

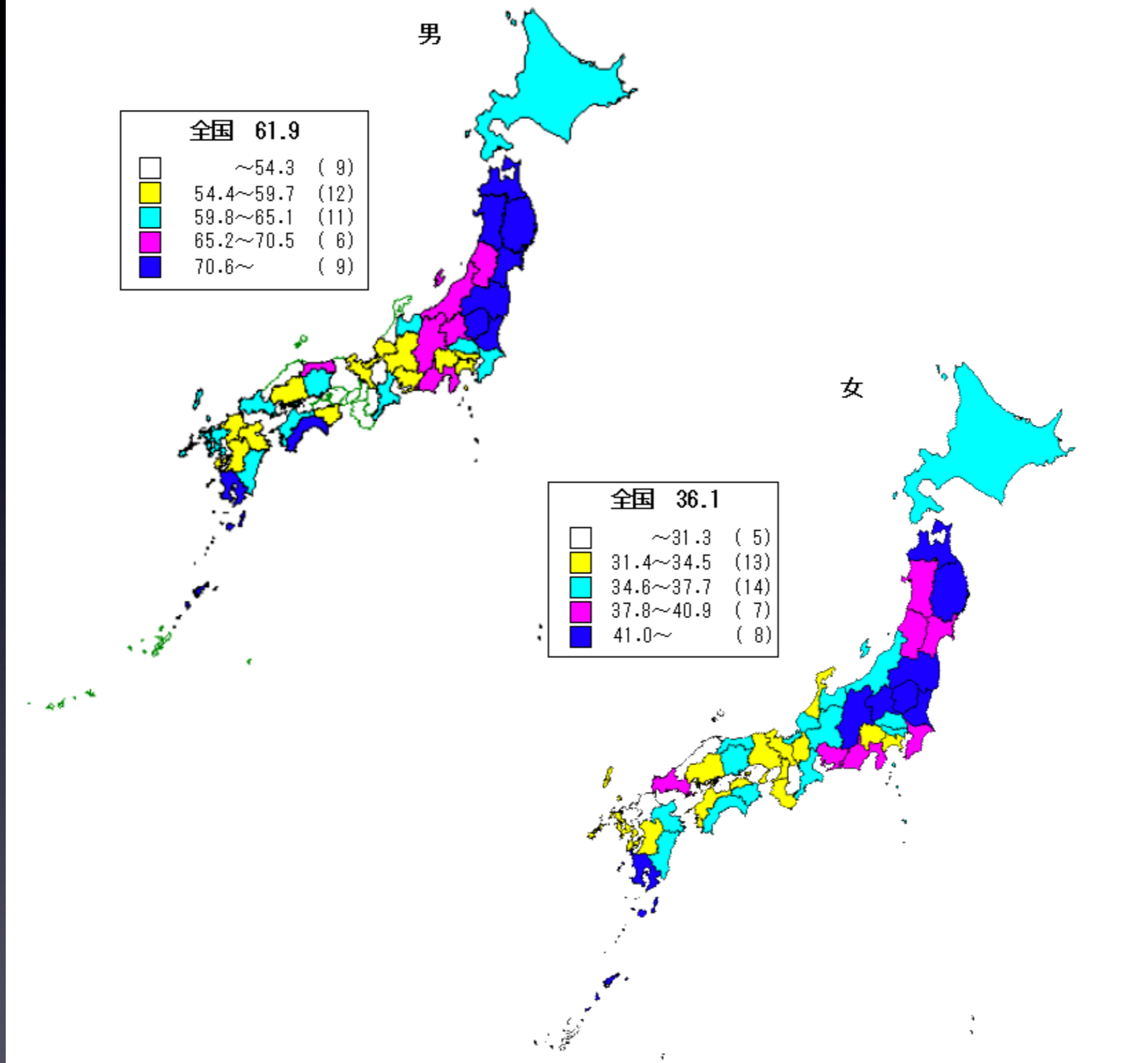
脳卒中フォーラム in Hakodate

# 脳卒中再発予防の最前線 と地域連携

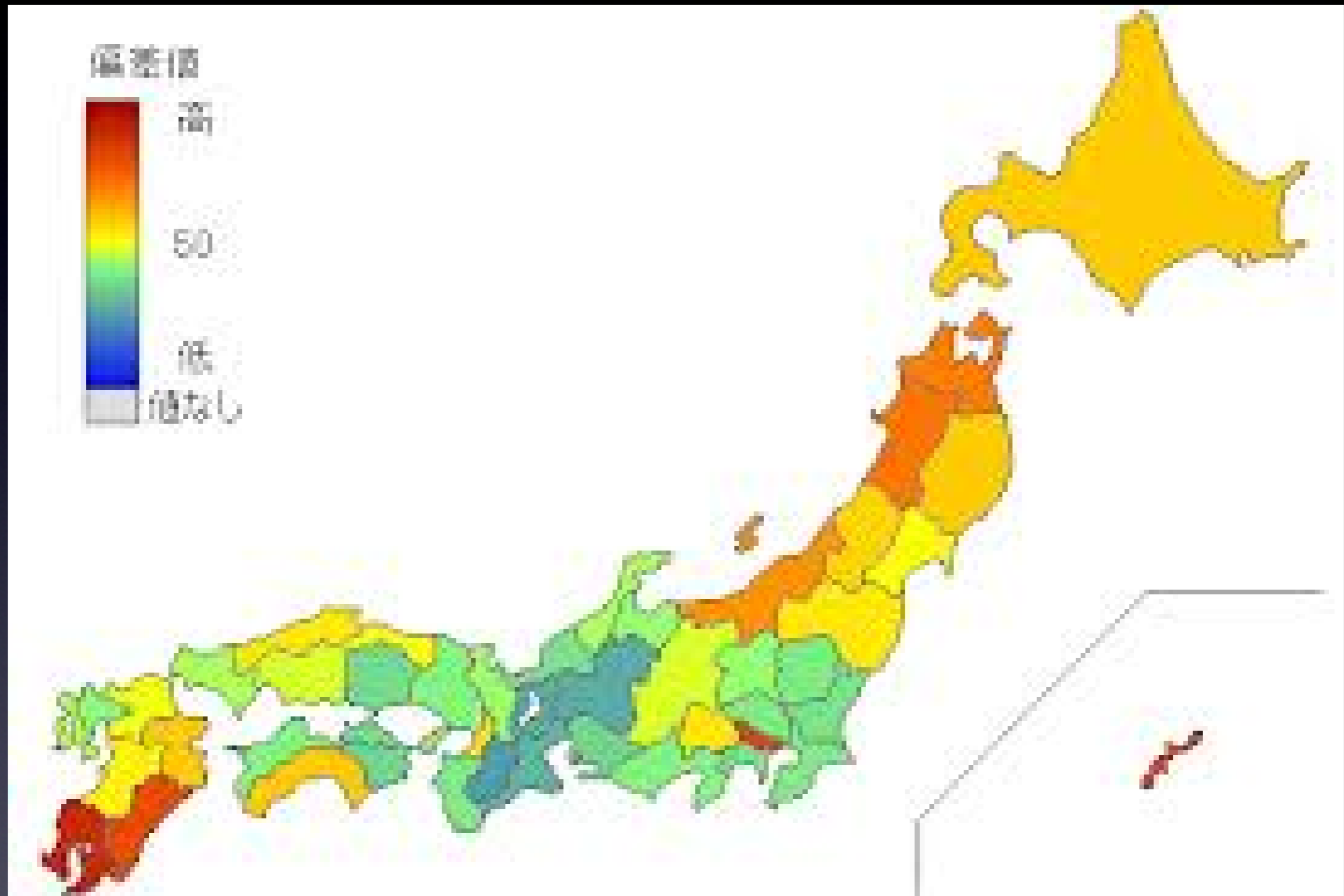
国立循環器病研究センター  
脳神経内科  
長束一行

# 脳卒中多発地域（日本）

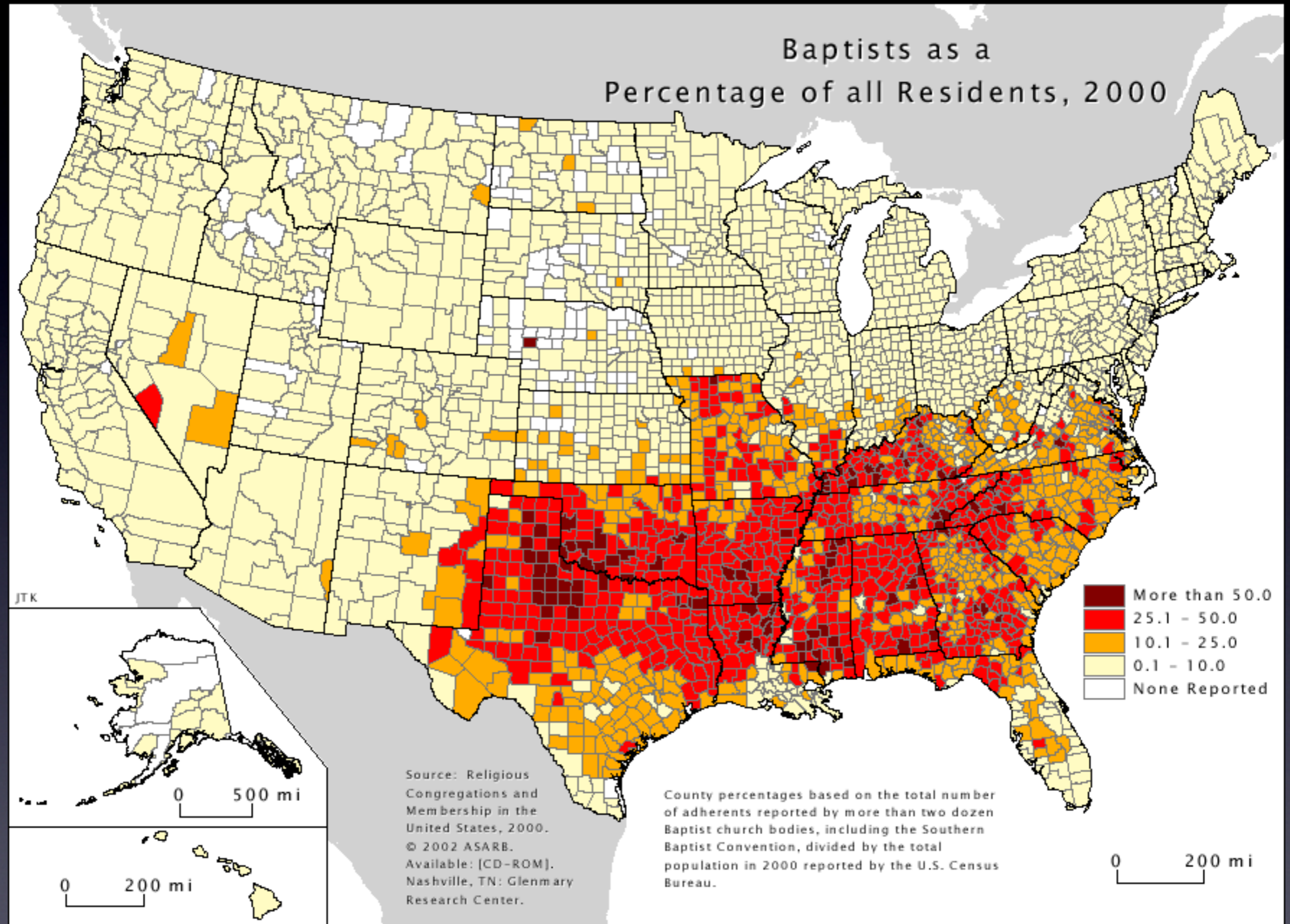
図12 脳血管疾患の都道府県別年齢調整死亡率 -平成17年-



# アルコール消費量



# 脳卒中多発地域 (アメリカ)



# 血液は固まりやすい

図3 動脈にできる血栓と、静脈にできる血栓

## 1. 動脈血栓症

血管内皮下組織  
