.005
心筋梗塞	178(1.9)	182(2.0)	205(2.2)	0.86(0.70-1.05)	0.14	0.89(0.73-1.08)	0.24
心不全	197(2.2)	191(2.1)	192(2.1)	1.02(0.84-1.24)	0.84	0.99(0.81-1.21)	0.95
静脈血栓症	25(0.3)	36(0.4)	41(0.4)	0.61(0.37-1.00)	0.05	0.88(0.56-1.38)	0.58
入院							
心血管イベントによる	1303(14.2)	1317(14.4)	1394(15.3)	0.92(0.86-1.00)	0.04	0.94(0.87-1.01)	0.11
非心血管イベントによる	1701(18.6)	1649(18.1)	1624(17.8)	1.05(0.98-1.13)	0.14	1.02(0.95-1.09)	0.54

(文献 10 より引用)

(HR1.51, $P < 0.001$) 認められ、これらの結果は、COMPASS 試験の主要成績と一貫したものであった。

2) 末梢血管疾患または頸動脈疾患

COMPASS 試験に組み込まれた 27,395 例のうち 7,470 例が、末梢血管疾患または頸動脈疾患を有しており、本疾患に関するサブ解析も実施された¹⁴⁾。1次エンドポイント(心血管死、脳卒中または心筋梗塞の複合エンドポイント)に関してリバーロキサバン+アスピリン群は、アスピリン単独群より有意な抑制効果(HR0.72, $p = 0.0047$)がみられたが、リバーロキサバン単独群では、その抑制は有意ではなかった(HR0.86, $p = 0.19$)¹⁴⁾。リバーロキサバン+

アスピリン併用の効果は、末梢血管疾患の下肢虚血の抑制に顕著であり、急性虚血肢の抑制に著効(HR0.56, $p = 0.042$)を示し、下肢切断を著減(HR0.40, $p = 0.0065$)させた。一方、本サブ解析でも、リバーロキサバン+アスピリン群で出血イベントは増加(HR1.61, $p = 0.0089$)した。リバーロキサバン単独群でも出血イベントは増加し(HR1.68, $p = 0.0043$)、その傾向は COMPASS 全体成績と一貫していた。

3) 腎機能障害の合併

COMPASS 試験の被験者のうち、21,111 例は eGFR ≥ 60 mL/min であり、6,276 例は、eGFR < 60 mL/min であったので、これら 2 群のサブ解析が行われ、

表4 COMPASS 試験における出血イベントと Net clinical benefit

アウトカム	リバーロキサバン +アスピリン (N=9152)	リバーロキサバン 単独 (N=9117)	アスピリン 単独 (N=9126)	リバーロキサバン +アスピリン vs. アスピリン単独		リバーロキサバン単独 vs. アスピリン単独	
	数(%)			ハザード比 (95% CI)	p Value	ハザード比 (95% CI)	p Value
大出血・小出血							
大出血	288(3.1)	255(2.8)	170(1.9)	1.70 (1.40-2.05)	< 0.001	1.51 (1.25-1.84)	< 0.001
致死性出血	15(0.2)	14(0.2)	10(0.1)	1.49 (0.67-3.33)	0.32	1.40 (0.62-3.15)	0.41
非致死性症候性頭蓋内出血	21(0.2)	32(0.4)	19(0.2)	1.10 (0.59-2.04)	0.77	1.69 (0.96-2.98)	0.07
重要臓器への症候性出血	42(0.5)	45(0.5)	29(0.3)	1.43 (0.89-2.29)	0.14	1.57 (0.98-2.50)	0.06
ISTH 基準の大出血	206(2.3)	175(1.9)	116(1.3)	1.78 (1.41-2.23)	< 0.001	1.52 (1.20-1.92)	< 0.001
小出血	838(9.2)	741(8.1)	503(5.5)	1.70 (1.52-1.90)	< 0.001	1.50 (1.34-1.68)	< 0.001
大出血部位							
消化管	140(1.5)	91(1.0)	65(0.7)	2.15 (1.60-2.89)	< 0.001	1.40 (1.02-1.93)	0.04
頭蓋内	28(0.3)	43(0.5)	24(0.3)	1.16 (0.67-2.00)	0.60	1.80 (1.09-2.96)	0.02
Net clinical benefit アウトカム： 心血管死，脳卒中，心筋梗塞， 致死性出血，または重要臓器へ の症候性出血	431(4.7)	504(5.5)	534(5.9)	0.80 (0.70-0.91)	< 0.001	0.94 (0.84-1.07)	0.36

ISTH：国際血栓止血学会
(文献10より抜粋引用)

