NOAC の登場によって変化してきた心原性脳塞栓症の治療現場

田中耕太郎*, 高嶋修太郎, 田口 芳治, 道具 伸浩, 温井 孝昌
小西 宏史, 吉田 幸司, 林 智宏, 山本 真守

要 旨

我々の施設の非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓症(NVAF-CE)入院患者について入院時の抗血栓薬を検討すると, NOAC 登場前は, ワルファリン(W)32%, 抗血小板薬(P)23%, 抗血栓薬なしが45%であった。NOAC 登場後は W が35%, NOAC が18%, P が9%, 抗血栓薬なしが38%であり, NOAC 登場前に比し P 処方患者が明らかに減少, 抗血栓薬なしも軽度減少していた。以前なら W の代わりに P を処方していた症例に, NOAC が処方されている症例が増加していると考えられた。NOAC 服用中の NVAF-CE 発症患者の入院時 NIHSS は平均 1.4 であり, W 服用中の 8.8, 抗凝固薬非服用中の 10.9 に比し, 有意に($p<0.05$)低値であった。入院時 D-dimer 値についても, NOAC 服用群で有意に($p<0.05$)低値であった。NVAF-CE の退院時の抗凝固薬は, NOAC 登場前は W 76%, 処方なしが24%, 登場後は W 44%, NOAC 43%, なしが13%で, 抗凝固薬処方なしが減少していた。NOAC 使用が普及しつつあるが, 長期の安全性と有用性については今後も検証が必要である。

(脳循環代謝 26: 57~62, 2015)

キーワード: 非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬, NOAC, ワルファリン, 非弁膜症性心房細動, 心原性脳塞栓症

1. はじめに

非弁膜症性心房細動(NVAF)による心原性脳塞栓症(CE)の予防には, 1950 年代から長らくワルファリンが使われてきた。しかし, ワルファリンは抗凝固効果の予測が困難, かつ安全で有効な治療域が大変狭いため, 頻繁な PT-INR のモニタリングと用量調節が必要であること, 食物や薬物との相互作用が多いこと, 効果発現と消失が遅いこと, 頭蓋内出血などの重篤な出血合併症が多いなど, 種々の問題点を有し¹⁾, その使用率は大変低い状態にあった²⁾。それに対して, 我が国では, 2011 年 3 月から直接トロンビン阻害剤であるダビガトラン³⁾, 2012 年 4 月から Xa 阻害剤のリバロキサバン⁴⁾, 2013 年 2 月からアピキサバン⁵⁾, 2014 年 9 月からエドキサバン⁶⁾が処方可能となった。これ

らの薬剤は旧来のワルファリンに対して, 新規経口抗凝固薬, 最近では非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬(NOAC)と称されている⁷⁾。

NOAC はそれぞれ, 大規模な国際的臨床第三相試験において, ワルファリンと同等ないしそれ以上に CE や全身塞栓症発症を抑制し, かつ重篤な出血合併症, とくに頭蓋内出血を有意に抑制した³⁻⁶⁾。NOAC は, 固定用量で投与し, 効果発現と消失が早く, 効果確認のためのモニタリングが不要であり, 食物や薬物との相互作用が少ないことなど, 日常臨床ではワルファリンに比し大変使用しやすい薬剤である。これら NOAC の大規模臨床試験における対象患者の背景と結果に基づいて, 我が国では日本循環器学会などによる「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013 年改訂版)」で, CHADS₂ スコア 1 点以上では, ダビガトランとアピキサバンの使用が推奨され, 2 点以上ではすべての NOAC の使用が推奨されるようになった⁸⁾。本稿では, NOAC 登場前後の NVAF による CE 発症予防治療の変化を概説する。

