JHOSPITALIST network

塞栓源不明の脳梗塞の再発予防として 抗凝固薬は有効か

論文名:Rivaroxaban for Stroke Prevention

after Embolic Stroke of Undetermined Source

2021年8月11日

東京北医療センター:総合診療科 光本貴一

監修:岡田悟

症例:

糖尿病,高血圧,脂質異常症のある52歳男性

【主訴】

意識障害

【現病歴】

X-5日前に下肢のしびれが出現。X-1日前の出勤時に靴下を履かないで出社、パソコンの入力で同じキーを押し続けるなど異常行動が見られた。

X日に自宅内でテレビを見ながら背中を壁につけてぼんやりしており家族から見て様子がおかしいということで当院に救急搬送。

【既往歴】

糖尿病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症

【内服】なし

【生活歴】

ADL自立、独居

喫煙: 40本/日(20歳-発症直前)

飲酒: 日本酒1合+缶チューハイ500ml/日

膠原病の家族歴:なし

【バイタル】

意識:JCS I -1, 体温 36.8°C, 血圧 130/73mmHg, 脈拍 78/min 整呼吸数 16回/min, SpO2 95%(室内気)

【身体所見】 構音障害なし

視野欠損(-) 眼球運動障害(-) 眼振(-) 眼瞼下垂(-) 顔面運動左右差(-) 口角下垂(-) 上肢バレー徴候,下肢ミンガッツィーニ徴候ともに-/-指鼻指試験,回内回外運動,踵膝試験:異常なし

【心電図】

整 洞調律 HR: 61/min

経過

頭部MRIで左前頭葉梗塞(NIHSS:0点)と診断しアスピリン200mgを開始して第15病日よりアスピリン100mgに減量した。画像所見からはACA領域とPCA領域に散在する梗塞巣があったため塞栓症を疑ったが入院中の心電図モニターではAFはなく,経胸壁心エコーでも有意な所見は無かった。

心原性脳梗塞が否定できず、心房内血栓確認目的のため第10病日に経食道心エコーを行った。その結果微小卵円孔の開存(PFO)を認めたが、PFOの径が小さいこと、また下肢静脈エコーでDVTの所見がないこと、過凝固をきたす疾患がなかったことから、PFOを介した奇異性塞栓の可能性は低いと判断した.

これらの精査によって,**塞栓源不明の脳梗塞(Embolic stroke** of undetermined source:ESUS)と診断した.

ESUSについて

UpToDate (2021/8/9閲覧)- 以下をすべて満たすもの

- CTまたはMRIで判明したラクナ梗塞ではない脳卒中(ラクナ梗塞はCTで最大径1.5cm以下、MRIで最大径2.0cm以下で定義される)
- ・虚血領域の動脈が50%以上の狭窄を引き起こしていないこと
- 塞栓症のリスクがない(永続的または発作性の心房細動、持続性心房粗動、心内血栓、人工弁、心臓粘液腫または他の心臓腫瘍、僧帽弁狭窄、4週間以内の心筋梗塞、EF<30%、心内の疣贅、感染性心内膜炎がない)
- ・脳卒中の他の特定の原因となるもの(動脈炎、解離、片頭痛、 血管攣縮、薬物乱用など)がない
- → つまり明らかな塞栓源が見つからない脳塞栓症

症例の疑問

塞栓源不明の脳梗塞に対して、病態的には検知できていないPafなどが可能性として残るが、二次予防としては抗血小板薬と抗凝固薬のどちらが適切だろうか?

EBMの実践:5 Steps

Step1:疑問の定式化(PICO)

Step2:論文の検索

Step3:論文の批判的吟味

Step4:症例への適用

Step5:Step1-4の見直し

Step1:疑問の定式化(PICO)

P: 塞栓源不明の脳梗塞の50代男性が

I: 抗凝固療薬を内服するのは

C: 抗血小板薬を内服するのと比べて

O: 脳梗塞の再発が少ないか

カテゴリー: 治療

EBMの実践:5 Steps

Step1:疑問の定式化(PICO)

