

心房細動と新規経口抗凝固薬

是恒之宏[†]

IRYO Vol. 68 No. 2 (55-61) 2014

要旨

非弁膜症性心房細動患者の最も重篤な合併症は心原性脳塞栓症であり、これを予防することはきわめて重要である。これまでこの予防に有効とされてきた経口抗凝固薬は長い間ワルファリンのみであった。ワルファリンは、食事や他の薬剤の相互作用、個人差、原則月1回の診察前検査など管理が煩雑なことから必要な患者に十分使われてこなかった。これらの問題点を解決すべく新規経口抗凝固薬 (Novel Oral Anti-Coagulation: NOAC) が開発されてきた。2011年3月に直接トロンビン阻害薬ダビガトランがNOACとしては初めて使用できるようになり、2012年5月にはXa阻害薬リバーロキサバン、2013年2月にはアピキサバンが相次いで承認され使用可能となった。NOACの共通した利点は、食べ物の影響を受けないこと、効果の個人差が少ないこと、服薬後すみやかに効果を発揮し、また効果の消退も速いこと、頭蓋内出血の出現がワルファリンに比べて著明に少ないことなどである。いずれも2用量から選択することになるが、その選択はそれぞれの薬剤で異なる。またいずれも重度の腎機能障害患者には使用することができない。今後、より適正で積極的な抗血栓療法の実践と脳梗塞予防が期待される。

キーワード ワルファリン, 心原性脳塞栓症, 心房細動, 新規経口抗凝固薬

はじめに

脳梗塞には大きく分けて、ラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓症がある。心原性脳塞栓症は全体の約3割を占め、心房細動はその主要な原因である。心原性脳塞栓症は脳梗塞の中でも最も重症度が高く、退院時転帰の6割は死亡、寝たきり、補助なしでは歩けない、のいずれかである。心房細動は70歳を越えるとその有病率は急激に増加するこ

とから、その予後を規定する心原性脳塞栓症を予防することは寝たきり老人を減少させる意味において最重要課題といえる。

脳梗塞の原因となる心房内血栓は、静脈血栓と同様フィブリンに富んだ血栓と考えられ、臨床的エビデンスからもその予防に抗血小板薬よりも抗凝固薬が有効であることが示されている。これまで半世紀以上、経口抗凝固薬はワルファリンのみであり、脳梗塞予防効果は高いが、比較的狭い治療域と用量の

国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター [†]医師
別刷請求先: 是恒之宏 国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14
e-mail: koretune@onh.go.jp

(平成25年8月26日受付, 平成25年10月11日受理)

Atrial Fibrillation and Novel Anticoagulants
Yukihiro Koretsune, NHO Osaka National Hospital
(Received Aug. 26, 2013, Accepted Oct. 11, 2013)

Key Words: warfarin, cardiogenic stroke, atrial fibrillation, novel anticoagulants

