DOACによる静脈血栓症の治療

中井 義廣¹, 角瀬 裕子², 山口 剛史², 岡本 浩³

●要 約: 【背景】静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism; VTE) の治療に直接的経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant; DOAC) が使用可能となり, VTE の治療法の選択肢が広がった。そこで, 3種類のDOACs を使用し, 多少の知見が得られたので報告する。【対象と方法】エドキサバンを用いた29例29肢をE群, リバーロキサバンを用いた28例30肢をR群, アピキサバンを用いた8例8肢をA群として検討を行った。【結果】超音波検査法で, 血栓が退縮するまで経過観察が行えたものは, E群14例, R群14例, A群6例であった。退縮までの時間はE群: 27.3 ± 4.5 週, R群: 7.5 ± 1.5 週, A群: 6.8 ± 2.0 週であった。退縮までの時間は, R群とA群はE群より有意に短かった。R群とA群は有意差が認められなかった。【結語】DOACsによるVTEの治療はとくに問題なく行えた。リバーロキサバンとアピキサバンの血栓退縮効果は同等であった。いずれのDOACも, 症例ごとに投与方法を選択することにより, 安全に使用できると思われた。

●索引用語: DOAC, 静脈血栓塞栓症, 超音波検査法, 血栓の圧縮率

静脈学2018; 29(1): 25-31

はじめに

静脈血栓塞栓症 (VTE) の治療に直接的経口抗凝固薬 (DOAC) が使用可能となり, VTE の治療法の選択肢が広がった。VTE の病態はpulmonary thromboembolism; PTEを合併し, 腸骨静脈や下大静脈に及ぶような広範な血栓が存在するため, 入院加療が必要なものから, 下腿に限局する血栓で外来治療可能なものまで, 幅広いものがある。入院加療が必要なものでは, 当院では入院後未分画ヘパリンで治療開始し, エドキサバンに移行することが多い。

外来でVTEと診断したものについては, 症状の出現時期, Dダイマー値, 可溶性フィブリンモノマー複合体値などを参考にしながら, 年齢, 基礎疾患, 腎機能, 合併症などを考慮して使用するDOACの種類, 強化療法

を行うかどうかなど, おおよその方針を決めている。超音波エコー検査法 (ultrasonography; US) で血栓の退縮程度を確認しながら, 強化療法の期間を短縮することもあれば, 最初から維持療法を行うこともある。われわれは3種類のDOACsを症例ごとに検討を行いながら選択使用し, 多少の知見が得られたので報告する。

対象と方法

VTEの診断は主にUSで行った。PTEなどが疑われる場合は造影CT検査を併用した。USによる診断と経過観察は, 主に圧排法で診断し, 圧迫による静脈径の変化を圧縮率とした。圧縮率は (非圧迫時径-圧迫時径)/非圧迫時径で計算し, %で表示した。圧縮率が70%以上の場合, 血栓退縮とした。

入院加療を行ったものでは, 原則としてVTEの診断時, 1週間後, 2週間後あるいは3週間後と退縮が認められるまでは1~2週間間隔で経時的にUSを行い, 退縮までの時間を調べた。外来で治療を開始したものについては, VTEの診断時, とくに強化療法を行っているものについては, 1~2週間後, その後は2~3週間ごとに退縮するまでUSを行った。強化療法を行っていないもの

¹ きたじま田岡病院血管外科² 岡山会田岡病院外科³ 岡山会田岡病院検査部

受付: 2017年11月22日 受理: 2018年2月8日

doi: 10.7134/phlebol.17-24

Table 1 Patient demographics

	Group E	Group R	Group A
Age, years, Range (mean)	39–97 (72.4)	27–100 (71.8)	68–97 (80.9)
Gender female/male (limb)	19/10	18 (20)/10	5/3

