新規経口抗凝固薬の update

吾郷 哲朗, 脇坂 義信, 黒田 淳哉

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学第二内科

An Update on Novel Oral Anticoagulants

Tetsuro Ago, M.D., Ph.D., Yoshinobu Wakisaka, M.D., Ph.D., and Junya Kuroda, M.D., Ph.D.

Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Stroke is the leading cause of bedridden and dependent patients worldwide. Since cardioembolic stroke, the most severe subtype of ischemic stroke, often develops in subjects with atrial fibrillation, optimal anticoagulation therapy should be administered to those with atrial fibrillation, particularly in the elderly. Recently, several novel oral anticoagulants (NOAC) have been developed for the prevention of cardioembolic stroke. Accordingly, it is important to have thorough understanding of these NOACs, including both their individual characteristics and their proper administration protocols. In this review, we discuss the present status and cautionary notes for using anticoagulation therapy in the prevention of cardioembolic stroke.

(Received October 30, 2014; accepted November 11, 2014)

Key words : novel oral anticoagulants (NOAC), anticoagulation, ischemic stroke, cardioembolic stroke, Fukuoka Stroke Registry (FSR)

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 24 : 220–225, 2015

はじめに

未曾有の高齢化社会を迎え、寝たきり・要介護者の人口をいかに減少させるかが喫緊の課題である。脳卒中が寝たきり・要介護の最大要因であることを考えると、脳卒中診療に携わる者はその発症予防に全力で努めなければならない。特に一度の脳卒中発作で寝たきり患者を生み出し得る最重症病型・心原性脳塞栓症は、抗凝固療法によって発症予防が可能であるがゆえに、出血性副作用を最小限に抑えながらいかに抗血栓療法を行っていくかがきわめて重要である。

心原性脳塞栓症の最大要因は、非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation : NVAF) である。NVAF の罹患率は生活習慣病の存在をベースとして加齢とともに増加する¹⁾。心房細動は簡単な診察および心電図検査に

よって容易に診断できるため、高齢者医療に従事するのは見逃してはならない。心房細動の診断がついたならば、CHADS₂ score³⁾ならびに CHA₂DS₂-VASc score⁷⁾を参考に治療の要否を速やかに判断すべきである¹¹⁾。ワルファリンが心原性脳塞栓症予防のための優れた抗凝固薬であることはいうまでもないが、直接トロンビン阻害剤であるダビガトランを皮切りに、直接Xa 阻害剤であるリバーロキサバン、アピキサバン、さらにはエドキサバンなどの新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulants : NOAC) が続々と市場に登場し、徐々に実臨床における治療成績が明らかとなっている。本総説では、心原性脳塞栓症に対する抗凝固療法の現状や注意点などについて、われわれが2007年から行っている急性期脳卒中患者を対象とした多施設共同前向き登録研究 Fukuoka Stroke Registry (FSR, 登録9,000例超, 登録同意率88%,

連絡先: 吾郷哲朗, 〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学第二内科

Address reprint requests to: Tetsuro Ago, M.D., Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka 812-8582 Japan

Fig. 1 Frequency of stroke subtypes in FSR

追跡率 99%)⁵⁾¹⁰⁾から得られている知見を含め議論してみたい。

心原性脳塞栓症予防の重要性

脳血管障害、とりわけ脳梗塞の病型診断は超音波・MRI 検査の発達・普及により、より精度の高いものとなっている。脳梗塞の 3 大病型は、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞であるが、大動脈原性塞栓、動脈解離など 3 大病型以外のものも一定の頻度で発症することが明らかとなっている。FSR における病型ごとの発症頻度は Fig. 1 に示すとおりである。3 大病型の頻度はほぼ同等であるが、たった 1 度の脳梗塞で、寝たきりとなる可能性が高いのは心原性脳塞栓症であり、特に高齢者での発症率が高い。高齢者における心原性脳塞栓症を予防することは社会医学的な観点からもきわめて重要である。

非弁膜症性心房細動

心房細動の原因として、かつては弁膜症特に僧帽弁狭窄に伴うものが大半を占めていた。しかし高齢化社会の到来とともに近年は、弁膜症を伴わない NVAf が心房細動の大半を占めている。その発症頻度は年齢とともに上昇し、生活習慣病を有するものでより顕著である¹⁾。心房細動は、大きく、①発作性、②持続性 (+ 永続性) に分類することができる。高齢者では持続性の頻度が多い印象があるが、高齢者であっても発作性の割合は少なくはない¹⁾。また、発作性のものと持続性のものとで、塞栓症発症のリスクは変わらない⁴⁾。ゆえにいかなる心房細動であっても、発見した時点で治療適応について迅速に検討する必要がある。

