静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法 —DOACとくに経口直接Xa阻害薬について—

佐戸川弘之, 横山 齊, 高瀬 信弥, 若松 大樹

●要 約: 日本では2004年に静脈血栓塞栓症(VTE)の診断, 治療, 予防のガイドラインが発表されたが, その後の改定とともに治療体系が大きく変化してきた。現在の治療では抗凝固療法が基本であり, とくに直接経口抗凝固薬(DOAC), なかでもVTEに適応のある経口直接Xa阻害薬が主流となってきた。直接Xa阻害薬であるエドキサバン, リバーロキサバン, アピキサバンは発現が早い, 固定量の投与でよい, モニターが不要, P糖タンパク, 代謝酵素CYP450に影響を受ける, などの特徴を有する。3剤で使用法に若干違いがあり, エドキサバンでは減量基準がある。DOAC服用時は凝固因子検査に影響を及ぼす影響があり, 日常診療時のモニターにはプロトロンビン時間が有用である。DOACは, がん関連静脈血栓症では消化管や泌尿器系において出血性事象に注意すべきで, 抗リン脂質抗体症候群には推奨せず, 超肥満例には注意が必要である。DOACの特徴を認識し, 症例ごとの損益を評価し治療する必要がある。

●索引用語: 直接経口抗凝固薬, 経口直接Xa阻害薬, 静脈血栓塞栓症, 肺血栓塞栓症, 深部静脈血栓症

静脈学 2022; 33(1): 7-14

はじめに

静脈血栓塞栓症(VTE)は日本でも決して少なくないことが明らかとなり, 直接経口抗凝固薬(DOAC)の登場, そして日本での診断・治療・予防ガイドライン¹⁾が改訂され注目を集めてきている。VTEの治療においては, 静脈うっ滞が高度で激しい疼痛をともなうような重症例に対して静脈血栓摘除手術やカテーテル治療が積極的に実施されてきたが, 現在の治療の主体は抗凝固療法であり, その上で弾性ストッキングなどの理学療法が多く例で実施されている²⁾。最近, 抗凝固療法においてDOACが導入しやすく治療成績も優れていることから治療の第一選択となりつつある³⁾。しかし使用にあたっては, その特徴について認識すべき特徴があり, 特殊病態に対する適応には注意が必要である。そこで本稿

では, VTEのうちとくに深部静脈血栓症(DVT)を対象としたDOAC治療において静脈医Phlebologistが知っておくべき事柄について文献的考察を加えまとめた。

1. DVT治療の現況

VTEに対する治療としては1)薬物療法として抗凝固療法, 血栓溶解療法, 2)カテーテル治療, 3)血栓摘除術, 4)DVTにはさらに弾性ストッキングや運動などの理学療法が行われる¹⁻³⁾。DVTに対する侵襲的なカテーテル治療や血栓摘除術は, 動脈虚血をともなうような重症の急性腸骨大腿静脈血栓に対してエビデンスレベルは低めであるが推奨されている¹⁾。外科学会を中心とした手術症例登録制度National Clinical Databaseによる日本血管外科学会の全国集計結果によると⁴⁾(Fig. 1), DVTの侵襲的治療について全国での年間実施数は30~60例前後を推移しており, 極めて限局した症例に行われているのみである。DVTに対する治療法の実施率は, 2012年の静脈学会サーベイでは(Fig. 2), 未分画ヘパリン57%, ワルファリン76%, 血栓摘除術1.6%, カテーテル血栓溶解療法(CDT)2.4%, 弾性ストッキング89%

福島県立医科大学心臓血管外科

受付: 2021年11月2日 受理: 2021年11月29日

doi: 10.7134/phlebol.21-31

Fig. 1 Changes of the surgical treatments by National Clinical Database in Japan.

CDT: catheter-directed thrombolysis.

Made from reference 4).

Fig. 2 Treatments for deep vein thrombosis by Japanese Vein Study XIII.

*: unfractionated heparin, CDT: catheter-directed thrombolysis.

Made from reference 2).

