

非弁膜症性心房細動と虚血性心疾患合併における適切な抗血栓療法

阿古潤哉*

Antithrombotic therapy in coronary artery disease patients complicated with atrial fibrillation

Junya AKO

要約：心房細動患者の塞栓症予防には抗凝固療法が必要であると考えられている。一方、冠動脈疾患患者、特に冠動脈ステント植え込み後の患者の抗血栓療法は抗血小板療法が重要な役割を果たしている。なかでもステント植え込み直後の抗血小板薬二剤併用療法（dual antiplatelet therapy: DAPT）はステント植え込み後の治療法として確固たる地位を築き上げている。しかし、抗血栓作用のある薬剤の複数の使用は出血合併症を大幅に増加させる。それでは、心房細動患者がステントを植え込まれる場合にはどのような抗血栓レジメンが必要になるのであろうか。ステント植え込み直後に関してはいくつかの大きな臨床試験が行われ、ステント植え込み直後の段階では抗凝固療法と抗血小板療法一剤（P2Y12 阻害剤）にするのが基本となる。また、ステント植え込み後慢性期は、我が国において行われた AFIRE 試験が大きなエビデンスとなり、抗凝固療法のみにするのが基本となった。本稿では、心房細動患者がステントを植え込まれる際の抗血栓療法について、冠動脈領域における血栓症治療の歴史も紐解きつつ解説したい。

Key words: atrial fibrillation, coronary intervention, antiplatelet therapy, anticoagulation therapy, bleeding

1. はじめに

冠動脈疾患患者の心血管イベント予防において、抗血小板療法は重要な位置を占めている。一方、心房細動患者においては、抗凝固療法が必須のものとして認識されている。心房細動患者に冠動脈疾患を合併することは稀ではなく、冠動脈インターベンションを受ける患者の10%程度に心房細動を合併しているとする報告もある。抗血栓療法は塞栓症の予防と出血性合併症バランスの上に成り立つ治療法である。強力な抗血栓療法は出血性事象を大幅に増加させるため、そのバランスをいかにとっていかかが臨床的に非常な問題となっている。本項では、現在までの治療法の流れと我が国からのエビデンスも含めて解説することとする。

*責任者連絡先：

北里大学医学部循環器内科学
〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1
Tel: 042-778-8111, Fax: 042-778-8441
E-mail: jako@kitasato-u.ac.jp

2. ステント植え込み後の抗血栓療法の変遷

冠動脈ステントが臨床使用されるようになった当初から、ステント植え込み急性期に生じるステント血栓症は臨床的に問題であった。様々な抗血栓療法が試みられたが、我が国で最初にステントが認可されたときには、アスピリンに加えてワルファリンを用いる抗血栓療法が行われていた。しかし、ステント植え込み数週間以内に2~3%程度生じるステント血栓症は実臨床においても解決すべき大きな課題であると認識されていた。1990年代には、ステント植え込み後の周術期の抗血栓療法の臨床試験がいくつか行われ、その後のステント後の抗血栓レジメンを決定づけた。

STARS 試験はステント後の抗血栓療法を、①アスピリンのみ、②アスピリンとワルファリン、そして、③アスピリンとチクロピジンという3群に分けて行った臨床試験である¹⁾。図1に示すように、ステント植え込み直後のステント血栓症はアスピリンにワル

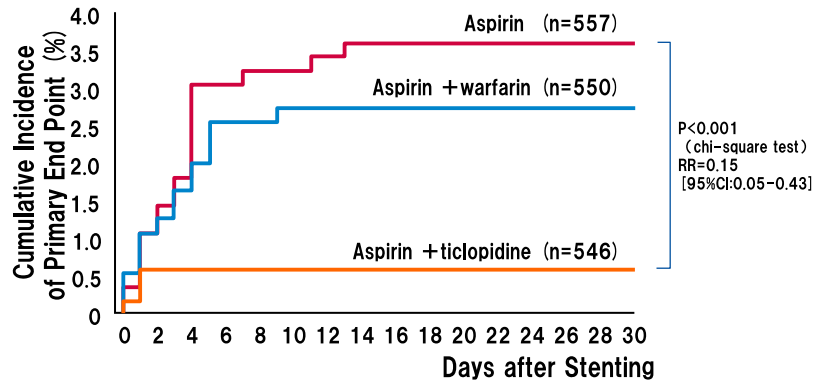


図1 STARS試験におけるステント血栓症の発症. アスピリン+チクロピジン群で有意にステント植え込み早期の血栓症を抑制している. 文献1)より作成.