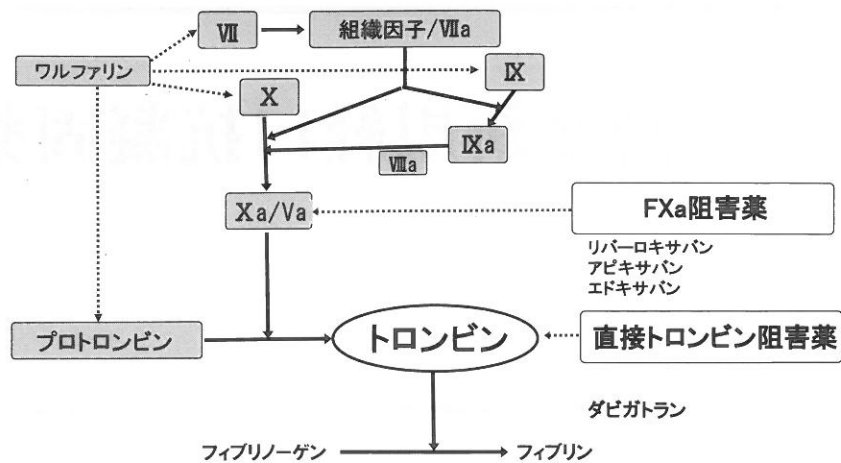


図1 血液凝固カスケードにおける経口抗凝固薬の作用点

個人差、食事や他の薬剤の影響、診察毎の採血による効果チェックなどの問題があり必要とされる患者に必ずしも十分使用されていない。一方、最近ワルファリンに代わる新しい経口抗凝固薬が開発され、心房細動を対象とした新規経口抗凝固薬 (Novel Oral Anti-Coagulation: NOAC) も多剤選択の時代を迎えた (図1)。2011年3月には経口直接トロンビン阻害薬ダビガトランが、2012年4月には経口Xa因子阻害薬リバーロキサバンが、2013年2月にはアピキサバンが発売された。エドキサバンも治験が終了し本年秋に結果が発表される予定である。ただしいずれの新規経口抗凝固薬も非弁膜症性心房細動を対象としたものであり、弁膜症性心房細動や機械弁などへの適応は取得していない。

日1回投与である。腎排泄率はダビガトランが80%と最も高く、リバーロキサバンは代謝されない形で36%、アピキサバンは25%と最も低い。そのため、腎機能低下の影響を最も大きく受けやすいのはダビガトランである。表2、表3にそれぞれの薬剤の治験 (第Ⅲ相試験) の特徴をまとめた。いずれも国際共同試験であるが、リバーロキサバンのみ、日本は用量を変えて単独で試験を行っている。また脳梗塞のリスクのより高い症例がリバーロキサバンでは組み入れられている。その結果CHADS₂スコアの平均は、ダビガトラン、アピキサバンの試験では2.1、リバーロキサバンでは3.5となっている。対照のワルファリン群ではそのコントロールの程度が重要であるが、この指標であるTTR (Time in Therapeutic Range) はリバーロキサバンの試験で58%と他に比して低い。いずれの試験も2用量の設定があるがその意義は異なるので十分理解しておく必要がある。RE-LY試験¹⁾²⁾では、ダビガトラン2用量に無作為に割り付けているのに対し、ROCKET-AF試験³⁾、ARISTOTLE試験⁴⁾ではリバーロキサバン、アピキサバンはいずれも標準用量と調整用量の2用量である。この調整用量は、腎機能あるいはいくつかの指標を満たした場合に減量する用量として設定された。とくにARISTOTLE試験⁴⁾では低用量に該当した症例はわずか5%未満であったことにも留意したい。

新規経口抗凝固薬のプロファイルとプロトコールから知るべきこと

表1に各薬剤のプロファイルの比較を示す^{1)~4)}。ダビガトランはプロドラッグであるダビガトランエテキシレートが吸収されると血中でグルクロン酸抱合によりダビガトランとなる。

Xa阻害薬はいずれも肝臓での代謝を受けるため、程度の差はあるものの肝機能の影響を受ける。また、CYP3A4代謝に影響する他の薬剤との併用により血中濃度が増加する可能性がある。また、ベラパミルやアミオダロンなどのP糖蛋白阻害作用のある薬剤の併用により、ダビガトランやエドキサバンは血中濃度が増加する。いずれの薬剤も半減期は12時間前後であるが、ダビガトランとアピキサバンは1日2回投与、リバーロキサバンとエドキサバンは1

腎機能がよければまずNOACを考慮する

Singerらは、ワルファリンの臨床的有用性 (Net Clinical Benefit) を「塞栓症の減少効果-1.5×頭蓋内出血の増加」と定義している⁵⁾。抗血栓薬は、塞

表1 新規抗凝固薬のプロファイル

	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
阻害ターゲット	IIa	Xa	Xa	Xa
プロドラッグ	Yes	No	No	No
生物学的利用率	6.50%	80 - 100%	60%	50%
半減期	12 - 14 時間	8 - 11 時間	12 時間	9 - 11 時間
腎排泄率	80%	36% (66%)	25%	50%
投与回数	1 日 2 回 *	1 日 1 回 *	1 日 2 回	1 日 1 回
相互作用 **	P-gp	3A4/P-gp	3A4	3A4/P-gp

