

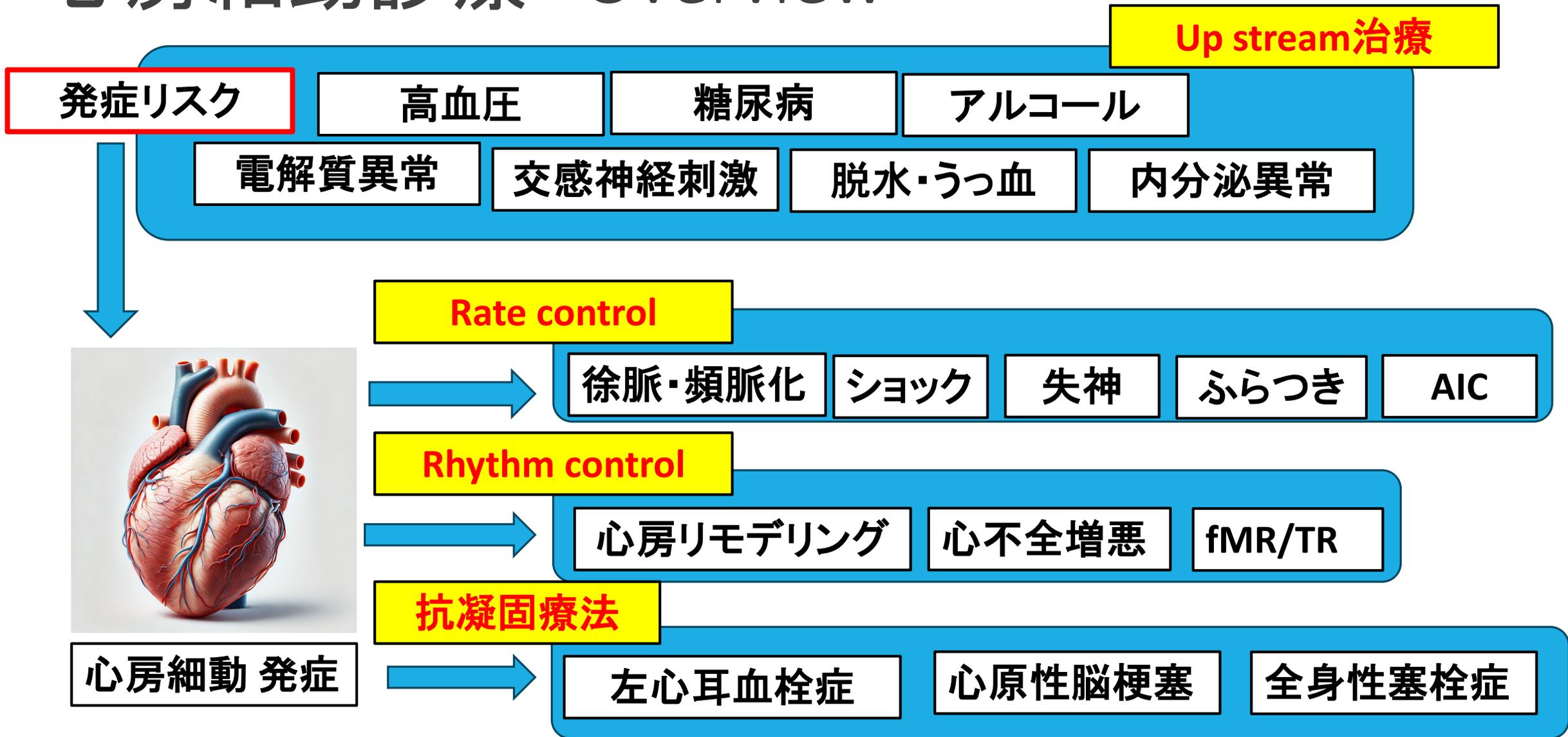
心房細動診療 ～in 地域医療～

丹波医療センター 内科 山崎哲

本日の概略

- ① 心房細動とは（Overview, 疫学, 合併症, 治療について）
- ② 治療の5step 急性期～+αまで
- ③ 抗凝固療法について
- ④ 最新治療について

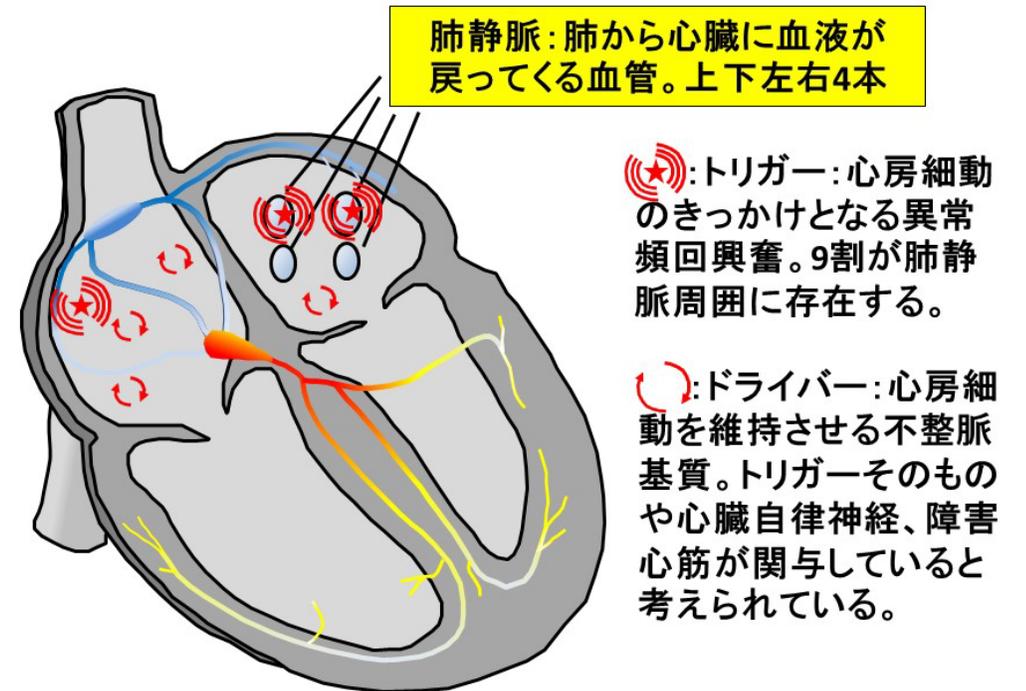
心房細動診療 Overview



心房細動とは

- 心房内で異常電気信号が旋回し、脈が不整になったり、徐脈、頻脈をきたす
- きっかけとなるトリガーの90%は肺静脈に由来している。電気的リモデリングにより形成されたリエントリー回路へ。
- 心房細動により心拡大などのリモデリング、血栓形成が生じる。

心房細動発生と維持に関するメカニズム



心房細動の治療

表 25 心房細動に対する 5 段階の治療ステップ

ステップ	内容	目的	患者にとっての利点
第 1：急性期の管理	洞調律維持 心拍数調節	血行動態の安定化	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第 2：増悪因子の管理	生活習慣改善 基礎心疾患の治療	心血管病リスクの減少	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第 3：脳梗塞リスクの評価	高リスク患者への抗凝固療法	脳梗塞予防	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第 4：心拍数の評価	適切な心拍数調節	症状改善 左室機能維持	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第 5：症状の評価	抗不整脈薬 電氣的除細動 カテーテルアブレーション 外科治療（メイズ手術）	症状改善	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善（心不全合併患者に対するカテーテルアブレーション）

