抗凝固療法
SANDA Network Meeting

日時 2014年9月11日（木）19:00～21:00

会場 三田ホテル 3階「花の間」 兵庫県三田市けやき台1丁目11番2
TEL: 0795-64-1101

症例検討 19:00～19:45

座長 河﨑 悟 先生 兵庫県立柏原病院 内科 部長

「脳神経外科からみたNOAC」
演者 阪本 大輔 先生
三田市民病院
脳神経外科 副部長

「当院におけるプラザキサの使用経験と
有効性・安全性の検討」
演者 竹内 素志 先生
医療法人社団 竹内内科 院長

特別講演 19:45～21:00

座長 松田 祐一 先生 三田市民病院 副院長

特別講演Ⅰ 19:45～20:05
「抗血栓薬服用患者に対する
消化器内視鏡診療ガイドライン等」

演者 田中 秀憲 先生 三田市民病院 消化器内科 副部長

特別講演Ⅱ 20:05～20:50
「心不全を合併した心房細動に対する
薬物療法と非薬物療法」

演者 吉田 明弘 先生 神戸大学大学院 医学研究科
内科学講座 循環器内科学分野
不整脈先端治療学部門（不整脈センター）
特命准教授

Closing Remarks 前橋 延光 先生 前橋内科循環器科医院 院長

※講演会終了後、情報交換会を予定しております。

本講演会は日本医師会生涯教育2単位を認定予定です
カリキュラムコード 5:医師-患者関係とコミュニケーション、8:医療の質と安全、10:チーム医療、78:脳血管障害後後遺症

共催 ： 三田市医師会 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

2014/09/11三田NWM

心房細動患者の脳を護る抗凝固療法の選択

当院におけるダビガトラン（プラザキサ）の使用経験
（2011/04～2014/9）

竹内内科

心房細動患者に対するワルファリンと新規抗凝固薬（NOAC)の使い分け

• ワルファリン時代の心原性脳梗塞予防

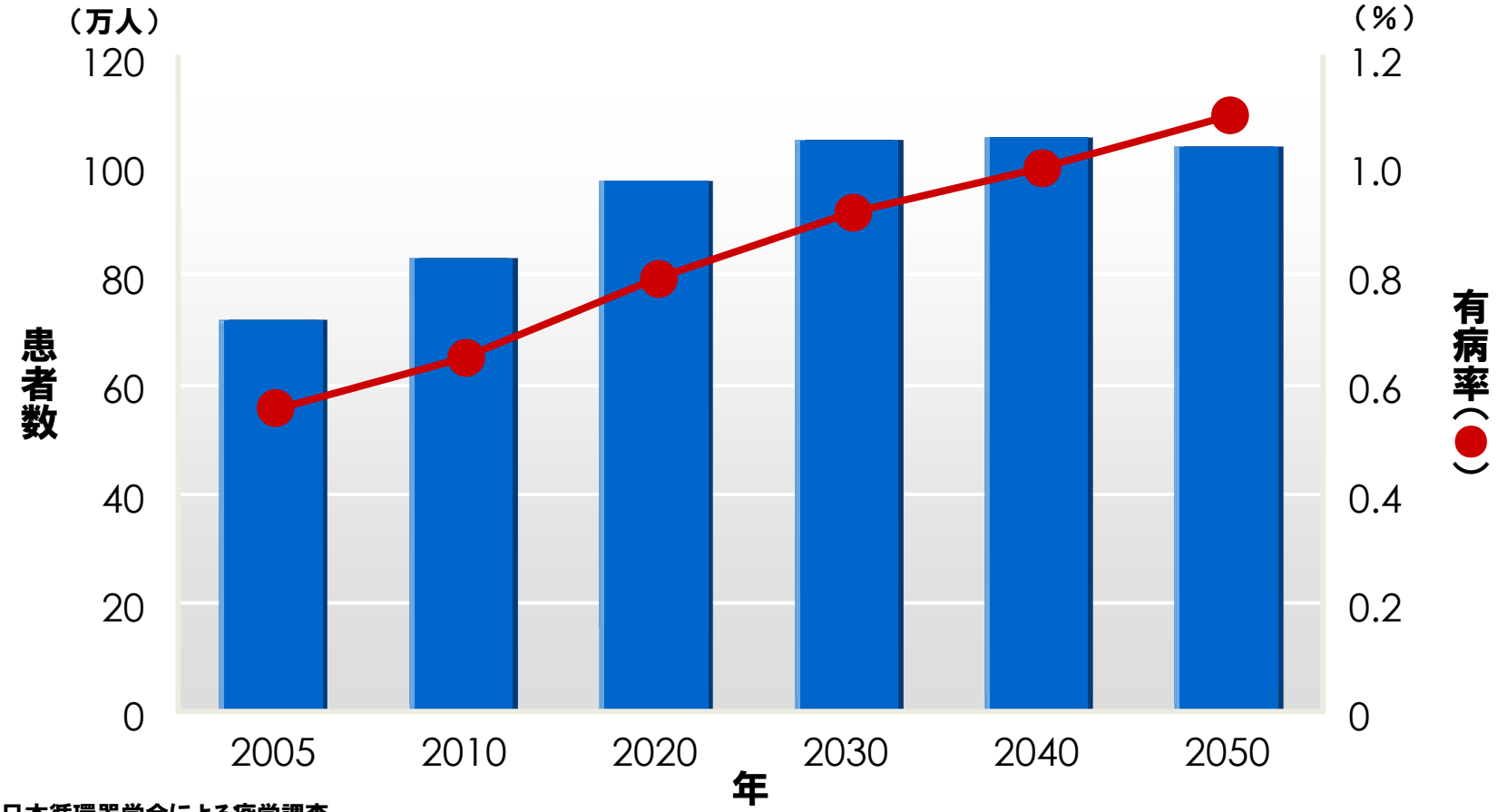
- 新しい抗凝固薬ダビガトランの出現と大規模臨床試験(RELY trial)の結果

・当院におけるダビガトランの使用経験

- リバロキサバン・アピキサバンの使い方

心房細動は高齢化に伴い患者数の増加が予測されます

心房細動患者数と有病率の将来予測

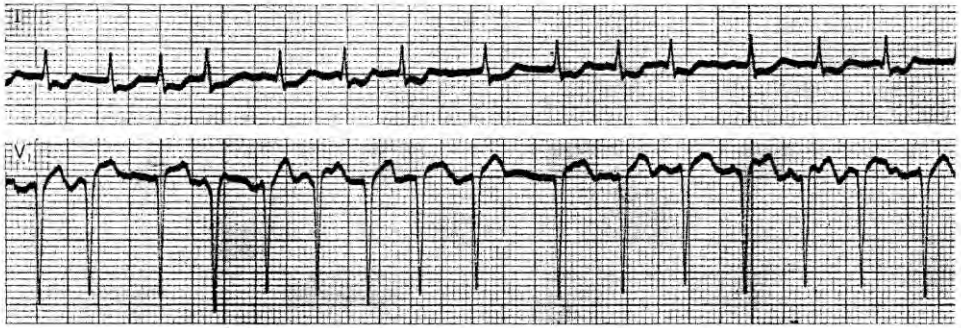


日本循環器学会による疫学調査
対象：2003年に定期健康診断を受けた40歳以上の日本人630,138人
方法：心房細動の有病率を10歳ごとの年齢群で算出し、これに基づき2050年までの心房細動患者数および有病率を推定

