

平成31年2月6日  
第一三共Web講演会

# DOAC投与で危険なのは 出血か？塞栓か？

中島内科循環器科メンタルクリニック

中島 滋夫

# COI 開示

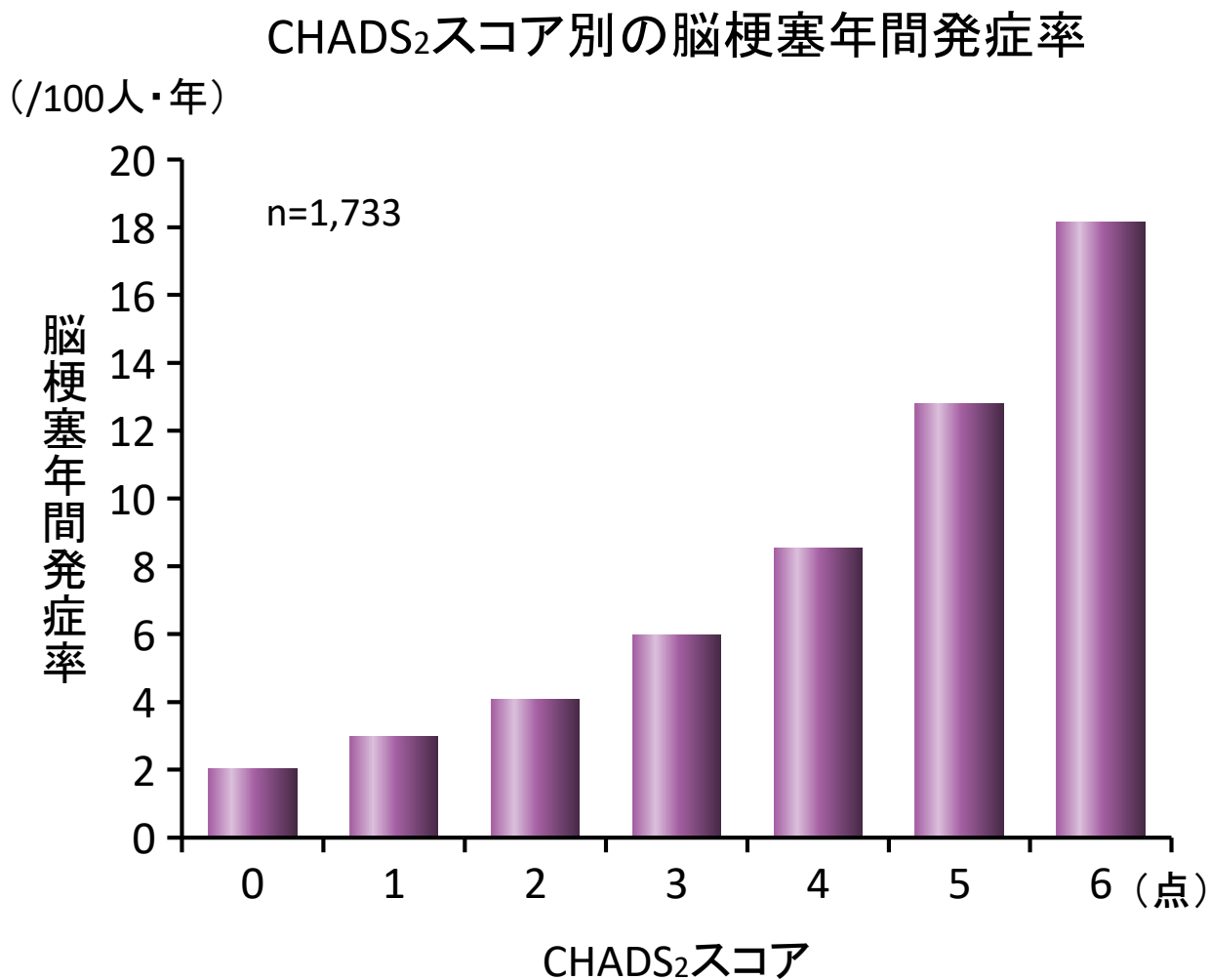
発表者名： 中島 滋夫

演題発表内容に関連し、発表者が開示すべきCOI 関係にある企業などとして、

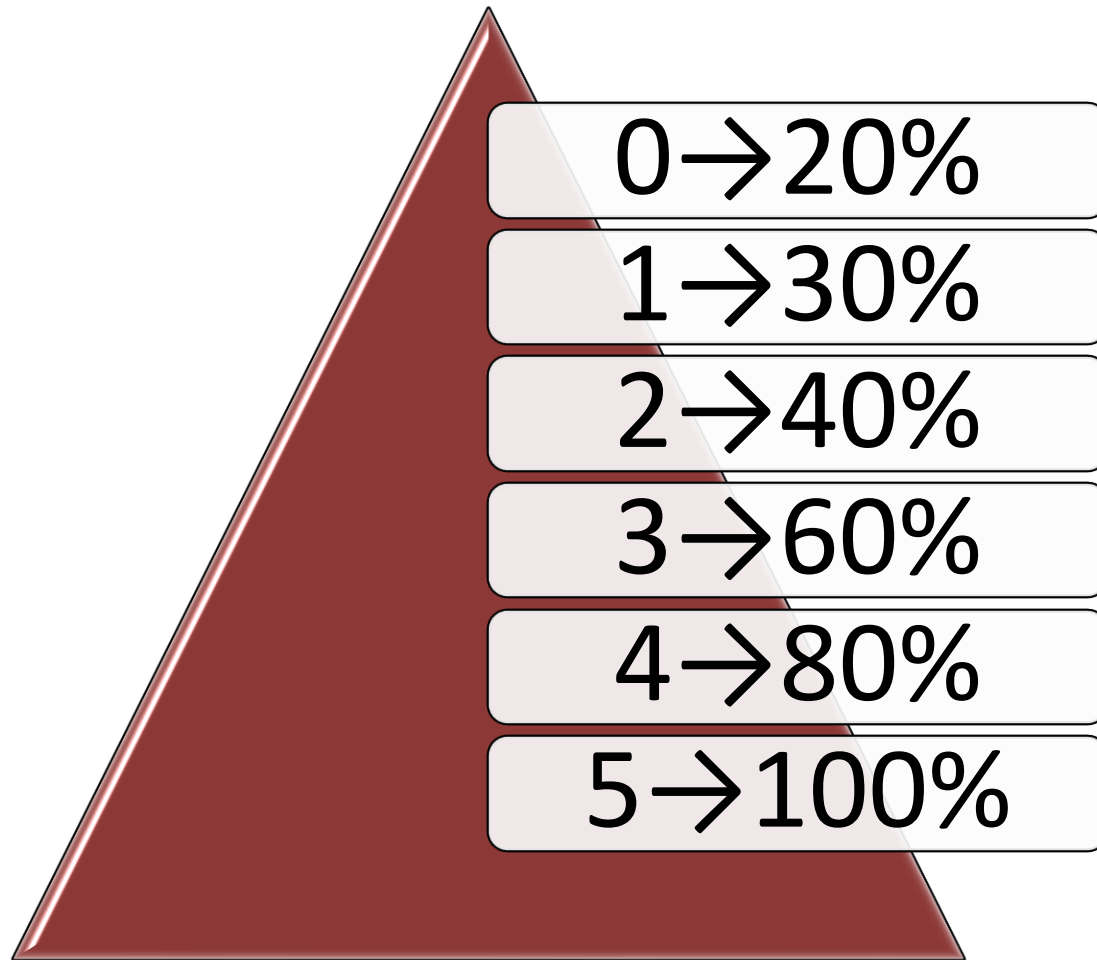
- ①講演料： アクテリオンファーマシューティカルズジャパン、ファイザー、ノバルティスファーマ、エーザイ、興和創薬、バイエル薬品、武田薬品工業、日本メトロニック、中外製薬、大塚製薬、田辺三菱製薬、大正富山医薬品、大日本住友製薬、第一三共
- ②原稿料： MSD、大塚製薬
- ③受託研究費： 日本ベーリンガー・インゲルハイム、杏林製薬、、サノフィノバルティスファーマ

# CHADS<sub>2</sub>スコアの採用

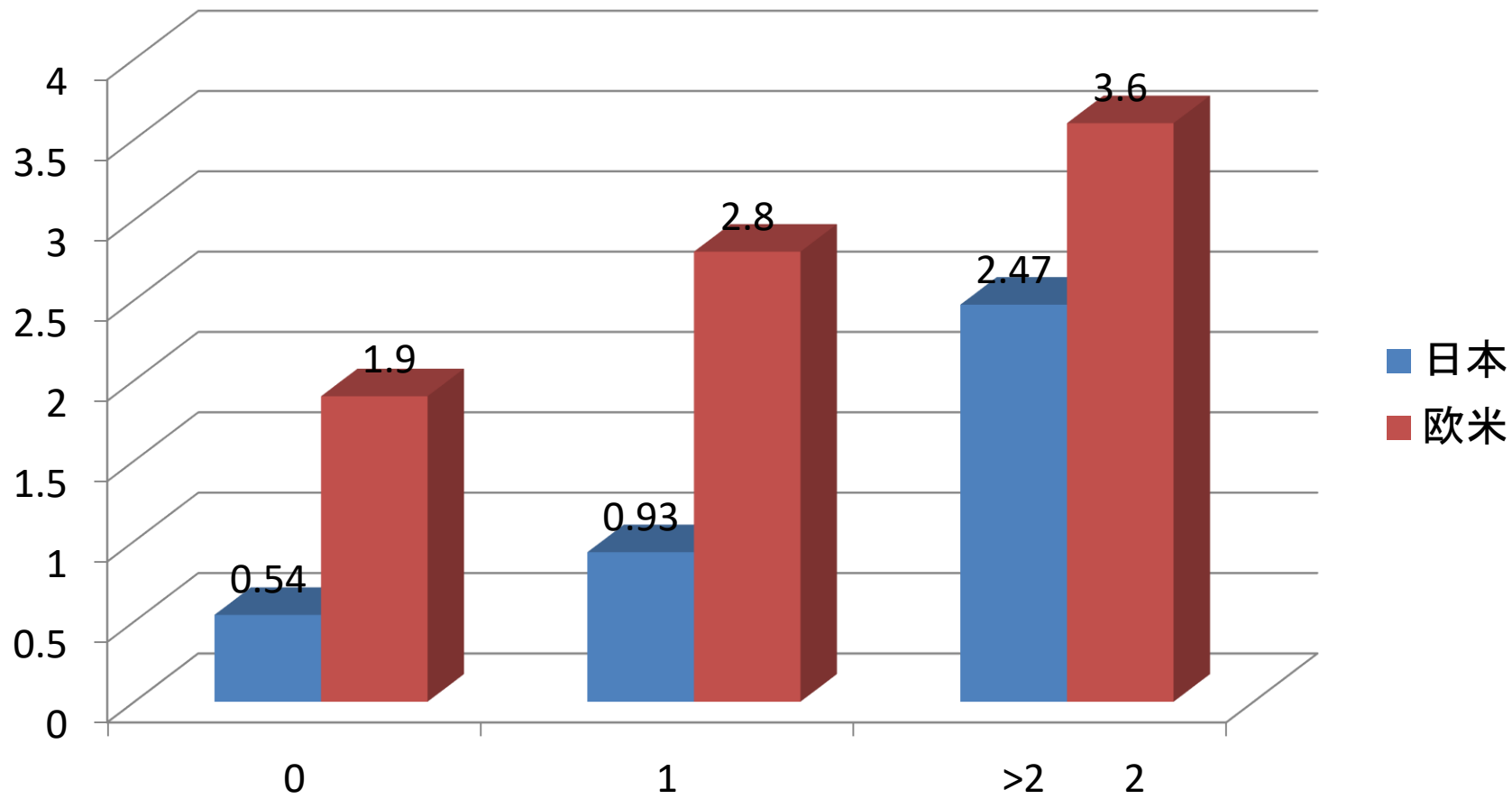
CHADS <sub>2</sub> スコア	
Congestive heart failure 心不全、左室機能不全	1点
Hypertension 高血圧	1点
Age 75歳以上	1点
Diabetes Mellitus 糖尿病	1点
Stroke/TIA 脳卒中/TIAの既往	2点



# CHADS<sub>2</sub>スコアと 10年間の脳梗塞発症目安

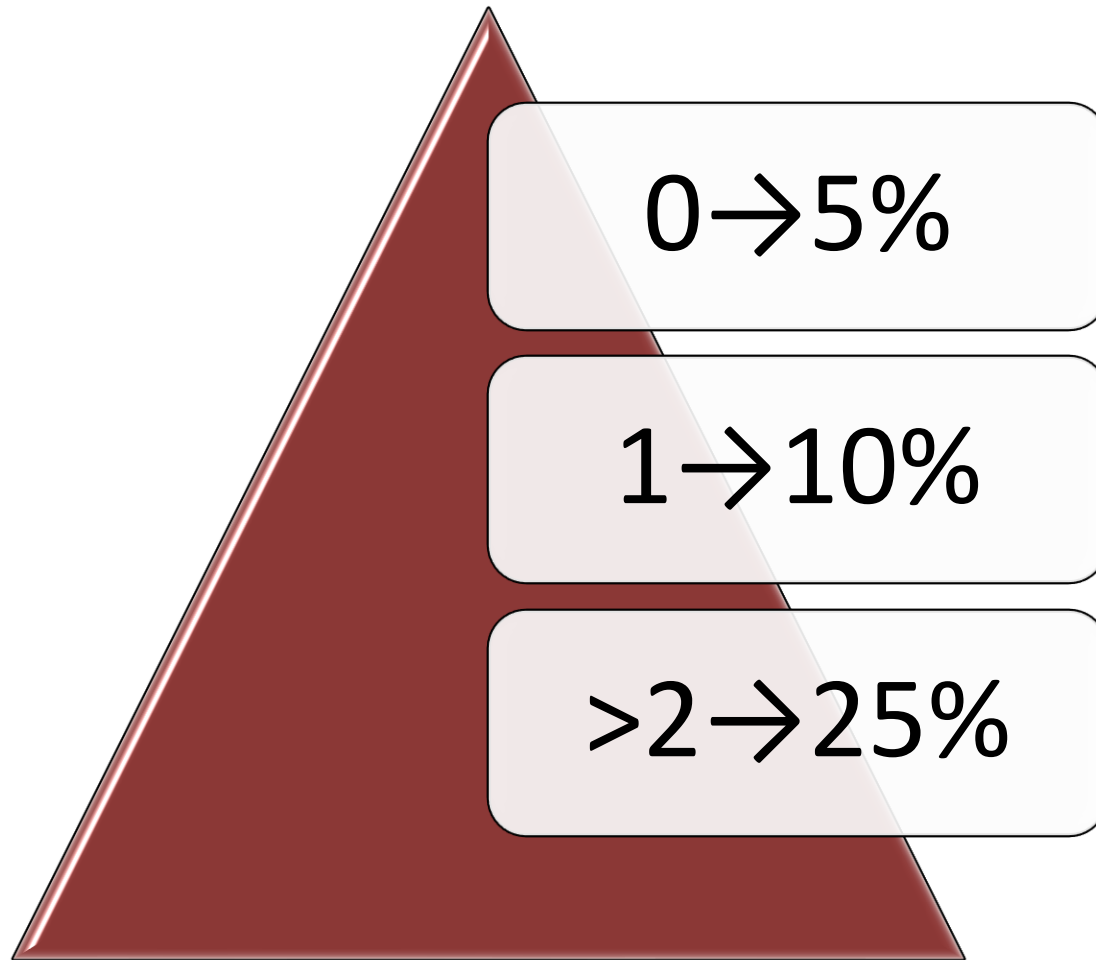


# 日本人の心原性脳塞栓症発症率 (/100patient-years)



Toyoda K.:Circulation Journal 2015;79:307  
Gage BF, et al.: JAMA 2001; 285: 2864  
より作成

# CHADS<sub>2</sub>スコアと 10年間の脳梗塞発症目安



DOAC投与中に発症する  
脳塞栓症には、  
どんな特徴があるのか？

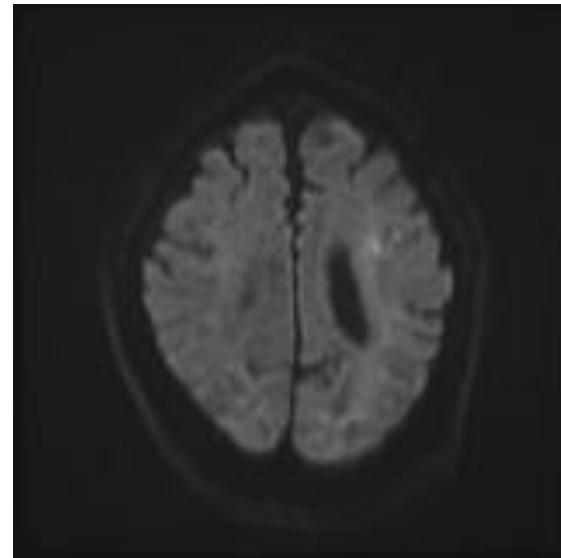
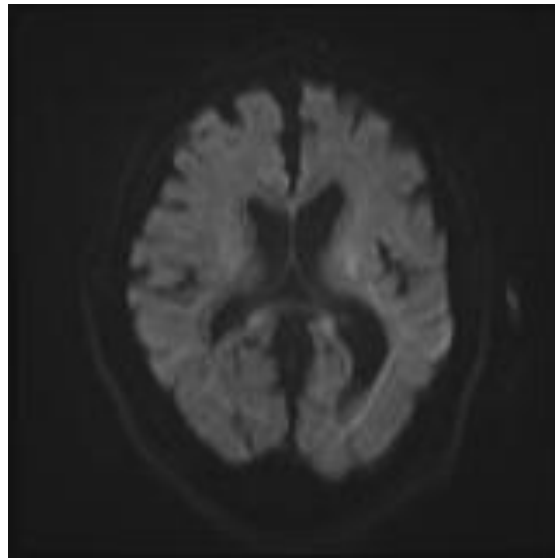
# 症例① 75才 ♂