(Kirchhof P, et al. 2016¹⁹⁾ を参考に作表)

1. 急性期治療

➤ 循環動態を安定させる(心房細動で循環が破綻していないか確認)

-破綻している → 電気ショックを考慮 (ヘパリン5000U iv してCV50J~)

※基本的には抗凝固療法がなされている患者に限る

-低血圧になっている、HR>130bpm以上の低血圧になっている

→オノアクトやベラパミル(ヘルベッサ)などでRate controlを行う

※ベラパミルなどのCa-blockerは陰性変力作用があるため注意

-徐脈性Afになっている → temporary PaceMakerやleadless PaceMaker留置

※抹消冷感やLactate・BNP上昇、肺うっ血像などの心不全所見を確認

2. Up stream 治療 (リスク因子の改善)

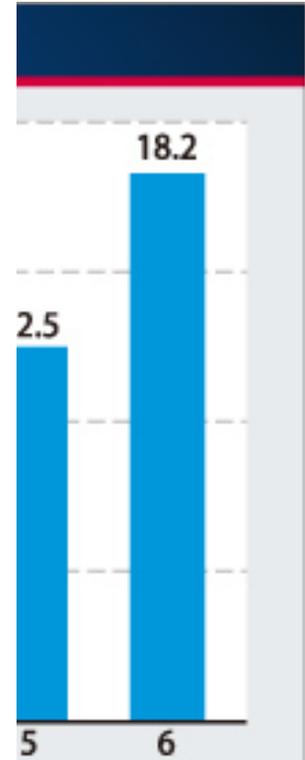
- 修正可能なリスク因子として、以下の項目が指摘されている
年齢、性別(男性)、心不全、冠動脈疾患、弁膜症、糖尿病、肥満、睡眠時無呼吸症候群、尿酸、喫煙、アルコール消費
- 心房細動症例の56%はリスク因子を1つ以上保持している。高血圧はその中でも最も関与すると報告されている。 (Circulation 2011;123:1501-1508)
- 純アルコールで10g/day摂取量が増えるごとにAfの新規発症率が5%増加すると指摘されている。 (J Am Heart J 2016;5:e004060)

3. 脳卒中予防

- 1点で中等度リスク、2点で高リスク
高血圧は既往も含む
- ESCやAHAでは年齢2点、動脈疾患性別を各1点で追加した
CHA2DS2-VAScが採択されている。
真の低リスク群の検出には最適
- 本邦での統合解析では上記追加
項目で有意差なく、CHADS2が採択

表 32 抗凝固療法未施行例の脳梗塞に対するハザード比
(統合解析)

因子	ハザード比 (95%信頼区間)
年齢	
< 65 歳	参照
65~74 歳	1.12 (0.53~2.37)
≥ 75 歳	2.31 (1.18~4.52)
女性	1.07 (0.65~1.76)
高血圧	1.69 (1.01~2.86)
糖尿病	1.18 (0.64~2.15)
脳梗塞または TIA	3.25 (1.86~5.67)
心不全	0.86 (0.45~1.65)
冠動脈疾患	0.52 (0.22~1.26)
抗血小板薬使用	1.42 (0.86~2.32)



Cox 比例ハザードモデル

国内の代表的な3つの心房細動レジストリー研究 (J-RHYTHM Registry, Fushimi AF Registry, Shinken Database) の統合解析における抗凝固療法未施行例 (3,588 人)
(Suzuki S, et al. Circ J 2015; 79: 432-438²⁴⁹⁾ より)

症率はこの合計スコアに
8.2%となる。

HELT-E2S2スコア

➤2024年フォーカスアップデート版に記載されている新しいリスクスコア J-RHYTHM、Fushimi AF、Shinken database、Keio Interhospital CardiovascularStudyからなるJ-RISK(統計解析)が行われた。

表 18 HELT-E₂S₂ スコア

頭文字	危険因子		点数
H	Hypertension	高血圧	1
E	Elderly, age 75–84 years	年齢 75 ~ 84 歳	1
L	Low BMI (< 18.5 kg/m ²)	BMI 18.5 未満	1
T	Type of AF (persistent/permanent)	持続性 / 永続性心房細動	1
E ₂	Extreme elderly, age ≥ 85 years	年齢 85 歳以上	2
S ₂	previous Stroke	脳卒中既往	2

(Okumura K, et al. 2021³⁵²) より改変)

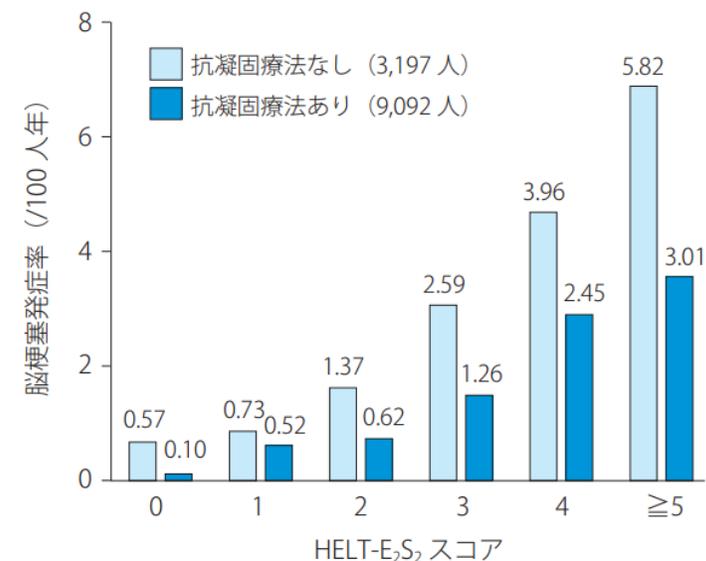


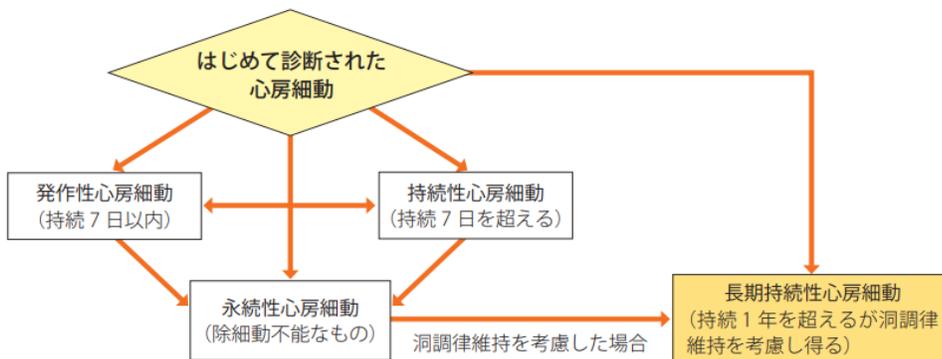
図 8 HELT-E₂S₂ スコアによる脳梗塞発症率

(Okumura K, et al. 2021³⁵²) より)