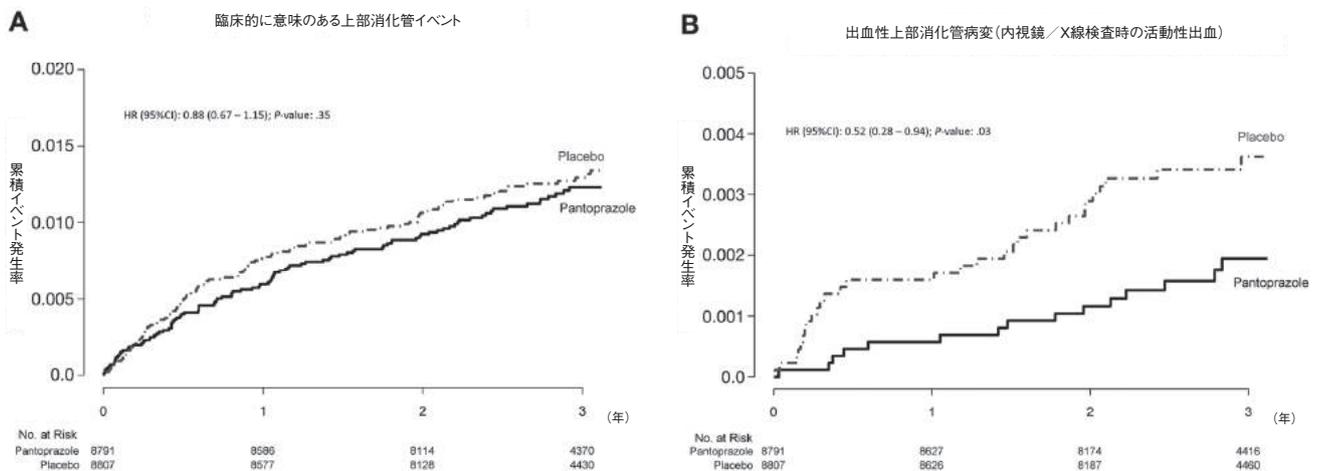


図4 COMPASS 試験における PPI 投与と上部消化管イベント

(文献12より引用)

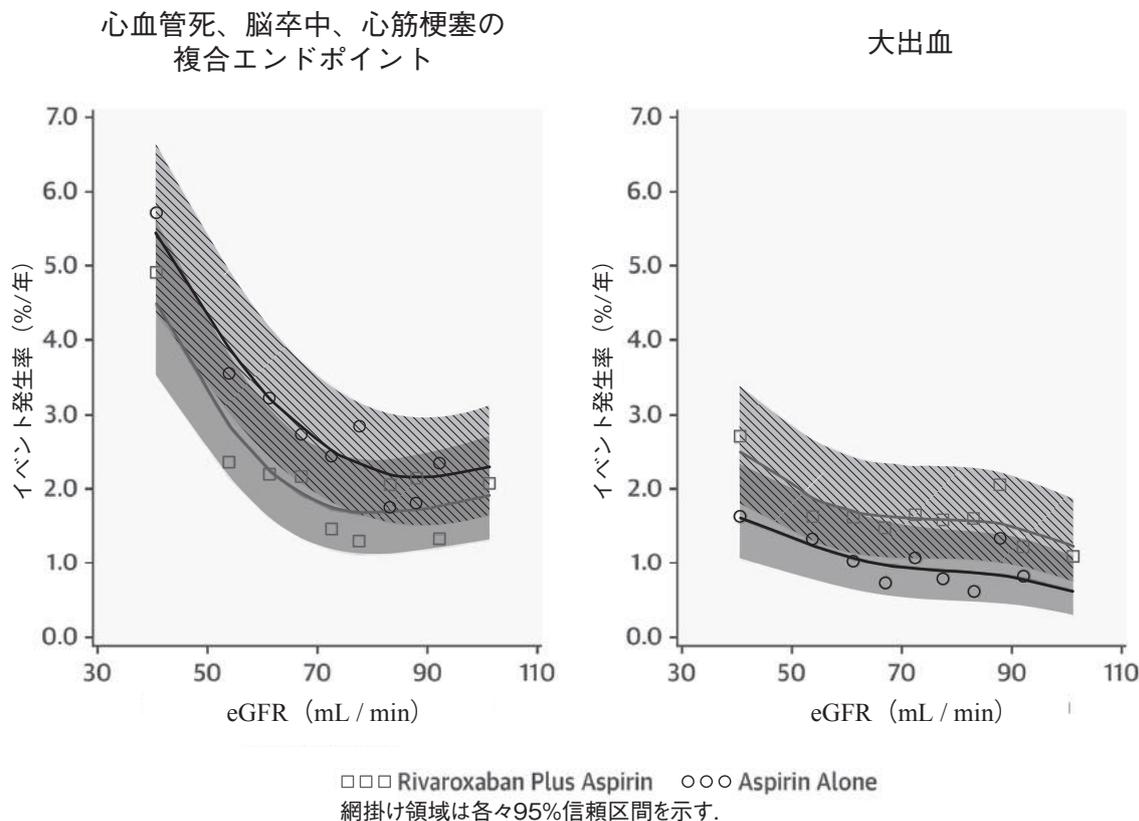


図5 腎機能障害患者における eGFR とイベント発生率

(文献 15 より引用)