- 平成11年8月に脳梗塞
- 11月に不整脈で当院紹介、肥満(BMI34)、心房細動、肥大型心筋症、糖尿病、睡眠時無呼吸あり、ワーファリン投与開始
- 平成23年5月よりダビガトラン(プラザキサ)220mg、平成25年5月より服薬忘れるやすいとのことでリバーロキサバン(イグザレルト)15mgに変更、Ccr105
- 平成26年2月3日朝から多忙のため水分摂取できず午後6時に右上肢麻痺、構音障害のため○病院に救急搬送

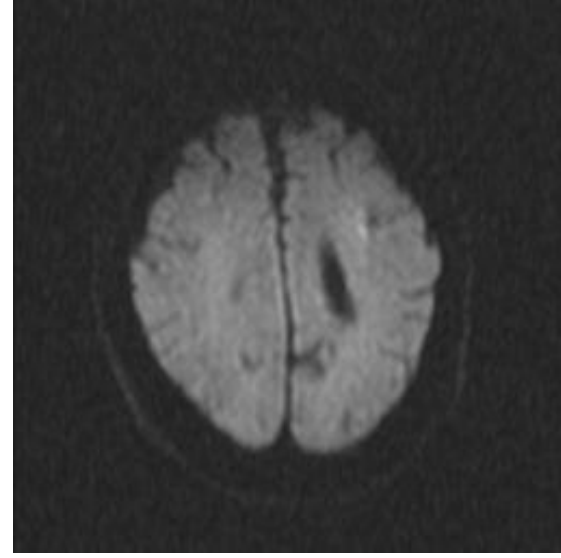
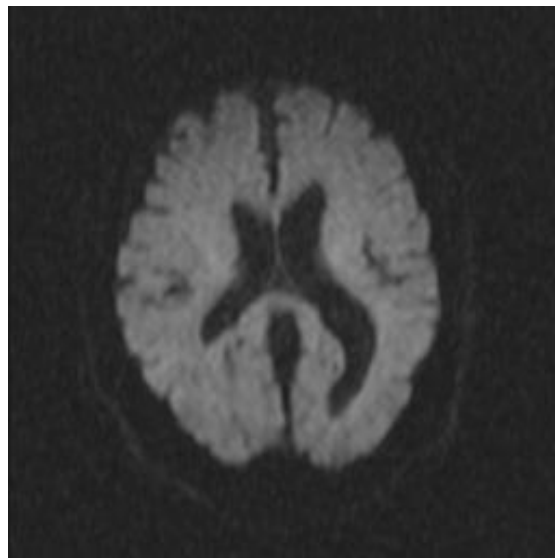


# 症例① 75才 ♂

2月4日



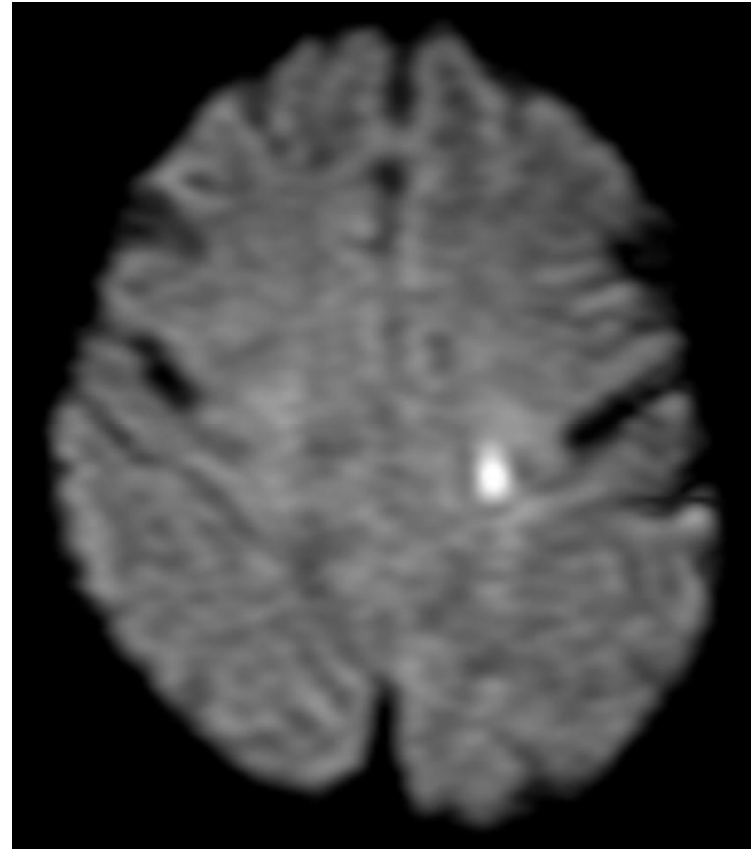
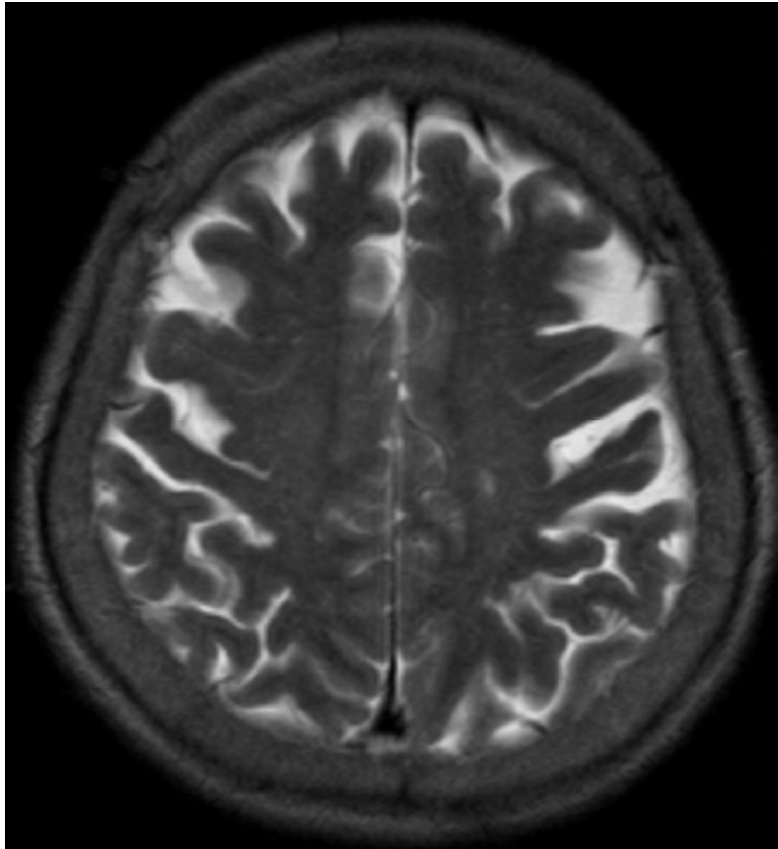
2月8日



## 症例② 73才 女

- 平成19年7月より心房細動のためワーファリンコントロール
- 平成23年6月にダビガトラン(プラザキサ)220mgに変更
- 平成25年2月25日ごろより薬服用すると上腹部不快感続いたためリバーロキサバン(イグザレルト)10mgに変更、4月5日右下肢の不全麻痺が出現
- Ccr64ml/min

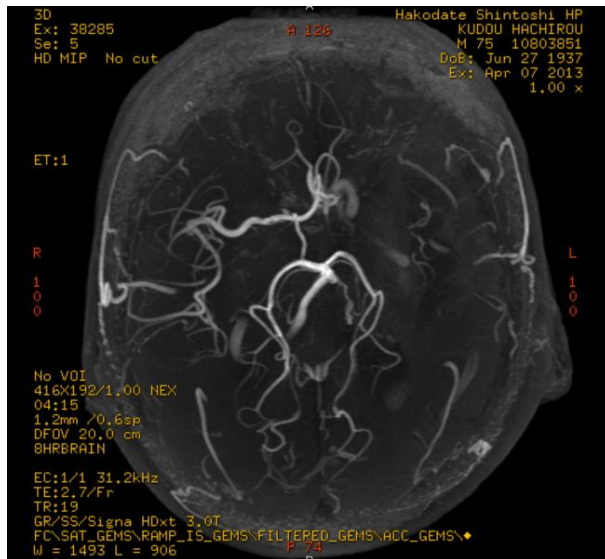
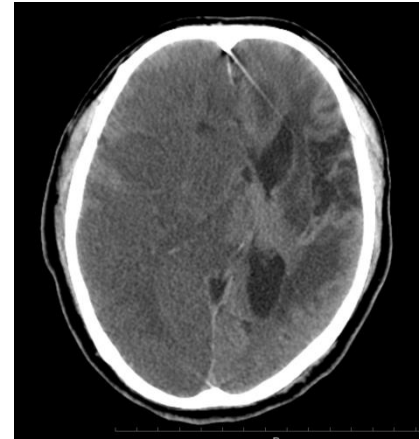
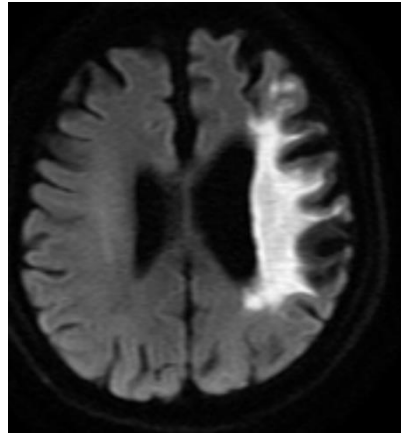
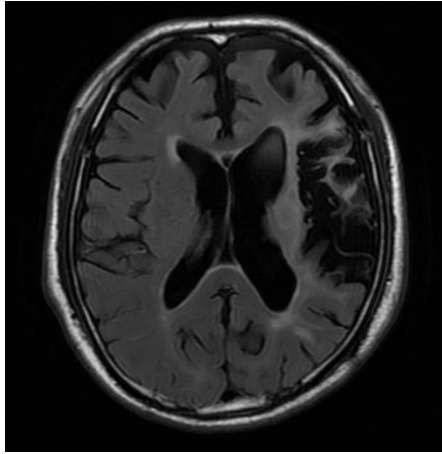
症例② 73才 女



## 症例③ 75才 ♂

- 平成21年心房細動、心原性脳塞栓症のため  
○病院入院、ワーファリン投与。
- 平成23年6月に当院受診しダビガトラン(プラザキサ)300mg投与開始
- 平成25年4月ダビガトランを自己中止、4日後ベットから転倒し、○病院に救急搬送