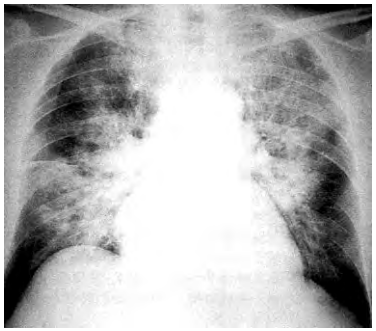
竹内内科

Inoue H, et al: Int J Cardiol 137: 102-107, 2009

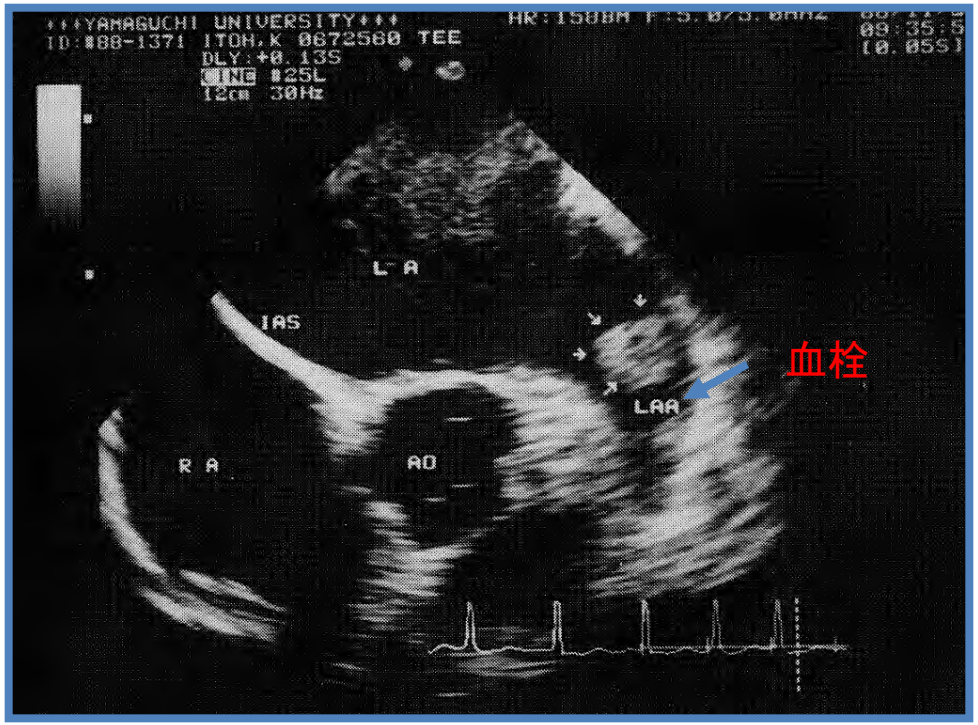
頻脈性心房細動



心不全

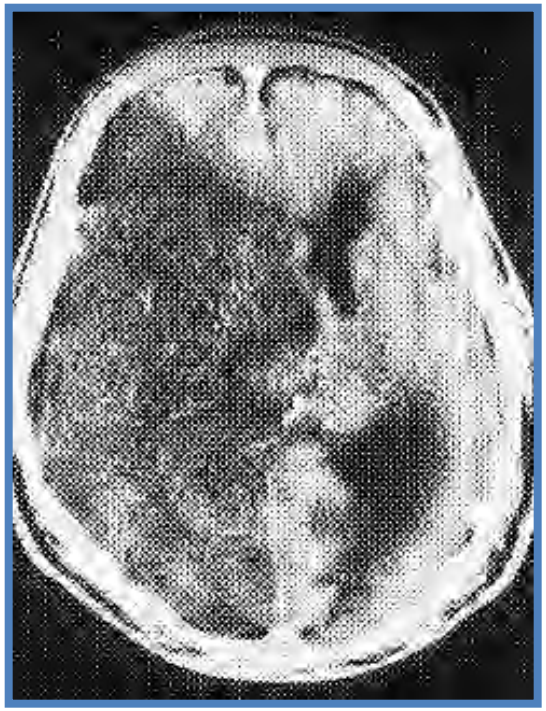


経食道心エコー



心房内血栓

Brain CT

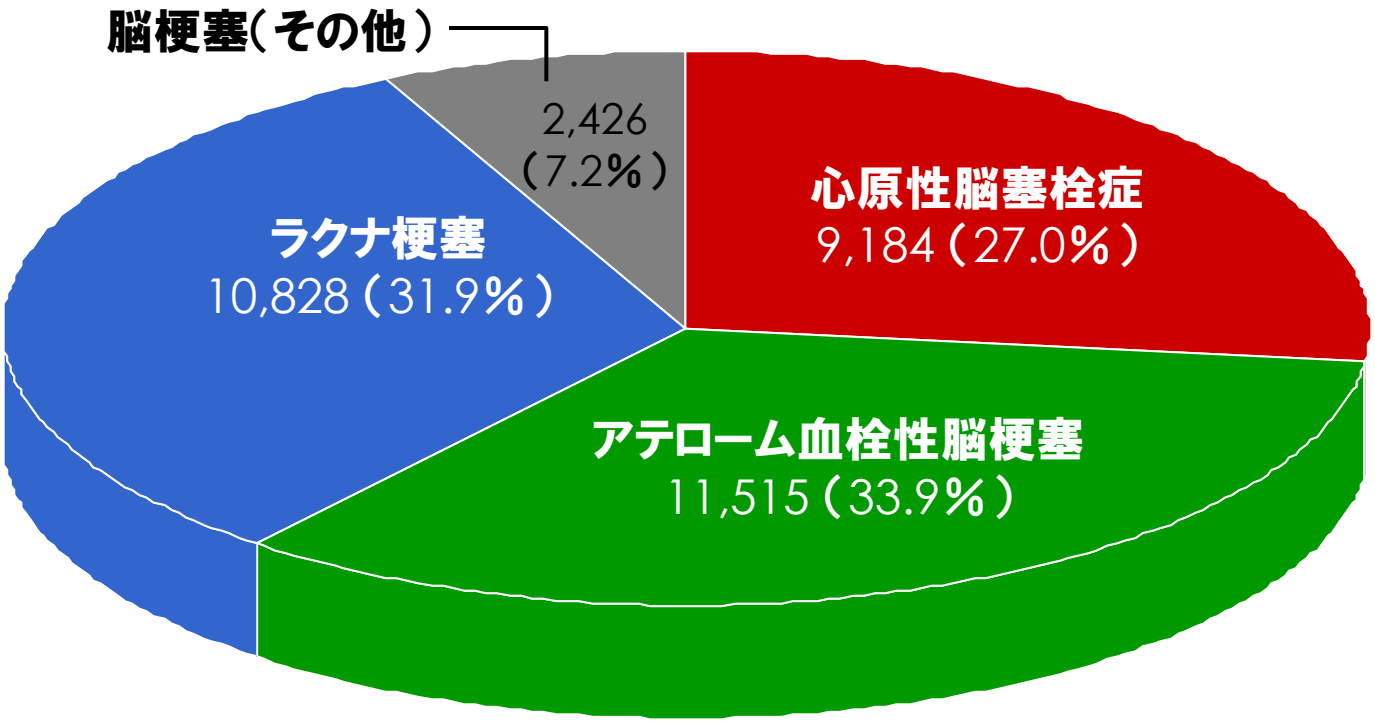


心原性脳梗塞

竹内内科

心原性脳塞栓症は、
脳梗塞の約1/3を占めます

脳梗塞の病型の内訳（脳卒中データバンク）



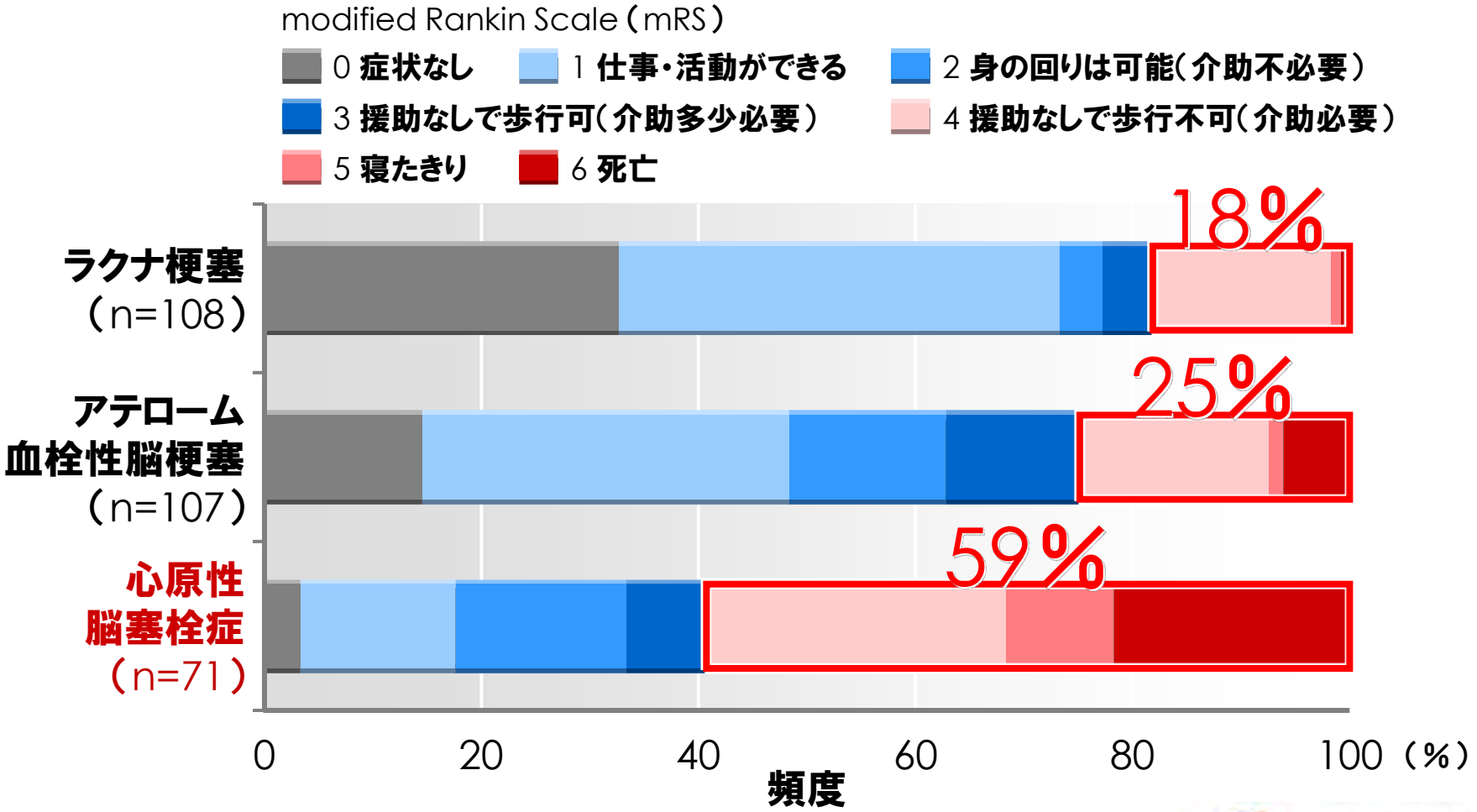
脳卒中データバンク2009
対象：脳卒中データバンクに登録された患者のうち、脳梗塞と診断された33,953例

荒木信夫ら: 脳卒中データバンク2009, pp22-23

竹内内科

心原性脳塞栓症は、脳梗塞のなかでも重症化し予後が不良です

脳梗塞の病型別にみた退院時重症度



対象：2005年7月から2006年6月までに弘前脳卒中センターに入院した脳梗塞救急患者（連続286例）
方法：各病型における退院時重症度をmRSにて評価

目時典文ら：最新医学 64: 1664-1669, 2009

竹内内科

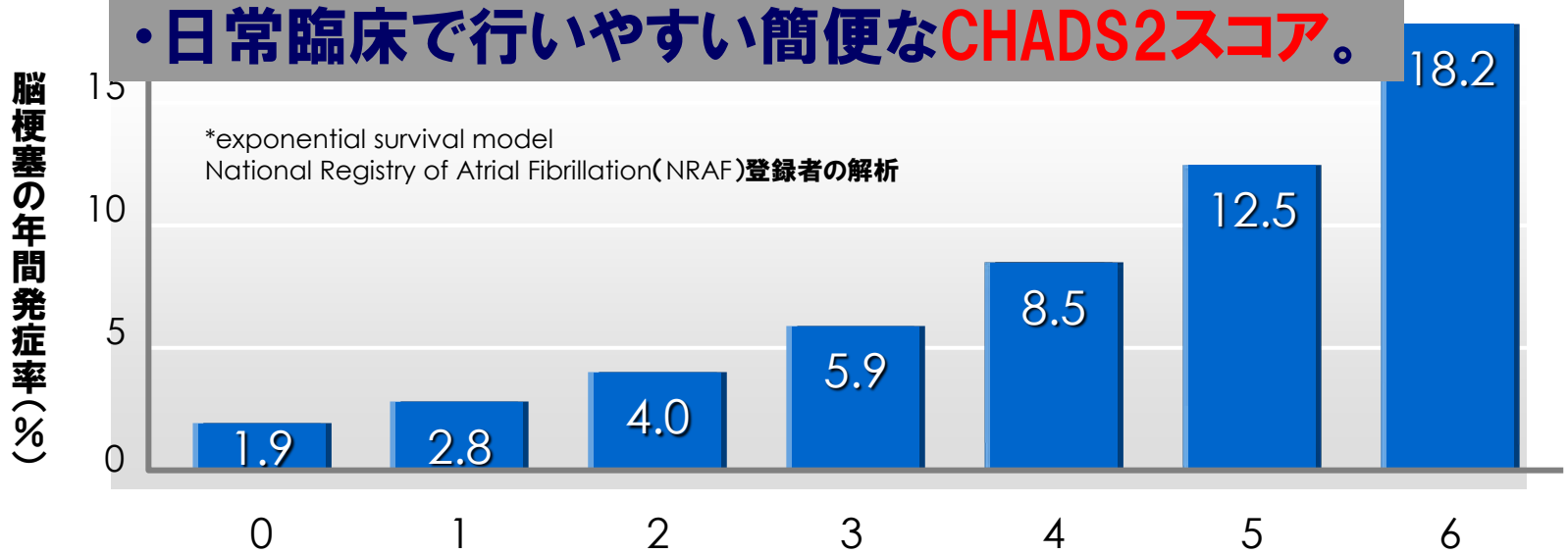
心房細動患者の脳梗塞リスク評価に、CHADS2スコアが推奨されています

Gage BF, et al:
JAMA 285: 2864-2870, 2001

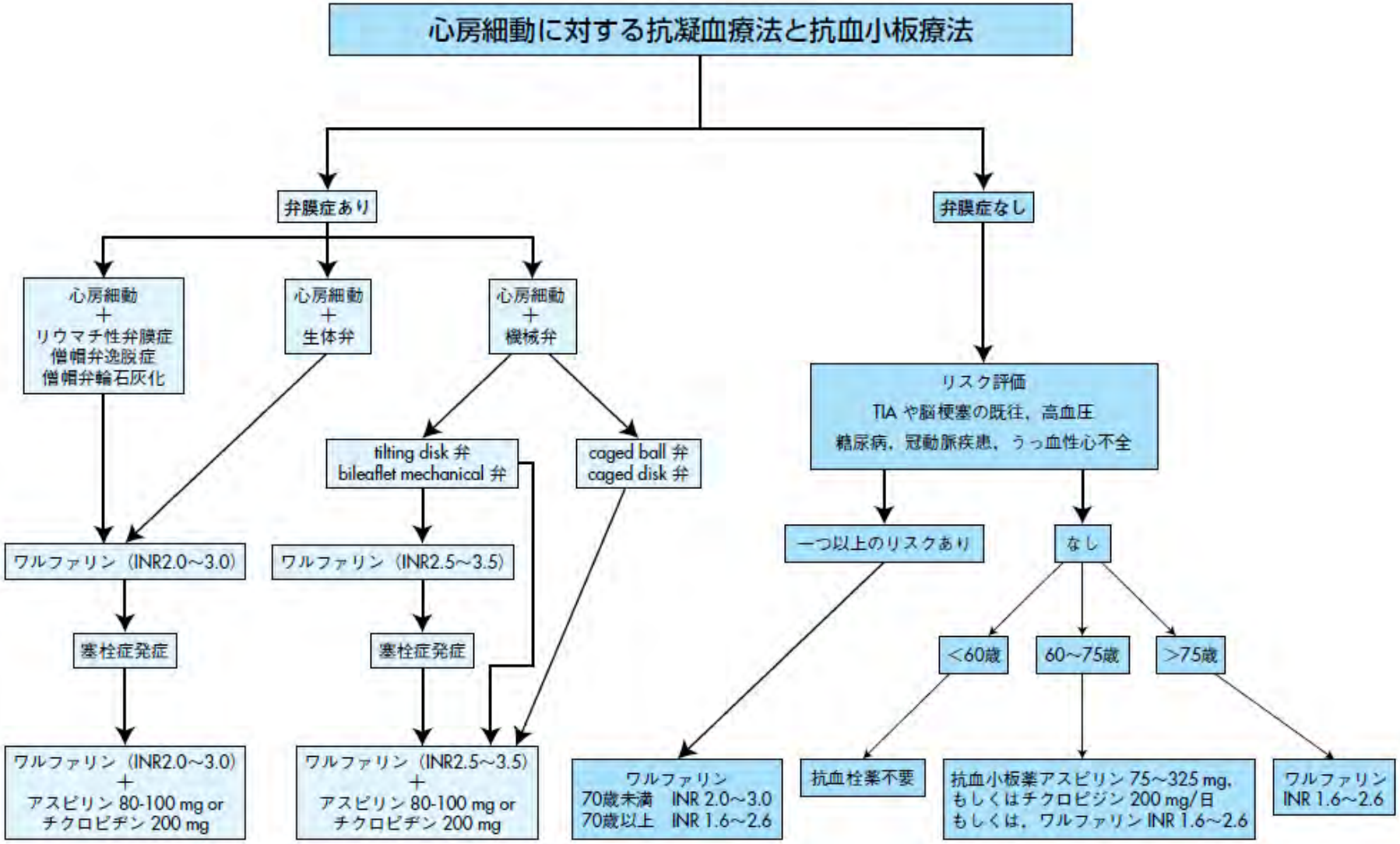
CHADS2スコア

Congestive heart failure	うっ血性心不全	1点
Hypertension	高血圧	1点
Age ≧75y	75歳以上	1点
Diabetes Mellitus	糖尿病	1点
Stroke/TIA	脳卒中/TIAの既往	2点

