

# 超高齢社会の日本における 心原性脳塞栓症の予防

## NOACの位置づけを考える

弘前大学医学部 循環器腎臓内科

弘前脳卒中・リハビリテーションセンター（理事）

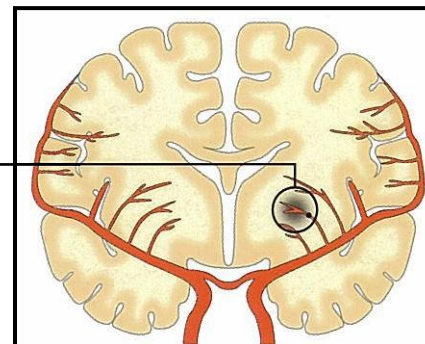
奥村 謙

弘前脳卒中・リハビリテーションセンター（平成17年7月開設）

# 脳梗塞病型分類

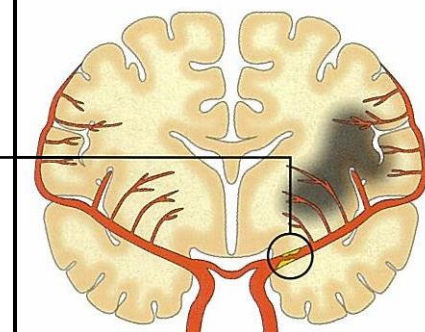
## ラクナ梗塞

脳の細い血管(穿通枝動脈)が詰まって起こる脳梗塞



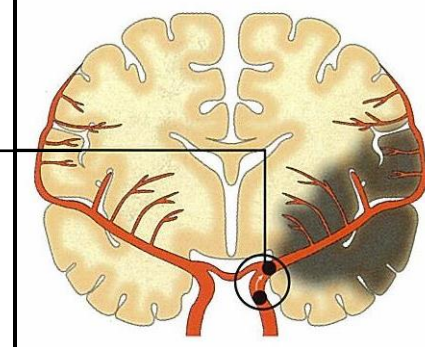
## アテローム血栓性梗塞

脳の太い血管(主幹動脈)が動脈硬化を起こして、細くなったり、詰まったりして起こる脳梗塞

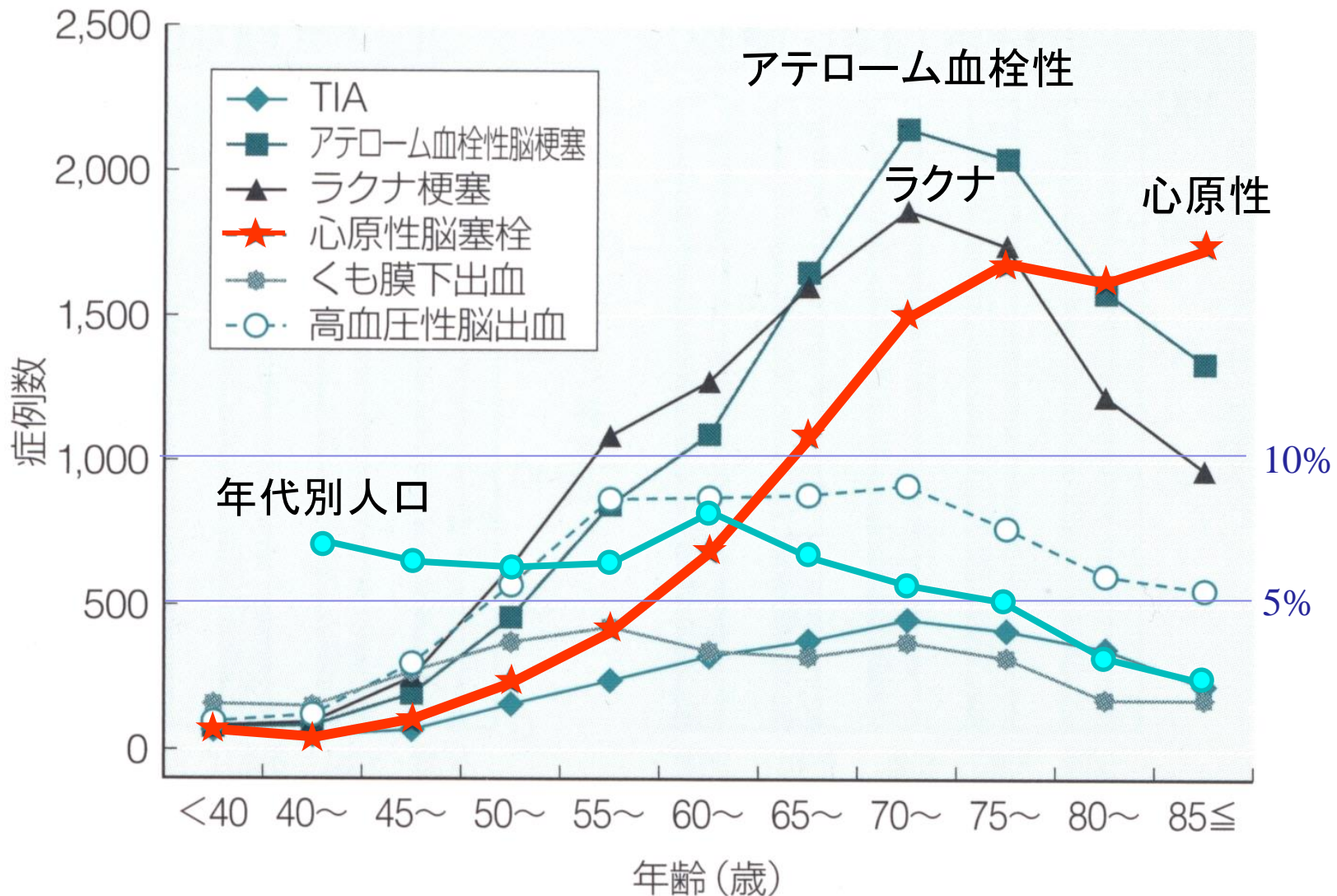


## 心原性梗塞(脳塞栓)

心臓にできた血の塊(血栓)が流れてきて、脳の血管が詰まって起こる脳梗塞で、心房細動という不整脈が原因

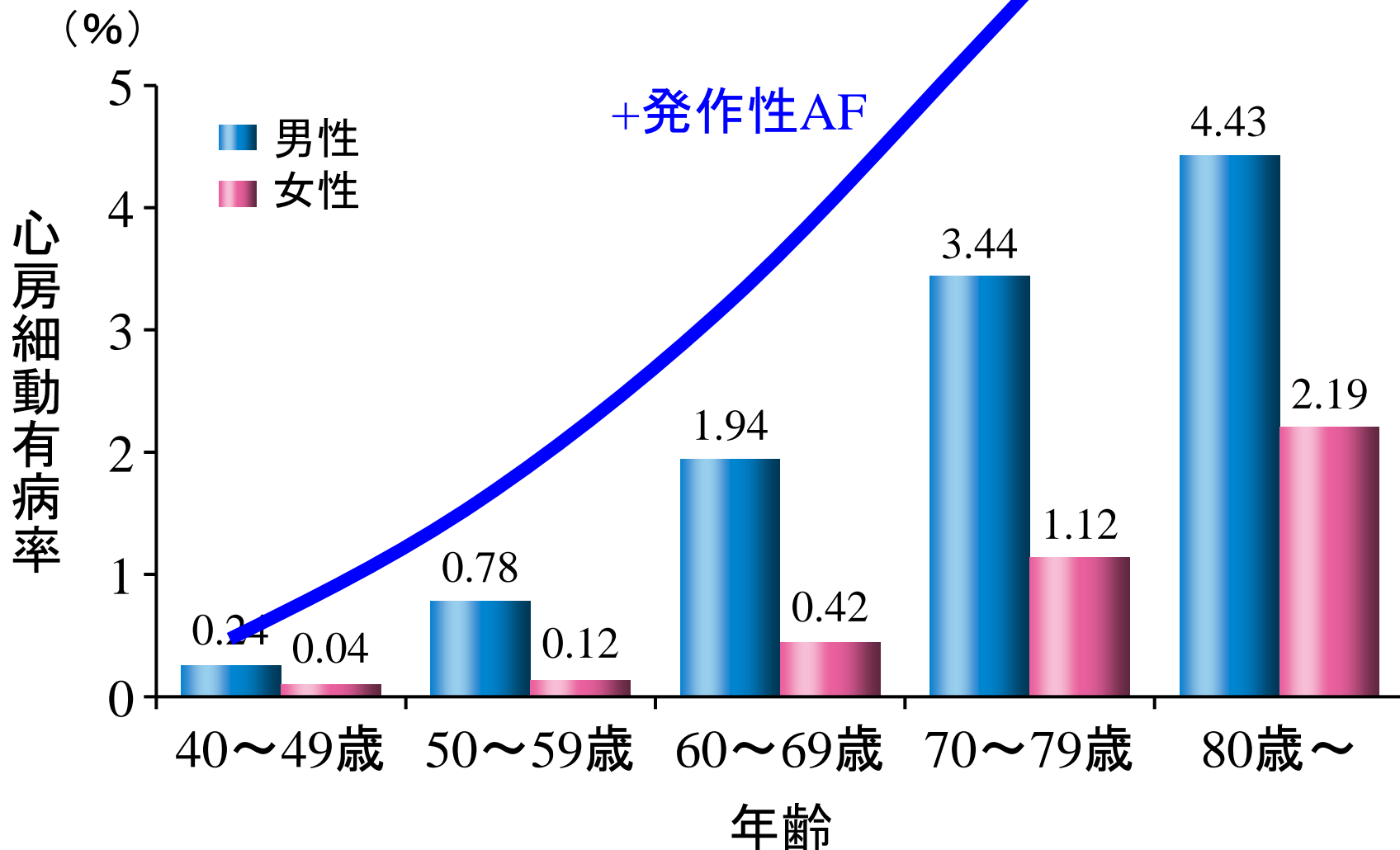


# 年齢別に見た脳卒中各病型の発症頻度



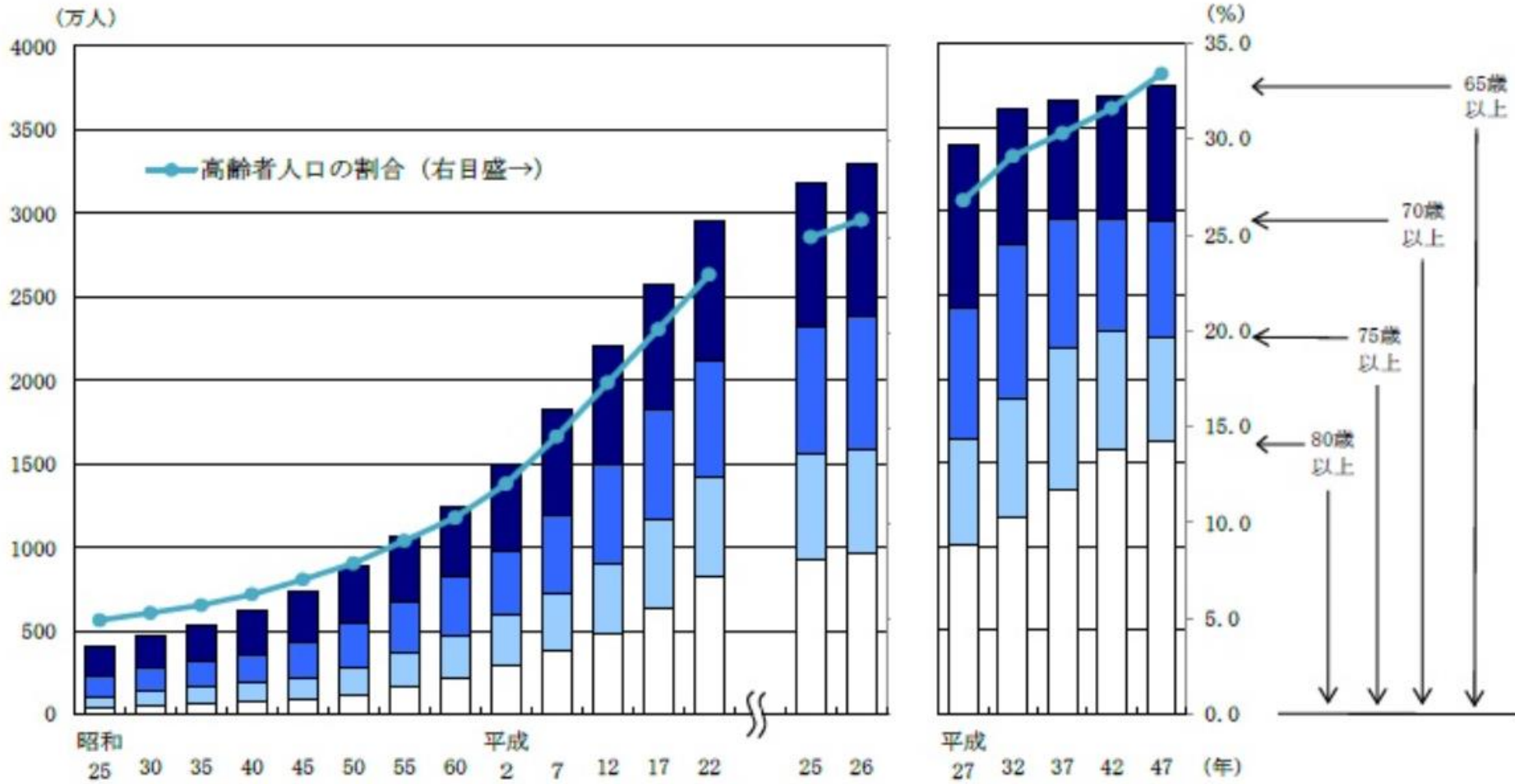
# 心房細動有病率は年齢とともに増加する

[検診データの解析(慢性心房細動)]



# 高齢者人口と割合の推移

65歳以上: 3296万人 (総人口1億2713万人の25.9%)



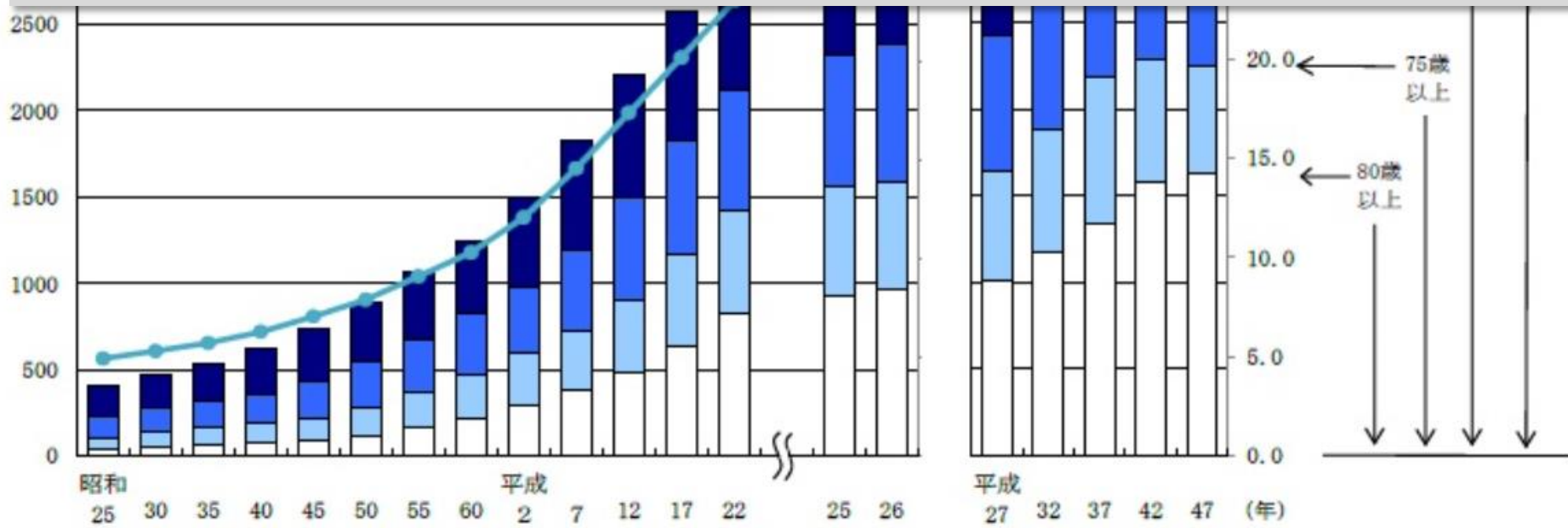
2014年人口推計(総務省統計局)

# 高齢者人口と割合の推移

65歳以上: 3296万人 (総人口1億2713万人の25.9%)

高齢化 → 超高齢化 → 塞栓症高リスク AF患者増加

↓  
心原性脳塞栓症増加

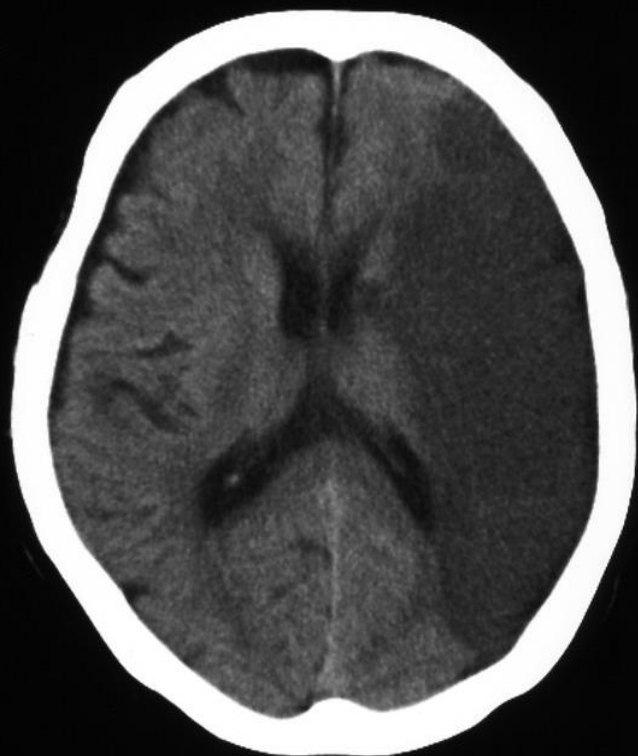


2014年人口推計(総務省統計局)

# 心原性脳梗塞と出血性梗塞

(81F; 慢性心房細動に対してワルファリン → アスピリン)

56)



ion/GXP

56)



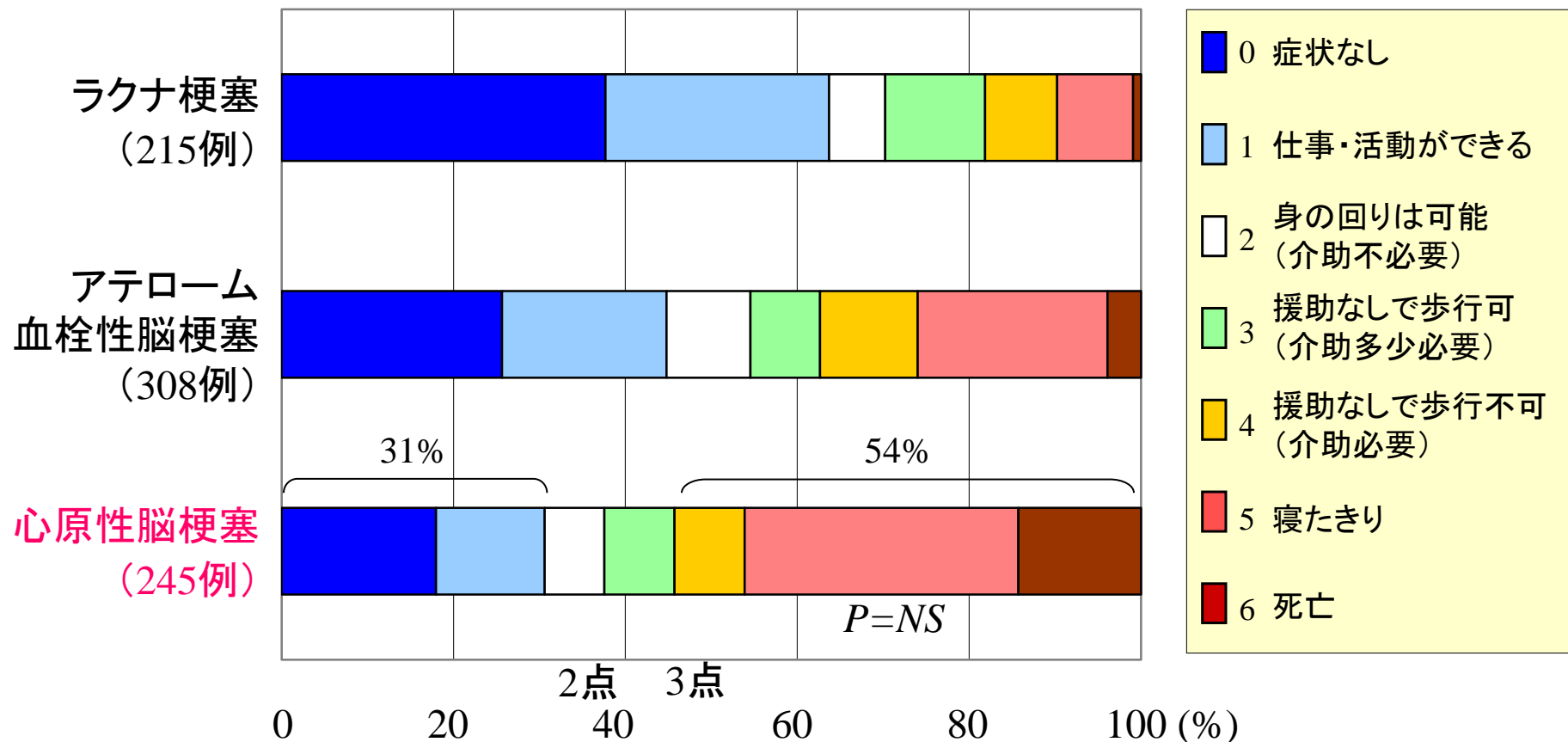
8  
1 S  
SU/HF/  
0000/0

81yo  
20  
1.5s  
S/10  
SU/HF/OFF

# 脳梗塞の病型別退院時重症度 (弘前脳卒中・リハビリテーションセンター)

全768例(2005年10月～2008年1月)