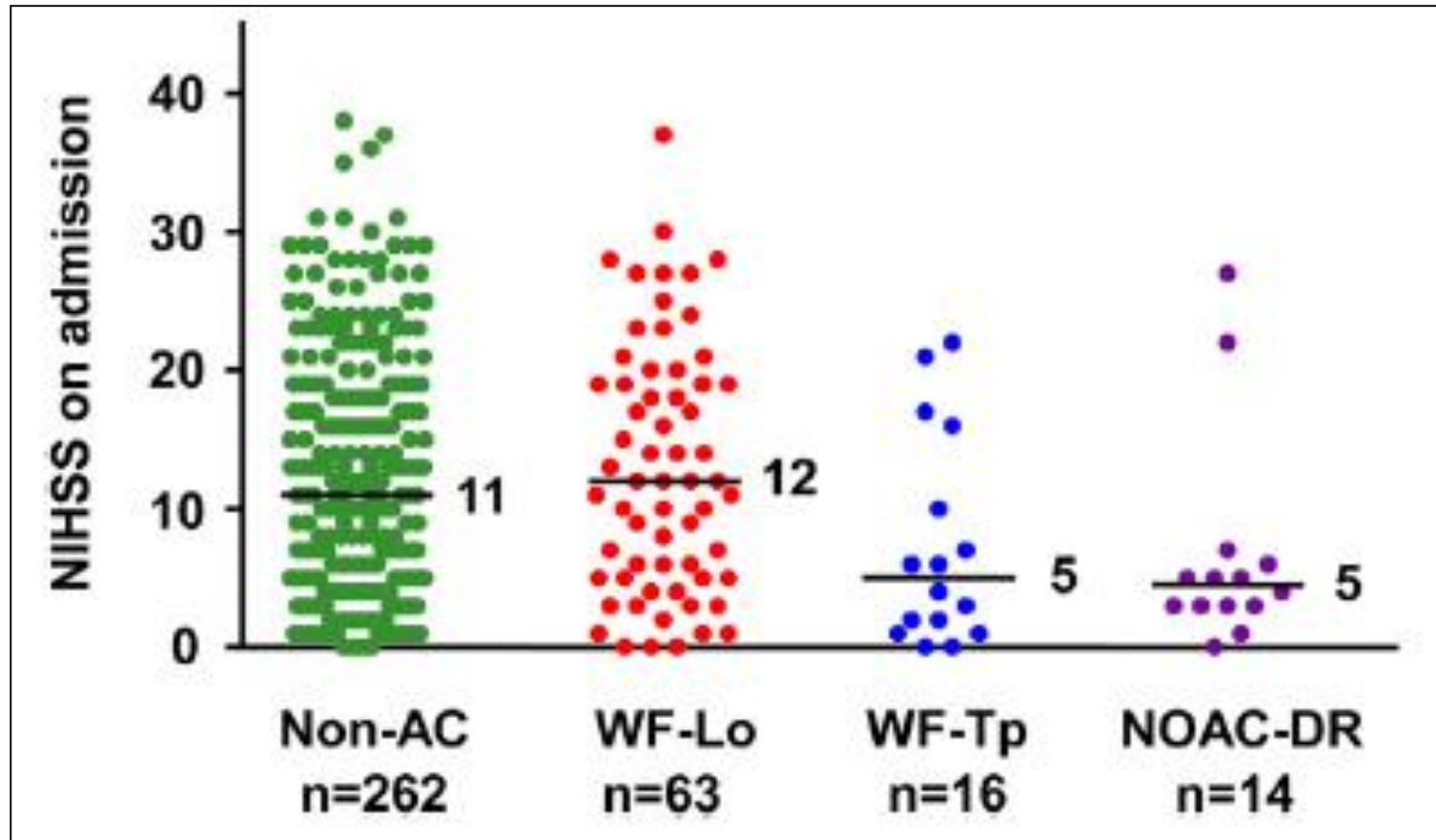
# 症例③ 75才 ♂



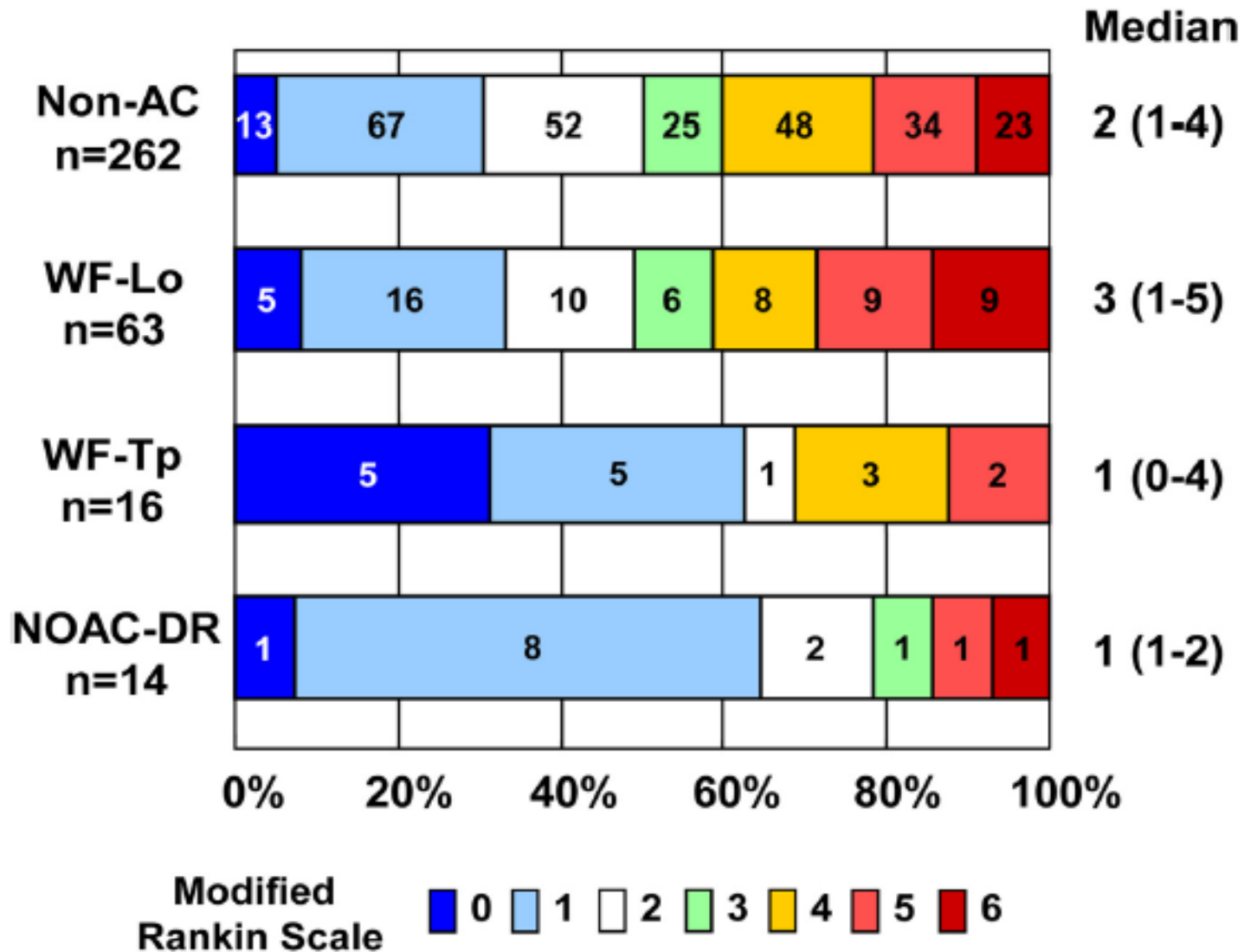
左内頸動脈閉塞  
5日後に脳ヘルニア進行により永眠

# DOAC内服患者に発症した心原性脳塞栓症の重症度

## 入院時重症度 (NIHSSスコア)



# 退院時機能的轉歸 (mRS)



# DOAC投与時の脳塞栓症は？

確実に服薬しさえすれば種類や容量  
設定にかかわらず塞栓症は軽症

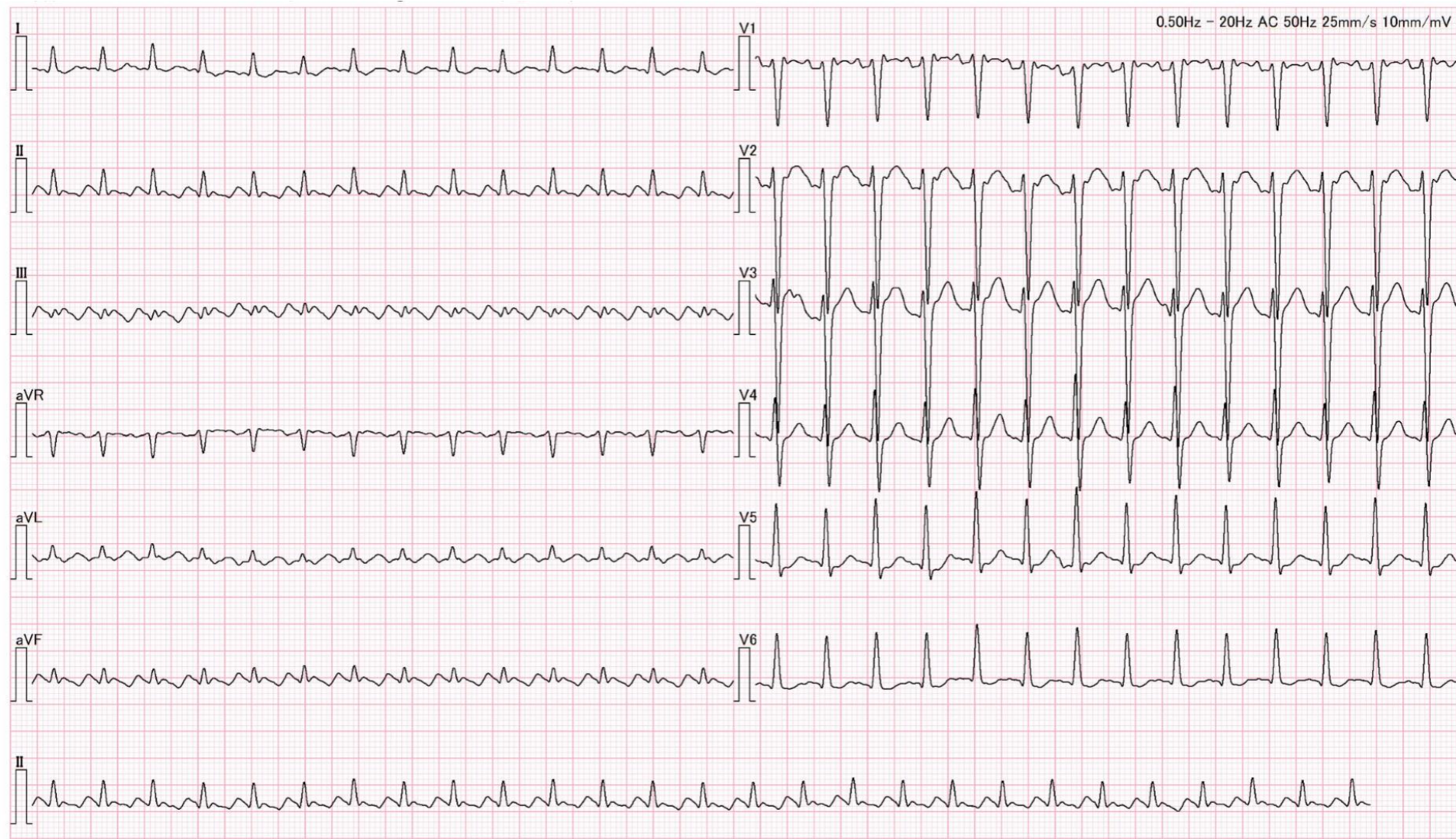
投薬の中止は重症化をまねく



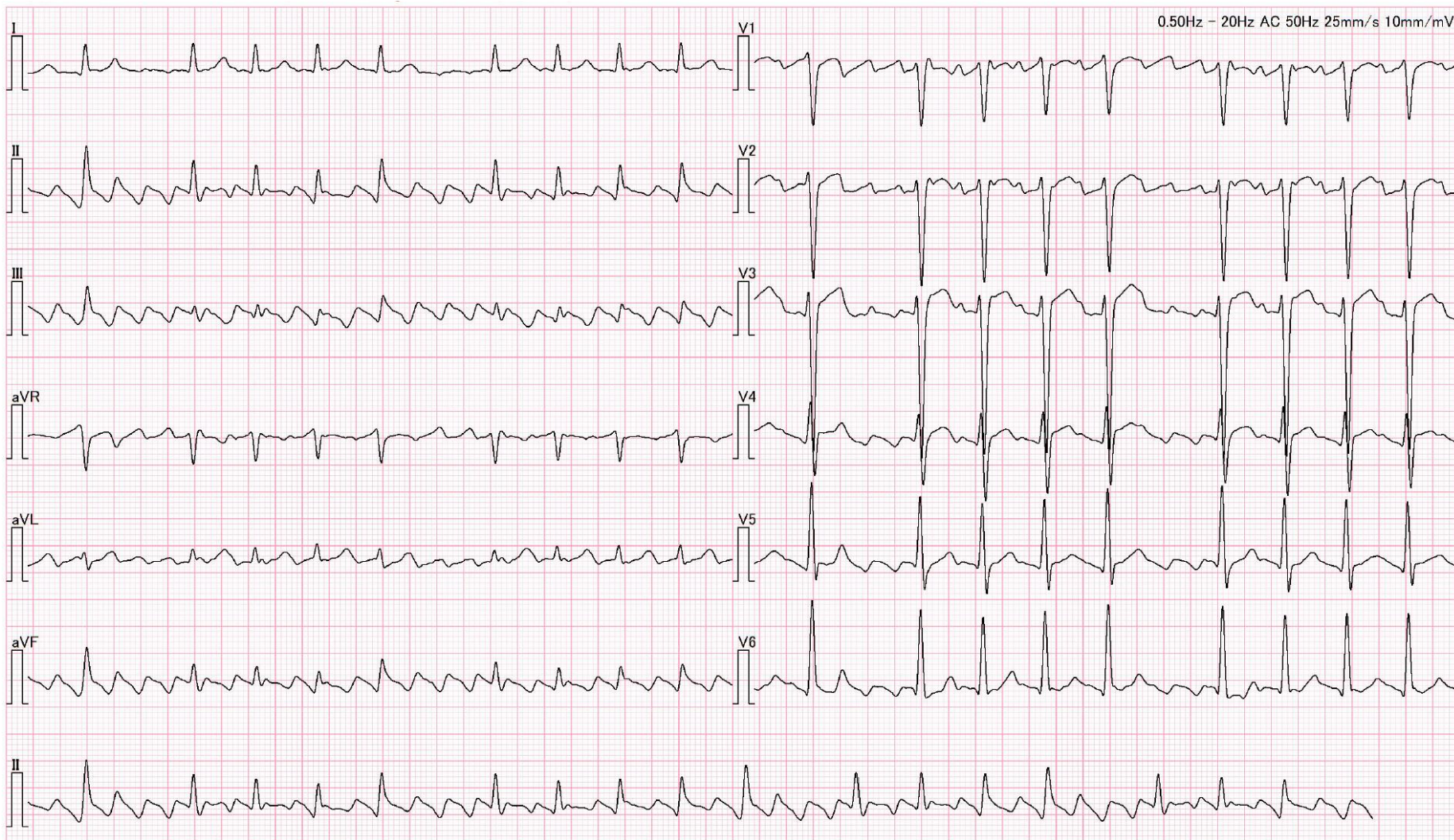
## 症例⑤ (1375) 70歳 ♂

- 平成28年12月6日呼吸困難訴え当院受診。ECGで心房粗動2:1、心不全の診断で入院。
- ジゴキシン、ベラパミル(ワソラン)投与後、心房粗(細)動となりエドキサバン(リクシアナ)30mg追加投与。
- その後施行したホルターECGではAFのみ。
- 12月27日左下肢の脱力、歩行困難のため○脳外科に転院。

# 症例⑤ (1375) 70歳 ♂



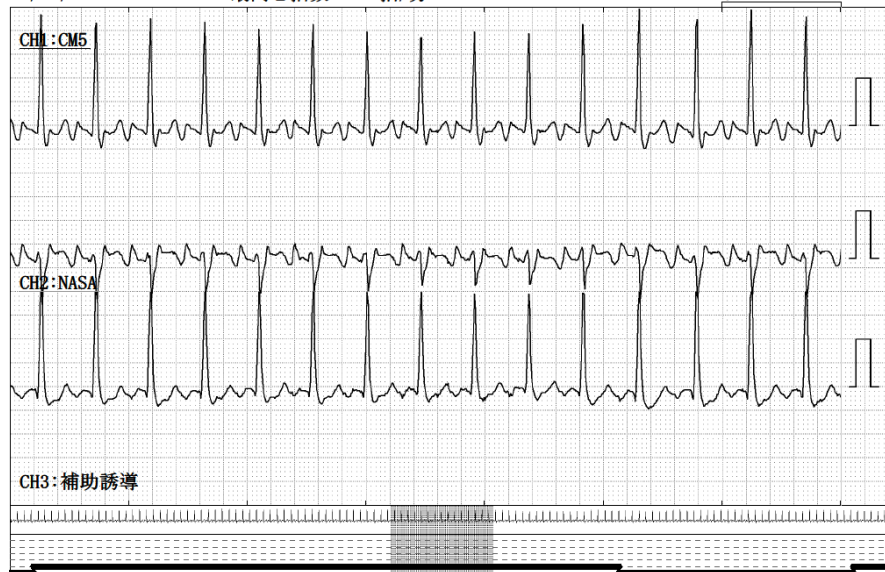
# 症例⑤ (1375) 70歳 ♂



# 症例⑤ (1375) 70歳 ♂ ホルターECG

16/12/14 08:51:28 A f 最高心拍数 134 拍/分

HR: 131bpm 25mm/sec



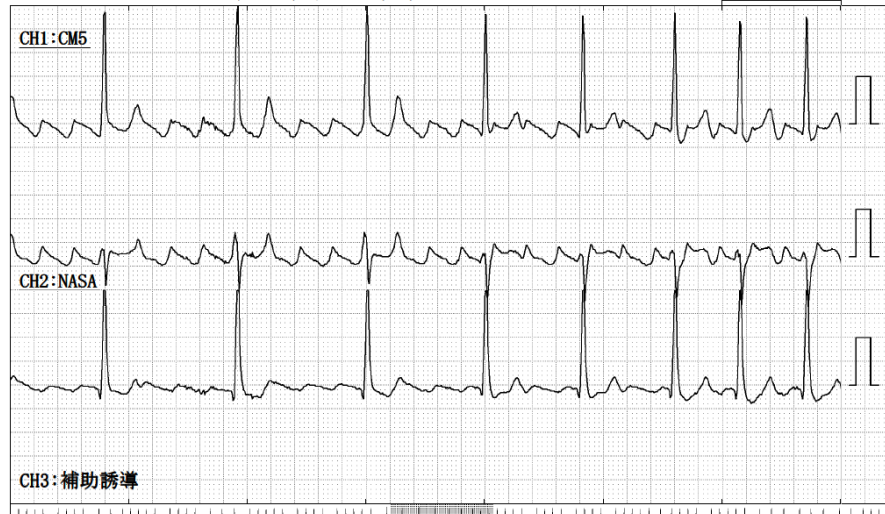
EVENT 16/12/14 02:42:00 CH3 STレベル -0.01 mV (MAX)

HR: 88bpm 25mm/sec



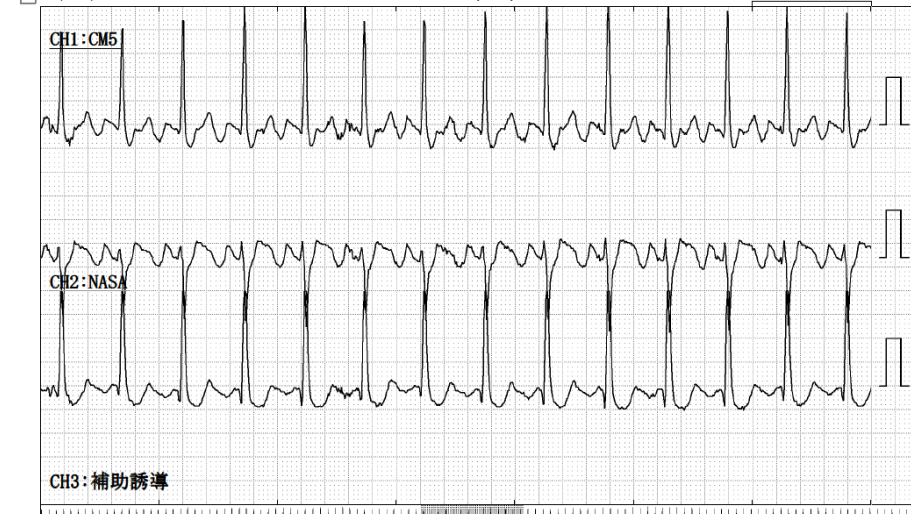
16/12/14 14:28:52 A f 最低心拍数 64 拍/分

HR: 72bpm 25mm/sec



EVENT 16/12/14 06:21:00 CH3 STレベル -0.37 mV (MIN)

HR: 119bpm 25mm/sec



# 症例⑤(1375) 70歳 ♂ DSA



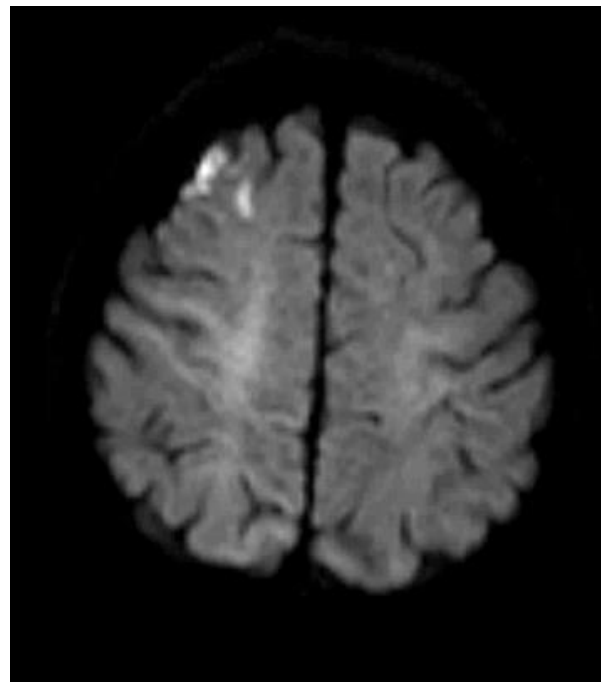
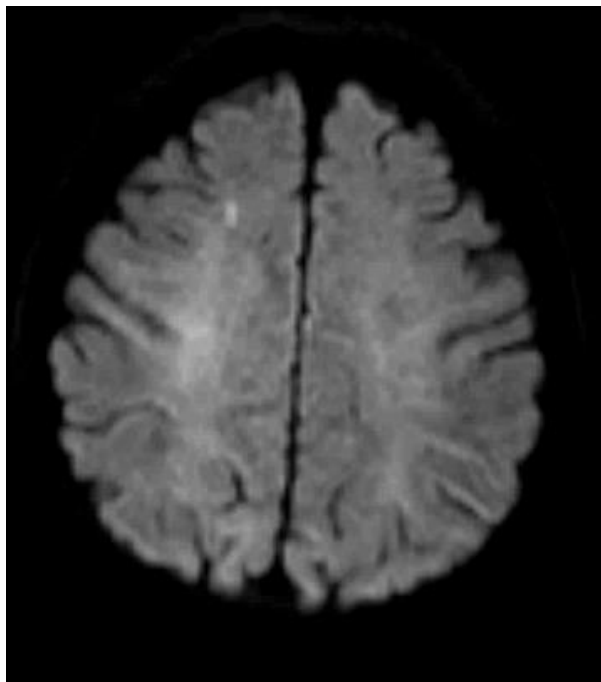
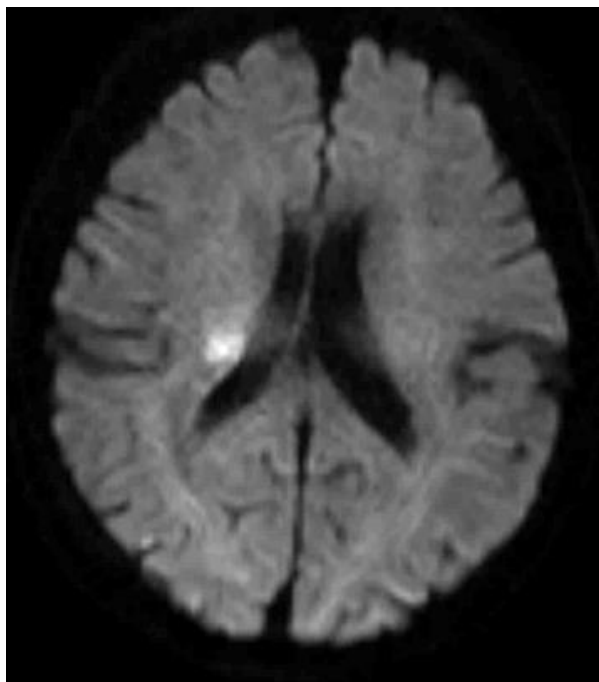
症例⑤ (1375) 70歳 ♂ DSA



# 症例⑤(1375) 70歳 ♂

JAN31 /2017				
白血球数	10500	ALP	170	
赤血球数	442X10 <sup>4</sup>	AST	21	
ヘモグロビン	13.8	ALT	26	
ヘマトクリット	41	LD	179	
血小板数	20.8X10 <sup>4</sup>	血糖	163	
総蛋白	7	HbA1c	6.4	
尿素窒素	10.8	プロテインS(遊離型)	80	74-132%
尿酸	4.7	プロテインC活性	124	64-135%
クレアチニン	0.73	RF(定量)	6	
総コレステロール	145	ANA	<40	
中性脂肪	215	ループス抗凝固因子(DRVV)	1.1	<1.3RATIO
HDLコレステロール	39	抗カルジオリピン抗体	12	<10U/ml
LDLコレステロール	75			