- 危険因子の有無を加算：合計0点から6点
- 簡単な問診で評価。患者にもわかりやすい。
- 日常臨床で行いやすい簡便なCHADS2スコア。

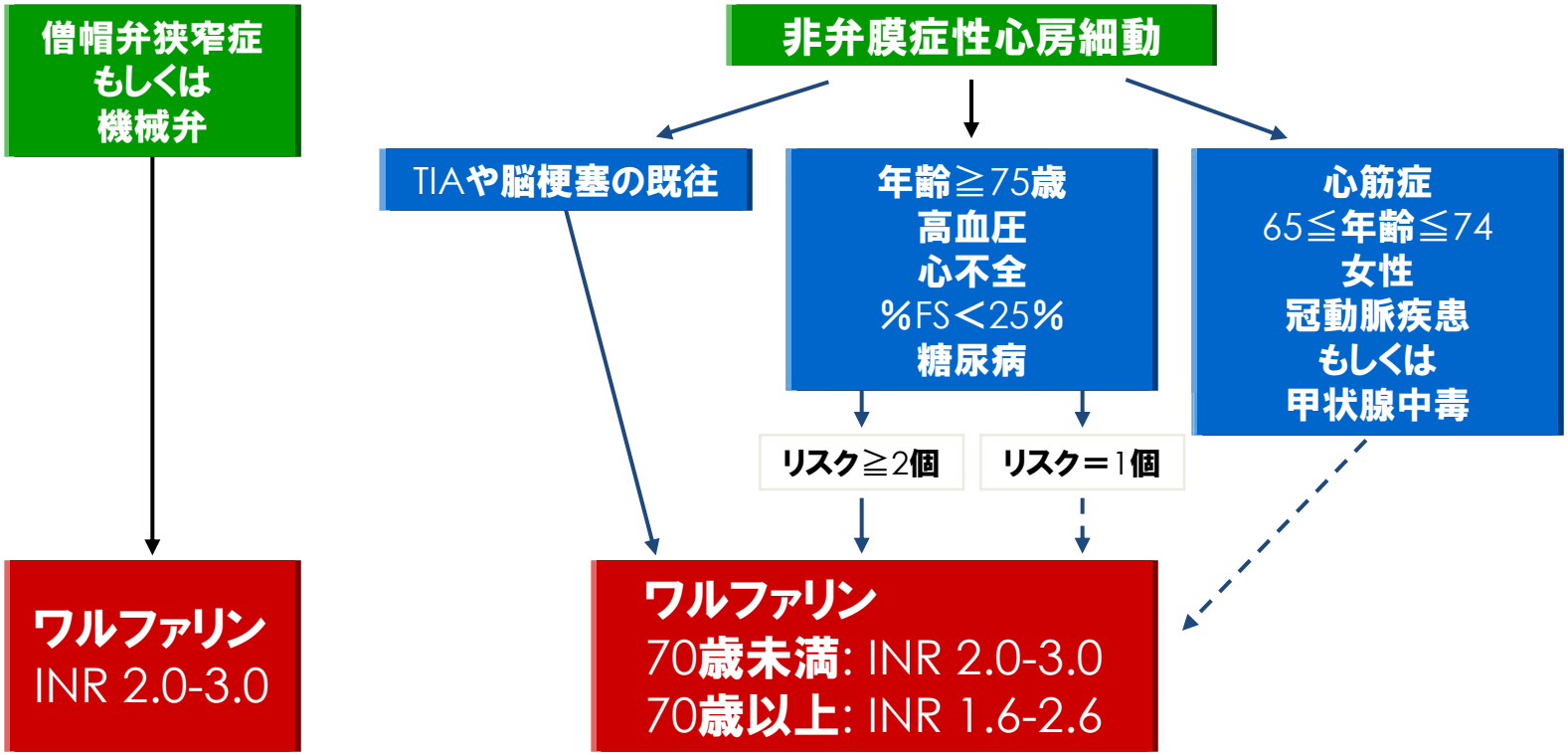


心房細動における抗血栓療法



心房細動治療（薬物）ガイドライン（2006年改訂版）

心房細動における抗血栓療法



実線は推奨，破線は考慮可を指す．心房粗動や発作性心房細動例でも同様に治療する．単独の抗血小板療法はワルファリン禁忌時に考慮してもよい．ワルファリン療法への抗血小板薬の追加は以下の場合に考慮してもよい．①INR2.0～3.0でのコントロール中に血栓・塞栓症を発症した場合．②非塞栓性脳梗塞やTIA（一過性脳虚血発作）の既往があり抗血小板薬が必要な場合．③虚血性心疾患を合併している場合．④ステント療法後．

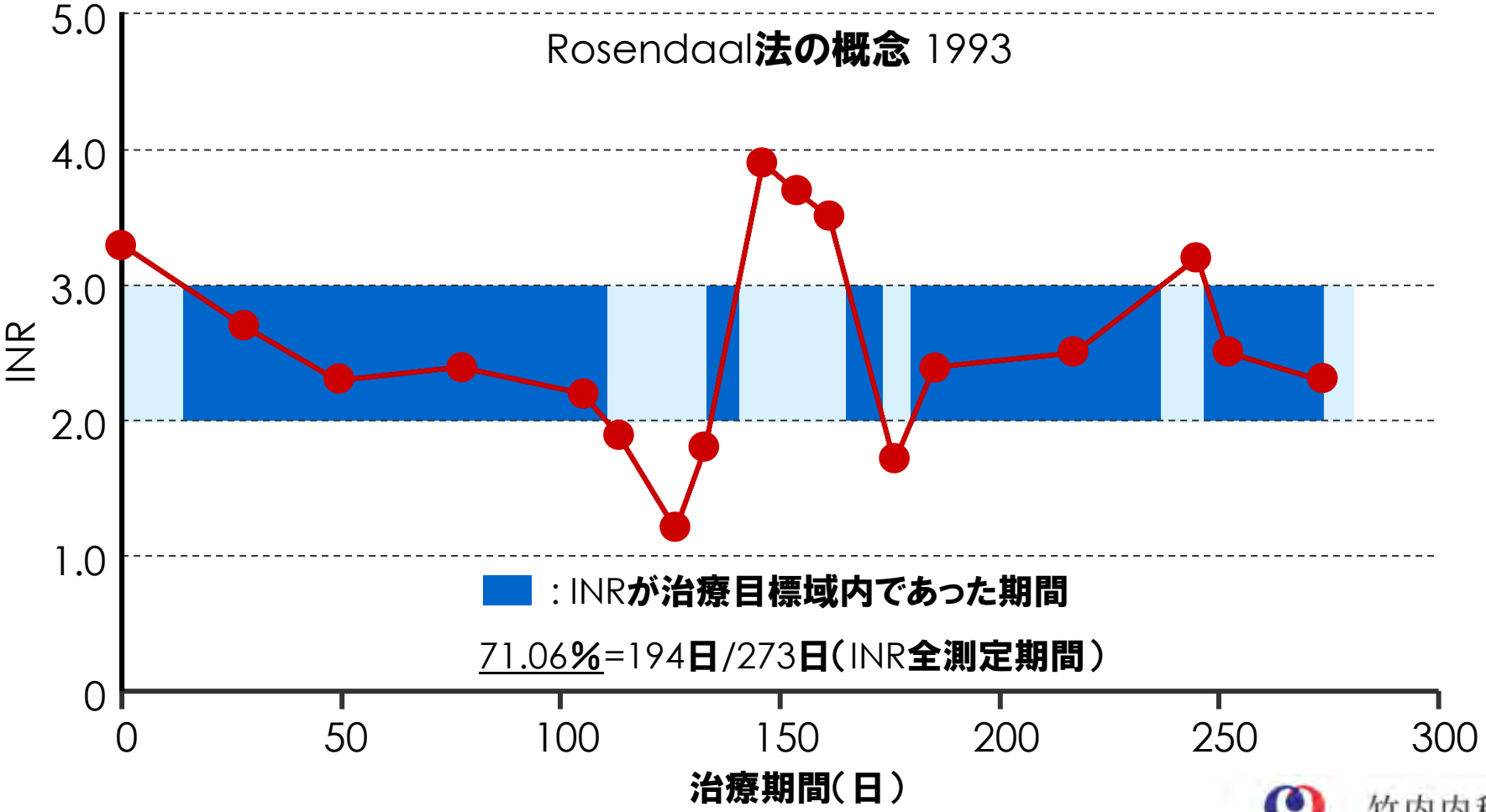
心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）、P1603

ワルファリン治療（PT-INRコントロール）の質が重要

TTR（Time in Therapeutic Range）

※PT-INRが目標治療域にある割合

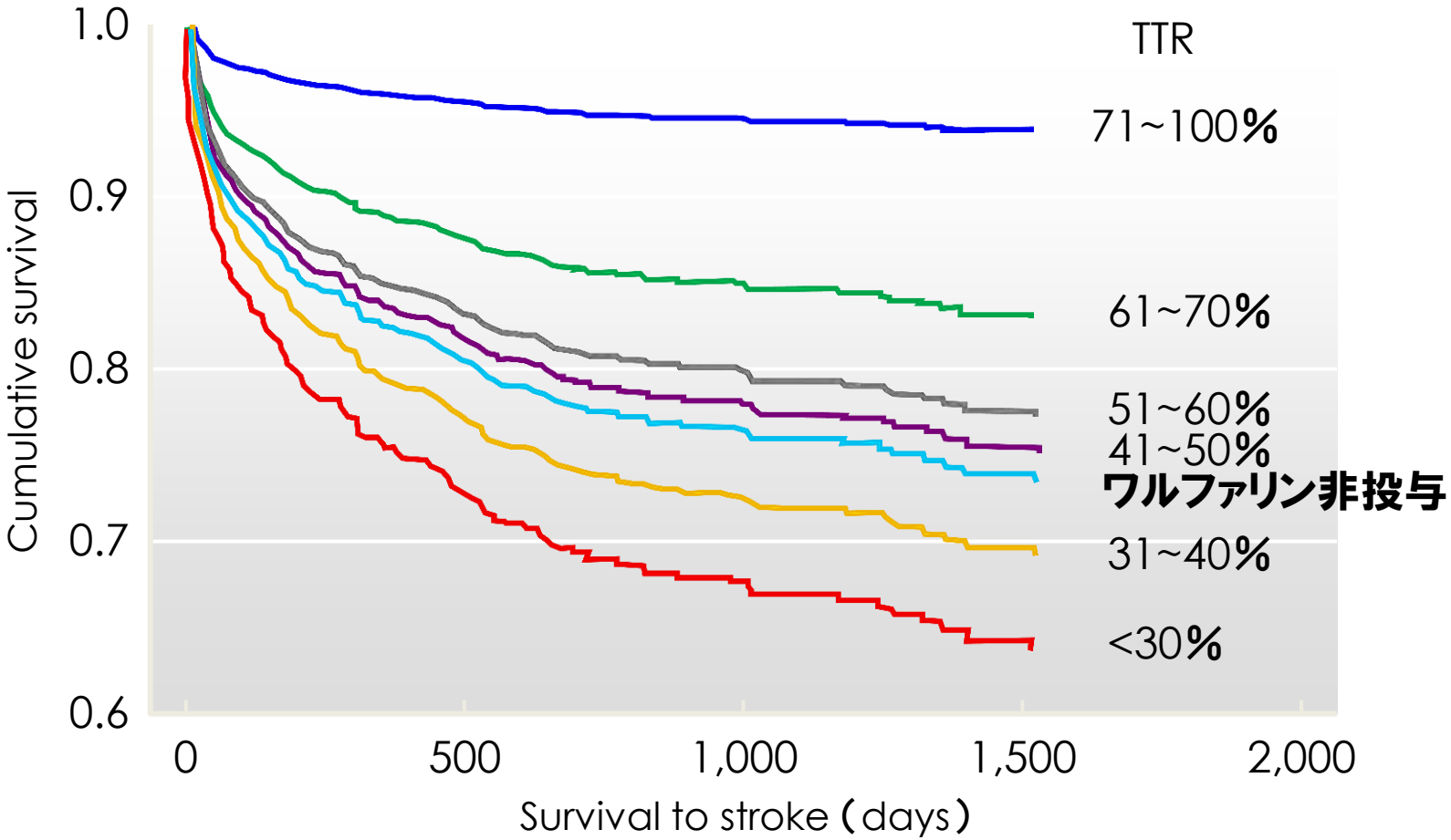
※測定ポイント間ではPT-INR値は直線的に増加または減少すると仮定して計算する。



是恒之宏: Pharma Medica 28(5): 159-163, 2010

竹内内科

TTR(ワルファリン治療の質)と脳卒中リスク



対象： CHADS$_2$**スコア**2**点以上の非弁膜症性心房細動患者(ワルファリン投与：**486**例、ワルファリン非投与**698**例)**
方法：ワルファリン非投与患者とワルファリン投与患者のINR**コントロールレベル別に脳卒中リスクを検討**