ファリンを加えてもほとんど減少せず, アスピリンにチクロピジンという抗血小板薬二剤併用療法 (dual antiplatelet therapy: DAPT) を行うことによって, ステント植え込み直後のステント血栓症を大幅に減少させたことがわかった. これらの臨床試験以降, DAPTがステント植え込み後の抗血栓療法として一般化することとなる. 現在では, DAPTに用いられる薬剤は, アスピリンに加えクロピドグレルやプラスグレルを用いることが多い. 薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent: DES) が出る以前の, 薬剤を使用しないベアメタルステント (bare-metal stent) 時代は, こうしたDAPTの期間はステント植え込み後1か月で良いとされた.

1) DESの登場とDAPT期間のコントロール

ステントの問題点の一つであった再狭窄を克服するために, ステント自身から再狭窄抑制を目的とした薬剤の溶出を行うDESが開発されると, ステント局所での内皮化の遅延, あるいはステント自身の慢性期における圧着不良などの問題点が明らかになり²⁾, 実際にそれらの所見は遅発性ないしは超遅発性ステント血栓症の原因となるとされた. 実際に第一世代DESでは慢性期のステント血栓症が臨床的にも大きな問題として注目されるようになっていた. ステント血栓症の発症は海外で年間0.6%程度にも上るとされ³⁾, 遅発性血栓症により非心臓周術期に起きるイベントなども問題となった. このため, 特にこれといった十分なエビデンスの蓄積を待たずに必要とされるDAPT期間は次第に伸び, DESの

DAPT期間は12か月という数字がガイドラインにも載るようになった.

しかし, 第二世代DESの出現により再び振り子は逆の方向に大きく振れる. 生体適合性に優れたDESのポリマーや, ステント自身の改良も相まって, 第二世代DESにおいては慢性期のみならず急性期においてもステント血栓症が大幅に減少したことが示された⁴⁾. さらに, 第二世代以降のDESを用いてshort DAPT (3~6か月程度) あるいはultra-short DAPT (1か月程度) と呼ばれるような非常に短い期間のDAPTと標準のDAPT期間を比較する臨床試験が相次いで行われた. これらの結果を受けて, 必要とされるDAPT期間は次第に短くなってきた. 我が国で行われた無作為化臨床試験であるSTOPDAPT2試験では1か月のDAPT期間は標準と考えられる12か月のDAPTと比較して出血性事象を減らしたが, 塞栓症は特に両群で差は認めなかった⁵⁾. このような我が国でのエビデンスも蓄積されてきたことから, 通常のスレント植え込み後のDAPT期間は, 出血リスクが高い場合あるいは塞栓リスクが低い場合には1~3か月で十分とされるようになってきた.

3. 非弁膜症性心房細動と虚血性心疾患合併例における適切な抗血栓療法

心房細動患者において左房における血栓形成が塞栓症の原因となる. 心房細動患者において, DAPTと抗凝固療法の比較が行われたACTIVE W試験にお

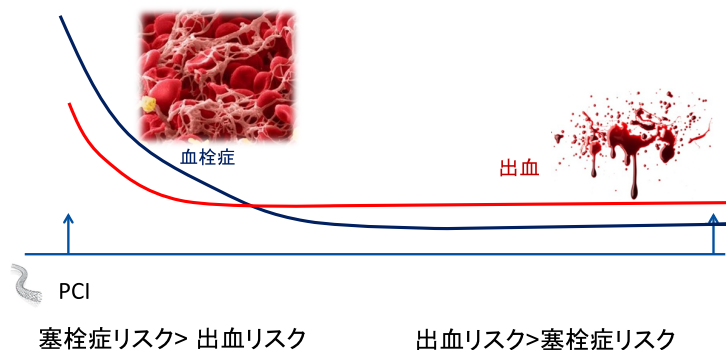


図2 出血と塞栓リスクの時間的経過. PCI直後が塞栓リスクと出血リスクがともに高いが、時間が経過するにつれて塞栓リスクはより大きく低下する。

いて、DAPTという強力な抗血小板療法を行ったとしても、脳梗塞や塞栓症の予防効果は抗凝固療法に及ばないことが示された⁶⁾。

さて、では心房細動患者がPCIを受ける際の抗血栓療法はいかにあるべきであろうか。ACTIVE W試験から示されるごとく、心房細動患者の塞栓症予防には抗凝固療法が必要と考えられている。さらに、ステント植え込み後の抗血栓療法としては抗凝固療法ではなく抗血小板療法、特にステント植え込み後はDAPTが必要であろうと考えられている。単純に薬剤を足すと出血性合併症を大幅に増やすことになる。

ステント植え込み後は、血栓性が一番高い時期であると考えられている。このため、抗血栓療法としてはステント植え込み急性期が一番高く、その後は次第に必要な抗血栓療法は少なくなっていくと考えられている(図2)。心房細動患者のステント植え込み後は、DAPTと抗凝固療法といういわゆる3剤併用療法がおこなわれてきた。しかし、デンマークのレジストリなどから得られたデータでは、抗血小板療法に抗凝固療法を併用すると、出血を増やしこそすれ塞栓症のイベントは決して減らす方向にはいかないと報告された(図3)⁷⁾。このため、心房細動を合併した患者でステント植え込みを行う際に薬剤をいかに減らしていけるかという試みがなされるようになってきた。この領域においては様々な臨床試験がそれぞれ行われているが、ここでは2つのフェーズ、すなわちステント植え込み後から1年までと、ステント植え込み後1年以降に分けて解説を