症例⑤ (1375) 70歳 ♂ MRI DWI



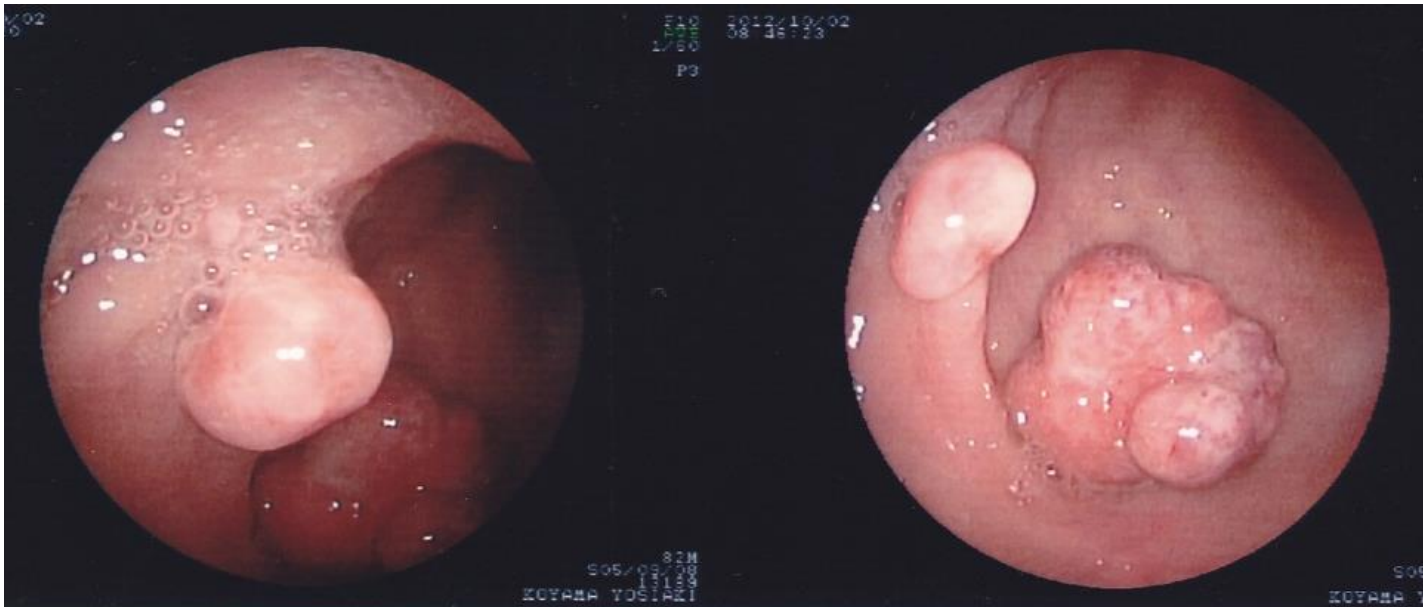
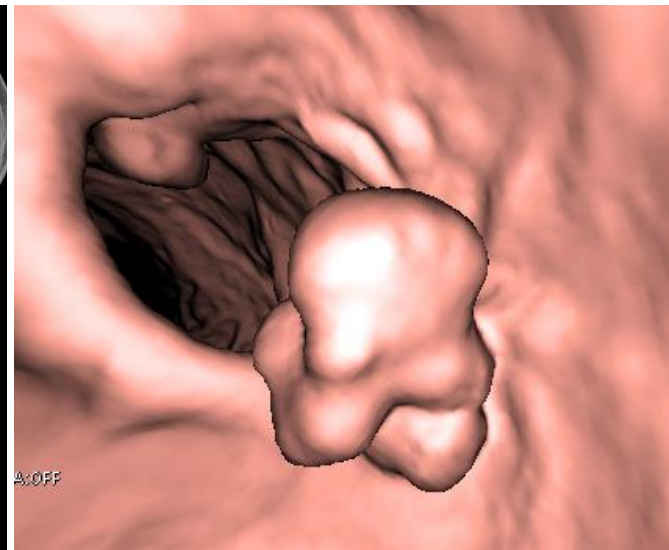


DOAC投与中に発症する  
出血には、  
どんな特徴があるのか？

## 症例⑥ 82歳 ♂

- 平成14年5月心原性脳塞栓症でワーファリンコントロール開始。
- 平成23年5月よりダビガトラン(プラザキサ)220mg投与。
- 平成24年7月なんとなく調子が悪いと来院、Hb11.3→9.7g/dlに低下。

# MDCTによる仮想胃透視および仮想内視鏡



## 症例⑦ 70才、♀

- 平成18年9月より甲状腺機能亢進症、心房細動でワーファリンコントロール。
- 平成23年急性心筋梗塞のため○病院で薬剤溶出性ステント(DES)留置。アスピリン100mg+クロピドグレル(プラビックス)75mg(DAPT)およびダビガトラン(プラザキサ)220mg併用。
- 平成25年4月26日疲労感を訴え受診時の血液検査でHb7.8g/dl

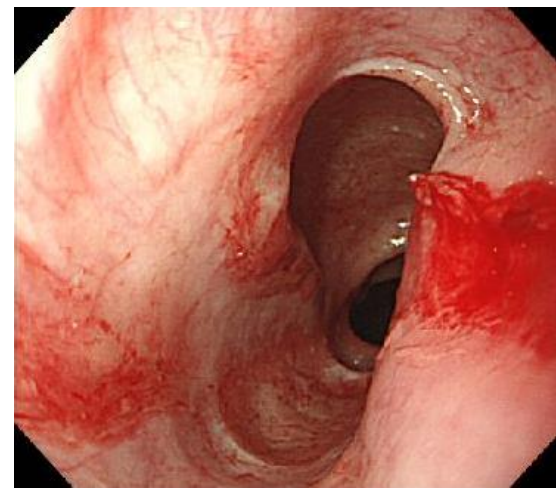
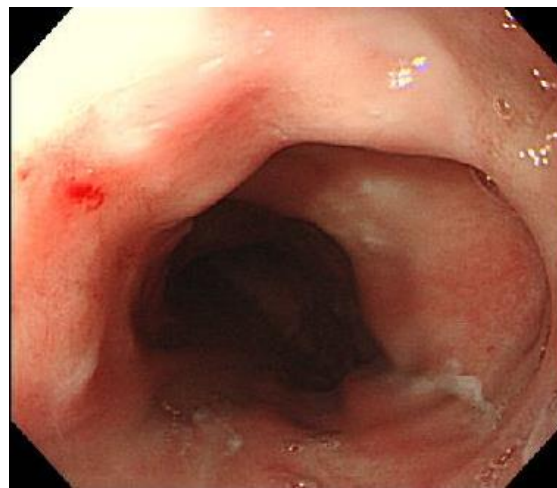
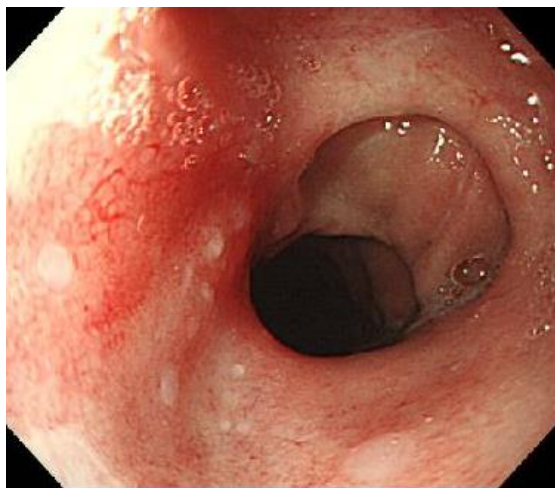
# 症例⑦ 70才、♀ CF



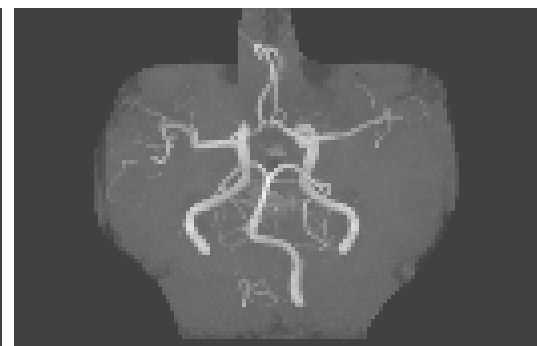
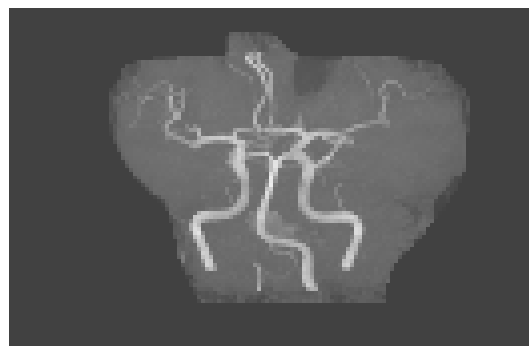
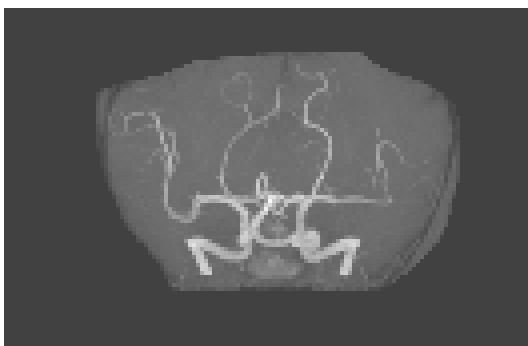
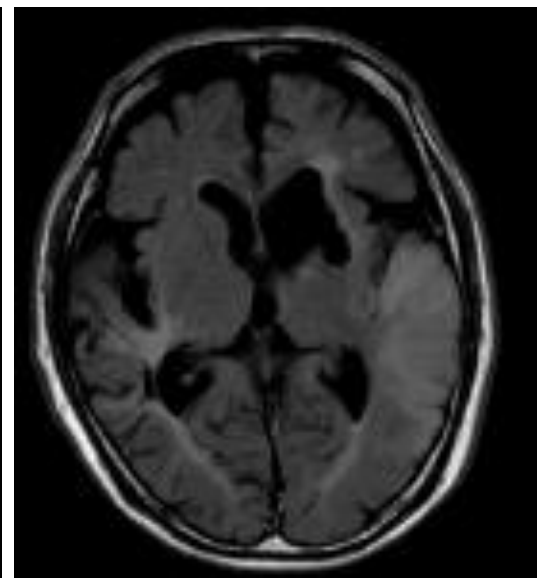
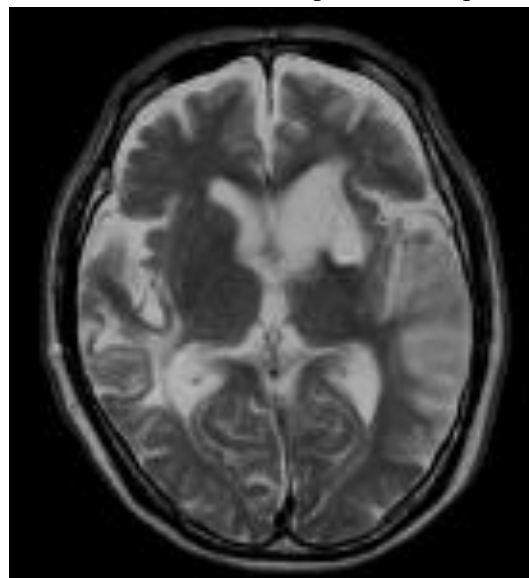
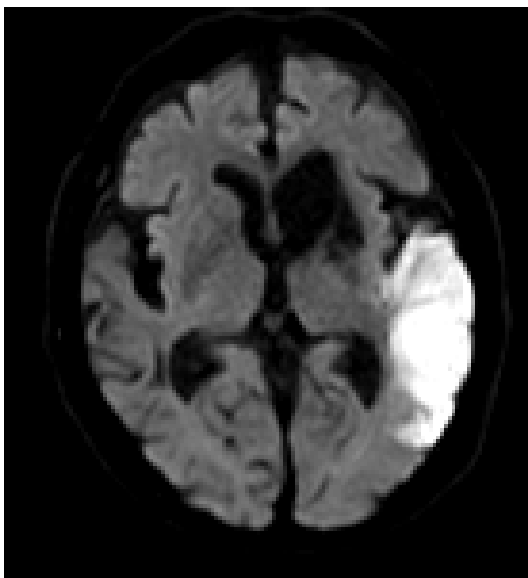
## 症例⑧ 79才 ♂

- 平成25年8月動悸あり、心房細動の診断でアピキサバン(エリキュース)10mg投与開始。
- 平成27年10月23日義兄が亡くなりストレス↑。背部痛あり、某病院入院。GFで浅い潰瘍性病変、出血あり。血液検査でHb8.5g/dlに低下。アピキサバンの一時中止を指示。
- ボノプラサン(タケキャブ)20mg、スルピリド(ドグマチール)100mgで症状、貧血改善。10月30日退院(アピキサバン再開せず)。
- 11月21日失語、右上肢安静時振戦あり、脳外科入院。

症例⑧ 79才、♂ 2015/10/26 GF



症例⑧ 79才 ♂ 2015/11/22 MRI

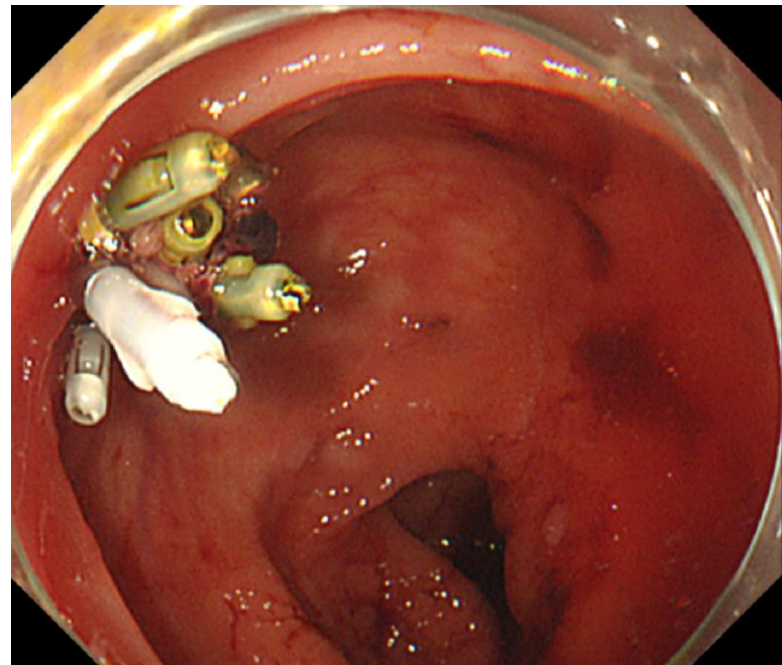
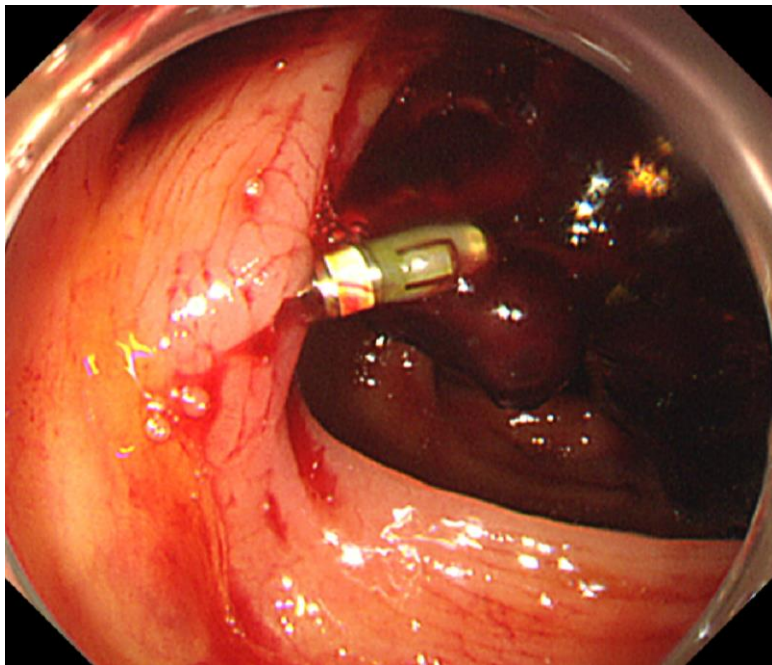
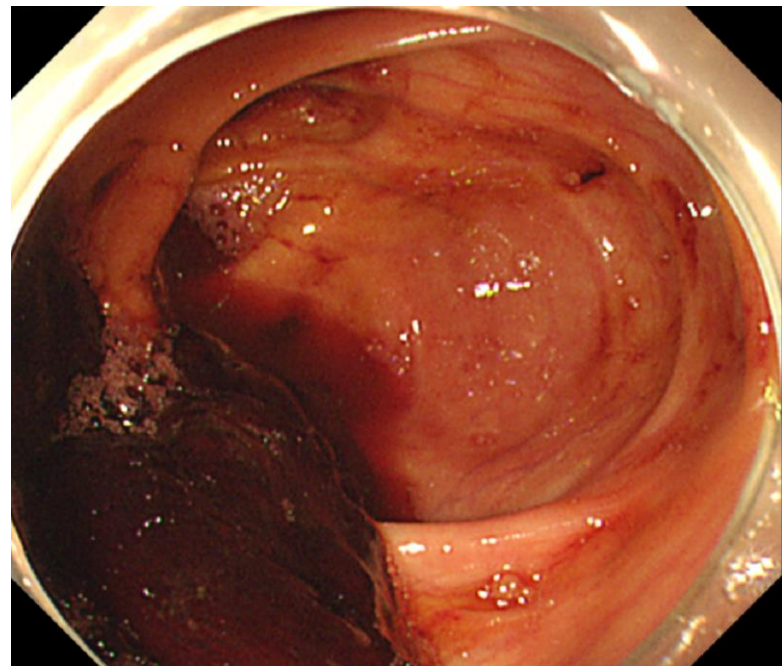
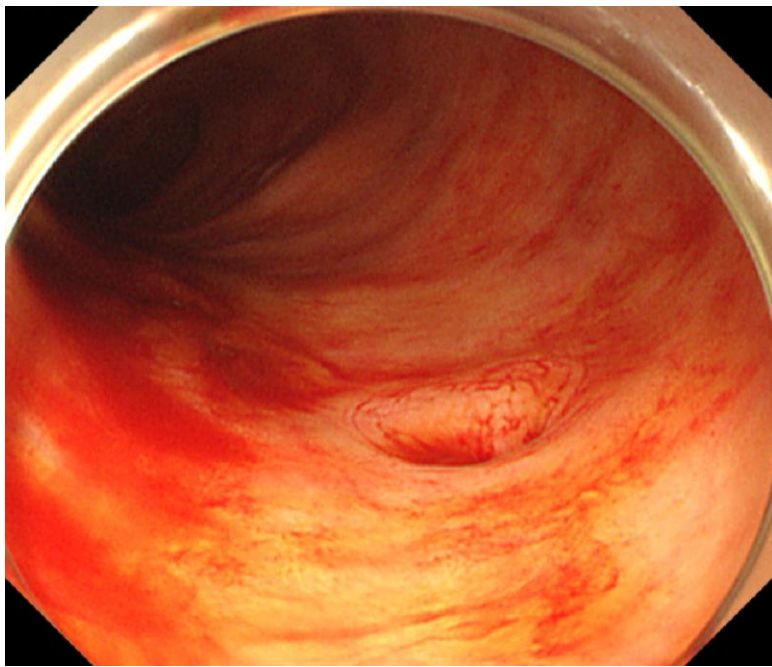