への血小板粘着  
(プラークの破綻)



血小板活性化  
・凝集



血小板凝集塊  
の成長

フィブリン形成

抗血小板薬

## 2. 静脈血栓症

血液凝固カスケード  
の活性化  
(血流のうっ滞)



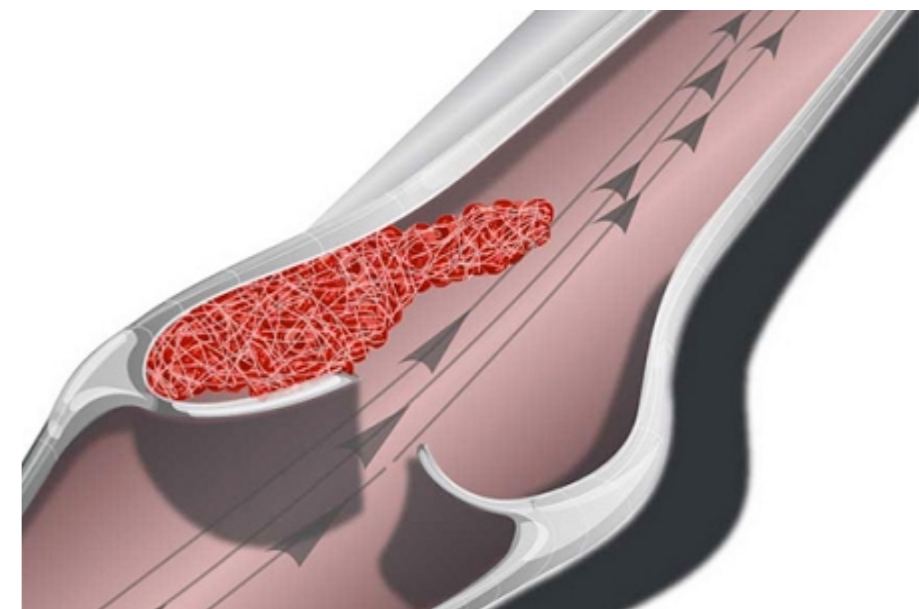
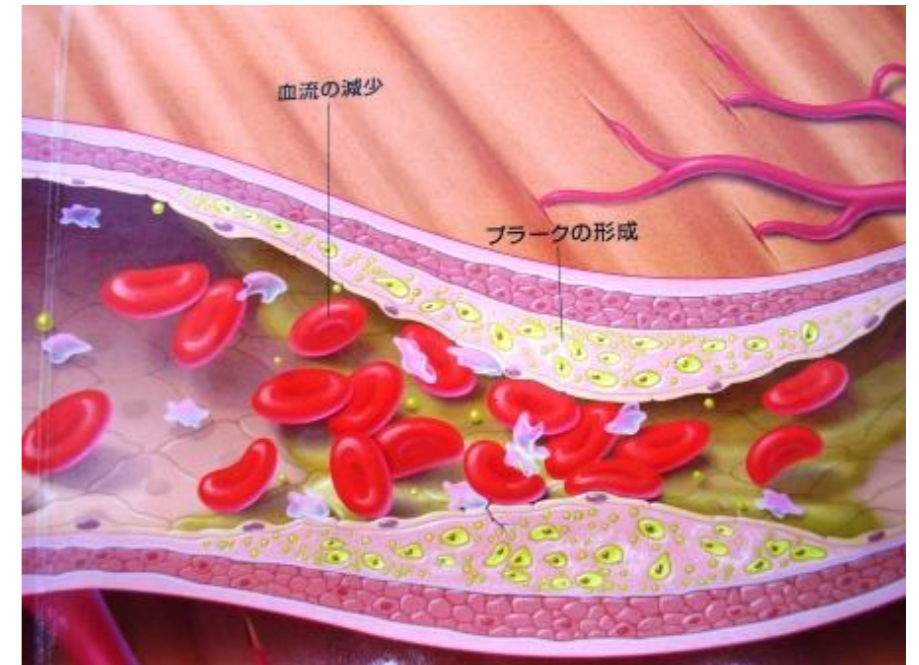
トロンビン  
生成亢進



フィブリン形成

血小板凝集塊  
の形成

抗凝固薬



# 脳卒中の病型

## 1) 脳梗塞

### 心原性脳塞栓症

アテローム血栓性脳梗塞

ラクナ梗塞

その他(大動脈原性、奇異性脳塞栓症、  
動脈解離、血管炎etc.)

