心原性脳塞栓症二次予防における経口抗凝固薬の選択行動

藤本 康倫¹⁾ 梶川隆一郎¹⁾ 井筒 伸之¹⁾ 平山 龍一²⁾ 永島 宗紀¹⁾
 芳村 憲泰¹⁾ 中村 洋平¹⁾ 久村 英嗣¹⁾ 若山 暁¹⁾ 吉峰 俊樹²⁾

要旨：【目的】心原性脳塞栓症における経口抗凝固薬(OAC)の選択行動について検討した。【方法】2012年6月から2015年2月までの197名を、さらにその期間内でNOAC 3種(ダビガトラン, リバーロキサバン[R], アピキサバン[A])から選択が可能であった2014年3月からの80名を対象とした。【結果】前者対象においてワルファリン(W)群は35.0%, NOAC群は50.8%であり, NOACはWに比べ統計学的有意に低い重症度, 腎機能良好, 予後良好な患者に選択されていた。経過中9%においてNOACからWへ切り替えられており, 転院先の包括医療制度と薬価が背景にあると考えられた。後者対象においてNOAC 3種間の比較ではR群のNIHSSスコアはA群と比較して統計学的有意に高値であり, RはAより重症例に選択されていた。【結論】NOAC選択は患者の医学的背景のみならず社会経済的因子の影響も受けていた。

Key words: cardiogenic cerebral embolism, oral anticoagulant, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, choice behavior

はじめに

非弁膜症性心房細動に伴う心原性脳塞栓症(cardiogenic cerebral embolism with nonvalvular atrial fibrillation; CE-NVAF)の二次予防のためには, 唯一の経口抗凝固薬(oral anticoagulant; OAC)として永年ワルファリンが推奨されその有用性が証明されてきた。2011年に初の非ビタミンK阻害経口抗凝固薬(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; NOAC)としてダビガトランが日本でも承認され, 以降リバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバンと約1年毎に現在まで合計4種が承認・使用可能となっている。いずれもが大規模国際臨床試験によりワルファリンと比較して同等以上の有効性, 安全性が示されており¹⁻⁴⁾, 個々の患者にどのNOACをどの用量設定で投与すべきかが問題となっている。本邦でのCE急性期におけるOAC治療の現状についてはSAMURAI-NVAF(Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-NonValvular Atrial Fibrillation)研究により2011年9月から2014年3月までの31

カ月間の1192例におけるワルファリンおよびNOACの使用状況が示された⁵⁾。その中ではNOACの選択肢が限られていた時期が含まれているため, OAC選択については, ワルファリンかNOACかについて検討されており, 各NOACの選択についての意味付けはされていない。

脳卒中急性期治療機関である当院においては, ダビガトランの投与制限解除以降, NOACをCE-NVAFの二次予防に対するOACの選択肢として加えている。そこで当院においてダビガトランが使用可能となった2012年6月からのOACの選択状況と抗凝固療法がどのように継続されたかについて検討した。さらにその期間内で, 3番目に承認されたアピキサバンの投与制限が解除されたからのOAC選択行動について検討を加えた。

対象・方法

ダビガトランの投与制限が解除され当院で処方可能となった2012年6月から2015年2月までの33カ月間に当院で入院加療を行った発症から7日以内の急性期CE-NVAF患者で, 3カ月以上のフォローアップが可能であった197名を対象とした。OACが投与された患者の年齢, 性別, 入院前に投与されていた抗血栓薬, 入院時NIHSS(National Institutes of Health and Stroke Scale)スコア, 入院前CHADS₂スコア, クレアチニンクリアラン

¹⁾公益財団法人唐澤記念会大阪脳神経外科病院

²⁾大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学
 (2015年8月26日受付, 2015年10月1日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10379

ス(Ccr), 退院時 mRS, OAC 投与後の症候性虚血性脳卒中, 出血性合併症(加療および原因となった OAC の中断を必要としたもの), 退院時 modified Rankin Scale (mRS), 当院退院前後における他の OAC への変更の有無, 自宅退院率について検討した. さらにアピキサバンの長期処方が解禁され 3 種の NOAC(ダビガトラン, リバーロキサバン, アピキサバン)が平等に選択可能であった 2014 年 3 月から 2015 年 2 月までの 1 年間に当院で初期治療を行った急性期 CE-NVAF 患者 80 名を対象とし, NOAC 3 群において年齢, 性別, 入院時 NIHSS スコア, 入院前 CHADS₂ スコア, NOAC 投与開始時の Ccr, 退院時 mRS, 退院時経管栄養を要した患者の割合について比較した.

