

超高齢の 非弁膜症性心房細動患者に 抗凝固療法を行うか？

練馬光が丘病院 総合診療科

作成：PGY 2 山田 彩佳、島田 侑祐

監修：松本 朋弘



【症例】 85歳 女性

[主訴]動悸

[現病歴]体重31kg(BMI 13.9)、要介護1、ADL杖歩行レベルの超高齢女性。
心不全、COVID-19で1週間前まで入院していた。来院日に動悸を発症し受診。

[既往歴] 慢性心不全、**発作性心房細動**、高血圧、左大腿骨頸部骨折術後

[内服歴]フロセミド, アムロジピン, カルベジロール

[身体所見]BT36.3, BP132/87, HR83 irreg, SpO₂ 96 %RA

[採血]WBC 4690 / μ L, Hb 10.5 g/dL, Plt 31.6×10^4 / μ L, 電解質異常なし,
肝機能異常なし, BUN 18.4 mg/dL, Cre 0.77 mg/dL(CCr 23.4ml/min),
HbA1c 6.3 %, PT-INR 1.1, APTT 30 秒

[心電図]心拍数 85 回/分, Af rhythm, ST変化なし

[頭部MRI]**陳旧性多発脳梗塞像あり**

このフレイルのある超高齢者に
DOACを導入するメリットは
どれだけあるのだろう

出血リスクと塞栓リスクは
どう考えればよいのだろう



フレイルのある高齢者での抗凝固療法

CHADS2、HASBLEDスコアだけで考えることはできない
→**臨床倫理 4 分割表**で考える

医学的適応		患者の意向	
○善行と無危害の原則 ・治療の効果 ・治療のリスク ・治療の利益 ・無益性	・抗凝固療法のクリニカルベネフィットの考え方は？ ・フレイル、併存疾患との関連は？ ・各抗凝固薬の適応	○自立性尊重の原則 ・患者の判断能力/理解 ・患者の意向 ・治療への協力性	
QOL		周囲の状況	
○善行・無危害・自律性尊重の原則 ・治療/無治療でのQOL ・将来像に対する治療の利益、不利益	・心原性脳塞栓でのADL低下は？	○誠実と公正の原則 ・家族の要素 ・医療者の要素 ・経済的要因 ・臨床研究や教育 ・施設の方針	・介護者の視点 ・経済的問題 ・アドヒアランス

医学的適応とQOLへの影響
の理解が必要

医学的適応

塞栓症・出血合併症リスク評価

表 29 心房細動リスク評価のための推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心房細動患者における心原性塞栓症のリスク評価				
CHADS ₂ スコアを用いる	I	B	B	IVa
CHA ₂ DS ₂ -VASc スコアを用いる	IIa	B	B	IVa
CHA ₂ DS ₂ -VASc スコアから女性を除いた CHA ₂ DS ₂ -VA スコアを用いる	IIa	B	B	IVa
低リスク例の検出に CHA ₂ DS ₂ -VASc スコアを用いる	IIa	B	B	IVa
その他の危険因子* ¹ を考慮する	IIb	B	C1	IVa
心房細動患者における出血性合併症のリスク評価				
HAS-BLED スコアを用いる	I	B	B	IVa
注目される重大な出血関連因子* ² を考慮する	I	B	B	II

*¹: 心筋症, 年齢 (65~74 歳), 血管疾患 (心筋梗塞の既往, 大動脈プラーク, 末梢動脈疾患), 持続性心房細動, 低体重 (≤ 50 kg), 腎機能障害, 左房径 (> 45 mm)

*²: 高齢 (≥ 75 歳), 低体重 (≤ 50 kg), 腎機能障害, 抗血小板薬の併用, 管理不良な高血圧

■ 塞栓症リスク
CHADS₂スコアを用いる
その他のリスクも加味する (後述)

■ 出血合併症リスク
HASBLEDスコアを用いる
その他のリスクも加味する (後述)

塞栓症リスク① CHADS2スコア

C 1点	うっ血性心不全の既往 /左室機能不全	HR : 0.86 (95%CI 0.45-1.65)	最近(100日以内)増悪した心不全。EFでリスク不変 ¹⁾ 。症状/検査所見から判断する。重症心不全ではリスクが上昇したとの報告がある ²⁾ 。
H 1点	高血圧(治療中含む)	HR : 1.69 (95%CI 1.01-2.89)	≥140/90mmHg、及び既往(治療中含む)。コントロール不良例でリスクが高いと報告されている。
A 1点	年齢 (≥75歳)	HR : 2.89 (95%CI 1.18-4.52)	国内の検討でも ³⁾⁴⁾⁵⁾ 1点項目で最もリスクが高い。
D 1点	糖尿病	HR : 1.18 (95%CI 0.64-2.15)	日本でリスクを検討した研究では有意なリスク因子でない。 ³⁾⁴⁾⁵⁾
S 2点	脳梗塞・TIA既往	HR : 3.25 (95%CI 1.86-5.67)	最も塞栓症リスクが高い。脳梗塞の2次予防例に該当する。

日本での脳梗塞発症率⁵⁾

0点: 0.5%, 1点: 0.9%, 2点: 1.5%, 3点: 2.7%

4点: 6.1%, 5点: 3.9%, 6点: 7.2%

≥1点で抗凝固を検討する。

2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドラインより改編

1) Zafrir B et al. Eur Heart J 2018; 39: 4277–4284.

2) Magnani G et al. Eur J Heart Fail 2016; 18: 1153–1161.

3) Kodani E et al. J Am Heart Assoc 2016; 5: e004075.

4) Hamatani Y et al. Sci Rep 2016; 6: 31042.

5) Suzuki S et al. Circ J 2015; 79: 432–438.

塞栓症リスク② その他のリスク

表 33 CHADS₂ スコアに含まれない因子の血栓塞栓症に対するリスク

CHADS ₂ スコアに含まれない因子	J-RHYTHM Registry	Fushimi AF Registry
性別	男性 (vs. 女性) ²⁸⁴⁾ OR 1.24 (95%CI 0.83～1.86)	女性 (vs. 男性) ²⁸⁵⁾ HR 0.74 (95%CI 0.54～1.00)
左房径	未評価	左房径 > 45 mm (vs. ≤ 45 mm) ²⁷²⁾ HR 1.74 (95%CI 1.25～2.42)
体重または BMI	BMI < 18.5 kg/m ² (vs. 18.5～24.9 kg/m ²) ²⁹⁹⁾ HR 1.22 (95%CI 0.63～2.38)	体重 ≤ 50 kg (vs. > 50 kg) ²⁹⁷⁾ HR 2.13 (95%CI 1.39～3.27)
腎機能障害	CCr < 30 mL/分 (vs. ≥ 80 mL/分) ³⁰⁰⁾ HR 1.69 (95%CI 0.62～4.62)	CCr < 30 mL/分 (vs. ≥ 50 mL/分) ²⁹⁸⁾ HR 1.68 (95%CI 1.04～2.65)
心房細動の病型	永続性 (vs. 発作性) ²⁹⁹⁾ HR 1.007 (95%CI 0.955～1.061)	発作性 (vs. 持続性) ²⁹⁴⁾ HR 0.51 (95%CI 0.30～0.88)

OR：オッズ比, HR：ハザード比, CI：信頼区間

- ・ 低体重
- ・ 腎機能障害
- ・ 持続性～永続性Af
- ・ 左房拡大

2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

※CHA₂DS₂-VAScスコアの有用性

国内の検討にて、

VASc(V:血管疾患, A:65～74歳, Sc:女性)は脳梗塞の有意なリスクとならなかった¹⁾と報告

→国内では使用意義が乏しい可能性がある

1) Suzuki S et al. Circ J 2015; 79: 432–438.

