

静脈血栓塞栓症の新しい抗凝固療法

- Current Status and Future Directions -

三重大学大学院 循環器・腎臓内科学

村瀬病院 肺塞栓・静脈血栓センター 中村 真潮



本日の講演内容

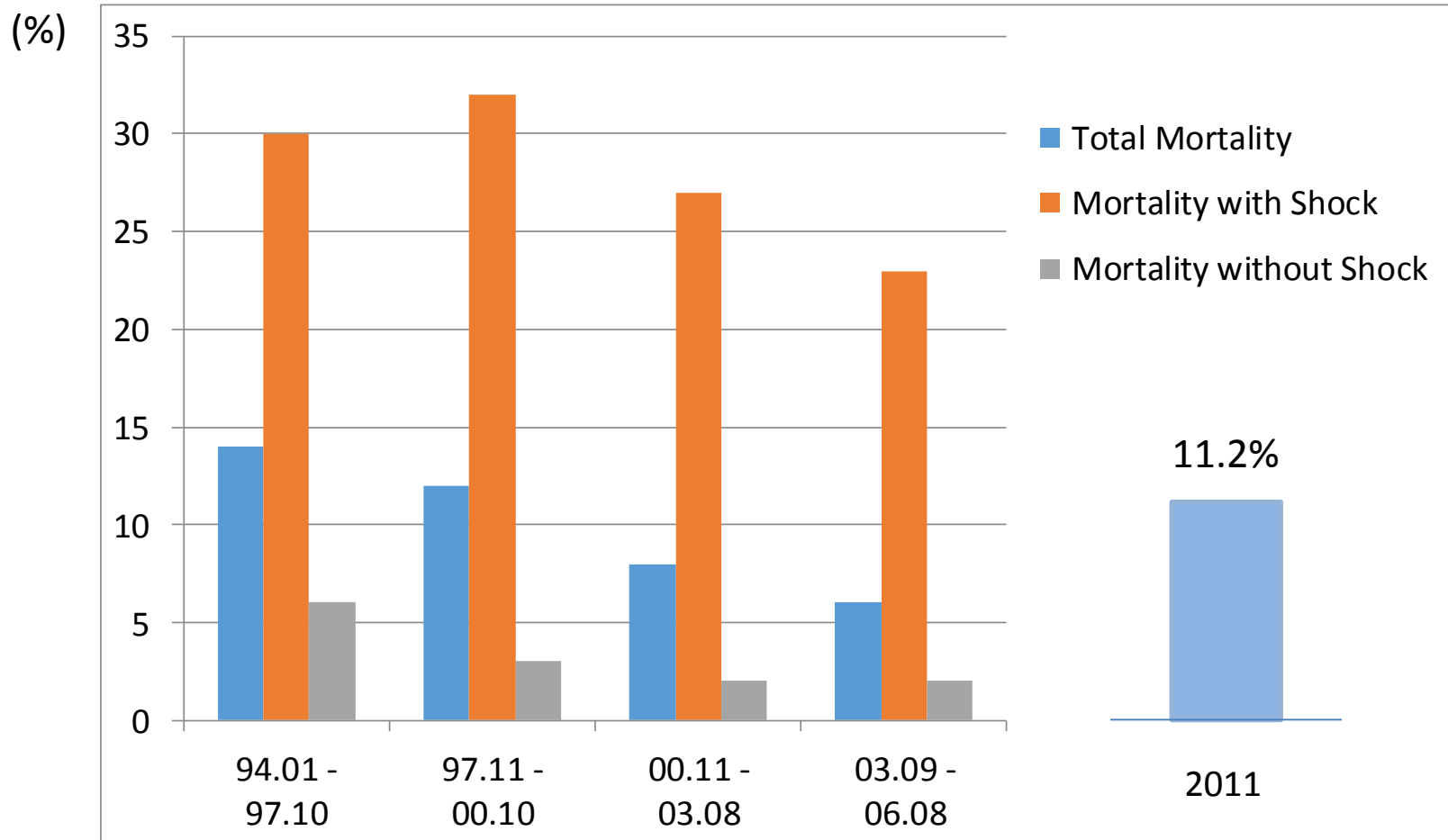
- ◆ VTEの診断のポイント
- ◆ 従来のVTE治療の現状と課題
- ◆ VTEに対するNOACの有用性
～Hokusai-VTE試験の結果から
- ◆ NOACによるVTE治療の新展開
- ◆ VTEにおける病診連携

本日の講演内容

- ◆ VTEの診断のポイント
- ◆ 従来のVTE治療の現状と課題
- ◆ VTEに対するNOACの有用性
～Hokusai-VTE試験の結果から
- ◆ NOACによるVTE治療の新展開
- ◆ VTEにおける病診連携

肺塞栓症の致死率の変遷

- 若干改善したものの未だ予後は悪い -

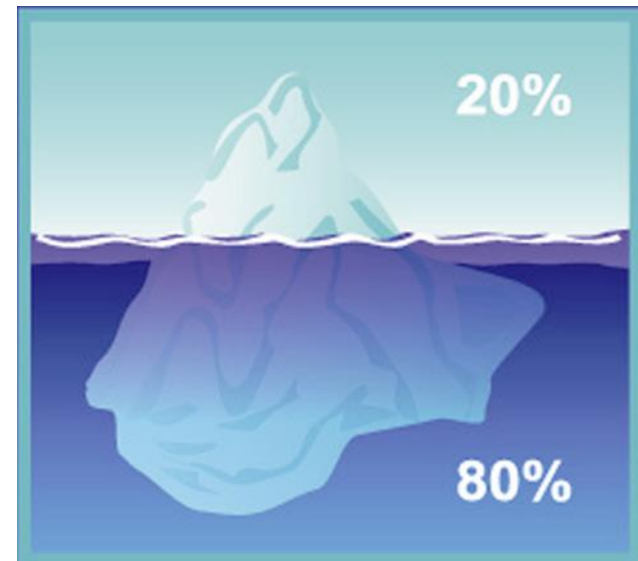


*Sakuma M, Nakamura M, et al.
Intern Med 2006. etc.*

*Ota M, Nakamura M,
et al. JCS 2014.*

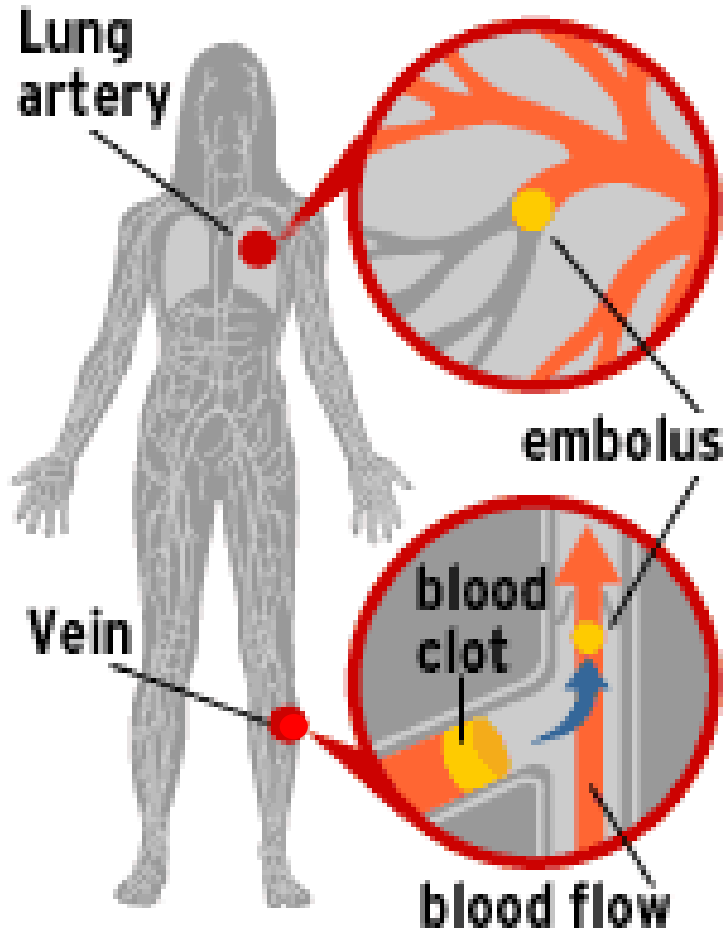
VTE: 診断が遅れることが多い

致死性的PEの70%以上が
剖検診断

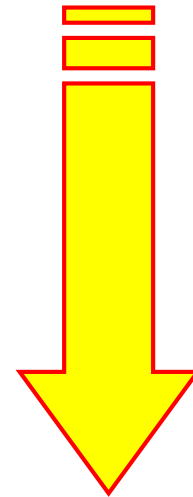


約80%のDVTは
無症候性

1. Stein PD, et al. Chest 1995;108:978–81.
2. Lethen H, et al. Am J Cardiol 1997;80:1066–9.
3. Sandler DA, et al. J R Soc Med 1989;82:203–5.



血栓塞栓の遊離は
一回だけではない



複数回の塞栓により
致死的となる

“Herald Emboli”



White Rabbit as the Red Queen's herald
from the first edition of Alice in Wonderland.

肺血栓塞栓症の診断手順

Step 1
(スクリーニング)

疑診 (症状、所見、素因、発症状況、
胸部X線、心電図、動脈血ガス、D-dimer)

Step 2
(ベッドサイド)

心エコー
下肢静脈エコー

Step 3
(確定診断)

肺シンチグラム
胸部造影CT
肺動脈MRA

Step 4
(カテーテル治療時)

肺動脈造影

急性肺血栓塞栓症の症状・身体所見

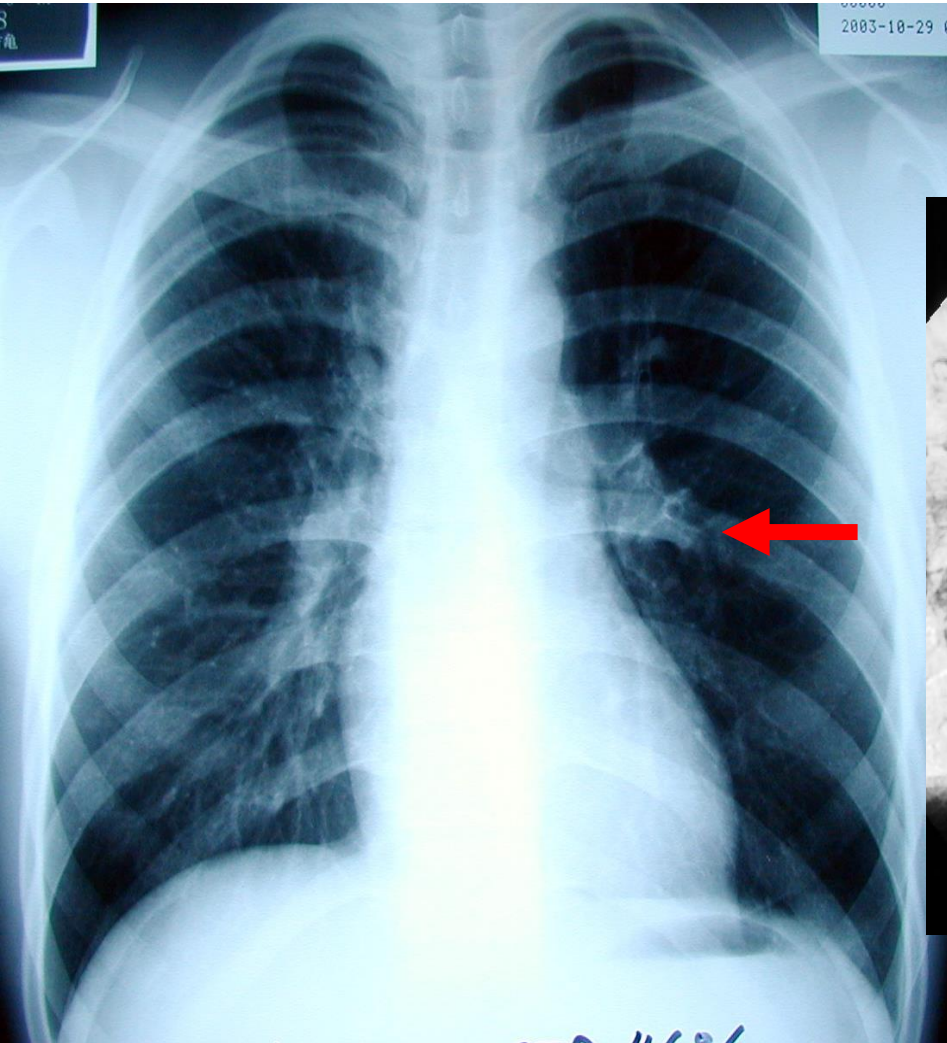
呼吸困難	205 (73%)
胸痛	141 (53%)
不安感	68 (31%)
冷汗	68 (31%)
失神	62 (27%)
動悸	59 (26%)
発熱	29 (13%)
咳嗽	33 (15%)
血痰	13 (6%)

(N=309 in JaSPER)