# 症例⑨ (4104) 67歳 ♂

- 心房細動のためアピキサバン(エリキューズ)10mg投与中。
- 平成29年2月5日に下血し、○病院に緊急入院、Hb9.0g/dlで血圧低下あり、輸血施行。CFで上行結腸に憩室多発し1ヶ所から出血、CF下で縫縮止血。
- 2月13日に左側腹部痛あり、CTで脾臓梗塞の所見あり。ヘパリン持続静注開始、2日後に再度下血し同一憩室からoozing認めクリッピング追加し止血。アピキサバン再開、再出血の場合は手術を検討するとのことで3月5日退院。
- 10月16日より再出血の可能性を考慮しアピキサバン10mgを中和薬のあるダビガトラン(プラザキサ)220mgに変更。

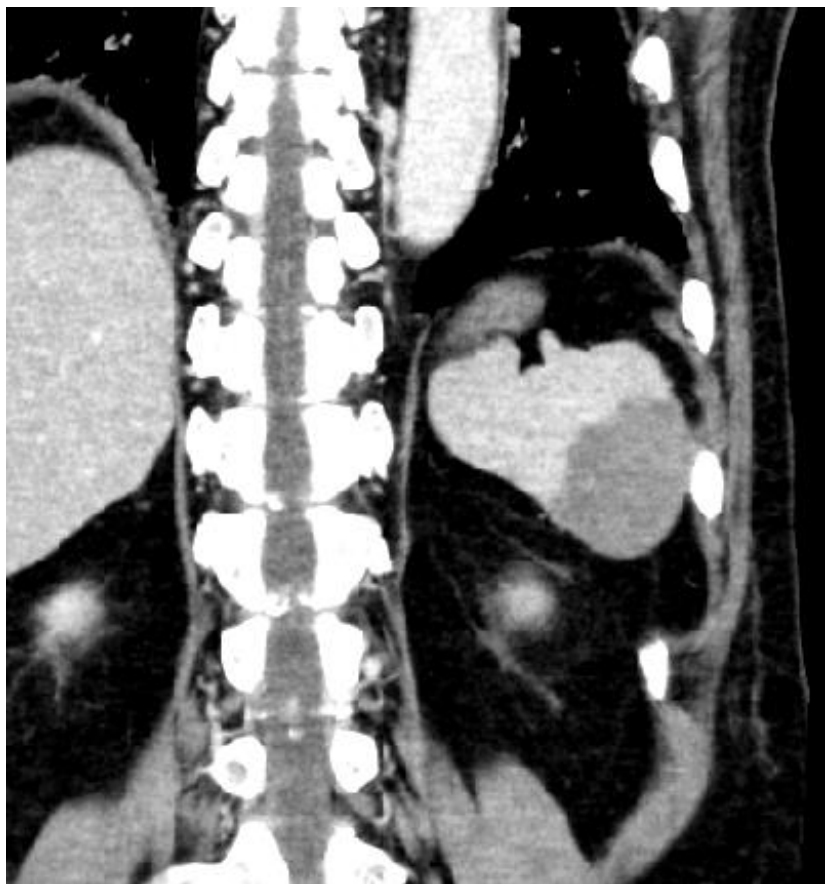
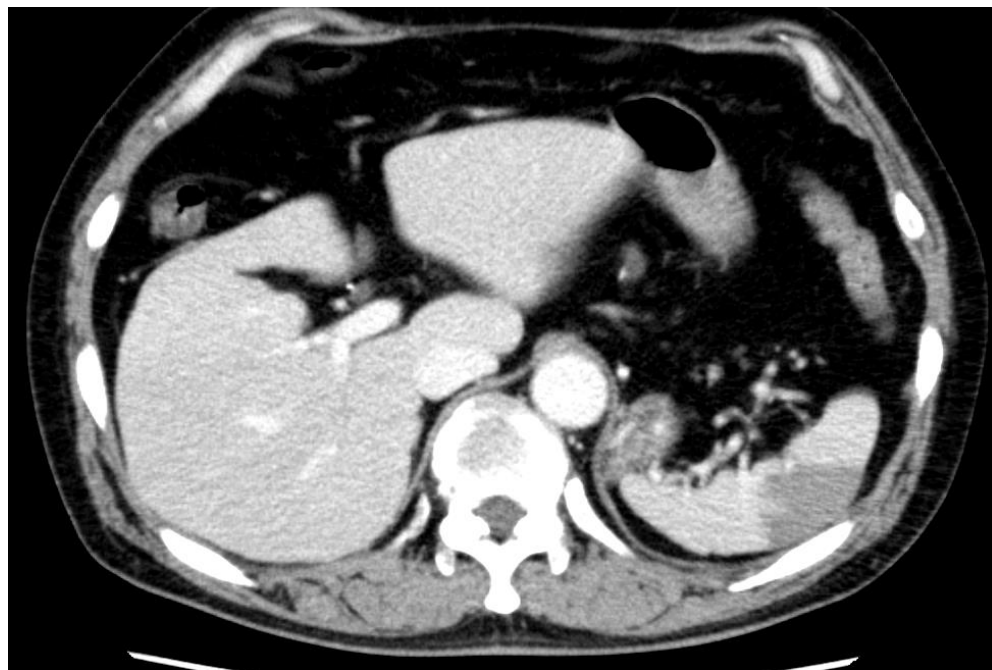
症例⑨(4104)  
67歳 ♂ CF



# 症例⑨ (4104) 67歳 ♂

- 心房細動のためアピキサバン(エリキューズ)10mg投与中。
- 平成29年2月5日に下血し、○病院に緊急入院、Hb9.0g/dlで血圧低下あり、輸血施行。CFで上行結腸に憩室多発し1ヶ所から出血、CF下で縫縮止血。
- 2月13日に左側腹部痛あり、CTで脾臓梗塞の所見あり。ヘパリン持続静注開始、2日後に再度下血し同一憩室からoozing認めクリッピング追加し止血。アピキサバン再開、再出血の場合は手術を検討するとのことで3月5日退院。
- 10月16日より再出血の可能性を考慮しアピキサバン10mgを中和薬のあるダビガトラン(プラザキサ)220mgに変更。

症例⑨ (4104) 67歳 ♂  
腹部造影CT



# 症例⑩ 75才 ♂

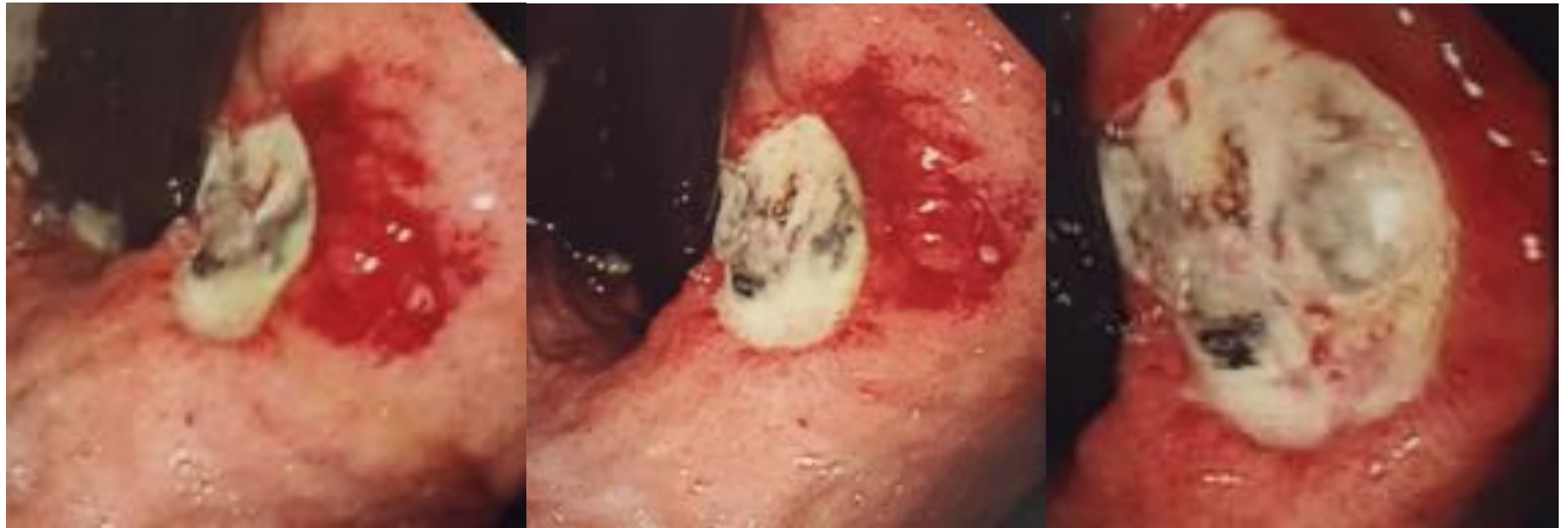
心房細動のためリバーロキサバン(イグザレルト)10mg投与中

平成25年11月2日に肺炎のため入院  
11月21日退院直後にタール便出現し

GFで露出血管伴う胃潰瘍認め内視鏡的止血

Hb12.0→6.3g/dl、輸血(+)

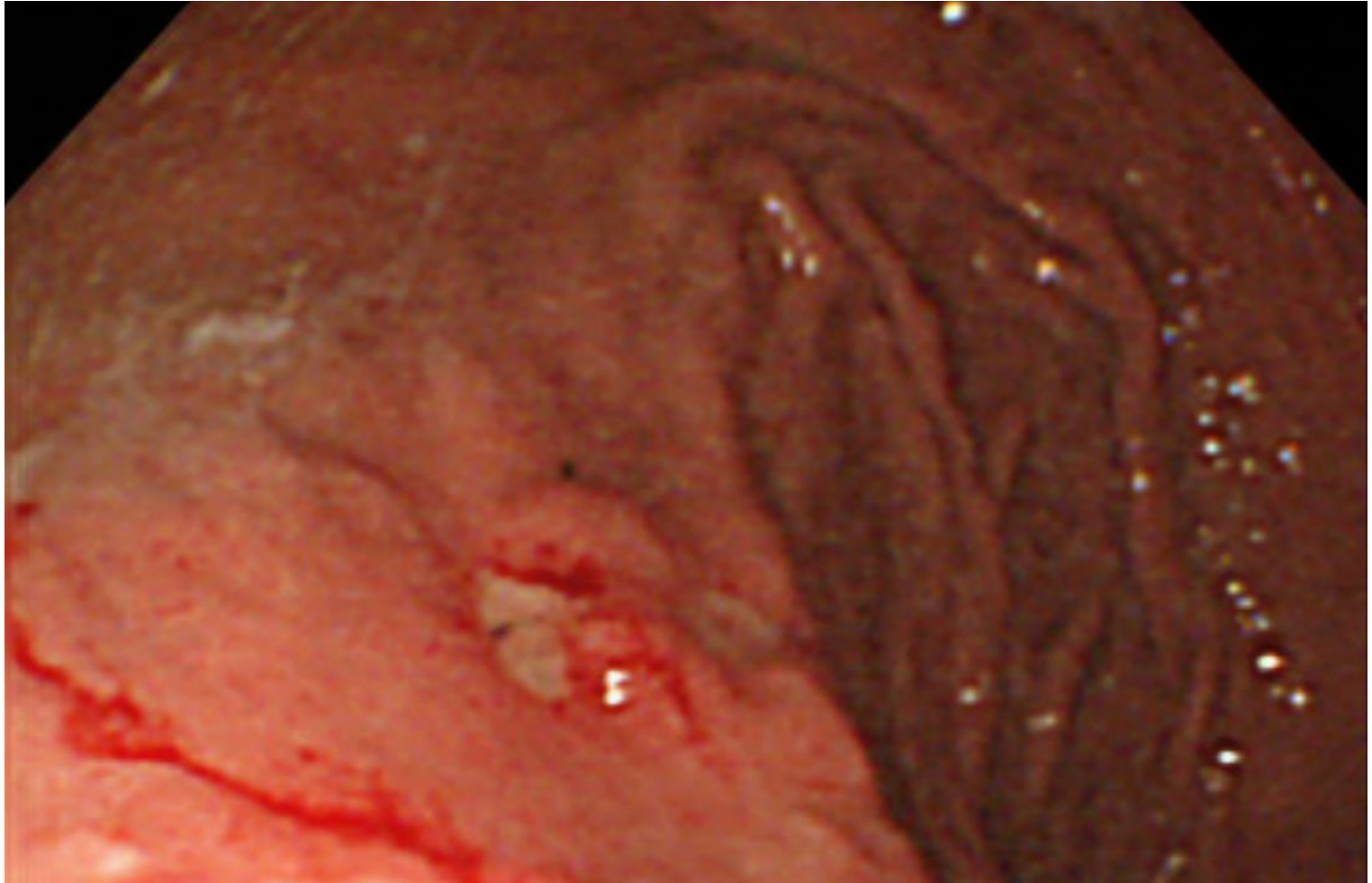
# 症例⑩ 75才 ♂



## 症例⑪ 63才 女

- 平成25年5月より心房細動のためリバーロキサバン(イグザレルト)10mg投与、CCr43。
- 9月19日より肩痛あり、アンピロキシカム(フルカム)投与。
- 10月3日黒色便のため○病院に救急搬送、緊急内視鏡で出血性多発胃潰瘍。Hb7.0で輸血。
- 11月5日よりリバーロキサバン10mg再投与開始。

# 症例⑪ 63才 女

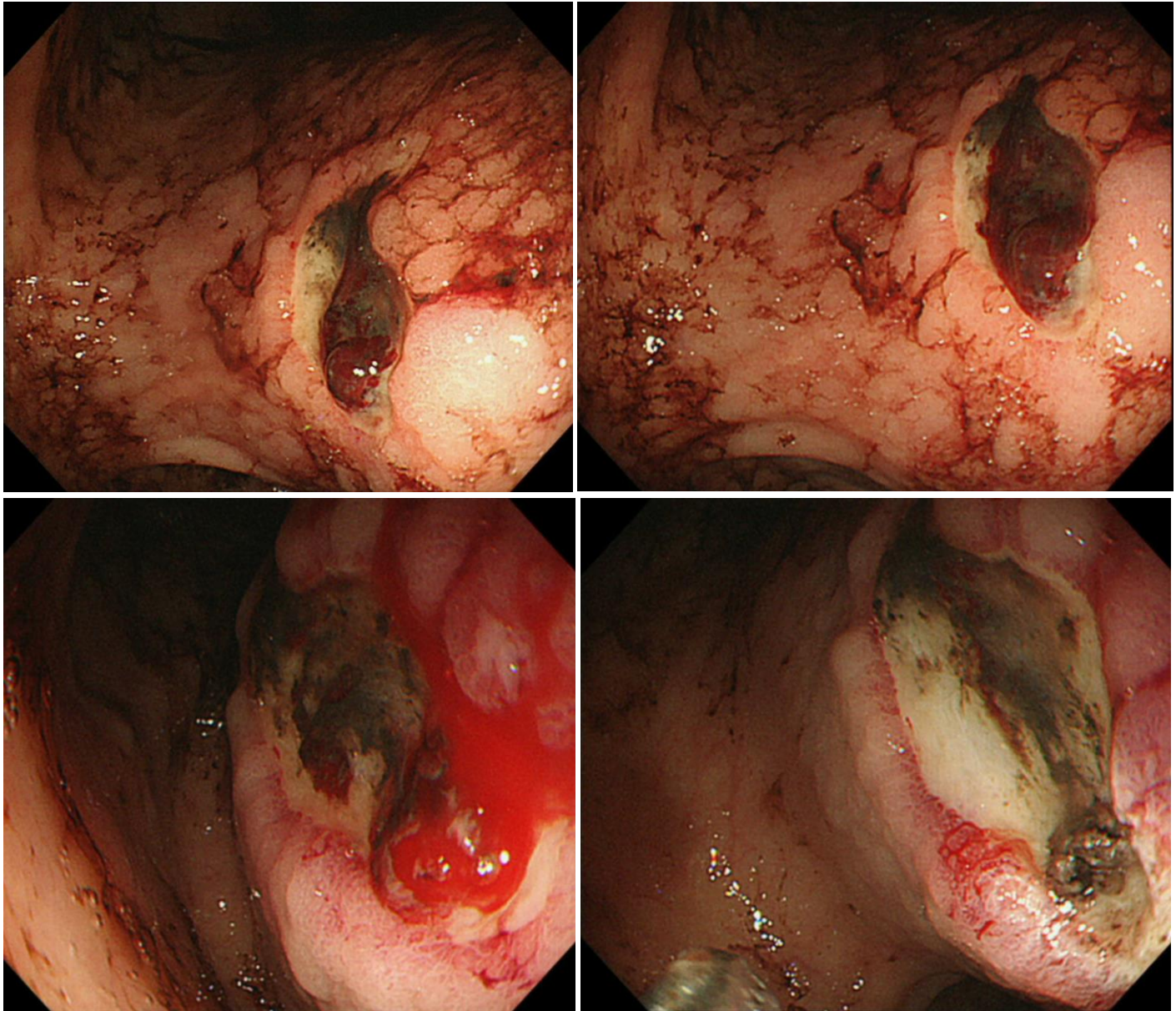




## 症例⑫ 85才 女

- 平成25年7月より心房細動のためアピキサバン(エリキュース)5mg投与。
- 平成26年11月23日吐血のため某病院救急搬送、緊急を要しないと帰宅した直後に強直性けいれん、意識消失あり、脈拍触知出来ず。再度救急搬送され緊急内視鏡で出血性胃潰瘍。Hb5.6g/dlで輸血。