統計解析は JMP®11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用し, 2 群間比較には Wilcoxon rank sum test もしくは Chi-squared test を, 多群間検定には Kruskal-Wallis test を行い, $p<0.05$ を有意差ありとした. また多群間検定で有意差を認めた場合には Steel-Dwass test による多群間比較を行った.

結 果

2012 年 6 月から 2015 年 2 月の期間に初期治療を行った急性期 CE-NVAF 患者 197 名の年齢は平均 78.5 ± 10.3 歳, 性別は男性 103 名, 女性 94 名であった. 入院時 NIHSS スコアは中央値 13 (Interquartile range; IQR 3–21), 入院前 CHADS₂ スコアは中央値 2 (IQR 1–2) であった. 最初に投与された OAC はワルファリン 69 名 (35.0%), NOAC 100 名 (50.8%) で, 28 名 (14.2%) では高齢や ADL

不良, もしくは脳梗塞病変が広範囲であるという理由で OAC を投与されなかった (Fig. 1). 入院前に抗血栓薬が投与されていた患者は 36 名で, 25 名がワルファリン, 11 例が抗血小板薬(低用量アスピリンもしくはチクロピジン)であり, 前者は入院後 13 名がワルファリンコントロールを続行され 12 名が NOAC へ変更となった. 後者では 2 名がワルファリンへ, 6 名が NOAC へ変更され, 3 名においては頸部もしくは頭蓋内血管の動脈硬化性病変が高度であるため使用していた低用量アスピリンを中止せずワルファリンが追加となった. ワルファリン群と NOAC 群を比較すると, NOAC 群はワルファリン群より NIHSS スコア低値すなわち入院時重症度は低く, Ccr 高値すなわち腎機能は良好, 退院時 mRS 低値すなわち予後は良好であり, それぞれ統計学的に有意差を認めた ($p<0.05$, Table 1). 投与された NOAC の内訳はダビガトラン 25 名 (25.0%), リバーロキサバン 38 名 (38.0%), アピキサバン 34 名 (34.0%), エドキサバン 3 名 (3.0%) であった (Fig. 2). NOAC 投与後のフォローアップ期間は 14.7 ± 8.1 カ月で, 経過中 CE 再発は 2 例 (2%) に認められた (ダビガトラン 110 mg $\times$ 2/日投与例, リバーロキサバン 10 mg/日投与例). 出血性合併症はリバーロキサバン群で大腿筋肉内出血 2 名 (2 例とも 10 mg/日投与例), 大腸憩室出血 1 名 (10 mg/日投与例), アピキサバン群で外傷性くも膜下出血 1 名 (2.5 mg $\times$ 2/日投与例) であった. エドキサバン群は症例数が少ないこと, フォローアップが不十分であることから除外し, エドキサバン以外の 3 群間で多群間検定 (Kruskal-Wallis test) を行った結果, 退院時 mRS, 自宅退院率ともに各群間に

Fig. 1

2012 年 6 月から 2015 年 2 月までの期間の非弁膜症性心房細動に伴う心原性脳塞栓症急性期患者 197 名に対して最初に投与された経口抗凝固薬. W; warfarin, NOAC; non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, OAC; oral anticoagulant

Fig. 2

2012 年 6 月から 2015 年 2 月の期間の非弁膜症性心房細動に伴う心原性脳塞栓症急性期患者 197 名に対して最初に投与された NOAC. D; dabigatran, R; rivaroxaban, A; apixaban, E; edoxaban

有意差のある偏りは認めなかった (Table 2)。また NOAC 投与後の経過においてワルファリンへの切り替えは合計 9 例 (9%) に行われており、その全例が退院時要介助状態 (mRS 4-5) であり、転院先医療機関は 8 名が療養型医療施設、1 名が回復期リハビリテーション病院であった。処方変更の時期については 5 名では転院先医療機関からの依頼により当院退院前に、3 名では転院先医療機関で転院直後に、1 名では転院後の経過中に ADL 低下を生じた時に切り替えられていた。