出血合併症リスク① HASBLEDスコア

頭文字	危険因子		点数
H	Hypertension	高血圧（収縮期血圧 > 160 mmHg）	1
A	Abnormal renal and liver function（1 point each）	腎機能障害・肝機能障害（各 1 点） ^{*1}	1 or 2
S	Stroke	脳卒中	1
B	Bleeding	出血 ^{*2}	1
L	Labile INRs	不安定な国際標準比（INR） ^{*3}	1
E	Elderly（> 65 y）	高齢者（> 65 歳）	1
D	Drugs or alcohol（1 point each）	薬剤、アルコール（各 1 点） ^{*4}	1 or 2

^{*1}：腎機能障害（慢性透析、腎移植、血清クレアチニン 200 μ mol/L [2.26 mg/dL]）、肝機能障害（慢性肝障害〔肝硬変など〕または検査値異常〔ビリルビン値>正常上限×2倍、AST/ALT/ALP>正常上限×3倍〕

^{*2}：出血歴、出血傾向（出血素因、貧血など）

^{*3}：不安定な INR、高値または INR 至適範囲内時間（TTR）< 60%

^{*4}：抗血小板薬、消炎鎮痛薬の併用、アルコール依存症

最大スコア：9

抗凝固薬内服しているAf患者の年間主要出血イベントを層別化

- ・入院を必要とする出血
- ・Hb2g/dl以上の低下を伴う出血
- ・輸血を必要とする出血

※出血性脳卒中は除外されている

※C static<0.7（正確性示すには ≥ 0.8 が必要）のため、AHAの推奨から外れている

2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

0点: 1.13%, 1点: 1.02%, 2点: 1.88%,
3点: 3.74%, 4点: 8.70%, ≥ 5 点: 12.50%
→ 3 点以上がハイリスク¹⁾

1) Pisters R et al. Chest 2010; 138: 1093–1100.

出血合併症リスク② その他

低体重(≤ 50 kg), 抗血小板薬の併用がリスク

不整脈薬物治療ガイドライン2020年

- ・日本人を対象とした研究では、

BMI < 18.5が独立した出血リスクとの報告(HR: 2.17, 95% CI: 1.01–4.70)

Masaya Shinohara et al. Journal of Cardiology , 2019;73;1;7-13

塞栓症と出血合併症との天秤

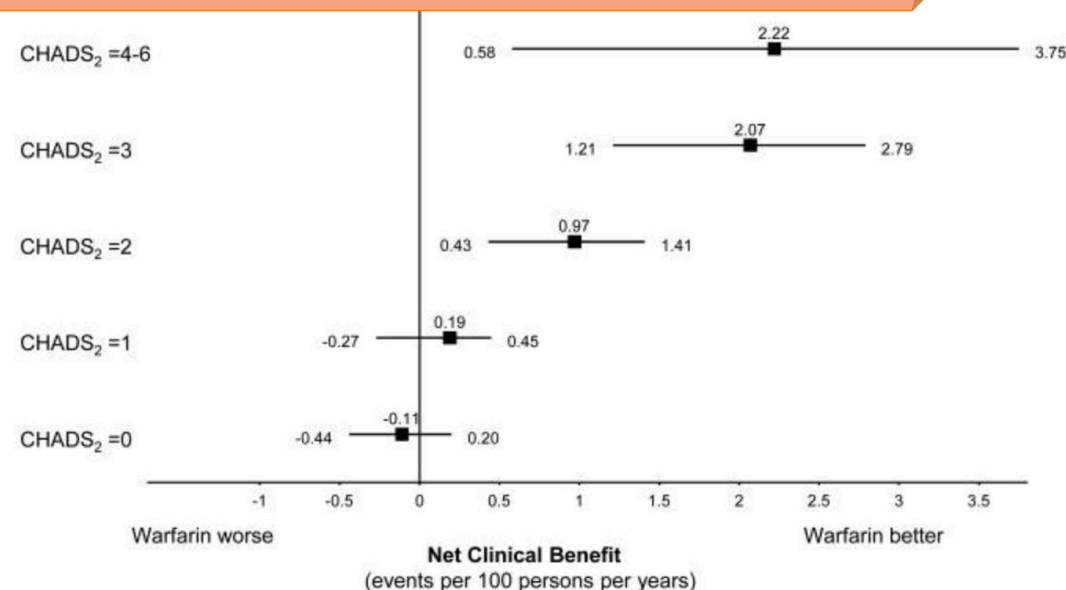
ネットクリニカルベネフィット

(塞栓症の減少効果) $- 1.5^{*1} \times$ (頭蓋内出血の増加効果) > 0
であれば抗凝固の適応とする考え方がある

CHADS₂ ≥ 1 点のとき

ネットクリニカルベネフィット > 0 となるため、
CHADS₂ ≥ 1 点がワルファリン推奨の根拠となった

*1 1.5は任意の係数。頭蓋内出血の臨床上的
インパクトが大きいため1.5で設定されることが多い



出血リスクはしばしば過剰評価される

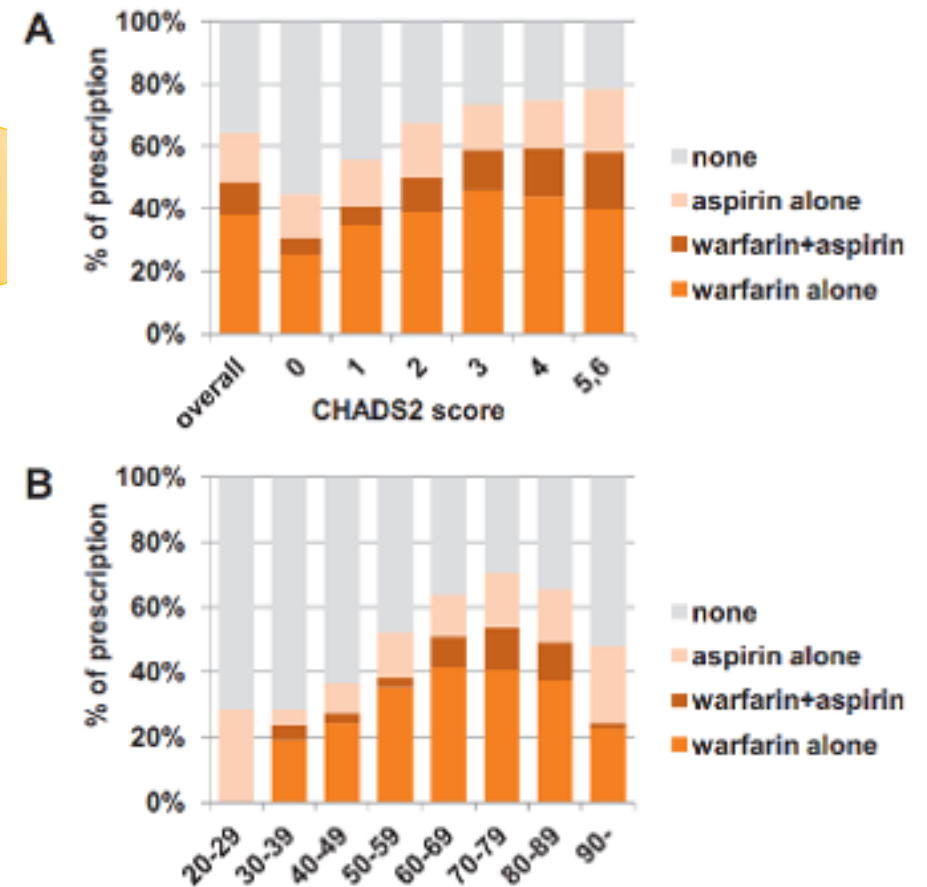
- DOAC内服中の頭蓋内出血は0.2-0.8%/年 PLOS ONE.10(7):e0132900,2015
- ≥ 90 歳のAfにおいて、Wf群は非Wf群と比べて、頭蓋内出血が増加しなかった Circulation. 2018 Jul 3;138(1):37-47.