# 症例⑫ 85才、♀



# DOAC投与時の消化管出血は？

腫瘍からの出血は重症化しない。

消化管出血は輸血、出血性ショック、死亡のリスク

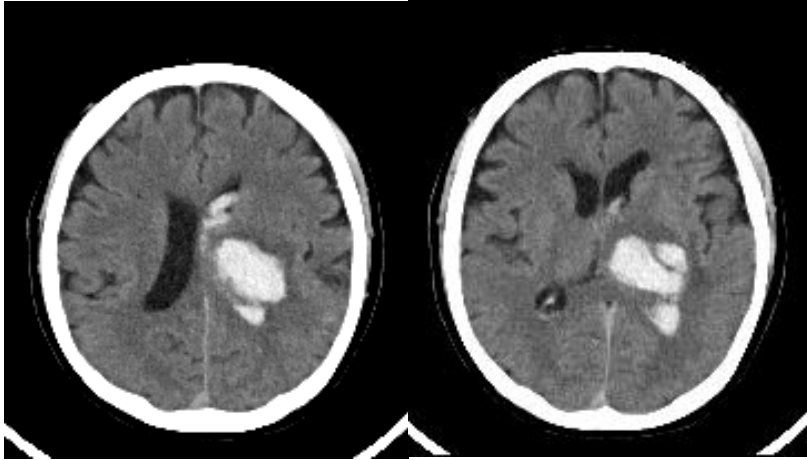
出血時のDOAC一時中止自体が塞栓のリスク

# Case⑬ 62才 ♂

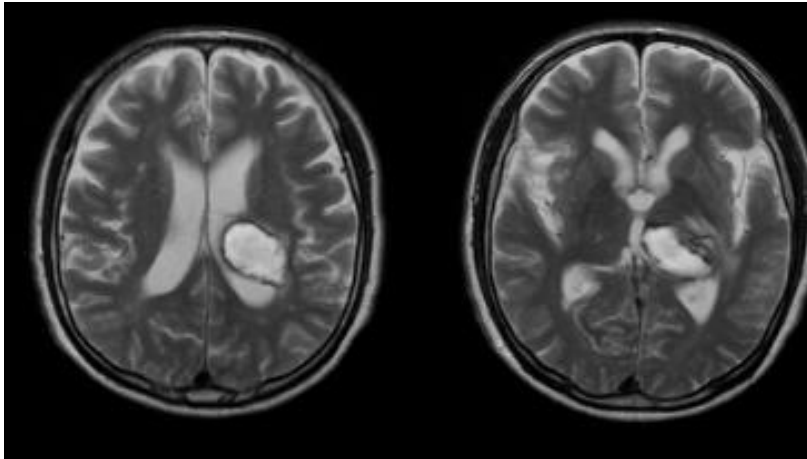
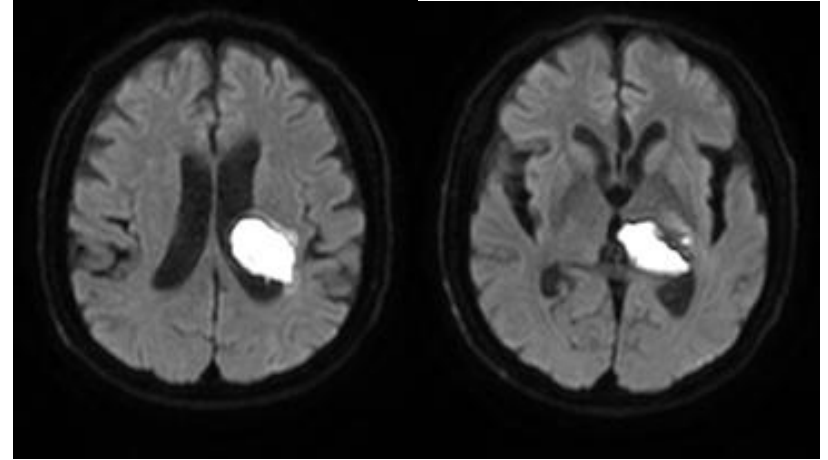
- 平成25年9月に高血圧のため投薬受けるも血圧のなかなか下がらないとのことで当院初診。
- アルコール多飲(焼酎4~6合/日)、タバコ20本/日、40年間。
- 緊張しやすい性格で、イライラしたりすること多く、早朝高血圧を認めため終夜睡眠ポリグラフィー検査施行。AHI 30.6回の重症睡眠時無呼吸あり。CPAP導入するもイライラして眠れないと治療を拒否。
- ビソプロロール2.5mg+カタプレス(クロニジン)150 $\mu$ g投与で動悸、イライラ改善し、血圧122/68mmHg、脈拍68/分と血圧変動も改善。
- 平成26年10月に脈の不整あり、ECGでaf、アピキサバン(エリキュース)10mg投与開始。
- 平成28年1月24日アルコール多飲後、就寝。午後11時に気分不良で覚醒後に右不全麻痺、失語出現し某病院脳外科に救急搬送。

# Case⑬ 62才 ♂ 1/24/2016

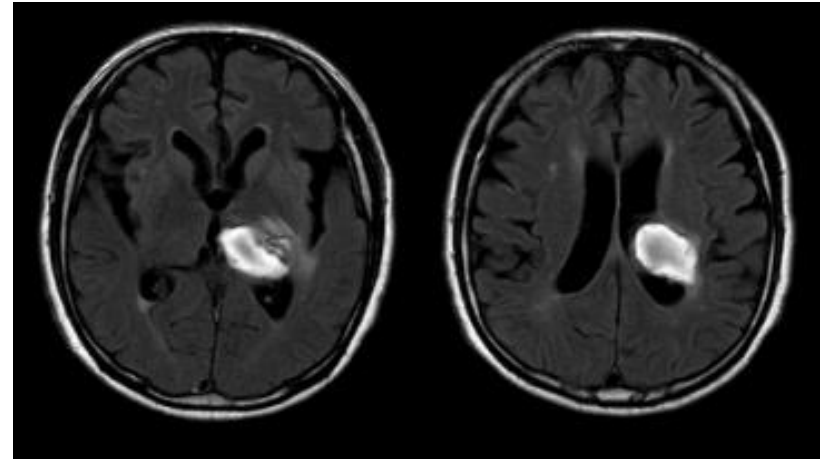
CT



DW



T2W

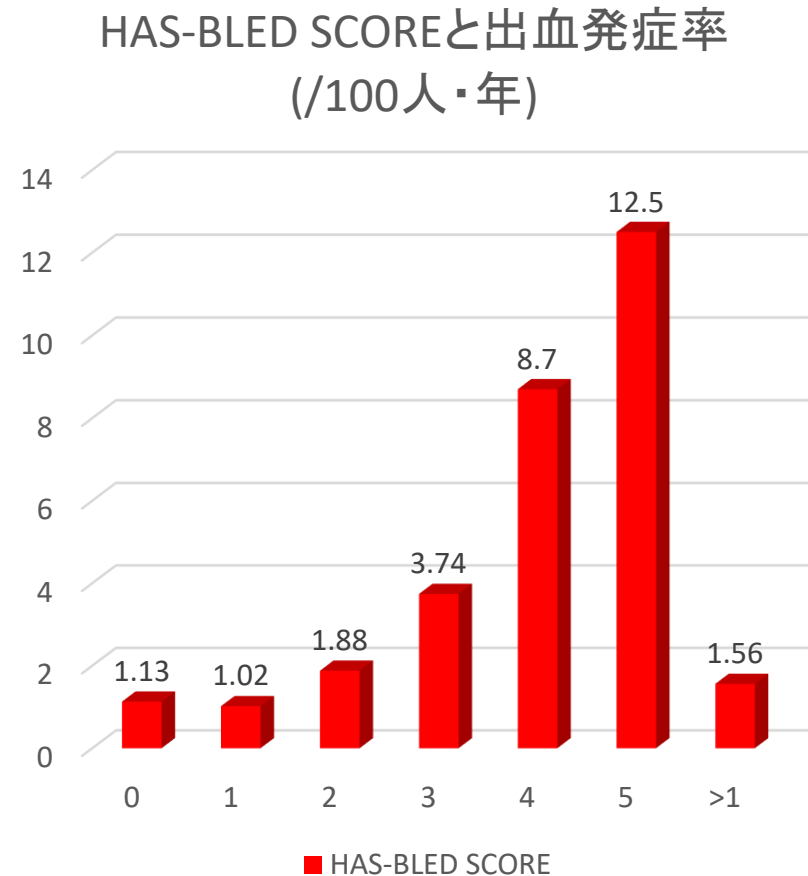


FLAIR

左視床出血、CTで血腫量19ml、少量の脳室穿破あり

# HAS-BLEDスコア (>3で高リスク)

- Hypertension (SBP > 160)
- Abnormal renal/liver function
- Stroke
- Bleeding
- Labile INRs
- Elderly (> 65y.o)
- Drugs / alcohol

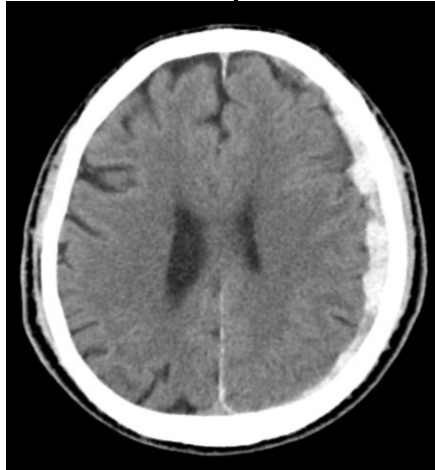


## Case⑭(11016) 69歳 ♂

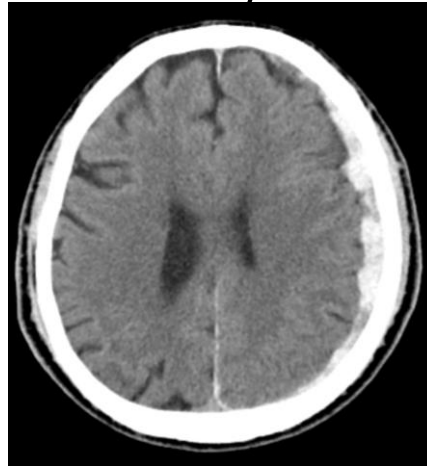
- 平成29年8月初旬ごろより労作時の息切れ、下肢浮腫出現し8月9日当院初診。胸部XP上のECGで心房細動(HR126/分)認めダビガトラン(プラザキサ)300mg投与開始。
- 9月12日に競馬場で喧嘩し頭部撲打され激痛、嘔吐あり。9月13日に○病院脳外科受診。左急性硬膜下血腫の診断。

# Case⑭ 69歳 ♂ 頭部CT

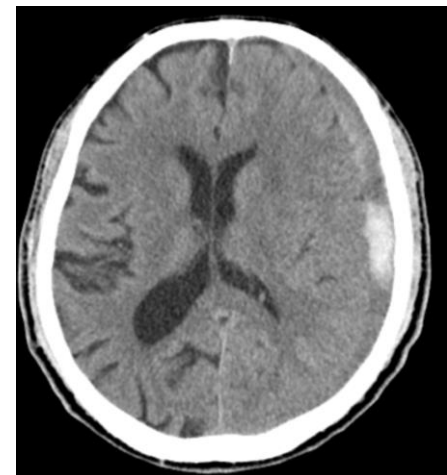
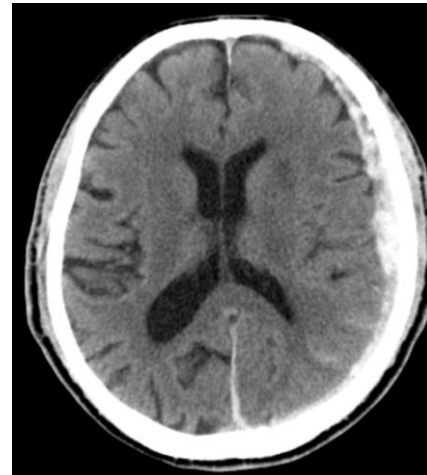
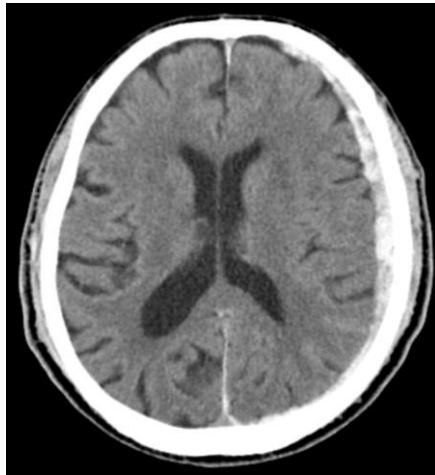
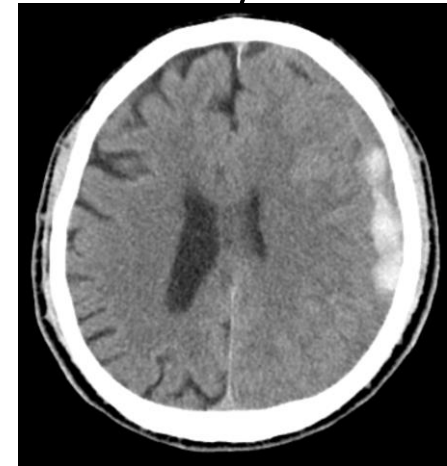
SPT13/2017



SPT14/2017



SPT20/2017



朝まで服用していた  
ダビガトラン中止  
イダルシズマブ5g

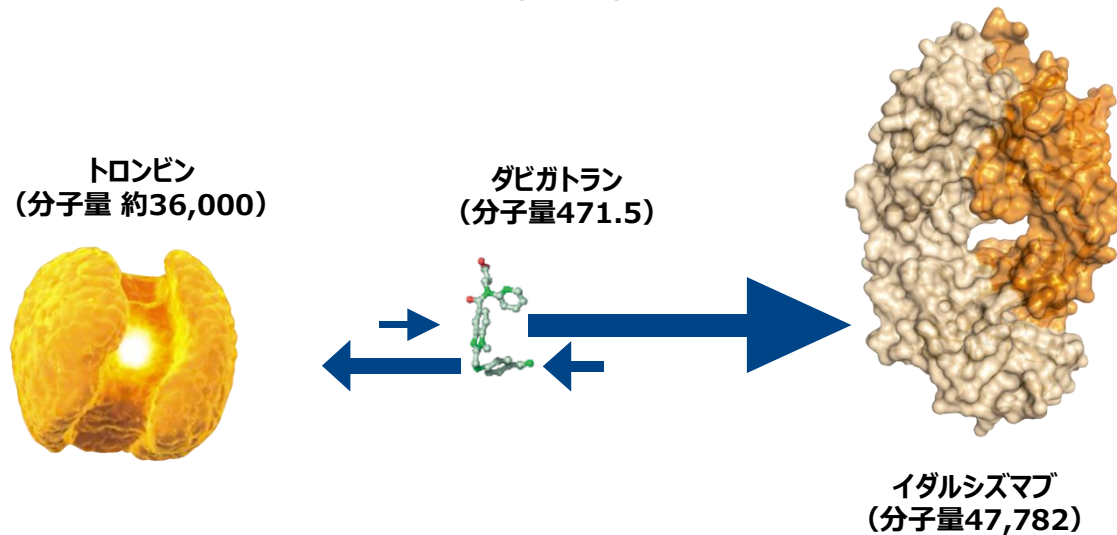
血腫増大なし  
夕よりダビガトラン  
再開始



# イダルシズマブ

ダビガトラン特異的中和剤(ヒト化モノクローナル抗体のフラグメント Fab)