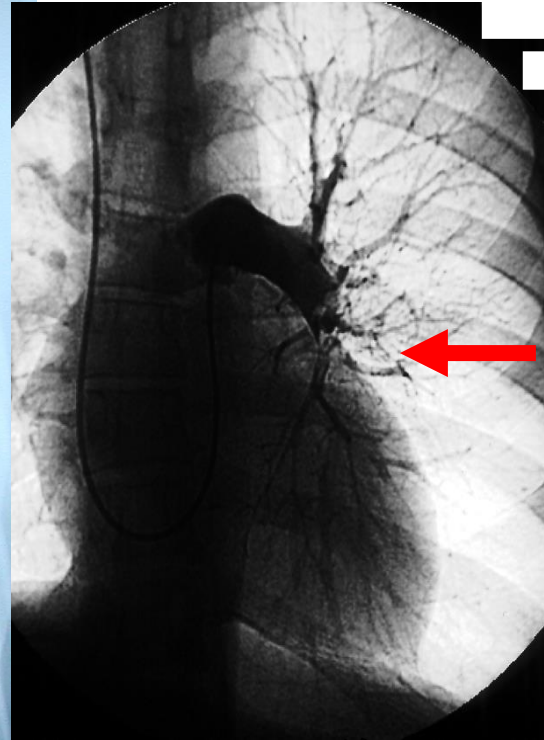
	Stein (1991)	Manganelli (1995)
頻呼吸	73 %	59 %
ラ音	59 %	24 %
頻脈	28 %	41 %
IIp亢進	21 %	40 %
発熱	11 %	20 %
喘鳴	8 %	
IV音 (+)	6 %	
頸静脈怒張		31%

急性肺血栓栓塞症、23yo, M

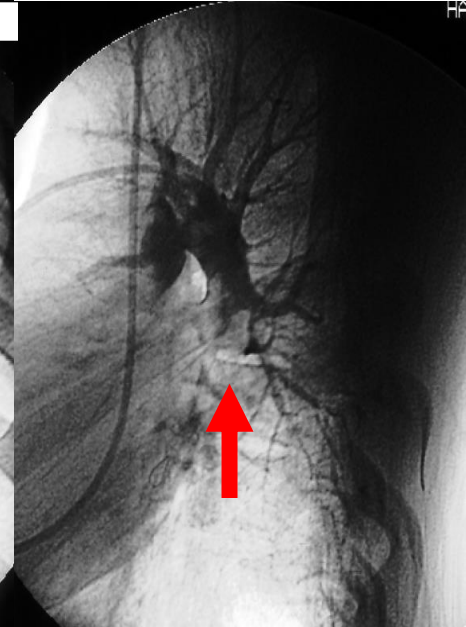
胸部X線



肺動脈造影

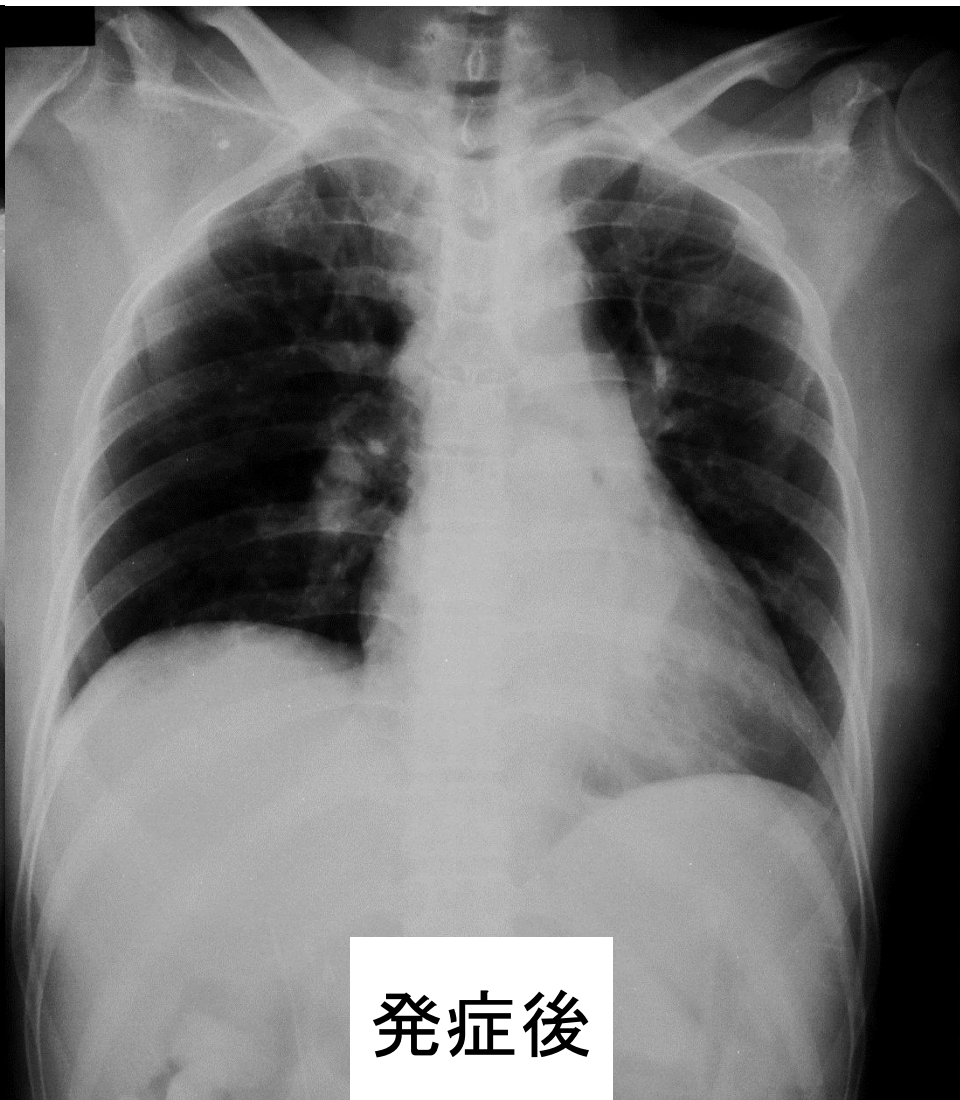


正面像



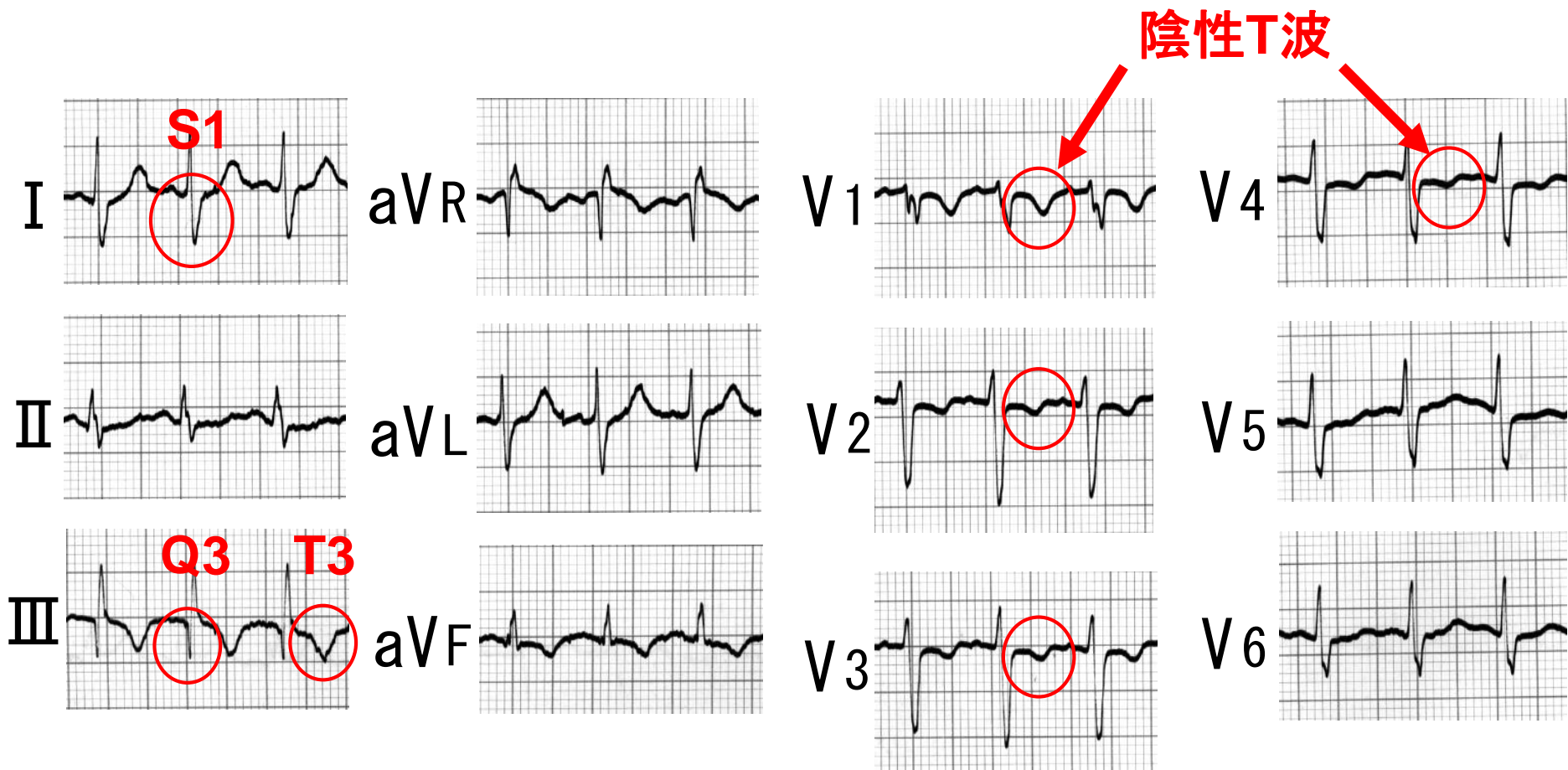
側面像

胸部X線



広汎型急性肺血栓塞栓症の発症時心電図

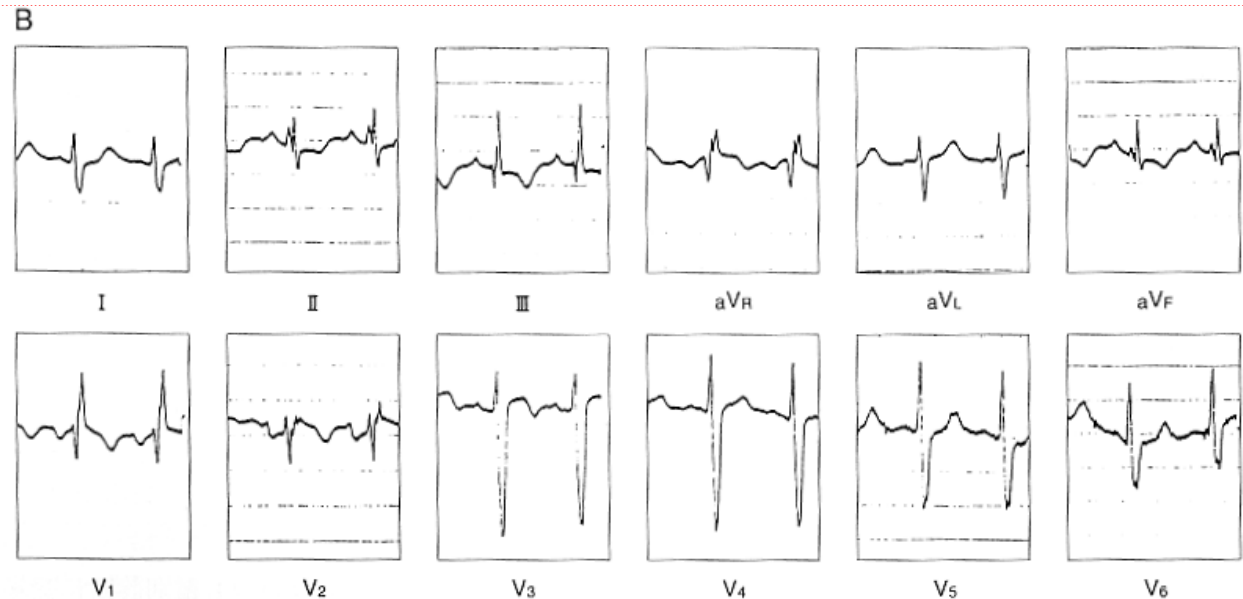
M.I. 27yo male



急性肺血栓塞栓症の心電図の経時的変化

発症時

Negative T in V1-3,
RBBB, S1Q3T3,
RAD,



D ダイマー の肺血栓塞栓症診断における有効性

報告者	検査法	n	感度	特異度	陽性 的中率	陰性 的中率
Perrier (1996)	ELISA	308	99	50	47	99
de Moerloose (1996)	VIDAS	195	100	30	44	100
Wells (1996)	SimpliRED	1177	83	68	35	96
Ginsberg (1995)	SimpliRED	86	94	68	38	98

(%)

肺血栓塞栓症の診断手順

Step 1
(スクリーニング)

疑診 (症状、所見、素因、発症状況、
胸部X線、心電図、動脈血ガス、D-dimer)

Step 2
(ベッドサイド)

心エコー
下肢静脈エコー

ハードルが高い

Step 3
(確定診断)

肺シンチグラム
胸部造影CT
肺動脈MRA

Step 4
(カテーテル治療時)