でも、治療当初はできるだけ間隔を開けないようにUSを行い、退縮までの時間を調べた。

VTEと診断し、DOACsによる治療を行った65例67肢を対象とした。治療にエドキサバンを用いたのは29例29肢、リバーロキサバンを用いたのは28例30肢、アピキサバンを用いたのは8例8肢であった。それぞれを、E群、R群、A群として検討を行った。E群の患者背景は、男性10例、女性19例で、年齢は39歳から97歳、平均72.4歳であった。R群は男性10例、女性18例（20肢）で、年齢は27歳から100歳、平均71.8歳であった。A群は男性3例、女性5例で、年齢は68歳から97歳、平均80.9歳であった（Table 1）。

入院加療を行ったものは、E群では29例中17例、R群では28例30肢中12例14肢、A群では8例中8例全例であった。VTEの中枢性の割合は、E群では、37.9%、R群では、53.6%、A群では50%であった。中枢性の割合は、E群がやや少なかったが、有意差を認めなかった。

E群に対するVTEの治療は、エドキサバンのみ投与を行ったのは19例で、投与期間は1週間から1年6カ月間で平均6.8カ月であった。ヘパリン投与後エドキサバンの投与を行ったものが2例あった。エドキサバンの投与後1～3週間でワルファリンに変更したものが7例あった。エドキサバンの投与2週間後にワルファリンに変更し、3カ月後に再度エドキサバンに変更したものが1例あった。

R群全例とA群のうち薬疹の出現した1例を除いたものはシングルドラッグアプローチを行った。R群で定型的な強化療法を行ったものは5例、非定型的であったものは11例であった。そのうちの9例は15 mgの1日2回投与を2週間行い、残りの1例は15 mgの1日2回投与を1週間行った後15 mgの1日1回投与とした。1例は15 mgの1日2回投与を3日間行った後、15 mgの1日1回投与に変更した。14例では治療開始時から維持療法を行った。A群では強化療法を行ったものはなく、当初より維持療法を行ったものが4例、2.5 mgの1日2回投与を行ったものが4例あった。この4例はクレアチニンクリアランスが30 mL/min以下であったため、VTEに対する治療の適応はなかったが、やむを得ず使用した（Table 2）。

Table 2 Administration methods of rivaroxaban and apixaban

Regimen	Number
Rivaroxaban 15 mg bid for 3 weeks	5
Rivaroxaban 15 mg bid for 2 weeks	9
Rivaroxaban 15 mg bid for 1 week	1
Rivaroxaban 15 mg bid for 3 days	1
Apixaban 5 mg bid from the first	4
Apixaban 2.5 mg bid from the first	4

bid, twice daily.

今回の検討でのエドキサバンによる治療は、他のDOACsがVTEに対する適応のない期間に使用したものが多く、体重、腎機能を参考にして投与量を決めた。他のDOACsがVTEの治療に使用可能となった今回の検討での薬剤、投与方法のおおよその基準は以下のようにした。

中枢性の血栓が大量に認められるために、入院治療が必要な例はヘパリン投与後にエドキサバンの投与、比較的若年で中枢性の血栓が大量に認められるが、合併症の少ない例はリバーロキサバンの強化療法、高齢者で高度の腎機能障害例（クレアチニンクリアランスが30 mL/min以下）あるいは出血が危惧される例は当初よりアピキサバンの2.5 mgの1日2回投与、腎機能の中等度障害例（クレアチニンクリアランスが31～50 mL/min）はアピキサバンの5 mgの1日2回投与とした。

中枢性の大量の血栓が認められる症例でも、高齢者や基礎疾患で出血が危惧されるような例では、当初より維持療法を行い、US上退縮が良好な症例では、リバーロキサバンの強化療法の期間の短縮や早期の維持療法への変更を行った。

結 果

それぞれの群の代表例を提示する。69歳男性で、2日前より急に息苦しさが出現したということで、当院へ来院した。造影CT検査を行ったところ、両側肺動脈に血栓が認められた（Fig. 1A）。当初、UCGで高度の肺高血圧（PH）を呈していたが、2週間後には肺動脈の血栓の退縮を認めた（Fig. 1B）。治療前の右浅大腿静脈の圧縮率は2%であった（Fig. 1C）。入院後直ちに未分画ヘパリンのボーラス投与を行うとともに、持続投与を1週間行い、その後エドキサバン60 mgの内服治療に変更した。2週間後にはPHはUCG上ほぼ正常化し、右浅大腿の血栓は退縮した（Fig. 1D）。基礎疾患に関節リウマチがあり、リンデロン（0.5 mg）1Tを内服していた。