*m-Rankin scale*

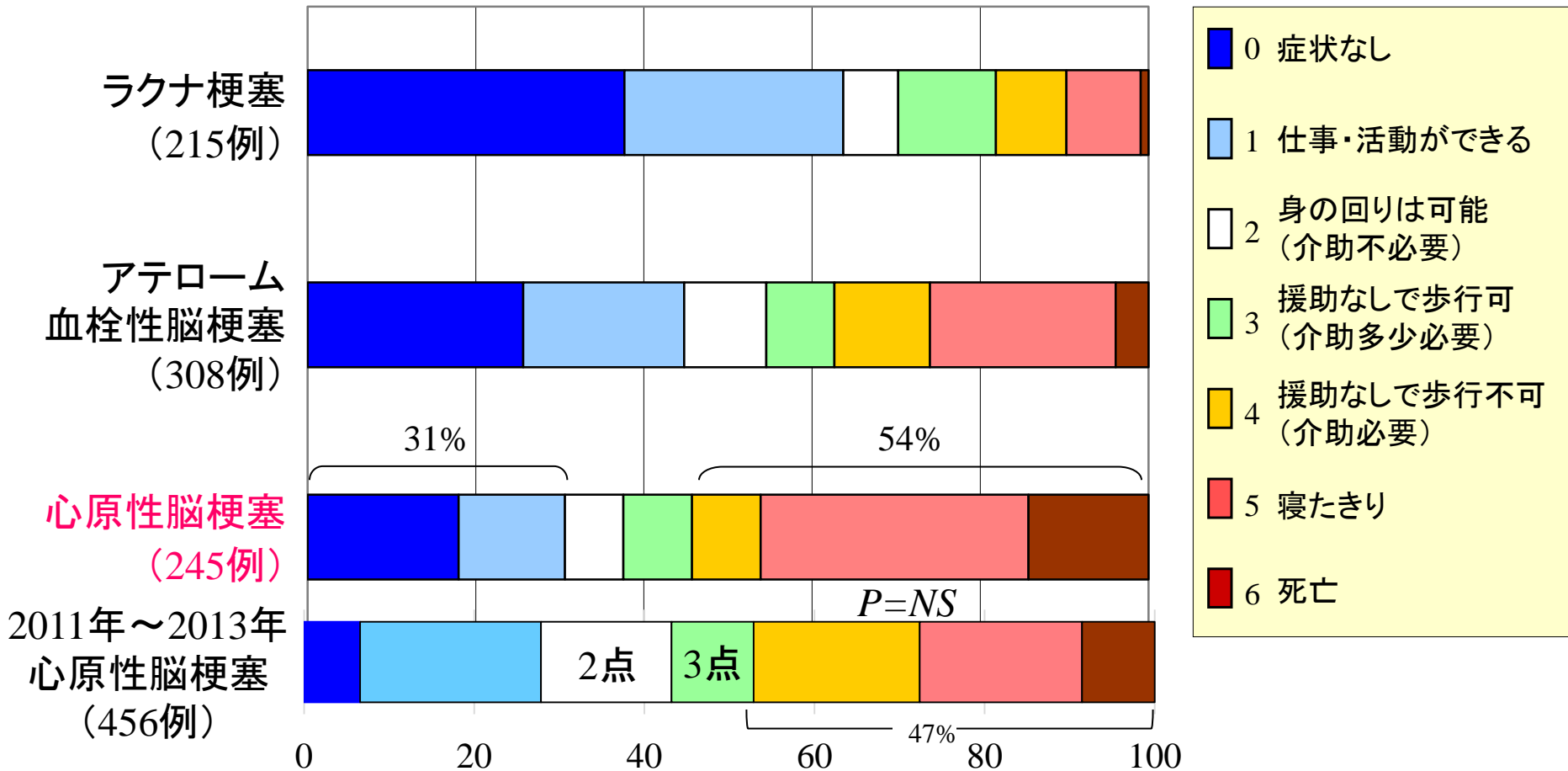




# 脳梗塞の病型別退院時重症度 (弘前脳卒中・リハビリテーションセンター)

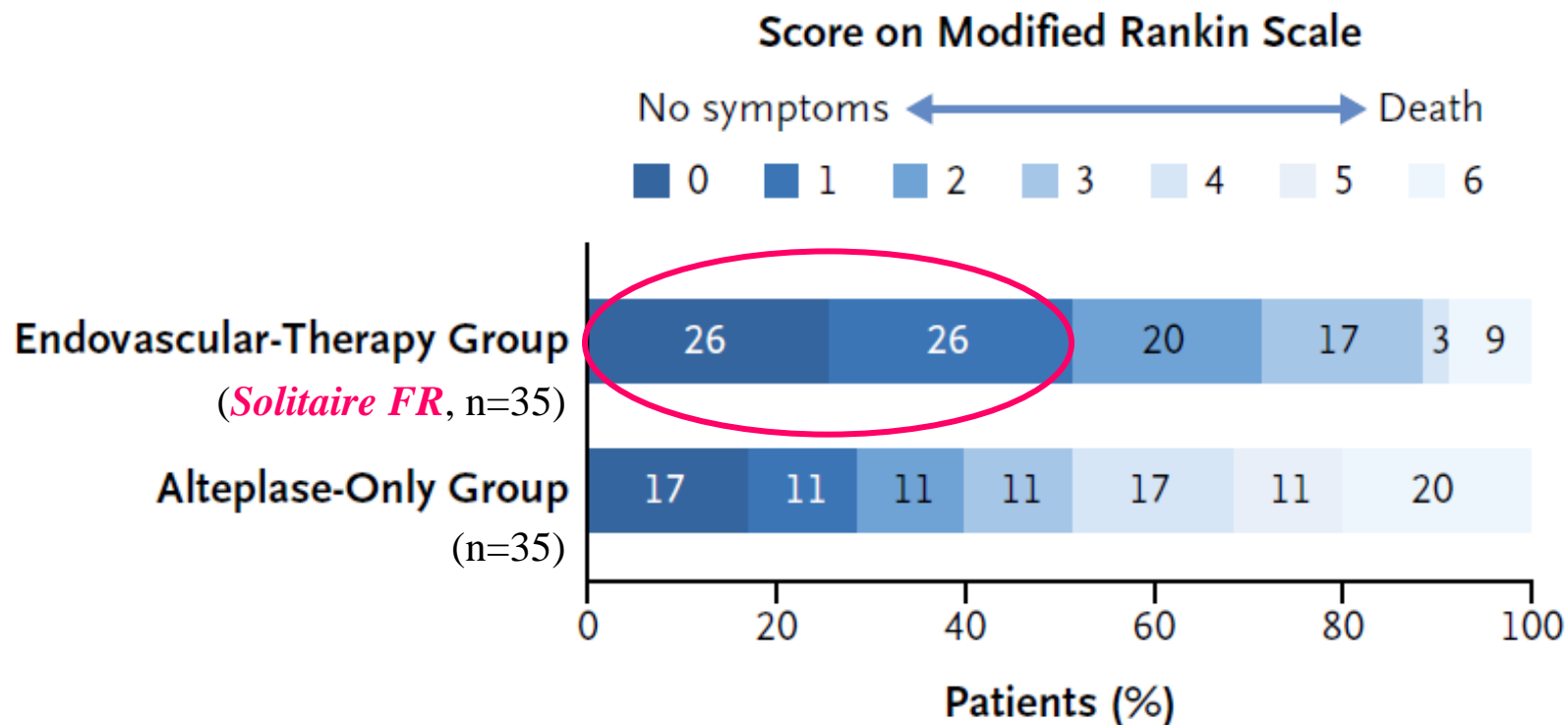
全768例(2005年10月～2008年1月)

*m-Rankin scale*



# 心原性脳塞栓症に対する血栓溶解療法 (tPA) + 血管内治療 (血栓除去術) の効果

## *EXTEND-IA Study*



# 血栓塞栓症リスク評価法(ハイリスク例の同定法)

## ESCガイドライン 2010

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>C</sub> スコア	
<b>C</b> ongestive heart failure /left ventricular dysfunction 慢性心不全・左室機能低下	1点
<b>H</b> ypertension 高血圧	1点
<b>A</b> ge 年齢75歳以上	2点
<b>D</b> iabetes 糖尿病	1点
<b>S</b> troke 脳卒中	2点
<b>V</b> ascular disease 血管系疾患	1点
<b>A</b> ge 年齢65~74歳	1点
<b>S</b> ex category 女性	1点

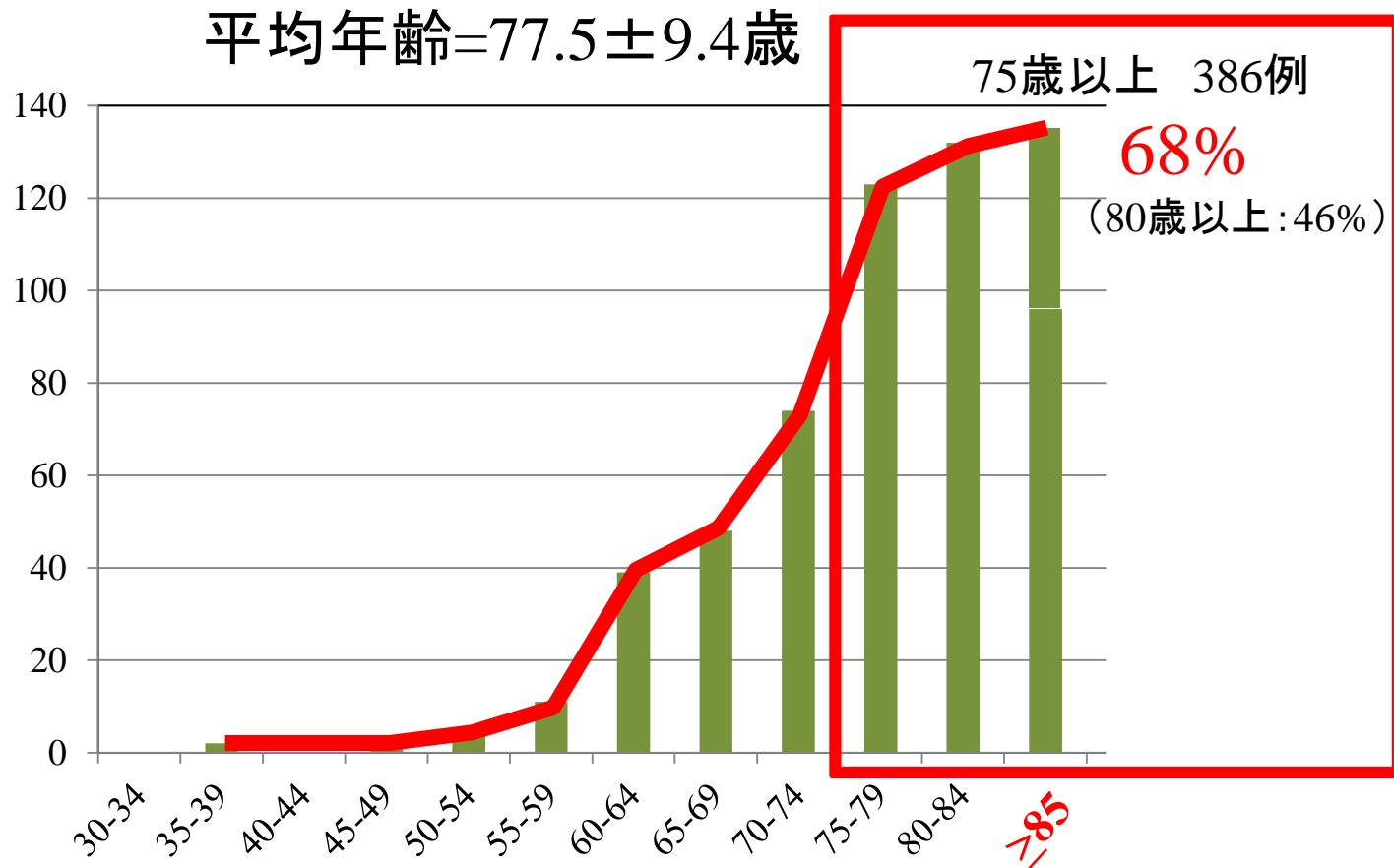
## Swedish AF Cohort Study

(ワルファリン非服用非弁膜症性AF 90,490例)

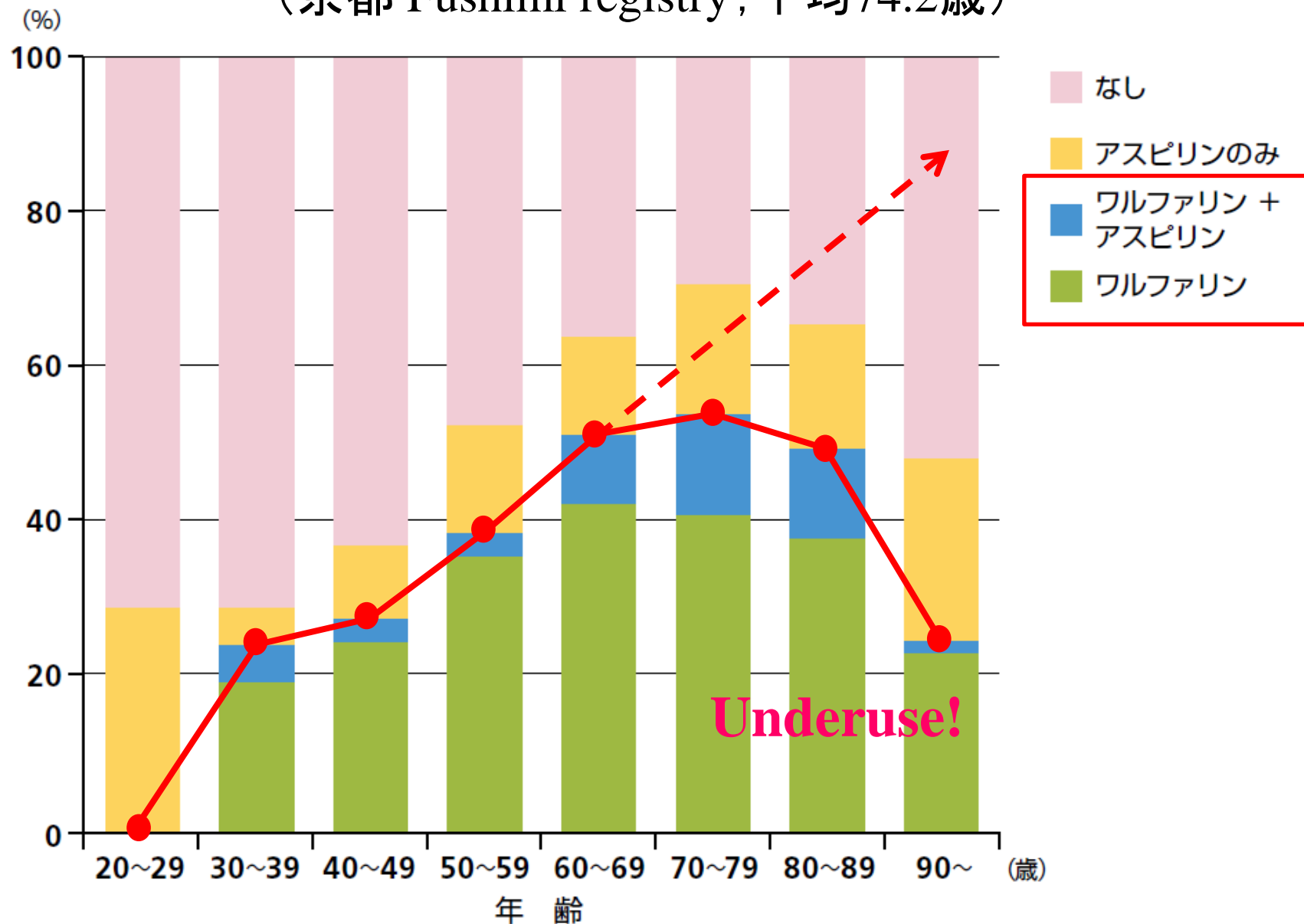
リスク因子	ハザード比
年齢 <b>A</b>	
<65歳	1.0 (reference)
65-74歳	2.97 (2.54-3.48)
≥75歳	5.28 (4.58-6.09)
女性 <b>Sc</b>	1.17 (1.11-1.22)
脳梗塞/TIA既往 <b>S<sub>2</sub></b>	2.81 (2.68-2.95)
頭蓋内出血	1.49 (1.33-1.67)
血管疾患 <b>V</b>	1.14 (1.06-1.23)
高血圧 <b>H</b>	1.17 (1.11-1.22)
心不全既往 <b>C</b>	0.98 (0.93-1.03)
糖尿病 <b>D</b>	1.19 (1.13-1.26)

# 心原性脳塞栓症発症例の年齢分布

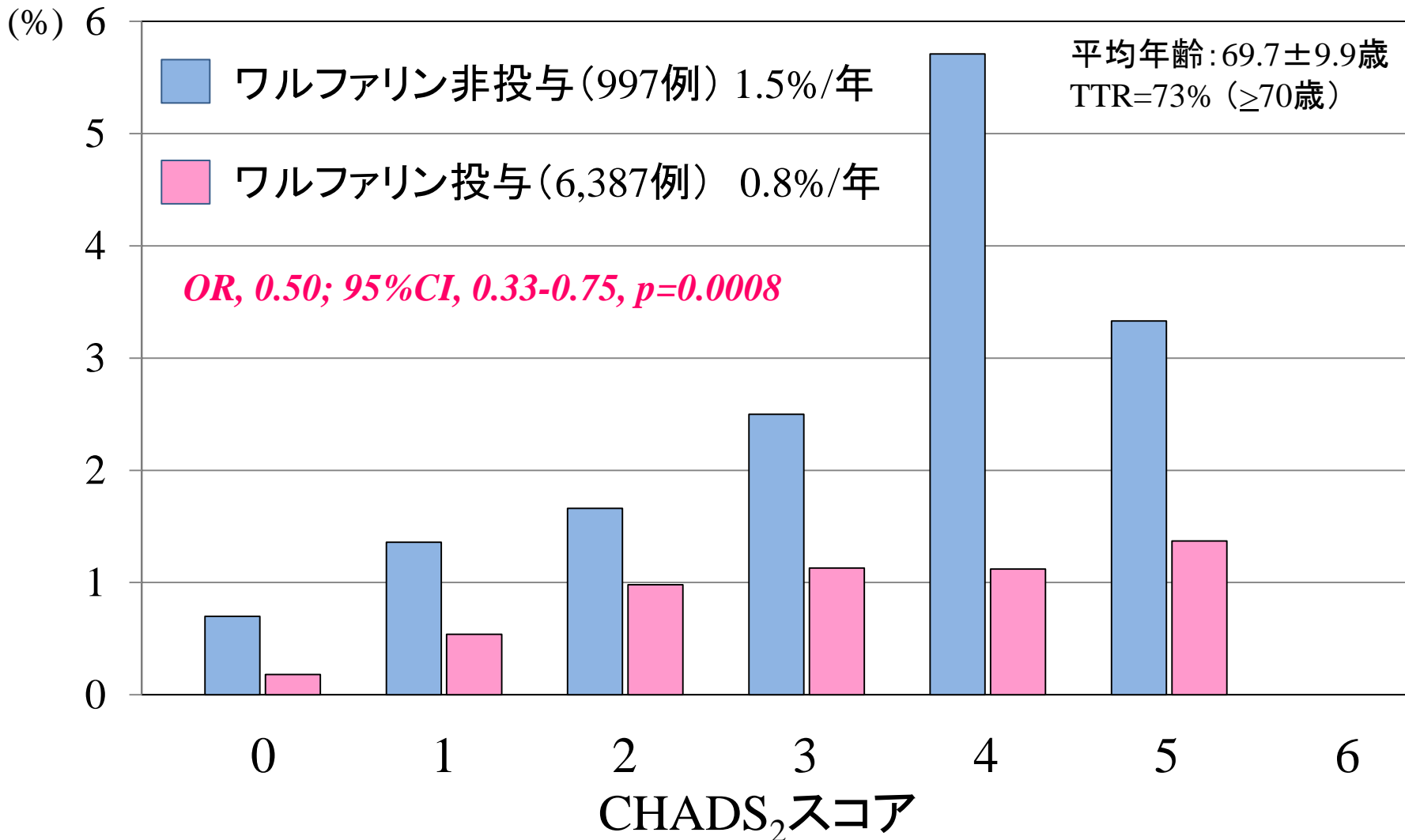
弘前脳卒中・リハビリテーションセンター(2011年4月～2013年10月)  
連続567例(急性期入院452例、他院からリハビリ目的転院115例)



# リアルワールドにおける心房細動患者に対する抗血栓療法 (京都 Fushimi registry ; 平均74.2歳)



## ワルファリン非服用・服用例の血栓塞栓イベント発生率

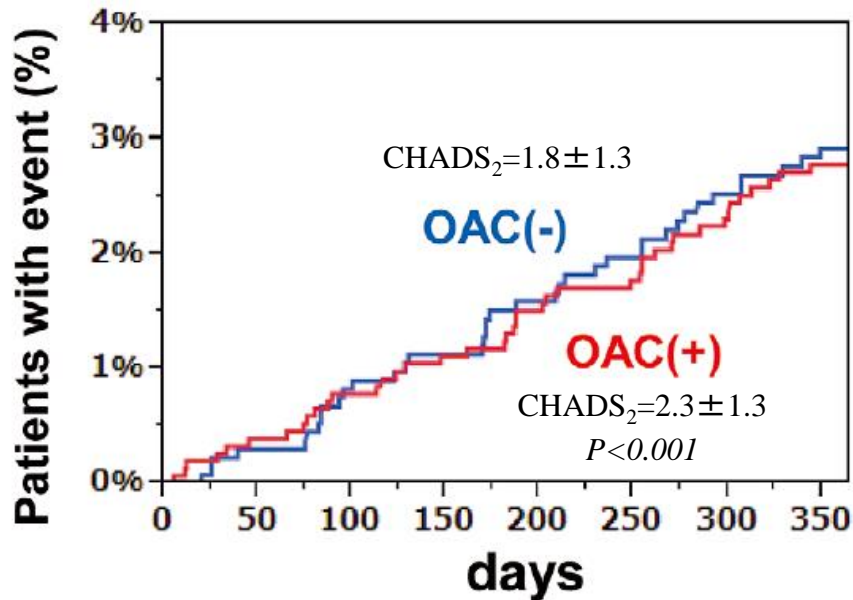


# 伏見レジストリー: 1年後のアウトカム

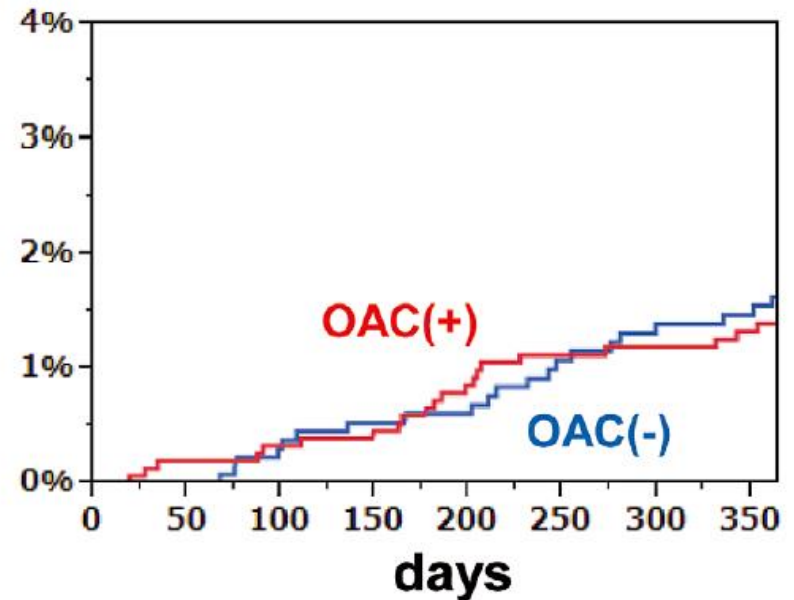
京都伏見医師会: 79医療機関 (67プライマリークリニック)

平均年齢=74.2±11.0歳; 登録時PT-INR=1.82±0.46 (治療域内54.4%)