肺動脈造影

早期診断のポイント

～まずは、疑うこと！～

- 症状
 - 原因不明の息切れ、呼吸困難、片足の腫脹(特に下腿)
- 所見
 - 頻脈、SpO₂低下、Dダイマー上昇(特異度は低い)
- 初期検査
 - 胸部単純XP、心電図: 前回との変化
 - 胸部単純XPが正常にも拘らず、SpO₂の低下
- 患者背景
 - 癌(抗癌剤、ホルモン療法)
 - 自己免疫性疾患(ステロイド)
 - エストロゲン製剤(若年=ピル、高齢=骨粗鬆)
 - 急な歩行頻度の低下

肺血栓塞栓症の診断手順

Step 1
(スクリーニング)

疑診 (症状、所見、素因、発症状況、
胸部X線、心電図、動脈血ガス、D-dimer)

Step 2
(ベッドサイド)

心エコー
下肢静脈エコー

Step 3
(確定診断)

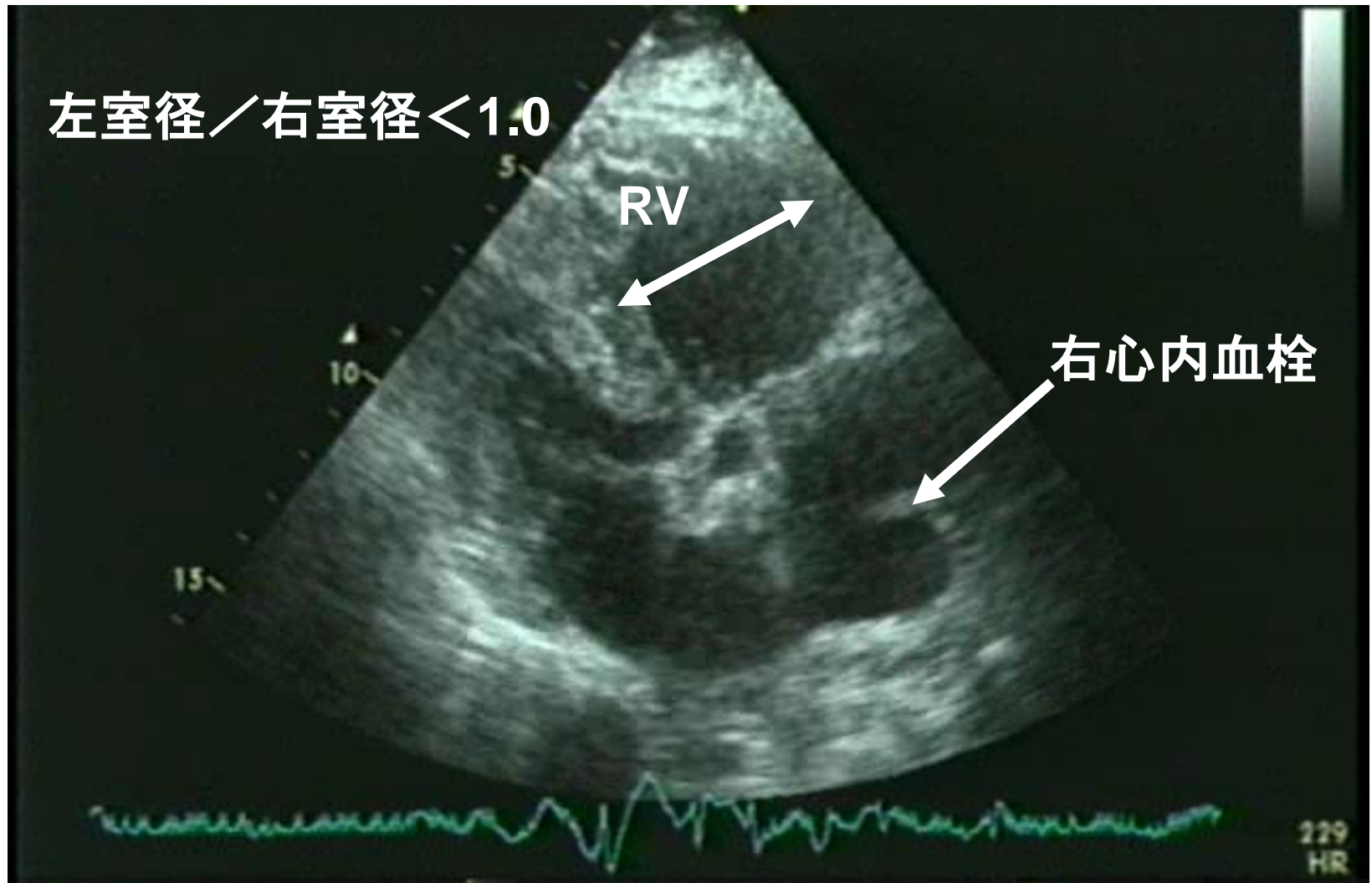
肺シンチグラム
胸部造影CT
肺動脈MRA

Step 4
(カテーテル治療時)

肺動脈造影

急性肺血栓塞栓症の心エコー

(重症例において有効)



下肢静脈エコー

femoral vein



popliteal vein

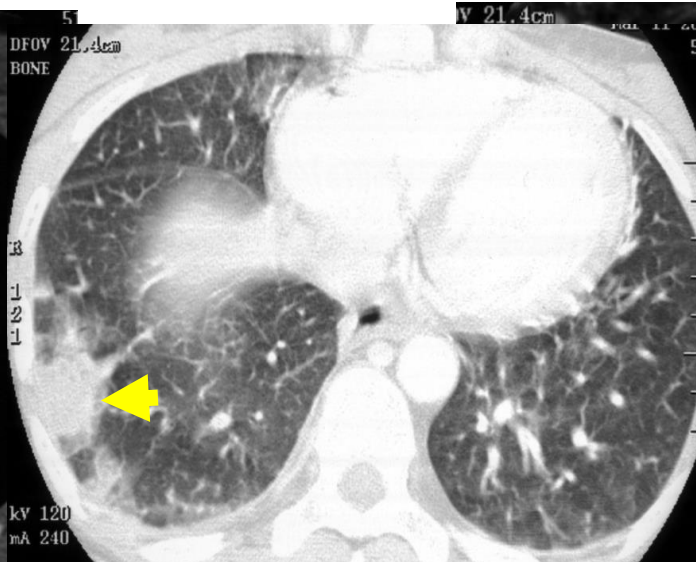
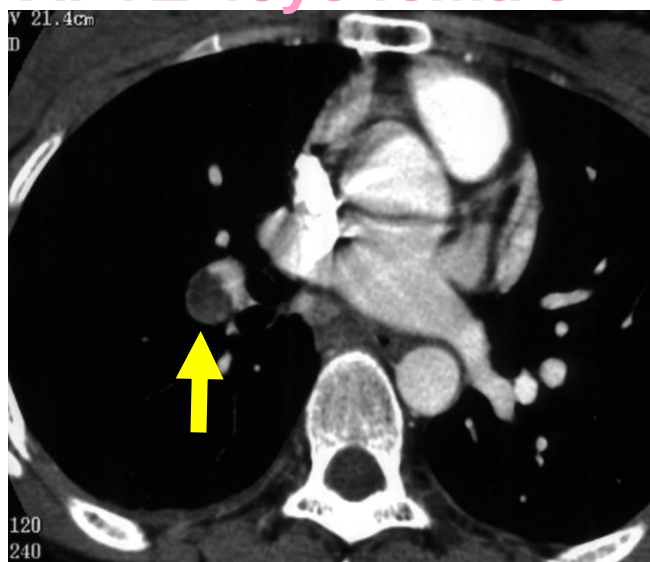


anterior tibial vein
posterior tibial vein
peroneal vein
gastrocnemius vein
soleus vein

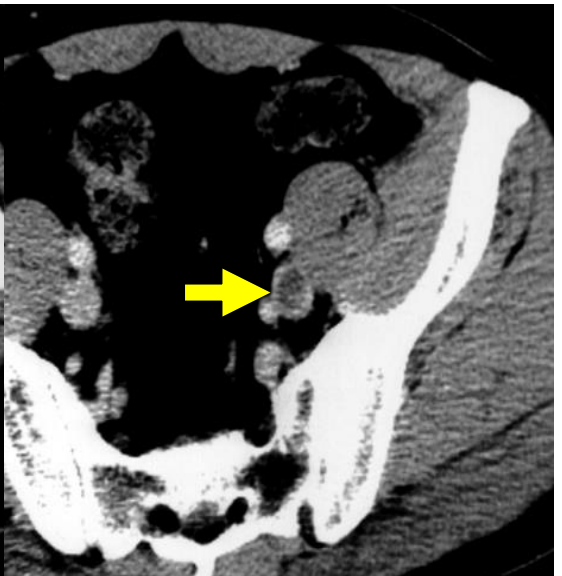
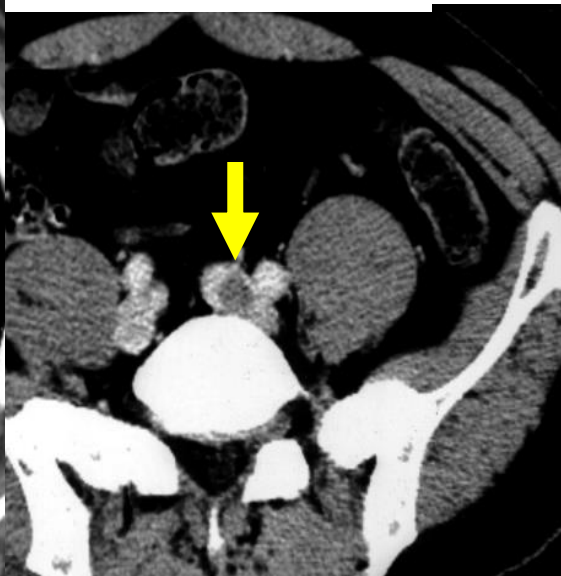
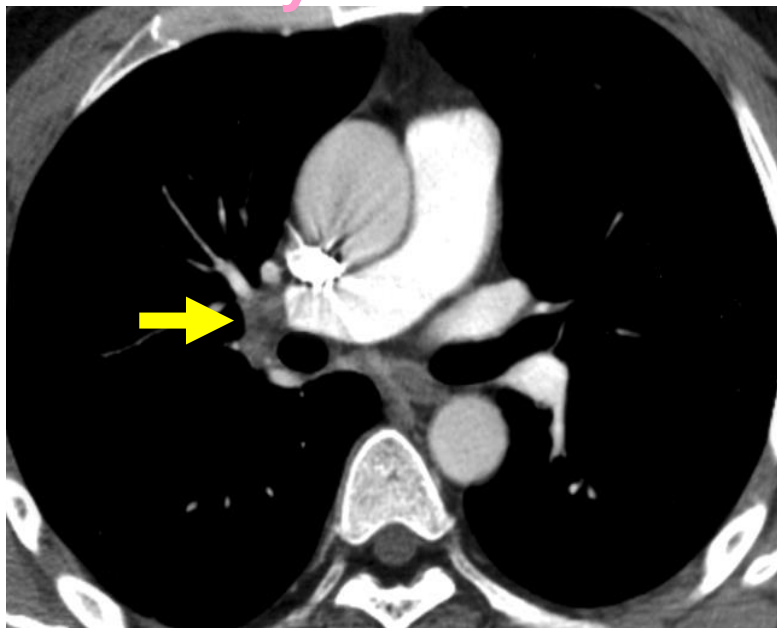
下腿は熟練必要
(急性期には不要)