アピキサバンの長期処方解禁後の 2014 年 3 月から 2015 年 2 月までの 1 年間に初期治療を行った急性期 CE-NVAF 患者 80 名においては、投与された OAC の内訳はワルファリン 22 名 (27.5%)、NOAC 50 名 (62.5%) であり、8 名 (10.0%) では高齢、ADL 不良、広範囲梗塞

といった理由で OAC は投与されなかった (Fig. 3)。NOAC 投与例 50 名の内訳は、2012 年 6 月から 2015 年 2 月の期間と比べてダビガトラン (10%) とリバーロキサバン (22.0%) が共に減少しており、アピキサバン (62.0%) は増加していた (Fig. 4)。エドキサバン群を除外した 3 群間での多群間検定の結果、入院時 NIHSS スコアにおいて群間に有意差のある偏りを認め ($p=0.041$)、さらに同じ 3 群間全てのペアにおいて Steel-Dwass test を行ったらところリバーロキサバン群とアピキサバン群との間に有意差を認めた ($p=0.026$)。すなわちリバーロキサバンはアピキサバンと比較してより重症例に選択されていた (Table 3)。

Table 1 2012 年 6 月から 2015 年 2 月の期間において経口抗凝固薬を投与された患者の背景と予後

	ワルファリン (69 例)	NOAC (100 例)	P value
年齢, 平均 $\pm$ SD	78.7 $\pm$ 11.1	76.6 $\pm$ 9.4	NS *
男性, N (%)	34 (49.3)	56 (56.0)	NS #
入院時 NIHSS, 中央値 (IQR)	14 (5-22)	9 (2-17.25)	0.016 *
CHADS ₂ , 中央値 (IQR)	2 (1-2)	2 (1-2)	NS *
Ccr (ml/min), 平均 $\pm$ SD	53.7 $\pm$ 22.5	63.4 $\pm$ 26.3	0.019 *
退院時 mRS, 中央値 (IQR)	4 (2-4)	3 (1-4)	0.049 *

SD; standard deviation, NIHSS; National Institutes of Health and Stroke Scale, IQR; Interquartile range, Ccr; creatinine clearance, mRS; modified Rankin Scale, NS; not significant, *; Wilcoxon rank sum test, #; Chi-squared test

Table 2 2012 年 6 月から 2015 年 2 月の期間において経口抗凝固薬を投与された患者の経過

	ダビガトラン (25 例)	リバーロキサバン (38 例)	アピキサバン (34 例)	エドキサバン (3 例)	ワルファリン (69 例)
脳虚血性合併症	CE 再発 1 ラクナ 1	CE 再発 1	0	0	CE 再発 1
出血性合併症	0	大腿筋内出血 2 大腸憩室出血 1	外傷性 SAH 1	0	消化管出血 2 大量皮下出血 2 膀胱出血 1
W/ 他の NOAC からの 切り替え	0/0	5/1	7/2	0	-/0
W/ 他の NOAC への 切り替え	4/3	5/0	0/3	0	-/4
退院時 mRS, 中央値 (IQR)	2 (1-4)	3.5 (1-4.75)	3 (2-4)	0 (0-0.5)	4 (2-4)
自宅退院, N (%)	13 (52.0)	13 (34.2)	18 (53.0)	2 (66.7)	18 (26.0)

W; warfarin, NOAC; non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, mRS; modified Rankin Scale, IQR; Interquartile range, CE; cerebral embolism, SAH; subarachnoid hemorrhage

Fig. 3

2014 年 3 月から 2015 年 2 月までの期間の非弁膜症性心房細動に伴う心原性脳塞栓症急性期患者 80 名に対して最初に投与された経口抗凝固薬。W; warfarin, NOAC; non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, OAC; oral anticoagulant

Fig. 4

2014 年 3 月から 2015 年 2 月までの期間の非弁膜症性心房細動に伴う心原性脳塞栓症急性期患者 80 名に対して最初に投与された NOAC。D; dabigatran, R; rivaroxaban, A; apixaban, E; edoxaban