Step2:論文の検索

Step3:論文の批判的吟味

Step4:症例への適用

Step5:Step1-4の見直し

UpToDate > 潜因性脳卒中 > 治療 > 二次予防

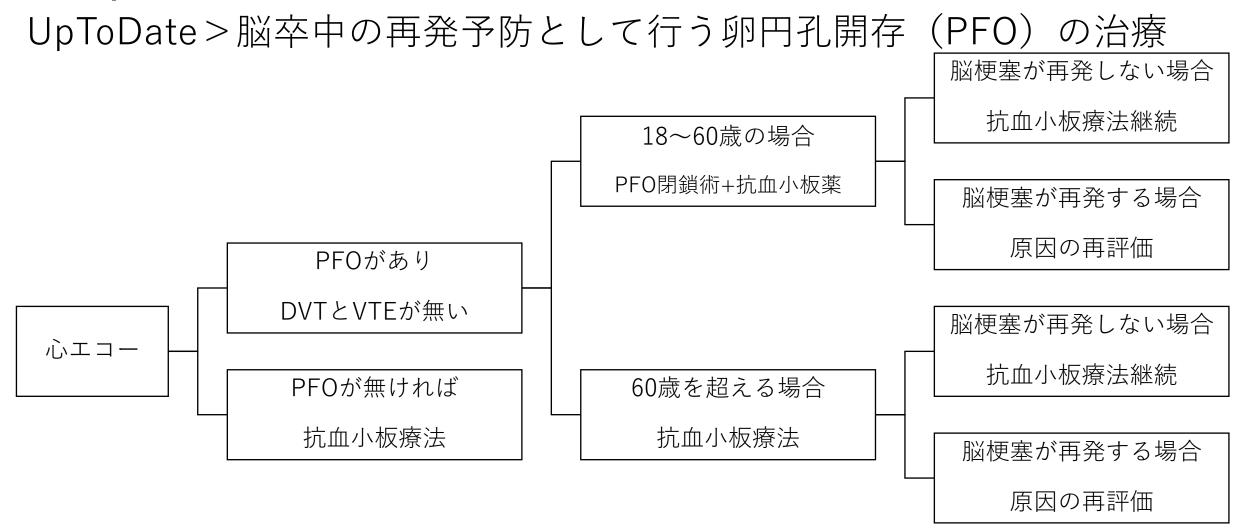
概要:

ESUSの患者の脳卒中の二次予防のための抗血小板療法と比較した 抗凝固療法の利点はない。AFを検出するまでは抗血小板療法を推奨 する。

根拠論文:

Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source.

N Engl J Med. 2018;378(23):2191. Epub 2018 May 16.



原因の再評価で塞栓源不明の場合CHA2DS2-VAScスコアの上昇、複数の血管領域における皮質または皮質下梗塞の存在、および左心房性心疾患があれば抗凝固療法検討する

• DynaMed 記載なし

Step2:論文の検索 診療ガイドライン

・日本 脳卒中治療ガイドライン2015 追補2019

UpToDateと同様の論文が掲載されているが治療法についての推奨はない

・アメリカ Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke

ESUSについての治療の記載はなし

・イギリス NICE 2019

潜在性脳卒中およびPFOの患者において、抗凝固療法が抗血小板療法より優れているという証拠はないと記載はあるが推奨はない

・ヨーロッパ Eur Heart J 2021

記載なし

• PubMedの検索結果

今回取り上げた論文の元となったNAVIGATE-ESUS試験に関連する論文はいくつか見つかったが、塞栓源不明の脳梗塞に対する二次予防の治療法についての記載は本論文以外はなし。

EBMの実践:5 Steps

Step1:疑問の定式化(PICO)

Step2:論文の検索

Step3:論文の批判的吟味

Step4:症例への適用

Step5:Step1-4の見直し

取り上げた論文

Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source.

N Engl J Med. 2018 Jun 7;378(23):2191-2201.

論文の背景:分かっていること

- 塞栓源不明の脳梗塞は虚血性脳卒中の20%を占め、高い再発率と 関連している
- 心房細動患者の塞栓性脳梗塞の予防に対して抗凝固薬は有効である

論文の背景:分からないこと

・塞栓源不明の脳梗塞の患者に対して脳梗塞の再発予防として抗凝固薬 は抗血小板薬より有効かどうか

1.論文のPICOは何か?

P:原因不明の塞栓性脳梗塞の患者

|: リバロキサバン15mg/日+プラセボ

C:アスピリン100mg/日+プラセボ

O: 虚血性/出血性脳梗塞または全身性塞栓症の再発

Inclusion Criteria

- ・ラクナ梗塞でない、アテローム血栓性脳梗塞でない、梗塞部位の動脈に50%以上の 狭窄がない場合、かつ心原性脳梗塞の原因(心房細動、左心室血栓、人工弁、重度の 僧帽弁狭窄症)がない場合
- ・50歳以上
- ・参加者が50~59歳の場合は少なくとも1つの心血管リスク(高血圧、 糖尿病、虚血性脳卒中の既往、活発な喫煙、心不全)がある

Exclusion Criteria

- •49歳以下
- ・植込み型心電図モニター装着者
- ・経胸壁心エコーまたは経食道心エコーのいずれかにより検出された心内血栓がある
- ・心房細動の病歴
- ・脳卒中の重度の障害(modified Rankin Scale Score4点以上)

Primary outcome

追跡期間中における脳卒中の再発(虚血性、出血性、または未定義の脳卒中を含む)または全身性塞栓症

Secondary outcome

心血管系の疾患、再発性脳卒中、全身性塞栓症、および心筋梗塞 による死亡

2.ランダム割付けの仕方は?

割付け方法:中央割付け

隠蔽化されているか?:隠蔽化されている

3.Baselineは同等か?

割付けされた患者のBaselineは同等か?:差がない

結果に影響を与える可能性のある因子は全て検討されているか?: 検討されている

4.全ての患者の転帰がOutcomeに反映されているか?