## 2) TIA

## 3) 脳出血

# 心原性脳塞栓症

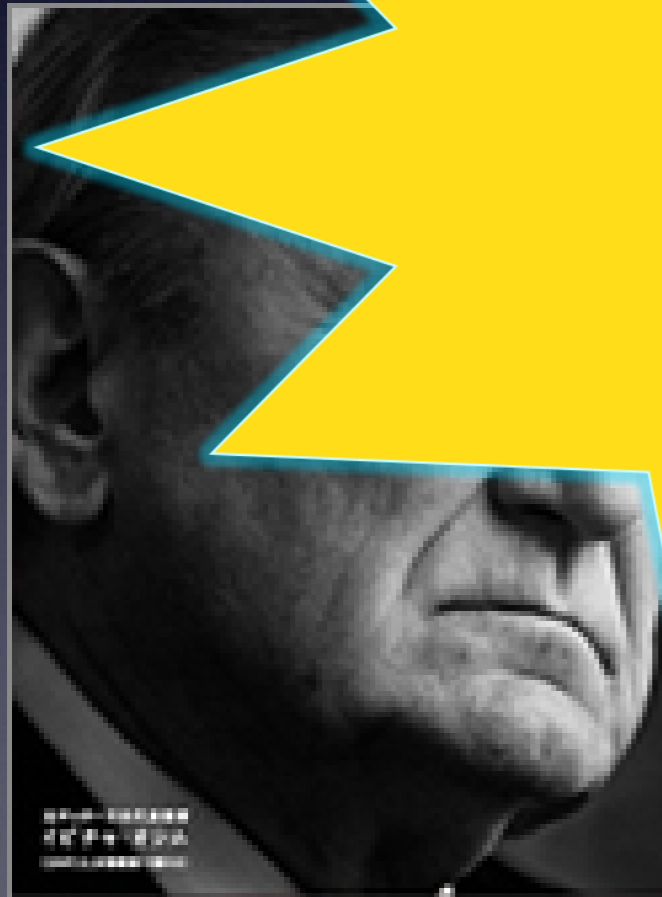
心房細動がほとんどの原因

重症

ノックアウト型脳梗塞



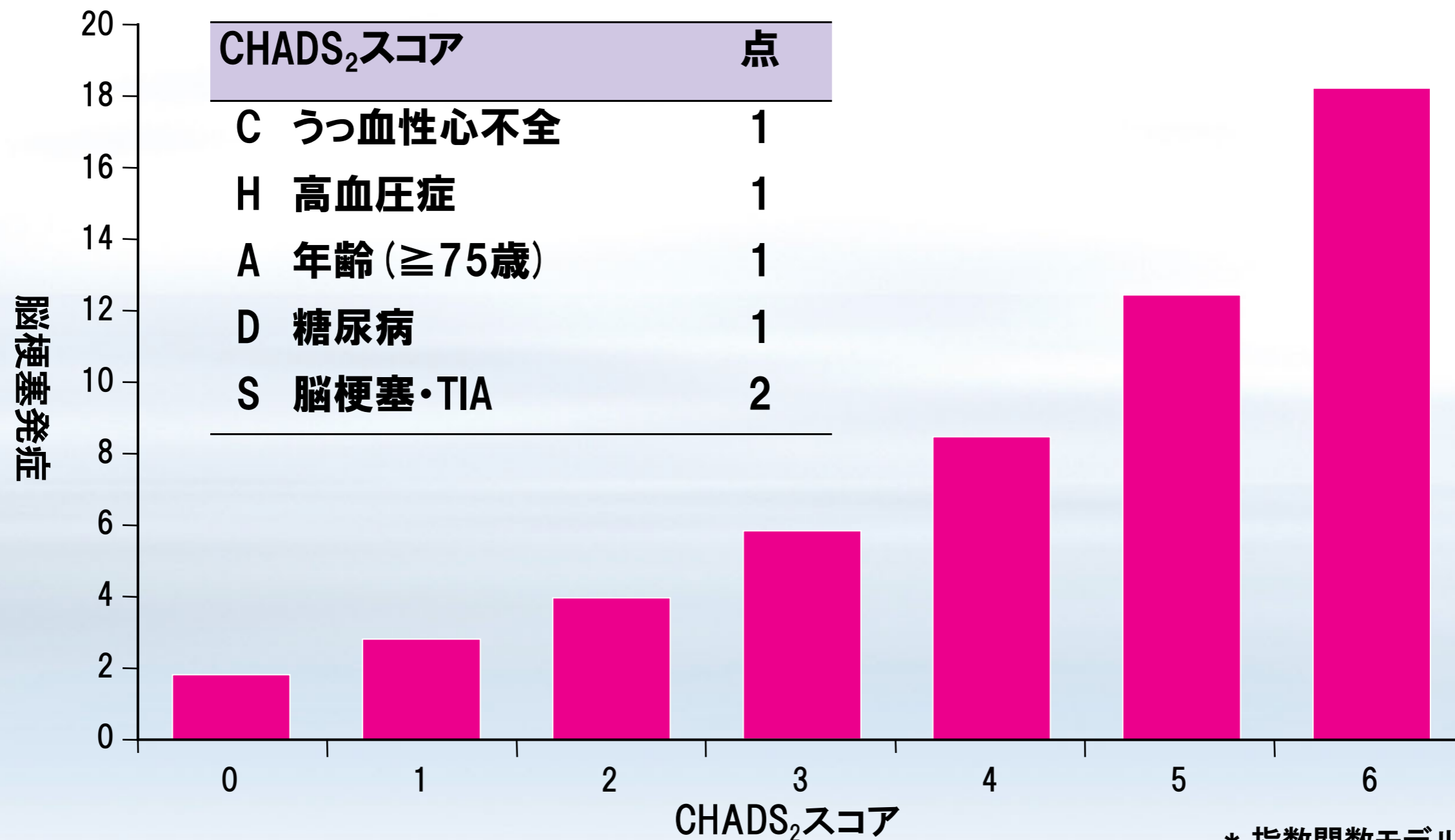
平成



# 危険因子保有数が増すにつれ、 脳梗塞発症リスクが上昇する

## CHADS<sub>2</sub>スコア別の脳梗塞年間発生率\*

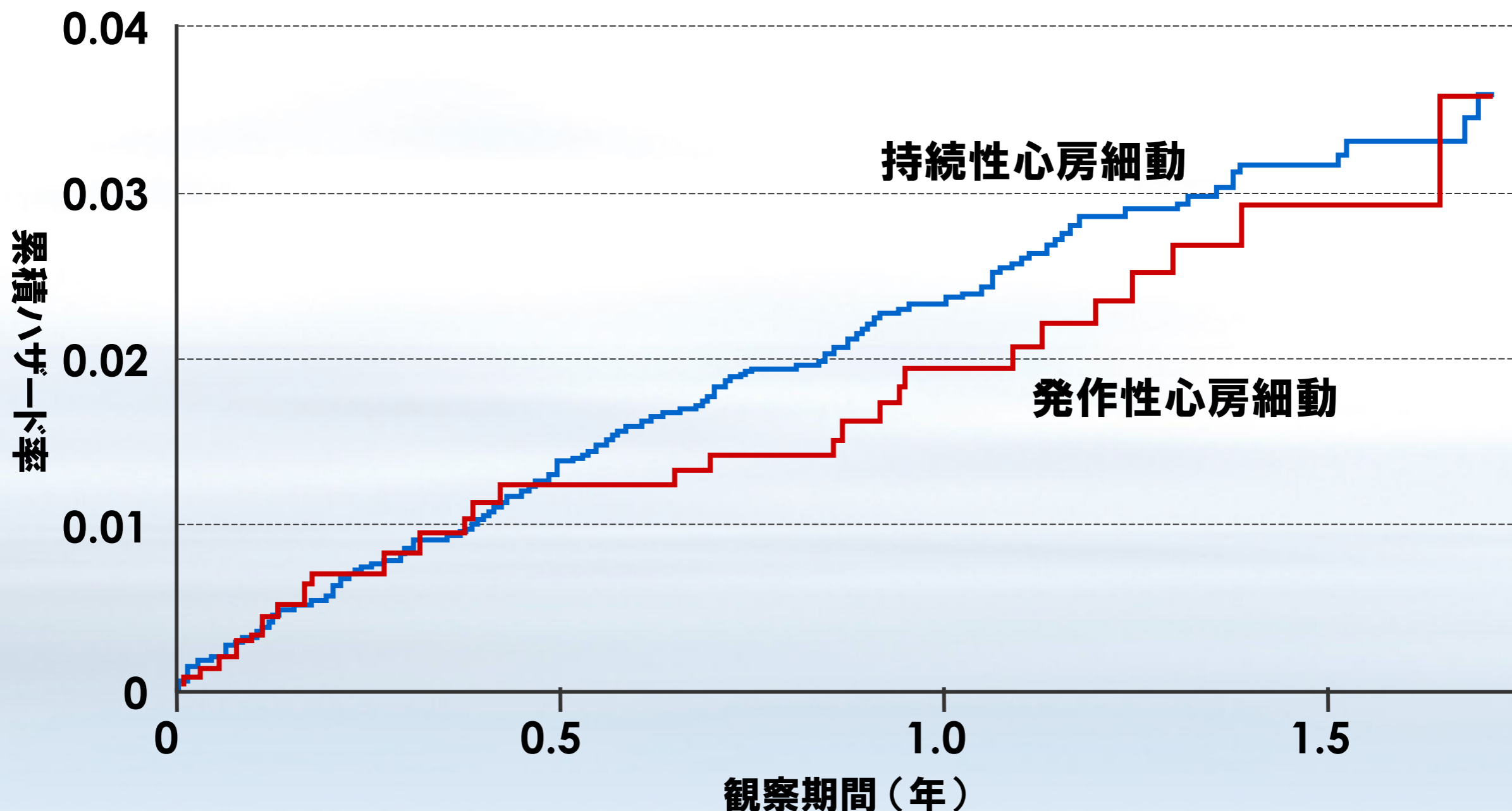
(/100例・年)



\* 指数関数モデルで補正



# 発作性および持続性心房細動患者における 脳卒中・全身性塞栓症の発症率



ACTIVE W Study-Sub analysis

対象: 脳卒中リスクを1つ以上有する心房細動患者6,706例

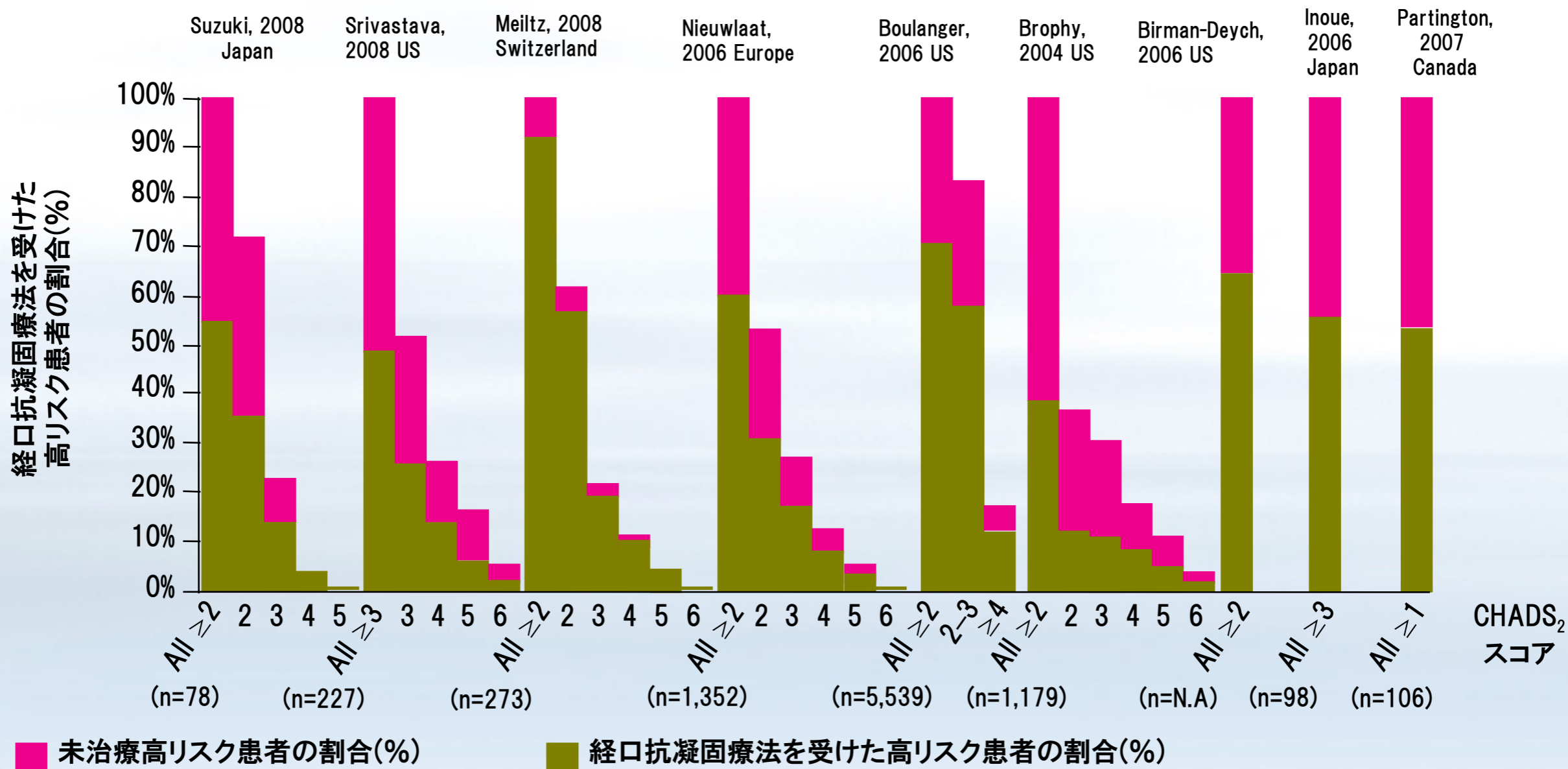
方法: 1.3年(中央値)間の追跡期間において、持続性心房細動患者と発作性心房細動患者の脳卒中・全身性塞栓症の発症率を検討

Hohnloser SH, et al: J Am Coll Cardiol 50: 2156-2161, 2007

# 高リスク心房細動患者に対する 経口抗凝固療法実施率は60%未満であった

## CHADS<sub>2</sub>スコア別の経口抗凝固療法実施率

高リスク心房細動患者(CHADS<sub>2</sub> ≥ 2点)における経口抗凝固療法の実施率は、60%程度あるいはそれ未満が多く、十分に投与されていない現状が指摘されている



(方法) 心房細動患者の脳梗塞発症抑制における経口抗凝固療法の現状を検討した研究報告(54試験)における抗凝固療法の実施率のシステマティックレビュー. 表は, 脳卒中の既往のある患者(高リスク心房細動患者: CHADS<sub>2</sub> ≥ 2) での抗凝固療法の実施率

# Present Status of Anticoagulation Treatment in Japanese Patients With Atrial Fibrillation – A Report From the J-RHYTHM Registry –