## 脳卒中・全身塞栓症



## 大出血



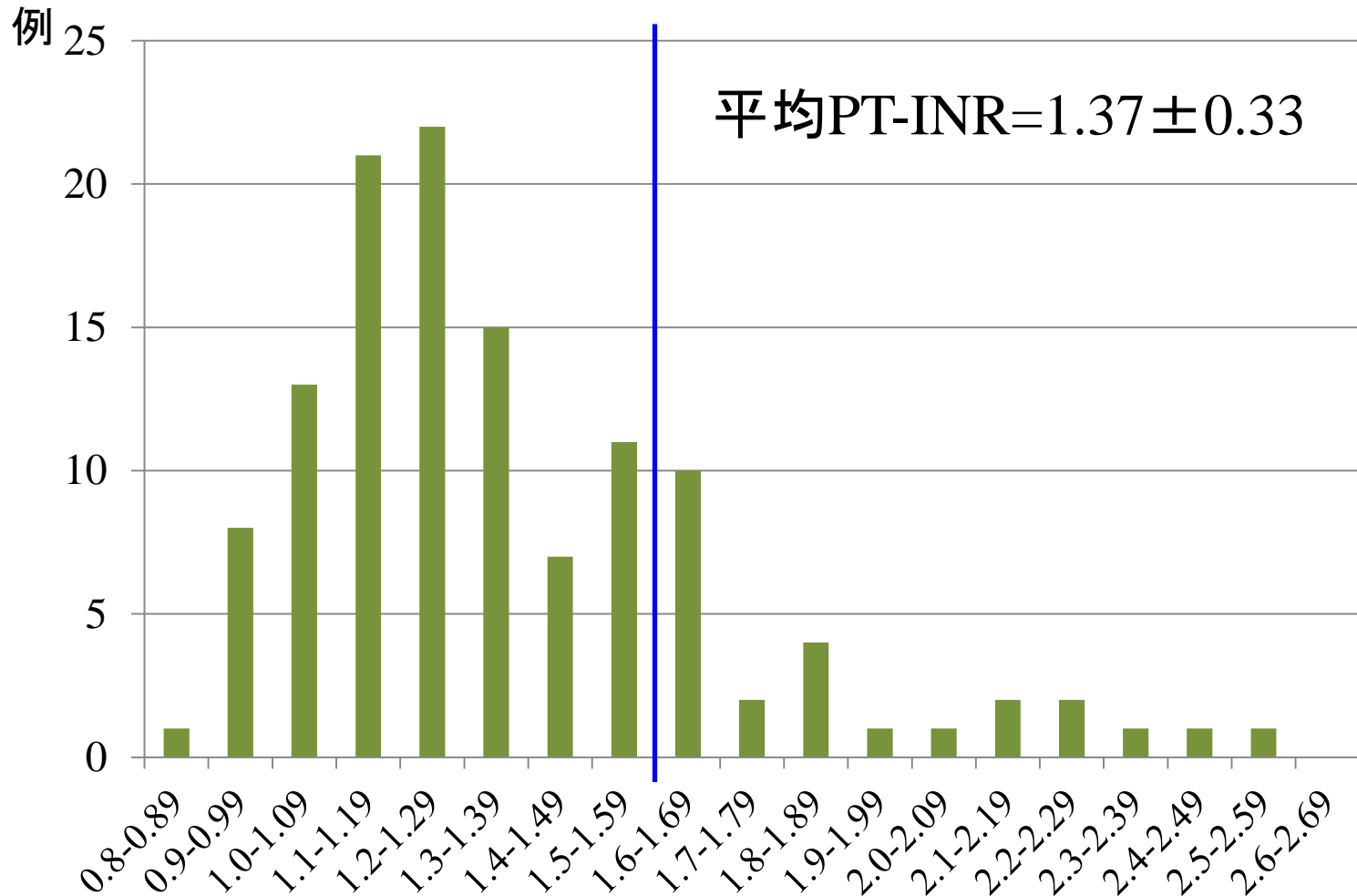
number at risk

OAC(+)	1546	1528	1512	1496	1481	1465	1444	1427
OAC(-)	1368	1336	1312	1297	1266	1245	1226	1215

	1546	1531	1518	1504	1487	1471	1456	1443
	1368	1339	1317	1303	1275	1253	1239	1230

# ワルファリン服用下の心原性脳塞栓症発症時のPT-INR 弘前脳卒中・リハビリテーションセンター：2011年4月～2014年3月

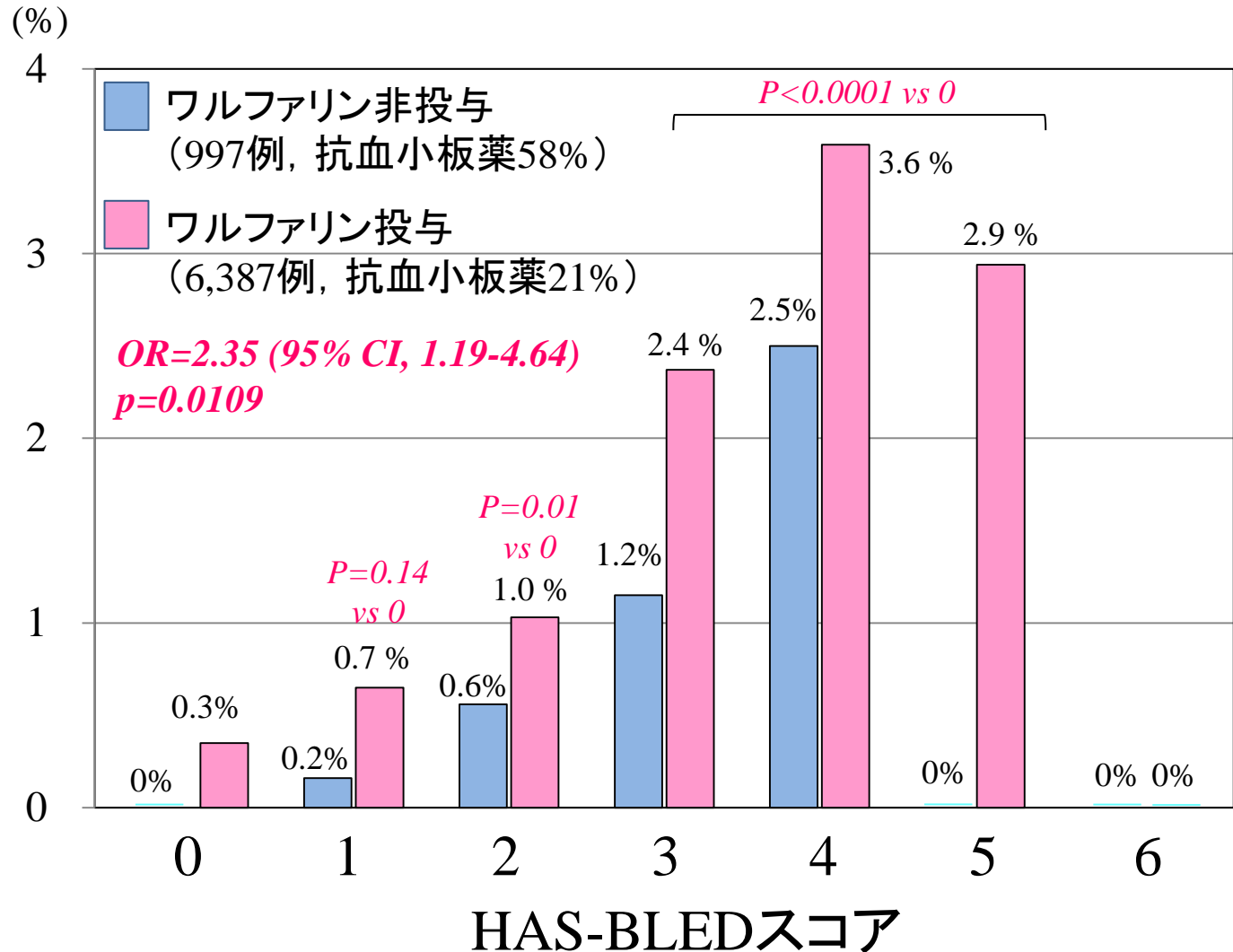
心原性脳塞栓症644例中ワルファリン服用中に発症した172例の中で発症48時間以内にPT-INRを測定した123例





# ワルファリン非服用・服用患者の大出血イベント発生率

HAS-BLEDスコア	
H	高血圧
A	腎障害/肝障害
S	脳卒中
B	出血*
L	PT-INR不安定*
E	65歳以上*
D	抗血小板薬* アルコール



\*有意な予知因子  
(J-RHYTHM Registry)

# NOAC プロファイルの比較

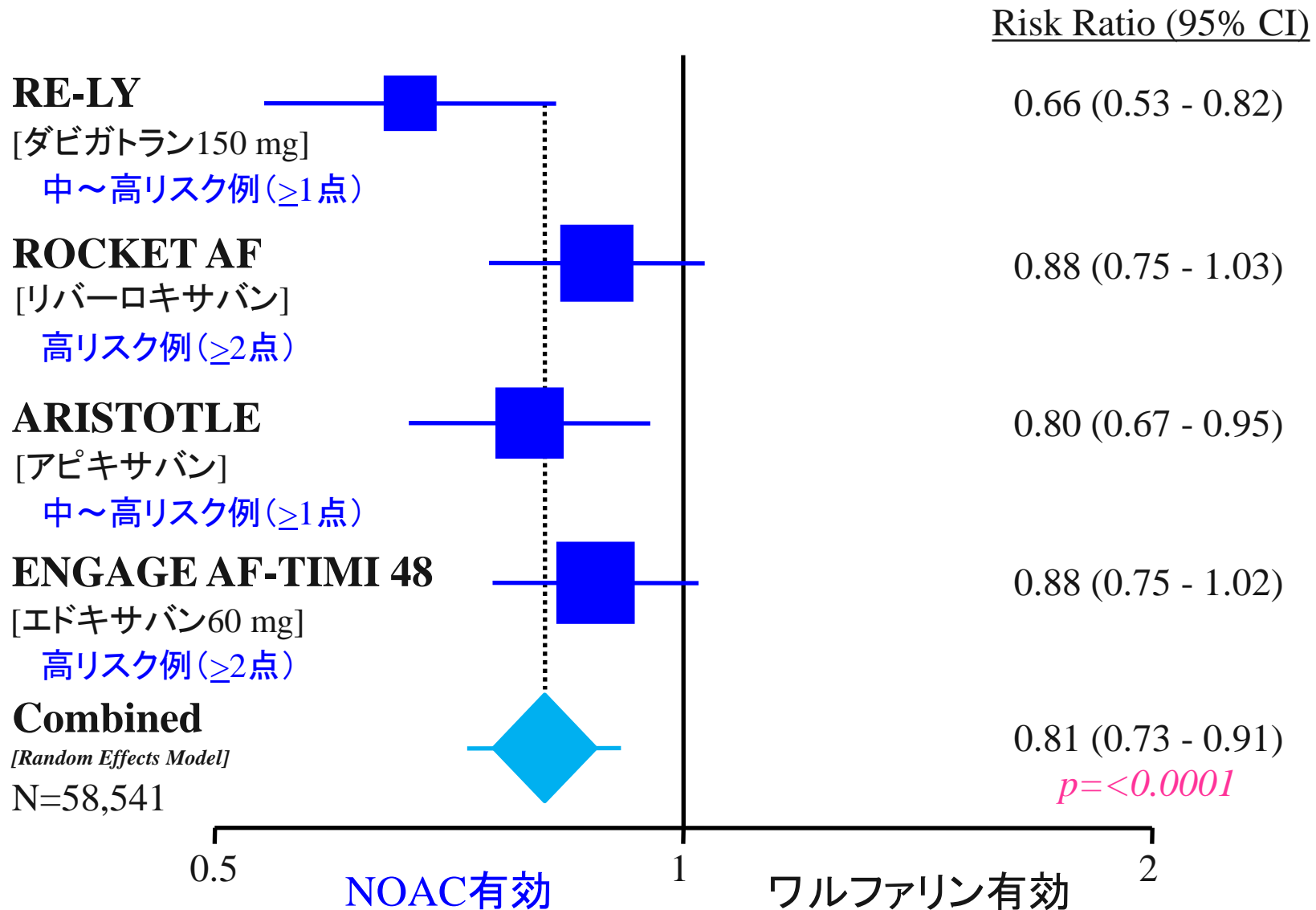
(Non-VKA Oral AntiCoagulant)

	ダビガトラン (2011)	リバーロキサバン (2012)	アピキサバン (2013)	エドキサバン (2014)
阻害ターゲット	IIa	Xa	Xa	Xa
プロドラッグ	Yes	No	No	No
生物学的利用率	6.5%	80-100%	60%	62%
半減期	12-14時間	8-11時間	12時間	10-14時間
腎排泄率	80%	36% ** (66%)	27%*	50%
投与回数	1日2回***	1日1回***	1日2回	1日1回
相互作用	P-gp	3A4 /P-gp/BCRP	3A4 /P-gp/BCRP	3A4 (<10%) /P-gp
開発会社	ベーリンガー インゲルハイム	バイエル/ジョンソン& ジョンソン	ブリストルマイヤーズ スクイブ/ファイザー	第一三共

\*全身クリアランスに占める未変化体の尿中排泄率、\*\*活性体として、\*\*\*適応症により異なる

各社添付文書

# NOACs: 脳卒中・全身塞栓症

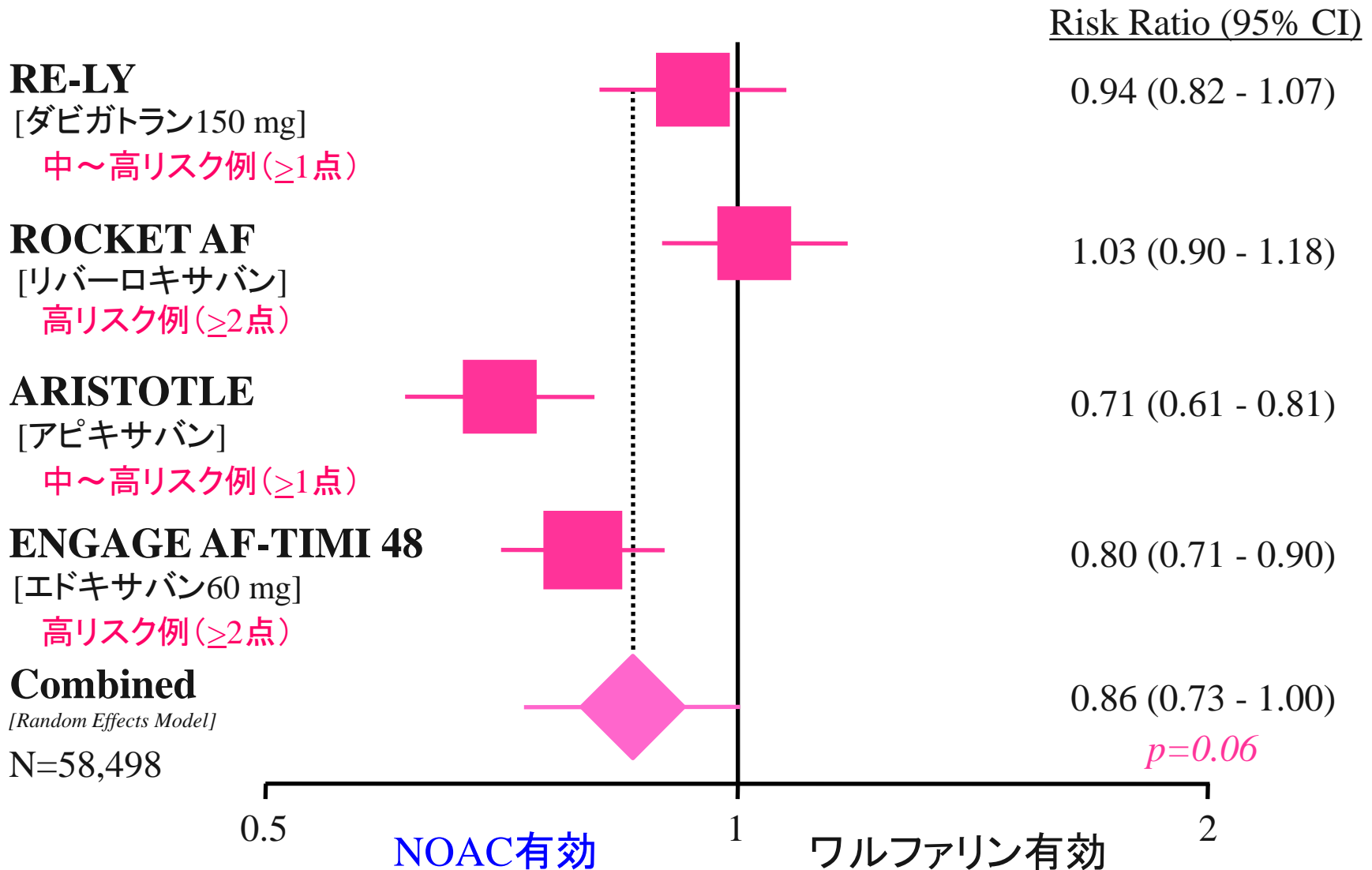


$p < 0.0001$

Heterogeneity  $p = 0.13$

Ruff CT, et al. Lancet 2013

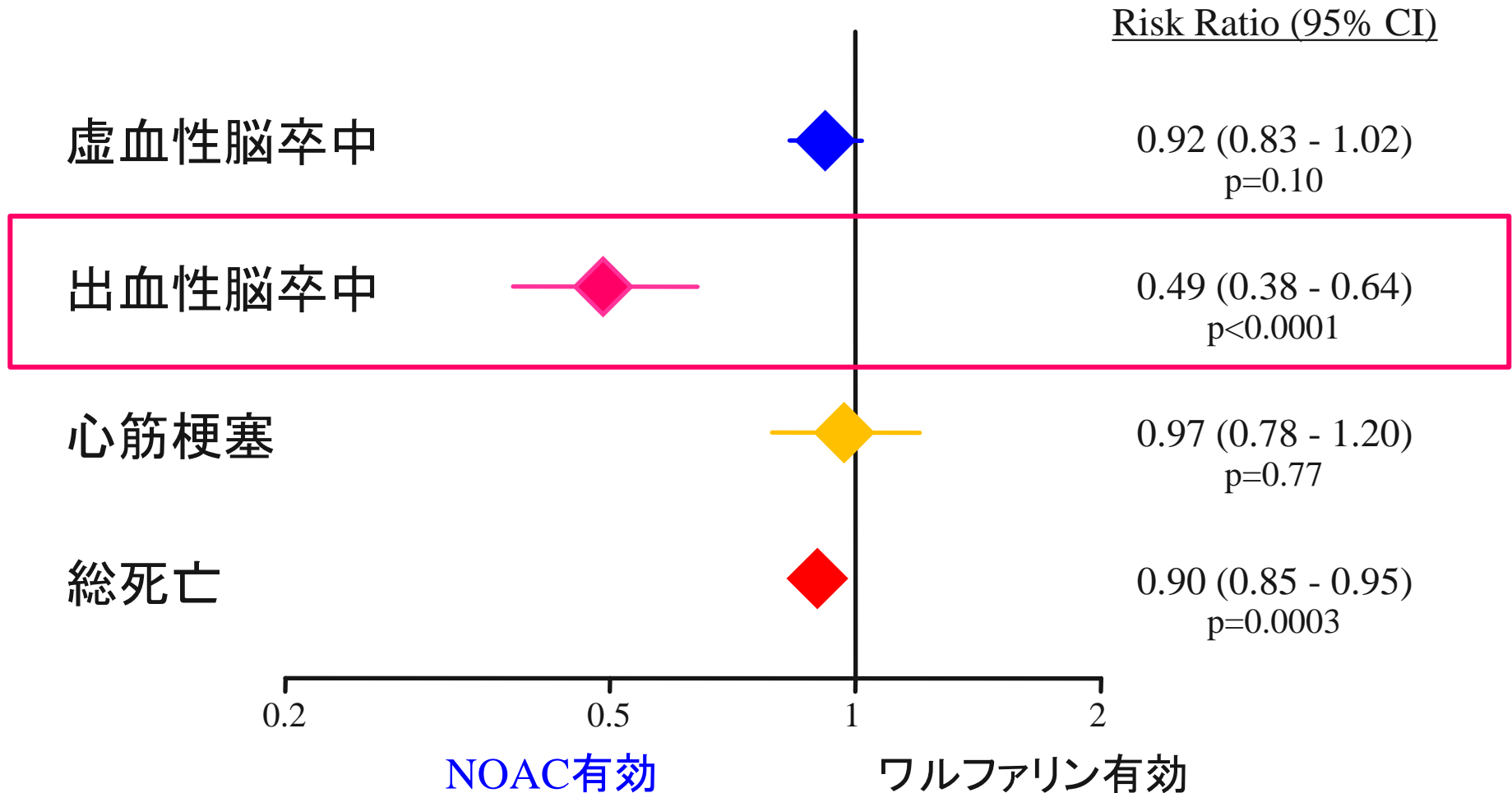
# NOACs: 大出血



Heterogeneity  $p=0.001$

Ruff CT, et al. Lancet 2013

# Secondary Efficacy Outcomes



*Heterogeneity p=NS for all outcomes*

*Ruff CT, et al. Lancet 2013*

# 日本人での有効性 NOAC vs Warfarin

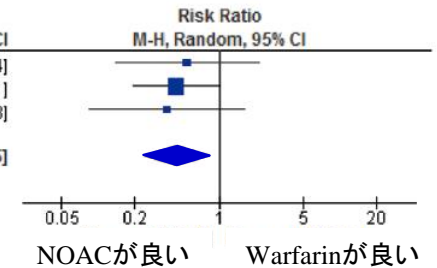
- ARISTOTOLE, n=336
- J ROCKET, n=1,278
- RE-LY, n=326



Total 1,940 cases

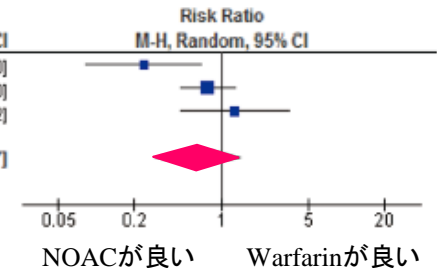
## 脳卒中・全身性血栓塞栓症

Study or Subgroup	NOAC		Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ARISTOTLE	3	161	6	175	21.7%	0.54 [0.14, 2.14]
J ROCKET	8	637	18	637	59.7%	0.44 [0.19, 1.01]
RE-LY	3	218	4	108	18.6%	0.37 [0.08, 1.63]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1016</b>		<b>920</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.45 [0.24, 0.85]</b>
Total events	14		28			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.14, df = 2 (P = 0.93); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.46 (P = 0.01)						