心房細動の治療

NVAf 患者を見つけた場合は、CHADS₂ スコアに従って抗凝固療法の開始を検討する (Fig. 2)。CHADS₂ スコアは C : chronic heart failure, H : hypertension, A : age > 75, D : diabetes, S : stroke or TIA の頭文字を取ったものである。スコアの 2~3 倍の年間脳梗塞発症率がある³⁾。

経口抗凝固薬は、長らくワルファリンのみに依存する時代が続いた。ワルファリンは肝臓における 4 つのビタミン K 依存性血液凝固因子 (II, VII, IX, X) の産生を抑制することで血液凝固を抑制する。ワルファリンは安価で確実に効果が発揮される一方、食事やほかの薬剤の影響を受けやすく、また、薬効の個体間格差が大きいため使用が難しい薬の一つである。ゆえに心房細動の存在がわかっていながら、ワルファリンの使用を躊躇したり、有効量以下で経過を観察されている症例が少なくないと予測される。実際 FSR においても、初発心原性脳塞栓症患者の 20% 弱にしか抗凝固療法は施行されておらず、またワルファリンを内服していた患者においても多くが prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) 有効域以下であった¹⁰⁾。

このような問題を解消する薬剤の登場が長年待たれていたが、2011 年ついに経口直接トロンビン阻害剤であるダビガトランが登場し、これに経口直接 Xa 因子阻害剤であるリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンが続いた。これらはワルファリンに対して NOAC と総称される。NOAC の大きな利点の一つは、ワルファリンと同等以上の脳卒中・全身性塞栓症予防効果を有しながら、脳出血の発生を有意に減少させる点である⁹⁾。脳は組織因子の含量が多く、ワルファリンと異なり NOAC は組織因子によって活性化される VII 因子を阻害しないことが、NOAC において脳出血が少ない理由の一つとして推

同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい。

*1：血管疾患とは心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、および末梢動脈疾患などをさす。

*2：人工弁は機械弁、生体弁をともに含む。

*3：2013年12月の時点では保険適応未承認。

循環器病の診断と治療に関するガイドライン．心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）

http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf（2014年10月閲覧）

Fig. 2 Japanese guideline for the medical management of atrial fibrillation

定されている⁶⁾。また、ワルファリンと異なり作用に個体間格差が大きい固定用量での投与が可能であり、心房細動患者に対する抗凝固薬投与開始に抵抗がなくなることが期待される。

このような背景をもとに、2013年、「心房細動治療（薬物）ガイドライン」が改訂された（Fig. 2）¹¹⁾。従来、CHADS₂ 2点以上で抗凝固療法が推奨されてきたが、CHADS₂ 1点でも、ダビガトラン、アピキサバンが推奨となり、リバーロキサバン、エドキサバン、ワルファリンが考慮可となった。CHADS₂ 2点以上ではすべての抗凝固薬が推奨となっているが、適応がある場合はNOACの投与を優先すべきであることが、明記されている。一方、人工弁や僧帽弁狭窄症の患者ではNOACよりもワルファリンが推奨される²⁾。

実臨床における抗凝固薬の使い分け

ガイドライン上はCHADS₂ 2点以上であればすべての抗凝固薬が推奨となり得るが、実臨床においてはすべ

ての患者にすべての薬剤が使用可能なわけではない。抗凝固薬選択に際しては、特に①年齢、②腎機能、③投与回数、④薬価、などを考慮する必要がある。Table 1に各抗凝固薬の特徴を簡単に示す。

Cockcroft-Gaultのクレアチニン・クリアランス（Ccr）推算式〔男性：〔140-年齢〕×体重（kg）/〔72×血清Cr（mg/dl）〕〕からもわかるとおり、年齢と腎機能は密接に関連し、一般に加齢とともに腎機能は低下する。NOACは腎機能低下の影響を受けやすく排泄低下により薬効が増加するため、残存腎機能には格別の配慮が必要である。すべてのNOACにおいて低用量剤型が用意されており、腎機能を加味して、適切に使用することが重要である。例えば、ダビガトランは、70歳以上、腎機能低下（Ccr 30～50 ml/分）、消化管出血の既往などで減量を考慮することとされており、Ccr 30 ml/分未満で禁忌である。リバーロキサバンは、Ccr 50 ml/分未満で減量、15 ml/分未満で禁忌、アピキサバンは、80歳以上、体重60 kg以下、血清クレアチニン1.5 mg/dl以上のうち2つ以上を満たす場合に減量、Ccr 15 ml/分未満で禁忌となっている。