であり、理学療法、抗凝固療法が主体であった²⁾。

抗凝固薬である未分画ヘパリンとワルファリンは、1962年から日本で使用され、その使用経験年数は長い。その後低分子量ヘパリン（1996年ダルテパリン、2008年エノキサパリン）が日本でも使用可能となったがVTEに対してはいまだ保険適用となっていない。2007年にはフォンダパリヌクスがVTEの予防、その後治療において承認され、2014年によく経口直接Xa阻害薬である3つのDOACであるエドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンが承認された。包括医療費支払い制度のデータから集計した54,369例のVTE入院患者についての検討では、ワルファリンは2012年94%の症例に使用されていたが、2017年には15%まで減少した。一方、DOACは2017年にはエドキサバン35%、リバーロキサバン22%、アピキサバン27%と増加し治療の主体となってきていた³⁾。

2. 経口直接Xa阻害薬の特徴

経口直接Xa阻害薬には前述した3剤があり、いずれも半減期が5～15時間と短い（Table 1）。エドキサバンとリバーロキサバンは1日1回の服用でよい。アピキサバンは1日2回の服用であり、血中濃度は1日1回の薬剤に比べピーク時とトラフ時の濃度の差が小さく抗凝固活性の変動が少ないことが強調されている（Fig. 3）。

従来の抗凝固療法は、未分画ヘパリンなどの注射薬との併用が必要でその上で経口のワルファリンを内服し

Table 1 Comparisons of DOACs (direct Factor Xa Inhibitors) for venous thromboembolism

Drug	Edoxaban (Lixiana)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)
Antithrombotic effect		Anti-Xa	
Indication			
VTE treatment	○	○	○
VTE prophylaxis	○*		
NVAF	○	○	○
Bioavailability (%)	62%	66–100%	50%
Non-renal/renal excretion (%)	50/50	65/35	73/27
T _{max} /T _{1/2} (hr)	1–2/5–11	2–4/8–11	1–4/8–15
Daily administration	once	once	twice
Drug form	tablet/OD	tablet/OD/fine-grain	tablet
Metabolism	CYP3A4 (<4%)	CYP3A4/2J2 (≒ 25%)	CYP3A4 (≒ 18%)
P-glycoprotein effect	+	+	+
Dosage for VTE	60 once a day/30 mg: 3 conditions for dosage reduction	15 mg, twice a day×3 weeks →15 mg, once a day	10 mg, twice a day×1 week →5 mg, twice a day
Dosage for AF	same as above	15–10 mg, once a day	5–2.5 mg, twice a day
Neutralizing agent		Andexanet**	

*: orthopedic surgery, **: not approved in Japan.

NVAF: Non-valvular atrial fibrillation, VTE: venous thromboembolism, T_{max}: the time it takes a drug to reach the maximum concentration, T_{1/2}: time it takes from its maximum concentration to half of its maximum concentration, AF: Atrial fibrillation, OD: oral disintegrating tablet.

Made from reference 5, 6).

Fig. 3 Serum level of apixaban once or twice a day.

bar: standard deviation. Provided by Pfizer Japan Inc.; material at the drug approval.

ていた。DAOCの投与方法については、エドキサバンでは未分画ヘパリンやフォンダパリヌクスなどの注射薬治療から移行するスイッチ療法、リバーロキサバンとアピキサバンはそれぞれ3週間と1週間の強化療法後に減量する単一薬剤投与方法が用いられている⁵⁾。VTE予防に関しては適用が限定されており、唯一エドキサバンが整形外科手術に認められている⁶⁾。以下にその他の特徴について述べる。

1) 服薬回数について

1日1回か2回服用のどちらが服薬アドヒアランスがよいかは、回数の違いによつての差は少ないとの報告もあるが、高齢者の服薬管理には、家庭環境、認知機能、コミュニケーション能力、ADLの評価が重要とされる。その上でアドヒアランスをよくするため、①服薬数を少なく、②服薬法の簡便化、③介護者が管理しやすい服薬法、④剤型の工夫、⑤一包化調剤の指示、⑥服薬カレンダー、薬ケースの利用、などがポイントとして強調されている⁷⁾。VTEでは高齢者の患者が多く、アドヒアランス向上のためには、できれば1日1回で、工夫がなされている剤型が望ましいと考えられるが、患者さんの条件を考慮し決定すべきである。