Table 3 2014 年 3 月から 2015 年 2 月の期間における経口抗凝固薬の選択状況

	ダビガトラン (5 例)	リバーロキサバン (11 例)	アピキサバン (31 例)	P value
年齢, 平均 ±SD	70.6±14.9	75.2±7.9	77.3±8.0	NS *
男性, N (%)	3 (60.0)	6 (54.5)	19 (61.3)	NS *
入院時 NIHSS, 中央値 (IQR)	11.5 (0-21)	18 (10.5-21.5)	3 (1.5-11.5)	0.041 *
CHADS ₂ , 中央値 (IQR)	1.5 (0-2)	1 (0-1.5)	2 (0-2)	NS *
Ccr (ml/min), 平均 ±SD	70.2±38.0	75.3±18.0	59.8±24.2	NS *
mRS, 中央値 (IQR)	2.5 (1-4)	4 (2.5-4.5)	2 (1-4)	NS *
経管栄養, N (%)	0 (0)	3 (27.3)	2 (6.5)	NS *

SD; standard deviation, NIHSS; National Institutes of Health and Stroke Scale, IQR; Interquartile range, Ccr; creatinine clearance, mRS; modified Rankin Scale, NS; not significant, *; Kruskal-Wallis test

考 察

今回の研究では、OAC の選択状況と退院前後の NOAC の継続状況について検討した。特に選択行動については、アピキサバンの投与制限が解除され NOAC 3 種を含む OAC 4 種からの選択が可能となった時点からの 1 年間の期間で検討を行った。その結果、最初に NOAC が処方され経過中にワルファリンへ処方変更となった患者 9 名の転院先のほとんどが包括医療を行う療養型医療施設であった。自立し自宅退院できた患者や出来高払いが適応される在宅もしくは老人ホームでの介護を受けることのできる患者の場合には NOAC の続行は可能であるが、包括払いが適応される介護老人保健施設や療養型

病院にいる患者では薬価の高い NOAC は続行困難と考えられる。実際後者の場合や急性期病院入院中にすでに予後が悪いことが予想される患者の場合には、NOAC よりも廉価なワルファリンが選択される傾向があり、患者のおかれている社会的、経済的環境は医師の薬剤選択の強力なドライバーとなっていた。

一方で OAC 4 種からの選択行動については、NOAC はワルファリンより重症度が低く、腎機能良好で予後良好例に選択されており、NOAC のなかでもリバーロキサバンはアピキサバンより重症例に選択されていた。これはリバーロキサバンが 1 日 1 回処方であることや、経鼻チューブからの粉碎懸濁投与の可能性についてリバーロキサバンのほうがアピキサバンより早く報告されたこと

によると考えられる。またダビガトランは若年、腎機能良好例に、アピキサバンは高齢者や腎機能不良例に選択される傾向があり、大規模臨床試験のEBMに沿った選択行動といえる。さらに、CE-NVAFの二次予防においては高齢かつ要介護患者が多いため、カプセル製剤で剤型の大きいダビガトランは選択されにくいと考えられた。

医師による薬剤選択行動は、医学的な要因(EBM, 自分の治療経験, 副作用, 患者のアドヒアランスなど)のみならず, 患者の費用負担(薬価, 社会的環境), 経済的なインセンティブなどにより規定される。社会学者のColemanらは普及学的アプローチを用いて, 特に新薬の処方においては, 最初の情報源が製薬会社のMR (Medical Representative)であり, 科学的評価だけでなく医師仲間との非公式コミュニケーション(Peer-to-Peer)に強く依存していることを明らかにした^{6, 7)}。現代においてはそれらに加えてオピニオンリーダーによる講演会やインターネットによる情報収集なども薬剤選択行動に影響を及ぼすため, 薬剤選択処方のドライバーは医師ごとに異なると考えられる。NOACの登場は永年唯一のOACであったワルファリンを主体とした抗凝固療法におけるイノベーションであり, 我々はまさにその普及過程の中にあることになる。

日本におけるCE-NVAF急性期のOAC選択状況を調査したSAMURAI-NVAF研究によると, 予後の悪い患者群ほどワルファリン選択率が高く, 特にmRS 5の患者群では約80%にワルファリンが選択されていた⁵⁾。その理由として嚥下障害や腎機能障害の存在など医学的観点のみならず, 患者が入院・入所する施設に適應される公的保険制度の影響が指摘されており, 本研究の結果はそれを裏付けるものである。