* 適応症により異なる

** 作用を増強させる薬剤群を示す. P-gp : P 糖タンパク阻害剤, 3A4 : CYP-3A4 で代謝される薬剤

表2 非弁膜症性心房細動を対象とした NOAC の第Ⅲ相試験

	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
試験名	RE-LY ^{1) 2)}	ROCKET AF ³⁾ (J-ROCKET AF)	ARISTOTLE ⁴⁾	ENGAGE
症例数 (計画)	15,000	14,000 (1,200)	15,000	16,500
症例数 (実績)	18,113	14,269 (1,280)	18,201	21,107
1 群あたり症例数	約 6,000	約 7,000 (600)	約 9,000	約 7,000
デザイン	非盲検	二重盲検	二重盲検	二重盲検
投与レジメン	1 日 2 回	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 1 回
CHADS ₂	1 以上	2 以上	1 以上	2 以上
CHADS ₂ 平均	2.1	3.5 (3.2)	2.1	未公表
VKA ナイーブ	50%	38% (10%)	43%	37%
TTR	64%	58% (65%)	66%	-
有効性解析	ITT	On treat	ITT	On treat
安全性解析	ITT	On treat	On treat	On treat

ITT : Intention to treat 解析 On treat : on treatment 解析

栓症の予防効果という利点と出血合併症の増加という欠点を併せ持つ諸刃の剣である。出血の中でもとくに重篤な頭蓋内出血を1.5倍して、利点である塞栓症の減少効果から引くことにより、予防薬としてのバランスを考慮した指標となっている。ワルファリンではCHADS₂スコア⁶⁾ 2点以上では明らかなbenefitを示すが、0または1点ではその優位性は有意でなくなる。一方、NOACでは脳梗塞の予防効果はワルファリンと同等あるいはそれ以上であり、

頭蓋内出血は著明に減少することからCHADS₂スコア1点でもclinical benefitは保たれると考えられる。

非弁膜症性心房細動に対して新たに経口抗凝固薬を始める場合、腎機能が正常あるいは軽度低下であれば、まずNOACを考慮したい。腎機能の目安としてはダビガトランではクレアチニンクリアランス(Ccr)が40ml/分以上、リバーロキサバン、アピキサバンでは30ml/分以上を許容範囲としたい。

表3 非弁膜症性心房細動を対象とした NOAC の第Ⅲ相試験

	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
試験名	RE-LY ^{1) 2)}	ROCKET AF ³⁾ (J-ROCKET AF)	ARISTOTLE ⁴⁾	ENGAGE
減量の基準	基準なし 110mg もしくは 150mg に割付	・ Ccr が ⁵⁾ 30 - 49ml/分の場合 20mg → 15mg* (15mg → 10mg*)	・ 下記2つ以上該当 する場合減量 ・ 60kg 未満 ・ 80 歳以上 ・ 血清クレアチニン 値 1.5 以上 5mg → 2.5mg	・ 下記1つでも該当す る場合は半量に減量 ・ 60kg 未満 ・ 80 歳以上 ・ P-gp 阻害薬使用 60mg → 30mg 30mg → 15mg
減量した 患者層割合	減量なし	21% (22%)	4.7%	未発表

ワルファリンのメリットとしては、その効果とリスクを評価する PT-INR という指標があり個人個人に応じた用量調整ができること、安価であること、非弁膜症性心房細動以外の適応についてはワルファリンのみが承認されていることが挙げられる。弁膜症性心房細動、機械弁置換術後の抗血栓療法は現時点でワルファリンに限定されている。ダビガトランは機械弁置換術後患者を対象にワルファリンとの比較試験を行った (RE-ALIGN)⁷⁾ が、有効性安全性ともワルファリンに劣ることが示されたため早期中止となっている。おそらく機械弁のように血栓形成傾向がきわめて高い病態においては、NOAC のようにピークトラフの血中濃度推移がある薬剤よりも24時間を通じて効果に変動の少ないワルファリンに軍配があがると考えられる。

NOAC の比較

現在論文発表されている3剤のアウトカム比較を示す。いずれの薬剤も試験の主要評価項目は脳卒中または全身性塞栓症であるが、対象となる心房細動患者のリスク、ワルファリン群のコントロールの程度、用量調整の基準などが試験により異なるため、正確な比較とはいえないことを理解しておく必要がある。この中で、虚血性脳梗塞のみを取り出すとダビガトラン300mg/日でワルファリンより有意に少ないものの、ダビガトラン220mg/日、リバーロキサバン、アピキサバンではワルファリンと同等である (図2, 3)。一方、脳出血についてはいずれの