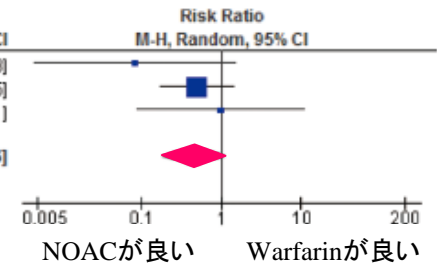
## 大出血

Study or Subgroup	NOAC		Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ARISTOTLE	4	160	18	175	27.4%	0.24 [0.08, 0.70]
J ROCKET	26	639	33	639	43.7%	0.79 [0.48, 1.30]
RE-LY	13	218	5	108	28.9%	1.29 [0.47, 3.52]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1017</b>		<b>922</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.66 [0.29, 1.47]</b>
Total events	43		56			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.32; Chi <sup>2</sup> = 5.48, df = 2 (P = 0.06); I <sup>2</sup> = 64%						
Test for overall effect: Z = 1.02 (P = 0.31)						



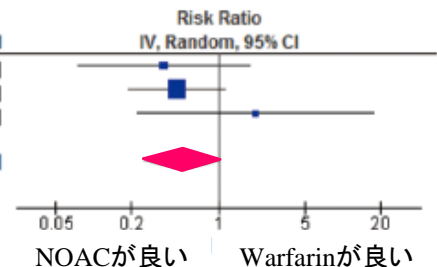
## 頭蓋内出血

Study or Subgroup	NOAC		Warfarin		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ARISTOTLE	0	160	6	175	10.4%	0.08 [0.00, 1.48]
J ROCKET	5	639	10	639	74.7%	0.50 [0.17, 1.45]
RE-LY	2	218	1	108	14.9%	0.99 [0.09, 10.81]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1017</b>		<b>922</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.46 [0.18, 1.16]</b>
Total events	7		17			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 1.89, df = 2 (P = 0.39); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.65 (P = 0.10)						

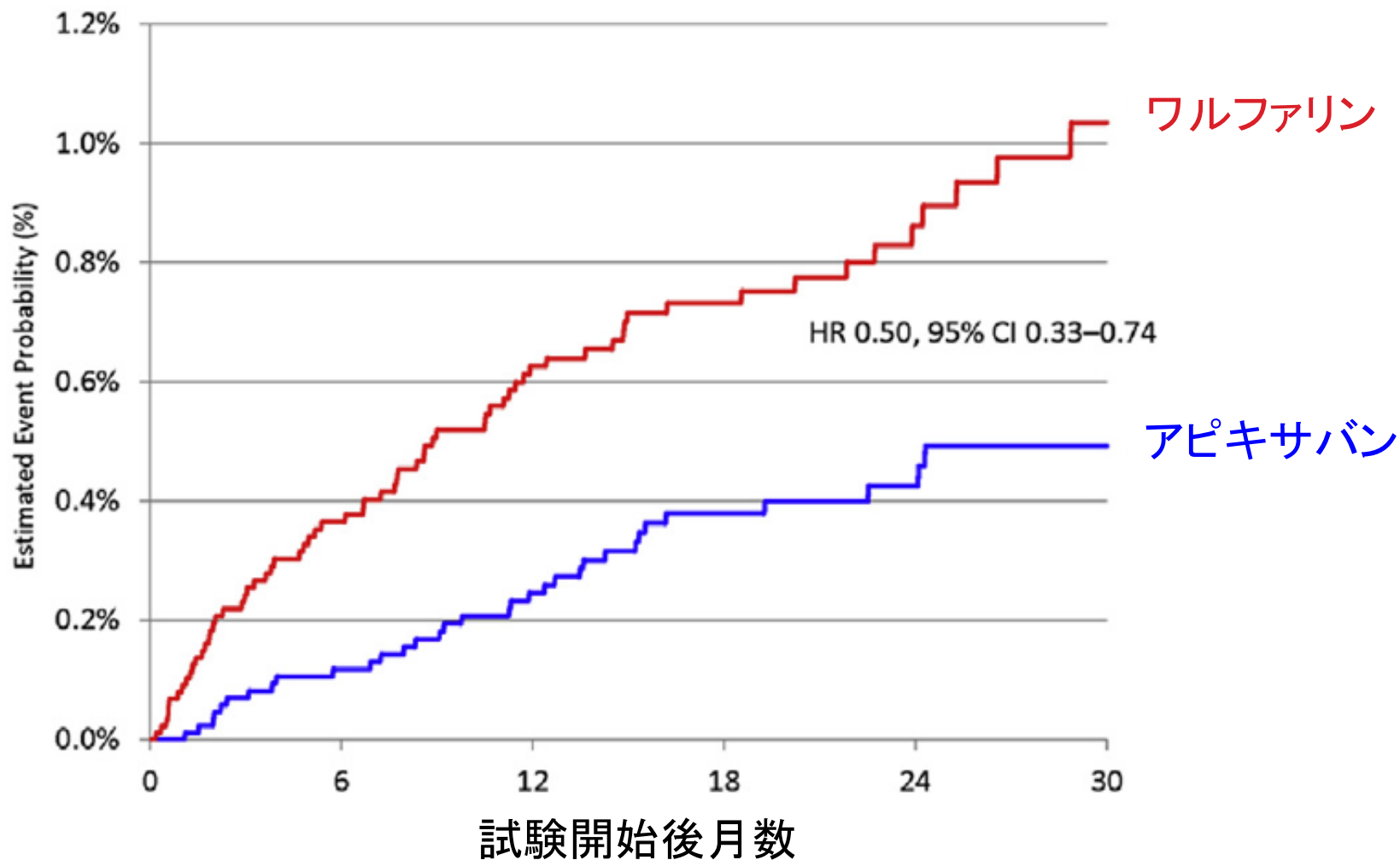


## 消化管出血

Study or Subgroup	NOAC		Warfarin		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ARISTOTLE	2	160	6	175	21.3%	0.36 [0.07, 1.78]
J ROCKET	7	639	15	639	67.5%	0.47 [0.19, 1.14]
RE-LY	4	218	1	108	11.3%	1.98 [0.22, 17.52]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1017</b>		<b>922</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.52 [0.25, 1.08]</b>
Total events	13		22			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 1.70, df = 2 (P = 0.43); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.75 (P = 0.08)						



# 30日以内に致命的となる大出血発生頻度



# 心房細動における抗血栓療法

日本循環器学会：心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）

## 非弁膜症性心房細動

CHADS2 score

- 心不全 1点
- 高血圧 1点
- 年齢  $\geq 75$  1点
- 糖尿病 1点
- 脳梗塞やTIAの既往 2点

$\geq 2$ 点

1点

推奨（クラス I）

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\*3

ワルファリン

70歳未満 INR 2.0-3.0

70歳以上 INR 1.6-2.6

推奨（クラス I）

ダビガトラン

アピキサバン

考慮可（クラス II a）

リバーロキサバン

エドキサバン\*3

ワルファリン

70歳未満 INR 2.0-3.0

70歳以上 INR 1.6-2.6

その他のリスク

- 心筋症
- $65 \leq$  年齢  $\leq 74$
- 血管疾患\*1

考慮可（クラス II a）

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\*3

ワルファリン

70歳未満 INR 2.0-3.0

70歳以上 INR 1.6-2.6

僧帽弁狭窄症  
人工弁\*2

推奨

ワルファリン

INR 2.0-3.0

同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい

\*1: 血管疾患とは心筋梗塞の既往、大動脈ブランク、および末梢動脈疾患などをさす。

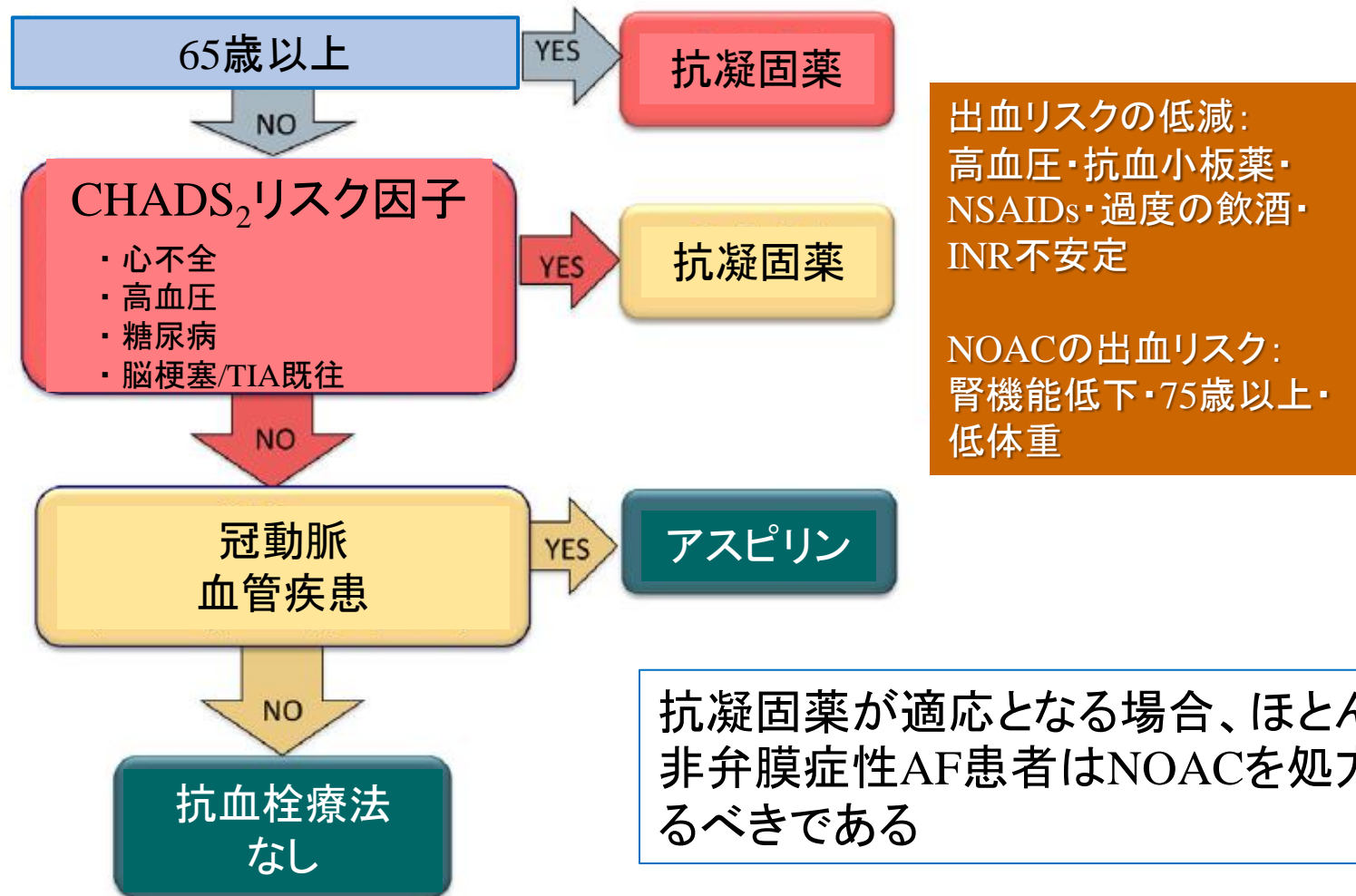
\*2: 人工弁は機械弁、生体弁をともに含む。

\*3: 2013年12月の時点では保険適応未承認。



# 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation

## 心房細動の抗凝固療法のためのCCSアルゴリズム



# 抗凝固薬の効果は目に見えない!?

抗凝固療法中に発症した

- 心原性脳塞栓症
  - 脳内出血
- } 重症度/アウトカム

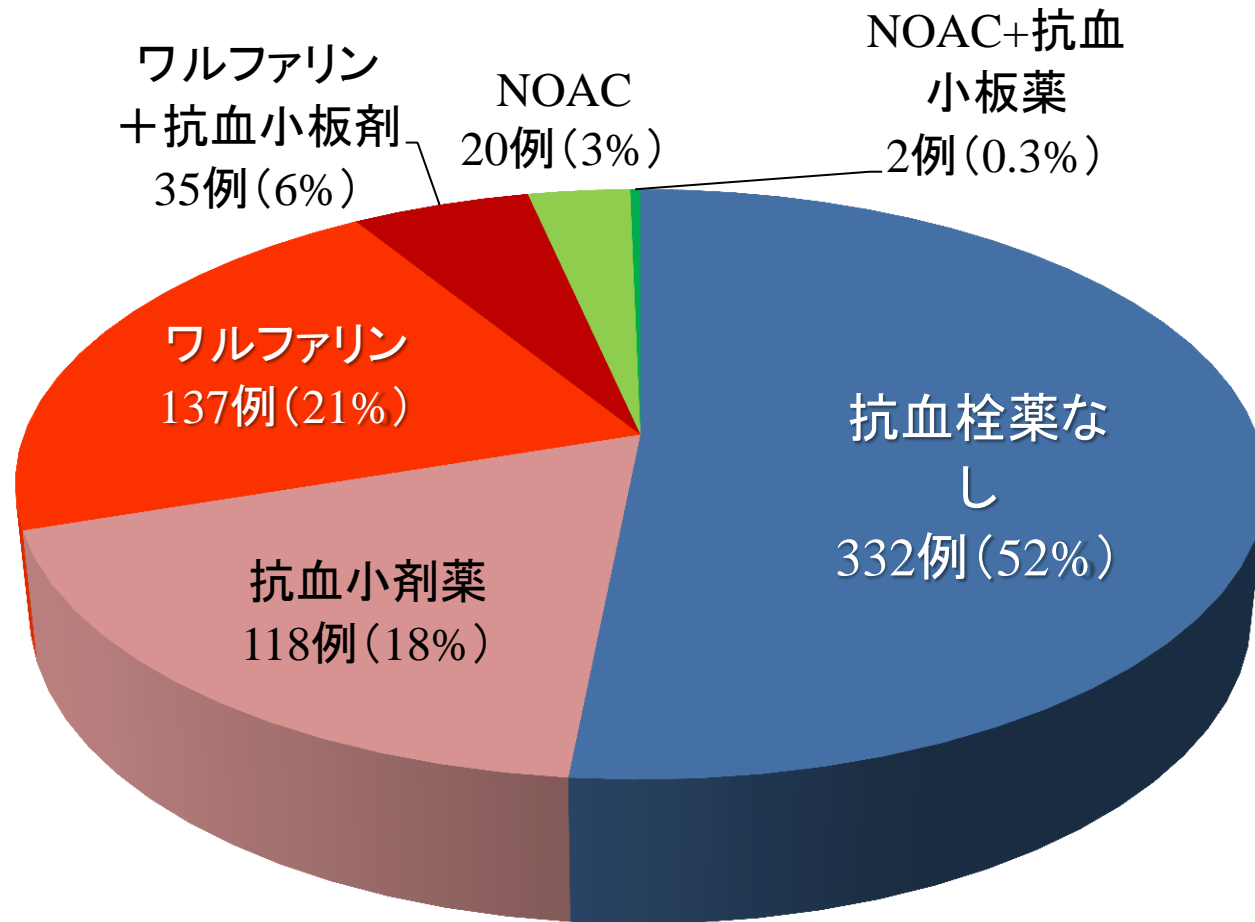
**NOAC vs Warfarin**

# 心原性脳塞栓症発症時抗血栓薬服用状況

弘前脳卒中・リハビリテーションセンター(2011年4月～2014年3月)

心原性脳塞栓症連続644例

- ワルファリン服用下に発症: 172例 (27%)
- NOAC服用下に発症: 22例 (3.4%)

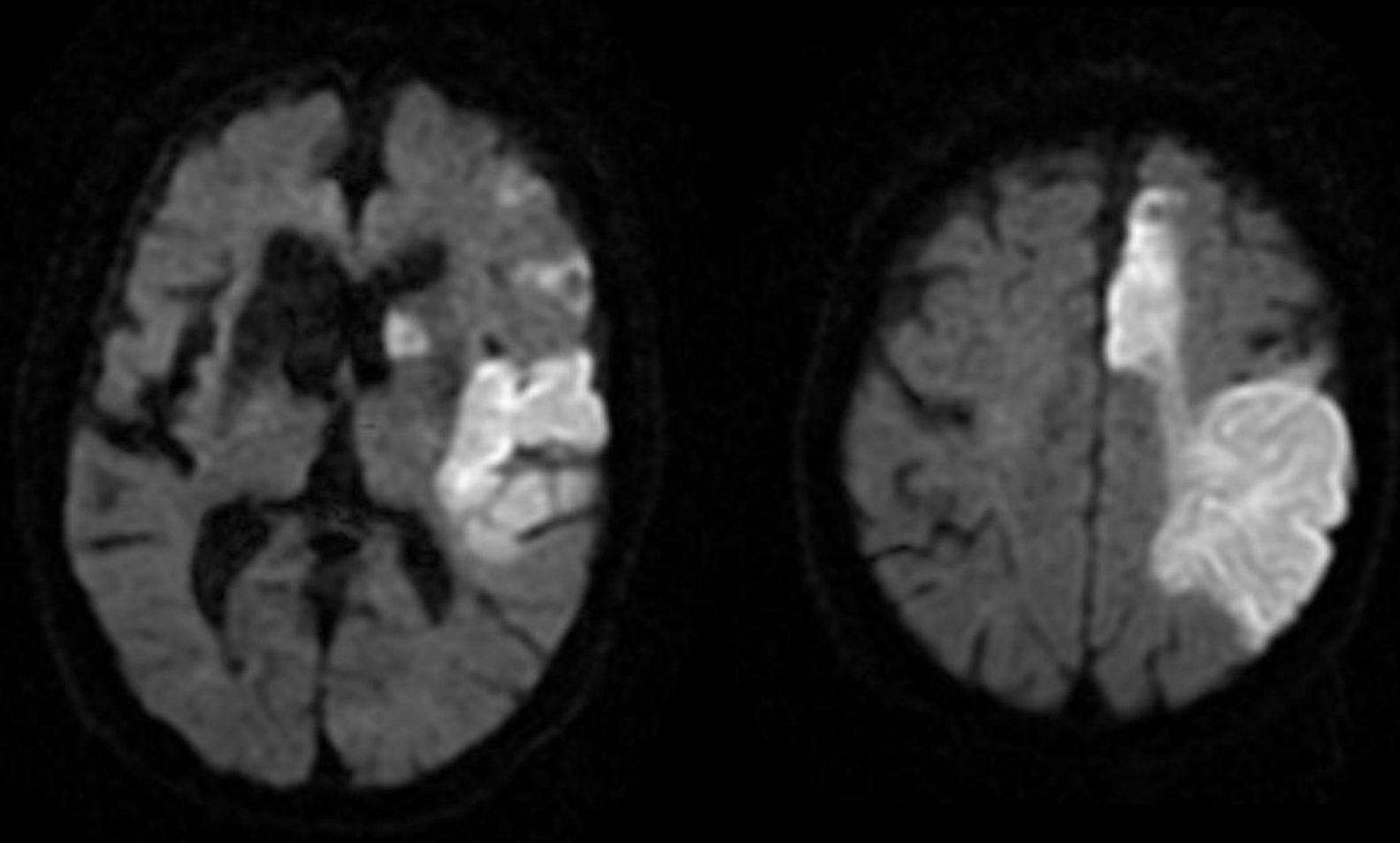


# 急性期入院＋発症前に障害のない心原性脳塞栓症355例の転帰

	抗凝固なし	ワルファリン(79例, 22%)		NOAC	<i>p</i>
		PT-INR <1.6	PT-INR ≥1.6		
症例数	262例 (74%)	63例 (18%)	16例 (5%)	14例 (4%)	
年齢	79歳 (72-84)	80歳 (71-83)	78歳 (70-82)	76歳 (64-82)	0.17
男性	138例 (53%)	38例 (60%)	14例 (88%)	8例 (57%)	0.04
心房細動	195例 (74%)	60例 (95%)	15例 (94%)	14例 (100%)	<0.0001
塞栓症・出血リスク					
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	5 (3-6)	5 (4-6)	5 (4-5)	5 (2-6)	0.25
HAS-BLED	3 (2-3)	4 (3-5)	3 (2-5)	2 (2-3)	<0.001
入院時検査所見					
PT-INR	1.00 (0.95-1.06)	1.23 (1.12-1.33)	1.88 (1.65-2.24)	1.05 (1.01-1.13)	<0.0001
Ccr (mL/min)	53 (38-69)	55 (36-68)	40 (32-64)	63 (38-76)	0.56
急性期治療					
rt-PA	51 (19%)	11 (17%)	2 (13%)	0 (0%)	0.31

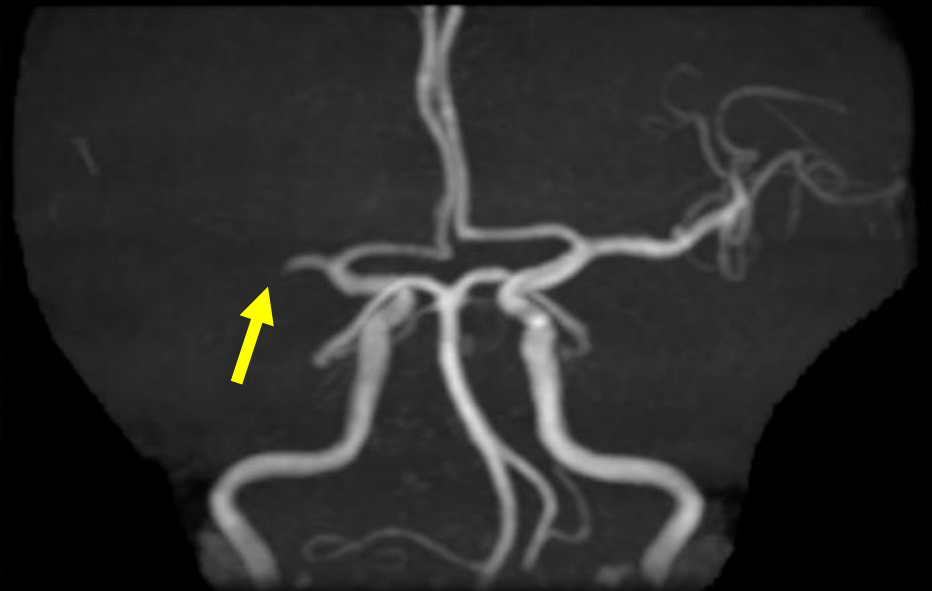
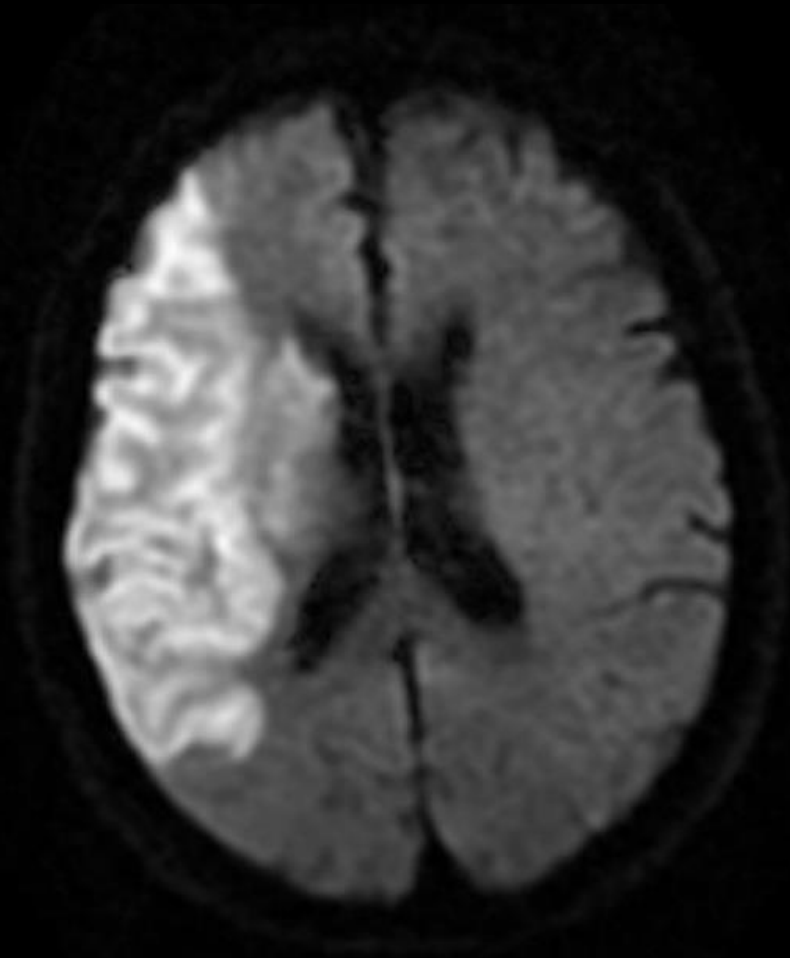
## ワルファリン服用例の脳梗塞(83M)