Fushimi AF Registry

プライマリケア医が多い
大規模レジストリ

CHADS2スコア**2点以上**の
高リスクの心房細動患者に対しても、
抗凝固療法が**40~60 %**しか導入さ
れていない

Akao M, et al J Cardiol 2013; 61: 260-6.



DOACの使い分け

表 37 非弁膜症性心房細動に対する DOAC の用法・用量設定基準

	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
用法・用量	150 mg 1 日 2 回	15 mg 1 日 1 回	5 mg 1 日 2 回	60 mg 1 日 1 回
減量用法・用量	110 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 1 回	2.5 mg 1 日 2 回	30 mg 1 日 1 回
減量基準	・ CCr < 50 mL/分 ・ P 糖蛋白阻害薬 ・ 年齢 ≥ 70 歳 ・ 消化管出血既往 (ダビガトランでは減量考慮基準)	CCr < 50 mL/分	以下の 2 つ以上に該当： ・ 血清 Cr ≥ 1.5 mg/dL ・ 年齢 ≥ 80 歳 ・ 体重 ≤ 60 kg	以下のいずれかに該当： ・ CCr < 50 mL/分 ・ P 糖蛋白阻害薬 ・ 体重 ≤ 60 kg
腎機能低下による禁忌	CCr < 30 mL/分	CCr < 15 mL/分	CCr < 15 mL/分	CCr < 15 mL/分

不整脈薬物治療ガイドライン 2020年改訂版

アピキサバンは腎排泄27%と低い。米国FDAではPK/PDデータに基づき腎機能単独では減量不要とされ、透析患者にも使用されている。

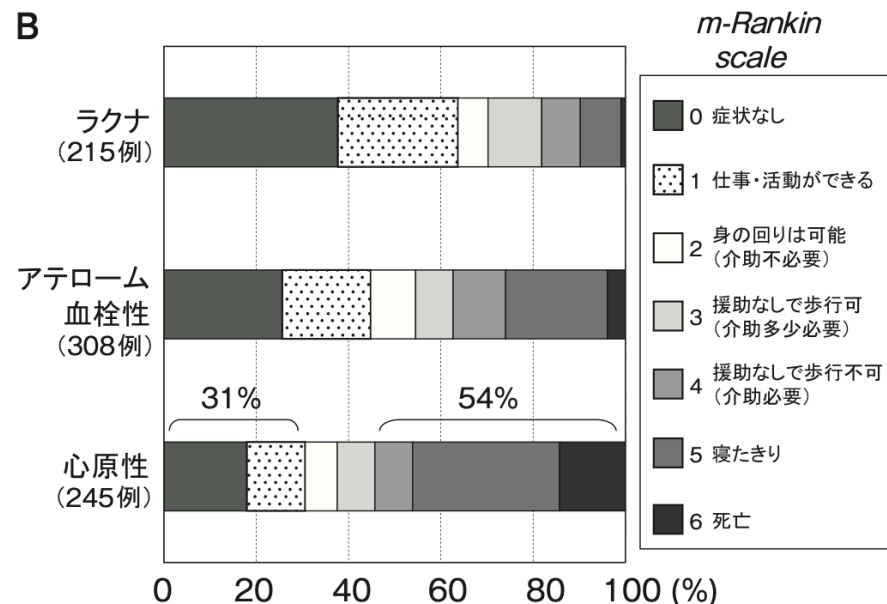
5mg1日2回にてワルファリンと比較し、頭蓋内出血や消化管出血を増やさずに脳梗塞予防効果を示した報告や1)、非凝固療法患者と比較し5mg1日2回では有意に頭蓋内出血が増えたが、2.5mg1日2回では有意差なしとの報告2)がある。

1)Circulation. 2018 Oct 9;138(15):1519-1529.

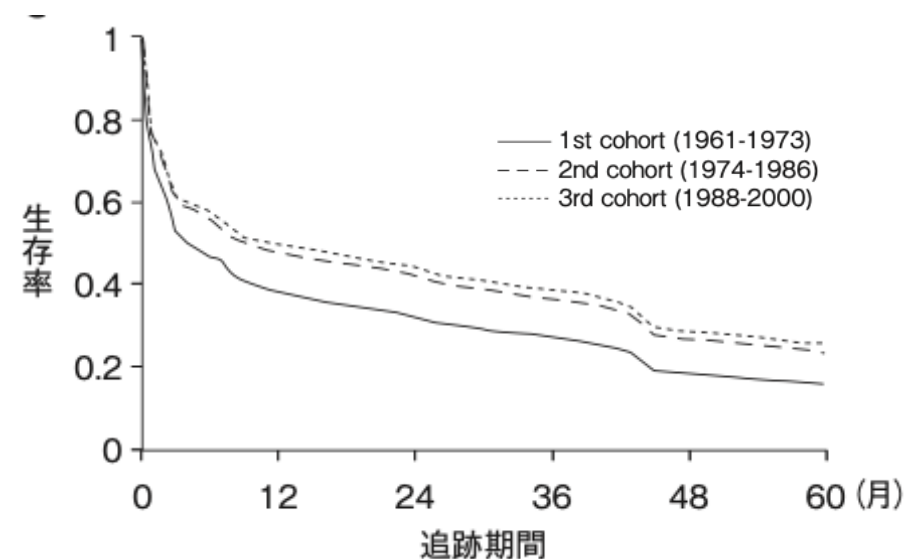
2)Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Aug 7;15(8):1146-1154.

QOLへの影響

心原性脳塞栓でのADL低下は大きい



弘前脳卒中・リハビリテーションセンター 768例の退院時機能予後
JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 31 No. 3 2011



心原性脳塞栓症の年齢・性別調整後 5 年生存率
久山町研究 (Neurology, 2006 ; 66 : 1539 -1544) より改編

心原性脳塞栓は他の病型と比べて、予後が著しく不良
約40%が、発症後に要介護4～5程度になる
約半数が、1年以内に死亡する

ADL低下を予防するためにも抗凝固導入しよう。

出血リスク高い高齢者では減量投与すれば
出血合併症減らせるのでは？

ただ、減量しても塞栓症予防はできるのか…？



Clinical Question

**非弁膜症性心房細動を持つ
出血リスク高い高齢者に
DOACを投与する際、
低用量DOACは
出血合併症増やさずに塞栓症予防ができるか**



EBMの実践

Step1 疑問の定式化（PICO）

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

EBMの実践

Step1 疑問の定式化（PICO）

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

Step1 疑問の定式化（PICO）

P：非弁膜症性心房細動（以下、NVAf）を持つ超高齢者

I：低用量DOACでの抗凝固療法

C：通常用量DOACで抗凝固療法

O：脳卒中予防効果はあるのか/出血合併症は減るのか

NVAf：Non-Valvular Atrial Fibrillation

EBMの実践

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

論文の検索

PubMed.gov

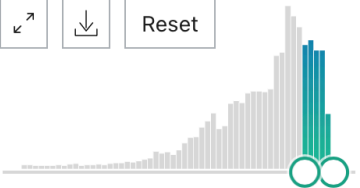
(atrial fibrillation[MeSH Terms]) AND (elderly) AND (randomized controlled trial)

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[Save](#) [Email](#) [Send to](#)

MY NCBI FILTERS  659 results

RESULTS BY YEAR

 2016-2021

Filters applied: Randomized Controlled Trial, in the last 5 years. [Clear](#)

☐ **Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation.**

1 Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetscher J, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis C, Tzikonis A, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G; ESC-AFNET 4 Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32865375 Clinical Trial.