加えることとする。

1) Af患者のPCI：ステント植え込み直後の抗血栓療法

ステント植え込み直後は血栓症の発症リスクが一番高く、とりわけ強力な抗血栓療法が必要とされる時期である。心房細動のない患者ではDAPTで行われるこの時期に、心房細動患者ではすでに抗凝固療法が入っている形になるため、今までは多くの患者がDAPTに抗凝固療法といういわゆる抗血栓三剤併用療法(triple antiplatelet therapy: TAPT)が行われることが多かった。もし、ここから薬剤を減らそうとすると、①DAPT②抗凝固+アスピリン③抗凝固+P2Y12阻害剤という3つの組み合わせが考えられる。しかし①DAPTは心房細動患者の抗血栓療法としては不十分であることがACTIVE W試験で示されており、また、②抗凝固+アスピリンは、STARS試験ですでに試されており、ステント植え込み後の抗血栓療法としては不十分であることが分かっている。そこで、③抗凝固+P2Y12という二剤併用が、従来のTAPTと比較されることとなった。

(1) ワルファリンを用いて行われた試験

WOEST試験 WOEST試験はワルファリンによる抗凝固療法の適応となる患者でPCIを施行される患者のPCI後の抗血栓療法を、ワルファリン+クロピドグレル+アスピリンのTAPTと、ワルファリン+クロピドグレルの二剤併用を比較した⁸⁾。オランダ、ベルギーの15施設から573例が組み入れられたこの臨床試験において、出血性イベントは二剤併用群で19.4%、TAPT群で44.4%と二剤併用群で低値であっ