Multislice CT

APTE 40yo female



APTE 43yo male



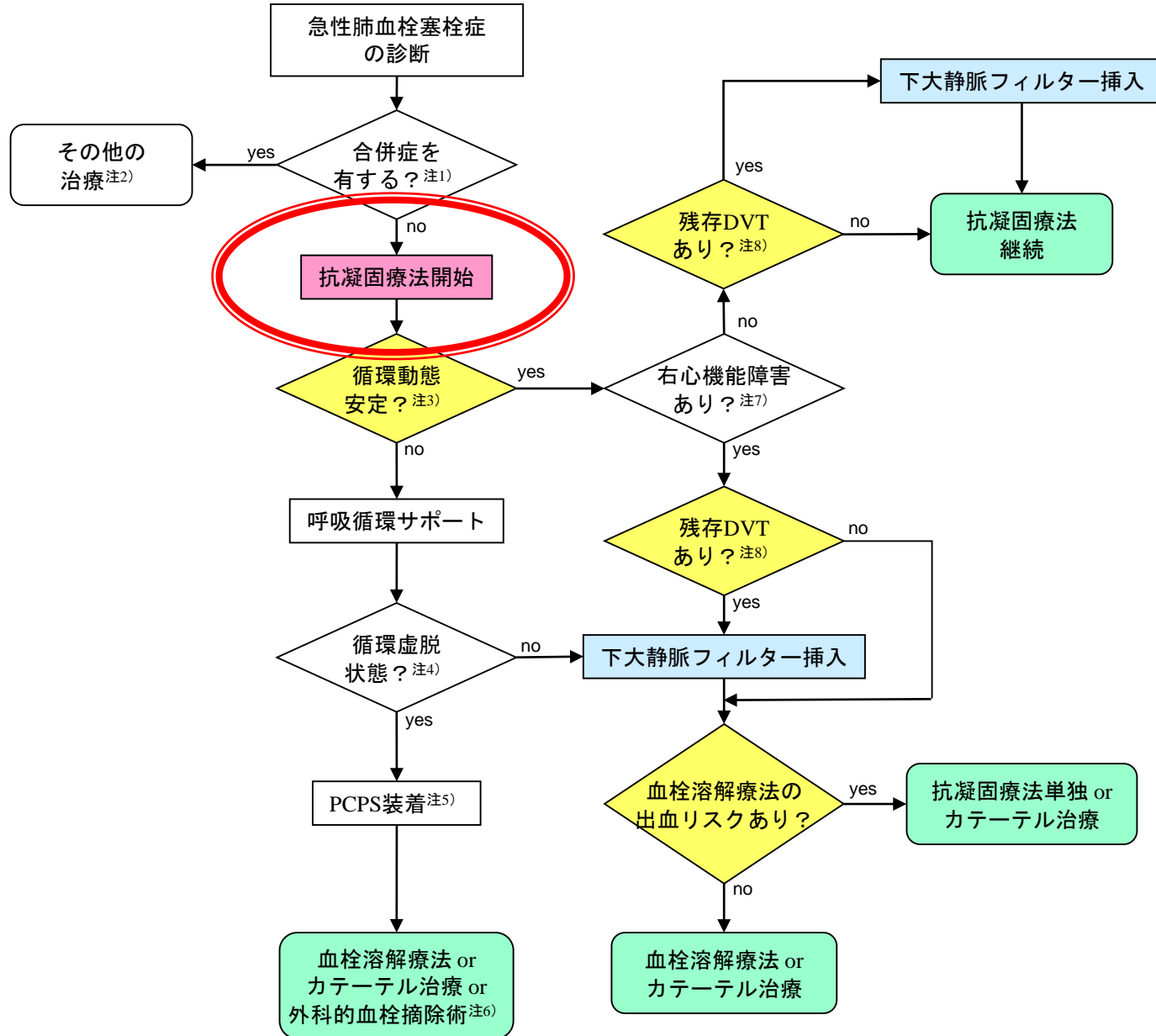


三重県二見浦 夫婦岩 夏至の日の出

本日の講演内容

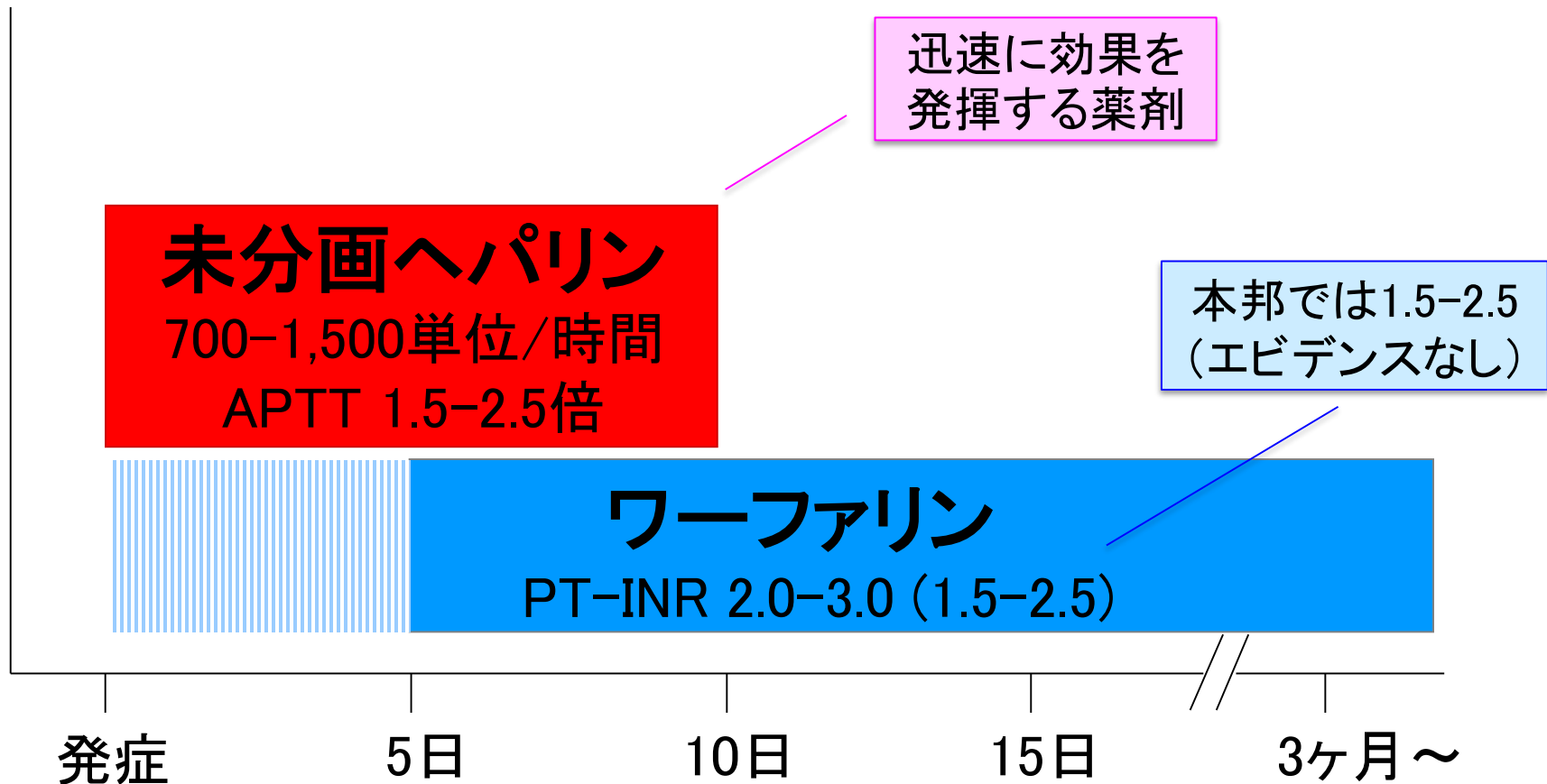
- ◆ VTEの診断のポイント
- ◆ **従来のVTE治療の現状と課題**
- ◆ VTEに対するNOACの有用性
～Hokusai-VTE試験の結果から
- ◆ NOACによるVTE治療の新展開
- ◆ VTEにおける病診連携

