

神奈川県にて心房細動における抗凝固療法の有効性と安全性の実態調査を行いましたので報告させていただきます

スライド

今回の発表に関連し、開示すべき COI はありません

スライド

研究の背景と目的です

スライド

近年、高齢化社会を迎え心房細動の有病率が増加しており、それによる脳卒中を予防するために、新規の抗凝固療法が普及してきています。

しかしながら、実地医家を含む実臨床の場における抗凝固療法の実態は明確とは言えません。そこで、今回我々は神奈川県の実地医家を含む各医療機関における心房細動症例の治療実態を把握し、経年的観察での病態および診療等の変遷について検討し、抗凝固薬治療による脳梗塞発症を含む予後、および脳出血等の合併症の発生率などを評価することを目的としました。

スライド

研究の方法です

スライド

対象者は、心房細動を指摘された患者で永続性、持続性、発作性を問いません。また、非弁膜症性、弁膜症性、弁置換後等も問いません。さらに、現在加療中、過去の抗不整脈治療・頻脈治療・焼却術後の洞調律なども問いません。除外基準は主治医により研究参画に不適切と判断された患者です。

スライド

主要評価項目は

1. 心房細動患者の疫学
2. 登録患者の抗凝固・血小板薬投与の状況
3. 予後

登録後 3 年間の転帰・有害事象については
生存・死亡（心臓死・脳血管死・その他）
脳血管障害の有無：脳梗塞、脳出血、後遺症の有無（症候性・一過性）
出血の有無（重大出血事象、それ以外の出血）
です

スライド

研究期間は

2013 年 9 月より登録を開始し、2015 年 3 月 31 日までに受診された方を随時登録しました
登録後 1 年、3 年後に転帰の調査を行いました

スライド

データ登録方法

従来の登録用紙による登録以外に、Web による登録、ファイルメーカーのランタイムを用いた専用ソフトなど、複数の登録方法を準備しました。
半数は登録用紙が用いられました

スライド

ホームページも立ち上げ、メーリングリストも活用し情報を共有

スライド

調査項目は示すとおり

患者背景、

合併症、

過去の内服歴、

登録時情報などを登録し

1 年後と 3 年後に転帰を調査しました

スライド

登録医療機関の一覧

私ども開業医から各方面に協力を依頼しました。

神奈川県に本院のある4大学、3大学の分院を含む26の病院と79のクリニック

合計105施設

と 神奈川全体からご協力を頂きました

スライド

結果です

スライド

心房細動を対象としているため大部分は循環器内科の先生からの登録でした。

それ以外の診療科からも多くの登録を頂きました

スライド

登録数は病院 2,500 例、クリニック 1,514 例 合わせて 4,014 例でした

年齢、性別、体重、血清クレアチニン値の記載漏れの症例は除外し、3,839 例が解析対象となりました。

3年間の経過で、受診中断や閉院などで 427 例が追跡不能となり、

最終は病院 2,114 例、クリニック 1,253 例、合わせて 3,367 例で、追跡率 87.7%でした。

スライド

患者背景です。

男性が多く 66.3%、平均年齢が 72.6 歳、心房細動が 61.4%、でした

血圧や腎機能は表の通りで、

平均観察日数 856 日と 2.3 年ほどでした

スライド

CHADS スコア 平均は 1.81 で 2 点以上が 55.3%

CHADS-vasc 平均は 3.0 で 2 点以上が 82.6%

HASBLED 平均は 2.24 で 3 点以上が 38.2% でした

スライド

抗凝固薬の変化

3 年間の内にワルファリンの使用が 44.7%から 36.7%へ減り、DOAC の使用が 33.8%から 42.4%へ増加しています

抗凝固薬を内服していない率に変化はありませんでした。

スライド

内服無し、ワルファリン、DOAC の 3 群で生存率を比較しました。

まず脳梗塞や脳出血に関して、残念ながら有意差を得ることは出来ませんでした。

スライド

死亡、重大事象、脳出血、脳梗塞を合わせた複合のイベントでは

内服無しと DOAC、ワルファリンと DOAC の間で有意差をみとめました

内服無しとワルファリンの間では有意差は認められず

DOAC においてイベント抑制効果を認めました

スライド

各スコア別に比較すると

CHADS スコアは、内服無しと比較して、ワルファリンも DOAC もスコアが高く

CHADS-Vasc スコアは ワルファリンで高く

特にワルファリンで有意に重症例が多かったです

スライド

最後になりますが、Cox 回帰分析を用いて、予後を規定する因子を検討しました。

年齢、心不全の既往、脳梗塞の既往、透析、CLC r などが予後に関与していました

スライド

結語です

前向き、多施設疫学研究により実臨床における心房細動患者の特徴・転帰が明らかにされた。

脳梗塞および脳出血に関しては、抗凝固療法により抑制効果は明らかでなかったが、複合イベント（死亡・重大事象・脳梗塞・脳出血）に関しては、DOACによる治療が有効であることが示された。