富山大学神経内科

*〒 930-0194 富山市杉谷 2630 番地

TEL: 076-434-3709 FAX: 076-434-5033

E-mail: tanaka28@med.u-toyama.ac.jp

図1. 富山大学附属病院神経内科において非弁膜症性心房細動による急性期心原性脳塞栓症患者の入院時に処方されていた抗血栓薬の内訳—NOAC 登場前後の比較

2. NVAF による心原性脳塞栓症急性期患者の入院時に処方されていた抗血栓薬の内訳—NOAC 登場前後での比較

図1は、富山大学附属病院神経内科において、NVAFによるCE急性期患者の入院時に処方されていた抗血栓薬の内訳を、NOAC登場前後で比較したものである。図の左側は、NOAC登場前の2005年6月～2010年11月までの入院患者(n=88)⁹⁾、図の右側は2011年3月～2014年8月までの入院患者(n=45)のデータを示す。NOAC登場前では、入院患者の32%にのみワルファリンが処方され、23%には抗血小板薬が単独で処方されていた⁹⁾。また、入院前にNVAFがあると診断されていた患者が全体の91%を占めていたが、そのわずか35%の患者にのみワルファリンが処方されていたに過ぎなかった。また、ワルファリン服用者の入院時のPT-INRは 1.17 ± 0.27 と治療域よりも明らかに低値であった⁹⁾。NVAFと診断されているにもかかわらずワルファリンの処方率が大変少ないこと、たとえワルファリンが処方されていても抗凝固効果が不十分な症例がかなり存在していたこと、ワルファリンの代わりに抗血小板薬が処方されていた当時の状況を示している。

NOAC登場後の2011年3月～2014年8月では、ワルファリンの処方は35%、NOACの処方が18%、抗血小板薬が9%であった。NOAC登場前に比し、抗血小板薬が処方されていた症例が著明に減少していた。これはNOAC登場によって、それまでならば抗血小板薬を処方していた症例がNOACの処方に移行している臨床現場の状況を反映していると考えられる。ま

た、NOAC処方中のCE発症患者も全体の20%弱を占めるようになっている。しかし、抗凝固薬が全く処方されていなかった症例が未だ38%もあり、今後健診などによるNVAFの早期発見と発見後の抗凝固療法の徹底が必要である。

当施設のみの少数例の比較であるが、NVAFによるCEの年間入院患者数がNOAC登場前は平均16.2例であったが、NOAC登場後は13.2例と減少していた。NOAC使用の普及によって、それ以前に比しCEの発症が地域全体で抑制されている可能性が考えられるが、この点は、全国規模での前向き登録研究などによって明らかにしていく必要がある。

3. NOAC 登場後の NVAF による心原性脳塞栓症急性期患者の入院時の NIH Stroke Scale と末梢血 D-dimer 値

図2は、2011年3月～2014年8月までのNVAFによるCE急性期患者の入院時のNIH Stroke Scale (NIHSS)を、入院時に処方されていた抗血栓薬の種類別に示したものである。NOAC服用中のCE発症患者のNIHSSは平均1.4であり、ワルファリン服用中の10.0、抗血小板薬のみ服用中の14.8、全く抗血栓薬を服用していなかった症例の8.3に比し、有意に($p < 0.05$)低値であった。

図3は、図2で検討した症例の入院時の末梢血D-dimer値を示したものである。NOAC服用中のCE発症患者のD-dimerは平均 $0.74 \mu\text{g/ml}$ であり、ワルファリン服用中の2.64、抗血小板薬のみ服用中の3.68、全く抗血栓薬を服用していなかった症例の3.68に比し、有意に($p < 0.05$)低値であった。ワルファリン

図 2. 富山大学附属病院神経内科において非弁膜症性心房細動による急性期心原性脳塞栓症患者の入院時の NIH Stroke Scale (2011 年 3 月～2014 年 8 月)

図 3. 富山大学附属病院神経内科において非弁膜症性心房細動による急性期心原性脳塞栓症患者の入院時の末梢血 D-dimer 値 (2011 年 3 月～2014 年 8 月)

図 4. 富山大学附属病院神経内科において非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓症急性期入院患者の退院時に処方されていた抗凝固薬の内訳 - NOAC 登場前後の比較

服用中の CE 発症例は、PT-INR 値が治療域に達していなかった症例が大多数であった。

NOAC 服用中の CE 発症例では、1 日 2 回の服用薬で 1 回しか服用していなかった服薬アドヒアランスの不良が 25%、クレアチニンクリアランス値からは標準量を投与すべきであったが低用量を処方されていた症例が 38% を占めていた。しかし、いずれの場合でも NOAC のある程度の効果によって左房内のフィブリン血栓形成がある程度抑制され、CE を発症しても比較的軽症で済んでいた可能性がある。一方、ワルファリンの場合は、PT-INR の変動があったりしてその治療域に達していないと、左房内のフィブリン血栓形成抑制効果はほとんど期待できないことが示唆された。