48歳の女性で、両下肢の浮腫で来院した。血液検査

で、プロテインSの活性値が17%（正常値；63–149%）、遊離型が32.2%（60–150%）、抗原が53%（65–135%）であった。プロテインC値は正常範囲で、プロテインS欠乏症と診断した。家族性の発症が認められた。治療前の造影CT検査で、右内腸骨静脈、左総腸骨静脈に血栓が認められた（Fig. 2A）。外来で、エドキサバン60 mgによる治療を開始し、3カ月後の造影CT検査で、血栓は消失していた（Fig. 2B）。

75歳女性で、転倒による外傷で救急来院した。造影CT検査を行ったところ、右肺動脈のやや末梢部に多発するPTEが見つかった（Fig. 3A）。血液検査で、ループスアンチコアグラント値と抗カルジオリピン抗体値が上昇していた。12週間後の検査でも、両者とも陽性であり、抗リン脂質抗体症候群と診断した。リウマチが基礎疾患にあり、メトトレキサートとプレドニン（5 mg）

1Tを内服していた。腹部外傷があり、止血はされていたが再出血の危険性があったため、VTEに対する治療はリバーロキサバン15 mgの1日2回投与を3日間行い、その後は15 mg 1日1回投与に減量した。治療2週間後にはPTEは改善していた（Fig. 3B）。治療前の造影CT検査で左総大腿静脈に血栓が認められた（Fig. 3C）。治療2週間後には血栓は退縮していた（Fig. 3D）。治療前の左総大腿静脈のUSであるが、圧縮率は23.1%であった（Fig. 3E）。治療2週間後血栓の退縮が見られた（Fig. 3F）。

82歳、女性で右大腿骨骨折術後1週間目のUSで右浅大腿静脈に血栓が認められ、圧縮率は10.3%であった（Fig. 4A）。クレアチニンクリアランス値が28 mL/minと低下していたため、血栓症に対する適応はなかったが、アピキサバン2.5 mg 1日2回投与を開始した。投与

Fig. 1 VTE was confirmed using contrast CT finding and ultrasonographic examination. A: Pulmonary arteriography contrast CT finding before treatment. B: After treatment. C: Right superficial femoral vein by ultrasonography before treatment. D: After treatment. Contrast CT and ultrasonography revealed in the regression of the thrombus at two weeks after treatment.

Fig. 2 A: From the contrast CT findings before treatment, the presence of thrombus was confirmed in the right internal iliac vein and the left common iliac vein, respectively. B: Thrombus had regressed after 3 months of treatment.

Fig. 3 A: Thrombus was found in the pulmonary artery by contrast CT examination before treatment. B: Regression of thrombus after treatment was observed. C: Thrombus was confirmed using contrast CT of left common femoral vein before treatment. D: Regression of the thrombus was observed after treatment. E: Ultrasonographic finding of the left common femoral vein before treatment. F: The finding after treatment.

Fig. 4 Ultrasonography revealed the thrombus in the right superficial femoral vein. A: Before treatment. B: After treatment.

Fig. 5 Ultrasonography revealed the thrombus in the left common femoral vein. A: Before treatment. B: 2 weeks after treatment. C: 4 weeks after treatment.

8週間後のUSで右浅大腿静脈の血栓は退縮した (Fig. 4B).

86歳、女性で右転子部骨折術後に左総大腿静脈のVTEを発症した。治療前のUSで、左総大腿静脈の圧縮率は8.4%であった (Fig. 5A)。クレアチニンクリアランスが43 mL/minと中等度低下していたため、アピキサバン5 mg 1日2回投与を開始した。投与2週間後の圧縮率は64%と改善傾向を認めた (Fig. 5B)。投与4週間後のUSでは圧縮率は71.8%と改善した (Fig. 5C)。