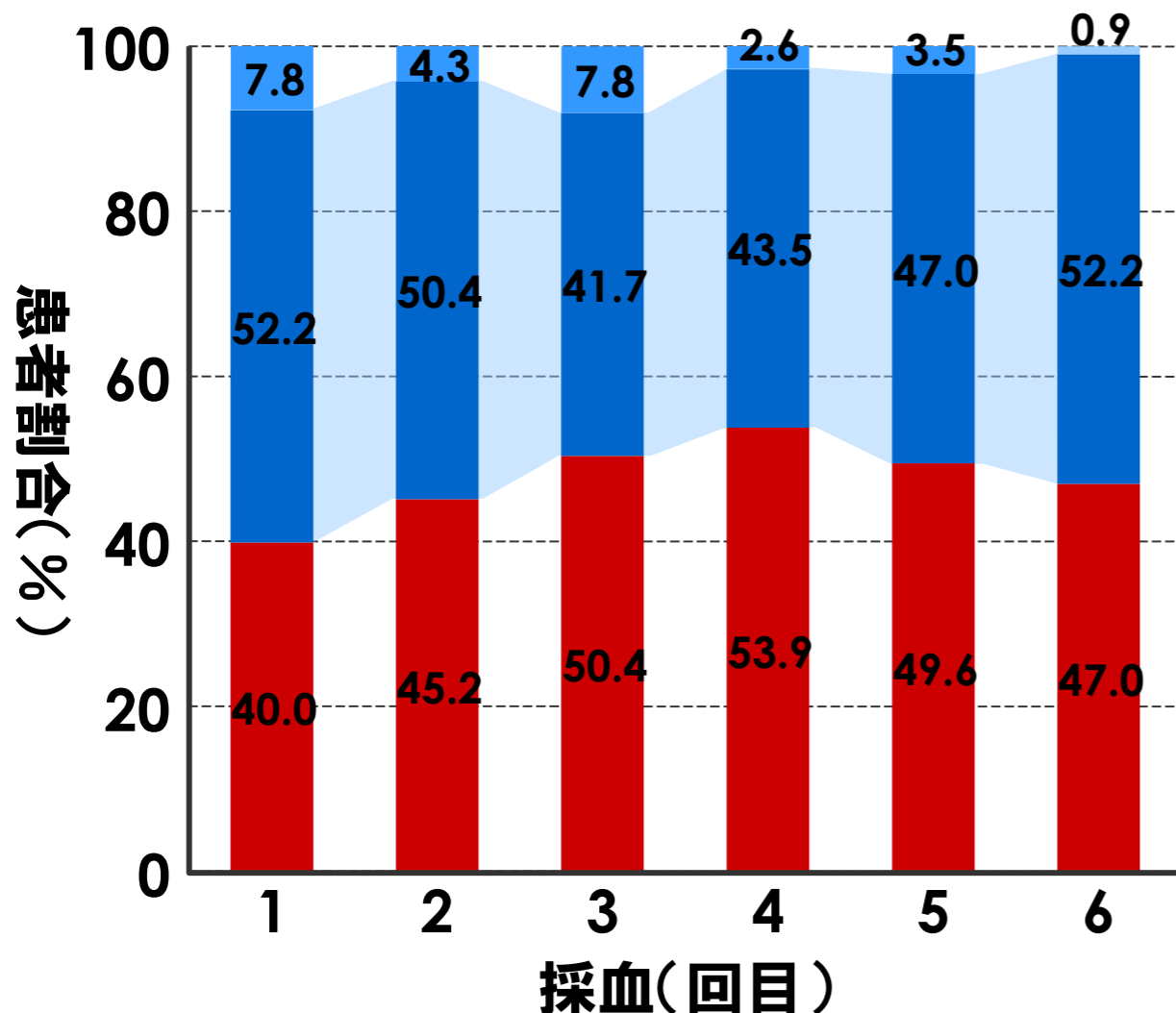
**Table 4. Antithrombotic Agents for Initial Therapy Based on CHADS2 Score**

CHADS2 score	Overall	W (W+AP)	AP (aspirin)	No therapy
0	1,242	950 (108) <b>76.5%</b>	133 (128)	159
1	2,697	2,322 (352) <b>86.1%</b>	211 (194)	164
2	2,210	2,004 (436)	145 (122)	61
3	1,145	1,065 (344)	51 (45)	29
4	455	420 (159)	26 (22)	9
5	161	147 (63)	14 (11)	0
6	27	24 (9)	1 (0)	2
Overall	7,937	6,932 (1,471)	581 (522)	424

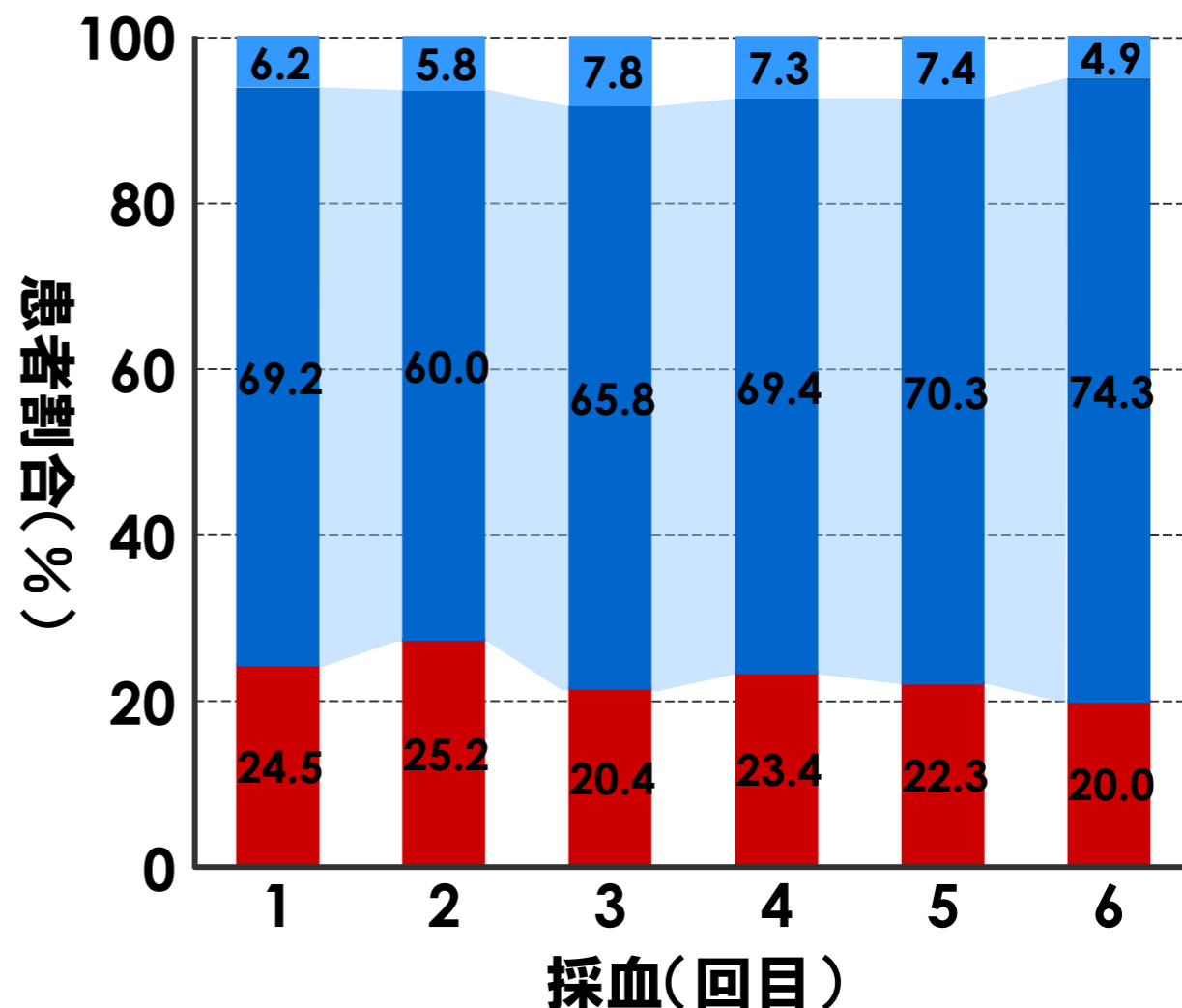
# わが国における ワルファリン療法コントロールの実態

■ 目標値超    ■ 目標値範囲以内    ■ 目標値未満

INR目標値:2.0-3.0の患者 (n=115)