発症時PT-INR = 1.24; 退院時 mRS = 5



## ダビガトラン服薬中断後の脳梗塞(76F)

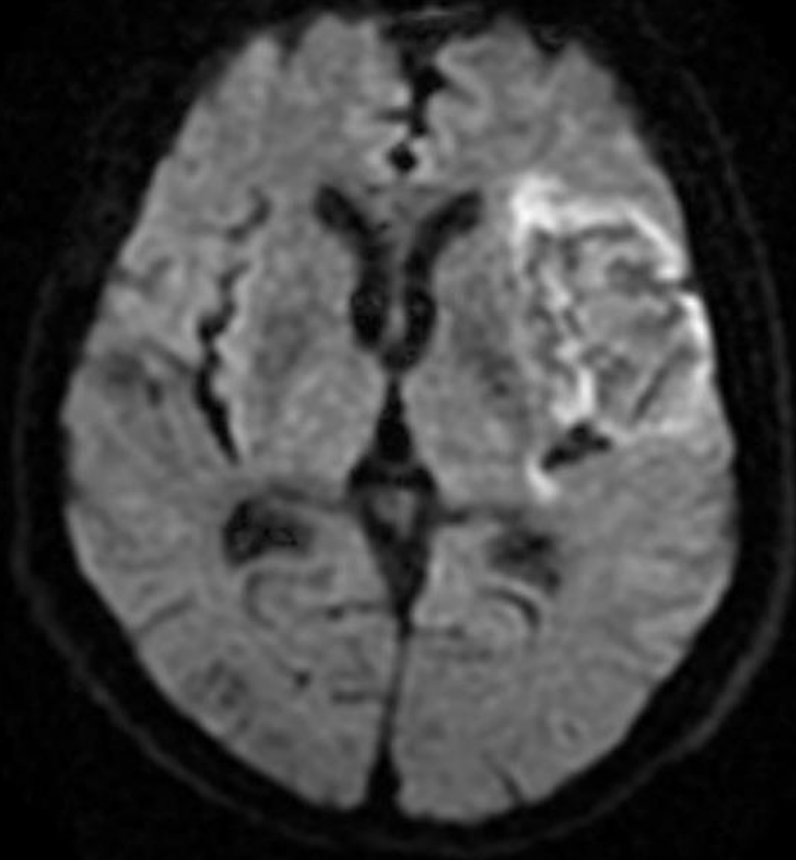
ポリペクトミーのため休薬5日・再開2日目の発症  
退院時 mRS =5



# ダビガトラン(220 mg/day)服薬中断後の脳梗塞(76M)

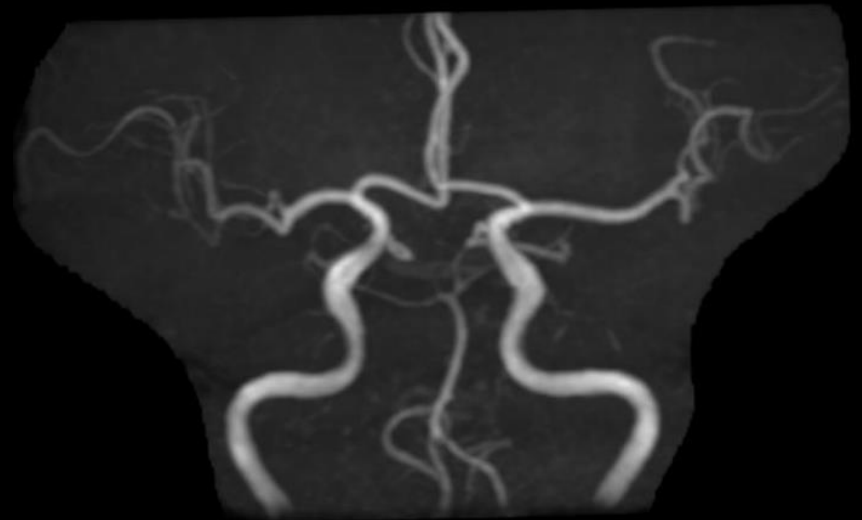
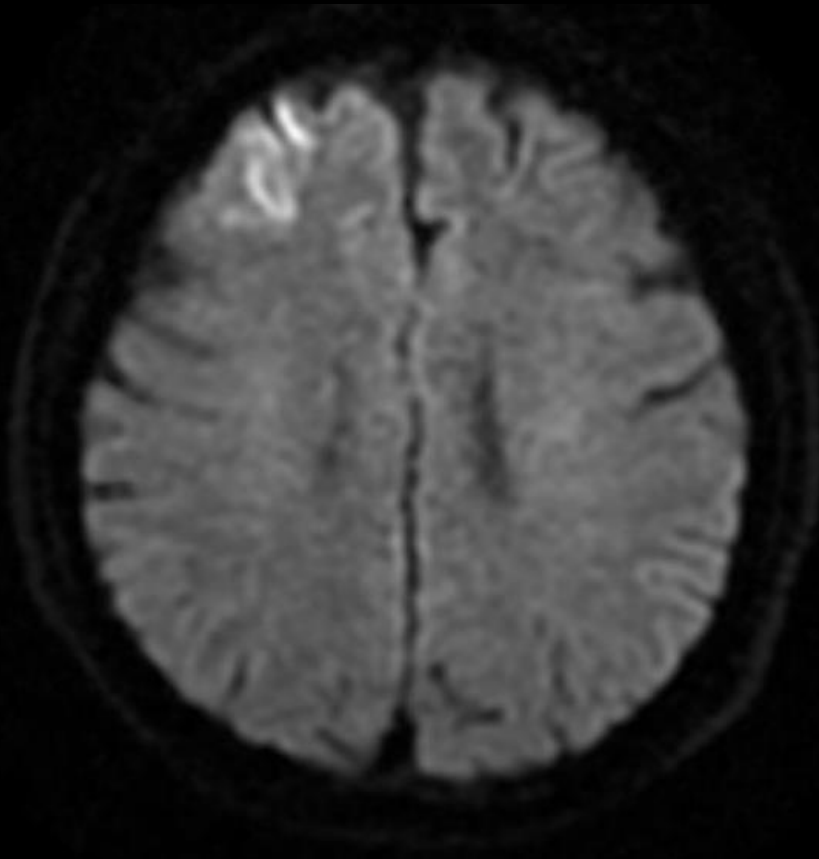
指の手術のため休薬4日目の発症

気管支拡張症、低肺機能合併例で3ヶ月後に肺炎で死亡



# ワルファリン服用例の脳梗塞(49M)

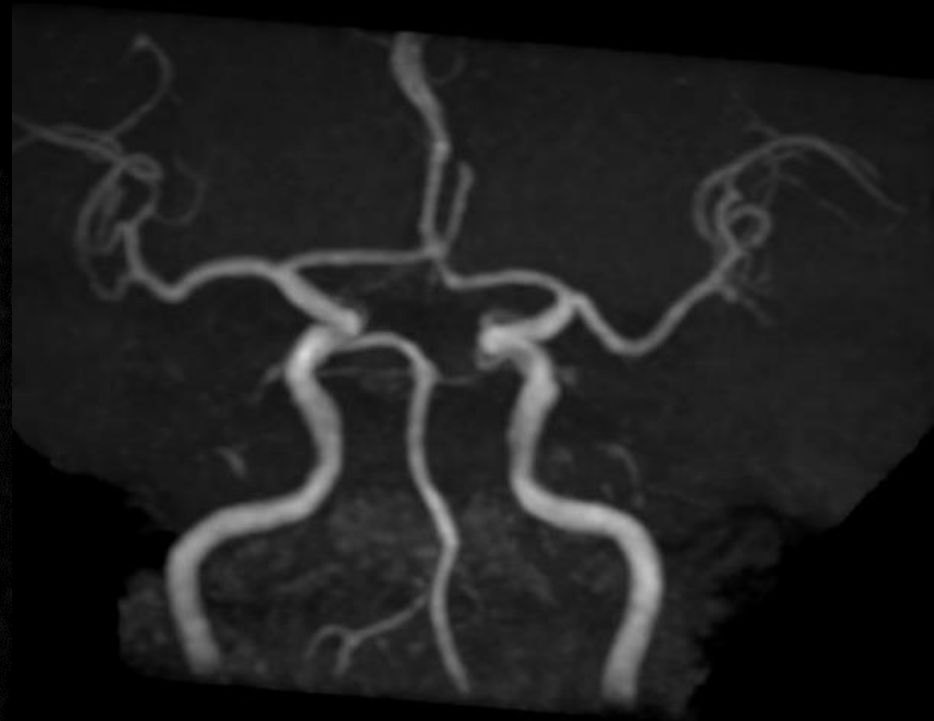
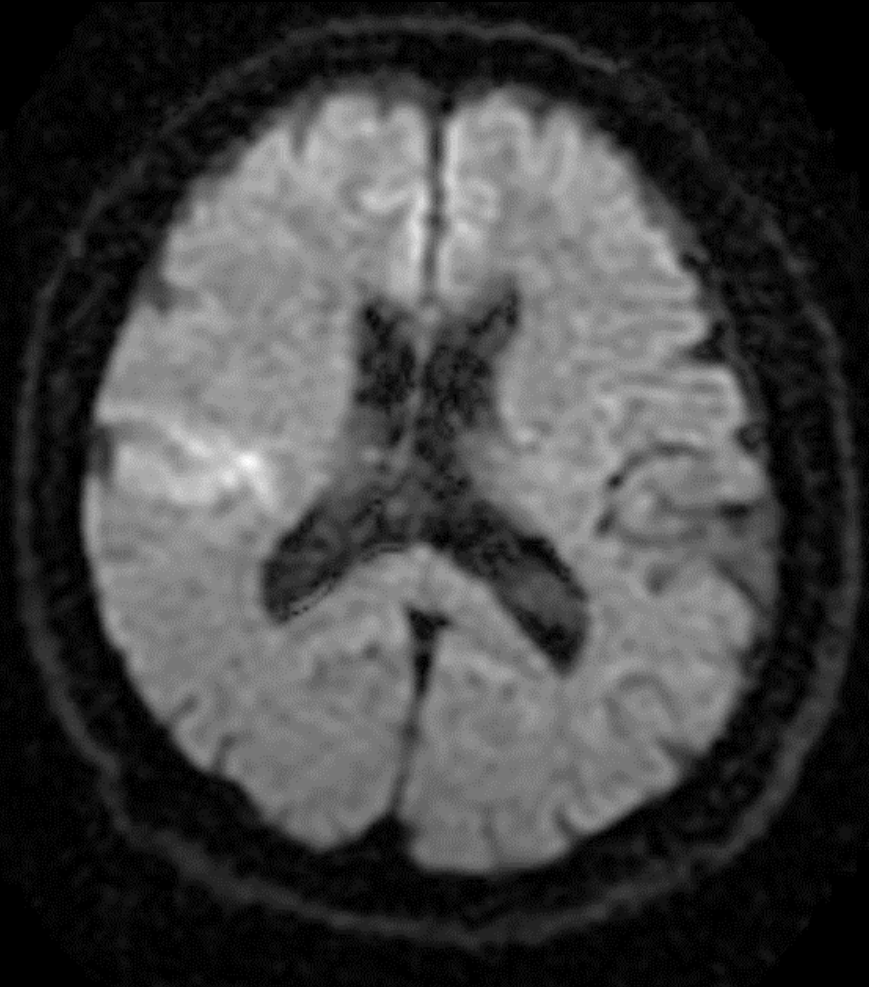
発症時PT-INR = 2.42; 退院時 mRS = 1





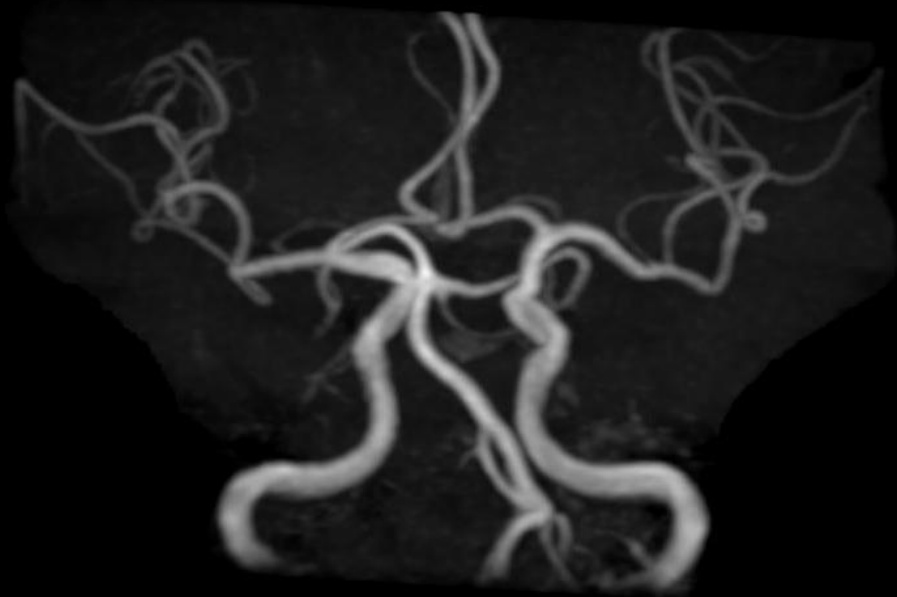
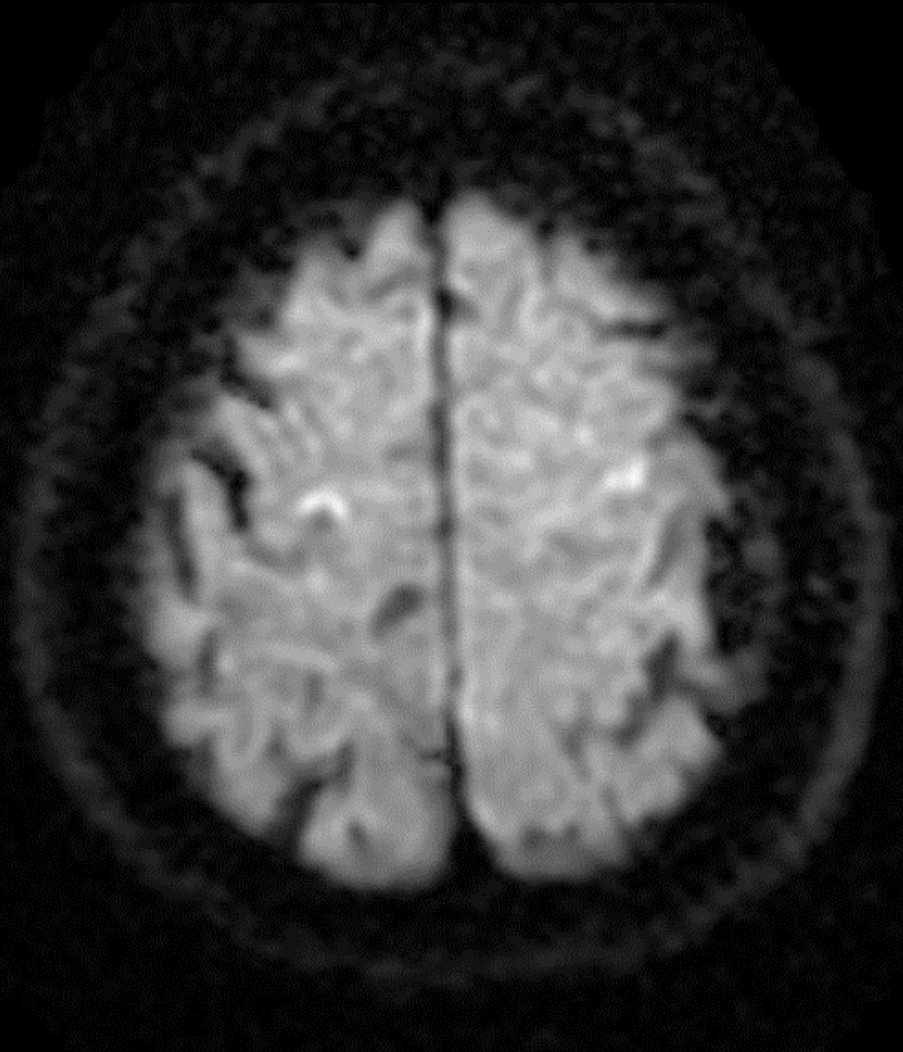
# ダビガトラン規則的服薬例の脳梗塞(69M)