Table 1 Anticoagulants characteristics

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target factor	II, VII, IX, X	IIa (thrombin)	Xa	Xa
Pro-drug	×	○	×	×
Administration	Once per day	Twice per day	Once per day	Twice per day
Dosage per day	Dependent on PT-INR	300 mg/220 mg	15 mg/10 mg	10 mg/5 mg
Half life (hr)	1 (effective at 37-44 hr)	12-14	9-13	12
Tmax (hr)	36-48	0.5-2	2-4	3-3.5
Bioavailability (%)	100	6.5	67-86	50
Renal excretion (%)	~0	80	33	27
Drug interaction	Many	P-gp inhibitors	P-gp inhibitors	P-gp inhibitors

Table 2 Clinical background in atrial fibrillation patients taking anticoagulants for secondary prevention of cardioembolic stroke in Fukuoka Stroke Registry

	Warfarin (n=507)	Dabigatran (n=118)	Rivaroxaban (n=81)	Apixaban (n=14)
Age	79.2±9.7	73.3±10.1	76.5±8.8	76.9±8.7
History of stroke	23.7%	10.2%	13.6%	7.1%
Ischemic heart disease	22.1%	19.5%	17.3%	21.4%
NIHSS on admission	7 [3-16]	2 [1-5]	4 [2-10]	3 [0-8]
mRS at discharge	3 [1-4]	1 [0-2]	2 [1-4]	1 [0-2]
Ccr (ml/min)	49.7±26.1	71.1±23.3	58.3±22.0	61.8±26.1

高齢の心原性脳塞栓症患者では、発症時点ですでに腎機能が低下していることが多いため、心原性脳塞栓症の二次予防目的に NOAC を投与する際は減量となることが多い。特に、ダビガトランは他剤に比し腎排泄率が高いため、高齢者や腎機能障害患者では注意が必要である。

投与回数に関しては、ワルファリン、リバーロキサバン、ならびに、エドキサバンが 1 回/日、ダビガトランとアピキサバンが 2 回/日である。近年、アドヒアランスや穏やかな薬効を期待して 1 回/日の内服薬が増えている。特に高齢者においては、飲み忘れの問題も無視できないことを考慮する必要がある、この点を重視するならば、1 回/日の内服でよく半減期が長い薬が選択されることになるだろう。薬価に関しては、ワルファリンと比較すると NOAC はいずれも高価な薬剤となるため、経済状況や社会背景なども吟味しながら、抗凝固療法を中断させないように薬剤を選択することが重要である。

このような背景をもとに、2013 年 11 月現在、FSR 関連施設において心房細動を有する心原性脳塞栓症患者に対して退院時に処方された抗凝固薬の患者背景を示す (Table 2)。NOAC 特にダビガトランは比較的若年・軽症・腎障害のない患者に、ワルファリンは高齢・重症・腎機能障害を有する患者に投与されていた。今後おそら

く、若年者や一次予防目的には積極的に NOAC を、高齢者での二次予防目的でも軽症なら NOAC、重症ならワルファリンという大まかな使い分けがなされていく可能性がある。

抗凝固療法と出血リスク

抗凝固療法中の患者において、出血を予測する比較的簡便な指標として HAS-BLED が提唱されている¹²⁾。HAS-BLED は、H: hypertension (systolic BP>160 mmHg), A: abnormal renal/liver function (2 points), S: stroke, B: bleeding history or predisposition, L: Labile INR, E: elderly (65 歳以上), Drug/alcohol concomitantly (2 points), によって評価される最大 9 点のスコアであり、3 点以上を出血ハイリスクとする。このうち、医師がコントロール可能なのは血圧を厳格に管理するということのみであり、ワルファリンに比べ出血リスクの少ない NOAC においても、抗凝固療法中は収縮期血圧 160 mmHg 以下にコントロールすることが強く勧められる。

Fig. 3 Monitoring the efficacy of anticoagulation therapy

NOAC のモニタリング

ワルファリンと異なり、NOAC はもともと有効性・安全性に対するモニタリングが必要ないことを念頭に開発された経緯がある。しかしながら、特に安全性の視点からどのように薬効をモニタリングすべきかが頻りに議論されている。安全性（＝出血合併症）に関しては、ダビガトランは activated partial thromboplastin time (APTT)、リバーロキサバンは PT がよりよい指標になるとされている。どちらも高度の延長がみられる場合は出血リスクが高くなる。内服開始後比較的早期にこれらの指標をチェックすることが勧められる。一方、有効性の指標として、Xa 阻害剤に対しては、TAT、プロトロンビンフラグメント 1+2 (F1+2)、可溶性フィブリンモノマー複合体 (SFMC)、D-dimer が、トロンビン阻害剤に対しては、SFMC、D-dimer がよりよい指標となり得る (Fig. 3)。このうち、検査上非常に安定で信頼性のある D-dimer は最も推奨される指標である。