2) 強化療法は必要か

VTEに対する従来治療においては発症早期の再発が多いことが指摘されている。そのためリバーロキサバン、アピキサバンではそれぞれ1~3週間の強化療法が設定された。この強化療法により再発が抑えられるだけでなく、早期からの効果的な抗凝固療法が実施可能となり、ひいては血栓の早期の消退効果が報告されている。日本での膝関節手術時に発生した下肢DVTの検討では、ワルファリンに比べDOACでの血栓消失率が良好で、血栓消失日数が有意に短いことが報告された⁸⁾。

一方リバーロキサバンの第3相試験のサブ解析の検討では、3,449例において60カ月時の血栓後遺症の累積発生率はリバーロキサバン群29%で、エノキサパリン/ワルファリン群40%と比べ低値であったが⁹⁾、統計学的には有意の差は認められなかった。DOACが血栓後遺症の減少に寄与するかどうかは今後も検討が必要である。

3) 減量基準はあるか

エドキサバンにおいては心房細動のデータをそのままVTEにも当てはめ、①体重60 kg以下、②クレアチニンクリアランス (Ccr) ≤ 50 mL/分、③P糖タンパク阻害作用を有する薬剤併用、のいずれかに当てはまる場合60 mgから30 mgに減量する基準が設定されている。リバーロキサバン、アピキサバンは、心房細動において腎機能、年齢の因子による減量基準が設定されているが、VTEにおいては設定されていない。腎機能上はリバーロキサバンではCcr 29 mL/分以下で注意、15以下は禁忌、アピキサバンでは30未満が禁忌とされている。

4) シトクロム、P糖タンパクの影響

経口直接Xa阻害薬は、内服後消化液により溶解し、小腸を中心とした消化管において消化管上皮細胞に取り込まれる。この際、小腸腔の生体膜を通して細胞内に取り込まれるが、トランスポーター (担体) による能動輸送によって生体内へ取り込まれる。細胞内に取り込まれた物質に対しては、逆に体外・細胞外への排出も行われ、この役割を担うものが排出トランスポーターであり、代表的なものがP糖タンパク (P-gb) である¹⁰⁾。P-gbは小腸だけではなく、肝臓腎臓にも存在し、肝臓では薬剤を胆管・胆汁へ、腎臓では尿中へ排泄する。小腸上皮細胞内に吸収された薬剤は、次に毛細血管、門脈を経て、肝臓、大静脈、各臓器へと到達する。多くの薬剤は多くの酵素が関与し体内で代謝される。まず第1

Table 2 Interactions between DOAC and drugs

Food or Drug		DOAC level	Effect to CYP3A4 / P-glycoprotein	Recommendations		
				Edoxaban	Rivaroxaban	Apixaban
Grapefruit		↑	inhibition / competition	better not eat		
Antiarrhythmic drug	Amiodarone	0 ~ 40 % ↑	/ competition	dose adjust*		
	Diltiazem	0 ~ 40 % ↑	/ competition	dose adjust*		caution*
	Quinidine	~ 77 % ↑	inhibition / competition	dose adjust*		
	Verapamil	0 ~ 77 % ↑	inhibition / competition	dose adjust*		
Antibiotics	Clarithromycin	+ 34 ~ 90 % ↑	inhibition / competition	dose adjust*	caution*	caution*
	Erythromycin					
	Rifampicin	- 35 ~ - 54 % ↓	induction / induction	caution*	caution*	caution*
HIV drug	Ritonavir	no data ~ 153 % ↑	induction / competition	caution*	contraindication*	caution*
Anticancer agent	Vinblastine	↓	induction-competition / induction		contraindication#	
	Doxorubicin	↓	inhibition / induction		contraindication#	
	Imatinib, Crizotinib	↑	inhibition / inhibition		contraindication#	
	Nilotinib, Lapatinib	↑	inhibition / inhibition		does adjustment#	
	Abiraterone	↑	inhibition / inhibition		contraindication#	
	Enzalutamide	↑	induction / inhibition		contraindication#	
	Cyclosporine	↑	inhibition / inhibition		dose adjustment#	
	Dexamethasone	↓	induction ~ competition/		contraindication#	

Pink boxes mean increase of DOAC level, and blue ones show decrease level.