有害事象は、E群で76歳男性に下血が認められた。

この症例は冠動脈にステントが留置されており、抗血小板剤を内服中のため、体重換算では、60 mg/日であったが、30 mg/日を投与した。大腸カメラ (CF) を行ったところ、回盲部に粘膜下腫瘍が認められた。CF時には止血しており、以後とくに問題を認めていない。E群のもう1例は39歳の女性で、低用量のピル内服がVTEの原因と思われる、体重換算からエドキサバン60 mg/日を投与した。内服中に生理量の増大を認めたが、婦人科の対応でとくに問題を認めていない。

R群では、73歳、女性がVTEを発症し、USで右膝窩

Table 3 Period until regression of the thrombus

	Number	Weeks
Group E	14	27.3±4.5
Group R	14	7.5±1.5
Group A	6	6.8±2.0

Fig. 6 Days after the onset and the weeks until regression.

静脈にかなり多量の血栓が認められた。リバーロキサバン 15 mg 1日2回の強化療法を開始したが、大腸癌によるイレウス状態となったため、準緊急的に手術を予定した。リバーロキサバンは24時間以上前に中止していたが、中等度以上の肝機能障害があったため、術後の出血がコントロールできずに失った。

A群の有害事象は77歳、女性で投与後10日目に薬疹が出現した。投薬を中止し、ワルファリンに変更したところ、薬疹は消失した。

USなどで血栓の退縮まで、あるいは3カ月以上経過観察が行えたものは、E群14例、R群14例、A群6例であった。退縮までの時間は、E群27.3±4.5週、R群7.5±1.5週、A群6.8±2.0週であった。E群はシングルドラッグアプローチではないので、単純には比較できないがt検定で、E群はR群 ($p<0.0001$)、A群 ($p<0.01$) より退縮までの時間が長かった。R群とA群間では退縮までの時間は有意差がなかった (Table 3)。

退縮までの時間が長かったE群を除いたR群とA群でのVTEの発症日数と退縮までの期間は、発症日数が少ないものは退縮までの期間が短い傾向にはあったが、発症日数がかなり経過しているものでも退縮までの期間が短い例があった (Fig. 6)。

考 察

VTEの治療にエドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンが使用可能となり、その効果はワルファリン

やアスピリンなどの従来治療と比較することによって、その有意性に関する報告は多い¹⁻¹⁰⁾。また、VTEの治療では初期治療が重要で、初期治療の血栓退縮率が高い方がVTEの再発率が低いと報告されている¹¹⁾。しかし、初期治療においてどのDOACを用いるのが適当であるか、あるいはその効果と安全性について比較を行った報告はほとんど見当たらない。

直接的な比較ではないが、アピキサバンはリバーロキサバン、エドキサバンと比較して出血のリスクが低かったという報告がある¹²⁾。直接的な比較は、調べた範囲では武内がワルファリンと2種類のDOACs (エドキサバン、リバーロキサバン) の治療効果について報告しているのみである²⁾。3種類のDOACsについて比較検討を行った報告は見当たらず、今回われわれが3種類のDOACsについて報告したことは、多少とも意義があることと思われる。

効果をモニターし、拮抗薬がないにもかかわらず、これらの阻害薬は従来治療薬であるワルファリンと同等の効果があり、出血の合併症に対して有意に安全であると報告されている¹⁾。VTEの治療で重要なことは、必要最小限の薬剤投与で最大限の効果を期待することと思われる。そして、なによりも大切なことは大出血などの重大な有害事象を起こさないことである。非弁膜症性心房細動に対するDOACの市販直後の最終報告で、出血性合併症の多くは、投与開始1カ月以内に発症するとされている¹¹⁾。また、VTE治療においても投与初期には出血リスクに注意すべきであり、腎障害、高齢者、低体重、抗血小板薬併用患者に対しては、DOACsの適応の可否も含めて慎重な対応が求められるとも報告されている^{1, 11, 13)}。