☐ **Low-Dose Edoxaban in Very **Elderly** Patients with Atrial Fibrillation.**

2 Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, Eshima K, Tanizawa K, Fukuzawa M, Hayashi T, Akishita M, Lip GYH, Yamashita T; ELDERCARE-AF Committees and Investigators. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29;383(18):1735-1745. doi: 10.1056/NEJMoa2012883. Epub 2020 Aug 30. PMID: 32865374 Clinical Trial.

BACKGROUND: Implementation of appropriate oral anticoagulant treatment for the prevention of stroke in very **elderly** patients with atrial fibrillation is challenging because of concerns regarding bleeding. METHODS: We conducted a phase 3, multicenter, randomized, double-bli ...

TEXT AVAILABILITY

☐ Abstract

☐ Free full text

☐ Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

☐ Associated data

ARTICLE TYPE

- “atrial fibrillation” [Mesh] AND “elderly”
- randomized controlled trial
- 5年以内

今回の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation

K. Okumura, M. Akao, T. Yoshida, M. Kawata, O. Okazaki, S. Akashi, K. Eshima,
K. Tanizawa, M. Fukuzawa, T. Hayashi, M. Akishita, G.Y.H. Lip, and T. Yamashita,
for the ELDERCARE-AF Committees and Investigators*

N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1735-1745. doi: 10.1056/NEJMoa2012883

EBMの実践

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

PICO

P : 80歳以上の非弁膜症性心房細動既往/CHAD2 $\geq$ 2点/標準用量での経口抗凝固薬使用が不適切とされた (CCrが低い, 出血/消化管出血の既往, $\leq$ 45kg, NSAIDs user, 抗血小板薬使用) 患者

I : エドキサバン 15mg 1日1回の内服

C : placeboの内服

O : 脳梗塞/全身性塞栓症の発症、国際血栓症止血学会の定義する出血

Background

Background

- ・心房細動と年齢は共に脳卒中の独立したリスクファクター

JAMA 2001;285:2370-5, Stroke 1991; 22:983-8

- ・心房細動患者の脳卒中予防のための臨床ガイドラインでは、高齢患者を含め、DOACsの使用を推奨している。

J Am Coll Cardiol 2019;74:104-32. Eur Heart J 2016;37:2893-962

- ・多くの医師は腎不全、出血既往、転倒歴、ポリファーマシー、虚弱などの出血の危険因子が認識されているため、超高齢者にDOACsを処方することを躊躇している。

Circ J 2014; 78:2166-72, Lancet 2014; 383:955-62, Ageing Res Rev 2019;49:115-24

- ・人口の高齢化を考慮すると、**高リスクの超高齢者における有効な抗凝固療法を支持するエビデンスが必要**

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D., James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators*

N Engl J Med 2013; 369:2093-2104

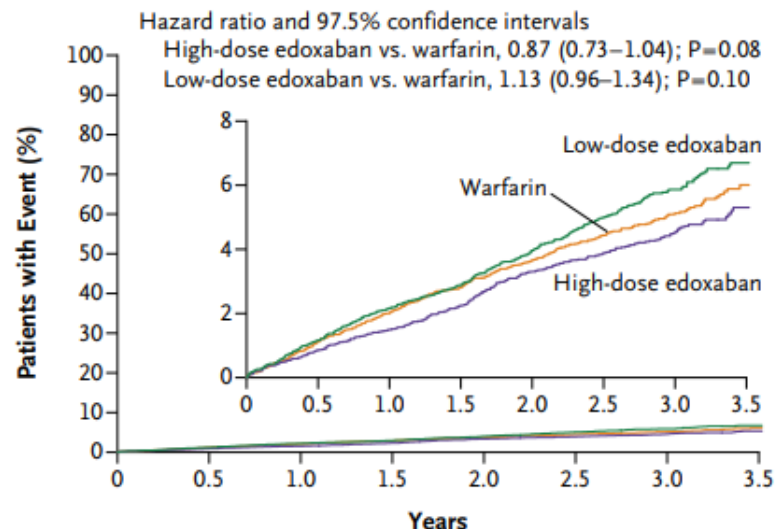
ENGAGEAF-TIMI 4 phase 3 trial

エドキサバンの1日1回投与（高用量60 mg [または減量の基準を満たした患者では30mg]および低用量30mg [または15mg 減量の基準を満たした患者]）vs ワルファリン

- ・エドキサバン群は非弁膜症性心房細動患者の脳卒中または全身性塞栓症の予防に関してワルファリンより劣らず、大出血の予防に関してワルファリンより優れていた。
- ・80歳以上は参加者の17%のみ

→低用量のエドキサバン（30mgまたは15mg）使用は、超高齢者を含む、出血のリスクが高い患者に依然として有益である可能性

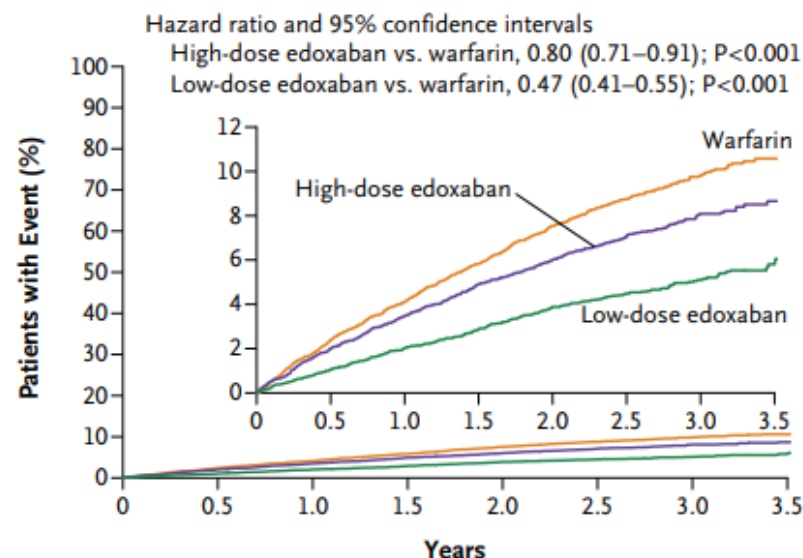
A Stroke or Systemic Embolic Event



No. at Risk

Warfarin	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536
High-dose edoxaban	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Low-dose edoxaban	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534

B Major Bleeding



No. at Risk

Warfarin	7012	6116	5630	5278	4941	3446	1687	370
High-dose edoxaban	7012	6039	5594	5232	4910	3471	1706	345
Low-dose edoxaban	7002	6218	5791	5437	5110	3635	1793	386

Figure 1. Kaplan–Meier Curves for the Primary Efficacy and Principal Safety End Points.