有効性と安全性に及ぼす腎機能(eGFR)の影響が検討された¹⁵⁾。腎機能良好群(eGFR \geq 60 mL/min)では、1次エンドポイントは、リバーロキサバン+アスピリン群でアスピリン単独群より24%のリスク減少が認められた(HR0.76, 95%CI:0.64-0.90)。腎機能障害群(eGFR<60 mL/min)でも、1次エンドポイントは、リバーロキサバン+アスピリン群で6.4%、アスピリン単独群で8.4%の発生率であり、リバーロキサバン+アスピリン群で25%のリスク減少が認められた(HR0.75, 95%CI:0.60-0.94)。一方、大出血は、eGFR \geq 60 mL/minの場合リバーロキサバン+アスピリン群で、アスピリン単独群より高頻度に認められた(HR1.81, 95%CI:1.44-2.28)。腎機能障害例(eGFR<60 mL/min)でもリバーロキサバン+アスピリン群で、アスピリン単独群よりも高頻度に出血が認められた(HR1.47, 95%CI:1.05-

07)。以上の結果より、腎機能障害例ではエンドポイント・イベントの発生も大出血も腎機能良好例に比し頻度は高いが、リバーロキサバン+アスピリン群のアスピリン単独群に対するエンドポイント抑制効果および大出血の増加は、腎機能の良否にほとんど影響されないことが示された(図5)¹⁵⁾。

4) 心不全の合併

COMPASS試験の被験者は、高リスクの動脈硬化性血管疾患を有するが、さらに心不全を合併している患者は、より高リスク群と考えられる。

COMPASS試験に登録された27,395名のうち、心不全の合併があったのは5,902名(全体の22%)で、84%で左室収縮率(LVEF)が測定されており、それによればEF<40%は全体の12%で、心不全患者の大部分がEF \geq 40%のHFpEF(heart failure with preserved ejection fraction: 拡張不全)と考えられる。リ

バーロキサバン+アスピリン群は、心不全の有無にかかわらずアスピリン単独群よりもエンドポイント(MACE)の発生を抑制した(心不全のある場合:HR0.68, 心不全のない場合:HR0.79)が、絶対的リスク減少は心不全合併群で2.4%であり、心不全非合併群の1.0%より大きいことが示された¹⁶⁾。一方、大出血や致死性出血は、心不全が合併しても増加しなかった。したがって、リバーロキサバン+アスピリンの併用は、心不全合併例に対して試みる価値のある治療選択といえる。

7. COMPASS 試験が開いた新しい抗血栓療法

冠動脈疾患の2次予防に抗凝固療法と抗血小板療法のいずれが優れるか歴史的な議論があった。ワルファリンによる抗凝固療法が有効性に優れるが、安全性(出血)において抗血小板薬に劣るため、現在は抗血小板薬療法が主流となっている。しかし、ワルファリンよりも出血の少ないNOACが登場し、非弁膜症性心房細動患者の脳梗塞予防にNOACの有効性が検証されてきた。一方で、冠動脈疾患の2次予防にアスピリンの効果を補強する少量のNOAC併用の挑戦が始まった。この背景に、冠動脈疾患(心筋梗塞や急性冠症候群)に対する抗血小板薬と抗凝固薬の併用療法で優れた2次予防効果が得られる先行の臨床試験が基盤になっていることを忘れてはならない。出血を最小に抑えて、最大の2次予防効果を引き出す戦略を求めて新たな挑戦が始まったといえる。ACSではトロンビン産生が過剰に亢進しているため、ACS患者を対象にアスピリンと少量のリバーロキサバン併用の試みがなされたのが前述のATLAS ACS-TIMI46試験⁶⁾である。この試験では、最適のリバーロキサバンの投与量の探索がなされ、併用療法の可能性が導出された。この第II相試験の結果を受けて、第III相試験ATLAS ACS2-TIMI51試験⁸⁾が病状の安定したACS亜急性期の患者を対象に行われたが、ほとんどの患者でDAPTが実施されていたため結果的には出血事象が多く有用なクリニカルベネフィットを得ることができなかった。COMPASS試験¹⁰⁾は、さらに病状の安定した慢性期