スライド

以上で発表を終了します

ご清聴ありがとうございました。

<<想定質問>>

3年目の施設数

7大学9病院+17病院 = 26病院全て

68クリニック = 79クリニック中、86%

ワルファリンと内服無しで差が無いのはなぜ？

- ⇒ 重大出血事象が多く、出血によるイベントが多いため予後悪く無しと差がない？
これは昨年の日循で不適正使用で大出血が多いと報告があった
加えて、適正使用やDOACでは出血は増加していないとのこと
- ⇒ CHADS₂・CHADS₂VAS_cスコアが高く重症例が多いため？
- ⇒ 心不全既往が多い？、高血圧やDMなど多めのため？
- ⇒ 記載してもらったもののワルファリンの服薬およびコントロール状況は不明

ワルファリン 「INR 安定、不安定」の項目が有り、検討は一応可能

DOACのみ有効

- ⇒ 内服無しとスコアが同程度のため有効？、
しかし複合イベントのみで脳梗塞抑制してない・・・
- ⇒ ワルファリンが重大出血で予後悪い？コントロールが悪い？？

脳梗塞減らさない

- ⇒ 脳梗塞発症率が少ないため？
- ⇒ 従来のRWDと同様に、受診中断・閉院など経過不明が一定数あり、
イベントを生じていて受診できていない可能性

病院とクリニックでイベントに差がなさそう

- = 背景でクリニックが重症、>DOAC使用してない、内服無しが多い
- ⇒ 背景因子が重症でかつワルファリン投与が多いので・・・

DOAC投与に十分な管理とは？

- ⇒ まだ検討していないが under dose の可能性、クリニックで十分処方されていない
- ⇒ もしかしてHF、BP、HLなどコントロール不十分？
まだイベント抑制できる可能性もある。今後検討する

内服変化の実数

	初回	3年
なし	823	702
ワルファリン	1717	1237
プラザキサ	579	361
イグザレルト	585	616
エリキュース	134	370
リクシアナ	1	81

最終内服	例数	割合
抗凝固療法単独	2195	65.2%
(DOAC 単独)	1209	(35.9%)
(ワルファリン単独)	986	(29.3%)
抗血小板薬併用	470	14.0%
(DOAC と併用)	219	(6.5%)
(ワルファリンと併用)	251	(7.5%)
抗血小板単独	252	7.5%
なし	450	13.4%

複合エンドポイントの危険因子 (全死亡、脳梗塞、重大出血事象・脳出血)

年齢 (ハザード比 [HR] 1.062; 95%信頼区間 [CI], 1.044-1.080,

心不全既往 (HR: 1.274; 95% CI, 1.014-1.601),

脳梗塞既往 (HR: 1.621; 95% CI 1.277-2.058),

血液透析 (HR: 2.594; 95% CI 1.413-4.763),

腎機能低下 (CrCl HR: 0.992; 95% CI 0.985-0.999).

3年間イベントフリー率は

DOAC 91.5%, ワルファリン 87.3%, 内服無し 86.6%,

他の RWD と比較 (FUSHIMI、SAKURA など)

異なる点 登録症例数・施設数が多い
施設の幅が広く偏りが無い
3年間と長期
DOAC でイベント抑制

ちょうど中間 年齢、男性比、体重、持続性心房細動割合、血圧、CHADS スコア、
脳卒中既往割合、CLCr など患者背景 などは他の RWD との中間

類似 ワルファリンで脳卒中と出血に差がない

現在の課題

- ① 病院とクリニックで背景因子のマッチング
- ② DOAC の用量の適正性

DOAC は大部分容量判明している

プラザキサ : 592 例⇒581 例

イグザレルト : 603 例⇒593 例

エリキュース 138 例全例

★従来の RWD と同様に、受診中断・閉院など経過不明が一定数あり、イベントを生じていて受診できていない可能性があり、正確に把握できていないことは研究の限界である★

	FUSHIMI	SAKURA	ASSAF-K
年齢(歳)	74	72	72.6
男性(%)	59	80	66.3
体重(kg)	58	64	61.7
持続性 or 永続性(%)	54	63	61.4
収縮期 BP(mmHg)	125	127	126
拡張期 BP(mmHg)	70	74	73
平均 CHADS2 スコア	2.1	1.8	1.82
脳卒中／TIA 既往(%)	19	11	※13.7
アスピリン併用(%)	26	17	※16.4
CCR(ml／分)	63	68	66.5
登録	3282	2623	3839
フォロー	2914	1766	3367
フォロー率	88.8%	67.3%	87.7%
施設	78	72	105
クリニック	67	51	79
クリニック率	85.9%	70.8%	75.2%
日数		261±124	883.5±435.5

	FUSHIMI	SAKURA	ASSAF-K	←2
OAC 無し	46			21.8
ワルファリン	46	53	57	44
ダビガトラン	7	15	19.2	15
リバーロキサバン		22	19.2	15
アピキサバン		10	4.5	3.5
エドキサバン				0.02

伏見

ワルファリン投与で脳卒中と大出血の発現率に差が無い
DOAC 投与でワルファリン・非投与のどちらも差が無い