抗血栓療法の Real world と 経口 New anticoagulant の展望

“Real world” of antithrombotic therapy and perspective of new oral anticoagulant for patients with nonvalvular AF

是恒之宏*

《Abstract》

ワルファリンは、現在我が国において唯一経口投与が可能な抗凝固薬であり、非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における脳梗塞発症リスク抑制を目的とした使用頻度が増加している。ワルファリン療法の実施は、主としてCHADS₂スコアによる脳梗塞リスク評価に基づき考慮される。ワルファリン療法で日常診療あるいは臨床試験で留意すべき点としては、ワルファリン未経験者(ワルファリン・ナイーブ)と、プロトロンビン時間の国際標準化比(PT-INR)の至適範囲内時間(time in therapeutic range ; TTR)の二つがあげられる。

ワルファリンには、食事や併用薬剤の影響を受けやすく、定期的なPT-INR測定を要するといった使いづらい面がある。そのため、ワルファリンに代わる新しい経口抗凝固薬として、ビタミンK非依存性で食事の影響を受けない直接的トロンビン阻害薬や、FXa阻害薬などの開発も進行中である。

I. はじめに

非弁膜症性心房細動(NVAF)患者に対しては、脳梗塞発症リスクを考慮したうえで適切な抗血栓療法を選択することが求められている。経口抗凝固薬ワルファリンは抗血栓療法の代表的薬剤であり、近年、心房細動(AF)における脳梗塞発症抑制を目的とした使用頻度が増加している。しかし、食事の影響や併用薬剤との相互作用があること、定期的なプロトロンビン時間の国際標準化比(PT-INR)の測定を要し、PT-INR値を目標範囲内に収める必要があることなどから、患者にとっても医師にとっても使用しにくい側面をもつ。我が国で行われたJ-NHOAF研究でも、必要な患者に対して適切に使用されていない状況が認められる。そのため、新しい経口抗凝固薬の開発も期待されている。

II. ワルファリンのエビデンスとCHADS₂スコア

2008年末に発表された「心房細動治療(薬物)ガイド

ライン(2008年改訂版)」では、NVAF患者に対して抗血小板薬よりも抗凝固薬を積極的に使うという方針が示された¹⁾。それは、大規模臨床試験のメタアナリシスから得られた「ワルファリン投与により脳梗塞のリスクが64%減少する」というエビデンスに基づくものである²⁾。同報告では、ワルファリンのコントロール不良例では脳梗塞が多く発症していることから、ワルファリンのコントロールがよければ、さらに高い脳梗塞予防効果が得られることが期待できる。

同報告でも使われた脳梗塞発症リスクの評価法CHADS₂スコアは、Congestive heart failure(うっ血性心不全)、Hypertension(高血圧)、Age(年齢)≥75歳、Diabetes mellitus(糖尿病)、Stroke/TIA(脳梗塞既往または一過性脳虚血発作)の頭文字を取ったもので、Stroke/TIAの場合は2点、それ以外は1点と計算する(全6点)。リスク因子の集積の程度をスコア化したもので、その合計点が高いほど脳梗塞発症リスクが上昇することが、米国・心房細動レジストリのデータ解析

* 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター(〒540-0006 大阪市中央区法門坂2-1-14)

Yukihiro Koretsune

● **Keywords** ; CHADS₂スコア, ワルファリン, ワルファリン・ナイーブ, PT-INR, TTR, 新規経口抗凝固薬

図1 登録時における経口抗凝固薬使用の有無からみた転帰(主要評価項目)* (ACTIVE W)⁴⁾

*脳卒中, 非中枢神経系全身性塞栓症, 心筋梗塞, 血管死

で確認されている³⁾。「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」では、NVAfでCHADS₂スコア2点以上のリスクに該当する場合はワルファリン療法をすすめる、1点の場合でもワルファリン療法を考慮してよい、と記載されている。CHADS₂スコアによるリスク評価は、ほかの方法よりも簡便で脳梗塞の予測能力が高いため、適切な抗血栓療法選択の指針として活用されることが望まれる。