われわれも同意見であり、年齢、体重、基礎疾患、腎機能障害などの合併症を考慮しながら、患者個々で抗凝固療法の計画 (レジメ) を立てるようにしている。そして、治療前のUSで血栓の状態を把握し、治療後は1週間後のUSで血栓の退縮状態を調べ、リバーロキサバンに関しては強化療法を継続するかどうか、維持療法に変更するかなどの決定を行っている。当初から維持療法で開始し、さらに減量を行うこともある。また、アピキサバンに関しては、高齢で、出血が危惧される症例や高度の腎機能低下例に対して、VTEの治療の適応が得られていない2.5 mgの1日2回投与で治療を行い、血栓の退縮効果を認めた。

Nakamuraらは、DOACsの長期使用による出血の危険性を減少させるために、DVT発症6カ月後にはアピキサ

バン2.5 mgの1日2回投与を行い、効果があつたと報告している¹⁾。

エドキサバンはクレアチニンクリアランスが15 mL/min以下は投与禁忌、リバーロキサバン、アピキサバンはクレアチニンクリアランスが30 mL/min未満の患者には投与禁忌とされている¹³⁾。エドキサバンは腎機能低下例でも、クレアチニンクリアランスが15 mL/min以上あれば使用可能ということではある。しかし、未分画ヘパリンの先行投与後に使用することや体重により投与量を変える必要があることより、われわれは腎機能低下例には使用していない。

クレアチニンクリアランスが30 mL/min以下のVTE症例にはリバーロキサバンならびにアピキサバンは禁忌ということで、窮余の策として、当初よりアピキサバン2.5 mgの1日2回投与を行ったところ、血栓の退縮効果が認められた。そこでわれわれは、クレアチニンクリアランスが30 mL/min以下の他の症例に対しても、アピキサバン2.5 mgの1日2回投与を行いその有効性を認めた。

現在われわれは、DOACsの治療において、およその治療方針を決めている。年齢が比較的若年で肝・腎機能低下などの合併症を認めず、中枢性の広範な血栓が認められるような症例には、リバーロキサバンによる定型的な強化療法を行うようにしている。PTEを合併し、下大静脈フィルターを留置後CDT（カテーテル血栓溶解療法）予定などのため、入院加療が必要な症例では、未分画ヘパリンの投与を行いながら経過観察を行っている。そして、血栓の退縮状況が良好であれば、エドキサバンによる内服治療に変更している。高齢者あるいは若年者でも腎機能障害など合併症が多く、とくに出血の合併症が危惧される症例はアピキサバンを用いるようにしている。

血栓に対する有効性の転帰は有症候性のVTEの再発であり、安全性の転帰は大出血とされ、エドキサバンの初期効果はワルファリンと比べ、再発、安全性とも非劣勢であつたと報告されている⁵⁾。DVT、PTEなどの再発率はアスピリン群、リバーロキサバン20 mg使用群で従来群よりハザード比で有意であつた^{3,4)}。大出血は20 mgのグループで0.5%、0.8%、10 mgのグループで0.4%、アスピリン群で0.3%、従来グループで2.1%であつたと報告されている^{3,4)}。

症候性のVTEまたは無症候性の悪化はリバーロキサバン群で1.4%、未分画ヘパリン/ワルファリングループで5.3%に発生した⁶⁾。この研究では大出血は起こらな

かつたが、リバーロキサバン群の7.8%、未分画ヘパリン/ワルファリングループの5.3%に非大出血が発生したと報告されている⁶⁾。

治療効果について武内は、変形性膝関節症術後に発症したDVTに対して、ワルファリン（W群）、エドキサバン（E群）、リバーロキサバン（R群）を投与し、血栓の消失率、消失日数を比較しており、血栓消失率は、W群58.1%、E群78.6%、R群94.4%であり、平均消失日数はW群42.1日、E群25.6日、R群19.8日であつたと報告している²⁾。

われわれの検討では、退縮までの時間はエドキサバン（E群）27.3週、リバーロキサバン（R群）7.5週、アピキサバン（A群）6.8週であり、R群とA群はE群より優位に短かつた。R群とA群は退縮までの時間には差が認められなかった。E群はシングルドラッグアプローチでないで、単純比較はできないし、R群、A群とも血栓が発症してから、少し日数が経過した症例があつたため、武内の報告した消失までの日数より消失までの時間が長くなった可能性がある。今後は症例数の増加を待つとともに、血栓発症までの時間が経過した症例を除いて検討する必要があると思われた。