の冠動脈疾患患者を対象とし、アスピリン+少量リバーロキサバン併用の有用性を検証した試験であり、これまでのATLAS ACSの2試験^{6,8)}の成績を基礎に、対象患者の選択や用量設定に改良が加えられた試験となっている。冠動脈疾患の中でも高リスクの患者を選択したのは、クリニカルベネフィットが得られやすい対象であることによる。末梢血管疾患で特にベネフィットが大きかったのも本疾患が高リスク患者であることによる。また、サブ解析で腎機能障害例や心不全合併例で遜色のないベネフィットが得られたのも、本併用療法の適応が比較的リスクの高い動脈硬化疾患にあることを示唆する。PPI(pantoprazole 40 mg)が上部消化管出血の抑制に有意な有効性が示せなかったのは残念な結果であったが、今後さらなる検討が続けられ、進歩がみられることを期待したい。

8. おわりに

COMPASS試験は、安定期の冠動脈疾患やその他の動脈硬化疾患に対して抗血小板薬(アスピリン)と少量のNOAC(リバーロキサバン)の併用が優れた2次予防効果と安全性を発揮することを示した初めての大規模臨床試験である。血小板凝集と血液凝固はその作用機序に相互増幅作用が関与していることはよく知られており、両者のメカニズムを抑制することは極めて効果的であることが広く認められている。しかし、これまでは、出血リスクの増大が、ベネフィットを相殺する危惧が大きかったが、NOACの登場により、リスク・ベネフィットのバランスに有用性が見出された。したがって、COMPASS試験は、抗血栓療法にパラダイムシフトをもたらした初めての臨床試験といえる。血管の部位、血管性状の個体差、血栓形成の個体差など血管と血栓形成の個体差が、抗血栓薬併用療法の有効性と安全性に影響を与えることは必至であり、いかに個別医療に落とし込むかが今後の大きな課題であろう。

著者の利益相反(COI)の開示：

臨床研究(治験)(PHRI)(COMPASS試験のSteering

Committee member)

文献

- 1) 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* **324**: 71–86, 2002.
- 2) CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* **348**: 1329–1339, 1996.
- 3) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* **354**: 1706–1717, 2006.
- 4) Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F: Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* **27**: 519–526, 2006.
- 5) Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldine M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators: Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **365**: 699–708, 2011.
- 6) Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM; ATLAS ACS-TIMI 46 study group: Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* **374**: 29–38, 2009.
- 7) Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies: 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* **39**: 213–260, 2018.
- 8) Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators: Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **366**: 9–19, 2012.
- 9) Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Brunns NC, Lanius V, Yuan F, Misselwitz F, Chen E, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Bhatt DL, Branch KRH, Probstfield JL, Liang Y, Liu L, Zhu J, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Fox KAA, Kakkar A, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai K, Keltai M, Ryden L, Dagenais GR, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Ha JW, Tonkin AM, Varigos JD, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Aboyans V, Metsarinne KP, Anand SS, Hart RG, Lamy A, Moayyedi P, Leong DP, Sharma M, Yusuf S: Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol* **33**: 1027–1035, 2017.
- 10) Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators: Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* **377**: 1319–1330, 2017.
- 11) Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, Zou B, Mao C, Tang JL, Chan FK: Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther* **43**: 1262–1275, 2016.
- 12) Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, Leong D, Anand SS, Störk S, Branch KRH, Bhatt DL, Verhamme PB, O'Donnell M, Maggioni AP, Lonn EM, Piegas LS, Ertl G, Keltai M, Cook Bruns N, Muehlhofer E, Dagenais GR, Kim JH, Hori M, Steg PG, Hart RG, Diaz R, Alings M, Widimsky P, Avezum A, Probstfield J, Zhu J, Liang Y, Lopez-Jaramillo P, Kakkar A, Parkhomenko AN, Ryden L, Pogosova N, Dans A, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik T, Vinereanu D, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Metsarinne K, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS Investigators: Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* **157**: 403–412.e5, 2019.
- 13) Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanas F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook Bruns N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS investigators: Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an interna-

- tional, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **391**: 205–218, 2018.
- 14) Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Störk S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vannassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators: Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **391**: 219–229, 2018.
- 15) Fox KAA, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Metsarinne KP, Yusuf S: Rivaroxaban plus aspirin in patients with vascular disease and renal dysfunction: From the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* **73**: 2243–2250, 2019.
- 16) Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK, Bhatt DL, Avezum A, Fox KAA, Connolly SJ, Shestakovska O, Yusuf S: Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. *Circulation* **140**: 529–537, 2019.