薬剤もワルファリンよりも有意に少ない (図4)。一方大出血に関しては、アピキサバンは Ccr50ml/分未満、あるいは75歳以上の症例でもワルファリンに比し少ないことが示されている (図5, 6)。アピキサバンについては、2013年2月に発売されたばかりであり、ARISTOTLE 試験では日本人はわずか300名の参加であったことから今後市販後の経験を積み重ねていくことが重要である。

NOAC の選択を考える

いずれの薬剤でもまず服薬コンプライアンスが良好であることは重要である。高齢の患者では家族の服薬サポートも重要となる。そのうえで、とくに夕食後の服薬忘れが多い場合はリバーロキサバンを選択する。70歳未満で腎機能が良好であれば、プラザキサ150mg 1日2回を選択する。75歳以上あるいはクレアチニンクリアランス30-50ml/分ではアピキサバンが第一選択となる。ダビガトランで胃腸症状がでた場合はリバーロキサバン、アピキサバンを選択する。どの NOAC でも低用量を使いたい医師にはダビガトラン110mg 1日2回を勧める。

おわりに

高齢者においては冠動脈疾患を合併することも多く抗血小板薬の併用もまれではないが、いずれの薬剤も抗血小板併用により出血リスクは増大することから効果とのバランスを考えておく必要がある。

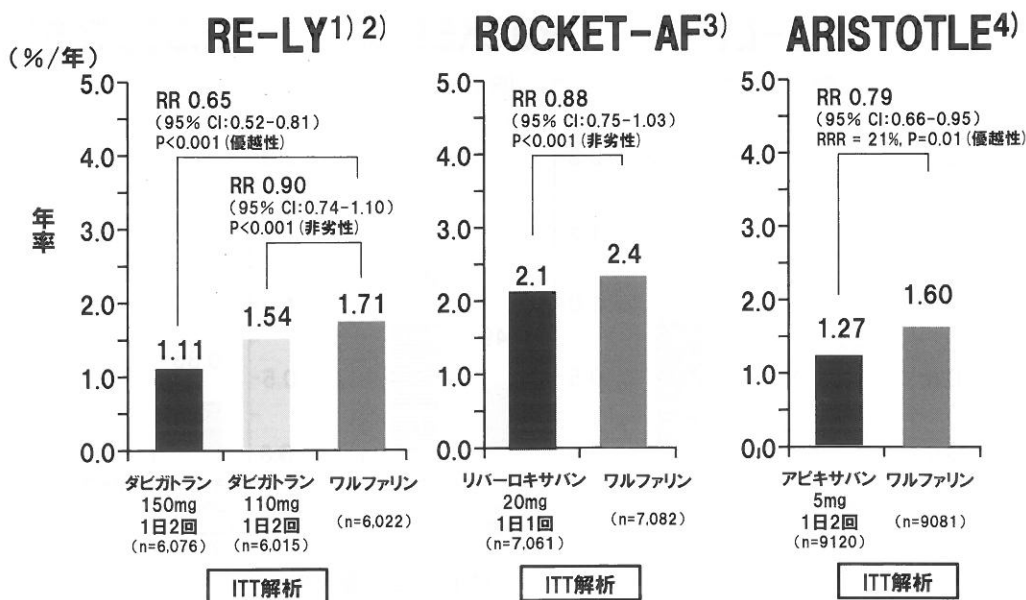
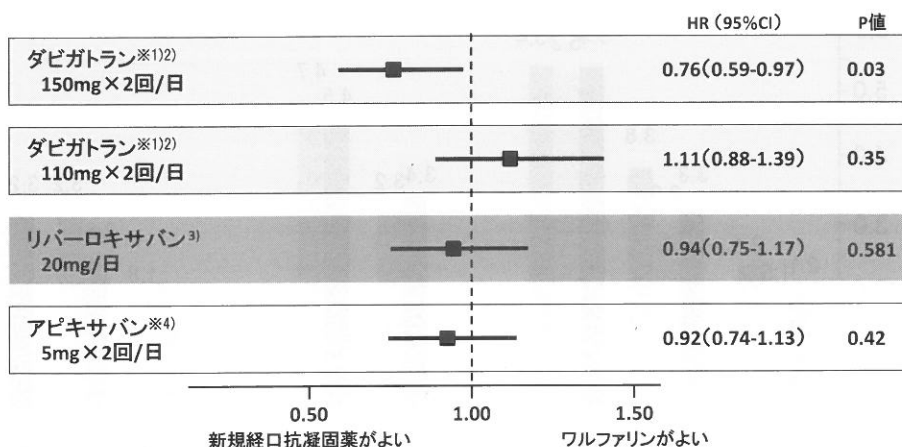