結 語

DOACsによるVTEの治療はとくに問題なく行うことができた。リバーロキサバンとアピキサバンの血栓の退縮効果は同等であつた。エドキサバンとリバーロキサバンには出血の有害事象が認められたが、アピキサバンには出血の有害事象は認められなかった。いずれのDOACも、症例ごとに投与方法を検討することにより、安全に使用できると思われた。

利益相反

著者全員に開示すべき利益相反はない。

付 記

第37回日本静脈学会（2017年6月、徳島）シンポジウム2 DOAC/NOACの登場によるVTE治療・予防の変化。

文 献

- 1) Nakamura M, Yamada N, Ito M: Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2017; **24**: 560-565
- 2) 武内謙輔：当院における整形外科周術期VTE治療の変遷—直接経口抗凝固薬の治療効果について—。 *静脈学* 2017; **28**: 55-58
- 3) Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al: Rivaroxaban or aspirin

- for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; **376**: 1211–1222
- 4) Ageno W, Mantovani LG, Haas S, et al: Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Haematology* 2015; **7**: 1–10
 - 5) The Hokusai-VTE Investigators: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1–10
 - 6) Yamada N, Hirayama A, Maeda H, et al: Oral rivaroxaban for Japanese patients with symptomatic venous thromboembolism—the J-EINSTEIN DVT and PE program. *Thromb J* 2015; **13**: 2
 - 7) Koitabashi N, Niwamae N, Taguchi T, et al: Remarkable regression of massive deep vein thrombosis in response to intensive oral rivaroxaban treatment. *Thromb J* 2015; **13**: 13
 - 8) Matsuo H, Prins M, Lensing AWA, et al: Shortened length of hospital stay with rivaroxaban in patients with symptomatic venous thromboembolism in Japan: the J-EINSTEIN pulmonary embolism and deep vein thrombosis program. *Curr Med Res Opin* 2015; **31**: 1057–1061
 - 9) van Bellen B, Bamber L, de Carvalho FC, et al: Reduction in the length of stay with rivaroxaban as a single-drug regimen for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin* 2014; **30**: 829–837
 - 10) van Es N, Coppens M, Schulman S, et al: Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; **124**: 1968–1975
 - 11) 中村真潮：静脈血栓塞栓症治療における初期治療の重要性. *Life Style Med* 2015; **9**: 83–87
 - 12) Mantha S, Ansell J: Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2015; **39**: 155–165
 - 13) 中村真潮：静脈血栓塞栓症（VTE）治療および再発抑制における薬物療法. *新薬と臨床* 2016; **65**: 1630–1636

Abstract

Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism

Yoshihiro Nakai¹, Yuko Sumise², Takeshi Yamaguchi², and Hiroshi Okamoto³

¹Department of Vascular Surgery, Kitajima Taoka Hospital

²Department of Surgery, Izankai Taoka Hospital

³Department of Clinical Laboratory, Izankai Taoka Hospital

Key words: DOAC, VTE, ultrasonography, compression ratio of thrombus

Background: Direct oral anticoagulant (DOAC) became available for treatment of venous thromboembolism (VTE), and options for treatment of VTE were expanded. Therefore, we used three kinds of DOAC and obtained useful knowledge. **Method:** The patients were divided into 3 groups, group E (29 cases, 29 limbs) was treated with edoxaban, group R (28 cases, 30 limbs) was treated with rivaroxaban, group A (8 cases, 8 limbs) was treated with apixaban. **Results:** In the cases where follow-up observation could be performed, the time to regression was 27.3 ± 4.5 weeks in group E ($n=14$), 7.5 ± 1.5 weeks in group R ($n=14$), and 6.8 ± 2.0 weeks in group A ($n=6$) respectively. The time to regression was significantly shorter in group R and group A than in group E. There is no significant difference between group R and group A. **Conclusion:** Treatment of VTE with DOACs could be performed without any problems. Rivaroxaban and apixaban had similar thrombotic regression effects. DOACs seems to be safe for use if the dosage and administration method were selected for each case respectively.

Jpn J Phlebol 2018; **29**(1): 25–31