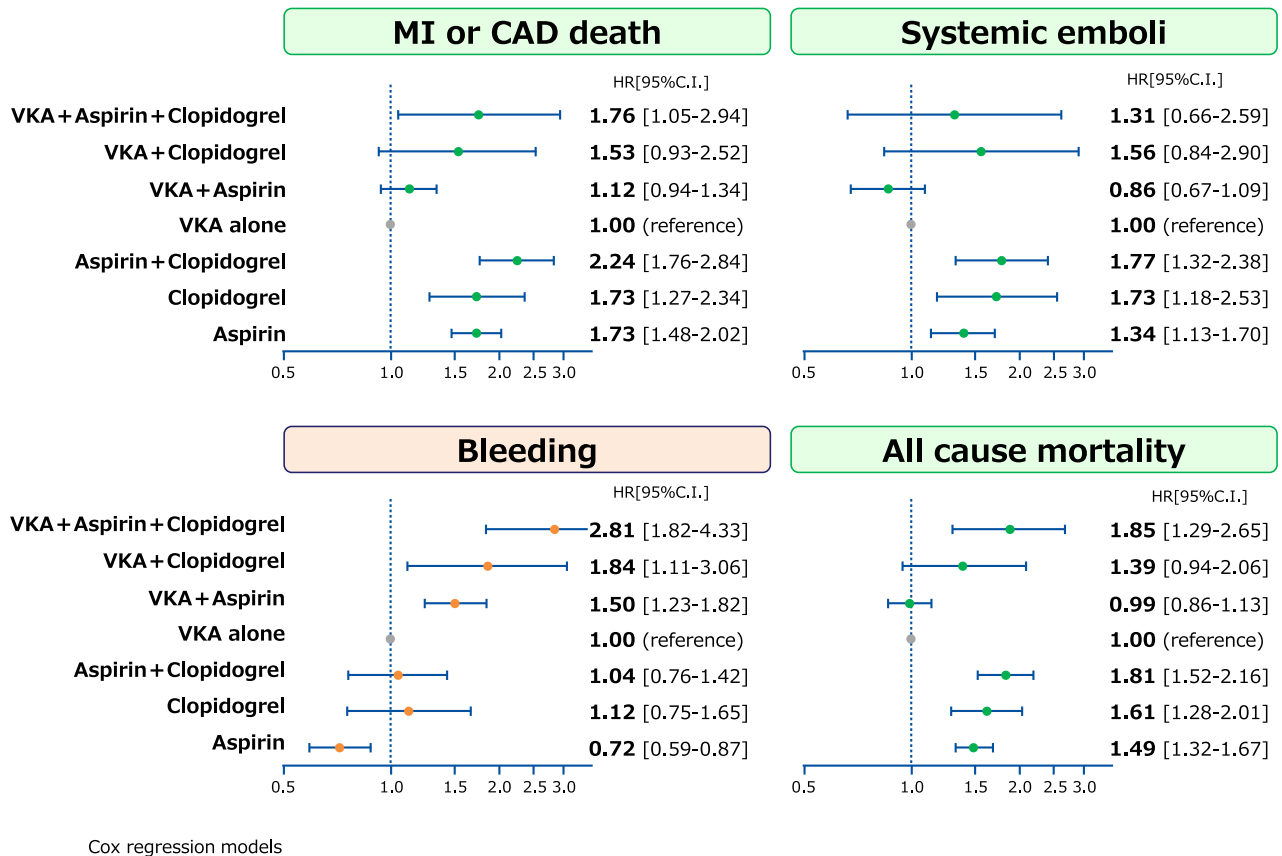


図3 デンマークのレジストリ、心房細動を合併する冠動脈疾患患者の抗血栓レジメンとイベント発症リスク。ワルファリン単独使用をレファレンスにしている。文献7)より作成。

た。さらに興味深いことに、副次評価項目である塞栓症イベント（死亡+心筋梗塞+脳卒中+標的血管再血行再建+ステント血栓症の複合イベント）は二剤併用群のほうが有意に少なかった（図4）。

患者数が少ないながら出血、塞栓いずれのイベントにおいてもアスピリンを早期に中止した群の成績が良かったことは非常な衝撃をもって迎えられた。この臨床試験は、ステント植え込み後の患者からアスピリンを抜いた史上初めての臨床試験となったが、この臨床試験が出るまで冠動脈治療の中でアスピリンがいかにか大きな位置を占めていたか改めて感じる事となった医師も多いと思われる。この臨床試験の発表ののち、直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants: DOAC）を用いた臨床試験が立て続けに行われるが、いずれのDOACの臨床試験もWOESTのデザインを取り入れ、早期からアスピリンを抜くレジメンが用意されるようになった。

(2) DOACを用いた臨床試験

WOEST試験の結果を受けて、DOACにおいて、PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCIという4つの大規模臨床試験が行われた。いずれの臨床試験も出血性事象の優越性を検討するデザインであり、塞栓症の事象に関して非劣性を証明するだけの十分な患者数は有していない。

PIONEER AF-PCI 試験 この臨床試験では、ステントを留置する患者において、①標準治療のワルファリン+DAPTと比較して、②リバーロキサバン15 mg +P2Y12 阻害薬単剤か、③リバーロキサバン2.5 mg 一日2回+DAPTという3群で比較が行われた⁹⁾。出血性事象はワルファリン+DAPTの群に比較してリバーロキサバンを用いた群で有意に減少を認めた。心血管イベントの発症率は同程度であったが、その非劣性を示すだけの十分なパワーは有していない。欧米で行われたこの臨床試験では、リバーロキサバ

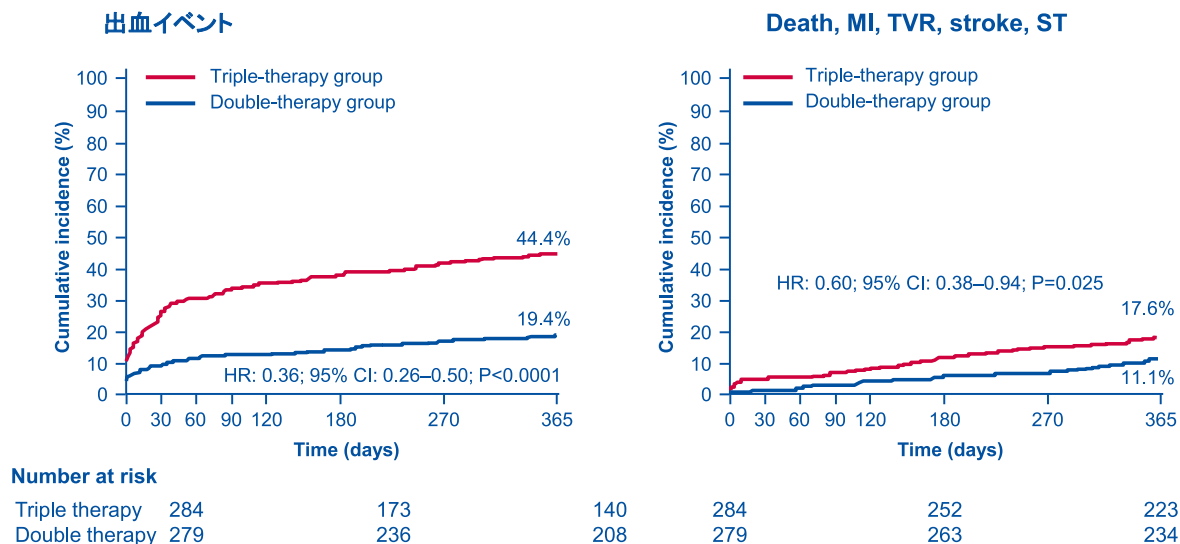


図4 WOEST試験における出血イベントと塞栓イベント（死亡，心筋梗塞，血行再建，脳卒中，ステント血栓症）. いずれの事象もTAPT群で高かった. 文献8)より作成.