Ⅲ. ワルファリン・ナイーブとTTR

ワルファリンに関して、日常診療あるいは臨床試験で留意すべき点が二つある。一つはワルファリン未経験者(ワルファリン・ナイーブ)で、もう一つはPT-INRの至適範囲内時間(time in therapeutic range; TTR)である。

ACTIVE W試験は、脳卒中の危険因子を一つ以上もつAF患者を対象に、経口抗凝固薬(ワルファリン)群とクロピドグレル+アスピリン群の血管イベント抑制効果を比較した大規模臨床試験で、主要評価項目(脳卒中/非中枢神経系全身性塞栓症/心筋梗塞/血管死)に大出血を加えたnet benefitにおいてワルファリン群が有意に優れることが示されたが(p < 0.0001)⁴⁾、登録時に

図2 登録時における経口抗凝固薬使用の有無からみた転帰(大出血) (ACTIVE W)⁴⁾

ワルファリン・ナイーブの場合は、その効果出現がやや遅れていた(図1)。また、ワルファリン・ナイーブ例では大出血のリスクが高く、特に導入3ヵ月後近辺でそのリスクが最大になることも認められた(図2)。したがって、ワルファリン・ナイーブ例に対するワルファリン導入は、大出血に留意して緩徐に行うべきである。

TTRは総治療日数に占めるPT-INR至適範囲期間の割合を示すもので、例えば目標PT-INRを2.0~3.0と設定している患者の場合、総治療日数が273日で、そのうち194日が目標の範囲内であれば、71.06%(194/273)がTTRとなる(図3)。

経口直接的トロンビン阻害薬 ximelagatran とワルファリンの有用性とを比較した大規模臨床試験 SPORTIF III・V のプール解析において、TTR > 75%(コントロール良好群)は、TTR < 60%(コントロール不良群)よりも、脳卒中や大出血が少なかったことが確認されている⁵⁾。また ACTIVE W 試験でも、TTR ≥ 65%ではクロピドグレル+アスピリン群より有意に高かったワルファリン群の脳卒中予防効果が、TTR < 65%では認められなくなった(図4)⁶⁾。さらに NVAf 患者(CHADS₂スコア2点以上)をワルファリンコントロールで6群に分

図3 TTRの求め方

図4 TTRからみた脳卒中累積発症率(ACTIVE W)⁶⁾

けた検討では、コントロールが良好であるほど脳卒中発症や死亡率が低下していた⁷⁾。これらのデータは、ワルファリンを用いた抗血栓療法における、PT-INRコントロールの重要性を示している。

IV. ワルファリンによる抗血栓療法の現状 (J-NHOAF研究)

NVAFに対する抗血栓療法の実態調査・J-NHOAF研究によると、ワルファリン(アスピリン併用を含む)はCHADS₂スコアが0点の場合でも約6割に使用されており、リスクが高くなるに従い投与率も増加し、CHADS₂スコア4点以上では9割以上で使用されていた。しかし、ワルファリンコントロールの安定度については、問題を有している。「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」では、70歳未満のPT-INR目標値は2.0～3.0に設定されているが、推奨値に達している症

例は2割弱に過ぎず、8割の症例の目標値は1.6～2.6であった。また、ワルファリン投与量変更についてPT-INRの目標値1.6～2.6で調べたところ、1.6を下回っても大半の症例ではワルファリン投与量を増やしていないのに対し、2.6を上回ると大半の症例ではワルファリン投与量を減らしていることがわかった。この結果から、出血のリスクは気にしても、脳梗塞のリスクには甘い傾向がうかがえる。コントロール安定度のデータからは、PT-INRの最高値と最低値の差が0.4以内の範囲でのコントロールは、多くの症例で困難であることが明らかになった。すなわち、ワルファリンの適用例は増加しているが、適切に使用されているとは言い難い状況にある。