Morgan CL, et al.: Thrombosis Research 124:37-41, 2009

当院におけるワルファリンの使用法はどうしているか？

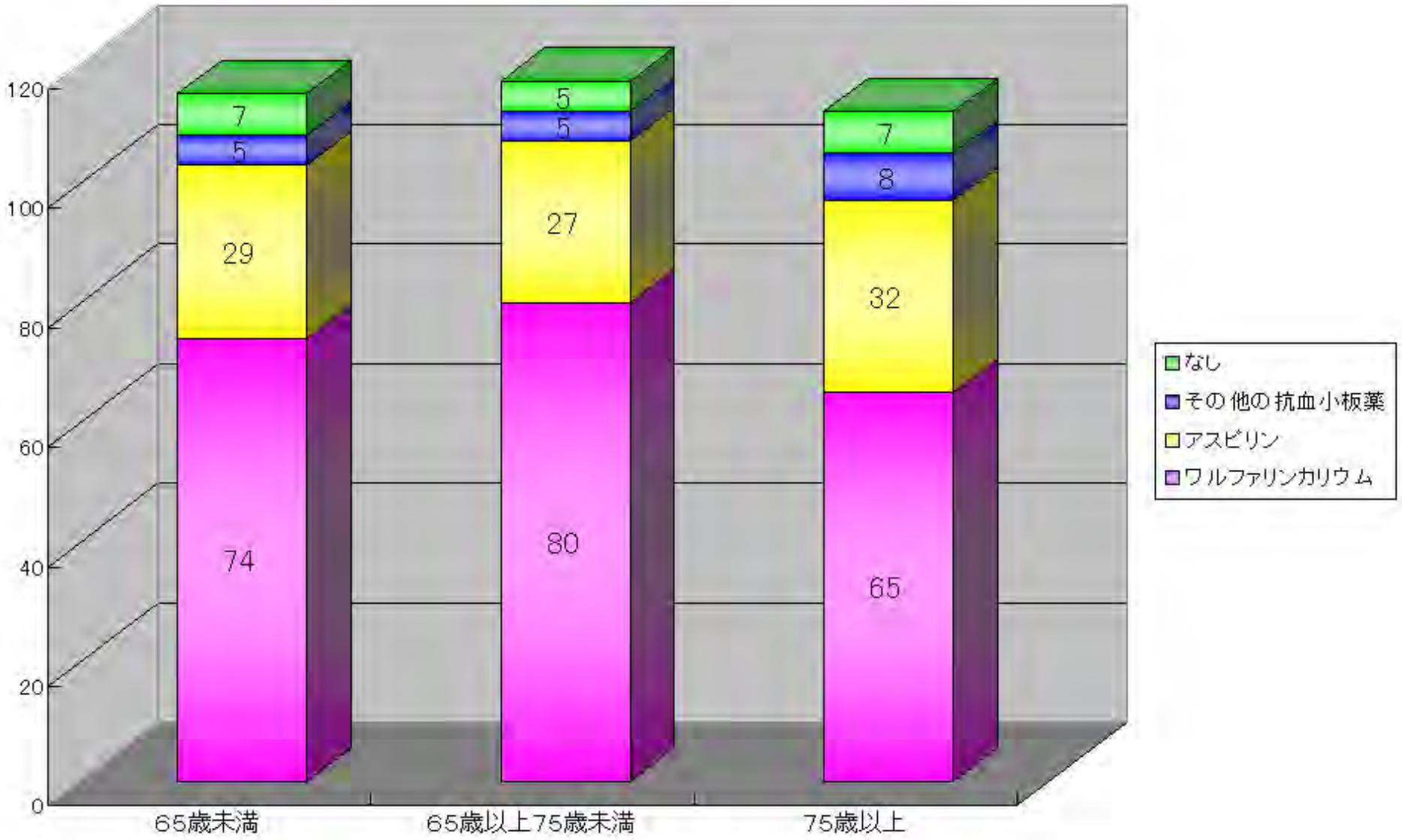
1）投与前のPT-INR測定。肝機能、腎機能、貧血のチェック
2）初回投与量は多くの場合2mg/日からスタート
3）2週間後にPT-INRをチェックして0.5mgずつ増減。
4）さらに2週間後にPT-INRをチェックして0.25-0.5mgずつ増減。
5）4週間後にPT-INRをチェックして0.25-0.5mgずつ増減。

PT-INR迅速測定機器
CoaguChek® XS：
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

ビタミンKを多く含む食品
納豆＞モロヘイヤ＞春菊＞ほうれん草
＞小松菜＞ひじき＞ブロッコリー

注意すべき薬物
非ステロイド系鎮痛消炎薬
スタチン・フィブラート
抗血小板剤（相乗効果）
消化性潰瘍治療剤（H2拮抗薬、PPI）CYP2阻害
高尿酸血症治療薬（アロプリノール、ブコローム）
アミオダロン

リスク因子（TIAまたは脳梗塞の既往、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、うっ血性心不全）を有する非弁膜性心房細動の患者様の脳塞栓症予防に対して、抗血栓薬のご使用



ワルファリンには使用上の問題点が多々ある

効果予測が不可能

頻繁な用量調節

狭い治療域
（INR 2-3）

ワルファリン療法には
様々な制限があり、
使用の煩雑さを伴う

多数の食物
相互作用

定期的な
凝固モニタリング

多数の薬物間
相互作用

効果発現・消失が
遅い

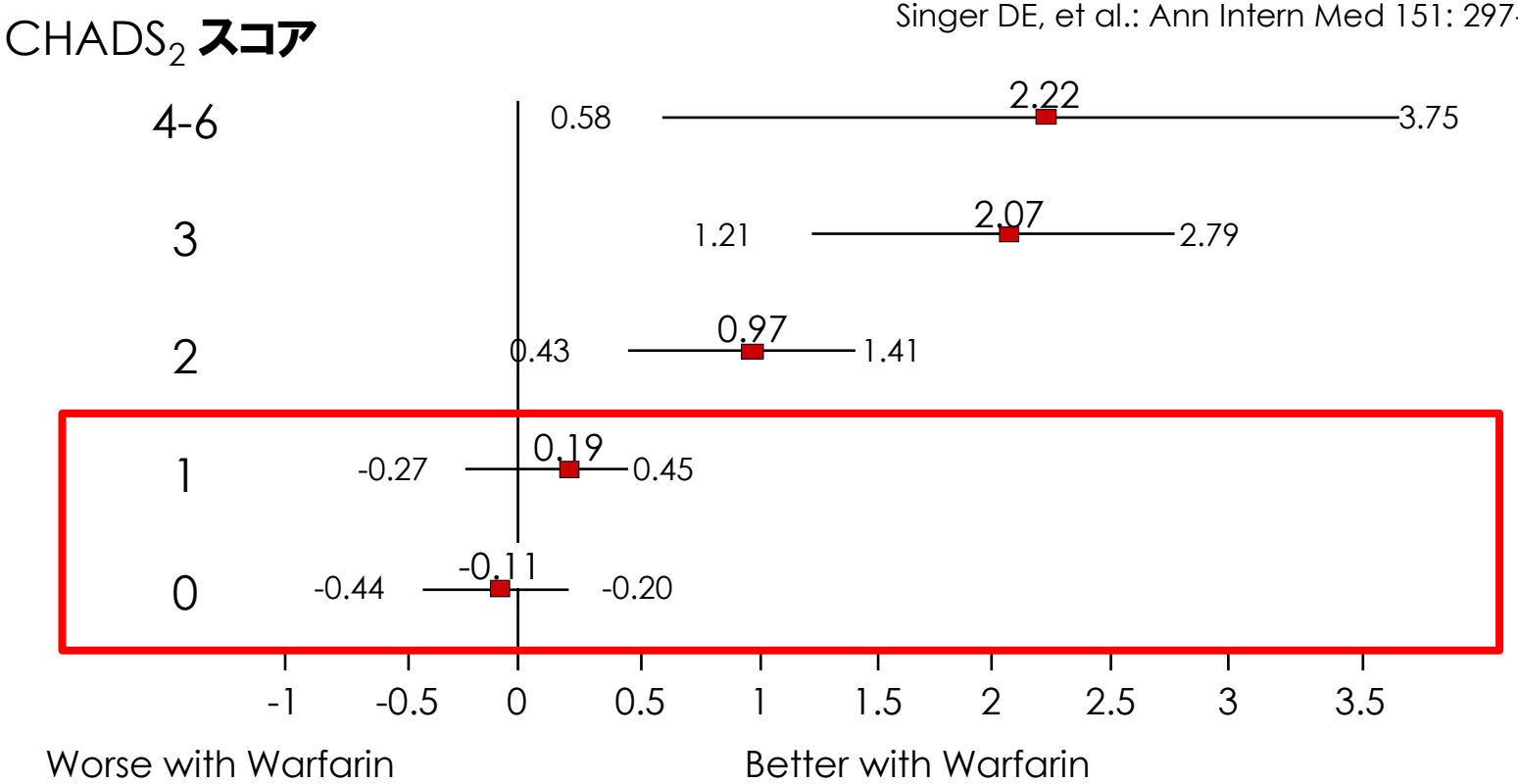
ワルファリン抵抗性

1. Ansell J, et al.: Chest 133, 160S-198S, 2008
2. Umer Ushman MH, et al.: J Interv Card Electrophysiol 22, 129-137, 2008
3. Nutescu EA, et al.: Cardiol Clin 26, 169-187, 2008

ワルファリン療法におけるNet Clinical Benefit

$CHADS_2$スコア0-1点では『頭蓋内出血リスク』を上回る『脳梗塞予防』の明らかなベネフィットが明確ではない。

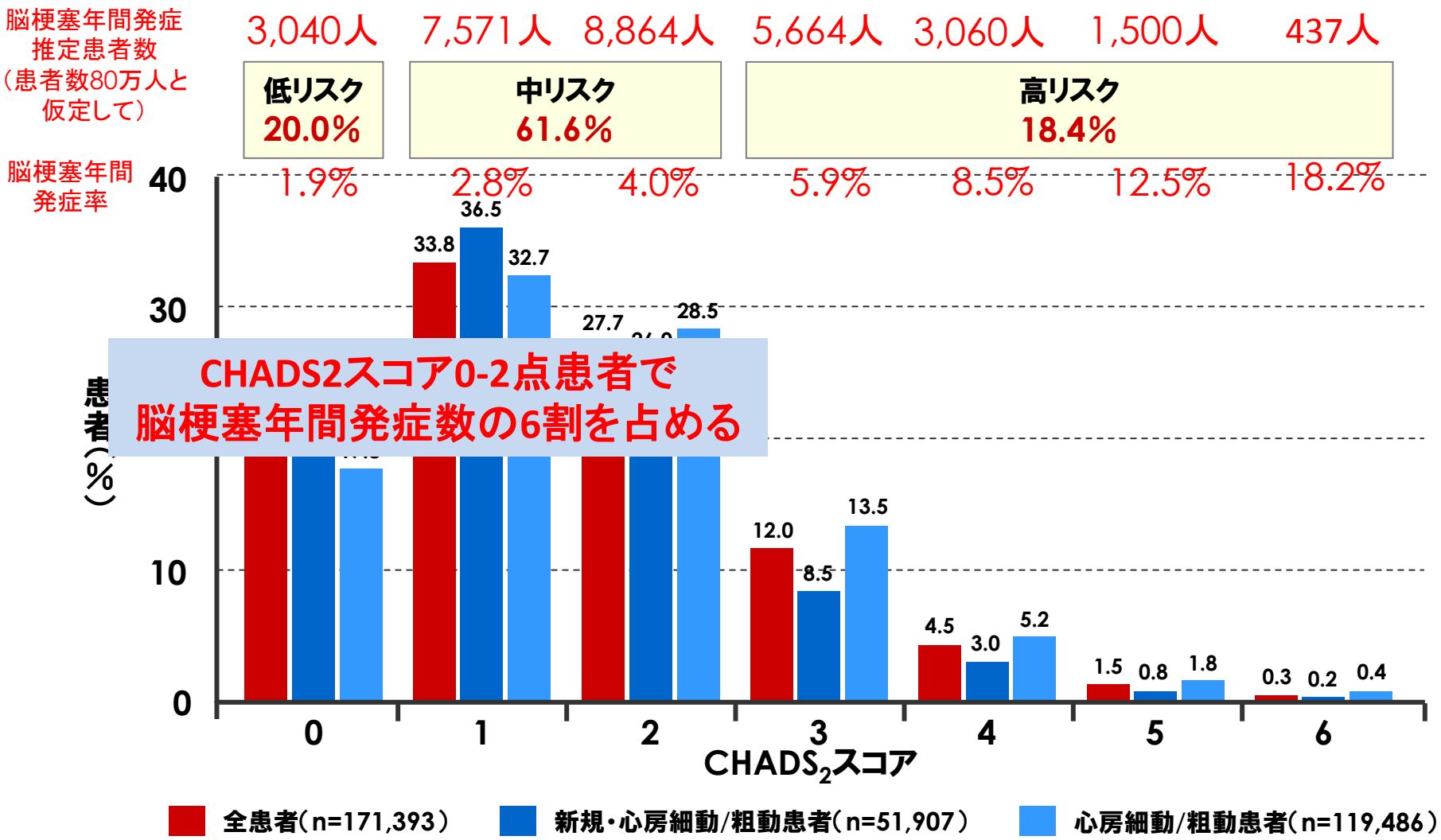
Singer DE, et al.: Ann Intern Med 151: 297-305, 2009



Net Clinical Benefit=
(ワルファリン非服用時の血栓塞栓症イベント発症率 - ワルファリン服用時の血栓塞栓症イベント発症率)
- 1.5×(ワルファリン服用時の頭蓋内出血発現率 – ワルファリン非服用時の頭蓋内出血発現率)

CHADS$_2$スコア別の患者割合

Total 約3万人



CHADS2スコア0-2点患者で
脳梗塞年間発症数の6割を占める

米国データベースを用いた疫学調査
対象：登録患者のうち、規定基準に6ヵ月以上適合していた心房細動（粗動）患者171,393例
方法：CHADS$_2$スコア別の患者割合を、全患者、新規/既に症状を有していた患者別に算出