NOACには直接トロンビン阻害薬と活性化凝固第X因子阻害薬とがあり, それらの薬理作用は根本的に異なるうえにNOAC 4種の大規模臨床試験の対象患者の背景, 試験方法にも違いがあるため各NOAC間の比較は困難である。しかし実臨床では各CE-NVAF患者に対して適切と考えられるOACの選択を迫られるため, 患者の年齢, 腎機能, 重症度, 社会経済的環境を考慮して選択されているのが現状である。SAMURAI-NVAF研究は

ダビガトランの薬価収載から6カ月後の2011年9月からアピキサバンの投与制限が解除された2014年3月までの期間に登録された患者を対象としているためエドキサバンは対象外であるのみならずアピキサバン投与群は患者数が非常に少ない。今後NOAC 4種が選択可能な期間におけるSAMURAI-NVAF研究と同様の観察研究が行われ, 長期フォローアップの結果を踏まえたより明確なOAC選択の指標が示されることが期待される。

結 語

急性期CE-NVAF患者に対するNOACの有用性・安全性についての評価は急性期医療を行う医師においては定まりつつあると思われる。しかしその選択は患者の医学的背景のみではなく, 患者の社会経済的環境によっても行われていることが実証された。今後は回復期以降においてプライマリ・ケア医や薬剤師, さらには家族を含めた介護者に対してOACの正しい知識と用法を啓発していくことが重要になると考えられた。

著者は日本脳卒中学会へのCOI自己申告を完了しており, 本論文の発表に関して, 開示すべきCOIはない。

参考文献

- 1) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139–1151, 2009
- 2) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 883–891, 2011
- 3) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 981–992, 2011
- 4) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369: 2093–2104, 2013
- 5) Toyoda K, Arihiro S, Todo K, et al: Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF study. *Int J Stroke* 10: 836–842, 2015
- 6) Coleman J, Katz E, Menzel H: Medical innovation: a diffusion study. New York, Bobbs-Merrill, 1966
- 7) 澤井 清: 新薬普及研究のコールマンの著書の引用動向について. *Library and Information Science* 32: 105–122, 1995

Abstract**Choice behavior of attending physicians toward oral anticoagulants for secondary prevention of cardiogenic cerebral embolism**

Yasunori Fujimoto, M.D.,¹⁾ Ryuichiro Kajikawa, M.D.,¹⁾ Nobuyuki Izutsu, M.D.,¹⁾
Ryuichi Hirayama, M.D.,²⁾ Munenori Nagashima, M.D.,¹⁾ Kazuhiro Yoshimura, M.D.,¹⁾
Yohei Nakamura, M.D.,¹⁾ Eiji Kumura, M.D.,¹⁾ Akatsuki Wakayama, M.D.,¹⁾ and Toshiki Yoshimine, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Osaka Neurological Institute

²⁾Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

Background and purpose: For secondary prevention of cardiogenic cerebral embolism with nonvalvular atrial fibrillation (CE-NVAF), non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have become popular. This study sought to evaluate the current status of choice of oral anticoagulants (OACs), including warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. **Methods:** We studied a total of 197 patients with CE-NVAF who had been treated in our institute between June 2012 and February 2015. Among these, 80 patients were also examined who were treated between March 2014 and February 2015, when three NOACs had been available equally. **Results:** In the 197 patients, warfarin was chosen for 69 patients (35.0%) and NOACs for 100 (50.8%). Switching from NOACs to warfarin during follow-up was made in nine patients (9%) with severe disability. Compared to warfarin, NOACs were preferentially chosen for the patients with lower severity, better renal function, and better prognosis. In the 80 patients, multiple comparison tests among three NOACs showed statistical difference on initial National Institutes of Health and Stroke Scale score between rivaroxaban and apixaban groups. **Conclusion:** The present study revealed that the NOACs were chosen not only medically but also socioeconomically by attending physicians, which may suggest that public education of anticoagulation therapy is important for primary care doctors, pharmacists, and caregivers including patients' family.

Key words: cardiogenic cerebral embolism, oral anticoagulant, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, choice behavior

(Jpn J Stroke 38: 239–244, 2016)