心房細動の分類

大きく4つのタイプに分類される

- ① Paroxysmal AF: 発作性心房細動 7日以内に復帰するもの
- ② Persistent AF: 持続性心房細動 7日以上持続しているもの
- ③ Long standing AF: 長時間持続性心房細動 1年を超える
- ④ Permanent AF: 永続性心房細動 除細動が不可能なもの



心房細動の分類により「予後」や「洞調律復帰率」「脳梗塞の発症率」が異なる

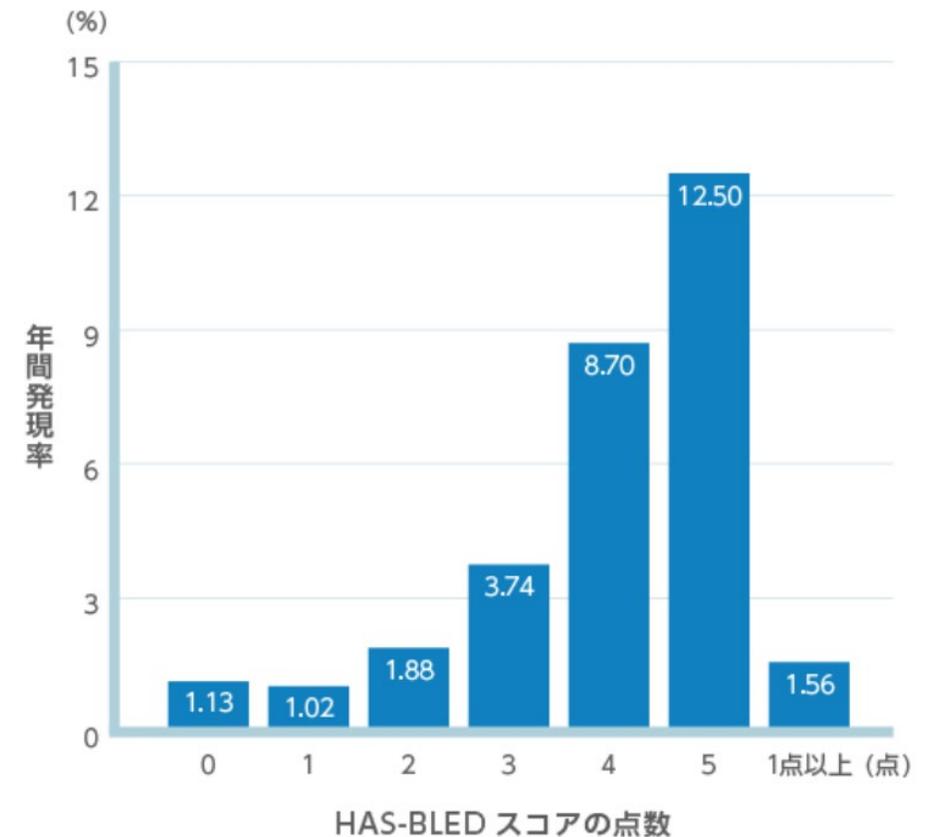
Kirchhof, et al. NEJM 2020, 383;14;1305-1316

図9 心房細動の分類

(Fuster V, et al. 2011¹⁹⁹⁾, Fuster V, et al. 2006²⁰⁰⁾ を参考に作図)

脳卒中予防

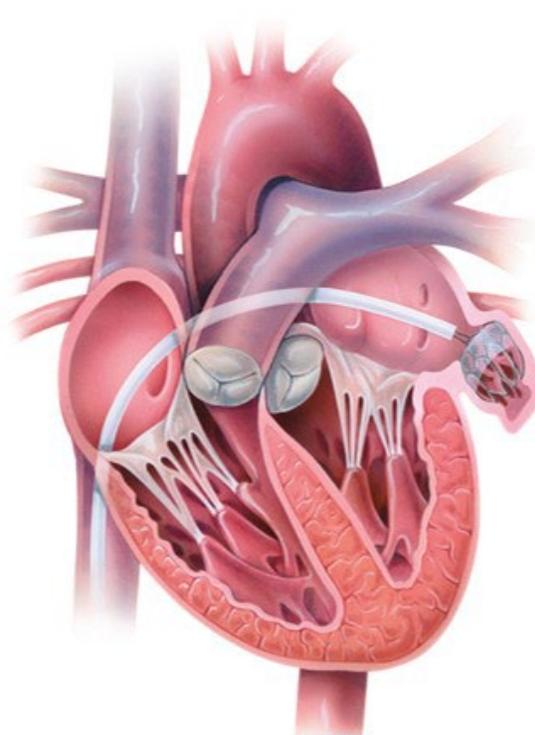
- Hypertension: 高血圧 (sBP>160mmHg)
 - Abnormal renal/liver: 腎・肝障害
 - Stroke: 脳卒中
 - Bleeding: 出血既往
 - Labile INRs: INRの不安定性
 - Elderly: 65歳以上
 - Drugs/alcohol: 抗血小板薬、NSAIDs、飲酒
- ➡3点以上をhigh riskと定義



脳卒中予防

WATCHMAN

- 2019年に日本でも適応
- PROTECT AF、SALUTE試験など有効性を示す研究発表が続いている
- CHADS2、HASBLEDともに高い患者ADL自立した患者などが現在の適応