INR目標値:1.6-2.6の患者 (n=770)



ワルファリン目標INR範囲:70歳未満:INR2.0-3.0、70歳以上:INR1.6-2.6

J-NHOAF Study

対象: 外来通院中あるいは経過観察可能なNVAF患者

方法: ワルファリン投与維持量に達した後、連続6回のINRを測定

是恒之宏: Jpn J Electrocardiol 29: 245-247, 2009

# J-RHYTHM Registry

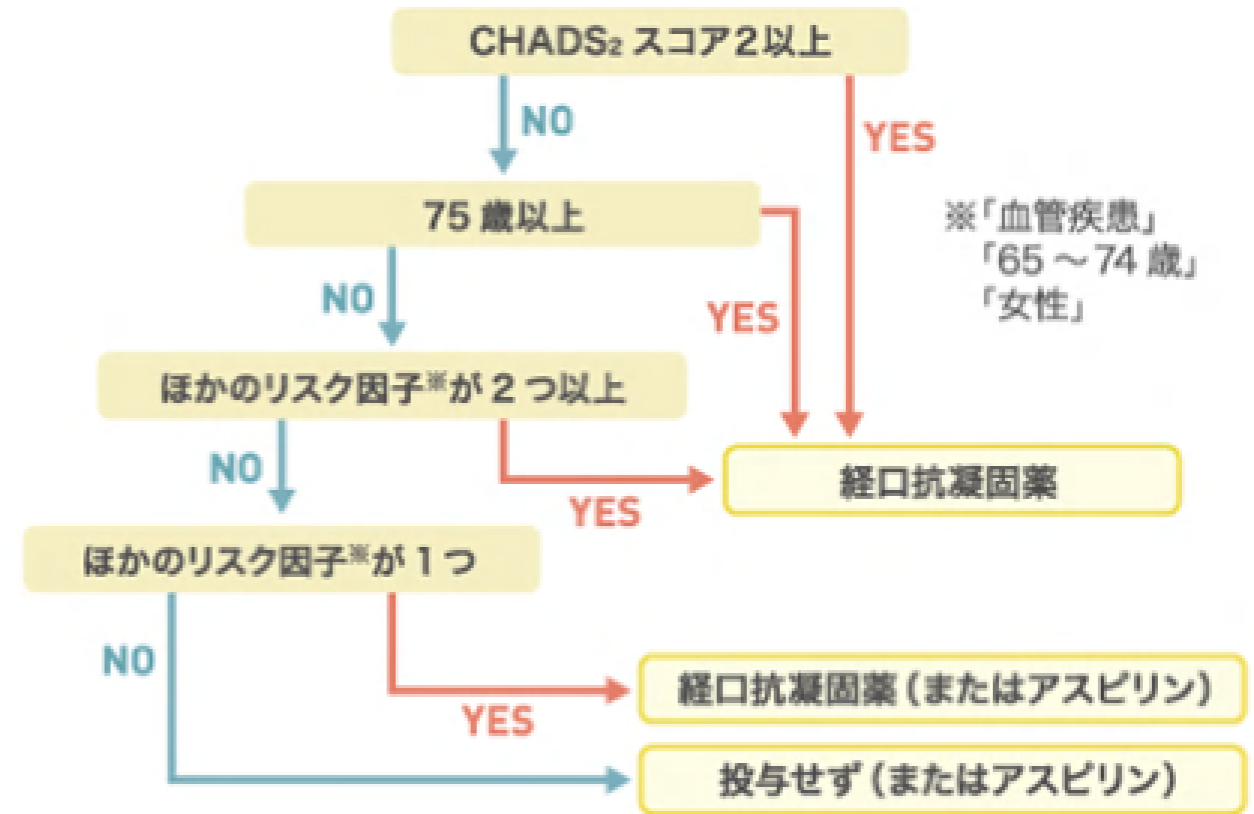
## J-RHYTHM Registryの塞栓、出血イベントの発生率：Featured Research Session10 "Atrial/Supraventricular Arrhythmia2

- ・ 4000例登録。追跡率98.8%
- ・ 2年間追跡でイベント発生は6.5%:塞栓症1.8%、出血2.0%、全死亡2.7%
- ・ 塞栓症；非ワーファリン群3.3% VS. ワーファリン群1.5%,  $P < 0.001$
- ・ 出血；非ワーファリン群1.4% VS. ワーファリン群2.1%, 有意差なし
- ・ INR1.6-2.6の群は1.6未満、2.6以上の群に比べ有意に塞栓/出血イベントが少ない

###日本ではワーファリンは塞栓症を有意に抑え、出血はふやさないということが初めて示された登録研究だと思います。これはこの登録がCHADS2スコアの低い層が50%超と多いことが関係していると思われる。そしてINRもかなり低めにコントロールされたためと思われる（INR2-3にコントロールすべき70歳未満での達成率は66%、1.6-2.6にすべき70歳以上では35.4%）。