肺塞栓症の治療アルゴリズムの1例

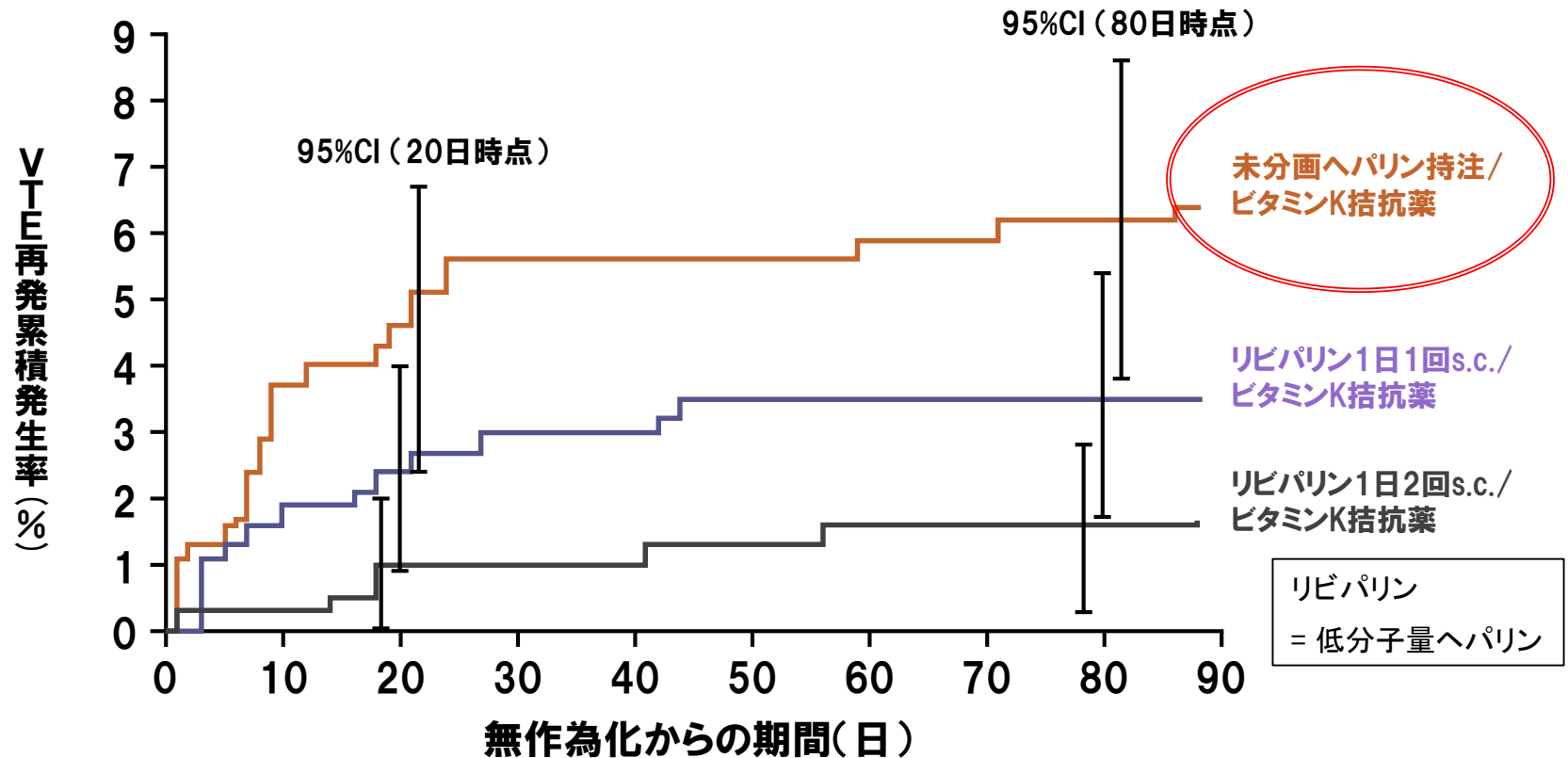


VTE 治療の基本は抗凝固療法

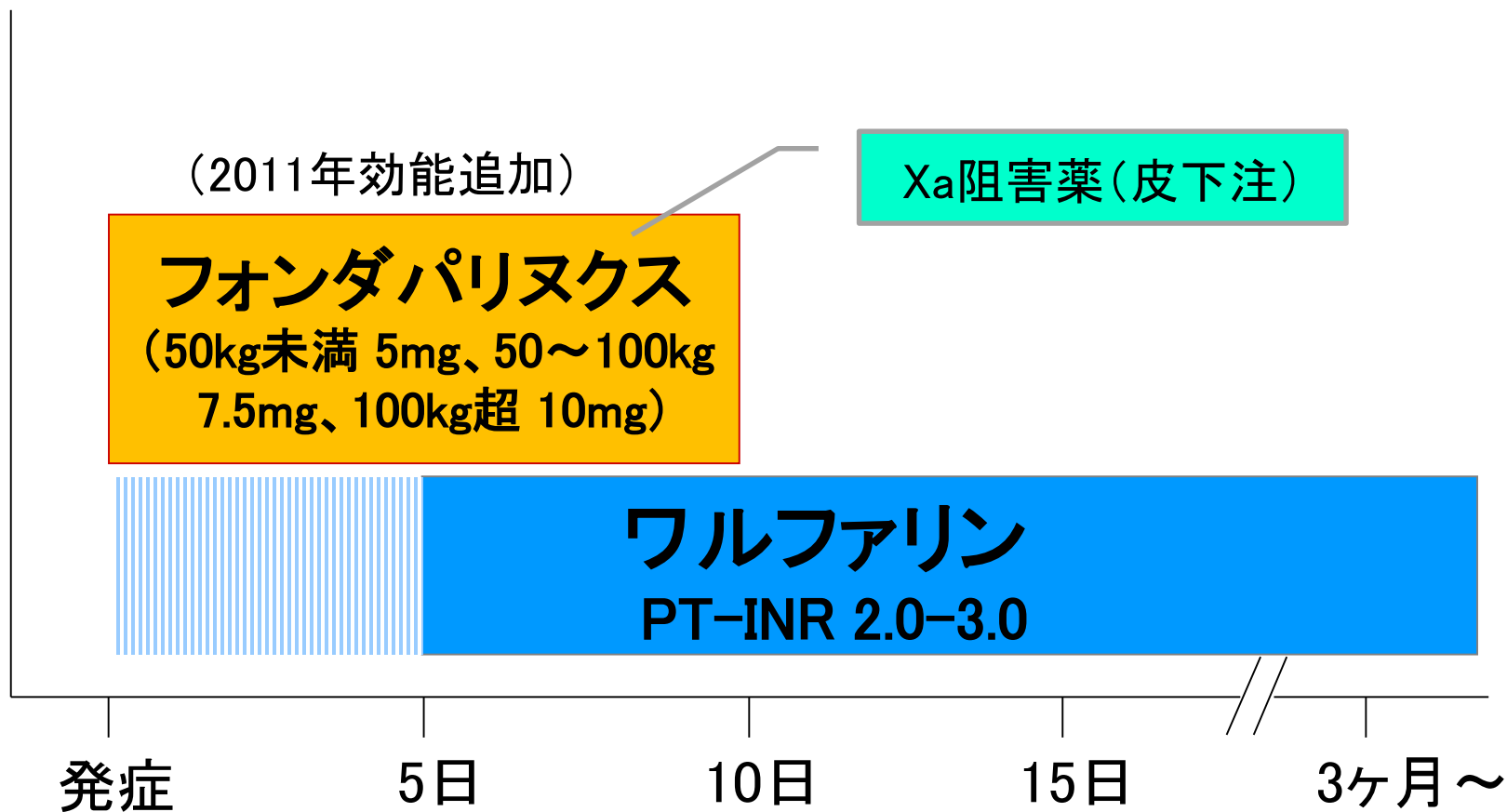
-これまでの日本の治療-



未分画ヘパリン/ワルファリンでは 発症初期のVTE再発頻度が高い



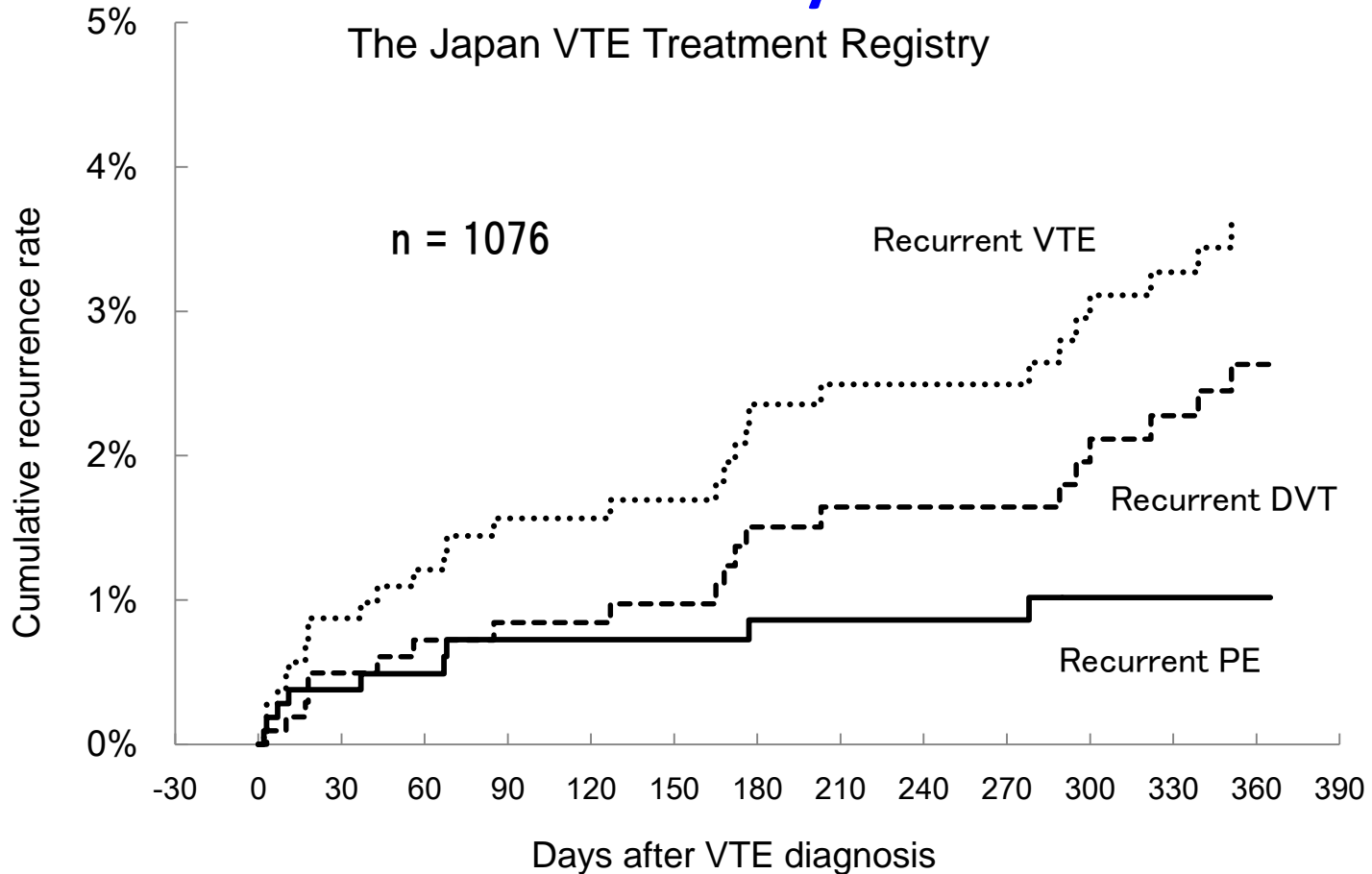
Xa阻害薬を使用した新しい抗凝固療法



VTEの治療後の再発率

- JAVA Study -

The Japan VTE Treatment Registry

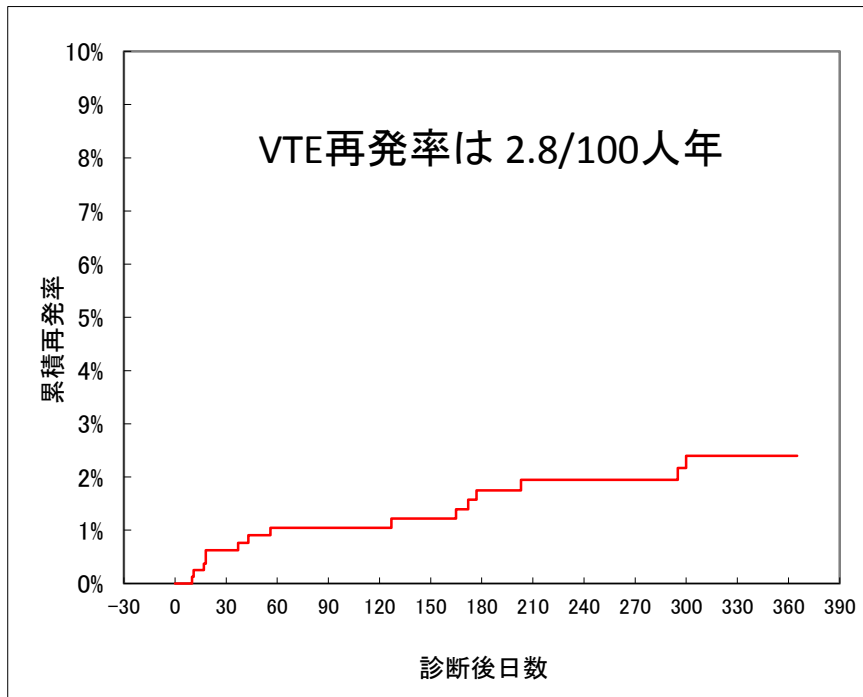


Cumulative incidence for all recurrent VTE (.....), recurrent PE with or without DVT (-) and recurrent DVT alone (- - -).

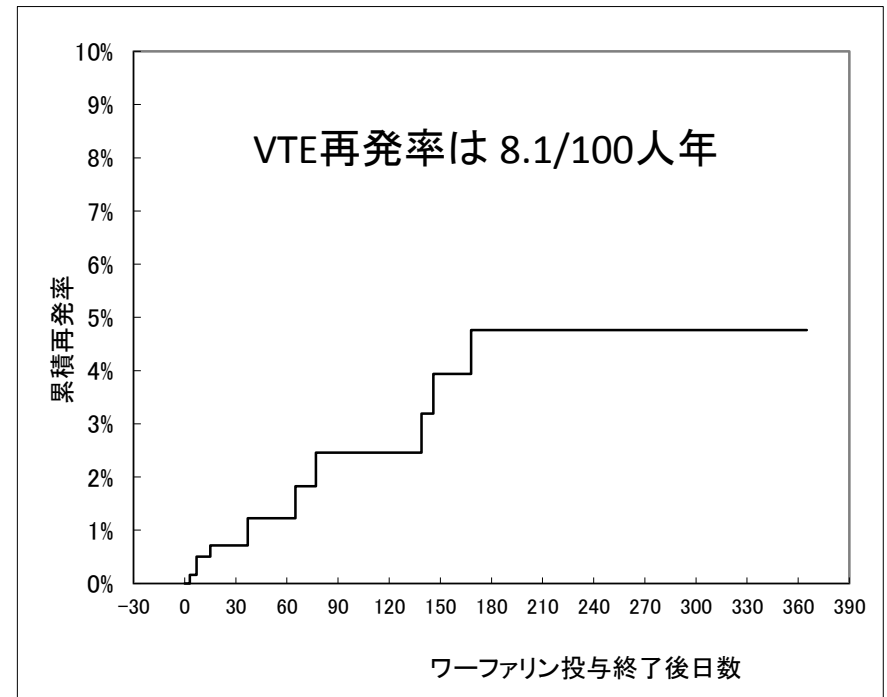
ワーファリン投与とVTE再発率

- JAVA Study -

ワーファリン投与中のVTE再発率



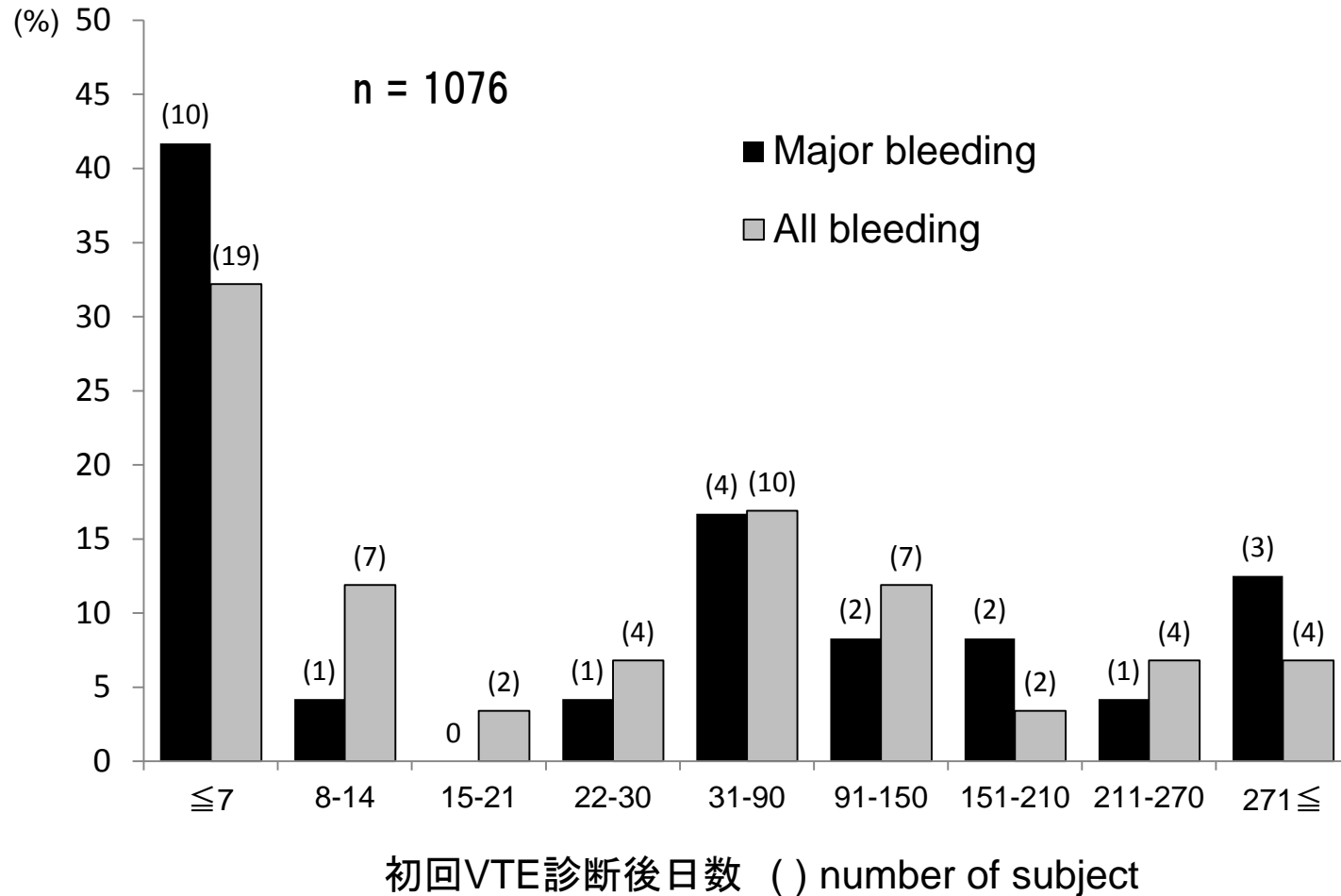
ワーファリン投与終了後のVTE再発率



n = 1076

VTE治療中の出血性合併症の発現時期

- JAVA Study -



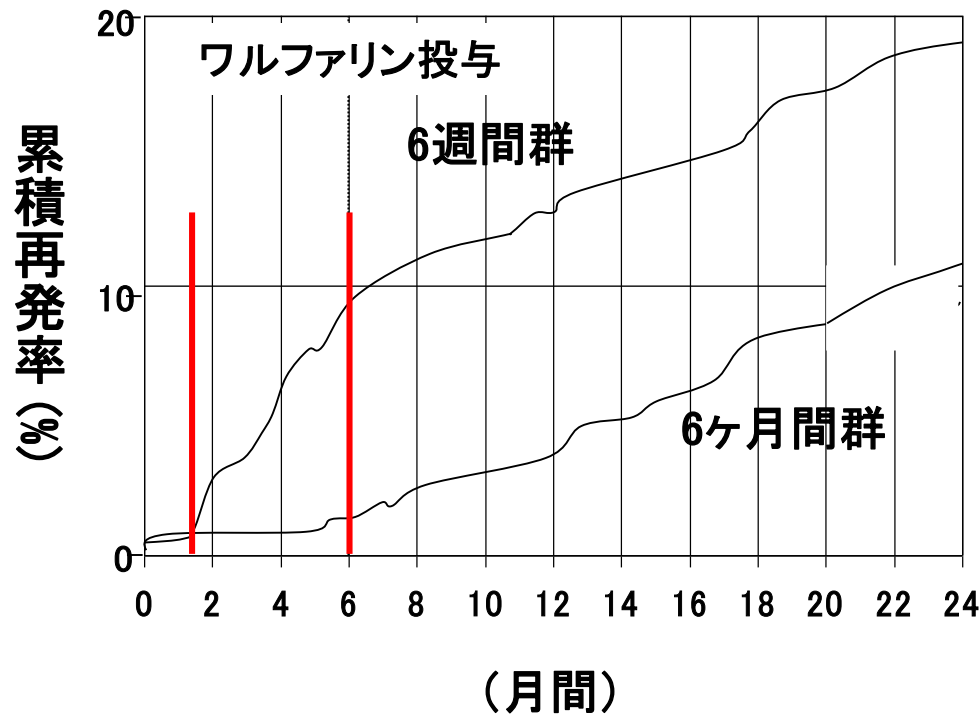
抗凝固療法の継続期間は？

The Duration of Anticoagulation Trial (DURAC)