ンの少量投与を行う群が含まれているが，この用法用量は我が国ではまだ認められていない. いずれにしても，リバーロキサバンの心房細動の塞栓予防の用量を内服していれば，P2Y12阻害薬の単剤を加えるだけでPCI後の塞栓予防には充分である可能性が示唆された. この試験においても，抗凝固薬の存在下では，PCI後早期からアスピリンを中止するというレジメンがさらに支持される形となった.

RE-DUAL PCI試験 ダビガトランを用いて行われた臨床試験である¹⁰⁾. この臨床試験ではワルファリン+DAPTのTAPTと，ダビガトラン+P2Y12阻害薬単剤が比較された. ダビガトランは通常用量の150 mg一日2回か110 mg一日2回の両方の用量が用いられた. 110 mg一日2回の群では，ワルファリンを用いたTAPTより出血性事象は少なく，かつ塞栓症の事象に関してはいずれの群も有意差なしという結論であった. この臨床試験が計画された当初は，塞栓症の事象に関して非劣性を検証するだけの患者数を組み入れることが計画されたが，その後の患者組み入れ状況も考え，最終的には2,725名の組み入れとなった. 我が国もこの臨床試験に参加した.

AUGUSTUS試験 アピキサバンを用いたこの臨床試験では，ワルファリンかアピキサバンか，また，アスピリンかプラセボかという2×2のファクトリア

ルデザインが採用された¹¹⁾. また，対象は，PCIされる患者に限らず，心房細動がなければ通常はDAPTの適応になる急性冠症候群（内科的治療で見られる患者も含む）も含む4,614名であった. この臨床試験においては，アスピリンを含まないアピキサバン群において，出血及び入院を抑制した. 虚血性イベントには差がなかった.

また，急性期のアスピリンの必要性に関するサブ解析がなされており，ステント血栓症は確かにアスピリン無し群に多い傾向にあったが，それは出血性事象によって相殺されると報告された¹²⁾. さらに，アスピリンによる塞栓症イベント低下効果は投与開始後1か月の時点までであり，それ以降はアスピリンの有無による塞栓症イベント発生に差がなく，出血性事象はアスピリン群で増え続けることが示された.

ENTRUST AF-PCI試験 エドキサバンを用いて行われたこの臨床試験も，対照群はワルファリン+DAPTのTAPTで，対するエドキサバン群はエドキサバン+P2Y12阻害薬の二剤併用であった¹³⁾. すでに上記試験が発表された中での患者組み入れであり，ワルファリン群のINRのコントロールが少し低めに行われていた可能性がある. いずれにしてもこの臨床試験においては，出血性事象において非劣性は示

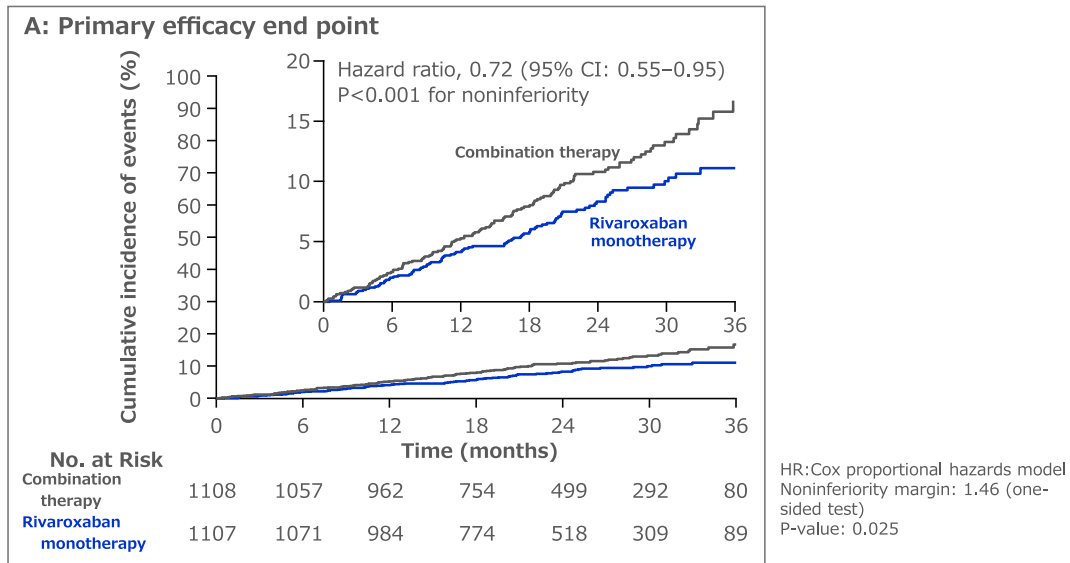


図5 AFIRE試験における主要評価項目（脳梗塞，出血性脳卒中，全身性塞栓症，心筋梗塞，血行再建を必要とする不安定狭心症，全死亡）. 文献17)より作成.