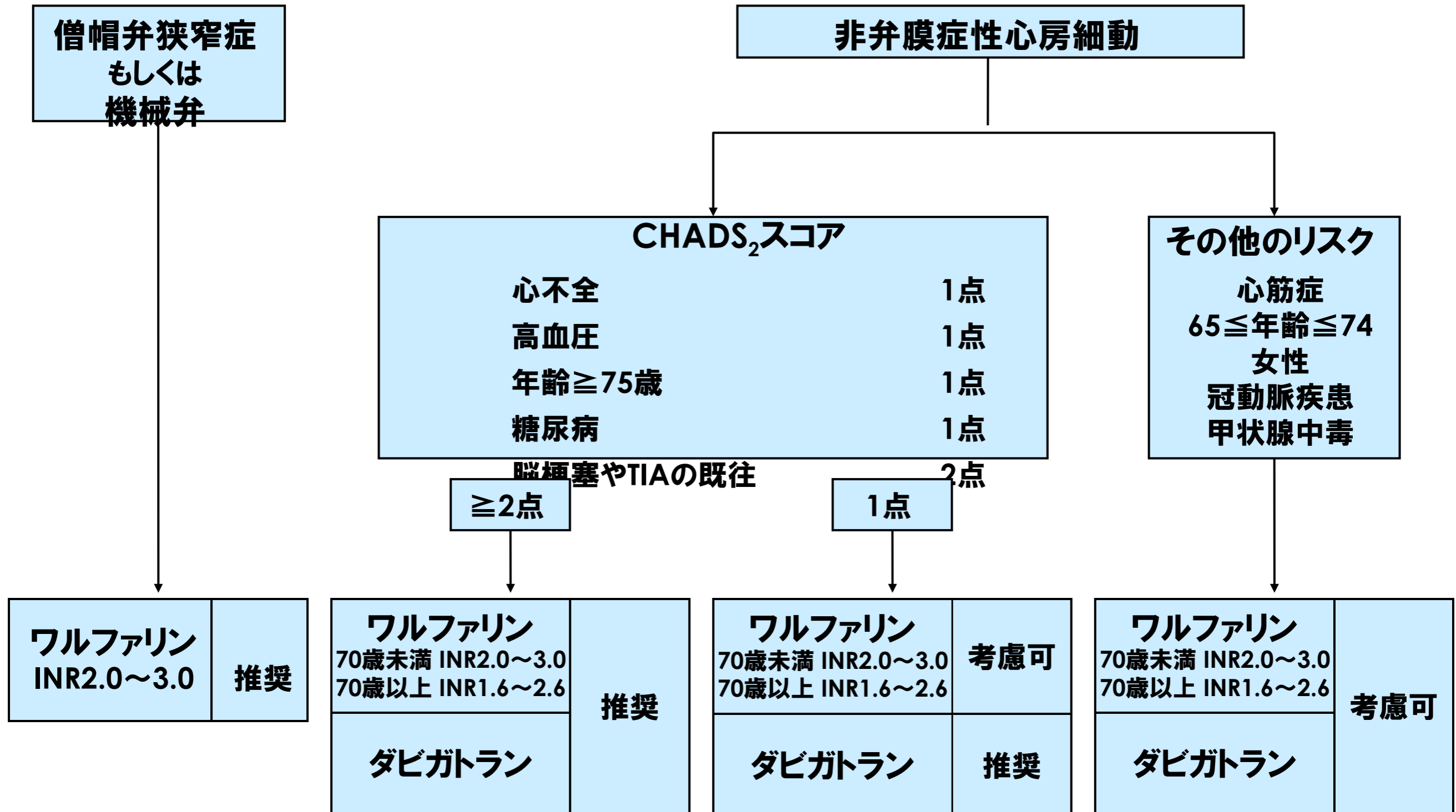
# CHA2DS2-VASc

リスク項目	スコア
<b>C</b> ongestive heart failure (うっ血性心不全) LV dysfunction (左室機能不全)	1
<b>H</b> ypertension (高血圧)	1
<b>A</b> ge (年齢 75 歳以上)	2
<b>D</b> iabetes Mellitus (糖尿病)	1
<b>S</b> troke/TIA (脳梗塞・TIA の既往)	2
<b>V</b> ascular disease (血管疾患) [心筋梗塞の既往、末梢動脈疾患、大動脈プラーク]	1
<b>A</b> ge (年齢 65~74 歳)	1
<b>S</b> ex category (女性)	1
最大スコア	9



ESC の心房細動ガイドラインに導入された CHA2DS2-VASc スコアと抗凝固療法の適応の判断の

# 心房細動における抗血栓療法



## **Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts.**

Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, Patel MR, Mahaffey KW, Halperin JL, Breithardt G, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee and Investigators.

Division of Cardiology, Duke University Medical Center, Duke Clinical Research Institute, PO Box 17969, Durham, NC 27710, USA. jonathan.piccini@duke.edu

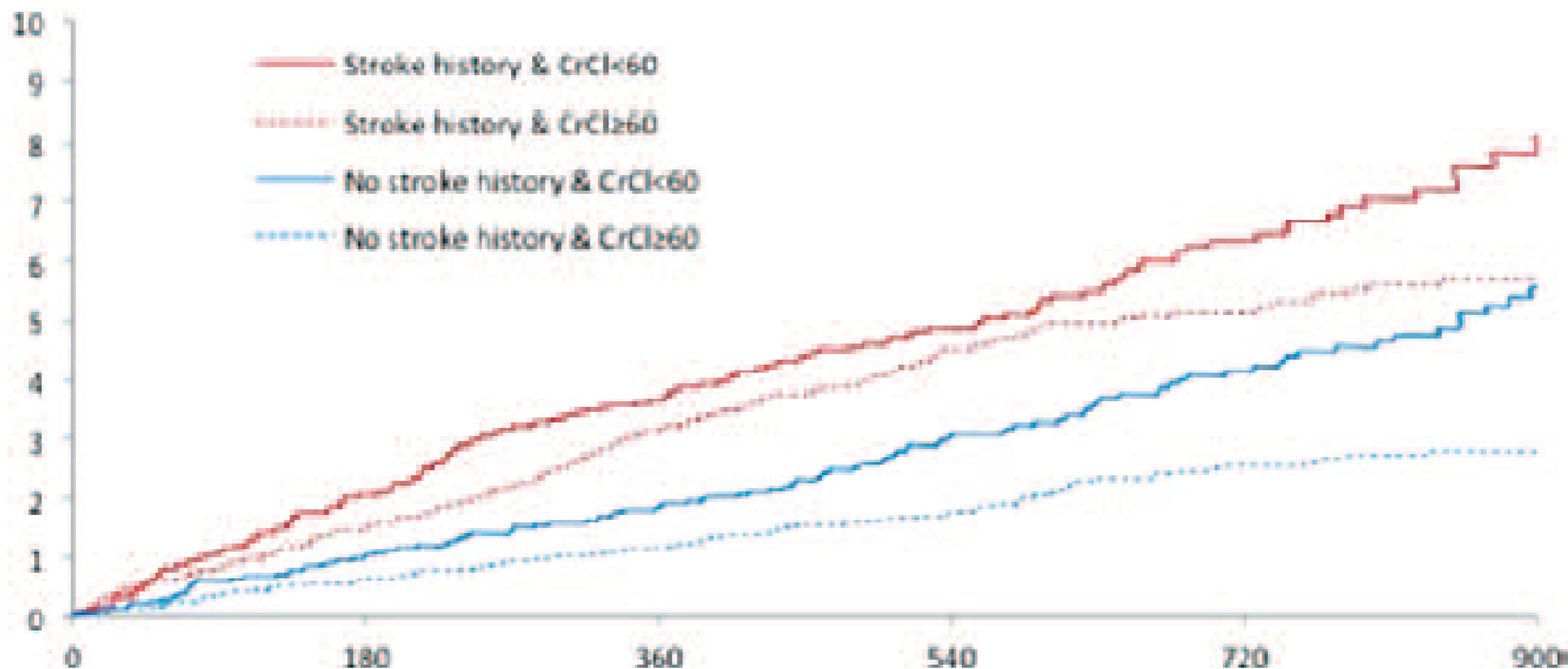
### **Abstract**

**BACKGROUND:** We sought to define the factors associated with the occurrence of stroke and systemic embolism in a large, international atrial fibrillation (AF) trial.

**METHODS AND RESULTS:** In ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), 14 264 patients with nonvalvular AF and creatinine clearance  $\geq 30$  mL/min were randomized to rivaroxaban or dose-adjusted warfarin. Cox proportional hazards modeling was used to identify factors at randomization independently associated with the occurrence of stroke or non-central nervous system embolism based on intention-to-treat analysis. A risk score was developed in ROCKET AF and validated in ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation), an independent AF patient cohort. Over a median follow-up of 1.94 years, 575 patients (4.0%) experienced primary end-point events. Reduced creatinine clearance was a strong, independent predictor of stroke and systemic embolism, second only to prior stroke or transient ischemic attack. Additional factors associated with stroke and systemic embolism included elevated diastolic blood pressure and heart rate, as well as vascular disease of the heart and limbs (C-index 0.635). A model that included creatinine clearance (R(2)CHADS(2)) improved net reclassification index by 6.2% compared with CHA(2)DS(2)VASc (C statistic=0.578) and by 8.2% compared with CHADS(2) (C statistic=0.575). The inclusion of creatinine clearance  $< 60$  mL/min and prior stroke or transient ischemic attack in a model with no other covariates led to a C statistic of 0.590. Validation of R(2)CHADS(2) in an external, separate population improved net reclassification index by 17.4% (95% confidence interval, 12.1%-22.5%) relative to CHADS(2).