図2 各試験における脳卒中/全身性塞栓症の発生率
ITT: Intention to treat 解析



※ 鑑別不能の脳卒中を含む

図3 虚血性脳卒中の発生率
新規経口抗凝固薬 vs. ワルファリン (鑑別不能の脳卒中を含む)

NOACはいずれの薬剤もビタミンK非依存性で、服用後効果発現は早く、また効果消失も血中濃度に依りて早い。したがって、腎機能が良好であれば手術の前日まで経口投与が可能であると考えられ、再開すればすぐに効果が出現する。この点はワルファリンに比べて大きなメリットとなろう。一方、いずれの薬剤も腎機能とくにクレアチンクリアランスを使用前、使用後定期的に測定し、その薬剤が使用可能であるかどうか必ず確認しなければならない。リバーロキサバン、アピキサバンについては、クレアチンクリアランス15ml/分以上で使用可能とな

ったが、いずれの薬剤も15-29ml/分の患者は試験に組み入れられておらず臨床的な有効性、安全性は検証されていない。大出血を生じた場合の対応については、ワルファリンでは、ビタミンKの投与と第IX因子複合体や第VII因子の静注により効果を急速に中和することが可能であるが、新しい経口抗凝固薬についてはいずれの薬剤もまだ十分に確立したとはいえない。抗凝固薬の最も重篤で緊急の対応が必要となる副作用は大出血、頭蓋内出血であり、新しい経口抗凝固薬についても、これらの対応策の検討が肝要と考えられる。