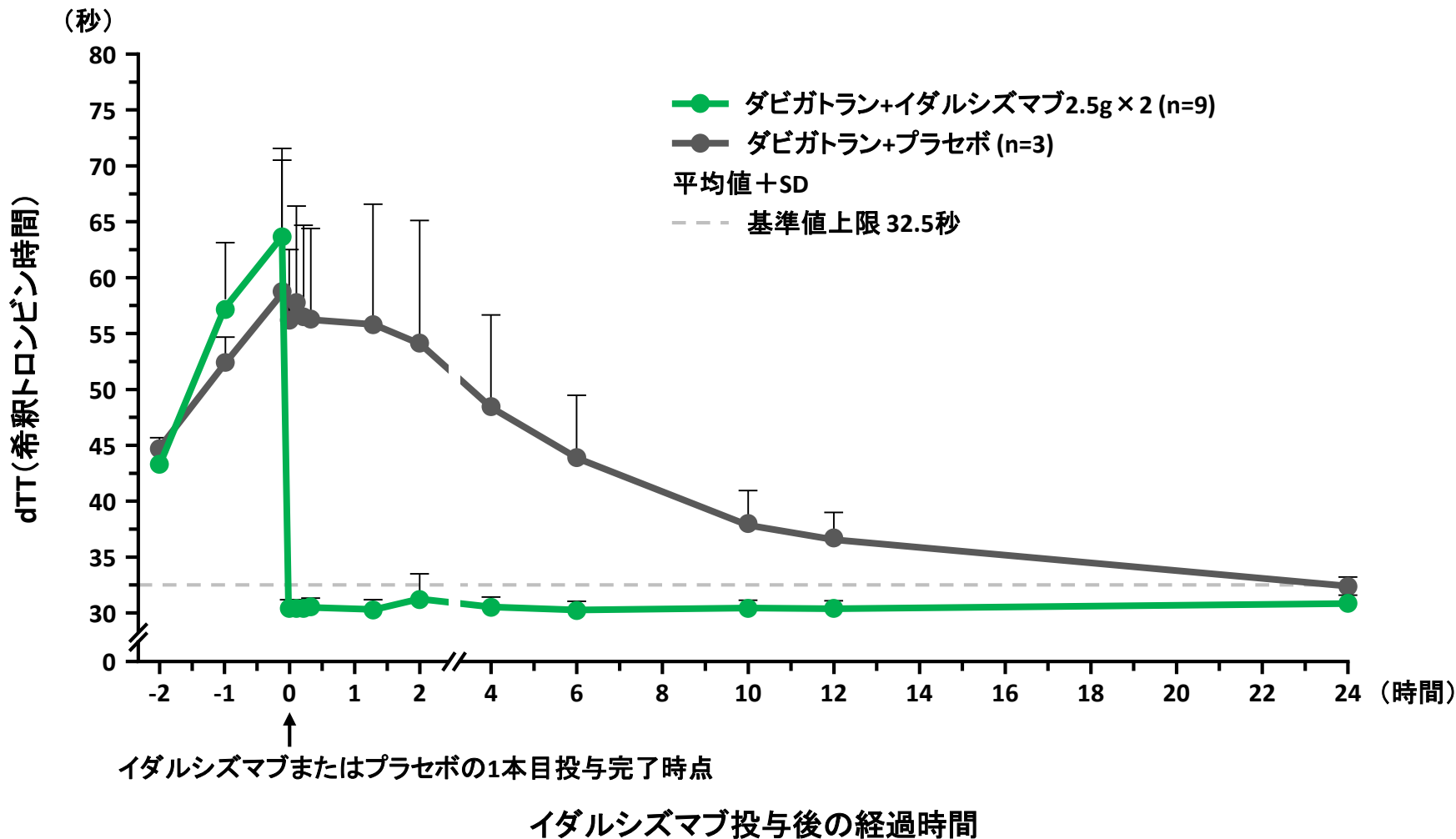
## ダビガトランへの結合様式



解離定数 ( $K_D$ )	$2.1 \pm 0.6 \text{ pM}$	トロンピンに対するダビガトランの結合親和性に比べ、約300倍高い親和性
会合速度 ( $K_a$ )	$3.4 \pm 0.4 \times 10^5 / \text{Ms}$	ダビガトランに対するイダルシズマブの迅速な結合
解離速度 ( $K_d$ )	$0.7 \pm 0.08 \times 10^{-6} / \text{s}$	ダビガトランからのイダルシズマブの解離は緩やか

# ダビガトランの抗凝固作用を投与完了直後に中和

日本人健康成人男性



# DOAC投与時の脳内出血は？

脳出血は比較的若年でも、アルコール多飲や降圧不良、睡眠時無呼吸、頭部打撲に対する注意が必要。

# DOAC経験症例

(平成23年5月～28年11月)

平均年齢71(33-100)才、男性56%

	症例数	平均観察期間
DOAC全体	340例	731日
ダビガトラン	131例	598日
リバーロキサバン	111例	1040日
アピキサバン	73例	689日
エドキサバン	25例	177日

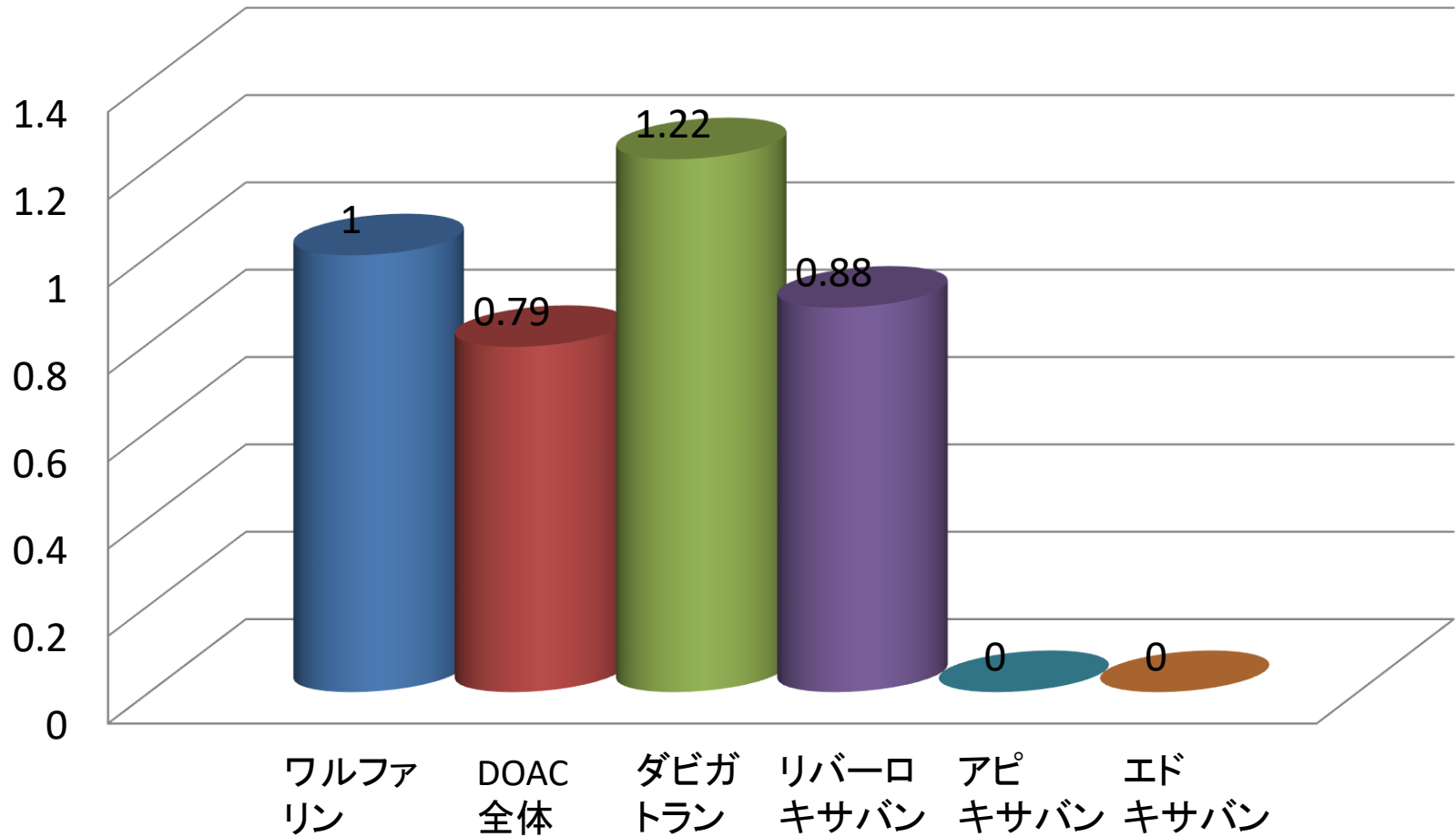
# 当院でのDOACの合併症

- 脳梗塞6例 0.79/100人・年
  - 投薬の中断で塞栓症再発 2例
  - 過少投与で脳塞栓症 1例
  - 水分摂取不良 1例
  - ラクナ梗塞 2例
- 出血11例 2.48/100人・年
  - 脳出血 1例
  - 悪性腫瘍 2例
  - 小腸、大腸出血 2例
  - 胃潰瘍出血 6例(抗炎症剤2例)

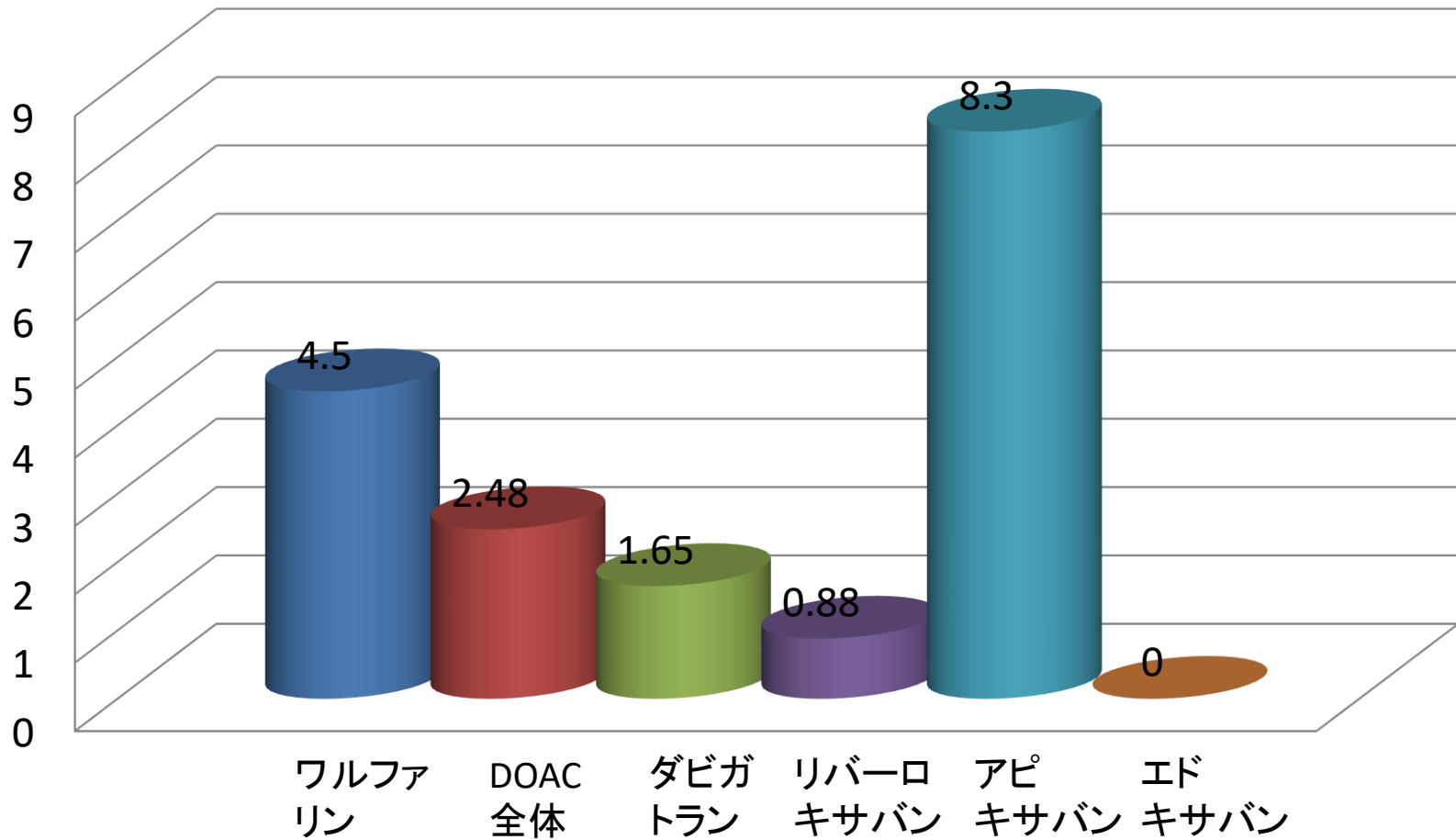
# ワーファリン

- 観察期間 平成12年3月～平成16年10月
- 例数 107例、男59例(55.7%)
- 年齢 69.7±13.3歳
- 平均観察期間 106日
- 転機
  - 脳卒中4例 1.00/100人・年
  - 脳梗塞3例 0.62/100人・年
  - 脳出血1例 0.38/100人・年
  - 大出血5例 4.5 /100人・年

# 脳梗塞発症率 (/100人・年)

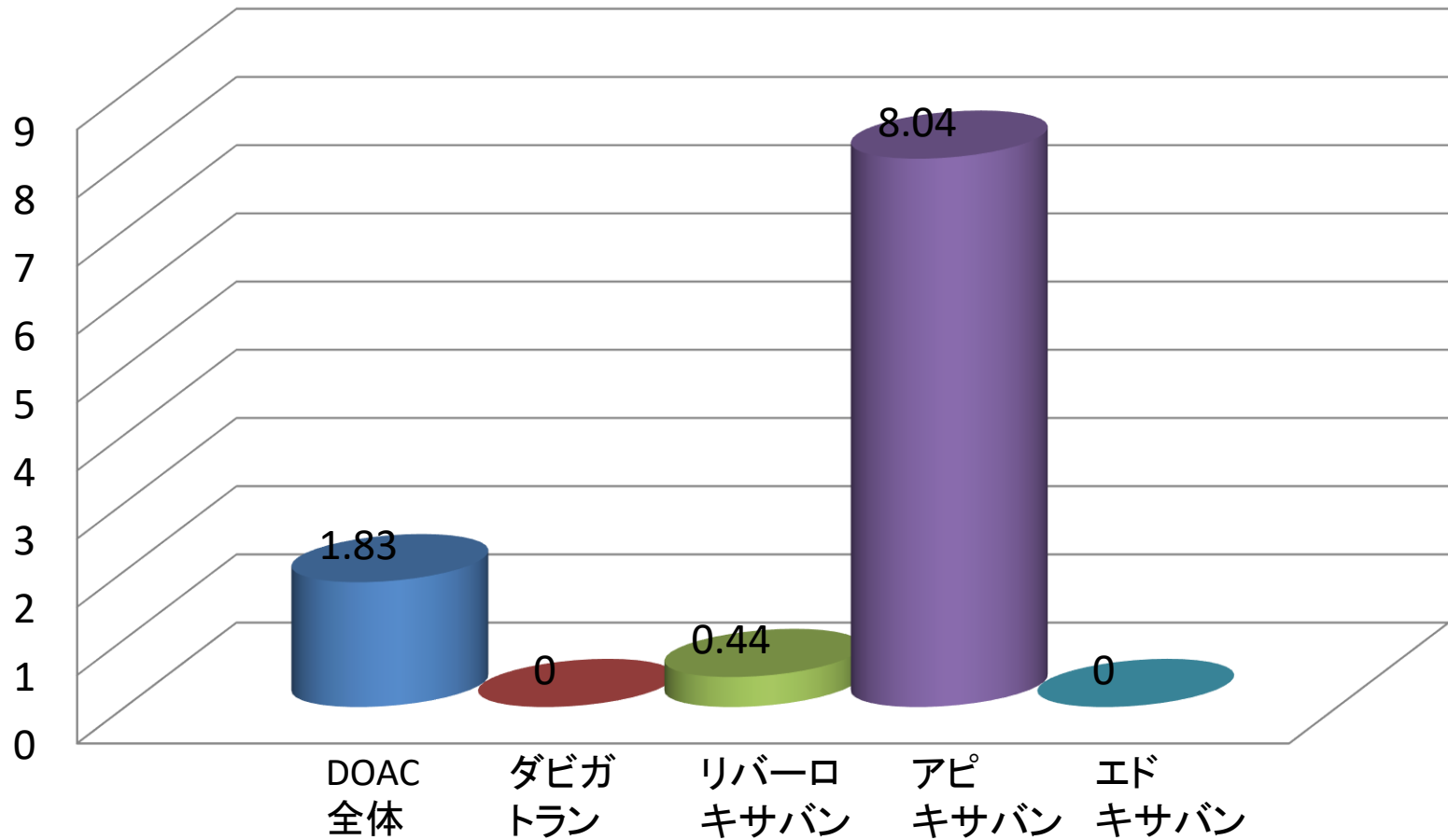


# 大出血発症率(/100人・年)

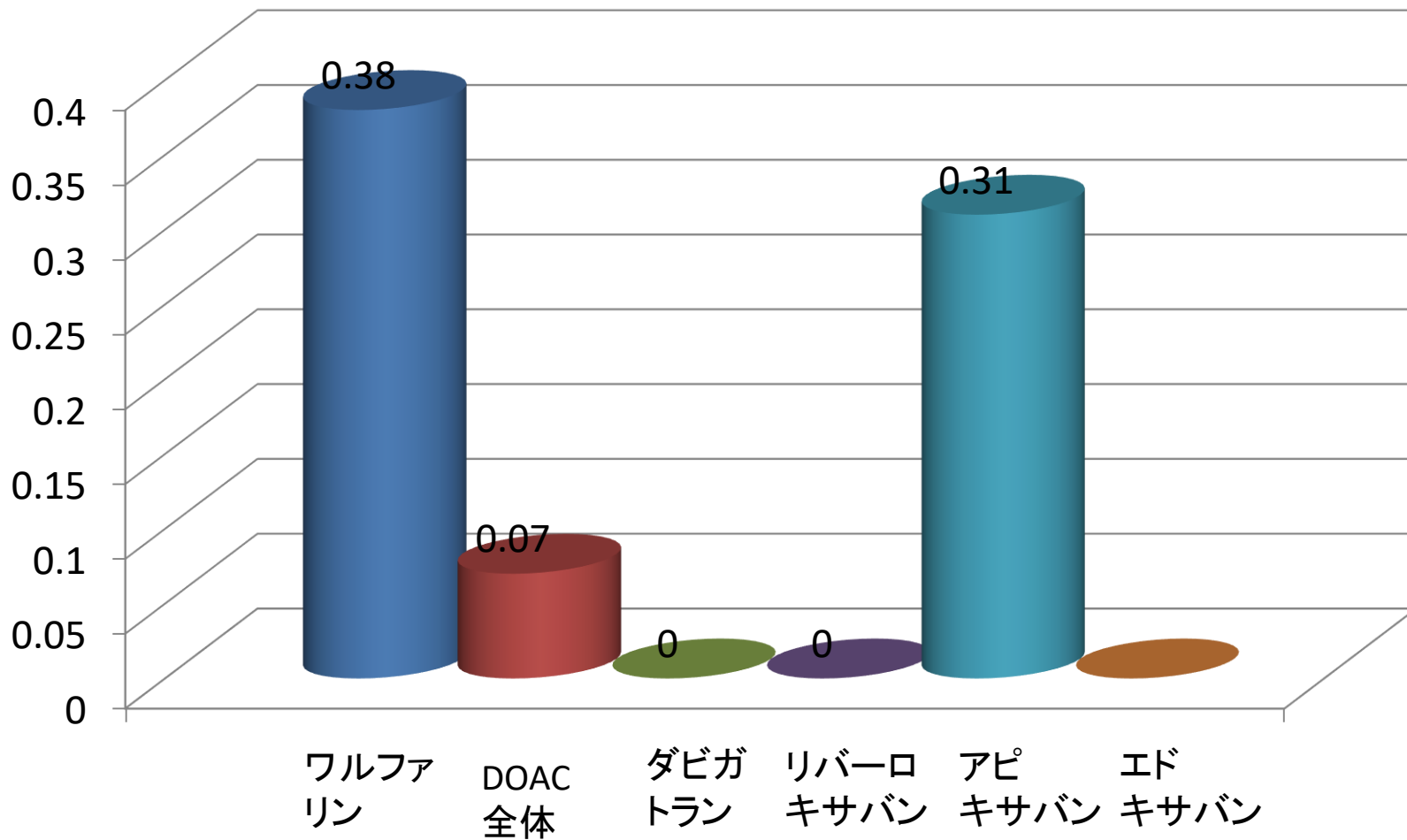




# 胃潰瘍出血発症率 (/100人・年)



# 脳出血発症率(/100人・年)



# Propensity Score

- Rausenbaum & Rubin, Biometrika 1983
- 交絡変数の全情報を1つのスコアに集約
- ロジスティック回帰分析を用いる

$$Z = \ln(p/(1-p)) = \alpha + \beta_1\chi_1 + \beta_2\chi_2 + \beta_3\chi_3 + \dots + \beta_K\chi_K$$