Schulman S: *N Engl J Med*, 1995 & 1997

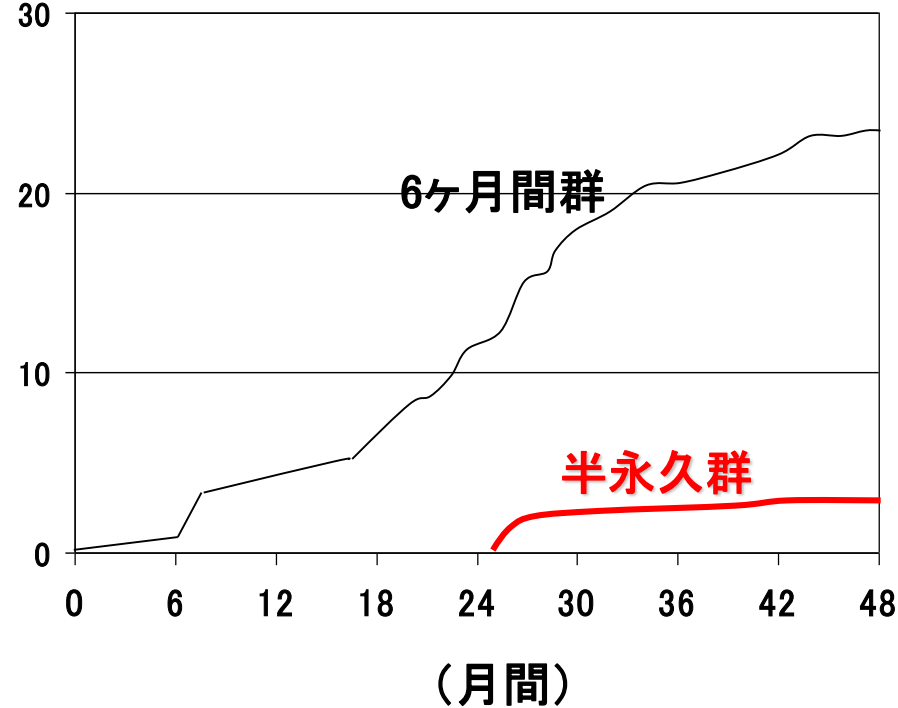
DURAC I

6週間 vs 6ヶ月間



DURAC II

6ヶ月間 vs 半永久



VTEに対する抗凝固療法は3ヶ月間を目処

危険因子の種類	抗凝固療法の継続期間
危険因子が可逆的である場合	3ヶ月間
特発性の静脈血栓塞栓症 先天性凝固異常症	少なくとも3ヶ月間 (リスクとベネフィットを 勘案して決定)
癌患者 再発を来したした場合	より長期間




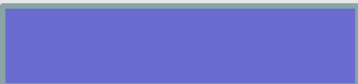
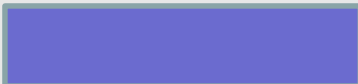


福岡県桜井二見浦 夫婦岩 夏至の夕日

本日の講演内容

- ◆ VTEの診断のポイント
- ◆ 従来のVTE治療の現状と課題
- ◆ VTEに対するNOACの有用性
～Hokusai-VTE試験の結果から
- ◆ NOACによるVTE治療の新展開
- ◆ VTEにおける病診連携

主な新規経口抗凝固薬の臨床試験

	VTE prophylaxis	Prevention of cerebral embolism	Secondary prevention of VTE (treatment)
Dabigatran		RE-LY	
Rivaroxaban		ROCKET AF	EINSTEIN
Apixaban		ARISTOTLE	
Edoxaban	STARS	ENGAGE AF	HOKUSAI



二見浦 夫婦岩の月の出

本日の講演内容

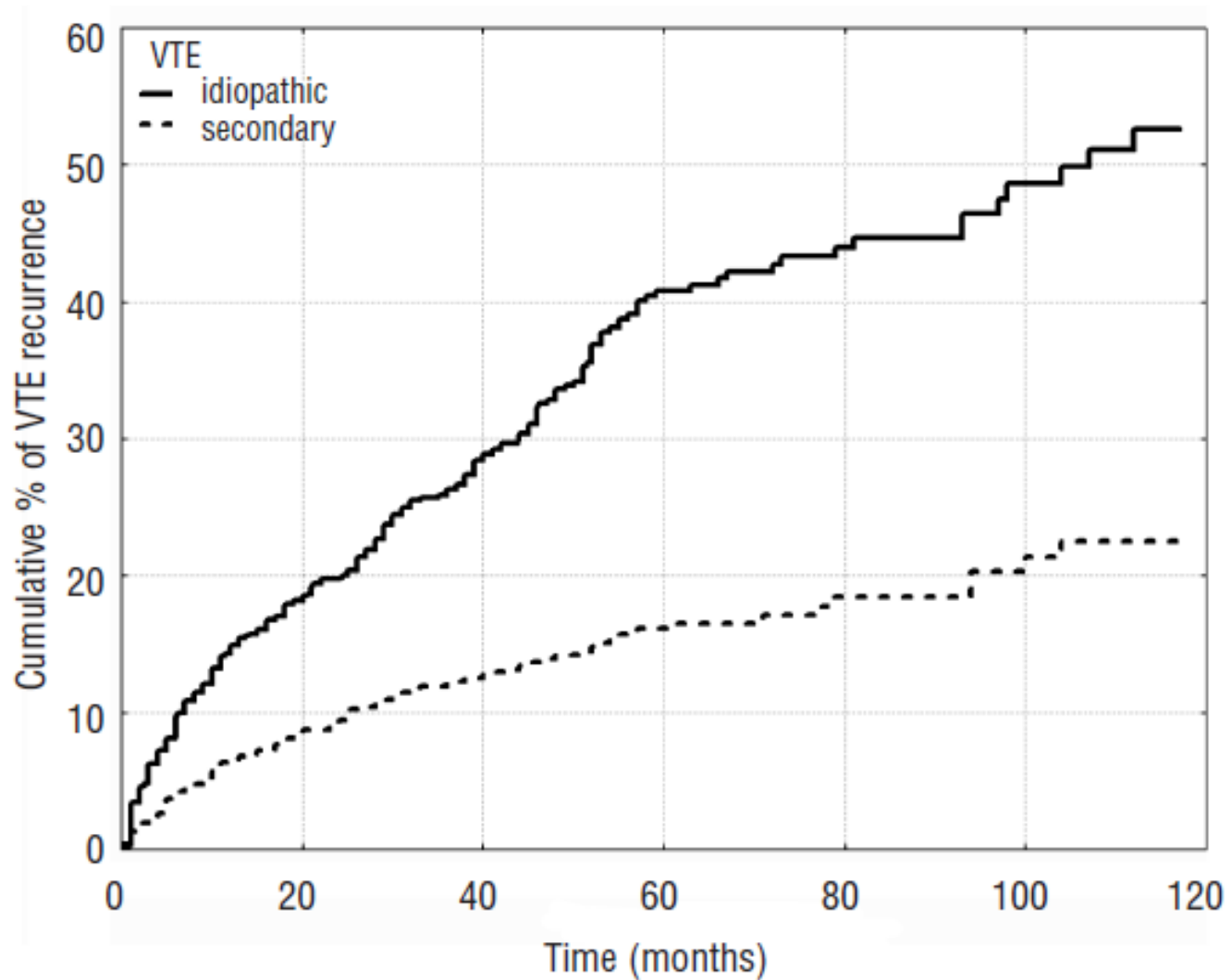
- ◆ VTEの診断のポイント
- ◆ 従来のVTE治療の現状と課題
- ◆ VTEに対するNOACの有用性
～Hokusai-VTE試験の結果から
- ◆ **NOACによるVTE治療の新展開**
- ◆ VTEにおける病診連携

より長期間の再発予防

初回来院時：VTEのリスク因子 -2

		全体		症候性PE		DVT	
解析対象症例		1076	(100.0%)	338	(100.0%)	738	(100.0%)
VTE発症時	なし	465	(43.2%)	141	(41.7%)	324	(43.9%)
の合併疾患 (複数選択)	心臓疾患	72	(6.7%)	22	(6.5%)	50	(6.8%)
	呼吸不全	49	(4.6%)	19	(5.6%)	30	(4.1%)
	重症感染症	30	(2.8%)	8	(2.4%)	22	(3.0%)
	重症外傷	7	(0.7%)	3	(0.9%)	4	(0.5%)
	重症熱傷	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	骨折	49	(4.6%)	14	(4.1%)	35	(4.7%)
	妊娠	13	(1.2%)	1	(0.3%)	12	(1.6%)
	経膈分娩(14日以内)	3	(0.3%)	0	(0.0%)	3	(0.4%)
	帝王切開(14日以内)	3	(0.3%)	3	(0.9%)	0	(0.0%)
	精神科疾患	69	(6.4%)	38	(11.2%)	31	(4.2%)
	VTEの既往	66	(6.1%)	21	(6.2%)	45	(6.1%)
	血栓性素因	44	(4.1%)	12	(3.6%)	32	(4.3%)
	下肢麻痺	32	(3.0%)	10	(3.0%)	22	(3.0%)
	下肢静脈瘤	45	(4.2%)	11	(3.3%)	34	(4.6%)
	経口避妊薬・ホルモン補充療法	28	(2.6%)	8	(2.4%)	20	(2.7%)
	中心静脈カテーテル	43	(4.0%)	8	(2.4%)	35	(4.7%)
	不動状態	225	(20.9%)	65	(19.2%)	160	(21.7%)
	その他	134	(12.5%)	51	(15.1%)	83	(11.2%)

Cumulative incidence of recurrent thromboembolism separately in patients with idiopathic (unprovoked) and secondary VTE