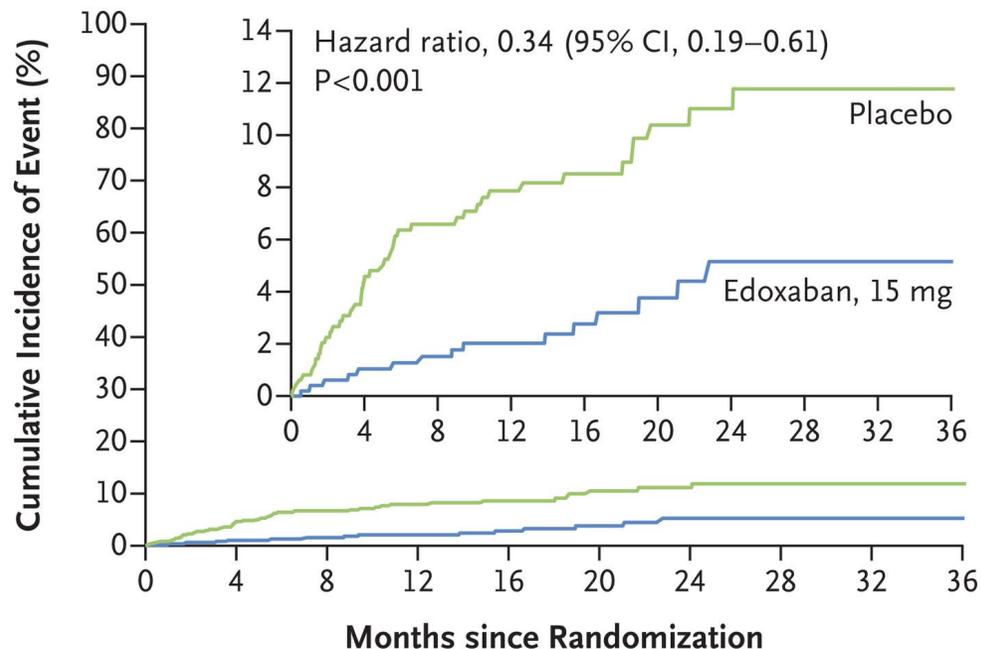


抗凝固薬の種類

非弁膜症性心房細動	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
	プラザキサ	イグザレルト	エリキュース	リクシアナ
用法・容量	150mg 1日2回	15mg 1日1回	5mg 1日2回	60mg 1日1回
減量用法・容量	110mg 1日2回	10mg 1日1回	2.5mg 1日2回	30mg 1日1回
減量基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢 \geq 70歳 ・CCr $<$ 50mL/分 ・P 糖蛋白阻害薬 ・消化管出血既往 	CCr $<$ 50mL/分	以下2つ以上に該当 <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 \geq 80歳 ・血清Cr \geq 1.5 ・体重 \leq 60kg 	いずれかに該当 <ul style="list-style-type: none"> ・CCr $<$ 50mL/分 ・体重 \leq 60kg ・P 糖蛋白阻害薬
腎機能低下による禁忌	CCr $<$ 30mL/分	CCr $<$ 15mL/分	CCr $<$ 15mL/分	CCr $<$ 15mL/分
静脈血栓症 (PE・DVT)	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
	プラザキサ	イグザレルト	エリキュース	リクシアナ
初期用法・容量	適応なし	15mg 1日2回	10mg 1日2回	60mg 1日1回
維持用法・容量		15mg 1日1回	5mg 1日2回	
減量用法・容量		なし		30mg 1日1回
減量基準				いずれかに該当 <ul style="list-style-type: none"> ・CCr \leq 50mL/分 ・体重 \leq 60kg ・P 糖蛋白阻害薬
腎機能低下による禁忌		CCr $<$ 30mL/分		CCr $<$ 15mL/分

超低用量リクシアナ

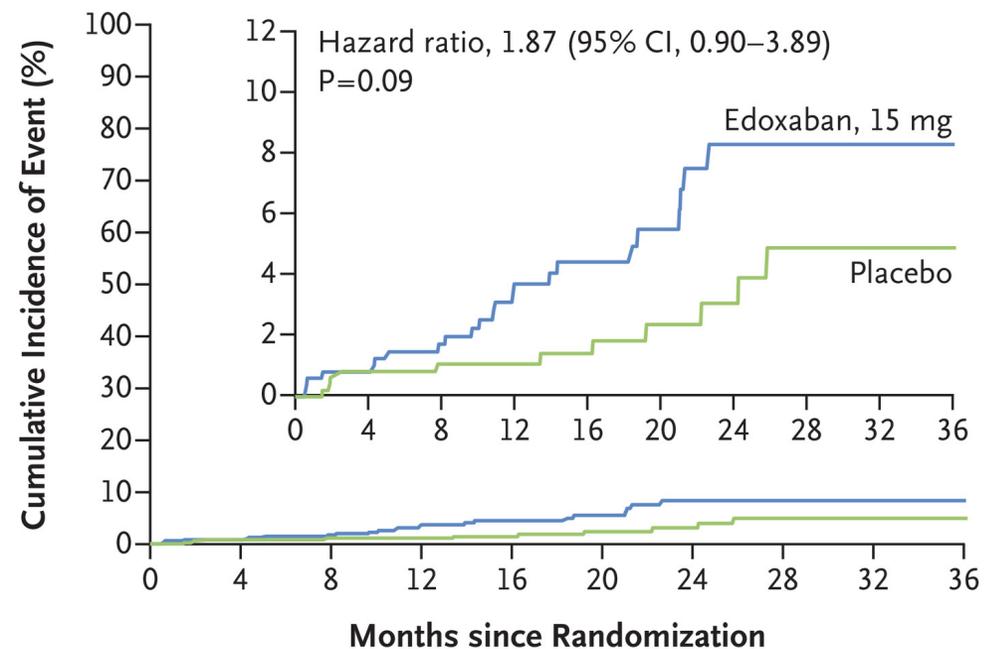
A Stroke or Systemic Embolism



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

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

4. Rate control & 5. Rhythm control

➤ Rate control

脈拍を適正な範囲にコントロールする
主な使用薬剤は「ビソプロロール」「ワソラン」

➤ Rhythm control

洞調律化することを目指す治療
薬剤としては「サンリズム」「アミオダロン」などの抗不整脈薬

循環器内科まで
コンサルトください

➤ただし、薬剤的なRhythm controlはRate controlに非劣勢であることが知られている

N Engl J Med. 2002 Dec 5;347(23):1825-33

カテーテルアブレーションの適応

➤ 近年、心房細動に対してカテーテルアブレーション治療が有効であるデータが蓄積されてきている。

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン

不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版)

2018 JCS/JHRS Guideline on Non-Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias

本ガイドライン発行後のあらたな知見をまとめたフォーカスアップデート版が発行されているので、併せて参照のこと

[フォーカスアップデート版 不整脈非薬物治療 \(2021年3月26日発行\)](#)

[フォーカスアップデート版 不整脈治療 \(2024年3月8日発行\)](#)

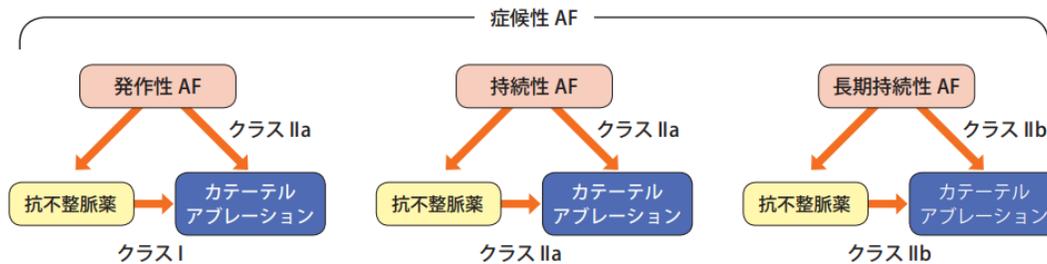


図 16 症候性 AF の持続性に基づくリズムコントロール治療のフローチャート

表 63 AF に対するカテーテルアブレーション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
高度の左房拡大や左室機能低下を認めず、薬物治療抵抗性の症候性発作性 AF	I	A	A	I
症候性再発性発作性 AF に対する第一選択治療としてのカテーテルアブレーション	IIa	B	B	I
心不全 (左室機能低下) の有無にかかわらず、同じ適応レベルを適用する	IIa	B	B	I
徐脈頻脈症候群をともなう発作性 AF	IIa	B	B	III
症候性持続性 AF	IIa	B	B	II
症候性長期持続性 AF	IIb	B	B	II
無症候性発作性 AF で再発性のもの	IIb	C	C1	III
無症候性持続性 AF	IIb	C	C1	III
左房内血栓が疑われる場合	III	A	D	V
抗凝固療法が禁忌の場合	III	A	D	V

薬物治療抵抗性: 少なくとも 1 種類の I 群または III 群抗不整脈薬が無効

カテーテルアブレーションの適応

➤ 以前のガイドラインでは薬物療法Firstであったが、現在は積極的にアブレーションを先行した方が成績が良いエビデンスも集積しており推奨が変わった。(STOP-AF First、EARL-AF、Cryo-FIRSTなど)