されたものの優越性は示せず，塞栓症に関しても有意な所見は得られなかった。

これらの臨床試験を総合すると，ワルファリンを用いたTAPTとDOAC+P2Y12阻害剤の二剤併用との比較では，二剤のほうが有意に出血は減少させることができるが，塞栓症イベントに関しては明らかでない，というメタ解析の結果となる¹⁴⁾。塞栓症イベントに関しては明らかではないが，出血性事象に関してはどの臨床試験においても明らかにアスピリンを早期に抜く形のレジメンが有利となっているため，日本のガイドラインもTAPTは入院中のみにとどめることを推奨する形となった¹⁵⁾。

2) 慢性期

ステント植え込み後ある程度時間がたった場合，塞栓症のリスクは大きく低下し，出血リスクのほうが塞栓症リスクよりも高まると考えられる（図2）。前述のデンマークのレジストリデータ⁷⁾からは抗凝固療法単独が出血性イベントと塞栓症イベントのバランスが最も取れると予想されるが，冠動脈血行再建後ある程度時間がたって落ち着いたのちの抗血栓レジメンに関してはデータが不足していた。この慢性期の心房細動合併冠動脈疾患患者の抗血栓療法に関して，我が国から2つの無作為化臨床試験が発表された。

OAC ALONE試験 我が国で行われたこの臨床試験では，ステント植え込みから1年以上経過した心房細動患者を組み入れて，抗凝固単独にするか，抗凝固+抗血小板薬単剤併用の比較を行った¹⁶⁾。本試験は2,000例を登録するようにデザインされたが，エンロールが遅れたため696例を登録したのちに早期に中止となった。抗凝固と抗血小板薬単剤併用に対する抗凝固薬単独の非劣性は示すことができず，より大きな臨床試験が必要であると結論付けられた。

AFIRE試験 AFIRE試験も我が国の臨床試験である¹⁷⁾。心房細動を合併する冠動脈疾患患者2,236名を組み入れて行ったこの試験において，患者はリバーロキサバン単独かリバーロキサバンに抗血小板薬一剤を上乗せするかという形での無作為化比較が行われた。ステント植え込み後の患者だけではなく，バイパス術後や内科的治療のみの患者も組み入れが行われた。この臨床試験では，リバーロキサバンに抗血小板薬を併用する併用群で出血と死亡が上昇することが確認されたため，早期終了となった。有効性主要評価項目である心血管イベント（脳梗塞，出血性脳卒中，全身性塞栓症，心筋梗塞，血行再建を必要とする不安定狭心症，全死亡）は，リバーロキサバン単独群の4.14%/年に対し抗血小板併用群5.75%/年と非劣性が示された（図5）。この値は実は

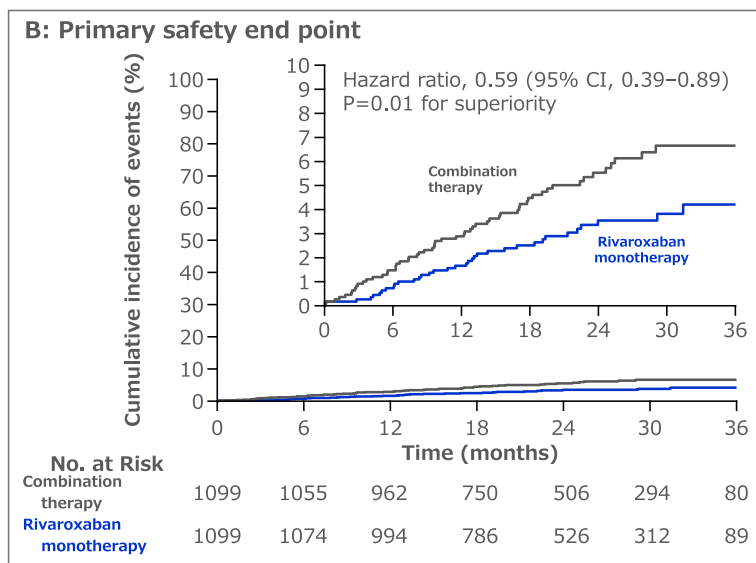


図6 AFIRE試験における主要安全性評価項目（ISTH基準大出血）。文献17）より作成。

優越性の検定をすると有意にリバーロキサバン単剤群のほうがイベントが低いことになる結果であった。

安全性評価項目である出血性事象に関しては、リバーロキサバン単剤群の併用群に対する優越性が認められた（図6）。この結果はESC2019のホットラインセッションで発表と同時にNew England Journal of Medicineに掲載されるという快挙を成し遂げた。論文の結論では塞栓症イベントの優越性に関しては記述することはできなかったが、上記のごとく優越性の検定を行えるとしたら塞栓症のイベントも単剤群で低いという結果になる。さらに、死亡に関してももし検定を行えるとしたら単剤群で有意に低いという結果となるという非常に重大な結果が得られた。