Panel A shows the cumulative event rates for stroke or systemic embolism in the intention-to-treat population (all patients who underwent randomization) during the overall study period (i.e., beginning from the time of randomization to the end of the double-blind treatment period); data from the overall study period, rather than the treatment period only, were used in the superiority analyses of efficacy. Panel B shows the principal safety outcome of major bleeding, defined according to the criteria of the International Society on Thrombosis and Haemostasis,¹⁰ in the safety population during the treatment period. The Kaplan–Meier curve was drawn with out interval censoring for treatment interruptions. The inset in each panel shows the same data on an enlarged segment of the y axis.

Methods

ELDERCARE-AF trial a phase 3

- ・多施設プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験
- ・国内164施設が対象
- ・第一三共より資金提供や執筆の補助あり

Inclusion criteria

1. 1年以内に記録された非弁膜症性心房細動
2. CHADS₂スコア $\geq$ 2点
3. $\geq$ 80歳
4. 以下の出血リスクに1つ以上該当, 経口抗凝固薬を標準用量で使用できない
 - 重度腎障害 (Cockcroft-Gault式で $15 \leq \text{CCr} < 30 \text{ mL/min}$)
 - 重大な部位や臓器の出血既往 (頭蓋内、眼内、消化管出血など)
 - 低体重 $\leq 45\text{kg}$
 - NSAIDsの継続使用
 - 抗血小板薬1剤使用 (心原性塞栓症の予防目的を除く)

Exclusion criteria 1

1. 続発性の一過性心房細動（甲状腺中毒症、心臓・胸部術後など）
2. 無作為化の8週間以内に経口抗凝固薬が投与された患者
3. ワーファリン内服中,4週間以上の間隔で測定された直近の3回の血液検査のうち2回以上がPT-INR $\geq$ 1.6の患者
4. 出血リスクが特に高い患者（同意取得時の活動性出血や未治療の消化性潰瘍、
試験登録時にHb < 9 g/dLまたはPlt < 10万 / μ L, 遺伝性出血性疾患）
5. 無作為化30日以内の脳梗塞またはTIA
6. リウマチ性弁膜症
7. 弁置換術既往（機械弁、生体弁）
8. 感染性心内膜炎
9. 心房粘液腫
10. 左室または左房内血栓

Exclusion criteria 2

11. 遺伝性血栓性素因
12. 同意取得から試験期間終了までに電氣的または薬理的除細動が予定されている患者
13. 難治性高血圧 (sBP>160 mmHg, dBP>100 mmHg)
14. CCr< 15 mL/min (Cockcroft-Gault式)
15. 透析患者あるいは試験期間中に透析開始の可能性がある患者
16. 同意取得時にDAPTを行っている、または行う予定があり、使用を安全に中止できない患者
17. 凝固障害を伴う肝機能障害を持つ患者
18. 無作為化30日以内の急性心筋梗塞
19. 重症心疾患 (NYHA $\geq$ 3の心不全、不安定狭心症)
20. 現在悪性腫瘍がある患者；同意取得日の2年以内に悪性腫瘍と診断された、またはがん治療（薬物、放射線、手術）を受けた患者
21. 同意取得60日以内に他の治療薬の投薬を受けたことがある
22. 治験責任者が不適格と判断した患者

Intervention/Comparison

Intervention

エドキサバン
15mg1日1回



Comparison

Placebo
1日1回



Randomization and trial procedures

<Randomization>

エドキサバン群とプラセボ群に1:1の比率でランダムに割り当て
4つの置換ブロック

<trial procedure>

CHADS 2 スコア（2点または3点以上）に従って階層化
外来受診時にフォローアップ（4-48週までは4週毎、以降は8週間毎）

<隠蔽化>

独立した生物統計学者により割り付け
患者、研究者、スポンサーは割り付けを知らなかった
割り付けを知らない独立した委員会がアウトカムを判定した
-割り付けが分かるような検査（薬物動態、バイオマーカーなど）は研究施設では禁止

Primary Outcome

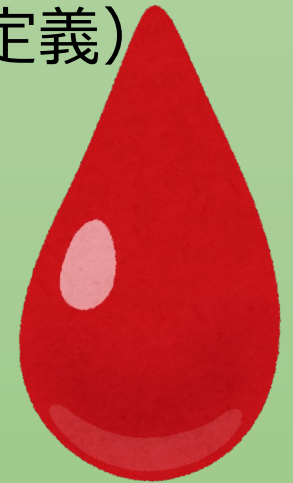
有効性(複合アウトカム)

- ・ 脳卒中
- ・ 全身性塞栓症



安全性

- ・ 大出血
(国際血栓症止血学会の定義)



Secondary Outcome

有効性(複合アウトカム)

- ・ 脳卒中、全身性塞栓症、心血管イベントによる死亡
- ・ major adverse cardiovascular events
(非致死的な心筋梗塞・脳卒中・全身性塞栓症、心血管イベントや出血による死亡)
- ・ 複合アウトカム（脳卒中、全身性塞栓症、あらゆる原因による死亡）
- ・ あらゆる原因による死亡

安全性

- ・ 複合アウトカム
(大出血または臨床的に重要な非大出血)
- ・ 臨床的に重要な非大出血、小出血、全ての出血

Sample size

- ・ 先行研究より、脳卒中、全身性塞栓症の年間発生率はプラセボ群で年間5%
- ・ エドキサバン15mg投与はプラセボよりもリスクが50%低いと推定
- ・ $1-\beta=0.80$ 、 $\alpha=0.05$ (両側)として、65のイベント（各群400人の患者）が必要