2024年9月25日更新
2024年3月8日発行

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン

2024年 JCS/JHRS ガイドライン
フォーカスアップデート版

不整脈治療

JCS/JHRS 2024 Guideline Focused Update on Management of Cardiac Arrhythmias

表 13 症候性再発性の発作性心房細動に対するクライオバルーンアブレーション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
症候性再発性の発作性心房細動に対する第一選択治療として、クライオバルーンを用いたカテーテルアブレーションを行う（患者がアブレーションを希望した場合、他の選択肢や治療のリスクなどの十分な説明を行ったうえで選択する）	I	A

表 14 無症候性再発性の発作性心房細動に対するカテーテルアブレーション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
無症候性再発性の発作性心房細動でCHA ₂ DS ₂ -VASc スコア ≥ 3 点の場合にカテーテルアブレーションを考慮する	IIa	B

表 16 心不全をともなう心房細動に対するカテーテルアブレーションに関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
明らかな基礎心疾患をともなわず、心房細動起因性の低左心機能が強く疑われる心房細動患者において、死亡率や入院率を低下させるために、カテーテルアブレーションを行う	I	C
ガイドラインにもとづく標準的心不全治療が行われている、LVEF の低下した心不全 (HFrEF) を有する心房細動患者の一部において、死亡率や入院率を低下させるためにカテーテルアブレーションを考慮する	IIa	A
心不全の要因となる合併疾患がなく LVEF の保たれた心不全 (HFpEF) を有する心房細動患者において、死亡率や入院率を低下させるためにカテーテルアブレーションを考慮してもよい	IIb	B

カテーテルアブレーションの適応

- 以前は「再発性」や「症候性」「ADL自立」や「年齢」などの要素から治療効果の高い患者に限定してアブレーションを施行していた。
- 現在はその適応が広がりつつあるのが現状
(以前84歳のADL自立の症候性・初回指摘AFで施行)
- ただし、紹介施設のマンパワーや独自の基準があるためまずは循環器内科にご相談ください。

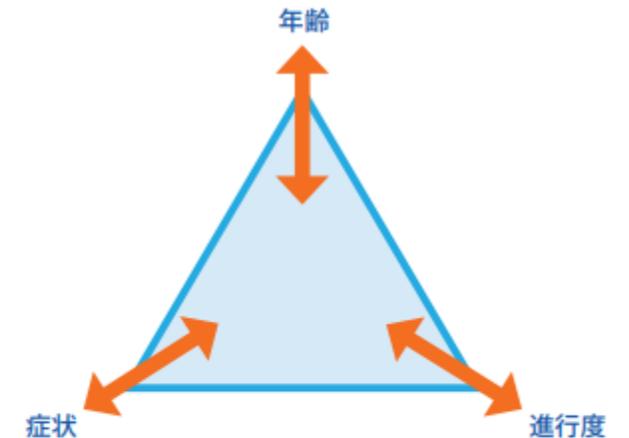


図 17 AFカテーテルアブレーションの適応に関する総合的判断

年齢、症状、AFの進行度の3因子を個別に判断するのではなく、各患者において総合的に判断することが重要である。

ご清聴ありがとうございました

超高齢者へのDOAC投与
～超低用量リクシアナ～

丹波医療センター 内科 山崎哲



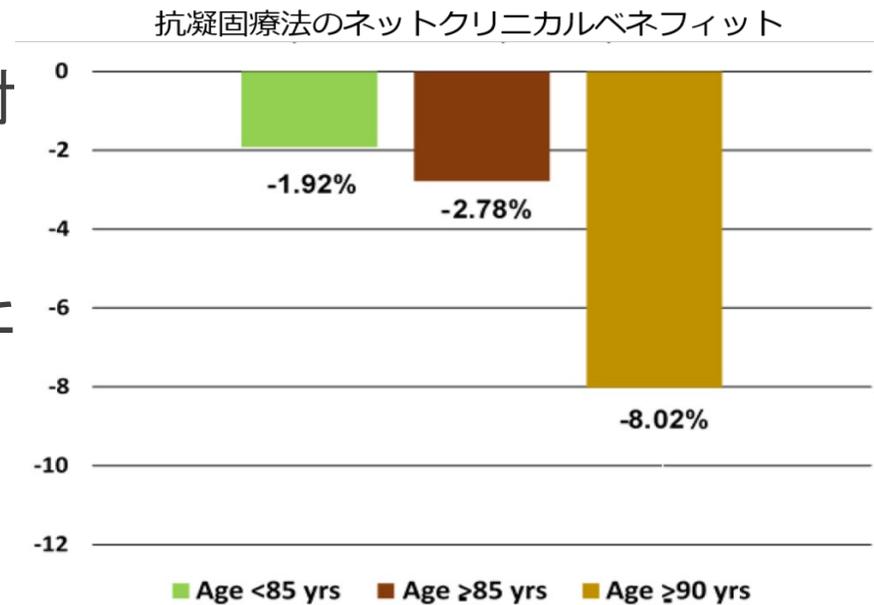




脳卒中予防

PREFER IN AF (J Am Heart Assoc. 2017;6:e005657)

- ヨーロッパ461病院の心房細動患者前向き登録
- 高齢患者での抗凝固療法の有効性、安全性を検討
- Net clinical benefitは高齢になるほど恩恵が高かった



CQ

- 高齢患者において、出血傾向にある患者への抗凝固療法はためられていることが多い。
- 東アジア人は血栓ができにくく出血傾向にあると言われているが、日本人においても抗凝固療法は高齢患者に有益なのか。

今回の文献



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation

Ken Okumura, M.D., Ph.D., Masaharu Akao, M.D., Ph.D., Tetsuro Yoshida, M.D., Ph.D., Masahito Kawata, M.D., Ph.D., Osamu Okazaki, M.D., Ph.D., Shintaro Akashi, M.D., Ph.D., Kenichi Eshima, M.D., Ph.D., Kimihiko Tanizawa, Ph.D., Masayuki Fukuzawa, M.S., Takuya Hayashi, M.S., Masahiro Akishita, M.D., Ph.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., *et al.*, for the ELDERCARE-AF Committees and Investigators*

(N Engl J Med 2020; 383 : 1735-1745)

背景

- 心房細動は年齢とともに発症数は増加していく。
 - 高齢者では、出血のリスク(腎機能、出血歴、フレイルetc.)を鑑みて処方がためられるケースは多い。
 - リクシアナ60mg(or30mg)とリクシアナ30mg(or15mg)の比較でワーファリンに有効性で非劣勢、安全性で上回ることが示された
しかし、**高齢者(≥80歳)は17%しか含まれなかった(ENGAGE AF-TIMI48)**
- ➔高齢者における抗凝固療法のエビデンスが必要である

研究のPICO

Patient	80歳以上の非弁膜症性Af、CHADS2 \geq 2点 何らかの理由でDOACが内服できない患者
Intervene	リクシアナ15mg
Comparison	プラセボ投与
Outcome	有効性: 脳卒中や全身性塞栓症の発症率 安全性: 大出血(国際血栓止血学会基準)