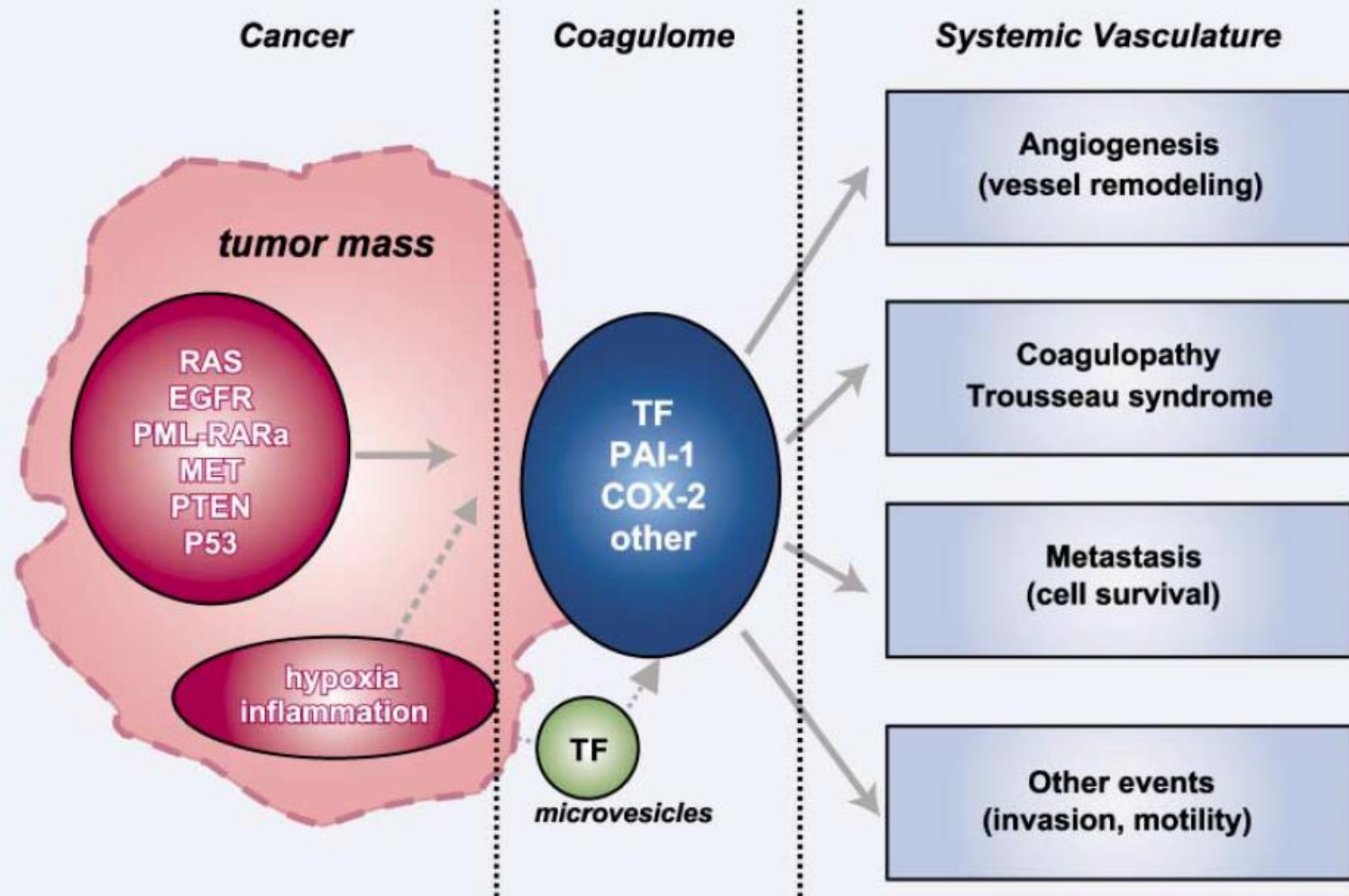
癌に合併したVTEの治療

初回来院時:VTEのリスク因子 -1

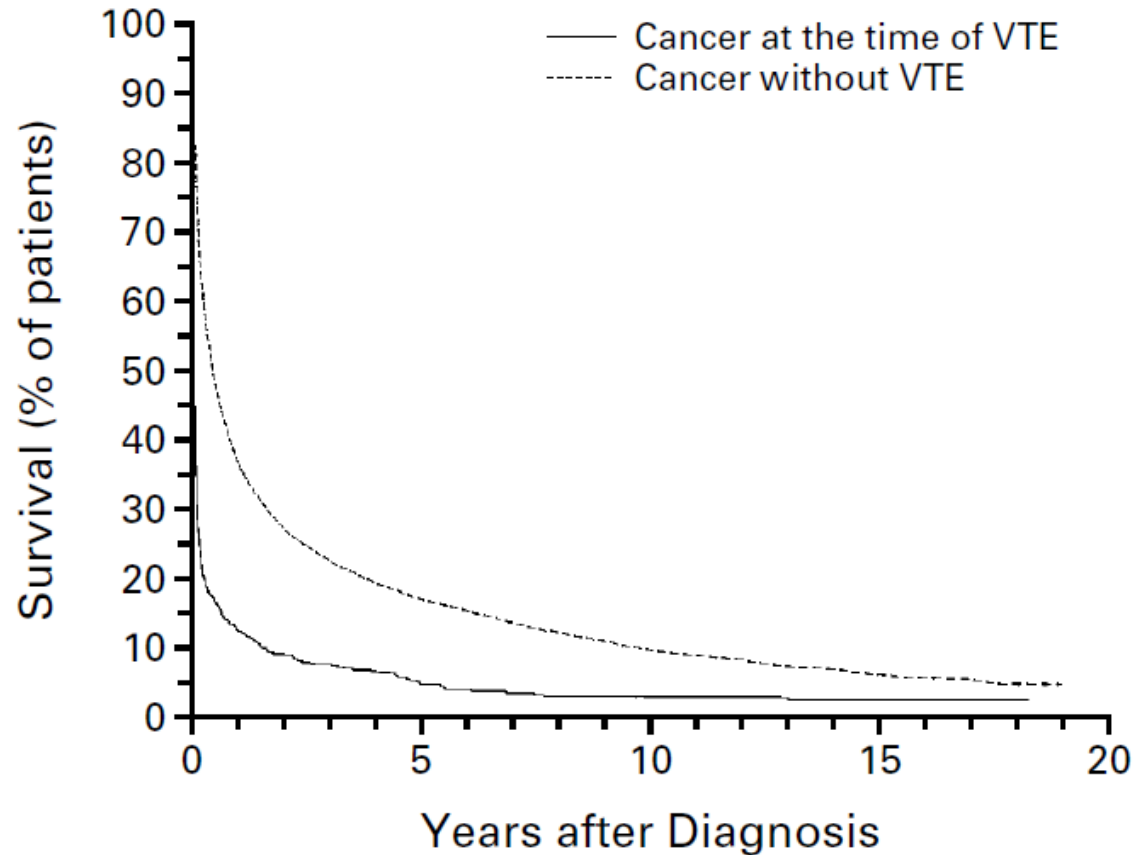
JAVA Study

		全体		症候性PE		DVT	
解析対象症例		1076	(100.0%)	338	(100.0%)	738	(100.0%)
手術の有無 (3カ月以内)	なし	876	(81.4%)	280	(82.8%)	596	(80.8%)
	あり	192	(17.8%)	56	(16.6%)	136	(18.4%)
	不明	8	(0.7%)	2	(0.6%)	6	(0.8%)
手術からVTE発症までの期間	1週間未満	64	(33.3%)	28	(50.0%)	36	(26.5%)
	1週間以上1カ月未満	93	(48.4%)	19	(33.9%)	74	(54.4%)
	1カ月以上3カ月以内	35	(18.2%)	9	(16.1%)	26	(19.1%)
VTE発症時の癌の有無	なし	750	(69.7%)	249	(73.7%)	501	(67.9%)
	あり	290	(27.0%)	78	(23.1%)	212	(28.7%)
	不明	36	(3.3%)	11	(3.3%)	25	(3.4%)
癌の臓器 (複数選択)	呼吸器	40	(13.8%)	19	(24.4%)	21	(9.9%)
	上部・下部消化管	56	(19.3%)	16	(20.5%)	40	(18.9%)
	肝胆膵	29	(10.0%)	12	(15.4%)	17	(8.0%)
	乳ガン	14	(4.8%)	2	(2.6%)	12	(5.7%)
	血液	13	(4.5%)	1	(1.3%)	12	(5.7%)
	中枢神経	13	(4.5%)	5	(6.4%)	8	(3.8%)
	泌尿・生殖器	130	(44.8%)	29	(37.2%)	101	(47.6%)
	骨肉腫	1	(0.3%)	0	(0.0%)	1	(0.5%)
	その他	15	(5.2%)	4	(5.1%)	11	(5.2%)

Mechanisms of Thrombosis in Cancer



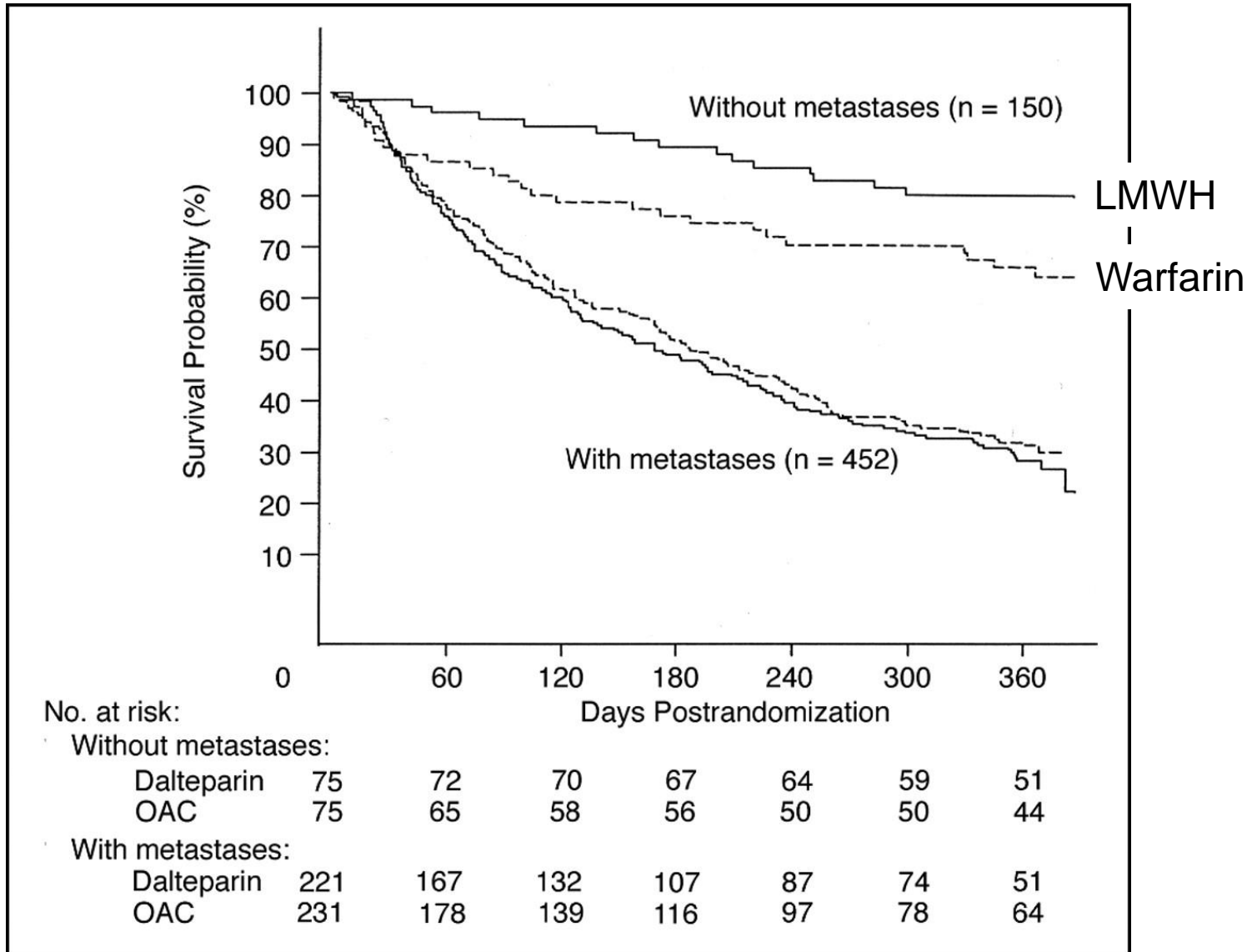
Survival with Venous Thrombotic Event and Cancer



No. AT RISK

Cancer at the time of VTE	668	23	10	3
Cancer without VTE	6668	913	338	87

Survival in patients with solid tumors according to the presence or absence of metastatic disease



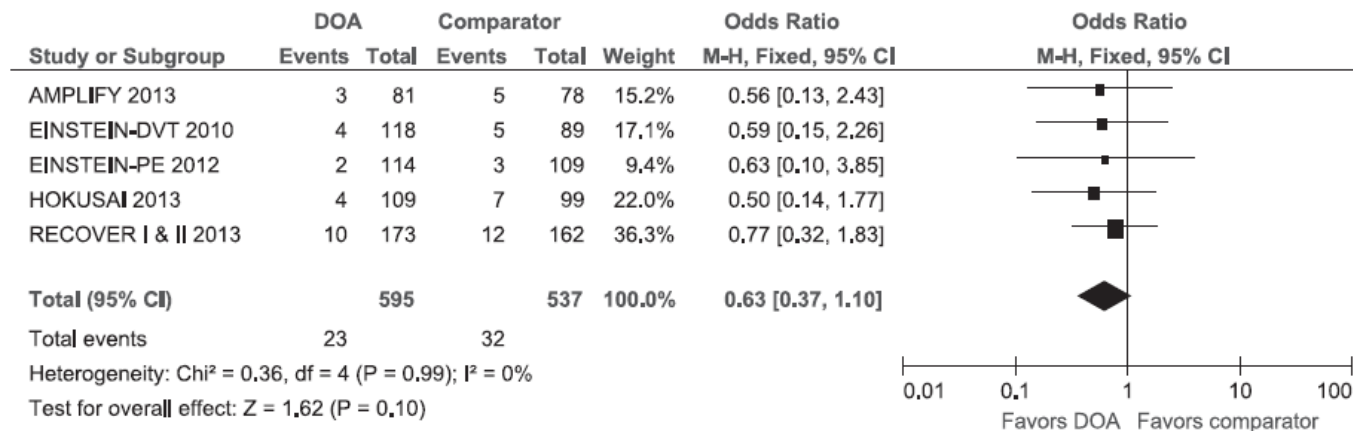


Figure 1 DOA and VTE recurrence in patients with cancer. *df* = degrees of freedom; DOA = direct oral anticoagulant; M-H = Mantel-Haenszel method.