4. NVAF による心原性脳塞栓症急性期入院患者の退院時に処方されていた抗凝固薬の内訳 - NOAC 登場前後での比較

図 4 は、富山大学附属病院神経内科に NVAF による CE 急性期入院患者の退院時に処方されていた抗凝固薬の内訳を、NOAC 登場前後で比較したものである。図の左側は、NOAC 登場前の 2005 年 6 月～2011 年 2 月までの退院患者⁹⁾、図の右側は 2011 年 3 月～2014 年 8 月までの退院患者のデータを示す。NOAC 登場前では、退院患者の 76% にワルファリンが処方され、抗凝固薬なしが 24% であったのに対して、NOAC 登場後は、ワルファリンの処方率は 44% に減少し、NOAC が 43% となり、抗凝固薬なしは 13% に減少してい

図5. 富山大学附属病院神経内科における非弁膜症性心房細動による急性期心原性脳塞栓症入院患者の入院期間 (2011年3月～2014年8月)

た。ワルファリンが選択された理由としては、クレアチニンクリアランスが30 ml/min以下、経鼻胃管や胃瘻による栄養摂取の持続、療養型病院などへの転院、悪性腫瘍の合併(少量のワルファリンによる軽度な抗凝固療法の実施)などであった。抗凝固薬なしは、90歳以上の高齢、脳梗塞による神経後遺症が重症、悪性腫瘍や消化管潰瘍などの合併症、高度認知機能低下によって療養型病院などへ転院していった症例であった。

5. NOAC登場後のNVAFによる心原性脳塞栓症急性期患者の入院日数—導入された各抗凝固薬別の比較

図5は、2011年3月以降の富山大学附属病院神経内科において、NVAFによるCE急性期患者の入院日数を、導入された各抗凝固薬別に比較したものである。NOACを導入した患者では平均16.4日であったのに対し、ワルファリン導入患者では28.7日、抗凝固薬導入なしの患者で35.2日であり、NOACを導入した患者で有意に入院日数が少なかった。NOACは固定用量であり効果発現が早いのに対し、ワルファリンではPT-INRが治療域に達するまでの日数と用量決定に時間がかかっていることを反映している。なお抗凝固薬なしの症例は、modified Rankin scaleが5と重症、90歳以上の高齢、悪性腫瘍や消化管出血の合併、転院先の受け入れ待ちなどの理由で最も入院期間が長くなっていた。

6. NOAC服用の長期安全性に関して

NOACを長期間にわたって使用する場合、注意すべきことは、クレアチニンクリアランスや肝機能を年に1回は測定することである。当院に急性硬膜下血腫で緊急入院した症例は、A病院循環器内科でNVAFに対してリバーロキサバン15 mg/日が処方され、B病院消化器内科では原発性胆汁性肝硬変で加療中であった。当科緊急入院時の血液データは、PTが36.8秒、PT-INRが3.41であり、過抗凝固の状態であった。本患者では、リバーロキサバンを中止して3日目以降のPT-INRは1.60～2.43であり、肝臓での凝固因子産生が明らかに抑制されていた。NOACもワルファリンも、肝硬変のような重度な肝障害患者には使用が禁忌である。抗凝固療法を開始する時には、腎機能のみならず、肝機能チェックも必要であること、患者の合併症について病診連携をしっかりとこなうことが肝要である。

また、NOACによると考えられる間質性肺炎を当科で経験した。症例は79歳男性で、3年間ダビガトラン220 mg/日を服用していたが、呼吸困難を主訴に入院、画像上両側の間質性肺炎を認めたために、ダビガトランを中止し、ヘパリンに変更した。血清KL-6は、入院時1631.7 U/mlと高値であったが、ステロイド治療をせずに、50日後に853.0まで低下、画像所見も軽快し、アピキサバン10 mg/日の処方にて退院となった。その1カ月後にはKL-6は670.9とさらに低下していた。現時点では、ダビガトランとリバーロキサバンの重大な副作用として間質性肺炎が記載されてお

り^{10, 11)}、その際には投与の中止が求められている。(脱稿後、アピキサバンでも同様な記載が添付文書にのった¹²⁾。)