概要

- 第3相試験、多施設、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
イベント主導型(イベント発生が定数に達したら終了)日本で施行
- 2016年5月24日～2020年5月31日 約5年間の追跡期間
- COIとして第一三共からの資金提供で実施されている。
- 第三者機関が試験実施中、その継続の可否につき安全性のモニタリング

Inclusion criteria

- 1年以内に特定された非弁膜症性心房細動
- CHADS₂ ≥ 2点
- IC時の年齢が80歳以上
- いずれかの理由で従来用量の抗凝固薬が適応できない
 - eGFRが15-30である
 - 頭蓋、眼球、消化管からの致命的出血歴
 - 低体重 (≤45kg)
 - NSAIDs、抗血小板薬の内服

Table S1. Trial inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria

1. Patients with nonvalvular atrial fibrillation with history of atrial fibrillation documented by electrocardiogram within the 1 year prior to the day of informed consent
2. Patients with at least 2 of the following thromboembolism risk factors (CHADS₂ score ≥2)
 - a. Congestive heart failure
 - b. Hypertension
 - c. Age ≥75 years
 - d. Diabetes mellitus
 - e. History of transient ischemic attack or cerebral infarction (excluding occurrences within the 30 days prior to the day of randomization)
3. Patients aged ≥80 years on the day of informed consent
4. Patients who are ineligible^a for available oral anticoagulants (warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban) at the approved dosage^b and with at least 1 of the following bleeding risks
 - a. Severe renal impairment (creatinine clearance calculated by the Cockcroft-Gault formula ≥15 mL/min and <30 mL/min)
 - b. History of bleeding from critical area or organ (such as intracranial, intraocular, or gastrointestinal bleeding)
 - c. Low body weight (≤45 kg)
 - d. Continuous use of acidic non-steroidal anti-inflammatory drugs
 - e. Patients using 1 antiplatelet drug (for a purpose other than prophylaxis of cardioembolic stroke)

Exclusion criteria①

- 2次性心房細動(甲状腺、術後、気胸、貧血)
- 8週間以内の抗凝固薬の内服歴
- 以下の出血リスク高度の基準に当てはまる
 - ・IC時にアクティブな出血
 - ・消化管潰瘍、Hb < 9.0g/dL、Plt < $10^4/\mu\text{L}$
- 30日以内の脳梗塞、TIA
- リウマチ性弁膜症、弁置換術後、IE、粘液種
- 心室内血栓や心房血栓が確認されている
- 遺伝的血栓素因を持っている

Exclusion criteria

1. Transient atrial fibrillation secondary to other reversible disorders (e.g. thyrotoxicosis, cardiac or thoracic surgery, pneumonia, severe anemia)
2. Patients who received warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban within the 8 weeks prior to the day of randomization
3. Patients receiving warfarin with INR controlled at ≥ 1.6 in 2 of the 3 most recent examinations, including the eligibility assessment examination, measured at least 4 weeks apart (patients with INR ≥ 1.6 at the eligibility assessment examination are excluded)
4. Patients with particularly high bleeding risk meeting any of the following criteria:
 - a. Active bleeding on the day of informed consent^d
 - b. Unresolved peptic ulcer on the day of informed consent
 - c. Hemoglobin < 9 g/dL, or platelet count < $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ at the eligibility assessment examination
 - d. Hereditary hemorrhagic disease
5. Cerebral infarction or transient ischemic attack within the 30 days prior to the day of randomization
6. Patients with rheumatic valve disease
7. History of prosthetic valve replacement (mechanical or biological valves)^d
8. Patients with infective endocarditis
9. Patients with atrial myxoma
10. Observed presence of left ventricular or atrial thrombus
11. Observed hereditary thrombophilia

Exclusion criteria②

- 電氣的or薬剂的除細動が予定されている
- コントロール不良な高血圧
(sBP \geq 160mmHg dBP \geq 100mmHg)
- 高度な腎障害がある eGFR $<$ 15mL/min
- 凝固能障害のある肝障害患者
- 30日以内の心筋梗塞既往
- 悪性疾患の指摘がない

12. Patients with scheduled electrical or pharmacologic defibrillation between the day of informed consent and the time of the examination at completion of trial treatment
13. Uncontrolled hypertension (systolic blood pressure persistently $>$ 160 mmHg or diastolic blood pressure persistently $>$ 100 mmHg)
14. Creatinine clearance calculated by the Cockcroft-Gault formula $<$ 15 mL/min
15. Patients who have started hemodialysis or who may start hemodialysis by the time of the examination at completion of trial treatment
16. Patients receiving dual antiplatelet therapy (e.g., aspirin plus a thienopyridine) at the time of informed consent, or those expected to receive dual antiplatelet therapy after the time of informed consent, who cannot safely discontinue use of either of the antiplatelet drugs
17. Patients with hepatic function disorder accompanied by coagulation disorder
18. History of acute myocardial infarction within the 30 days prior to the day of randomization
19. Serious heart disease such as cardiac failure with New York Heart Association classification \geq 3 or unstable angina pectoris
20. Patients who currently have malignancy; Patients diagnosed with malignancy within the 2 years prior to the day of informed consent, or who have received treatment with cancer therapies (drugs, radiation, and/or surgery) within the 2 years prior to the day of informed consent, except for patients with adequately treated basal cell carcinoma of the skin, resected squamous cell carcinoma of the skin, and cervix carcinoma in situ.
21. History of receiving any other trial drugs within the 60 days prior to the day of informed consent

Outcome

Efficacy Primary end points: 脳卒中と全身性塞栓症の複合エンドポイント

Secondary end points:

- ・脳卒中、全身性塞栓症、心血管による死の複合エンドポイント
- ・主要な心血管イベント
- ・脳卒中、全身性塞栓症、全死亡の複合エンドポイント
- ・あらゆる原因による全死亡

Safety Primary end points: 主要な出血合併症

Secondary end points:

- ・主要な出血合併症、臨床的に重大ではない出血合併症、微小な出血
- ・全出血イベント

Definition

Major bleeding 以下のいずれかを満たすような出血

- ・生命に関わる出血
- ・後腹膜、頭蓋内、眼球内、クモ膜下、関節内、心膜腔
もしくはコンパートメント症候群を伴うような筋肉内出血
- ・Hbが2.0g/dL以上低下し輸血を要するような出血(1単位の輸血は1.0g/dl)