Zimetbaum PJ, et al: Am J Med 123, 446-453, 2010

竹内内科

心房細動患者に対するワルファリンと新規抗凝固薬（NOAC)の使い分け

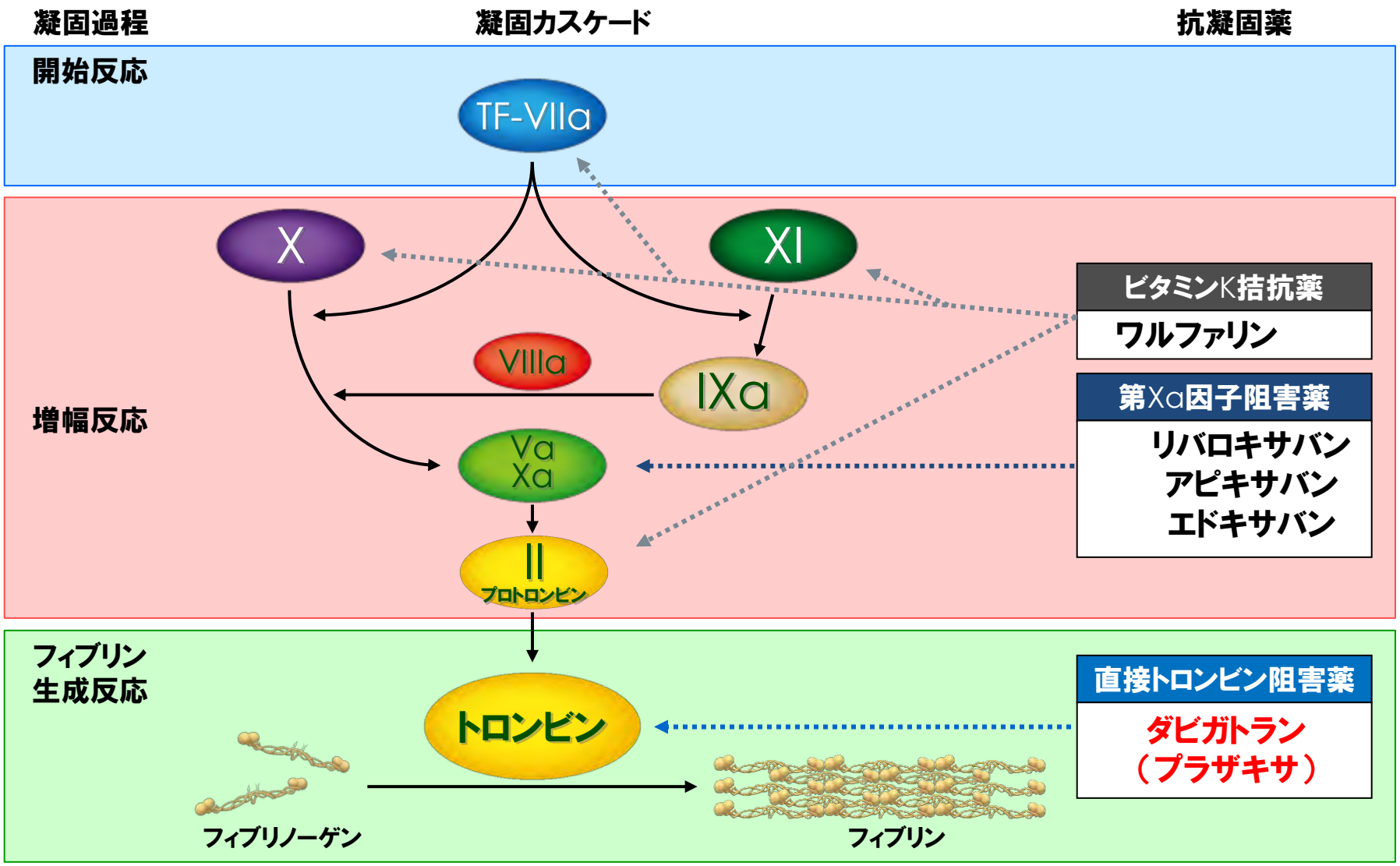
- ワルファリン時代の心原性脳梗塞予防
- 新しい抗凝固薬ダビガトランの出現と大規模臨床試験(RELY trial)の結果

・当院におけるダビガトランの使用経験

- リバロキサバン・アピキサバンの使い方

新しい経口抗凝固薬の登場

凝固カスケードにおける作用点

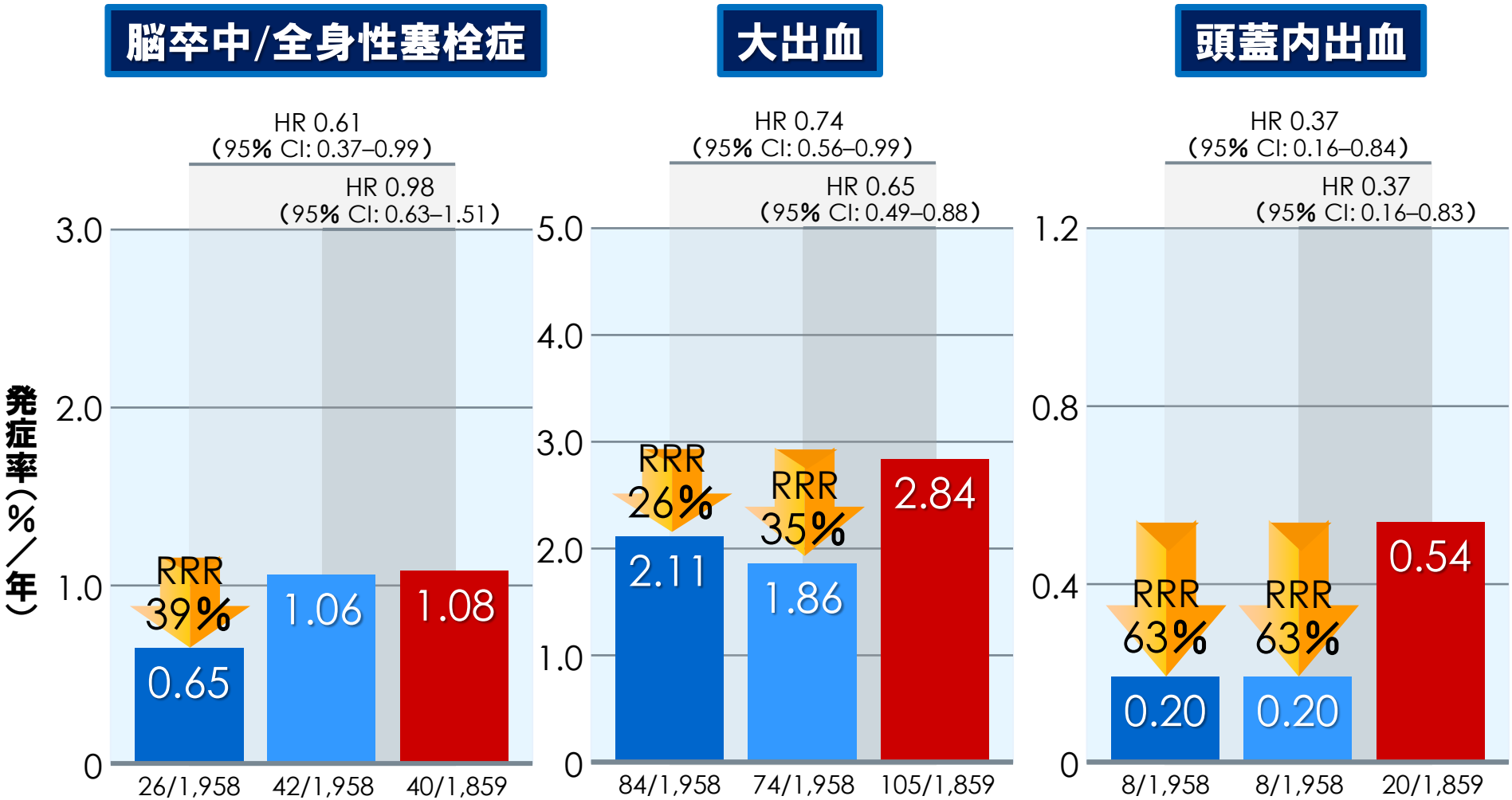


Umer Usman MH et al.: J Interv Card Electrophysiol 22, 129–137, 2008**より改変**

竹内内科

2011：RE-LY試験サブ解析(CHADS 0-1点)