7. まとめ

以下に本稿のまとめを記す。紙面の関係で直接のデータを示すことが出来なかった内容もあるがご容赦いただきたい。

(1)NOAC 登場前と比較して、NVAF に対する抗血小板薬の処方量が激減し、NOAC の処方に移行している。(2)NOAC 登場後も、ワルファリン処方は、種々の要因によって一定の割合で継続されている。(3)3 種類の NOAC は、その薬剤特性などによって使い分けられている。(4)NOAC 服用下で発症した心原性脳塞栓症は、ワルファリン服用者や抗凝固療法を実施していない症例に比し、一般的に軽症である可能性がある。(5)NOAC 登場後、心原性脳塞栓症の入院患者数が減少している可能性がある。(6)NOAC 服用者で心原性脳塞栓症を発症した患者は、その大部分が低用量服用者ないし服薬アドヒアランスが不良であった。(7)NOAC 服用下でも、一定の割合で脳出血や硬膜下血腫の発症があるが、重篤化する割合は少ない。(8)NOAC 登場後も、心原性脳塞栓症入院患者の中で、抗凝固療法なしであった症例が未だに 40%あり、NVAF の早期発見、および発見後の抗凝固療法の実施が切望される。(9)NOAC の長期の安全性と有用性については、今後の検証が必要である。

文 献

- Hirsh J: Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 324: 1865–1875, 1991
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY: Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 123: 638–645.e4, 2010
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139–1151, 2009
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 883–891, 2011
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerdal M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 981–992, 2011
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369: 2093–2104, 2013
- Madan S, Shah S, Partovi S, Parikh SA: Use of novel oral anticoagulant agents in atrial fibrillation: current evidence and future perspective. *Cardiovasc Diagn Ther* 4: 314–323, 2014
- 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心電図学会, 日本不整脈学会: 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013 年改訂版), 2013
- 田口芳治, 高嶋修太郎, 道具伸浩, 平野恒治, 温井孝昌, 小西宏史, 吉田幸司, 田中耕太郎: 非弁膜症性心房細動に起因した心原性脳塞栓症発症時の抗血栓療法の状態に関する検討. *脳卒中* 33: 551–558, 2011
- 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社: プラザキサ® 添付文書 2014 年 7 月改訂(第 8 版)
- バイエル薬品株式会社: イグザレルト® 添付文書 2014 年 2 月改訂(第 3 版)
- Bristol-Myers Squibb 株式会社: エリキュース® 添付文書 2015 年 2 月改訂(第 4 版)

Abstract

Changes in clinical practice after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) for patients with non-valvular atrial fibrillation

Kortaro Tanaka, Shutaro Takashima, Yoshiharu Taguchi, Nobuhiro Dougu, Takamasa Nukui,
Hirofumi Konishi, Koji Yoshida, Tomohiro Hayashi, and Mamoru Yamamoto
Department of Neurology, Toyama University Hospital, Toyama, Japan

The clinical profiles was compared between the patients admitted to our hospital with cardioembolic stroke (CE) due to non-valvular atrial fibrillation (NVAf) during the period of 2005 to 2010 (Group A) and those after the introduction of NOAC into Japan until 2014 August (Group B). In Group A, 32% and 23% of the patients were treated with warfarin and anti-platelets at the onset of CE, respectively. In Group B, 35%, 9% and 18% of the patients were treated with warfarin, anti-platelets and NOAC at the onset of CE, respectively, suggesting that the use of antiplatelets in patients with NVAf may have been decreased after the introduction of NOAC. In Group B, NIHSS (NIH stroke scale) and the values of peripheral blood D-dimer at the admission were significantly lower in patients already treated with NOAC than those with warfarin or no anticoagulants. In Group A, the anticoagulants prescribed at the discharge were warfarin in 76% of the patients and no anticoagulants in 24%. In Group B, the anticoagulants prescribed at the discharge were warfarin in 44% of the patients, NOAC in 43% and no anticoagulants in 13%, indicating that NOAC had already been used in a large portion of CE patients. Long-term safety and efficiency of NOAC should be carefully monitored in future..

Key words: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC, warfarin, non-valvular atrial fibrillation, cardioembolic stroke