サブグループ解析でもほぼほぼ一貫した成績が主要評価項目と安全性評価項目いずれにおいても観察され、心房細動を合併した冠動脈疾患の安定期においては抗凝固療法のみでよいとするガイドラインの推奨を裏付けする形となった。

4. 我が国のガイドラインと今後の展望

これら我が国において行われた臨床試験の結果を受け、2020年に発表されたフォーカスアップデートでは、心房細動患者の抗血栓療法は、PCI後の抗血

栓療法として、抗凝固療法とDAPTといういわゆるTAPTは入院中まで、抗凝固療法とクロピドグレルあるいはプラスグレルいずれかの二剤併用、そして1年以降は抗凝固単独と非常にシンプルな形での推奨となった（図7）¹⁵⁾。このガイドラインにおいては、まず出血高リスク（high bleeding risk: HBR）患者を同定し、その患者の抗血栓療法に関して薬剤を減らす方向での提唱がなされるように大きく変更がなされた。特に我が国でのデータを基にした日本版HBRの概念が提唱されている。今までは薬剤を増やす方向でエビデンスが構築されてきたが、AFIRE試験をはじめ薬剤を減らす方向で臨床試験が組まれるようになったことは喜ばしいことだと考えている。現在、心房細動合併PCI患者において、PCI後1年間行うことになっている抗凝固療法と抗血小板薬一剤をさらに短くすることができるかどうかを見るOPTIMA-AF試験が進行中である（jRCTs051190053）。今後も我が国から世界をリードするデータが出ることを期待してやまない。