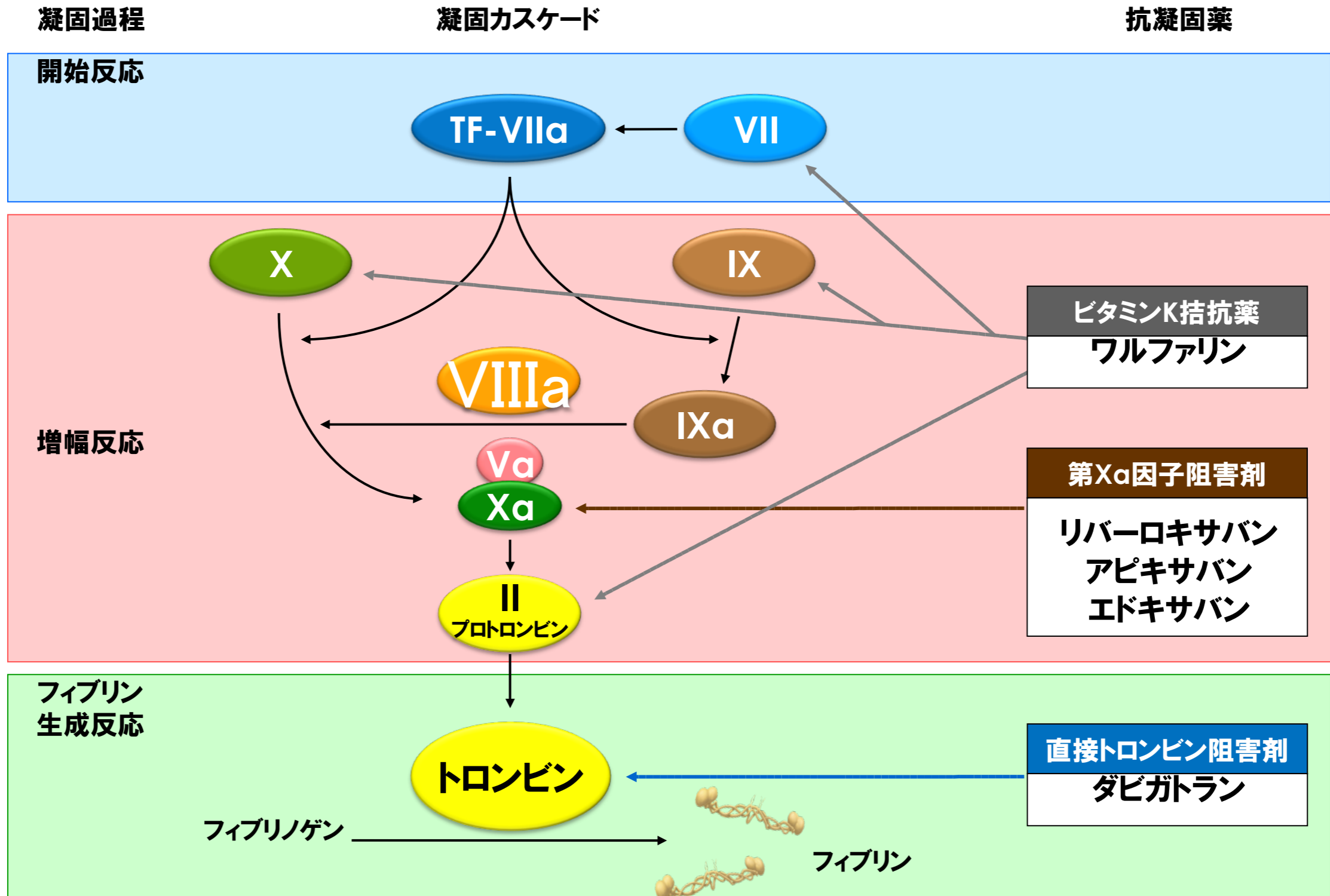
**CONCLUSIONS:** In patients with nonvalvular AF at moderate to high risk of stroke, impaired renal function is a potent predictor of stroke and systemic embolism. Stroke risk stratification in patients with AF should include renal function.





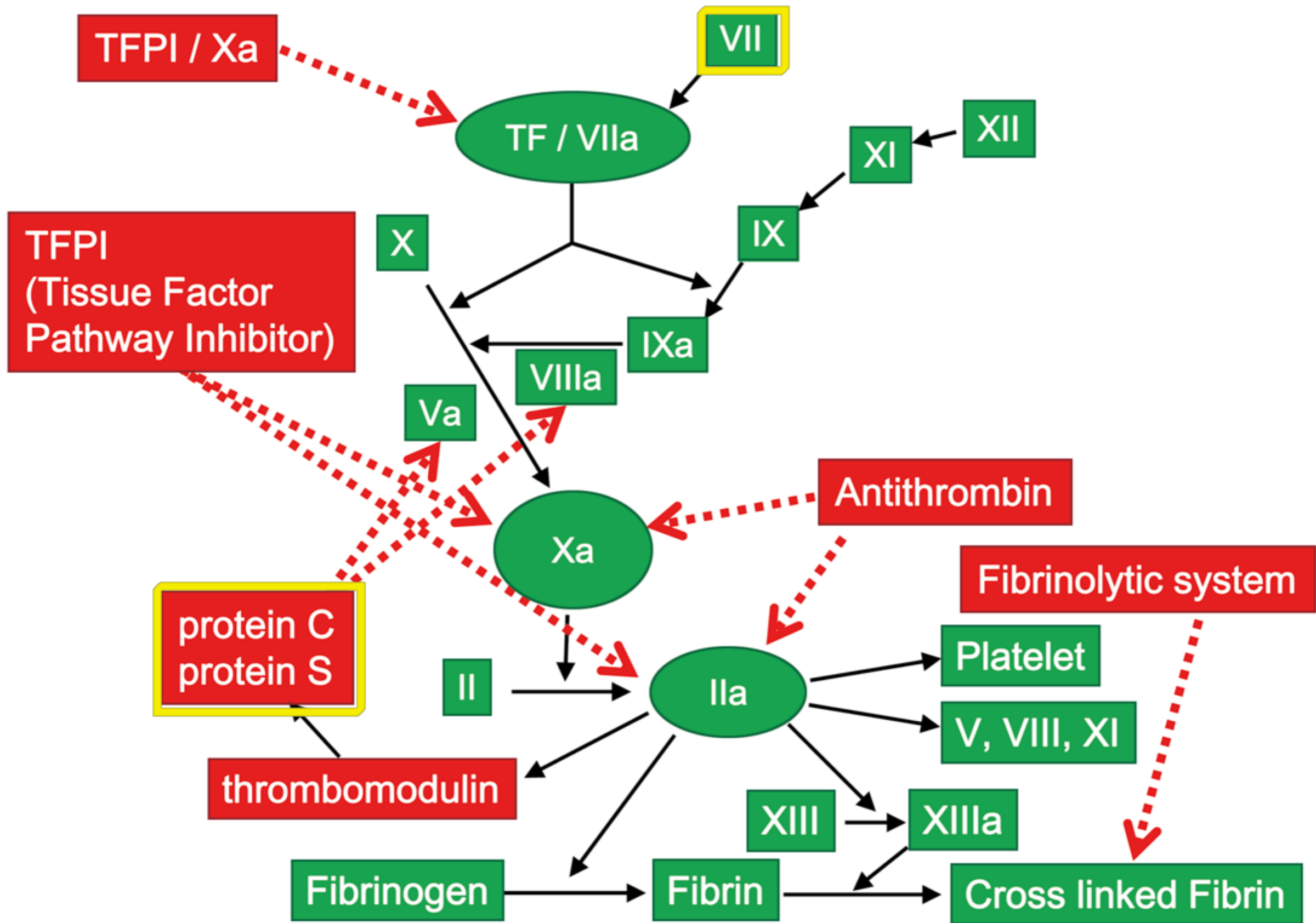
**Figure 1.** Adjusted cumulative incidence of stroke or non–central nervous system embolism according to prior stroke or transient ischemic attack and baseline creatinine clearance after adjustment for covariates. The vertical axis is the cumulative incidence by percent. The horizontal axis represents the follow-up in days. CrCl indicates creatinine clearance (in mL/min).

# 新規抗凝固薬の特徴



# 新規抗凝固薬の特徴

	ダビガトラン	リバロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
標的因子	トロンビン	第Xa因子	第Xa因子	第Xa因子
t <sub>1/2</sub> (時間)	12-14	9-13	8-15	6-11
t <sub>max</sub> (時間)	0.5-2	2-4	1-4	1-1.5
生物学的利用率	6.5% (ヒト)	67-86% (動物)	49% (ヒト)	60% (動物)
蛋白結合率	35%	92-95%	87%	40-59%
代謝	グルクロン酸抱合	CYP3A4/2J2	CYP3A4	CYP3A
腎排泄	80%	33%	25%	35-39%
プロドラッグ	○	×	×	×
開発会社	ベーリンガー インゲルハイム	バイエル/ジョンソン & ジョンソン	ブリistolマイヤース スクイブ/ ファイザー	第一三共



# ワルファリン

減少

減少

---

# NOAC

抑制

維持

正常化

維持

# J-ROCKET AF

*Japanese **R**ivaroxaban **O**nce-daily oral direct factor Xa inhibition  
**C**ompared with vitamin **K** antagonism for prevention of stroke  
and **E**mbolism **T**rial in **A**trial **F**ibrillation*

**非弁膜症性心房細動患者を対象としたリバーロキサバン  
とワルファリンの有効性および安全性の比較**