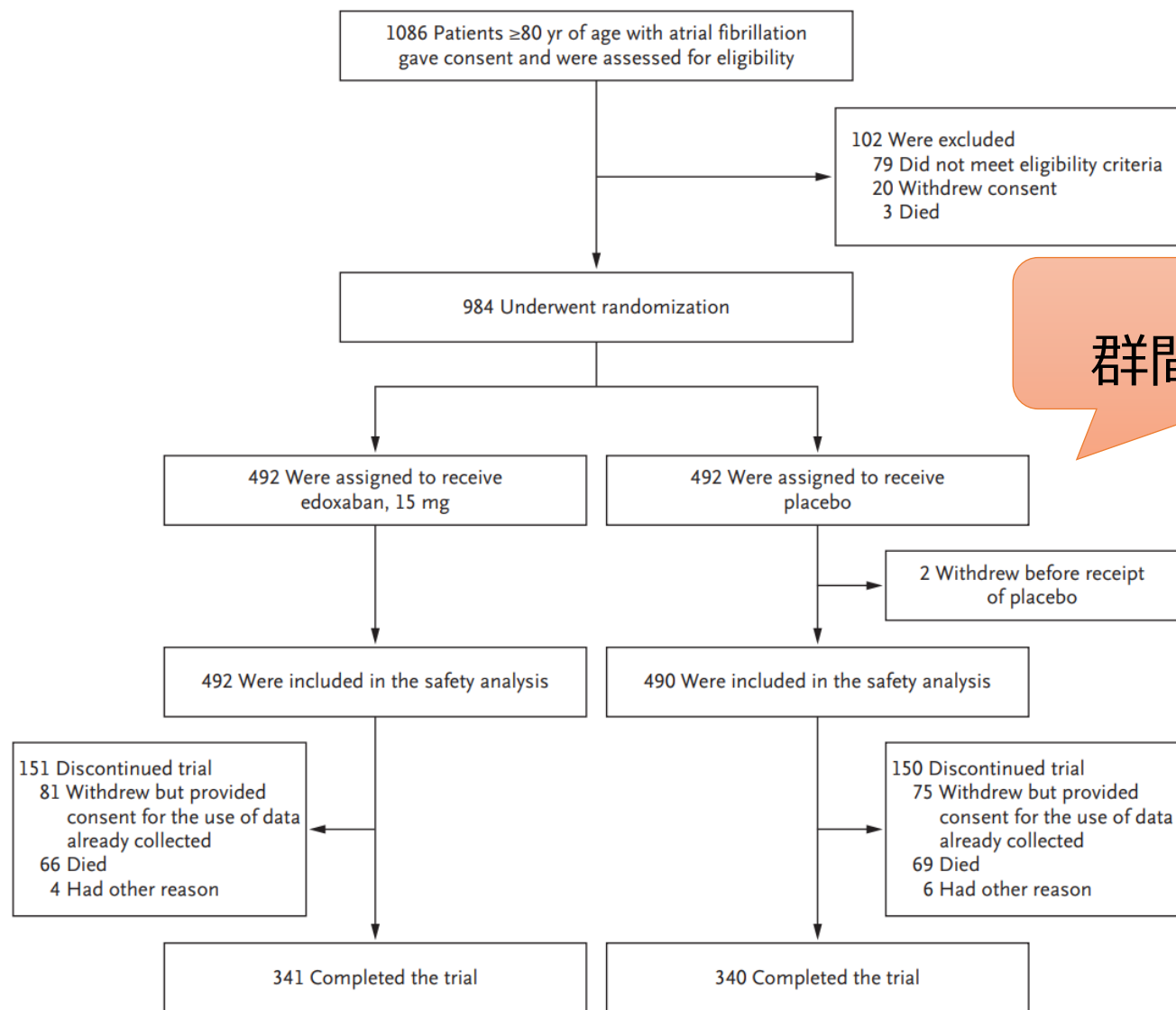


サンプルサイズは計算されている

Results

Randomization and Analysis

組み入れ期間：
2016年8月5日～2019年
11月5日
最終フォローアップ：
2019年12月27日
対象患者の研究参加期間：
中央値466日
(IQR：293.5-708)



脱落に
群間差はない

Clinical Characteristics

Characteristic	All Patients (N = 984)	Edoxaban, 15 mg (N = 492)	Placebo (N = 492)
Age			
Mean — yr	86.6±4.2	86.7±4.2	86.4±4.3
Distribution — no. (%)			
≤85 yr	447 (45.4)	218 (44.3)	229 (46.5)
>85 yr	537 (54.6)	274 (55.7)	263 (53.5)
Male sex — no. (%)	419 (42.6)	212 (43.1)	207 (42.1)
Type of atrial fibrillation — no. (%)			
Nonparoxysmal	521 (52.9)	255 (51.8)	266 (54.1)
Paroxysmal	463 (47.1)	237 (48.2)	226 (45.9)
Weight — kg	50.6±11.0	50.6±10.9	50.6±11.1
Body-mass index†	22.1±3.7	22.1±3.6	22.2±3.8
Creatinine clearance			
Mean — ml/min	36.3±14.4	36.3±14.3	36.2±14.5
Distribution — no. (%)			
≤50 ml/min	823 (83.6)	415 (84.3)	408 (82.9)
>50 ml/min	161 (16.4)	77 (15.7)	84 (17.1)

CHADS ₂ score‡			
Mean score	3.1±1.1	3.0±1.1	3.1±1.1
Distribution — no. (%)			
2	363 (36.9)	181 (36.8)	182 (37.0)
≥3	621 (63.1)	311 (63.2)	310 (63.0)
Components — no. (%)			
Age ≥75 yr	984 (100.0)	492 (100.0)	492 (100.0)
Previous stroke or transient ischemic attack	236 (24.0)	110 (22.4)	126 (25.6)
Congestive heart failure	533 (54.2)	259 (52.6)	274 (55.7)
Diabetes mellitus	225 (22.9)	115 (23.4)	110 (22.4)
Hypertension	810 (82.3)	412 (83.7)	398 (80.9)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score§	4.9±1.3	4.9±1.2	5.0±1.3
HAS-BLED score¶	2.3±0.9	2.3±0.9	2.4±0.9
Coronary artery disease	257 (26.1)	130 (26.4)	127 (25.8)
Dementia	160 (16.3)	70 (14.2)	90 (18.3)
History of falling within past yr	340 (34.6)	154 (31.3)	186 (37.8)
Frailty category			
Robust or prefrail	542 (55.1)	289 (58.7)	253 (51.4)
Frail	402 (40.9)	185 (37.6)	217 (44.1)
Could not be evaluated	17 (1.7)	7 (1.4)	10 (2.0)
Missing data	23 (2.3)	11 (2.2)	12 (2.4)
History of oral anticoagulant therapy			
Yes	423 (43.0)	207 (42.1)	216 (43.9)
Warfarin	243 (24.7)	115 (23.4)	128 (26.0)
Direct oral anticoagulants**	251 (25.5)	124 (25.2)	127 (25.8)
Unknown	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)
No	561 (57.0)	285 (57.9)	276 (56.1)

- 群間に差はない
- 結果に影響を与える因子が検討されている
→Baselineは同等

Primary Outcome

End Point		Edoxaban, 15 mg (N = 492)	Placebo (N = 492)	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
<i>no. of patients with event (% per patient-yr)</i>					
血栓予防	Primary efficacy end point†				
	Stroke or systemic embolism	15 (2.3)	44 (6.7)	0.34 (0.19–0.61)	<0.001
	Stroke	12 (1.8)	40 (6.0)	0.30 (0.16–0.57)	
	Ischemic	12 (1.8)	39 (5.9)	0.31 (0.16–0.59)	
	Hemorrhagic	0	2 (0.3)		
	Fatal	1 (0.1)	3 (0.4)	0.34 (0.04–3.30)	
	Systemic embolism	3 (0.4)	6 (0.9)	0.50 (0.13–2.01)	
出血合併症	Primary safety end point‡				
	Major bleeding	20 (3.3)	11 (1.8)	1.87 (0.90–3.89)	0.09
	Intracranial hemorrhage	2 (0.3)	4 (0.6)	0.50 (0.09–2.72)	
	Gastrointestinal bleeding	14 (2.3)	5 (0.8)	2.85 (1.03–7.88)	