5. まとめ

心房細動を合併した冠動脈疾患患者の抗血栓療法に関して、特にPCI後の抗血栓療法を中心に、歴史

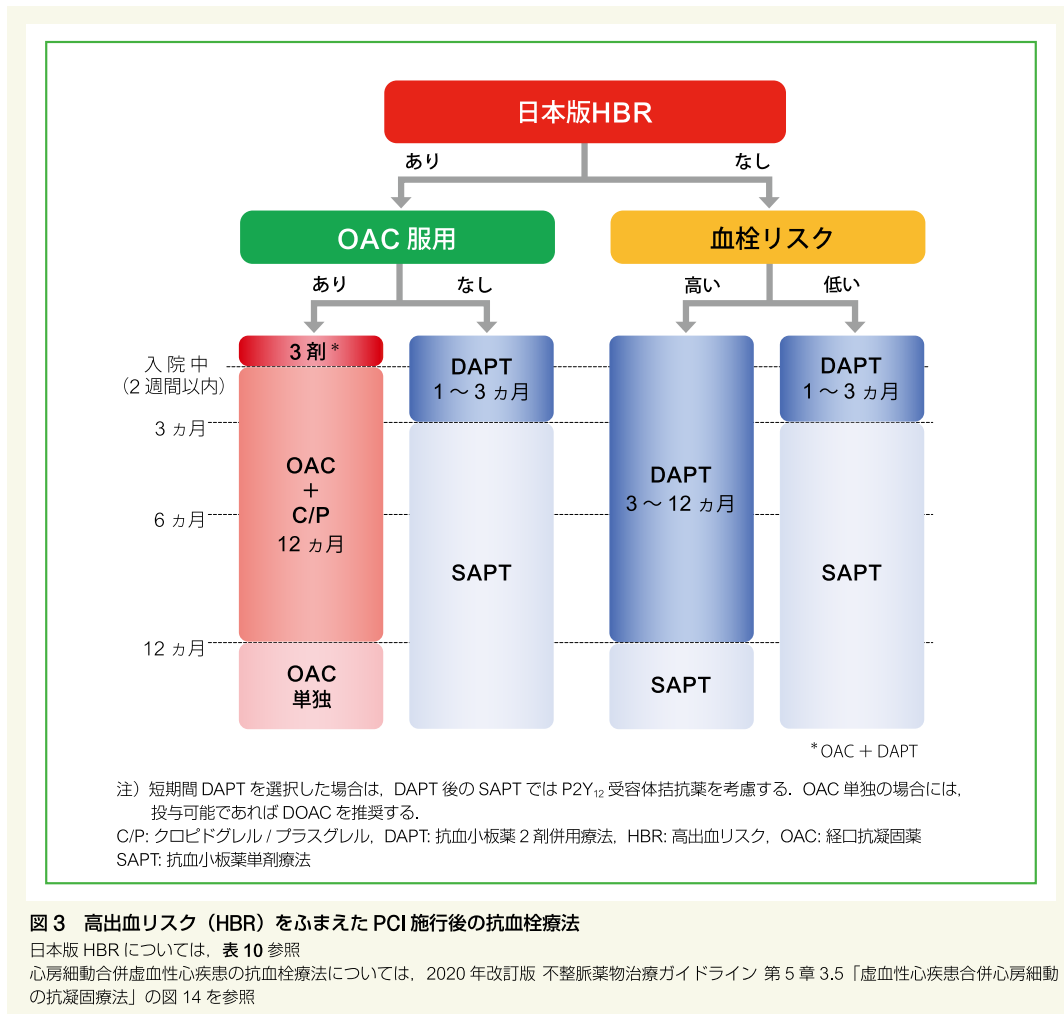


図7 高出血リスク (HBR) をふまえた PCI 施行後の抗血栓療法

日本循環器学会. 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 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/05/JCS2020_Kimura_Nakamura_0420.pdf (2020 年 10 月閲覧)

的背景も含めてまとめた。ステントの改良等に伴い、塞栓症よりも出血性合併症がクローズアップされるようになってきた。AFIRE 試験をはじめとする近年の我が国からのエビデンスに基づき、併用薬剤は次第に減らす方向へ動いてきている。

著者の利益相反 (COI) の開示：

講演料・原稿料など (ベーリンガーインゲルハイム、バイエル、第一三共、ブリストルマイヤーズ、サノファイ)、研究費 (受託研究、共同研究、寄付金等) (ベーリンガーインゲルハイム、第一三共)

文献

- 1) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* **339**: 1665–1671, 1998.
- 2) Ako J, Morino Y, Honda Y, Hassan A, Sonoda S, Yock PG, Leon MB, Moses JW, Bonneau HN, Fitzgerald PJ: Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: A serial intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* **46**: 1002–1005, 2005.
- 3) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Jüni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW: Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: Data from a large two-institutional cohort

- study. *Lancet* **369**: 667–678, 2007.
- 4) Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M, Fusaro M, Schneider S, Schulz S, Ibrahim T, Ott I, Massberg S, Laugwitz KL, Kastrati A: Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: Results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv* **6**: 1267–1274, 2013.
 - 5) Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, Ohya M, Suwa S, Takagi K, Nanasato M, Hata Y, Yagi M, Suematsu N, Yokomatsu T, Takamisawa I, Doi M, Noda T, Okayama H, Seino Y, Tada T, Sakamoto H, Hibi K, Abe M, Kawai K, Nakao K, Ando K, Tanabe K, Ikari Y, Hanaoka KI, Morino Y, Kozuma K, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T; 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* **140**: 1957–1959, 2019.
 - 6) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* **367**: 1903–1912, 2006.
 - 7) Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, Sørensen R, Køber L, Torp-Pedersen C, Hansen ML: Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: A nationwide cohort study. *Circulation* **129**: 1577–1585, 2014.
 - 8) Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van't Hof AW, ten Berg JM; 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* **381**: 1107–1115, 2013.
 - 9) Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA: Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* **375**: 2423–2434, 2016.
 - 10) Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators: Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* **377**: 1513–1524, 2017.
 - 11) Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators: Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* **380**: 1509–1524, 2019.
 - 12) Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, Aronson R, Windecker S, Mehran R, Lopes RD: Risk/Benefit tradeoff of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: Insights from AUGUSTUS. *Circulation* **141**: 1618–1627, 2020.
 - 13) Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A: 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* **394**: 1335–1343, 2019.
 - 14) Khan SU, Osman M, Khan MU, Khan MS, Zhao D, Mamas MA, Savji N, Al-Abdoh A, Hasan RK, Michos ED: Dual versus triple therapy for atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* **172**: 474–483, 2020.
 - 15) Nakamura M, Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Otsuka F, Kozuma K, Kosuge M, Shinke T, Nakagawa Y, Natsuaki M, Yasuda S, Akasaka T, Kohsaka S, Haze K, Hirayama A: JCS 2020 guideline focused update on antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease. *Circ J* **84**: 831–865, 2020.
 - 16) Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, Morimoto T, Masuda H, Shiomi H, Goto K, Nakai K, Ogawa H, Kobori A, Kono Y, Kaitani K, Suwa S, Aoyama T, Takahashi M, Sasaki Y, Onishi Y, Mano T, Matsuda M, Motooka M, Tomita H, Inoko M, Wakeyama T, Hagiwara N, Tanabe K, Akao M, Miyauchi K, Yajima J, Hanaoka K, Morino Y, Ando K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Nakao K, Kozuma K, Kadota K, Kimura K, Kawai K, Ueno T, Okumura K, Kimura T; 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* **139**: 604–616, 2019.
 - 17) Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* **381**: 1103–1113, 2019.