NOAC の利便性

NOAC は凝固因子の産生量に影響を与えることなく、直接的に活性化凝固因子の機能を抑制するため、ワルファリンに比べると即効性で作用時間も短い。消化管内視鏡検査・治療を含む圧迫止血のできない観血的処置を講じる場合、ワルファリン内服患者では、これまでワルファリン中断のうえ、半減期が 90 分と短いヘパリンへ

の置換を余儀なくされ、止血完了後はワルファリンの作用が安定するまでヘパリンの併用が必須であった。一方、NOAC はその半減期の短さ（概ね 12 時間）と速効性により、観血的処置直前の中断と止血操作完了後の再開が可能であり、ヘパリンへのブリッジが必ずしも必要ではないため、非常に利便性が高い。一方、心房細動患者は高齢者に多いため、NOAC 処方の際は飲み忘れの問題にも十分な注意を払う必要がある。

まとめ

以上、新規経口抗凝固薬/NOAC の現状について簡単にまとめた。NOAC の発売からすでに 3 年以上が経過し、NOAC は novel oral anticoagulants から non-vitamin K oral anticoagulants と呼称する動きもある⁸⁾。今後実臨床における成果が集積され、心房細動患者に対するよりよい抗凝固療法が確立していくものと思われる。

寝たきり・要介護者を減らすためには、心房細動の管理・心原性脳塞栓症の発症予防はきわめて重要である。NOAC は利便性が高く、ワルファリンと同等以上の効果を有し、出血性合併症を減少させることが期待される。年齢・腎機能・重症度・アドヒアランス・安全性などを考慮した抗凝固薬の選択が可能となり、より一層の心原性脳塞栓症予防が可能になると思われる。

*なお、本総説は 2014 年 5 月 18 日第 34 回日本脳神経外科コンgres総会での講演時点での内容に基づいたものである

ことをご了承下さい。

著者の COI 開示: なし

文 献

- 1) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Kumagai N, Origasa H; J-RHYTHM Registry Investigators: Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 75: 1328-1333, 2011.
- 2) Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 369: 1206-1214, 2013.
- 3) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285: 2864-2870, 2001.
- 4) Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeiffer MA, Yusuf S, Connolly SJ; ACTIVE W Investigators: Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 50: 2156-2161, 2007.
- 5) Kamouchi M, Matsuki T, Hata J, Kuwashiro T, Ago T, Sambongi Y, Fukushima Y, Sugimori H, Kitazono T; FSR Investigators: Prestroke glycemic control is associated with the functional outcome in acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* 42: 2788-2794, 2011.
- 6) Komori M, Yasaka M, Kokuba K, Matsuoka H, Fujimoto S, Yoshida M, Kameda K, Shono T, Nagata S, Ago T, Kitazono T, Okada Y: Intracranial hemorrhage during dabigatran treatment. *Circ J* 78: 1335-1341, 2014.
- 7) Lip GY, Halperin JL: Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 123: 484-488, 2010.
- 8) Lip GY, Camm AJ, Hylek EM, Halperin JL, Weitz JI: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: an appeal for consensus on terminology. *Chest* 145: 1177-1178, 2014.
- 9) Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ: Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 110: 453-460, 2012.
- 10) Nakamura A, Ago T, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Kuroda J, Kuwashiro T, Sugimori H, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry Investigators: Intensity of anticoagulation and clinical outcomes in acute cardioembolic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* 44: 3239-3242, 2013.
- 11) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心電学会, 日本不整脈学会: 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013 改訂版).
- 12) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138: 1093-1100, 2010.

要 旨

新規経口抗凝固薬の update

吾郷 哲朗 脇坂 義信 黒田 淳哉

脳卒中は寝たきり・介護の最大要因である。最重症型脳梗塞サブタイプである心原性脳塞栓症の多くは心房細動患者に発症するため、心房細動患者、特に高齢者には、適切な抗凝固療法を行わなければならない。近年、新規経口抗凝固薬が続々と登場してきたこともあり、われわれはその特性についてよく理解し適切に使用する必要がある。本総説では、心原性脳塞栓症予防における抗凝固療法の現状や注意点などについて議論する。

脳外誌 24: 220-225, 2015