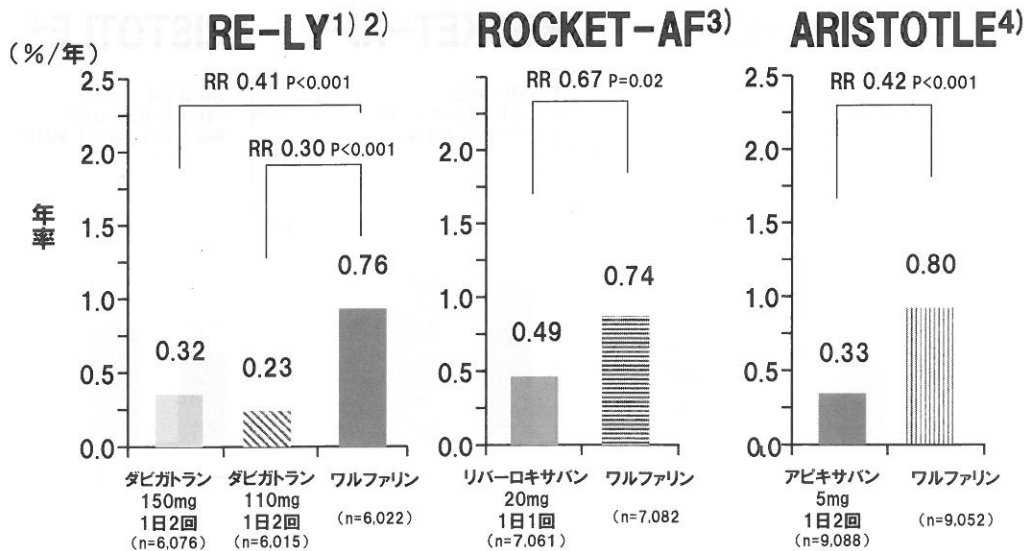


図4 各試験における頭蓋内出血の発生率

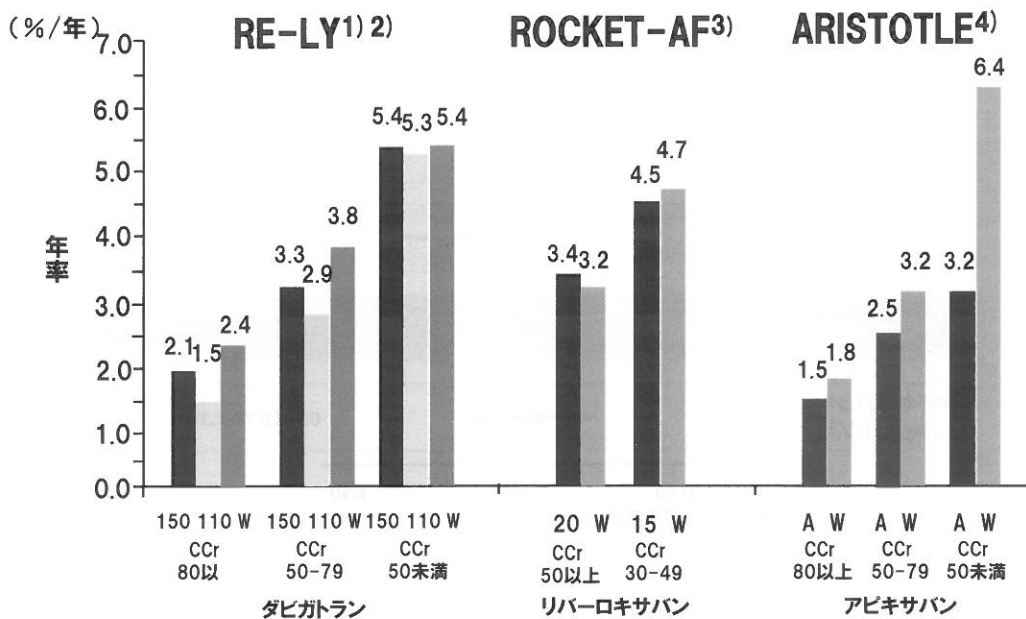


図5 各試験での腎機能別大出血発生率 (サブグループ解析)

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告あり
 ベーリンガーインゲルハイム、バイエル、ブリストルマイヤーズ、第一三共より講演料
 ベーリンガーインゲルハイム、第一三共より研究寄付

[文献]

1) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1139-51.
 2) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly

identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1875-6.
 3) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011 ; 365 : 883-91.
 4) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011 ; 365 : 981-22.
 5) Singer DE, Chang Y, Fang MC et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. Ann Intern Med 2009 ; 151 : 297-305.

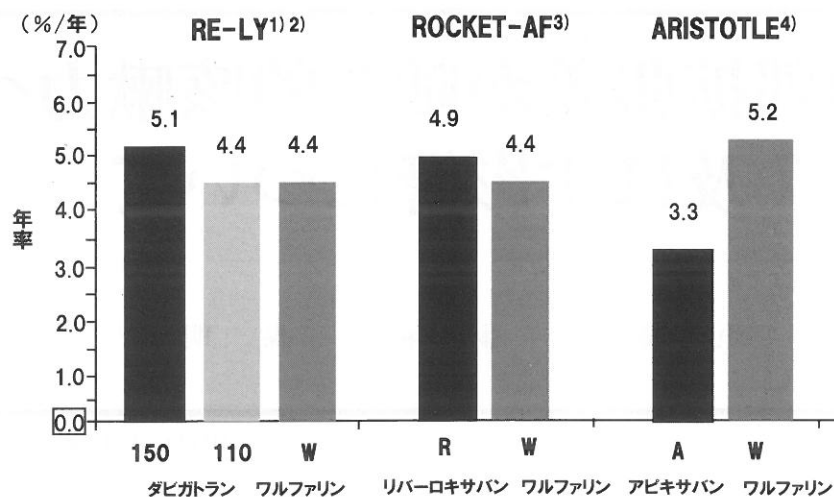


図6 各試験での大出血発生率 (75歳以上)

- 6) Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001 ; 285 : 2864-70.
- 7) Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in

patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). Am Heart J 2012 ; 163 : 931-7.