オッズ比 =  $\exp(\beta_K)$

*Propensity score*

$$= 1 / (1 + \exp(-(\alpha + \beta_1\chi_1 + \beta_2\chi_2 + \beta_3\chi_3 + \dots + \beta_K\chi_K)))$$

- 同じスコアの患者は交絡因子が同じになる

任意の症例を登録

D薬、E薬群、個々にpropensity score

マッチング  
(可能な例のみ使用)



多変量解析  
ロジスティック回帰分析  
COX比例ハザードモデル

scoreで5分位  
(全例使用)

Mantel Haenszel method

D薬群



E薬群



アピキサバンは他のDOACに比べて出血が多いのか？

## Propensity Score解析

共変量(年齢、性別、体重、収縮期血圧、Cr、 $\gamma$ GTP)

統計解析SPSS Ver18.0

- 層別解析(5分位): Mantel Haenszel Method

大出血は有意差なし( $p=0.28$ )

胃潰瘍出血は有意に多い( $p=0.033$ )

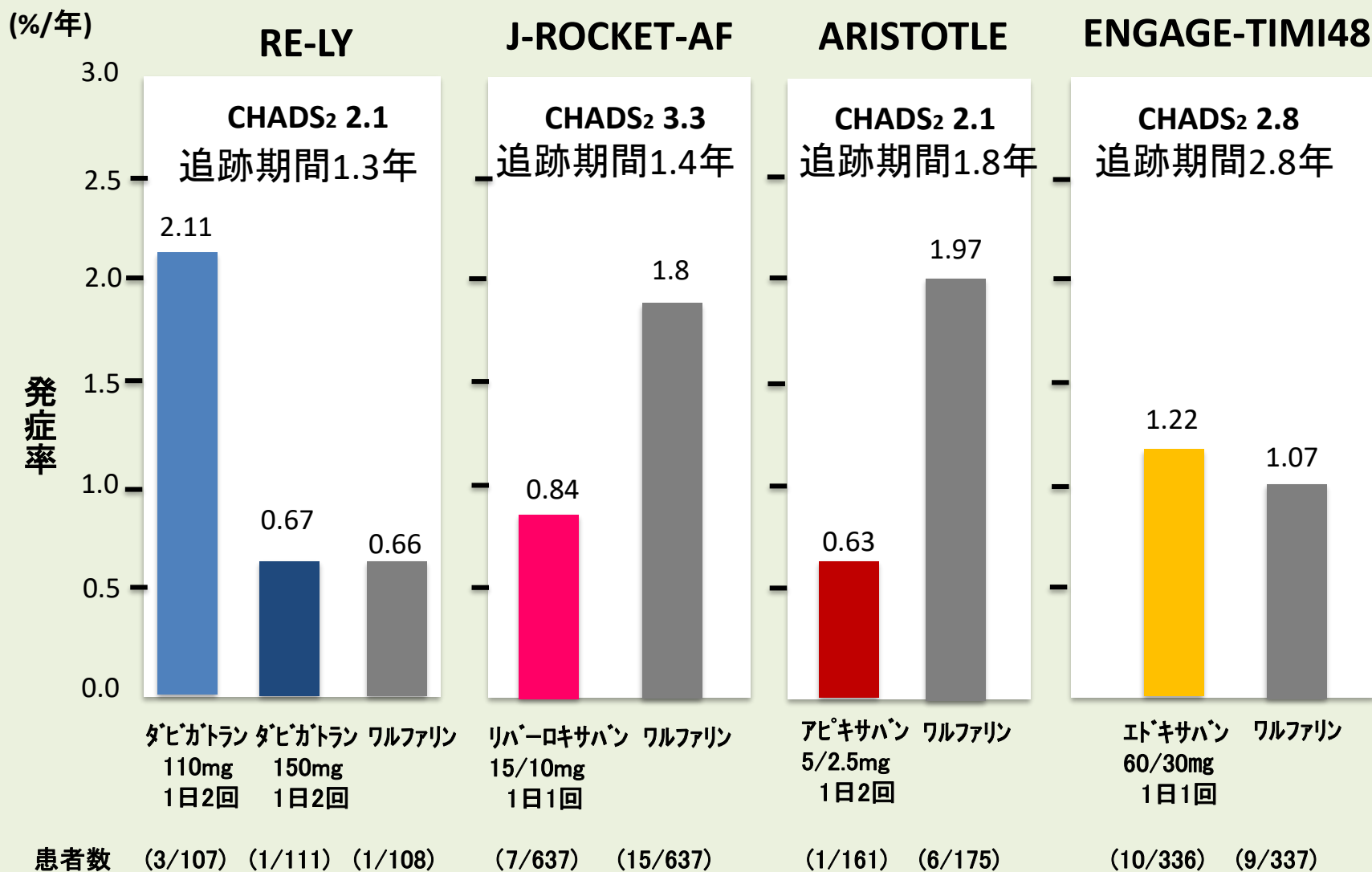
- ロジスティック回帰分析(Propensity Score補正)

大出血  $\exp(\beta)=2.94(p=0.09)$

胃潰瘍出血  $\exp(\beta)=7.52(p=0.024)$

- Propensity Score mattingでは74例のみとなりCOX解析不可

# 重大な消化管出血：上部・下部（日本人のみ）



当院での胃潰瘍発症までの期間 2.13 ± 1.22年（半数が2年半以上）

短い 胃潰瘍発症までの時間 長い

アスピリン

自体が粘膜障害

DOAC

たまたま合併

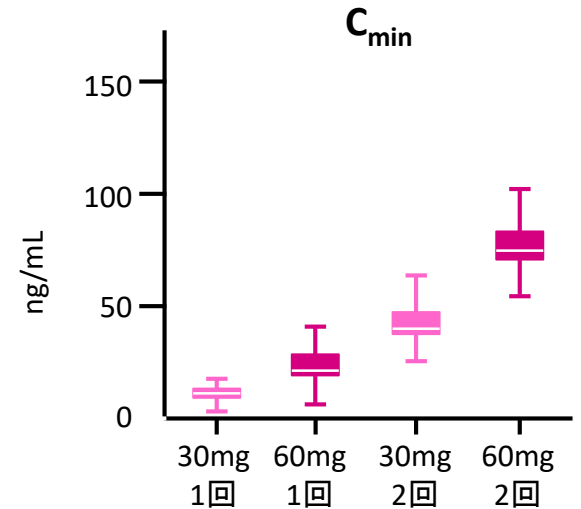
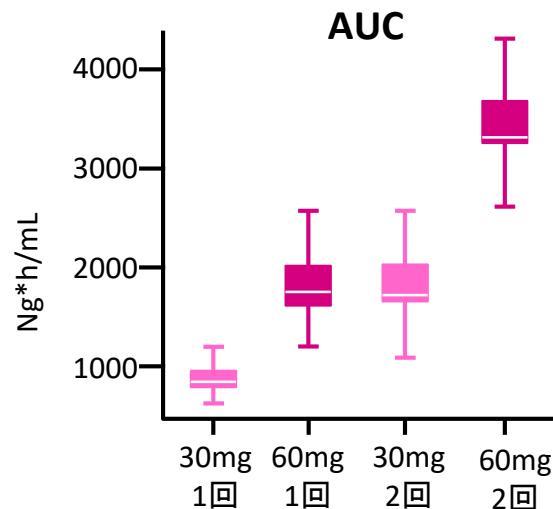
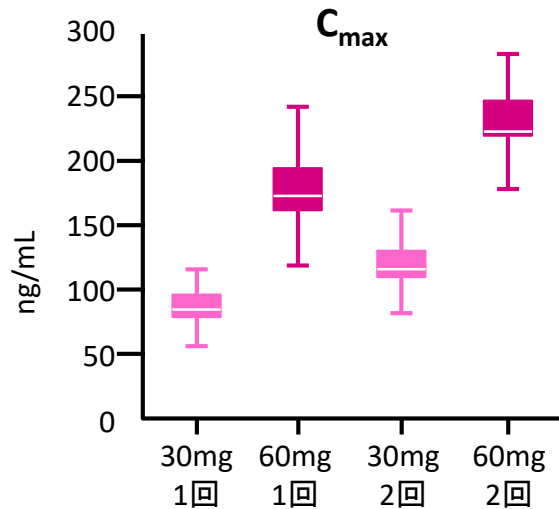
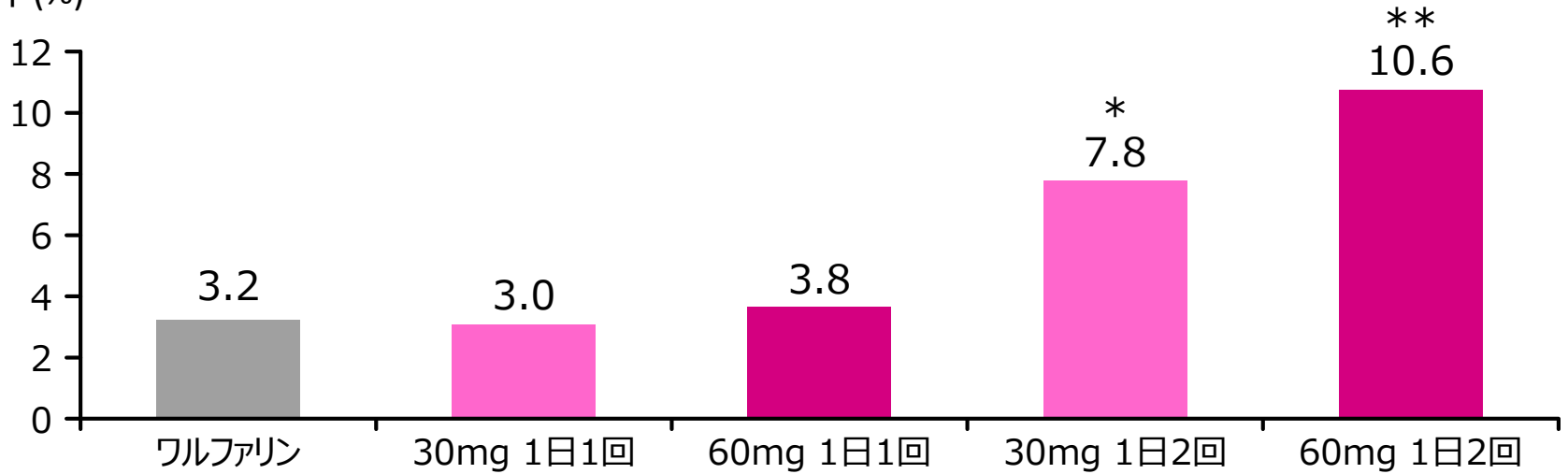
# 新規抗凝固薬のプロファイル

	ダビガトラン (プラザキサ)	リバーロキサバン (イグザレルト)	エドキサバン (リクシアナ)	アピキサバン (エリキュース)
阻害ターゲット	Ila	Xa		
半減期(時間)	12-14	8-11	6-11	12
腎排泄率	80%	33%	37%	25%
投与回数/日	2回	1回	1回	2回



# Xa阻害薬(エドキサバン)の投与回数と出血の頻度

大出血  
発現率(%)



観察期間 : 12週

\*p<0.05, \*\*p<0.01, vs ワルファリン

# 抗凝固剤の減量基準(適正使用ガイド)

	プラザキサ	イグザレルト	エリキュース	リクシアナ
年齢	$\geq 70$		$\geq 80$	
体重	$\leq 50$		$\leq 60$	$\leq 60$
腎機能	$Ccr \leq 50$	$CCr < 50$	$Cr \geq 1.5$	$CCc \leq 50$
P糖蛋白阻害薬	+			+
消化管出血 潰瘍の既往	+			

プラザキサ  
エリキュース  
リクシアナ  
P糖蛋白阻害薬

:どれか1つ  
:2つ以上  
: $\leq 60$ kgまたは $>60$ kg、P糖蛋白阻害薬or $Ccr 50$ 以下  
:キニジン、ベラパミル、エリスロマイシン、シクロスポリン

# 推算糸球体濾過量とクレアチニンクリアランス

eGFR=

$$194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

日本腎臓病学会推算式  
(ml/min/1.73m<sup>2</sup>)  
女性=eGFR<sup>0.739</sup>

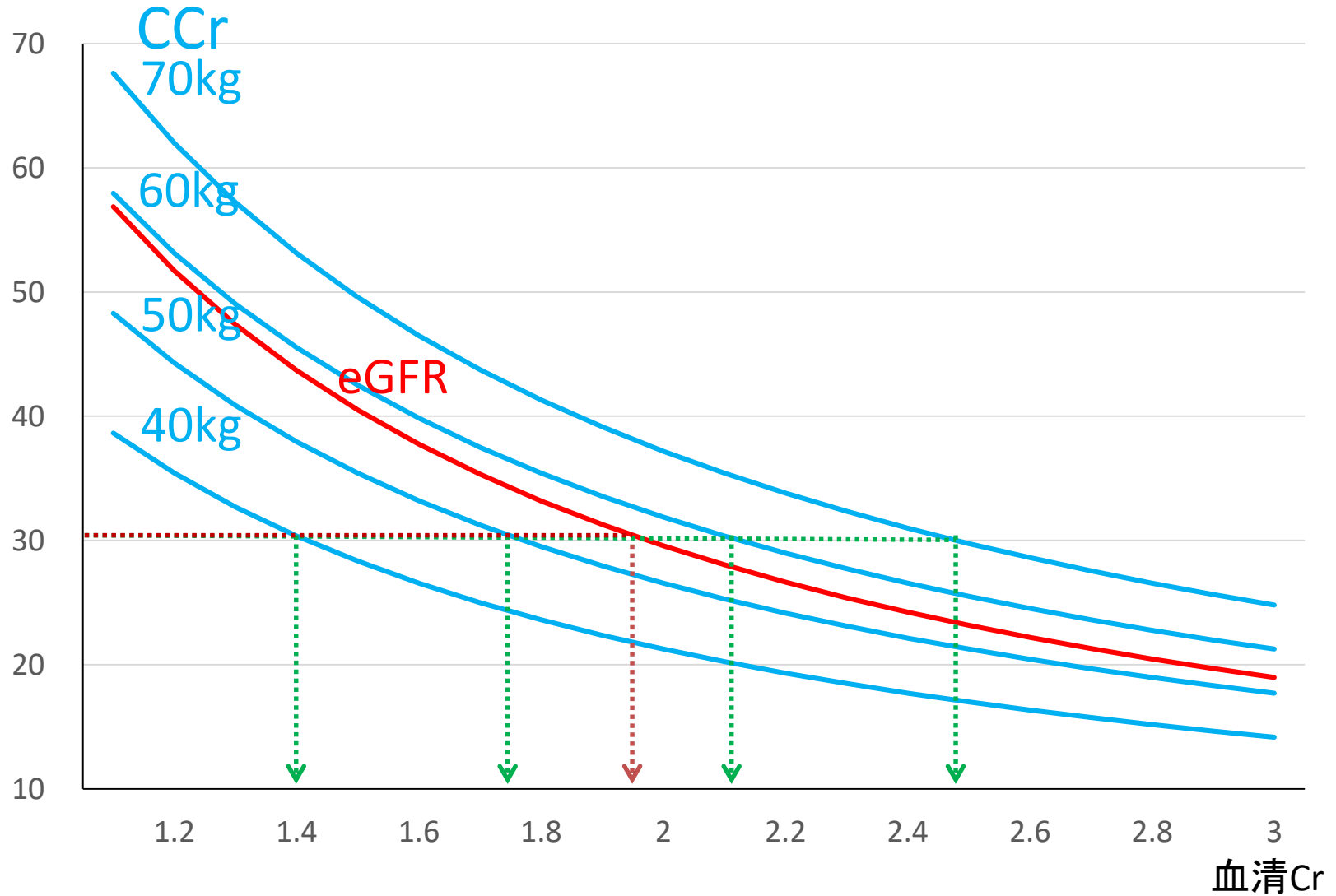
CCr=

$$(140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (72 \times \text{Cr})$$

Cockcroft-Gaultの式  
(ml/min)  
女性=CCrx0.85

# 50才、男性のCCrとeGFR

CCr/eGFR



# 抗凝固剤の投与基準

CCr	プラザキサ	イグザレルト	エリキ्यूース	リクシアナ
50～	300mg	15mg	10mg	60mg
30～49	220mg	10mg		30mg
15～29	禁忌	慎重投与	慎重投与	慎重投与
～14		禁忌	禁忌	禁忌

エリキ्यूース:①80才以上、②60kg以下、③Cr1.5以上の2つあれば5mgに減量  
リクシアナ :①60kg以下②P糖蛋白阻害薬で30mgに減量

## DOAC投与で危険なのは出血か？塞栓か？

確実な服薬が守られていさえすれば塞栓よりは出血の発症予防が重要であり、リスクがあれば積極的減量により出血を回避すべきと考える。

# EBMからNBMへ

Narrative based medicine(Patient-centered medicine)

なんとなく出血が  
怖いから、とりあえず  
低用量で...

この患者の、このリ  
スクを考えて低用  
量を選択すべき！

消極的減量から積極的減量へ