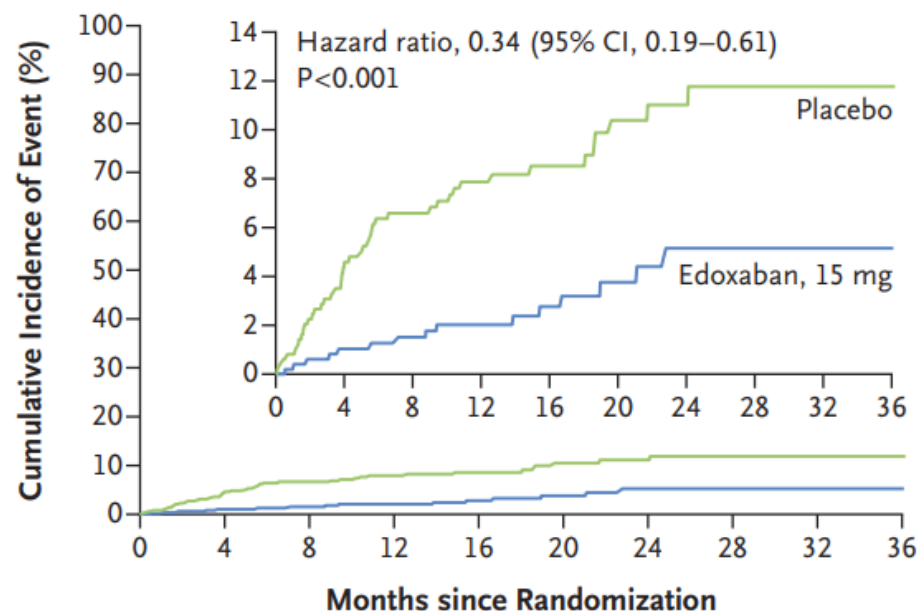
有効性：脳卒中は有意に減少（HR 0.34; 95%CI 0.19-0.61）

安全性：頭蓋内出血は有意差なし。消化管出血が有意に増加（HR 2.85; 95%CI 1.03-7.88）

Primary Outcome

有効性

A Stroke or Systemic Embolism

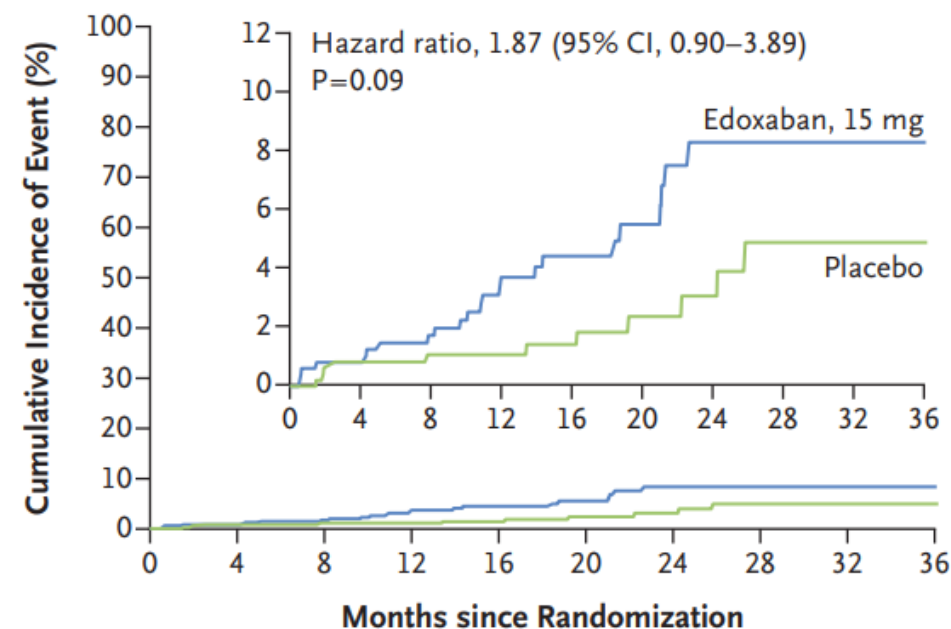


No. at Risk

Edoxaban, 15 mg	492	451	394	323	238	163	116	71	30	7
Placebo	492	439	388	314	237	170	120	74	32	6

安全性

B Major Bleeding (ISTH criteria)



No. at Risk

Edoxaban, 15 mg	492	452	391	314	231	158	107	64	28	7
Placebo	490	451	398	322	243	173	122	74	33	7

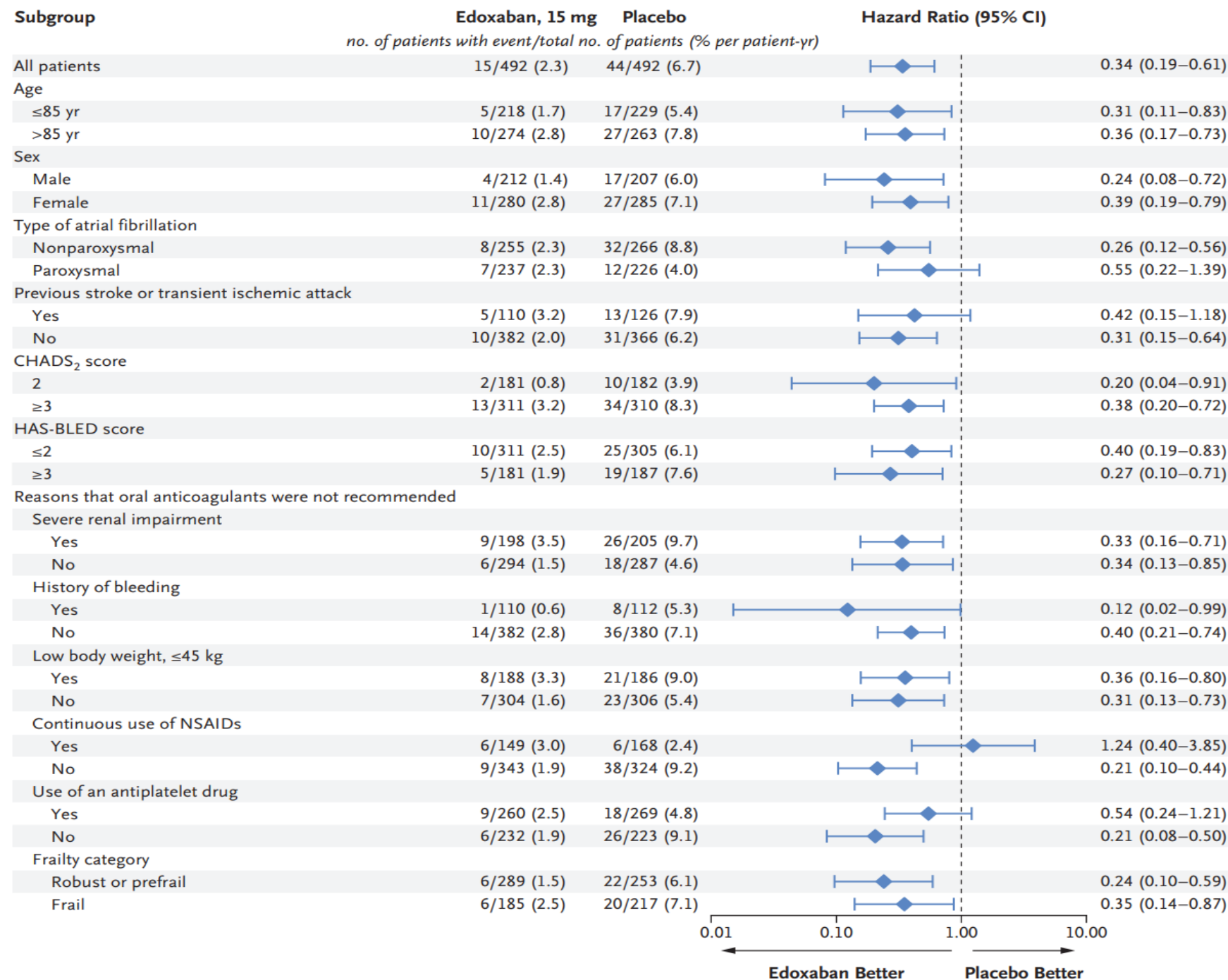
Secondary Outcome

End Point		Edoxaban, 15 mg (N = 492)	Placebo (N = 492)	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
		<i>no. of patients with event (% per patient-yr)</i>			
出血合併症	Secondary safety end points¶				
	Major or clinically relevant nonmajor bleeding	97 (17.7)	62 (10.7)	1.65 (1.20–2.27)	
	Clinically relevant nonmajor bleeding	81 (14.5)	52 (8.9)	1.62 (1.14–2.30)	
	Minor bleeding	190 (45.4)	177 (37.9)	1.18 (0.96–1.45)	
	All bleeding	241 (63.0)	202 (45.0)	1.35 (1.12–1.63)	
塞栓症	Secondary efficacy end points†				
	Stroke, systemic embolism, or death from cardiovascular causes	52 (7.8)	72 (10.9)	0.72 (0.50–1.03)	
	Major adverse cardiovascular event‡	51 (7.7)	72 (11.0)	0.70 (0.49–1.01)	
	Stroke, systemic embolism, or death from any cause	74 (11.1)	98 (14.8)	0.75 (0.56–1.02)	
	Net clinical benefit§	87 (13.5)	103 (15.6)	0.86 (0.65–1.15)	
	Death from any cause	66 (9.9)	69 (10.2)	0.97 (0.69–1.36)	