$CHADS_2$スコア0点、1点でも大出血・頭蓋内出血が明らかに少ない

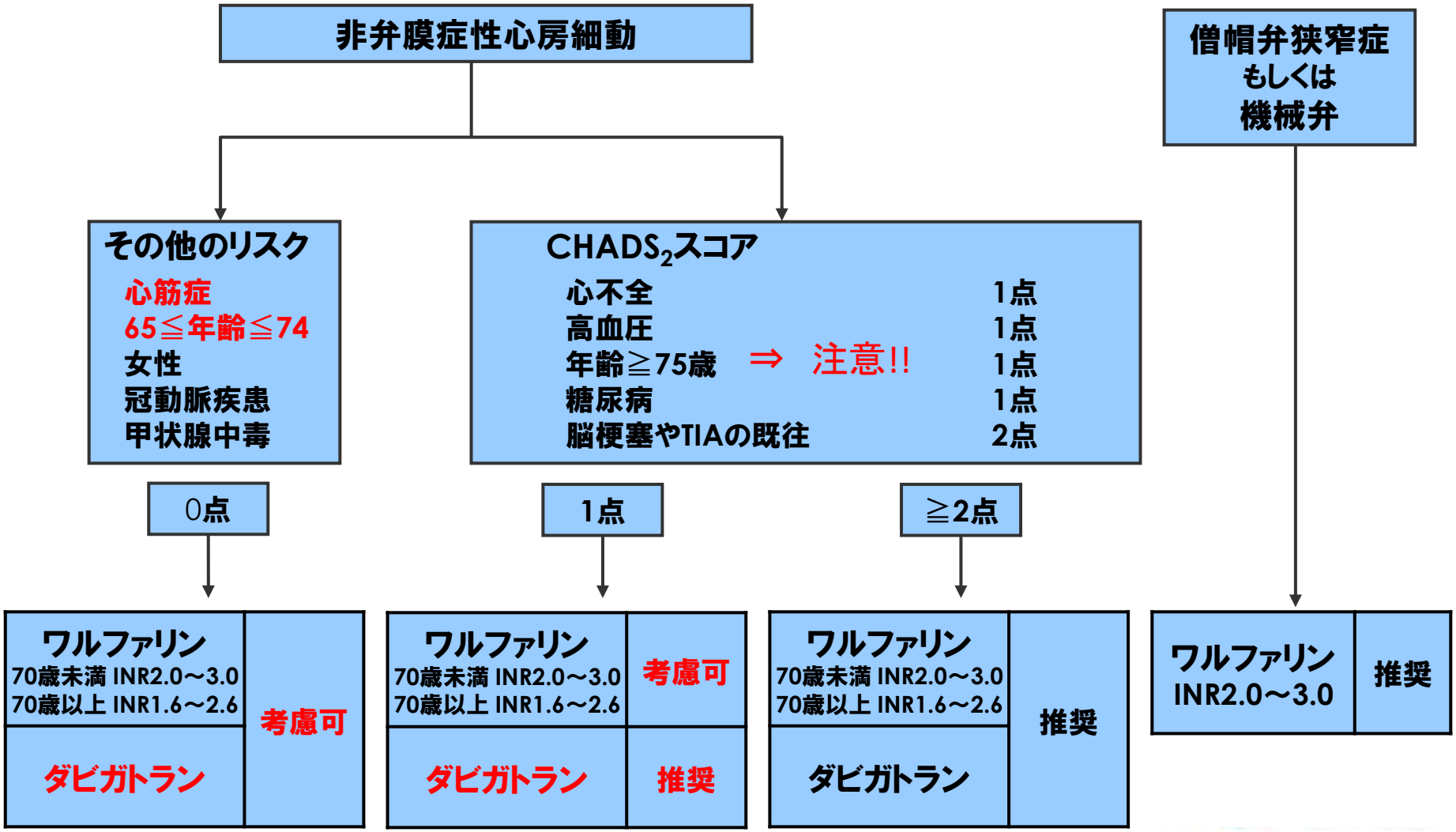


Oldgren J, et al: Ann Intern Med 155: 660-667, 2011

検定法：Cox回帰

竹内内科

2011:日本循環器学会緊急ステートメント 心房細動における抗血栓療法



日本循環器学会:「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」

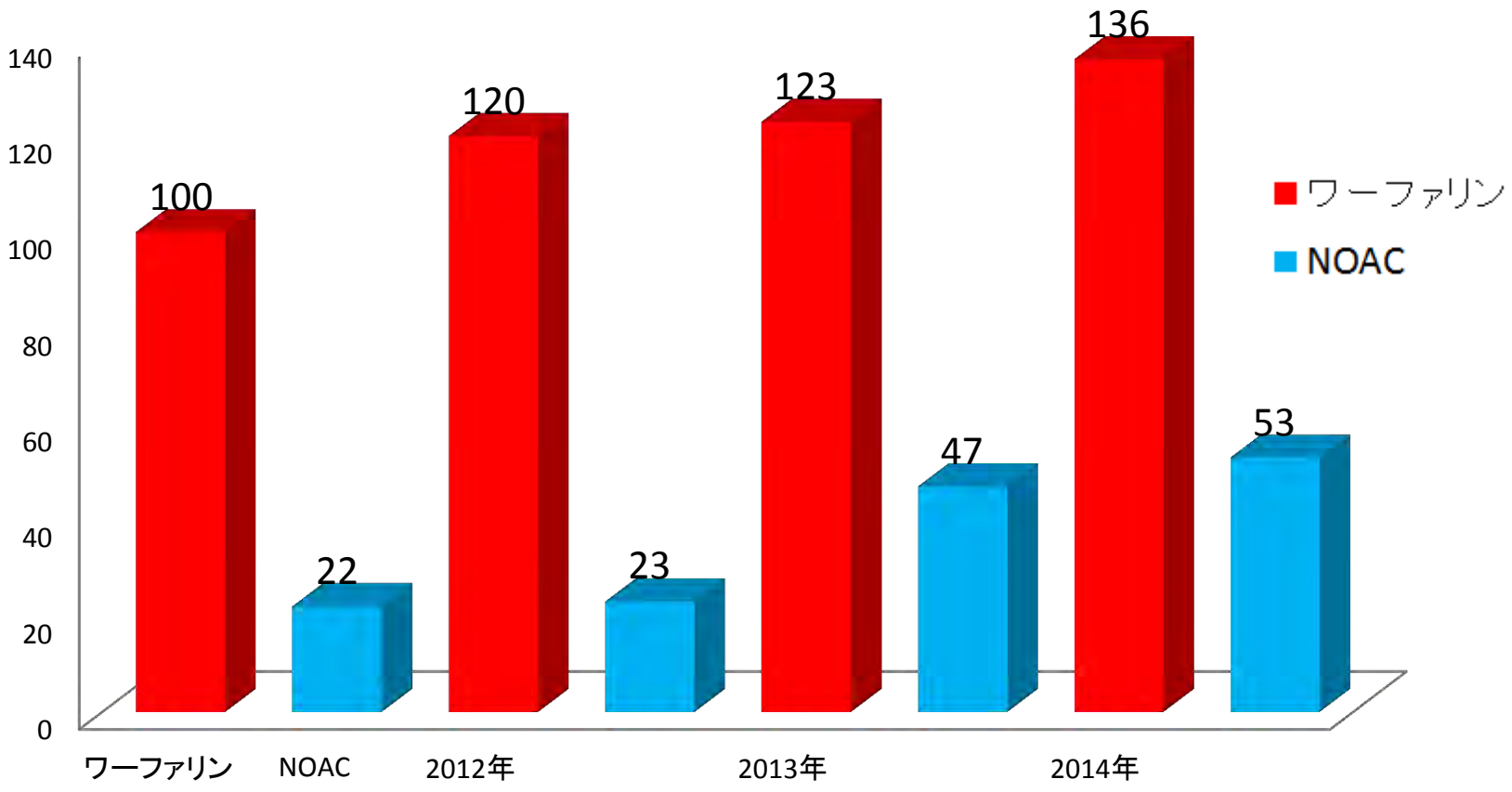
心房細動患者に対するワルファリンと新規抗凝固薬（NOAC)の使い分け

- ワルファリン時代の心原性脳梗塞予防
- 新しい抗凝固薬ダビガトランの出現と大規模臨床試験(RELY trial)の結果

・当院におけるダビガトランの使用経験

- リバロキサバン・アピキサバンの使い方

当院における非弁膜症性心房細動患者数とワーファリン・NOAC投与患者数の年次推移



竹内内科

当院の心房細動患者（N=210）

僧帽弁狭窄症もしくは機械弁
（N=5）

非弁膜症性心房細動患者
（N=205）

抗凝固療法なし
（N=16）

抗凝固療法あり
（N=189）

ワーファリン
（N=136）
ASA**併用**　11**例**

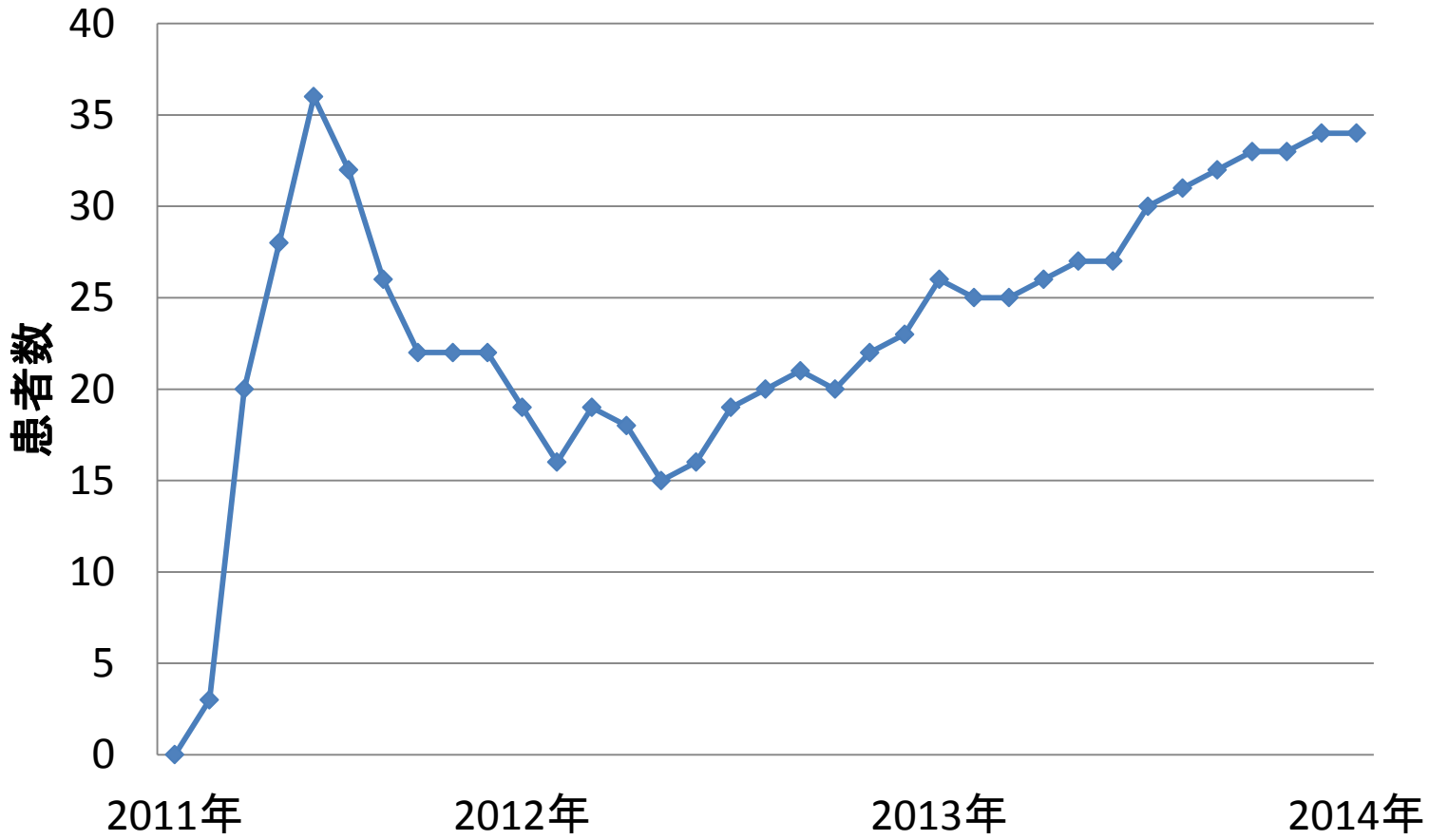
プラザキサ
（N=34）
ASA**併用**　0**例**

Xa阻害薬
（N=19）
ASA**併用**0**例**

プラザキサ処方経験

プラザキサ
（N=66）
ASA**併用**　0**例**

プラザキサ患者数推移



竹内内科

患者背景

		全体（N=189）		ワーファリン（N=136）		プラザキサ（N=34）		
平均年齢		70		73		63		※
病型	発作性心房細動	120	(65%)	82	(60%)	25	(73%)	
	慢性心房細動	66	(35%)	54	(40%)	9	(27%)	
性別	男性	117	(61%)	81	(60%)	25	(73%)	
	女性	72	(39%)	55	(40%)	9	(27%)	
平均体重		55.6		60.9		68.7		※
腎機能	CCr (mL/min)	68.2	(N=187)	62.4	(N=134)	84.4	(N=34)	※
	血清Cr値 (mg/dL)	0.90	(N=187)	0.92	(N=134)	0.89	(N=34)	
	eGFR (mL/min)	61.7	(N=187)	59.5	(N=134)	66.1	(N=34)	

※ワーファリン群とプラザキサ群での有意差検定

TAKEUCHI CLINIC 竹内内科

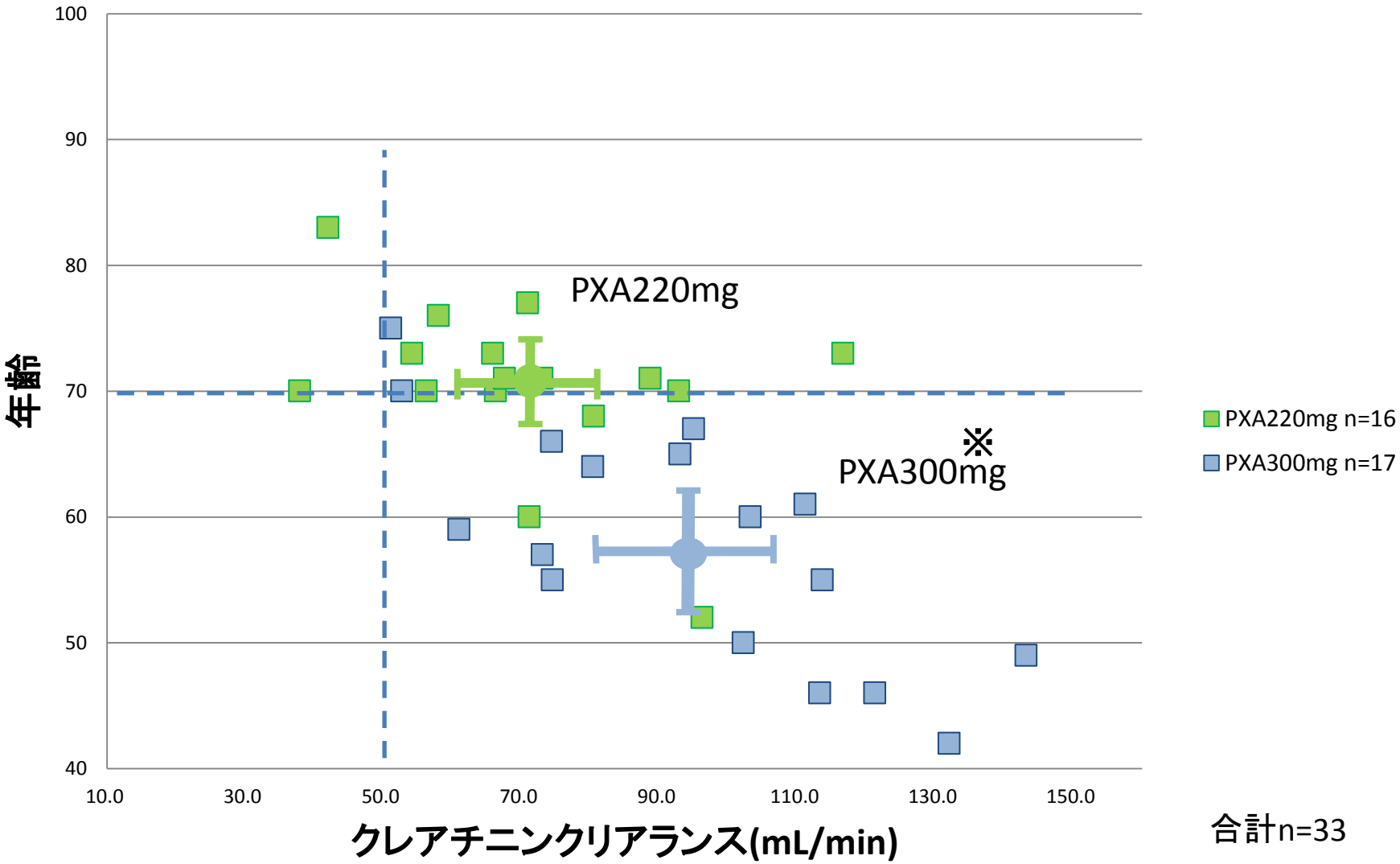
プラザキサ服用患者背景（300mg vs 220mg）

		ワーファリン（N=136）		プラザキサ220mg（N=15）		プラザキサ300mg（N=19）		
平均年齢		73		70.6		58		※
病型	発作性心房細動	82	(60%)	9	(60%)	16	(84%)	
	慢性心房細動	54	(40%)	6	(40%)	3	(16%)	
性別	男性	81	(60%)	12	(80%)	13	(68%)	
	女性	55	(40%)	3	(20%)	6	(32%)	
平均体重		60.9		65.0		73.1		※
腎機能	CCr (mL/min)	62.4	(N=134)	70.6	(N=15)	95.4	(N=19)	※
	血清Cr値 (mg/dL)	0.92	(N=134)	0.93	(N=15)	0.86	(N=19)	
	eGFR (mL/min)	59.5	(N=134)	62.6	(N=15)	68.9	(N=19)	