退院時 mRS = 1

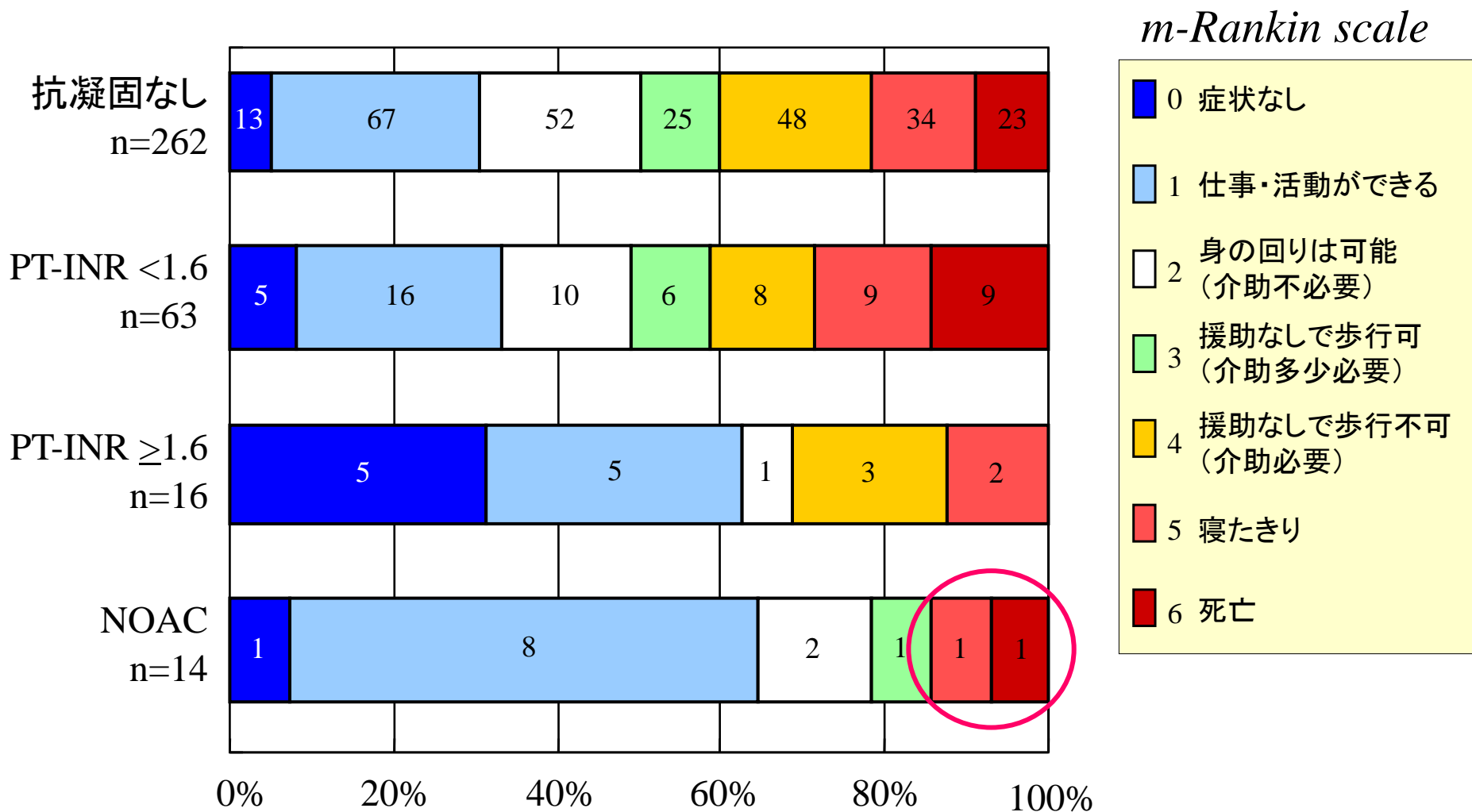


# リバーロキサバン規則的服薬例の脳梗塞(65M)

退院時 mRS = 1

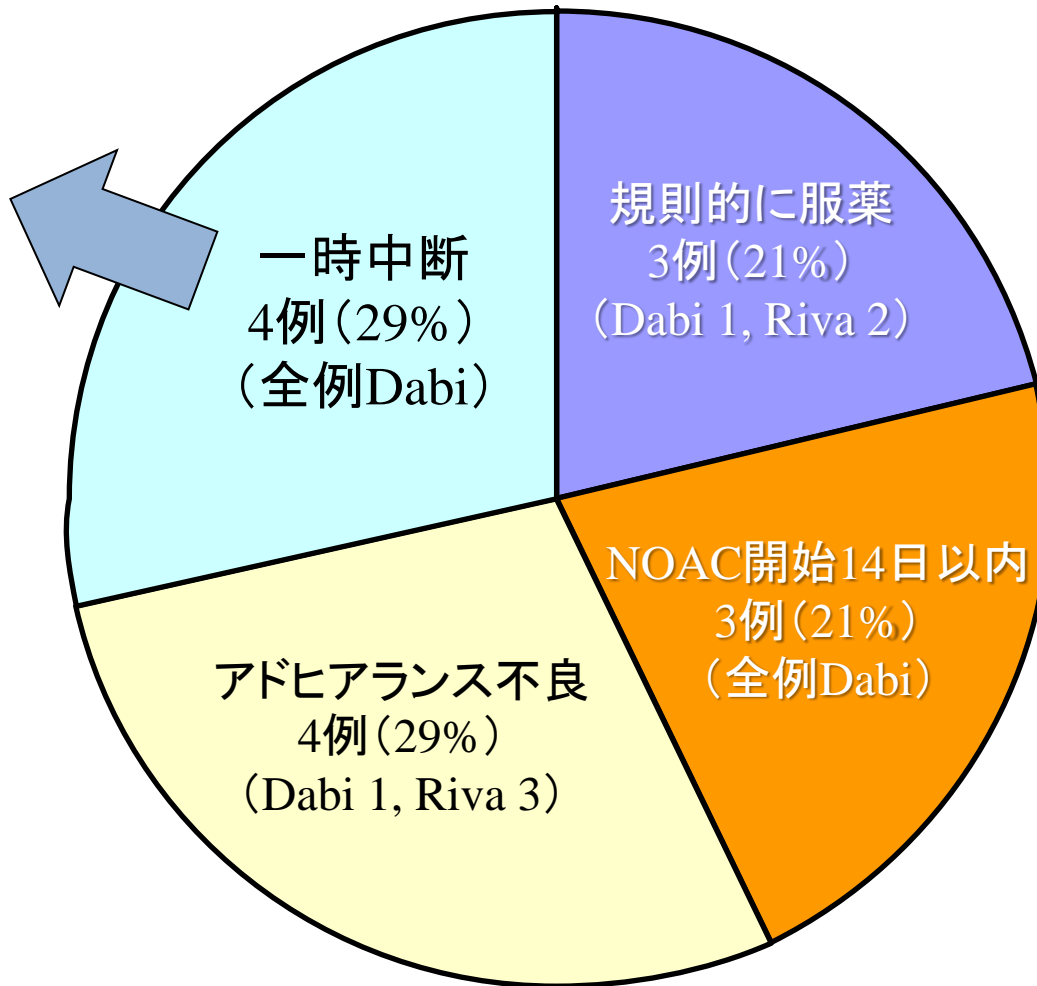


# 退院時重症度 (mRS) の比較



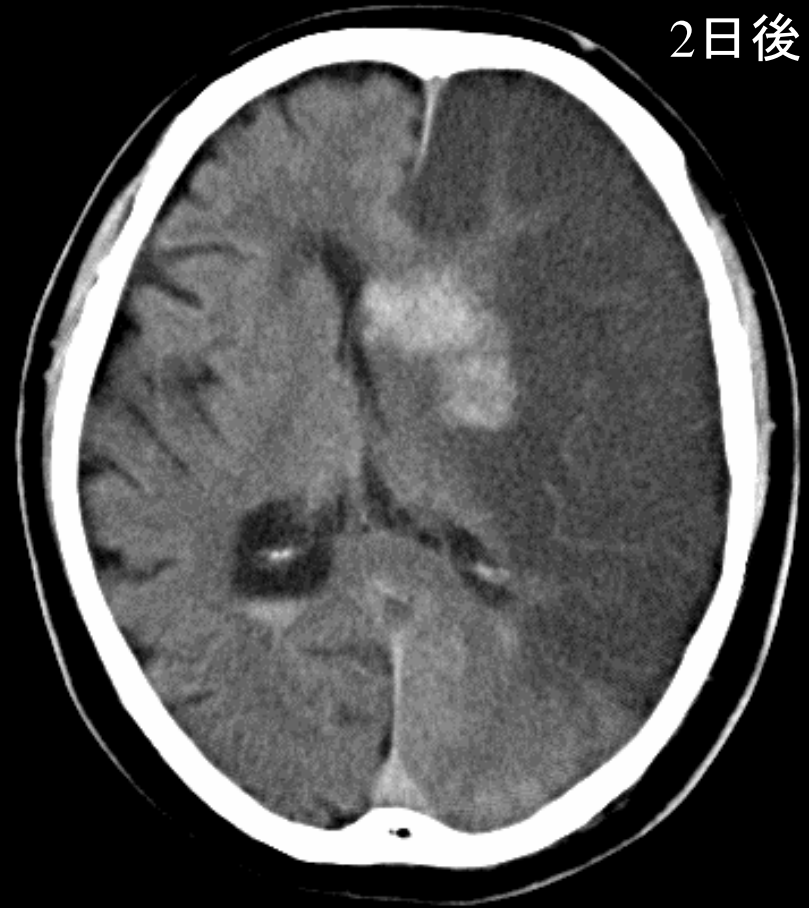
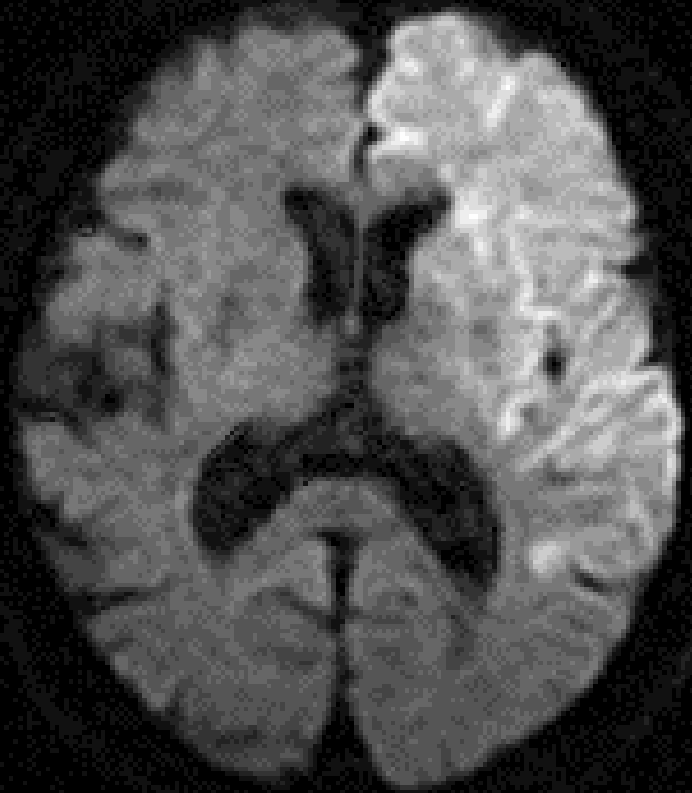
# NOAC例の発症前服薬状況 (n=14)

2例:NIHSS>20  
mRS=5, 6



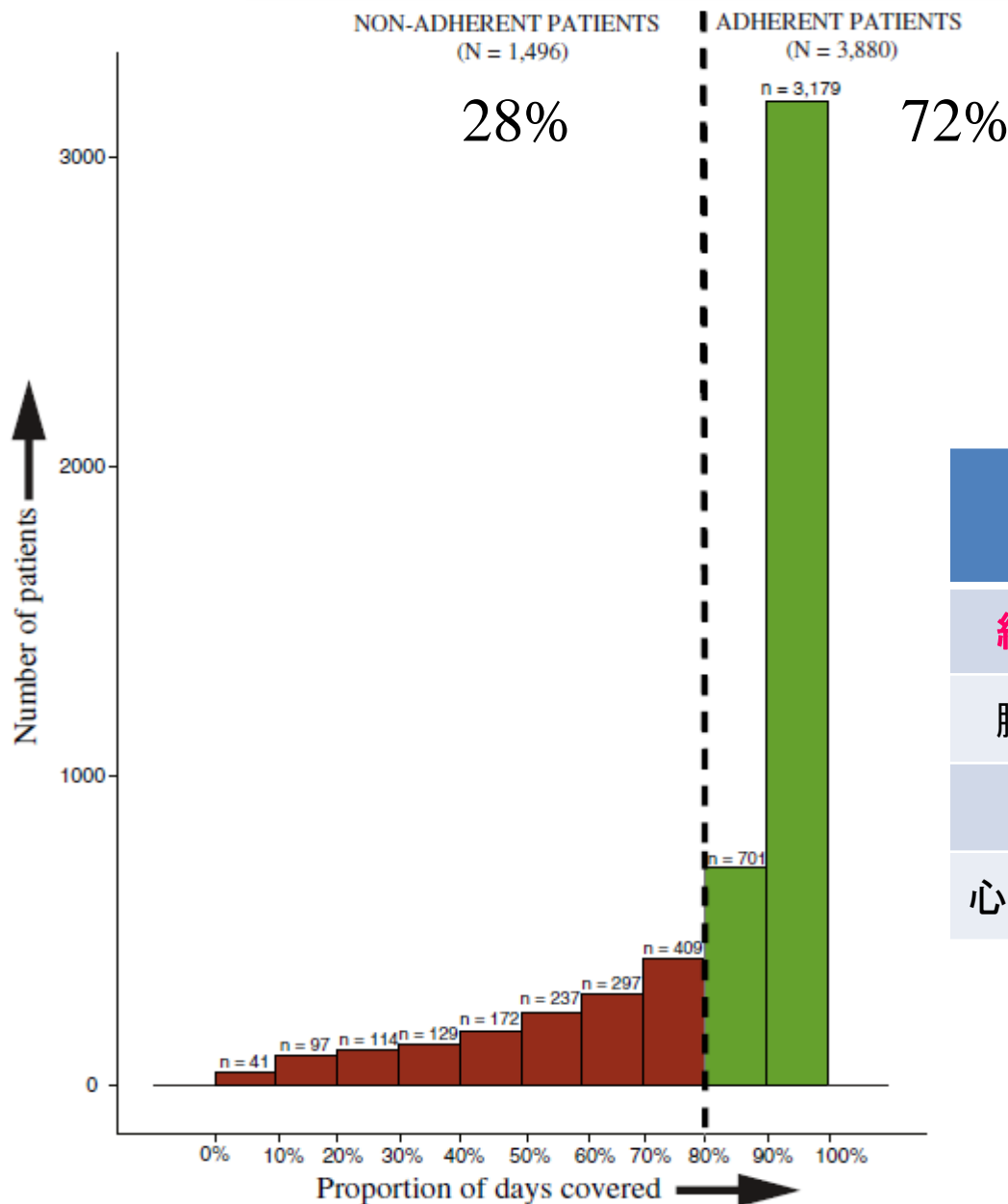
# 70歳代男性(慢性心房細動, 職業: 薬剤師)

2日後



近医よりイグザレルト15 mgを処方されていた(CHADS<sub>2</sub>=2).  
2014年4月中旬頃より自己中断. 5月初め突然意識障害をきたし,  
弘前脳卒中・リハビリテーションセンターに搬送された.

# ダビガトラン投与中のアドヒアランス



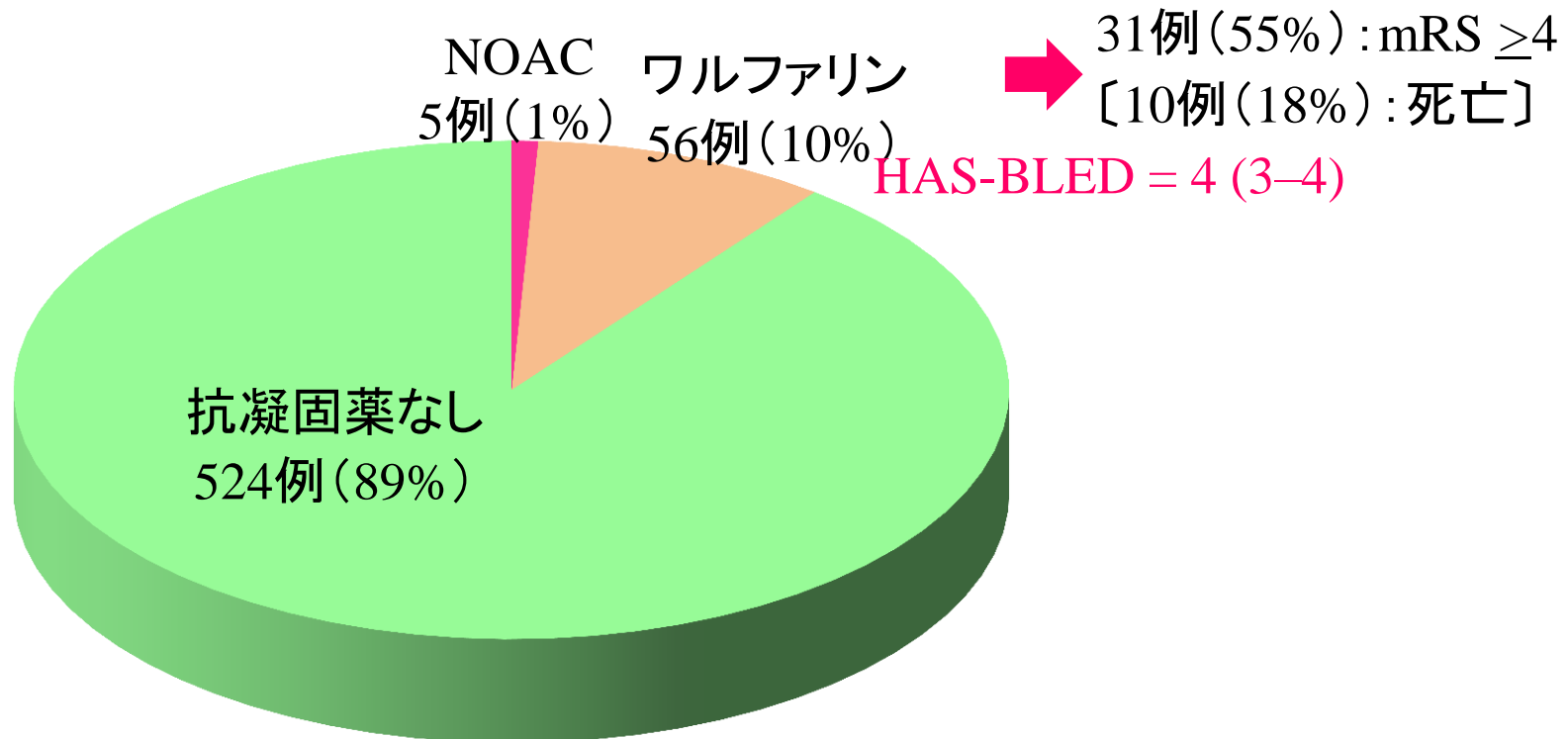
Outcome	Adjusted HR /10% decrease
総死亡・脳卒中	1.13 (1.08-1.19)
脳卒中	1.13 (0.97-1.33)
非致死性的出血	1.04 (0.94-1.13)
心筋梗塞	0.97 (0.78-1.21)

# 脳出血例の発症前抗凝固療法とアウトカム

弘前脳卒中・リハビリテーションセンター 2011年4月～2013年10月

## 脳出血連続585例

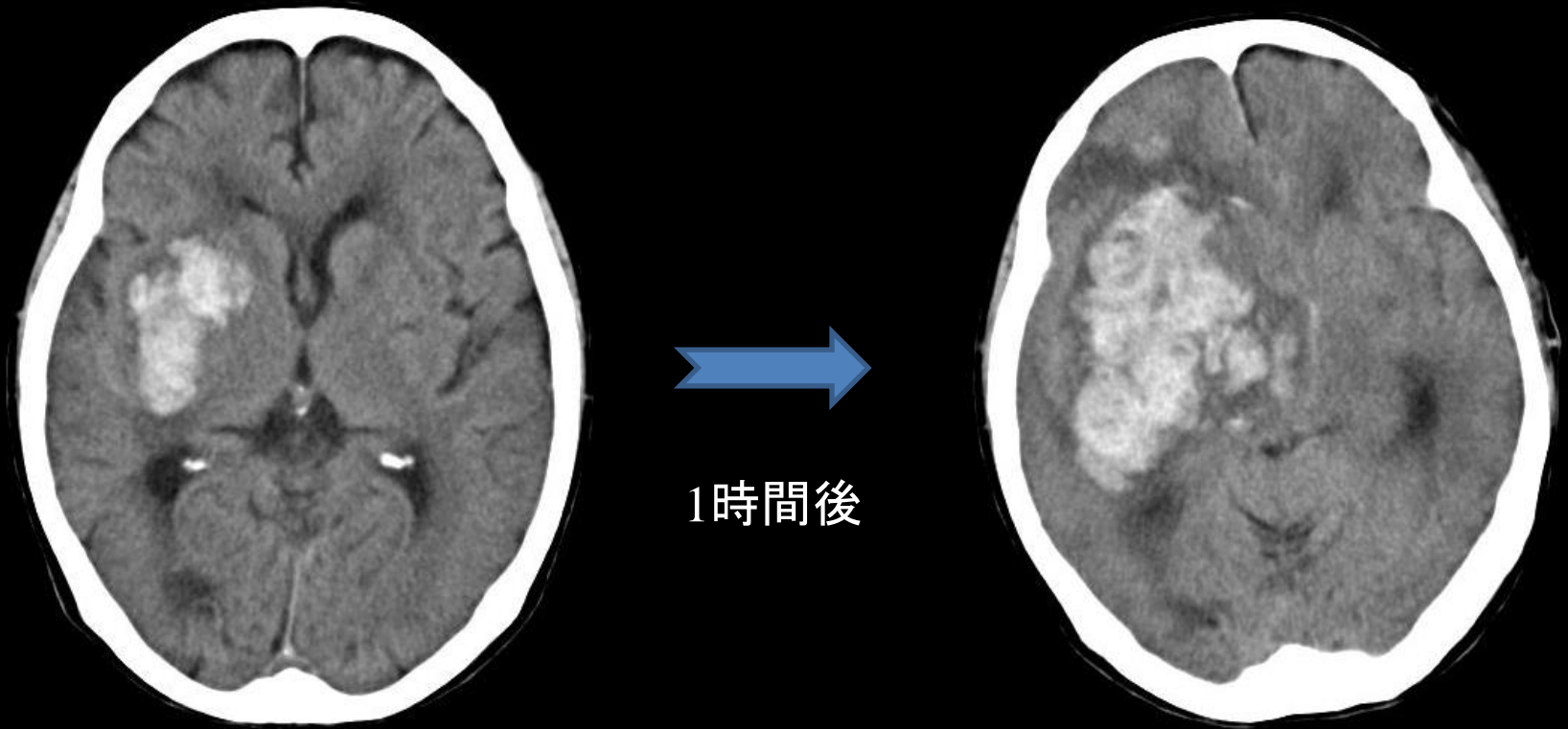
- 発症から7日以内の急性期入院: 329例
- 8～60日以内の入院: 256例



# ワルファリン服用中の脳出血

(弘前脳卒中・リハビリテーションセンター)

80歳女性(発症直後 PT-INR=2.53)



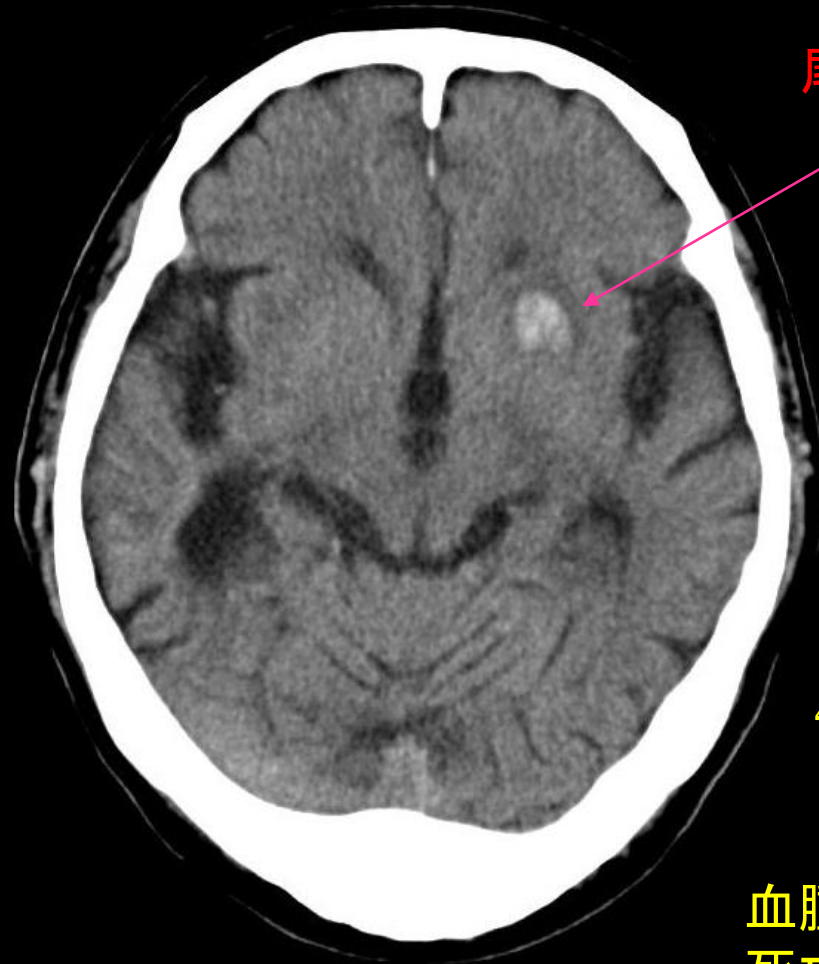
PT-INR中央値 = 2.23 (1.97-2.61, n=42)



# リバーロキサバン服用中の脳出血

弘前脳卒中・リハビリテーションセンター

64歳男性; CCr=101; R 15mg; CHADS<sub>2</sub>=5 (脳梗塞); HAS-BLED=3



尾状核出血 (2 ml)

- 脳出血の既往あり
- Micro-bleeds 多発

4.5 ± 3.4 ml (n=5)

*P=0.03 vs warfarin*

(23.3 ± 26.5 ml)

血腫拡大例なし

死亡例なし

# リバーロキサバン服用中の脳出血

弘前脳卒中・リハビリテーションセンター

64歳男性; CCr=101; R 15mg; CHADS<sub>2</sub>=5 (脳梗塞); HAS-BLED=3

## リバーロキサバン中の脳出血例の特徴

- 5例全例HAS-BLEDスコア=3点
- 5例中3例に脳出血既往あり
- 5例中4例にmicrobleeds多発あり

尾状核出血 (2 ml)

- 脳出血の既往あり
- Micro-bleeds多発

4.5 ± 3.4 ml (n=5)

*P=0.03 vs warfarin*

(23.3 ± 26.5 ml)

血腫拡大例なし

死亡例なし

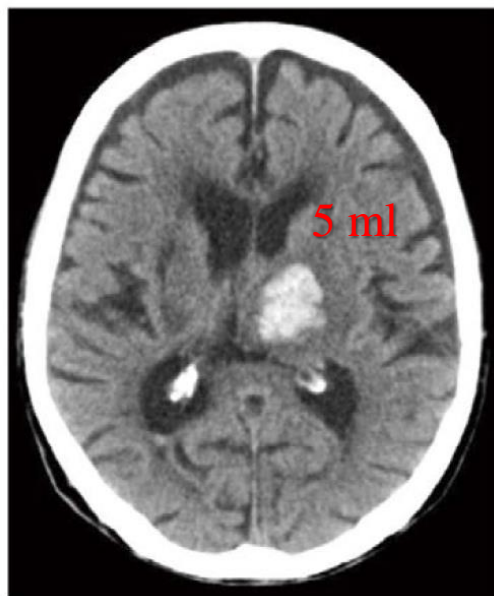


## Intracranial Hemorrhage During Dabigatran Treatment

– Case Series of Eight Patients –

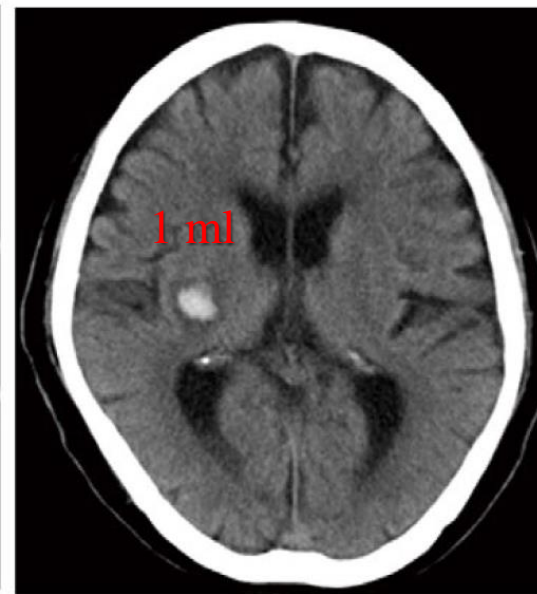
Motohiro Komori, MD; Masahiro Yasaka, MD, PhD; Kazuhito Kokuba, MD;  
Hideki Matsuoka, MD, PhD; Shigeru Fujimoto, MD, PhD;  
Megumu Yoshida, MD, PhD; Katsuharu Kameda, MD, PhD;  
Tadahisa Shono, MD, PhD; Shinji Nagata, MD, PhD; Tetsuro Ago, MD, PhD;  
Takanari Kitazono, MD, PhD; Yasushi Okada, MD, PhD