Clinically relevant non-major bleeding

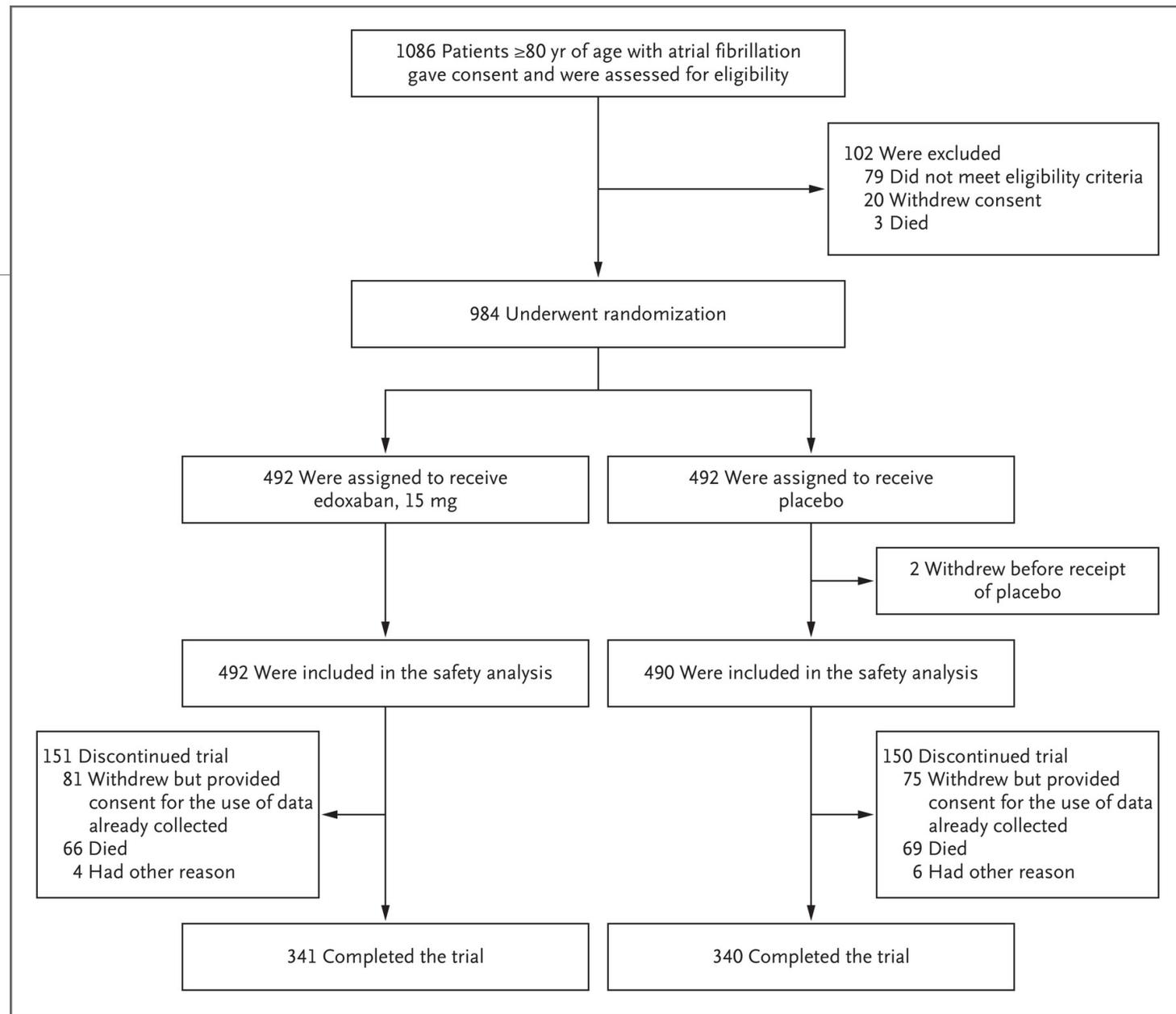
- ・「臨床的影響のある出血」と分類しうる、治療を要した出血
- ・肉眼的、もしくは画像的に診断されている
- ・入院、L/Dフォロー、内視鏡、手術などの処置が必要

Minor bleeding

- ・上記に当てはまらない。治療を要さない出血。(ex.自然止血した鼻出血)

Result

- 1086人が登録、102人が除外
- ランダム化されたのは984人
- 492人ずつに割付け
- それぞれ151人、150人が脱落



Result

➤ 平均年齢は86歳

➤ 明らかな群間差はなし

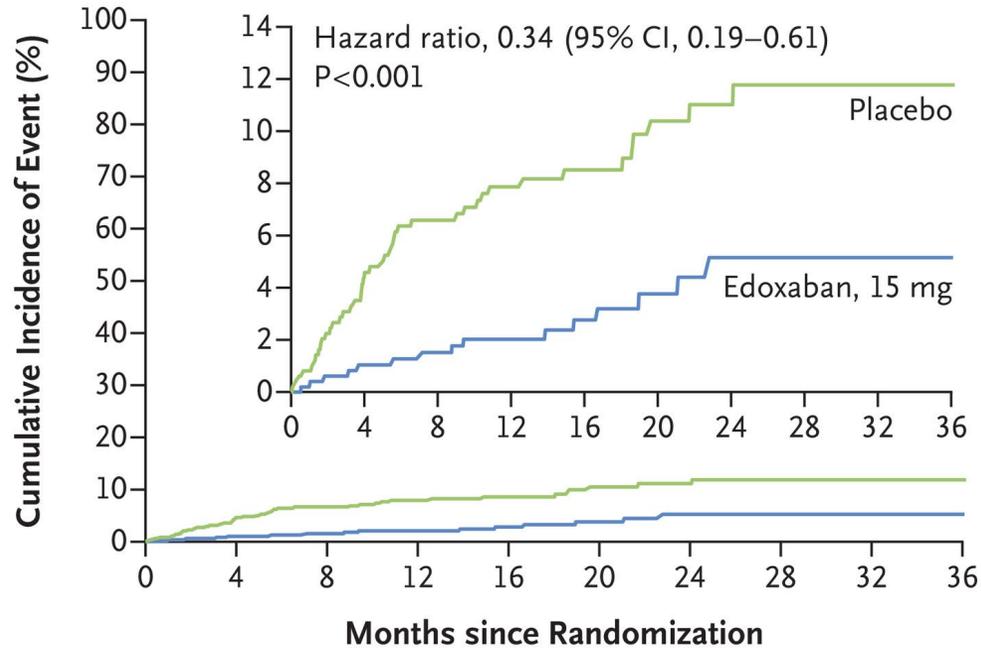
	4.9±1.3	4.9±1.2	5.0±1.3
CHA ₂ DS ₂ -VASc score [§]	4.9±1.3	4.9±1.2	5.0±1.3
HAS-BLED score [¶]	2.3±0.9	2.3±0.9	2.4±0.9
Coronary artery disease	257 (26.1)	130 (26.4)	127 (25.8)
Dementia	160 (16.3)	70 (14.2)	90 (18.3)
History of falling within past yr	340 (34.6)	154 (31.3)	186 (37.8)
Frailty category			
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)

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*

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)