※プラザキサ300mg群とプラザキサ220mg群での有意差検定

竹内内科

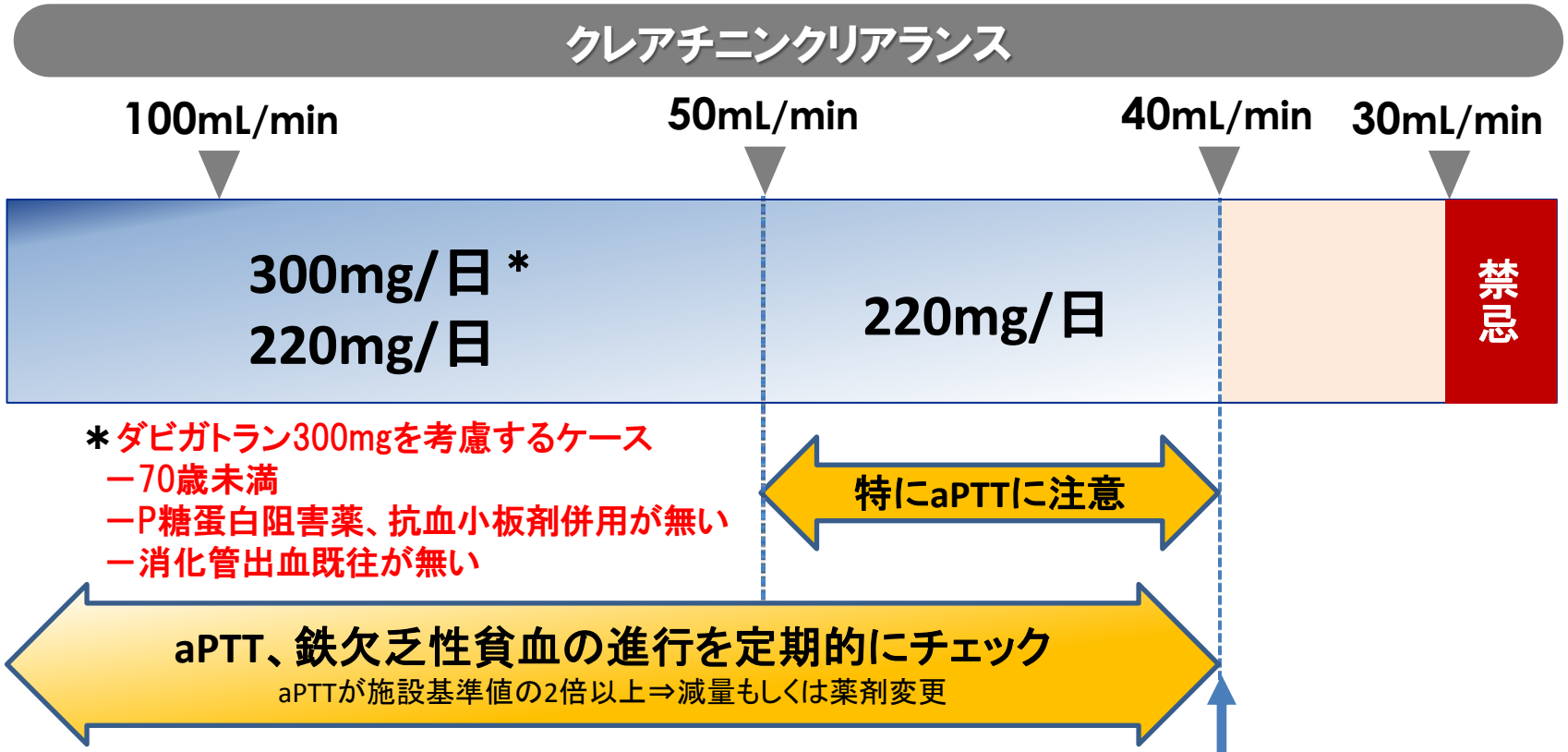
プラザキサ処方患者の年齢と腎機能



合計n=33

脳梗塞・重篤な出血事象は0例

当院におけるダビガトランの使用法



ダビガトラン300mg/日
良好にコントロールされたワルファリン以上の予防効果を得ることが出来る。

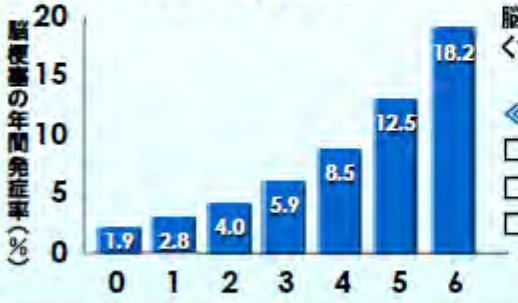
ダビガトラン220mg/日
良好にコントロールされたワルファリン以上に出血を抑制できる。

腎機能の変動を前提にCCr40mL/min以上の患者へ処方する。

プラザキサについて

～心房細動患者さんの脳梗塞を予防するお薬です～

CHADS2（チャッツツー）スコア



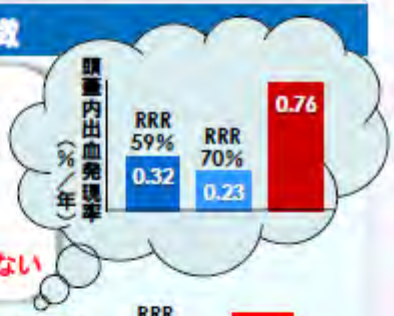
心房細動は脳梗塞の原因になります。
脳梗塞を予防するには血を固まりにくくする抗凝固薬が必要になります。

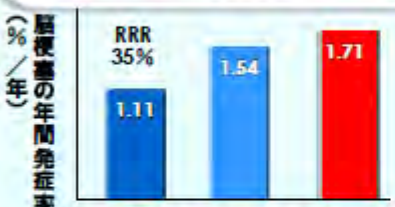
≪あなたのCHADS2スコア≫
□心不全(1点)□高血圧(1点)
□糖尿病(1点)□75歳以上(1点)
□脳卒中/TIA既往(2点)

あなたは　　点です

プラザキサの特徴

- 食べ物（納豆・クロレラなど）の制限がない
- 脳梗塞の発症率はワーファリンと同等（220mg）またはそれ以下（300mg）
- 大出血の発現率はワーファリンと同等（300mg）またはそれ以下（220mg）
- 頭蓋内出血の発現率はワーファリンよりも少ない





プラザキサ300mg　プラザキサ220mg　ワーファリン

プラザキサの注意点

- 1日2回の服用
- ワーファリンに比べて薬価が高い
- 胃のむかつきや食欲減退の症状が出ることがある

300mgのケース	3割	1割	220mgのケース	3割	1割
14,851円（1ヵ月）	4,455円	1,485円	13,031円（1ヵ月）	3,909円	1303円
1日あたり差額	135円	45円	1日あたり差額	115円	38円

当院で使用している
患者さん指導箋です。
本日会場にご用意して
おりますので
よろしければ
ご自由にお取りください。

竹内内科

心房細動患者に対するワルファリンと新規抗凝固薬（NOAC)の使い分け

- ワルファリン時代の心原性脳梗塞予防
- 新しい抗凝固薬ダビガトランの出現と大規模臨床試験(RELY trial)の結果
- 当院におけるダビガトランの使用経験
- リバロキサバン・アピキサバンの使い方

新規経口抗凝固薬　一覧

	プラザキサ	イグザレルト	エリキュース
投与回数	1日2回	1日1回（食後）	1日2回
標的因子	トロンビン	FXa	FXa
半減期	10.7～11.8	5～13	6～8
最高血漿中濃度到達時間	0.5～2	0.5～4	3～3.5
生物学的利用率	6.5%（ヒト）	66～112%（ヒト）	50%（ヒト）
血漿蛋白結合率	34～35%	92～95%	87%
CYP代謝	受けない （グロクロン酸抱合）	CYP3A4 （CYP2J2）	CYP3A4/5 （CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2J2）
腎排泄	85%	66% （うち未変化体は36%）	27%
プロドラッグ	○	×	×
開発会社	日本ベーリンガーインゲルハイム	バイエル薬品	ブリストル・マイヤーズ/ファイザー

新規経口抗凝固薬の試験

臨床試験	RE-LY試験	ROCKET-AF試験	ARISTOTLE試験
薬剤	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン
新規抗凝固薬群の用量設定	2用量	1用量	1用量
服用時期	指定なし	夕食後	指定なし
対象薬剤	ワルファリン (INR2.0-3.0)	ワルファリン (INR2.0-3.0)	ワルファリン (INR2.0-3.0)
平均TTR	64.4%	55%	62.2%
対象患者数	18,113例	14,264例	18,201例
平均CHADS2スコア	2.1	3.5	2.1
平均年齢(歳)	71	73	70
試験方法	PROBE法	二重盲検法	二重盲検法
有効性解析	ITT解析	OT解析(ITT解析)	ITT解析
安全性解析	ITT解析	OT解析	OT解析

1)Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2009, 361, 1139-1151
2)Patel MR, et al: N Engl J Med 365: 883-891, 2011
3)Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2011, 364, 806-817

心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）

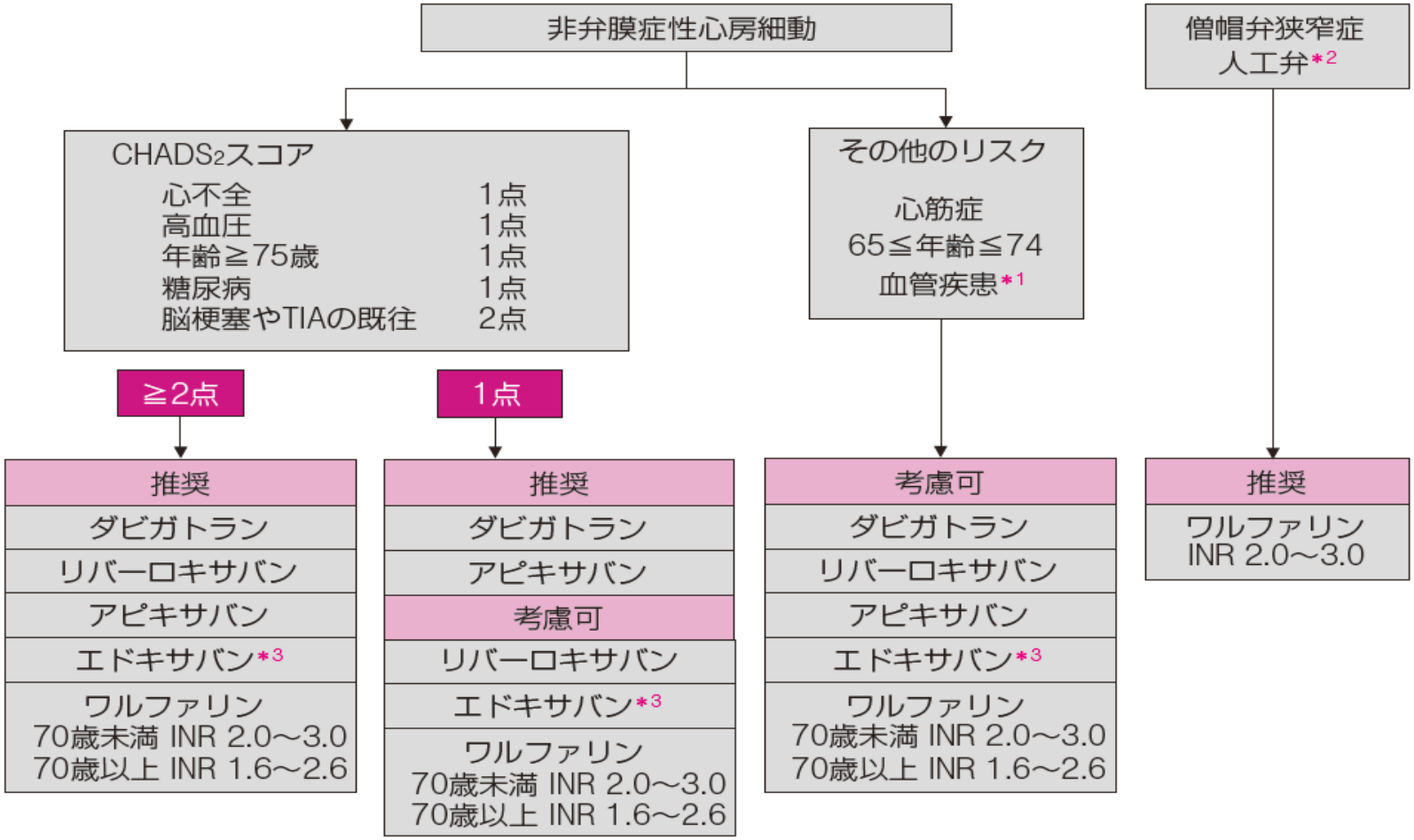


図 1　心房細動における抗血栓療法

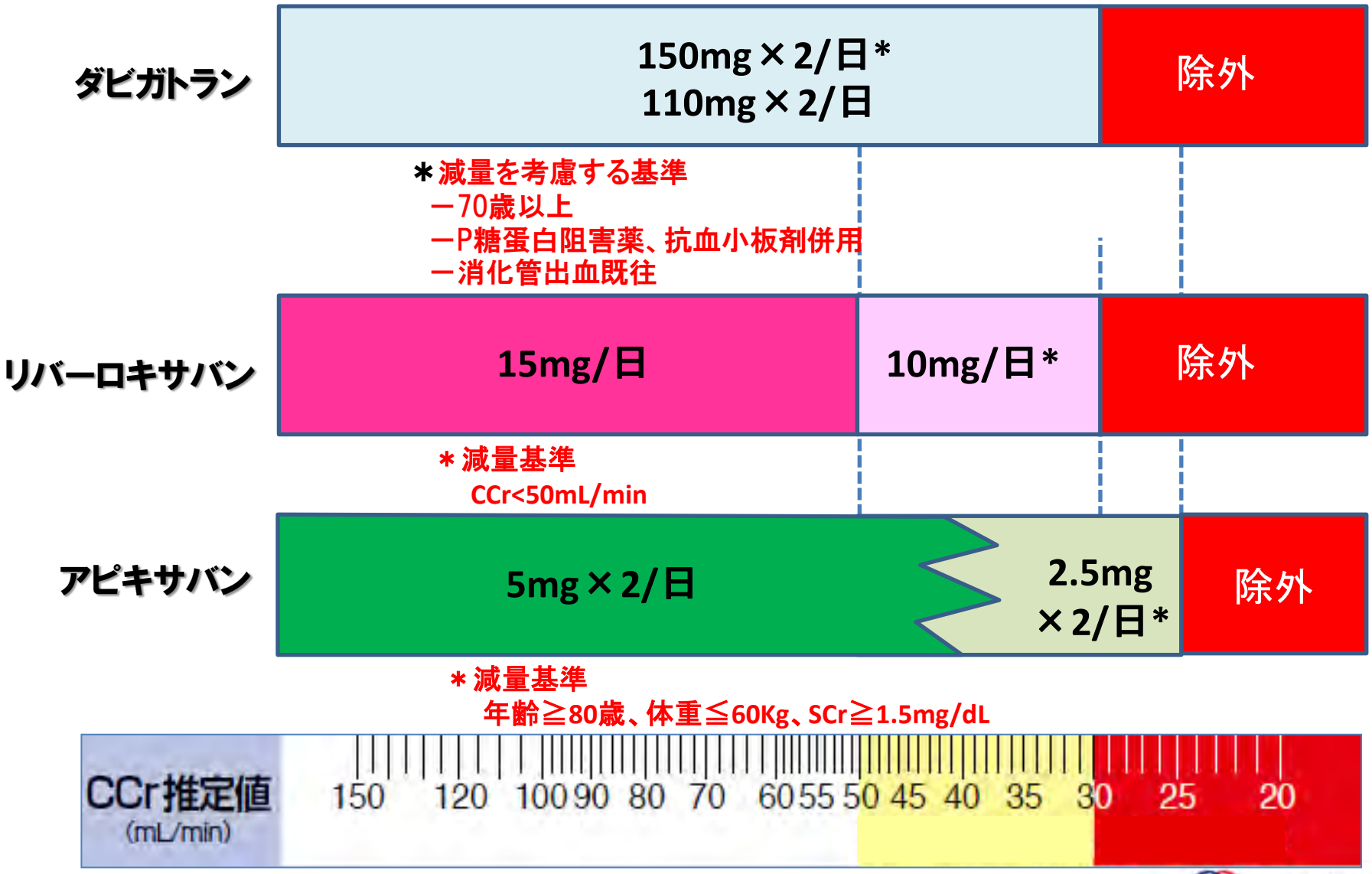
同等レベルの適応がある場合，新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい．