ダビガトラン服用中の頭蓋内出血：8例（9件）（74～92歳、6例は80歳以上）



92F (110 mgX2)

HAS-BLED = 3



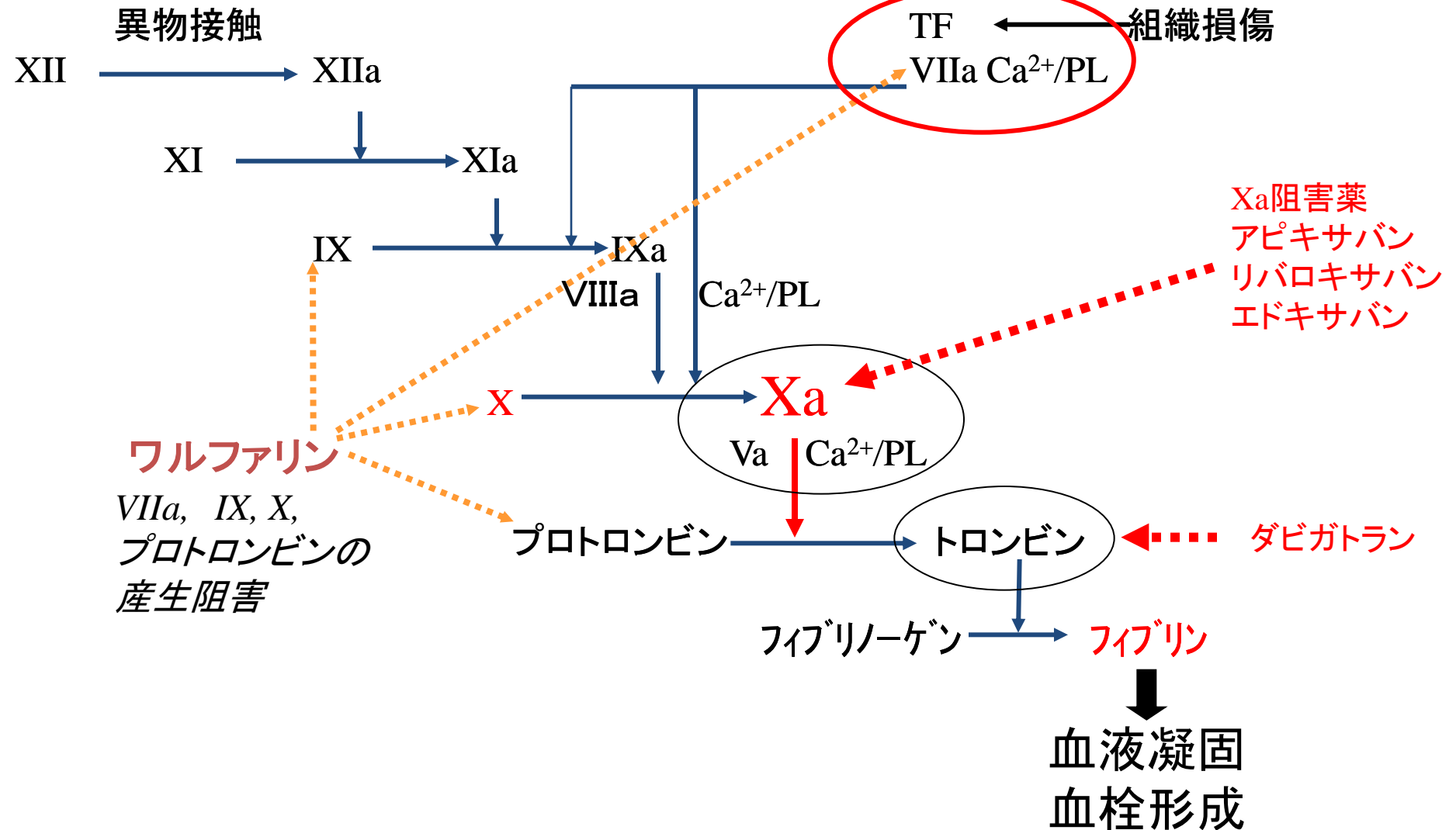
82M (110 mgX2)

HAS-BLED = 3

# 血液凝固系と抗凝固薬の作用点

## <内因系>

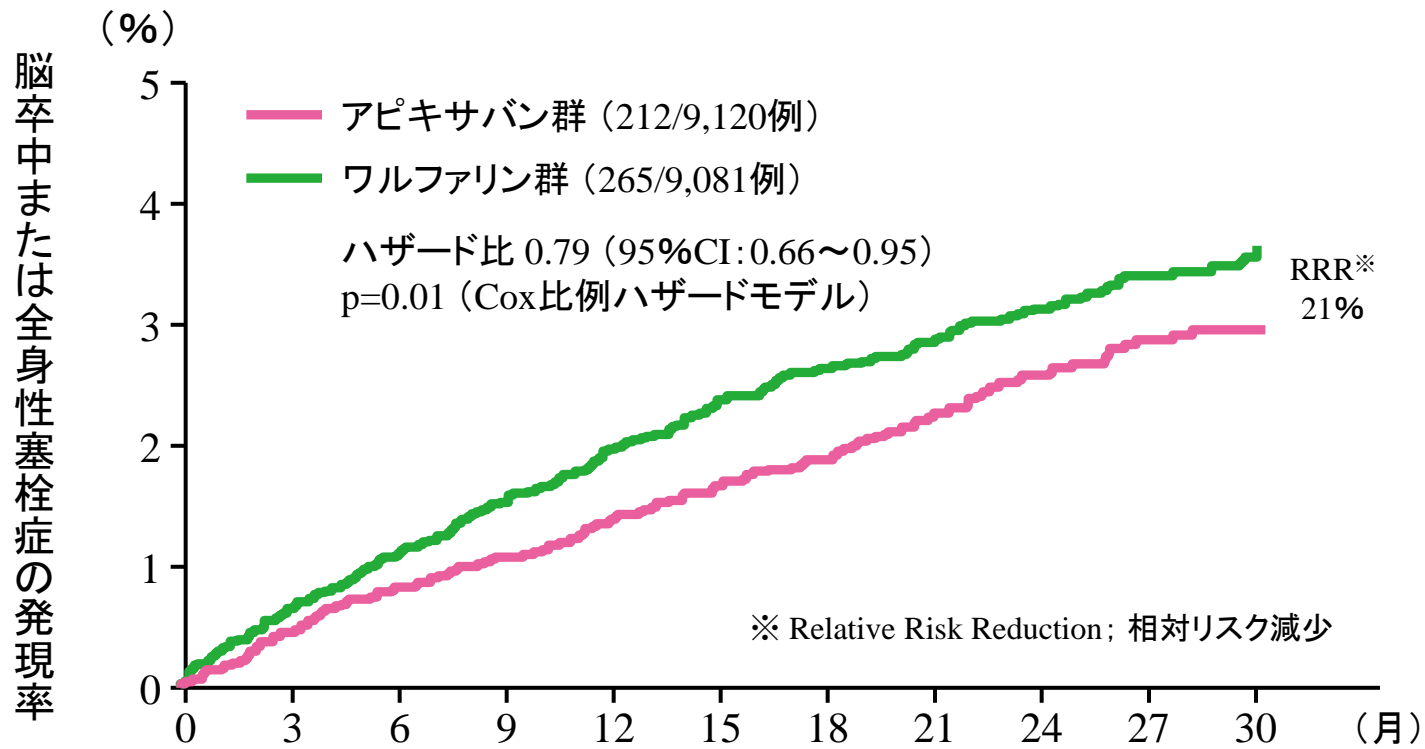
## <外因系>



# アピキサバン(エリキュース)の効果

ARISTOTLE

## 脳卒中(虚血性または出血性)/全身性塞栓症



症例数

アピキサバン群 1,120

ワルファリン群 9,081

脳卒中または全身塞栓症の発現までの期間

8,726

8,440

6,051

3,464

1,754

8,620

8,301

5,972

3,405

1,768

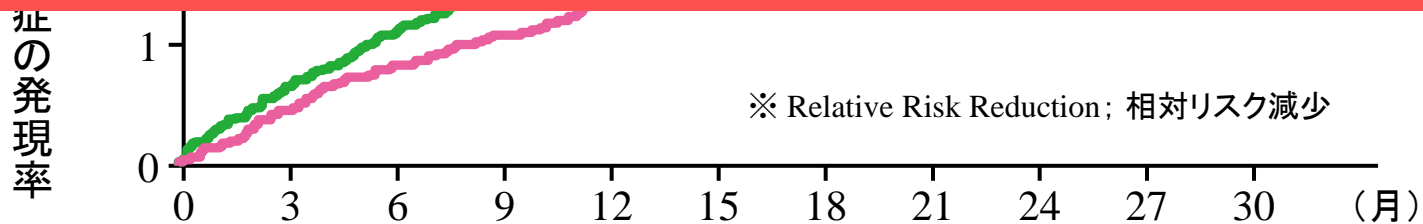
# アピキサバン(エリキュース)の効果

ARISTOTLE

## 脳卒中(虚血性または出血性)/全身性塞栓症

(%)

- 脳卒中/全身性塞栓症: 21%低下 ( $P < 0.01$ )
- 大出血: 31%低下 ( $P < 0.001$ )
- 総死亡: 11%低下 ( $P = 0.047$ )



脳卒中または全身塞栓症の発現までの期間

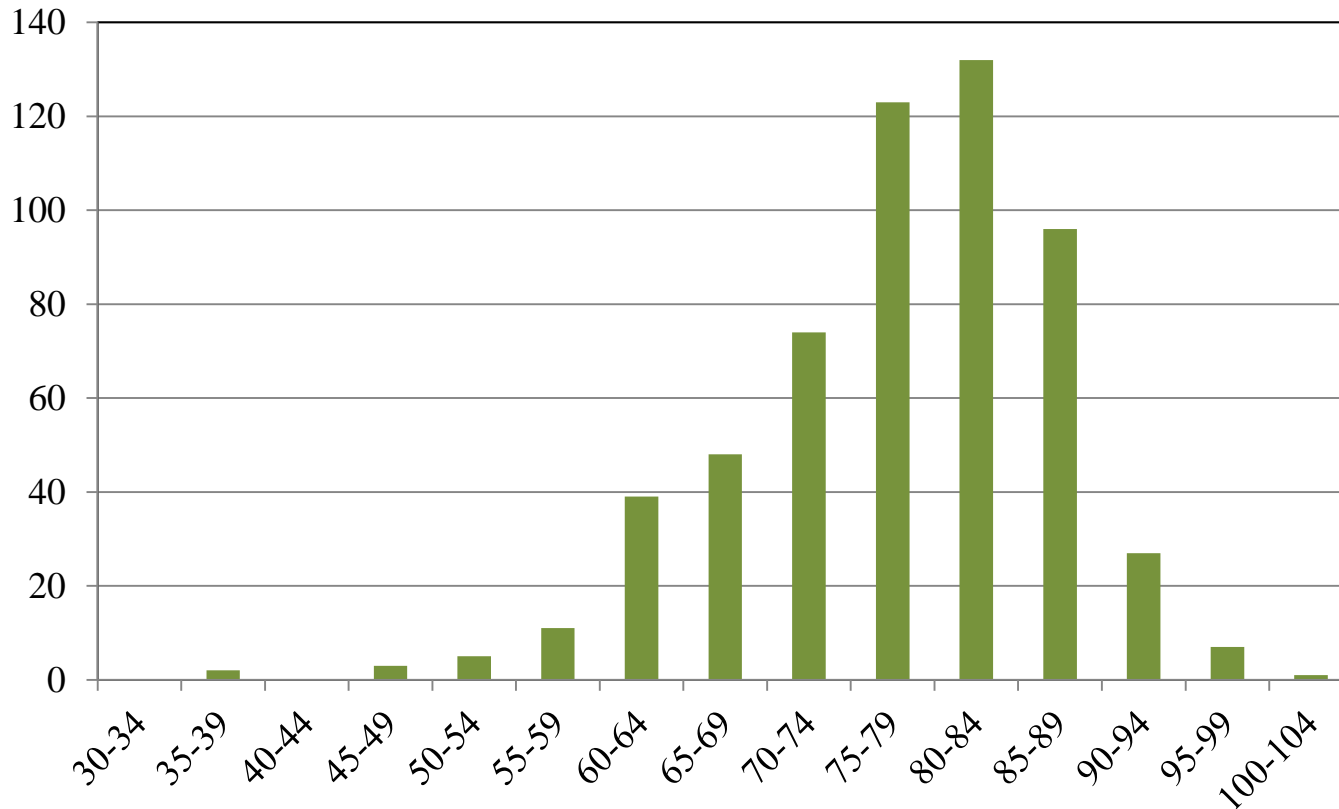
症例数

アピキサバン群	120	8,726	8,440	6,051	3,464	1,754
ワルファリン群	9,081	8,620	8,301	5,972	3,405	1,768

# 心原性脳塞栓症発症例の年齢分布

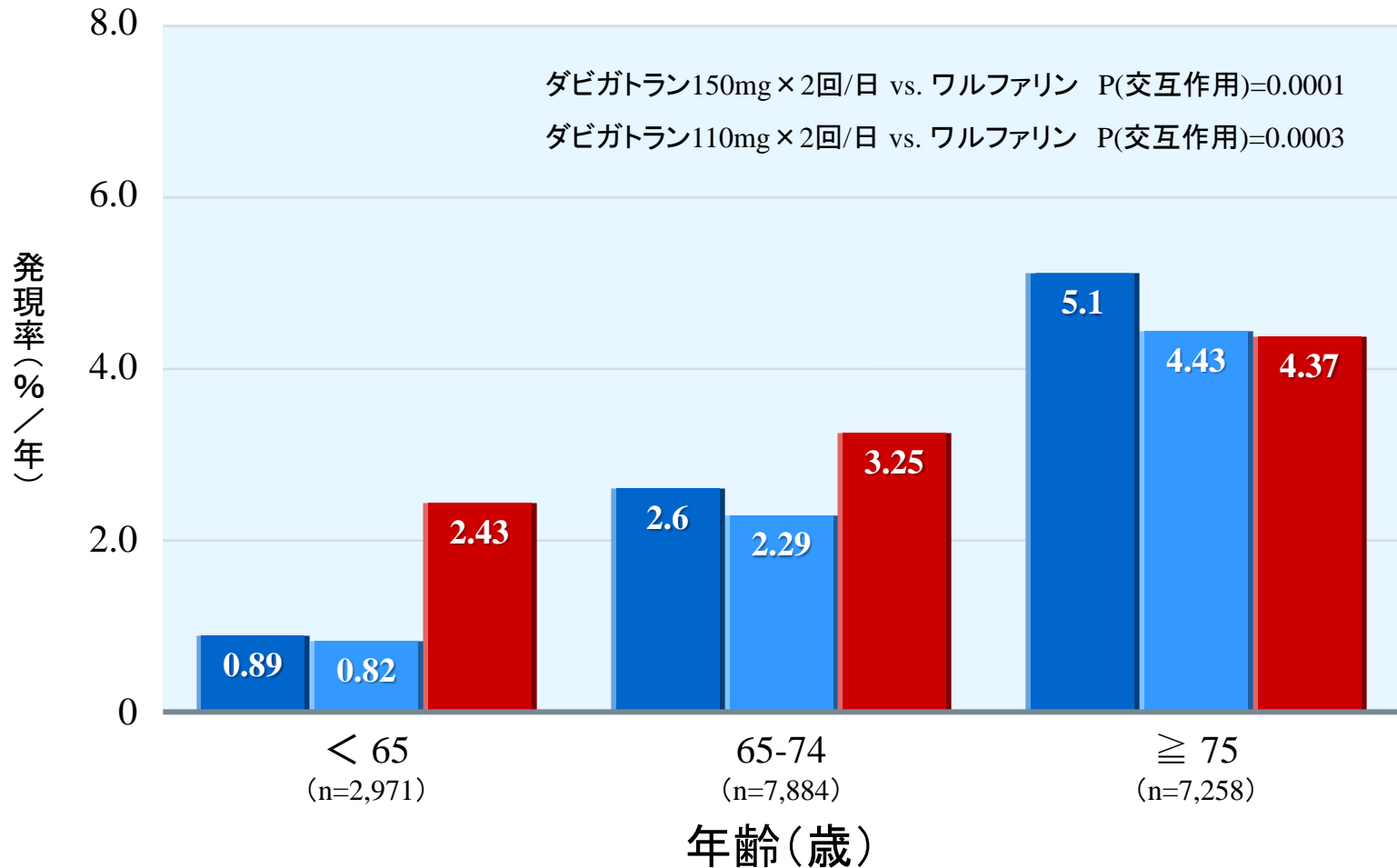
弘前脳卒中・リハビリテーションセンター(2011年4月～2013年10月)  
連続567例(急性期入院452例、他院からリハビリ目的転院115例)

平均年齢=77.5±9.4歳



# RE-LY: 大出血の発現率(年齢別)

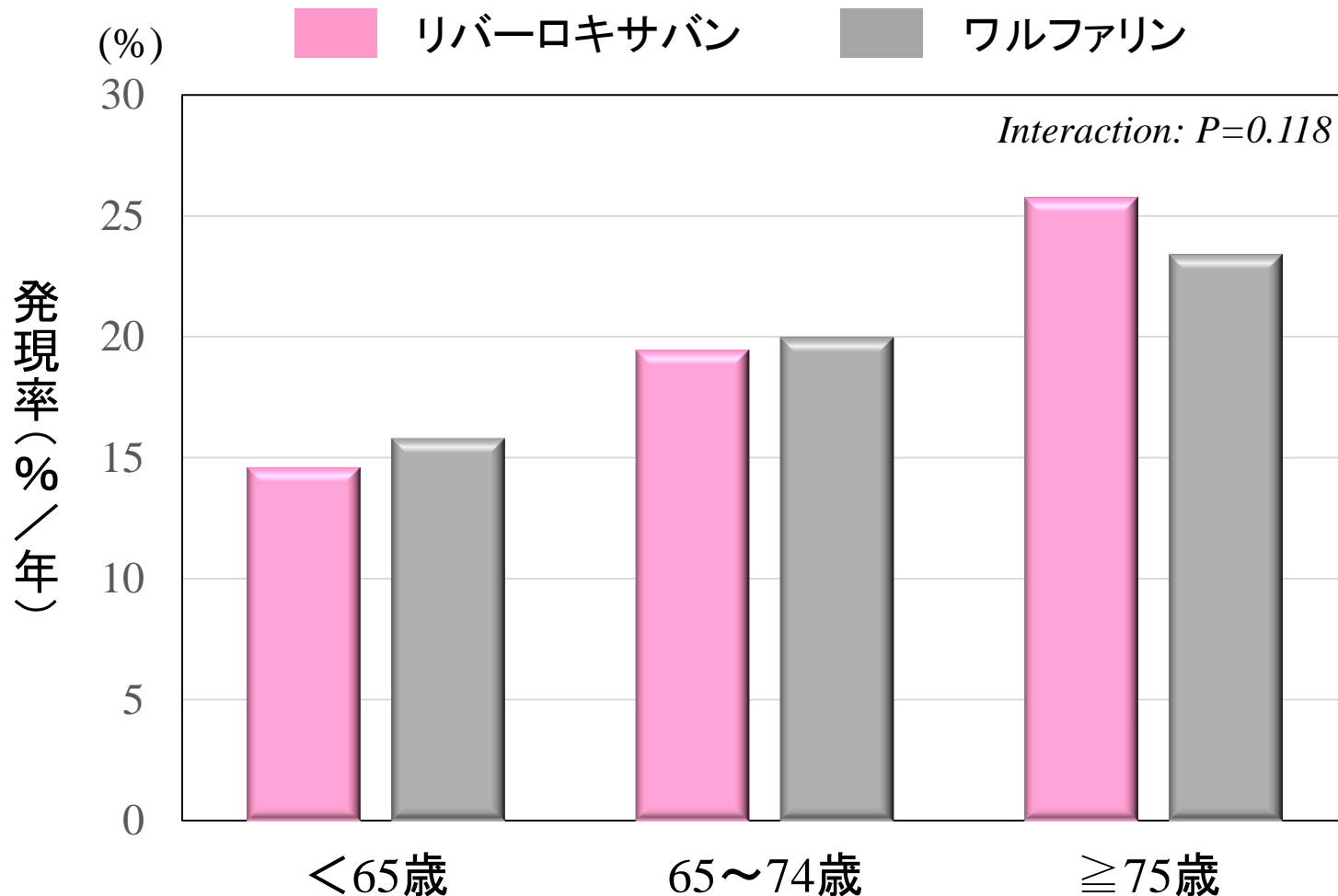
■ ダビガトラン 150mg × 2回/日   ■ ダビガトラン 110mg × 2回/日   ■ ワルファリン