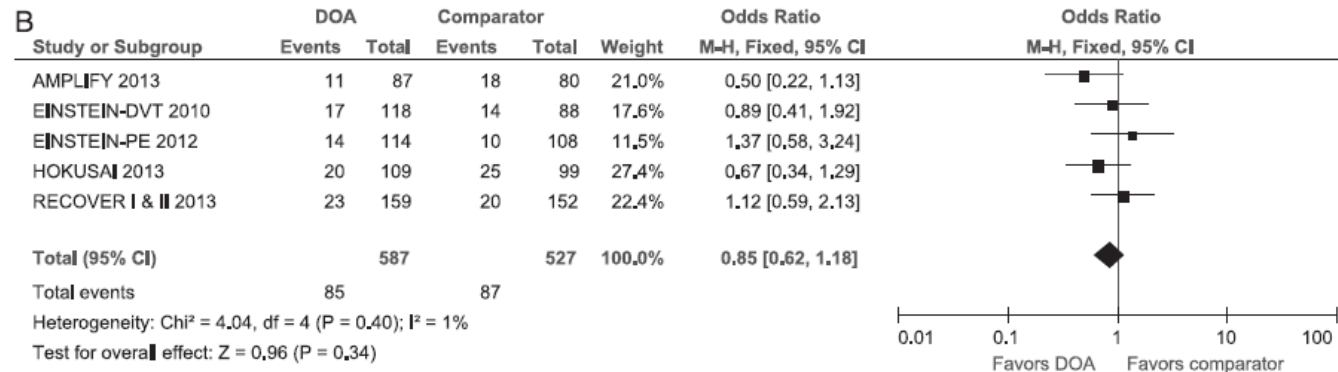
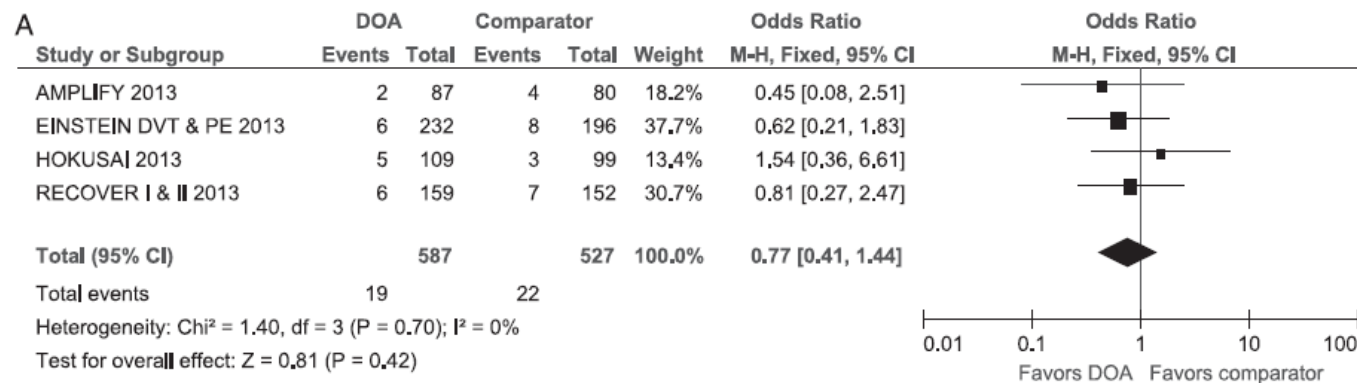


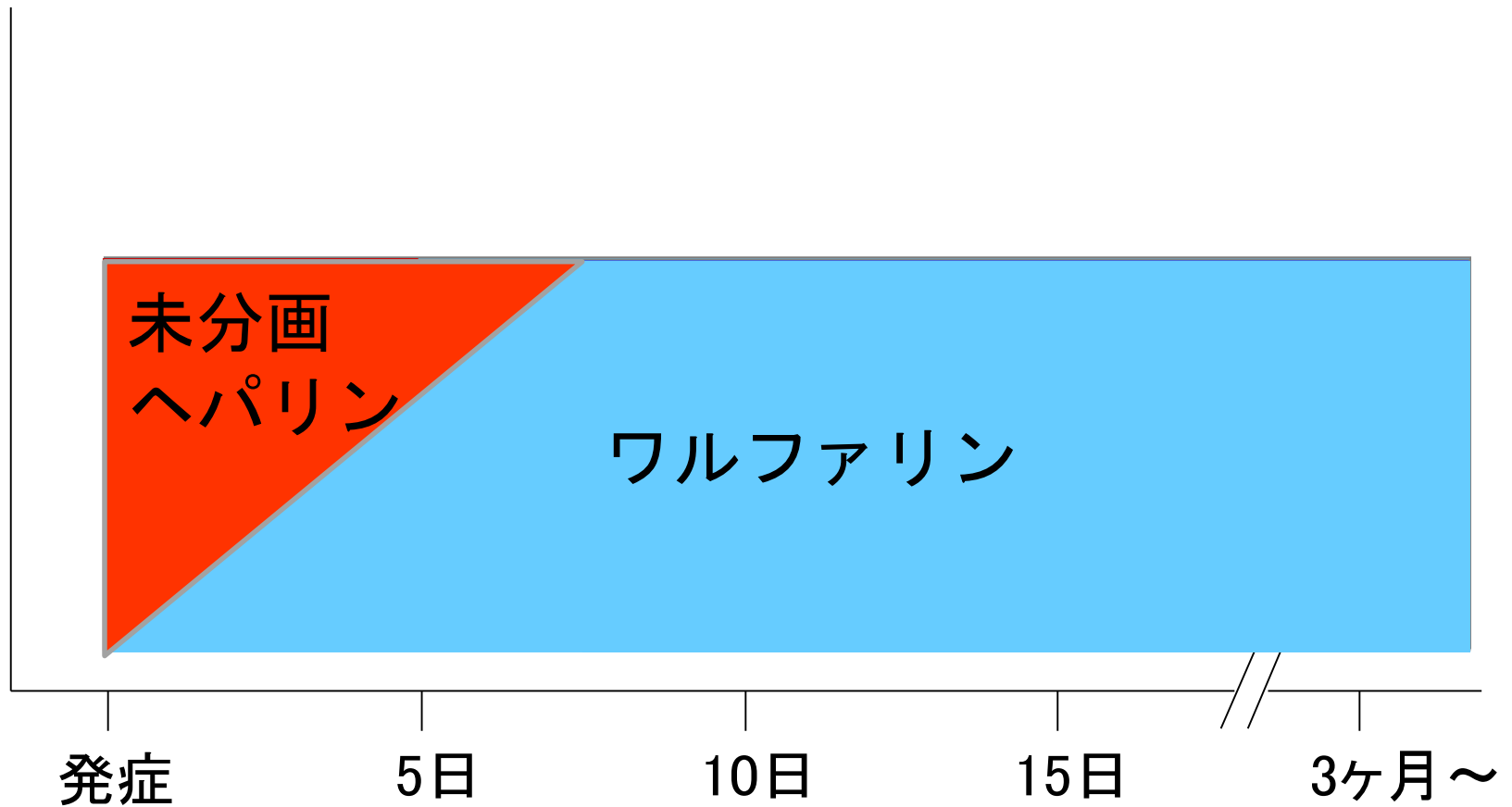
Figure 2 of DOA and major bleeding in patients with cancer. B, Use of DOA and clinically relevant bleeding in patients with cancer. See Figure 2 legend for expansion of abbreviations.

初期治療の充実

発症初期からの経口薬治療

外来での治療開始

従来の抗凝固療法



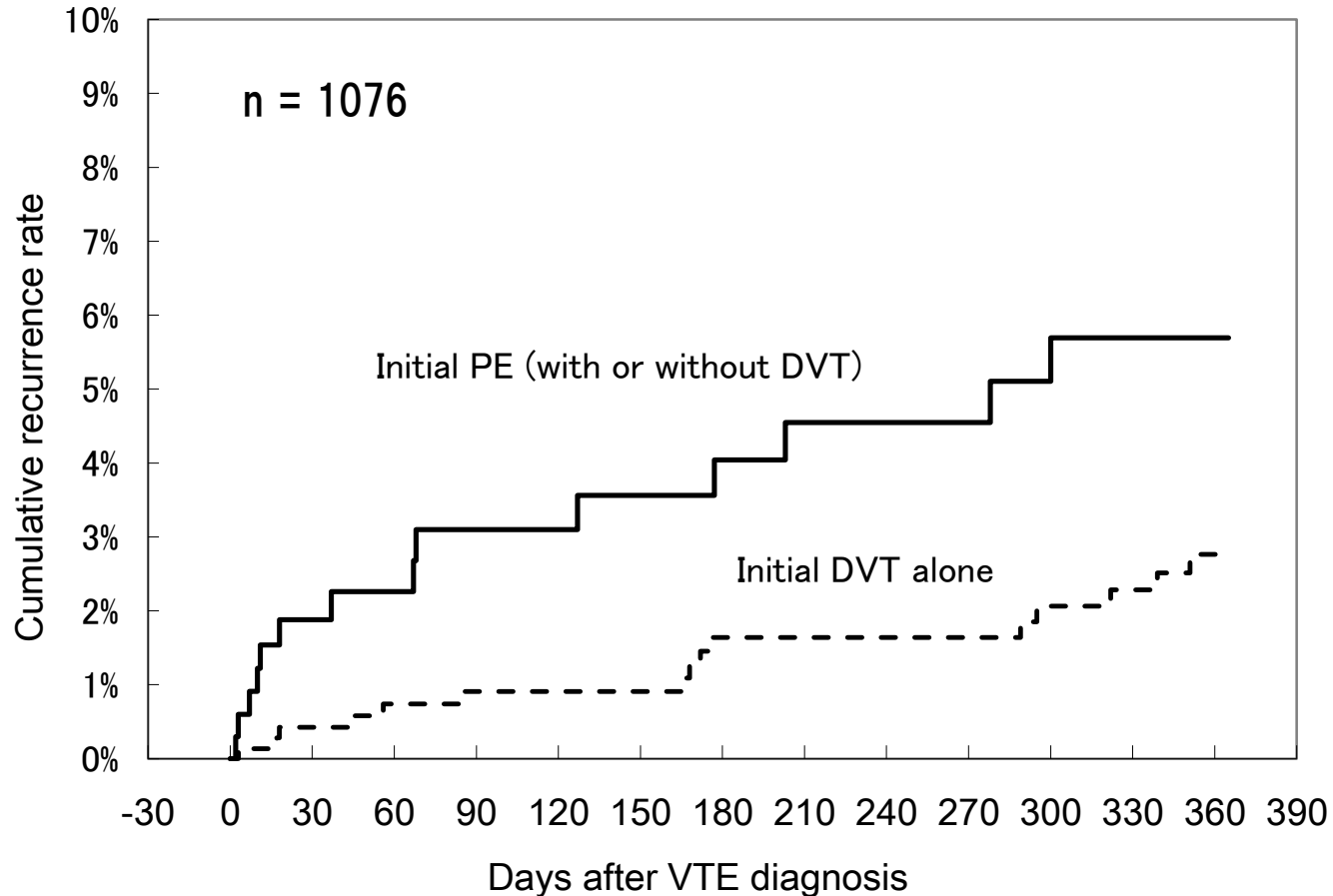
家庭治療の方が再発は少ない

－ DVTに対する家庭治療と入院治療との比較 －

	患者数	相対リスク	入院治療 のリスク	家庭治療の リスクの差
死亡率	1,708	0.72 (0.45-1.15)	46/1,000	-13 /1,000 (-25 , +7)
静脈血栓 塞栓再発	1,708	0.61 (0.42-0.9)	74/1,000	-29 /1,000 (-7 , -43)
大出血	1,708	0.67 (0.33-1.36)	21/1,000	-7/1,000 (-14 , +8)

Cumulative incidence of recurrent VTE according to the entry diagnosis

JAVA Study



Symptomatic PE with or without DVT(—) or DVT alone (- - -). The risk of recurrence for patients with initial diagnosis of PE (with and without DVT) was significantly higher than those with of isolated DVT (cox-proportional hazard).

(Nakamura M, et al. *Circ J* 2014, 78)



三重県横山から志摩英虞湾の風景



2016年 主要国首脳会議（サミット）
三重県・伊勢志摩 開催決定

三重県志摩英虞湾 夕暮れ風景

本日の講演内容

- ◆ 従来のVTE治療の現状と課題
- ◆ VTEに対するNOACの有用性
～Hokusai-VTE試験の結果から
- ◆ NOACによるVTE治療の新展開
- ◆ VTEにおける病診連携

逆紹介のポイント

- NOAC投与例は紹介しやすい
 - 注意事項(抗血小板薬との併用や定期採血の必要性など)を明示
- VTE発症1ヶ月前後が適応か
 - 出血や再発のリスクが安定する
- 特発例や持続リスク例はよい適応
 - リスクをしっかりと伝える
 - NOAC減量や中止の時期も示唆
- 場合によっては病院でも定期管理
 - 特に紹介先が循環器でない場合

クリニックでの管理

- 1～2ヶ月毎の定期受診
 - 定期的にHbやCr、場合によってはDダイマーを測定
- 長期投与の際はNOAC減量を考慮
 - リスクベネフィットを勘案し、6～12か月以降はNOAC減量を検討
- NOACを中止した場合でもしばらくフォロー
 - 特に中止1～2ヶ月後の再発に注意
- NOAC服用中の再発では他疾患合併を考慮
 - 特に癌の発生を最も疑う

知らないと見えない

条件がよくないと見えない

(中野 越)



二見浦 夫婦岩 夏至の日に 富士山から 昇る太陽