V. 新規経口抗凝固薬の現状と展望

現在、ワルファリンに代わる新しい経口抗凝固薬として、直接的トロンビン阻害薬、FXa阻害薬などの開発が進められている。直接的トロンビン阻害薬は、トロンビンと結合することでフィブリノーゲンのフィブリン生成を抑制する。FXa阻害薬は、プロトロンビンのトロンビン生成にかかわるXa因子を阻害する抗凝固薬であり、ビタミンK非依存性のため食事の影響を受けにくい。

直接的トロンビン阻害薬であるximelagatranは、NVAF患者を対象に日本も参加して行われた国際共同治験SPORTIF IIIにおいて、脳卒中および全身性塞栓症の予防でワルファリン投与群に対する非劣性が証明された。大/小出血はximelagatran群で有意に少なかった($p=0.0065$)が、肝機能障害合併率が有意に高く($p<0.0001$)、最終的にはFDA(米国食品医薬品局)の承認に至らなかった⁸⁾。なお、別の直接的トロンビン薬であるdabigatranについては、RE-LY試験が発表されている⁹⁾。

今後、さらに新規抗凝固薬の臨床試験成績が報告されると思われるが、その結果を解釈するにあたっては、①ワルファリン群の転帰はリーズナブルか(ワルファリン・ナীব患者の割合、TTR、CHADS₂スコア別症例の割合)、②オープン試験か二重盲検試験か(主要イベントのカウンタや、有害事象・継続中止などの判断にバイアスはないか)、③人種差(特に出血事象の差)、などに留意すべきである。

また、新しい経口抗凝固薬の課題としては、①大出血が生じた場合の対応方法、②効果・安全性の人種差、③効果(効き具合)の確認、④用量が使用可能な場合の使い分け、⑤投与回数(1日1回あるいは2回)、⑥コ

スト, ⑦コンプライアンス不良患者の転帰, ⑧ワルファリンからの切り換え, などがあげられる。

VI. ま と め

NVAF 患者に対するワルファリンの選択に際しては, CHADS₂ スコアを活用し, その点数に基づいて行うことが望まれる。そしてワルファリンを使う際には, ワルファリン・ナীবと TTR に留意すべきである。

ワルファリンは使用方法が難しいため, コントロールが十分ではない状況にある。そのため, 直接的トロンビン阻害薬や, FXa 阻害薬などの新規経口抗凝固薬の開発も進められている。いくつかの検討課題は残されているが, 新規経口抗凝固薬が, 日本人においても有効かつ安全であることが示されるよう期待している。

臨床試験の略語一覧

J-NHOAF : Japanese National Hospital Organization, Atrial Fibrillation Research

ACTIVE W : Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events

SPORTIF : Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation

RE-LY : Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy

〔文 献〕

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007 年度合同研究班報告) 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008 年改訂版). Circ J, 2008 ; 72 (Suppl. IV) : 1581 ~ 1638
- 2) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI : Meta-analysis : antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med, 2007 ; 146 : 857 ~ 867
- 3) 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 ~ 2870
- 4) The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators : Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W) : a randomised controlled trial. Lancet, 2006 ; 367 : 1903 ~ 1912
- 5) White HD, Gruber M, Feyzi J, et al : Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control : results from SPORTIF III and V. Arch Intern Med, 2007 ; 167 : 239 ~ 245
- 6) Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al : Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. Circulation, 2008 ; 118 : 2029 ~ 2037
- 7) Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, et al : Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation : observing outcomes associated with varying levels of INR control. Thromb Res, 2009 ; 124 : 37 ~ 41
- 8) Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators : Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III) : randomised controlled trial. Lancet, 2003 ; 362 : 1691 ~ 1698
- 9) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med, 2009 ; 361 : 1139 ~ 1151