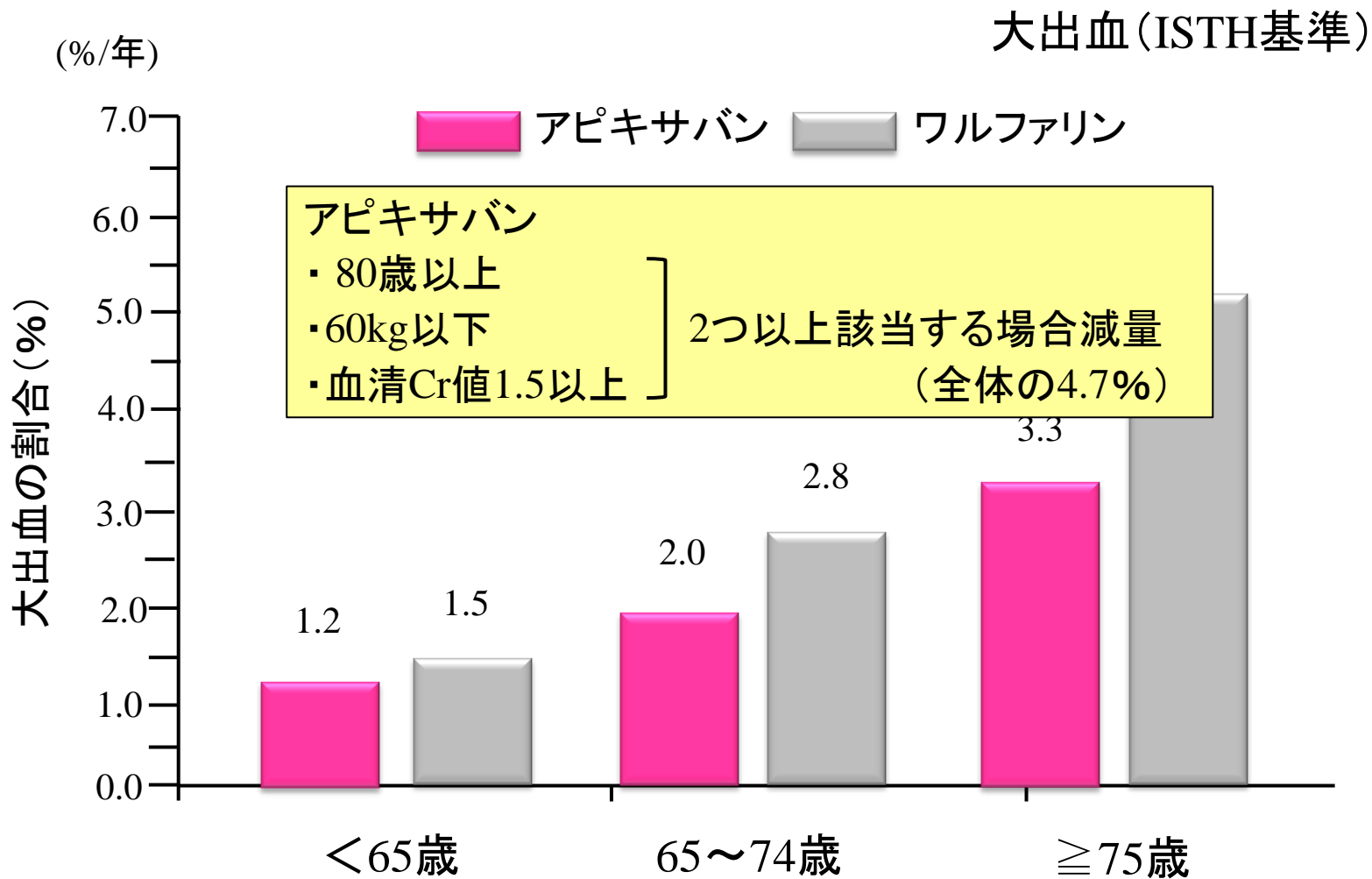


# ROCKET AF: 出血イベントの発現率(年齢別)

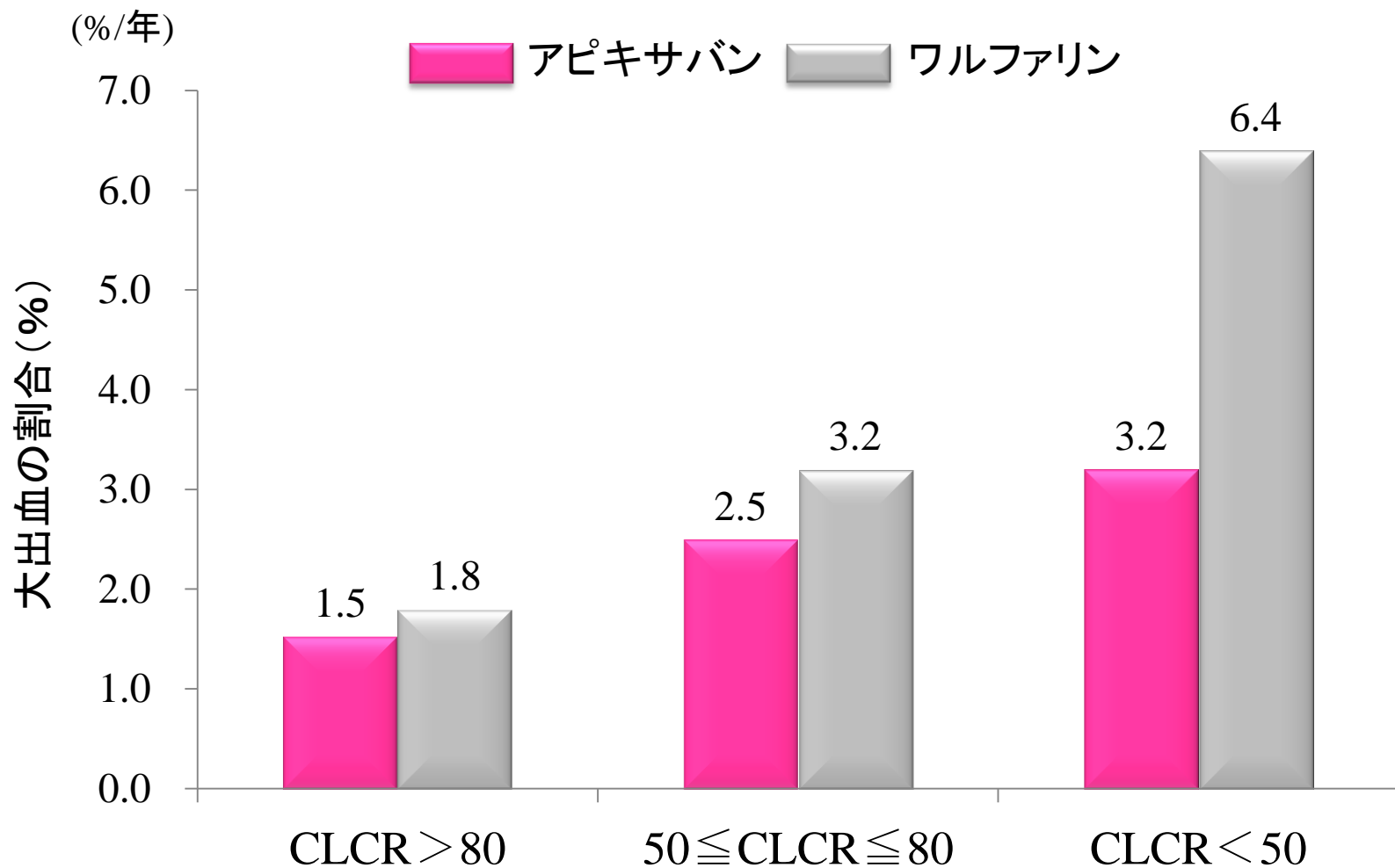
重大な出血/重大ではないが臨床的に問題となる出血事象の発現率



# ARISTOTLE: 大出血の発現率(年齢別)



# ARISTOTLE: 大出血の発現率(腎機能別)



# エリキユースは腎機能低下例でも大出血が少ない

- 腎排泄率が低い(27%)
- 1日2回投与 (peak値が低い)
- 多彩な排泄経路 (マルチプルパスウェイ)
- 分布容積が小さい



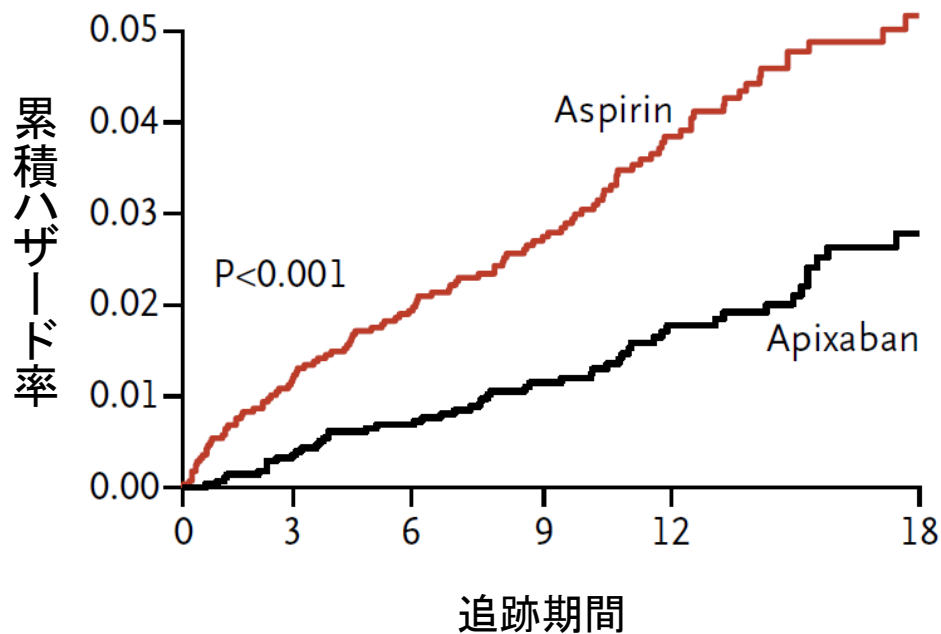
腎機能低下例 (高齢者) においても血中濃度が過度に増加しにくい

# AVERROES

## 心房細動に対するアピキサバン vs アスピリン

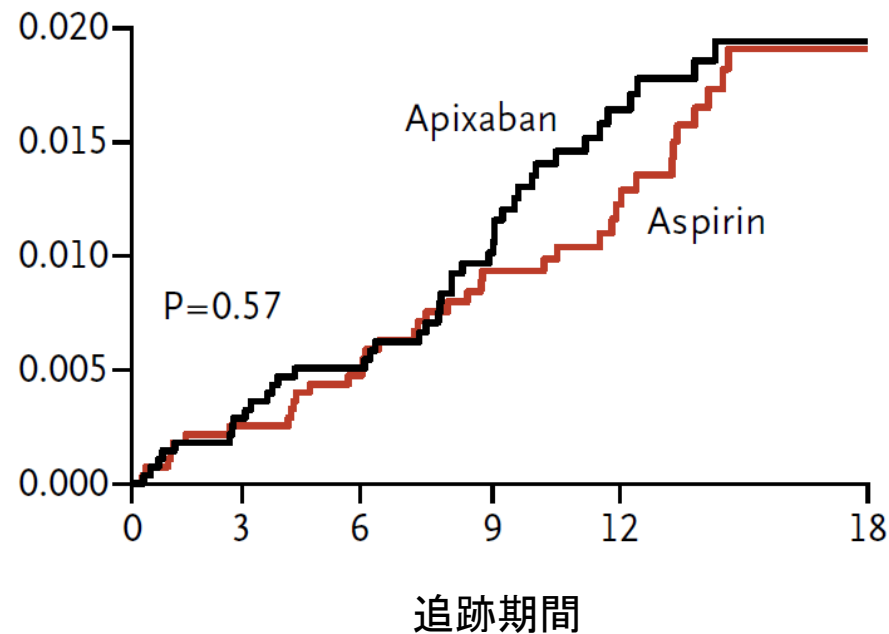
### 脳卒中/全身塞栓症

アピキサバンのハザード比: **0.45**  
(95%CI 0.32~0.62)



### 大出血

アピキサバンのハザード比: **1.13**  
(95%CI 0.74~1.75)



# ARISTOTLE試験サブグループ解析： 75歳以上における有効性と安全性（投与量との関連）

## アピキサバン

- ・ 80歳以上
- ・ 体重60kg以下
- ・ 血清Cr値1.5 md/dl以上

2つ以上該当する場合減量  
(全体の4.7%)

相互作用  
p値

脳卒中

2.5 mg

5 mg 1日2回	4888	68 (1.54)	89 (2.05)	0.75 (0.55, 1.03)	0.52
-----------	------	-----------	-----------	-------------------	------

大出血 (n=5655)

2.5 mg 1日2回	786	20 (3.29)	35 (6.54)	0.55 (0.31, 0.94)	0.48
-------------	-----	-----------	-----------	-------------------	------

5 mg 1日2回	4869	131 (3.21)	189 (5.00)	0.66 (0.53, 0.83)	
-----------	------	------------	------------	-------------------	--

0.25 0.5 1 2

ハザード比

# ARISTOTLE試験サブグループ解析： 75歳以上における有効性と安全性（投与量との関連）

75歳以上の 症例数	イベント発現例(%/年)		アピキサバン	ワルファリン	ハザード比 (95%信頼区間)	交互作用 p値
	アピキサバン	ワルファリン				

## 脳卒中または全身性塞栓症 (n=5678)

2.5 mg 1日2回	790	11 (1.65)	20 (3.13)		0.52 (0.25, 1.08)	0.52
5 mg 1日2回	4888	68 (1.54)	89 (2.05)		0.75 (0.55, 1.03)	

## 大出血 (n=5655)

2.5 mg 1日2回	786	20 (3.29)	35 (6.54)		0.55 (0.31, 0.94)	0.48
5 mg 1日2回	4869	131 (3.21)	189 (5.00)		0.66 (0.53, 0.83)	

0.25 0.5 1 2

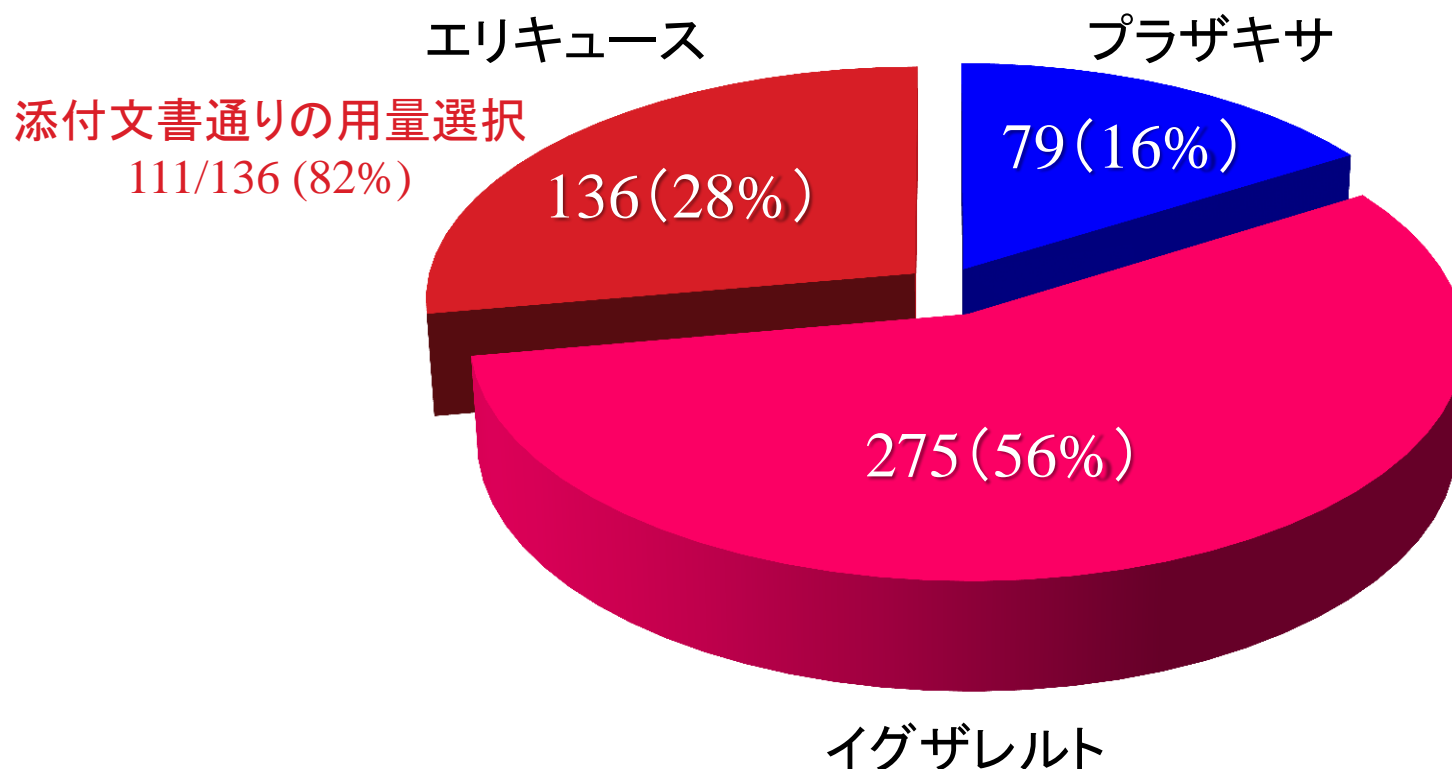
ハザード比

# 弘前脳卒中センターでのNOAC使用状況

2011年4月～2014年12月(490例)

年齢:  $76.7 \pm 9.2$ 歳; 男/女: 277/213

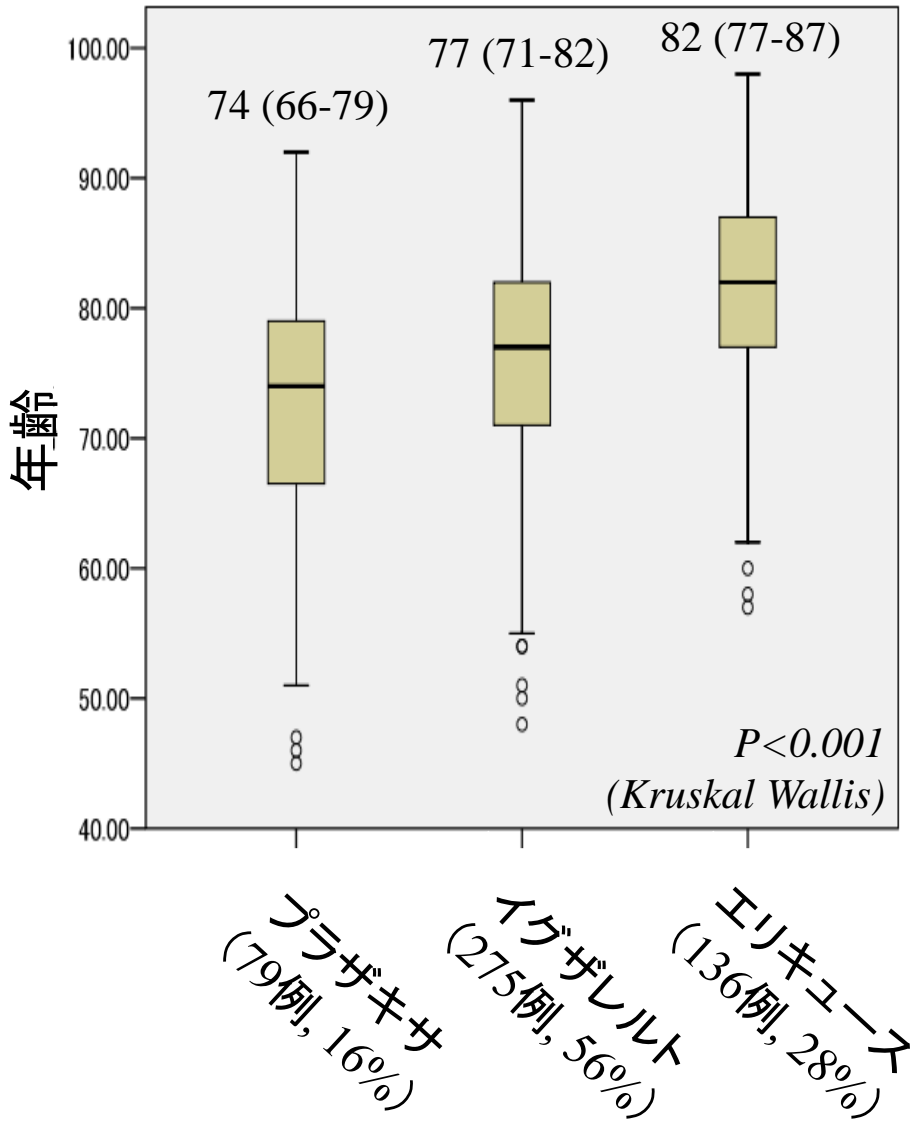
CCr  $58.5 \pm 23.1$ ml/min; 体重  $55.7 \pm 11.6$ kg



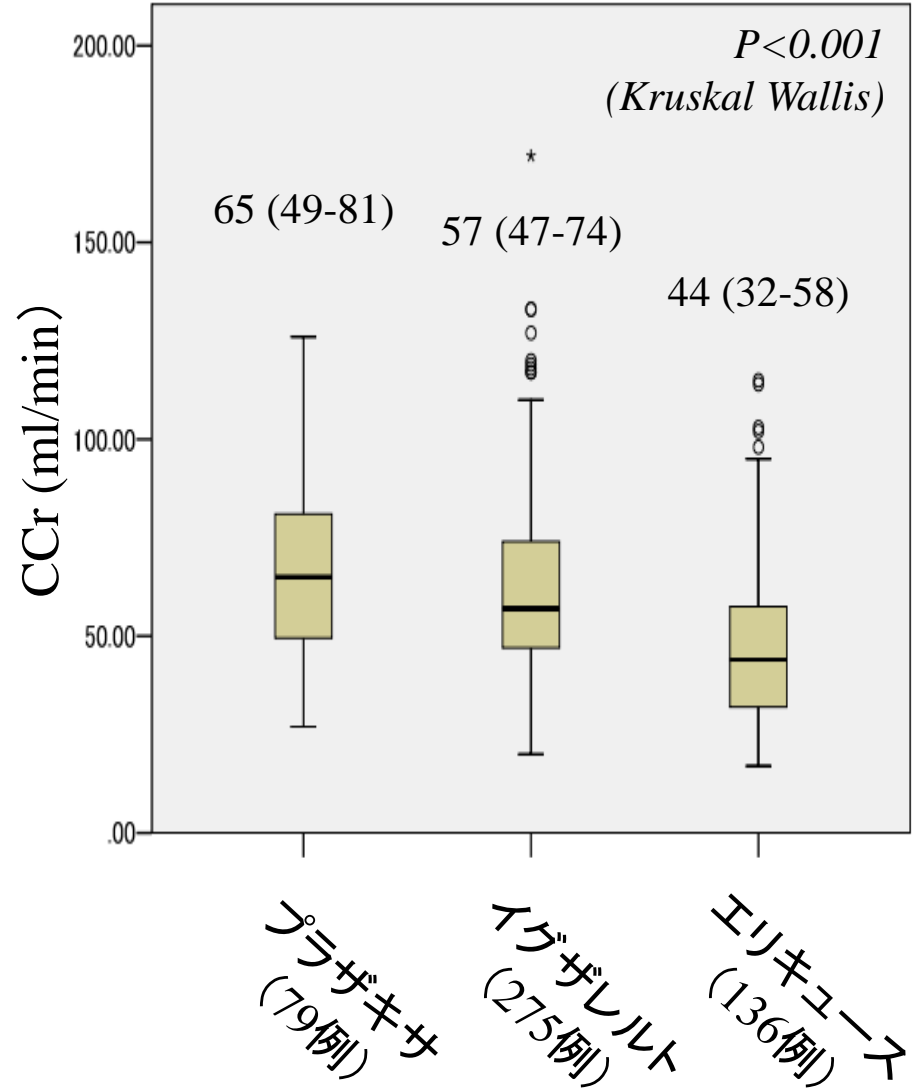


# NOAC投与490例の年齢・腎機能の比較

## 年齢



## 腎機能 (CCr)



# J-ELD AF

*Investigation on Efficacy and Safety of Apixaban in  
Japanese Elderly Patients: Investigator-Initiated  
Multicenter Prospective Cohort Study*

日本人高齢者を対象としたアピキサバンの効果・安全性に  
関する検討：医師主導型多施設共同前向きコホート研究

主任研究者 (PI)

奥村 謙 山下武志 赤尾昌治

(実施機関 CVIARO)

ご清聴ありがとうございました



リンゴの花(5月)