*1：血管疾患とは心筋梗塞の既往，大動脈プラーク，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．

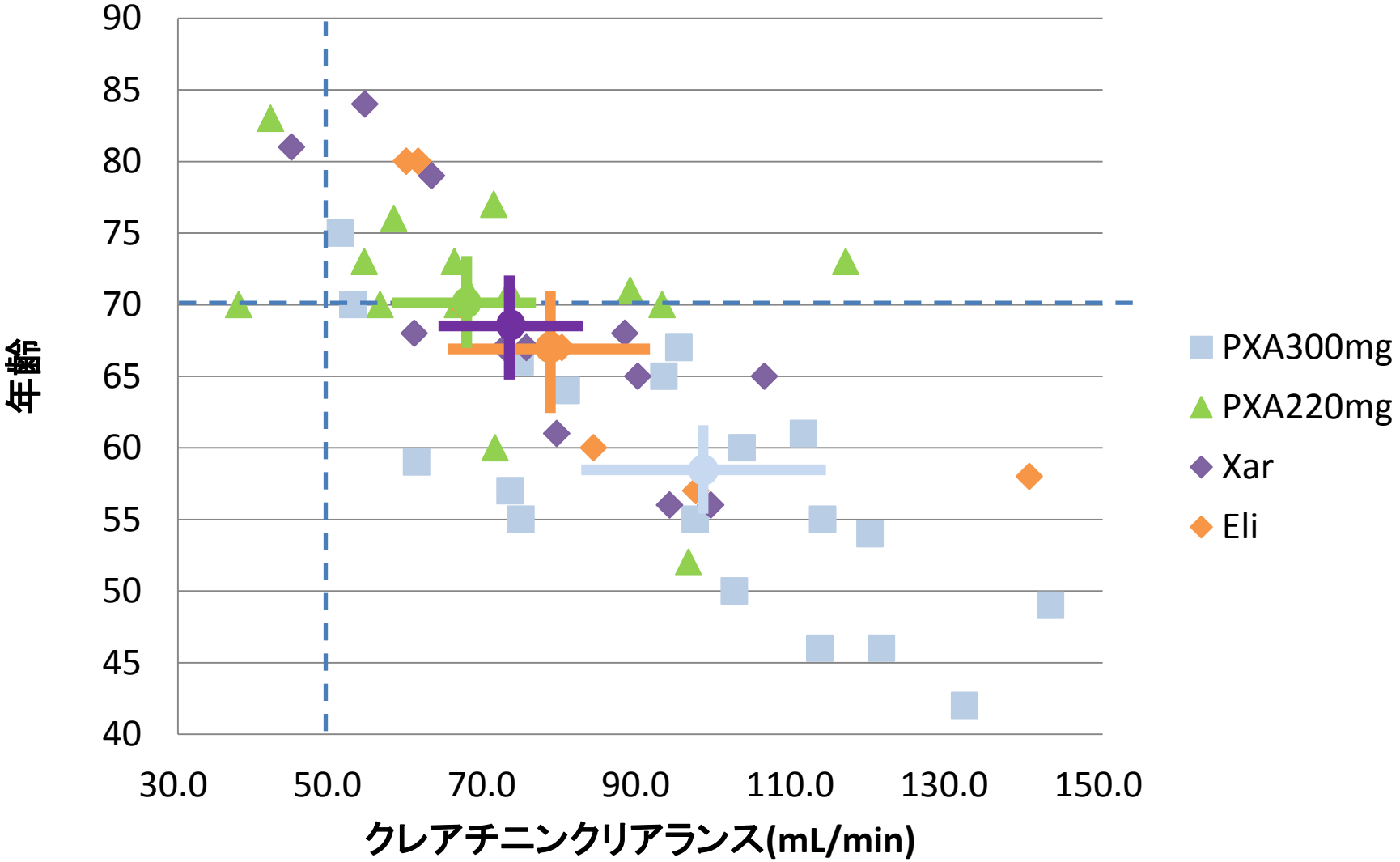
*3：2013 年 12 月の時点では保険適応未承認．

大規模臨床試験におけるエビデンスの有無
（腎機能別）



竹内内科

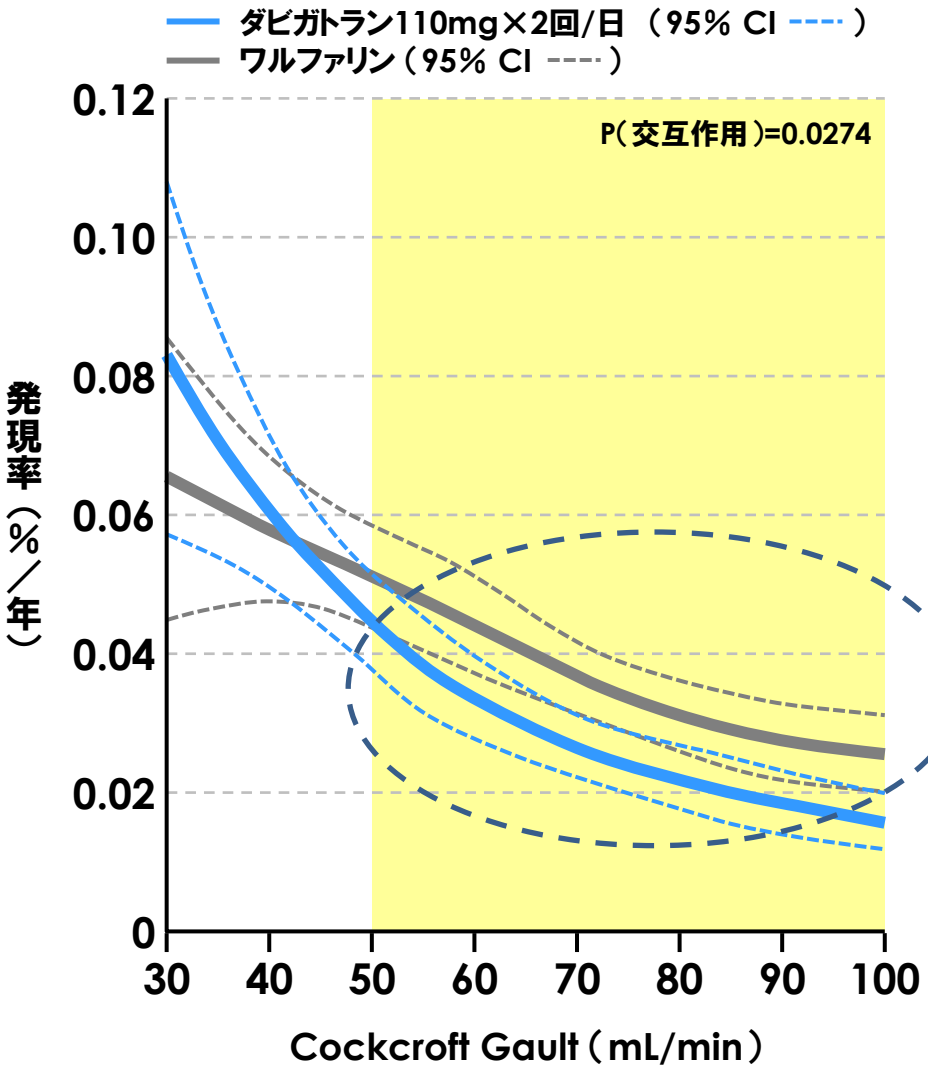
NOAC処方患者の年齢と腎機能

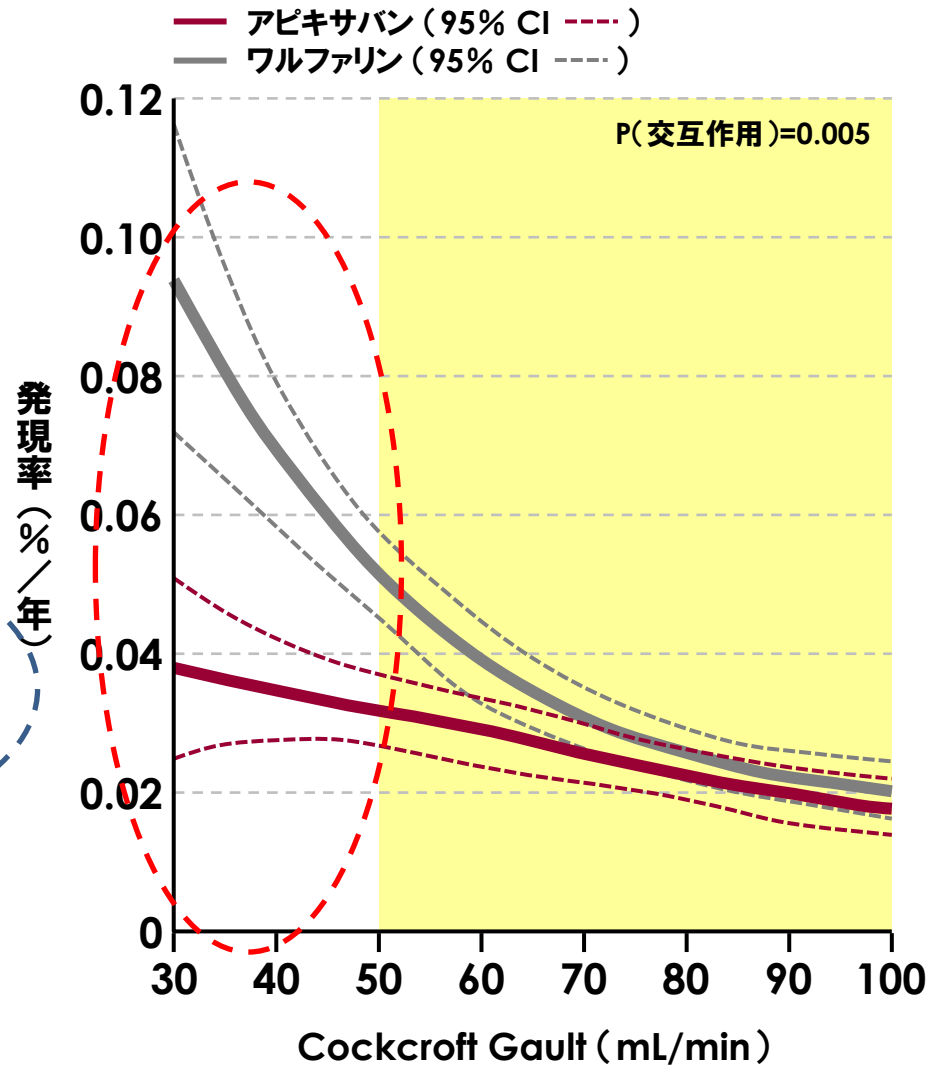


PXA300mg(n=19),PXA220mg(n=15),Xar(n=12),Eli(n=7)

竹内内科

大出血の発現率
腎機能別（Cockcroft-Gault）





Hijazi Z, et al: Circulation 2013, ePub

Hohnloser SH, et al: Eur Heart J 2012, 33, 2821-2830

筑内内科

NOACの薬剤選択

クレアチニンクリアランスを推算する

↓

クレアチニンクリアランス50mL/minを基準にして薬剤選択を検討する

第一選択薬

50mL/min以上

プラザキサ110mg×2回/日

プラザキサ150mg×2回/日※

50mL/min未満

エリキュース5mg×2回/日

エリキュース2.5mg×2回/日※※

第二選択薬

1日1回服用しか困難な症例の場合

イグザレルト15mg×1回/日

イグザレルト10mg×1回/日※※※

※ ・70歳以下
・脳梗塞をより減らしたい場合：アブレーション、除細動

※※ 下記の基準のうち2つ以上に該当する場合：
・80歳以上
・体重60kg以下
・血清クレアチニン1.5mg/dL以上

※※※ クレアチニンクリアランス30～49ml/min

山下武志: Pharma Medica 2013, in press より一部改変

竹内内科

2014/09/11 三田NWMeeting

心房細動患者の脳を護る抗凝固療法の選択
当院におけるダビガトラン（プラザキサ）の使用経験
（2011/04～2014/9）

ご清聴ありがとうございました！

医療法人社団竹内内科
竹内素志

竹内内科