ITT解析か?:ITT

結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか?:ない

5.マスキング(盲検化)されているか?

患者と介入(治療)実施者

二重盲検

6.症例数は十分か?

結果に有意差があるか?:ない サンプルサイズは計算されているか?:計算されている 研究に参加した人数は計算されたサンプルサイズを超えているか?: 超えている(症例数は十分)

- **7.結果の評価** Primary outcome: 脳卒中の再発または全身性塞栓症
- ・追跡期間:2年9ヶ月
- リバロキサバン群の発生率:5.1%
- アスピリン群の発生率:4.8%
- ハザード比 1.07(95%CI 0.87~1.33)

<u>7.結果の評価</u>

副作用:大出血

- ・リバロキサバン群の発生率:1.8%
- アスピリン群の発生率:0.7%
- ・ハザード比 1.68(95%CI 1.68~4.39)

8. その他の論点

- この研究では患者の腎機能について言及されていない。リバロキ サバン群に腎機能が低下している患者が含まれていた場合、 腎機能低下のために出血リスクが上昇した可能性がある。
- リバロキサバン群で大量出血のイベントが有意に多かったことから早期中止された。よって副作用は多いことがわかったが、効果に関してはなんとも言えない。

EBMの実践:5 Steps

Step1:疑問の定式化(PICO)

Step2:論文の検索

Step3:論文の批判的吟味

Step4:症例への適用

Step5:Step1-4の見直し

エビデンスとしてのまとめ

最新のRCTからは塞栓源不明の脳梗塞の二次予防としてリバロキサバン内服はアスピリン内服と比べて大量出血のリスクが高いが、二次予防としての効果に有意差はない。

目の前の患者は研究の対象患者と似ているか

- •年齢(症例52歳 論文の対象は66.9歳と比較して若年)
- 性別(男性 論文の対象は61~62%が男性)
- 人種(アジア人 論文の対象は19~20%がアジア人)
- BMI (34.4 論文の対象は約27)
- 併存疾患(糖尿病、高血圧、Current Smoker 論文の対象は糖尿病25%、高血圧症77~78%、Current Smoker20~21%)



論文の患者よりやや若年だが似通っていると考えられる

<u>患者にとって重要なアウトカムは検討されたか</u>

- 患者は独居であり、銀行の下請け会社のオペレーターの仕事で 生計を立てていた。
- 脳梗塞が再発することで就労も含め自立した生活ができなくなる可能性が高い。
- ・脳梗塞の再発が起こらないことは患者にとって重要なアウトカムだと言える。

治療効果と副作用、コストのバランスは?

• 治療効果

リバロキサバン群ではアスピリン群に比較し、**脳卒中の再発あるいは全身性 塞栓症の発生リスクは変わらなかった**

{ハザード比 1.07(95%CI 0.87~1.33)}。

• 副作用

リバロキサバン群ではアスピリン群に比較し、**大量出血(頭蓋内、髄腔内、眼内、後腹膜、関節内または心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血)のリスクが2倍以上高かった** {ハザード比 2.72; (95%Cl 1.68~4.39); P<0.001}。

・コスト

リバロキサバン15mg:505.6円、アスピリン100mg:5.7円

臨床経験

• 今までは精査中に原因が判明していたため当院内科での治療経験なし

患者の置かれた状況でその治療を行うことができるか

• 腎機能障害はなく、リバロキサバンでもアスピリンでも使用可能

結局、どうしたか

・本症例ではPFOclosureの適応なし、DVTのリスクなし。

Pafは否定できていないが、抗凝固療法を行うことでの出血 リスクが増大するとわかったので抗血小板薬を内服して もらい、今後再発する場合は抗凝固薬を検討することにした。

EBMの実践:5 Steps

Step1:疑問の定式化(PICO)

Step2:論文の検索

Step3:論文の批判的吟味

Step4:症例への適用

Step5:Step1-4の見直し

Step5:Step1-4の見直し

Step1:疑問の定式化(PICO)

塞栓源不明の脳梗塞患者に対する二次予防として抗凝固療法の選択肢がないかを定式化した。患者のアウトカムは適切だった。

Step2:論文の検索

UpToDate、DynaMed、その他各国の診療ガイドラインまで 網羅的に検索できた。

Step5:Step1-4の見直し

Step3:論文の批判的吟味

結果に影響を与えている可能性のある論文も含めて批判的吟味 できた。

Step4:症例への適用

患者の希望するアウトカムや治療効果、コストバランスや 臨床経験についても考慮することができた。

結語

・塞栓源不明の脳梗塞に対する抗凝固療法は抗血小板薬と比較して,効果が証明されておらず,さらに大出血のリスクが有意に増大する

塞栓源不明の脳梗塞患者では抗血小板薬を第一選択とし、再発する場合には抗凝固薬を検討する

今回の投稿を作るにあたって協力してくれた 以下の東京北医療センター総合診療科及び 内科の専攻医1年目の同期に感謝します。

小澤千尋、加藤開、戸田智也、森本梨加