Result

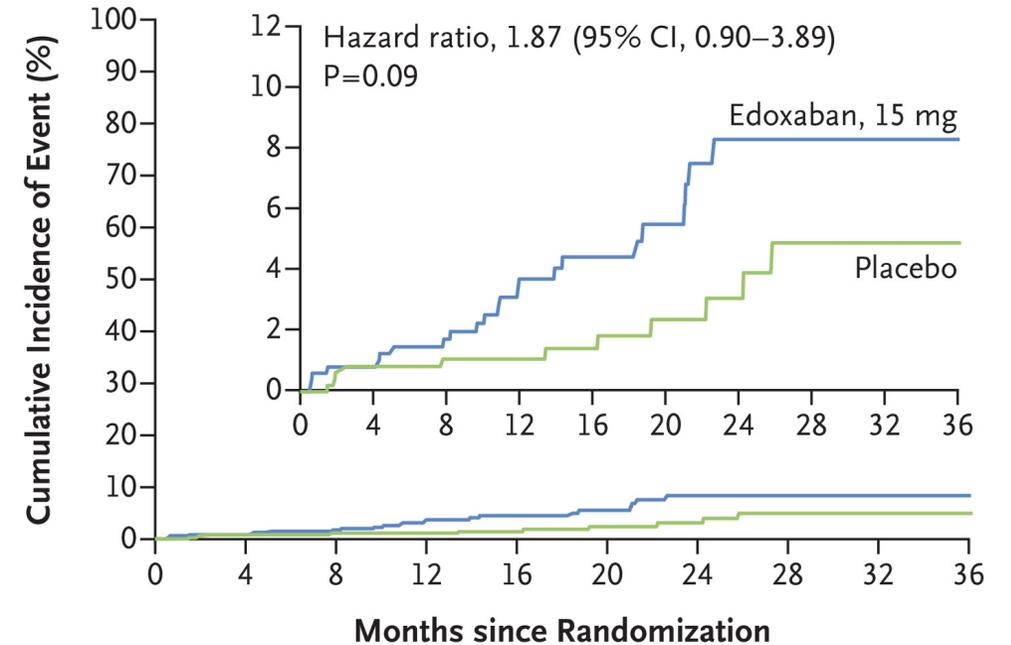
A Stroke or Systemic Embolism



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

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

Result

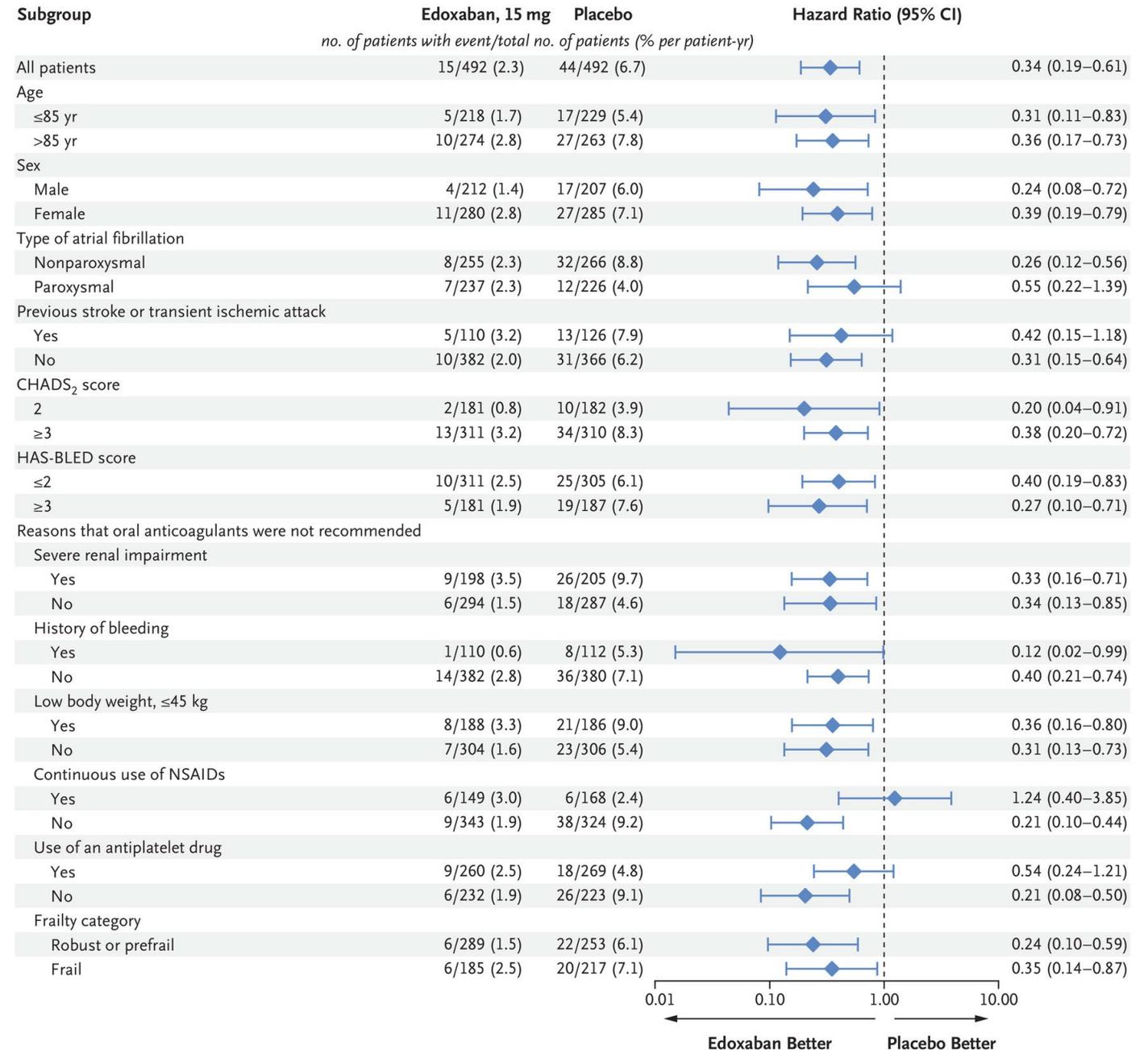
- 脳卒中、全身性塞栓は15 vs 44
HR0.34(0.19-0.61) p<0.001
- 主要な出血は20 vs 11
HR1.87(0.90-3.89) p=0.09
- 全死亡は66 vs 69HR0.97(0.69-1.3)
- 頭蓋内出血は2 vs 4
- 消化管出血は14 vs 5

Table 2. Primary and Secondary Efficacy and Safety End Points.

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>			
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)	
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)	
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)	
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)	

Result

- 1次エンドポイント
- サブグループ解析でも有効性に大きな変化なし
- NSAIDs群のみ有意差無



Discussion

- 脳卒中、塞栓症の予防についてエドキサバン15mgの内服はプラセボに対して優位性が示され、出血合併症は増加していたものの有意差は無かった。
- エドキサバンの内服による死亡率の上昇は見られなかった。集団内での最も一般的な死因は出血や塞栓症ではなく心不全、心原生ショックであった。
- これまでの研究(ENGAGE AF-TIMI48)と比べ、頭蓋内出血や主要な出血合併症の年間発症率は差はなく、エドキサバン内服患者の塞栓症発症率も大きな変わりはない。

Limitation

- 高リスクな背景もあり試験中断者が多かった。(しかしいづれも追跡はできている)
- 追跡中止の影響を考慮した別の解析でも同様の結果が示された。
- 日本人を対象とした試験であり他の患者集団には応用できない。
- ENGAGE AF-TIMI48においてエドキサバン15mgで治療された東アジアの心房細動患者での治療効果は本試験と比べより高い成績であった。
- 東アジア人は他集団と比較し、脳卒中や塞栓症、顕性出血が多い。

Conclusion

- 80歳以上の高齢、高リスクの非弁膜症性心房細動の日本人患者においてエドキサバン15mgの内服は、プラセボと比較して脳卒中や全身性塞栓症を有意に予防することができた。
- 副作用としての大出血による合併症は有意な増加は指摘されなかった。

ご清聴ありがとうございました

超高齢者へのDOAC投与
～超低用量リクシアナ～

丹波医療センター 内科 山崎哲