有効性：有意差なし

安全性：一部の出血アウトカムが増加

Subgroup 解析



Result

標準的な経口抗凝固療法の適切な適応ではなかった非弁膜症性心房細動の超高齢日本人患者では、

脳卒中または全身性塞栓症の予防において、1日1回の15mgのエドキサバンがプラセボよりも**優れて**おり、**大出血は有意に高い発生率とはならなかった。**

Limitation

- ・ リスクの高い背景のため、かなりの数の患者が試験を中止した。
ただし出血関連の懸念のために同意を撤回したのは6人だけ
Lost follow upなし
ほとんどの離脱した患者：出血とは関係のない有害事象のため、または参加できなくなったため
- ・ フォローアップの中止が結果に影響を与える可能性を考慮した
別の分析では、一次分析と同様の結果が示された。

Limitation

- 心房細動の日本人患者を対象とした試験であり、結果は他の集団には適用できない可能性がある
- ENGAGE AF-TIMI 48試験→エドキサバンの低用量レジメン（減量されなかった患者：30 mg、減量された患者：15 mg）によって治療された患者は東アジア人がより多かった。
- 東アジア人→非東アジア人と比較して脳卒中または全身性塞栓症の発生率、あらゆる種類の顕性出血（大出血、臨床的に関連する非大出血、または軽度の出血）の発生率が高い。

Discussion

EBMの実践

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

本論文と症例の比較

- ・日本の超高齢者→本症例にも適合しやすい
- ・本患者と共通した項目が多い

Characteristic	All Patients (N = 984)	Edoxaban, 15 mg (N = 492)	Placebo (N = 492)
Age			
Mean — yr	86.6±4.2	86.7±4.2	86.4±4.3
Distribution — no. (%)			
≤85 yr	447 (45.4)	218 (44.3)	229 (46.5)
>85 yr	537 (54.6)	274 (55.7)	263 (53.5)
Male sex — no. (%)	419 (42.6)	212 (43.1)	207 (42.1)
Type of atrial fibrillation — no. (%)			
Nonparoxysmal	521 (52.9)	255 (51.8)	266 (54.1)
Paroxysmal	463 (47.1)	237 (48.2)	226 (45.9)
Weight — kg	50.6±11.0	50.6±10.9	50.6±11.1
Body-mass index†	22.1±3.7	22.1±3.6	22.2±3.8
Creatinine clearance			
Mean — ml/min	36.3±14.4	36.3±14.3	36.2±14.5
Distribution — no. (%)			
≤50 ml/min	823 (83.6)	415 (84.3)	408 (82.9)
>50 ml/min	161 (16.4)	77 (15.7)	84 (17.1)

- ・BMIや体重の中央値が高い
- 本症例とは合致しない

Characteristic	All Patients (N = 984)	Edoxaban, 15 mg (N = 492)	Placebo (N = 492)
Direct oral anticoagulants**	251 (25.5)	124 (25.2)	127 (25.8)
CHADS ₂ score‡			
Mean score	3.1±1.1	3.0±1.1	3.1±1.1
Distribution — no. (%)			
2	363 (36.9)	181 (36.8)	182 (37.0)
≥3	621 (63.1)	311 (63.2)	310 (63.0)
Components — no. (%)			
Age ≥75 yr	984 (100.0)	492 (100.0)	492 (100.0)
Previous stroke or transient ischemic attack	236 (24.0)	110 (22.4)	126 (25.6)
Congestive heart failure	533 (54.2)	259 (52.6)	274 (55.7)
Diabetes mellitus	225 (22.9)	115 (23.4)	110 (22.4)
Hypertension	810 (82.3)	412 (83.7)	398 (80.9)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score§	4.9±1.3	4.9±1.2	5.0±1.3
HAS-BLED score¶	2.3±0.9	2.3±0.9	2.4±0.9
Coronary artery disease	257 (26.1)	130 (26.4)	127 (25.8)
Dementia	160 (16.3)	70 (14.2)	90 (18.3)
History of falling within past yr	340 (34.6)	154 (31.3)	186 (37.8)
Frailty category			
Robust or prefrail	542 (55.1)	289 (58.7)	253 (51.4)
Frail	402 (40.9)	185 (37.6)	217 (44.1)
Could not be evaluated	17 (1.7)	7 (1.4)	10 (2.0)
Missing data	23 (2.3)	11 (2.2)	12 (2.4)
History of oral anticoagulant therapy			
Yes	423 (43.0)	207 (42.1)	216 (43.9)
Direct oral anticoagulants**	251 (25.5)	124 (25.2)	127 (25.8)
Unknown	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)
No	561 (57.0)	285 (57.9)	276 (56.1)

Step4 症例への適応

医学的適応

- 善行と無危害の原則
 - ・治療の効果
 - ・治療のリスク
 - ・治療の利益
 - ・無益性

- ・抗凝固療法の臨床的ベネフィットの考え方
- ・フレイル、併存疾患との関連は？
- ・各抗凝固薬の適応

患者

CHADS2 5点、HASBLED 3点、フレイルとCKD（CCR 23）あり、塞栓症リスク・出血リスク共に高い。

リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの適応。ただし腎機能から今回のStudyにおいては除外される。**また、エドキサバン15mgは適用外。**

QOL

- 善行・無危害・自律性尊重の原則
 - ・治療/無治療でのQOL
 - ・将来像に対する治療の利益、不利益

- ・心原性脳塞栓でのADL低下は？

周囲

CHADS2 5点、塞栓症ハイリスク
ADL杖歩行と保たれているので、
これ以上のADL低下を予防する意義は大きい

Step4 症例への適応

エドキサバン15mgは適応外であり、CCr 23は今回のStudyでもExclusion criteriaに入っている。

腎排泄が最も少なく、米国ではCCr < 15の患者にも使用されているアピキサバン 2.5mg 1日2回を開始した。

EBMの実践

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

Step5 Step1-4の見直し

Step1 疑問の定式化 (PICO)

80歳以上の高齢者に抗凝固療法を考慮した際の疑問をPICOに沿って定式化することができた

Step2 論文の検索

PubMedで疑問に沿った論文を見つけることができた

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

エドキサバン15mg/dayは行えなかったが、4分割表を基に抗凝固薬を導入することができた。

Take Home Message

- ・ CKDやフレイルなどで出血リスクが高い患者ではエドキサバン15mg内服が有用な可能性がある
 - ・ 高齢というリスクだけで抗凝固を避けないようにする
 - ・ 心原性脳塞栓は予後が悪く、ADLを大きく下げる
- 心房細動患者への抗凝固薬の適応が広がれば、患者のQOLを保持できる可能性がある