Made from information documents and reference 12), *: from information documents, #: from 12).

相では、薬剤に反応性官能基や極性基を導入するが、この代謝酵素の代表がシトクロム P450 (CYP3A4/5) である。CYP3A4/5 は肝臓および小腸細胞にも多く存在している。以上の理由から P-gb と CYP3A4/5 に作用する薬剤を併用した場合、DOAC の吸収排泄に影響しその効果に影響を生じてくる。

まず注意する食べ物としてグレープフルーツが挙げられる。グレープフルーツではフラノクマリン誘導体によって小腸上皮細胞の CYP3A4 および P-gb の阻害作用を生じ、DOAC 濃度を上昇させることが指摘されている。DOAC の添付文書には注意書きがみられないが、DOAC 服用時は摂取を控えるよう強調されている¹¹⁾。

薬剤としては、抗不整脈剤のアミオダロン塩酸塩、ジルチアゼム、キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、抗生物質ではクラリスロマイシン、エリスロマイシン、HIV プロテアーゼであるリトナビル、抗がん剤においてはイマチニブ (チロシンキナーゼ阻害剤)、クリゾチニブ (チロシンキナーゼ阻害剤)、ニロチニブ (チロシンキナーゼ阻害剤)、ラパチニブ (チロシンキナーゼ阻害剤)、アピラテノン (前立腺癌 CYP17 阻害剤)、エンザルタミド (アンドロゲン受容体拮抗薬)、シクロスポリン (免疫抑制薬) などは、主に CYP, P-gb の阻害によって DOAC の効果増強を生じる (Table 2)。一方、抗生剤のリファンピシン、抗がん剤のビンブラスチン (微小管阻害剤)、ドキシソルピシン (抗腫瘍性抗生物質)、デキサメサゾン (副腎皮質ホルモン製剤) は P-gb の誘導

によって DOAC 効果の減弱を生じてくる¹²⁾。

3. ワルファリンと DOAC の比較

ワルファリンは、静脈のみならず動脈も含めた血栓塞栓症の治療・予防に広く適用され、前述したように使用経験が長くエビデンスが蓄積されている。ワルファリンは、服用開始から吸収され肝臓のビタミン K 回路へ作用するまで安定した抗凝固作用を示すのに時間がかかるが、一度の飲み忘れの影響が少なく、1 日 1 回 (薬価は 1 mg 9.6 円と安価) の投与でよい。拮抗薬として、ビタミン K やケイセントラ (プロトロンビン複合体製剤) が存在し、出血時の対応が可能である。食物として納豆・クロレラなどの摂取が不可で、相互作用を有する薬剤が極めて多数存在する。薬剤効果をプロトロンビン国際標準比でコントロールできる一方、外来受診時ごとの採血が過多となってしまう。また、妊娠中は催奇形性の問題があり禁忌である。一方 DOAC は、1 日 1 回か 2 回の服用で投与量の調節が不要 (常用量 416 ~ 517 円/日程度)、半減期が短い (飲み忘れの影響が大きい)、食物の影響を受けにくい、VTE における再発抑制効果がワルファリンと同程度であるが出血性副作用が少ないという利点がある¹³⁾。欠点としては、DOAC は承認からの日が浅く保険上の適用は限定的であり、高度腎機能障害例では禁忌、中和薬として遺伝子組み換え改変型第 Xa 因子デコイ蛋白であるアンデキサネットアルファ (Andexanet alfa) が開発されているが、日本ではまだ未承認である。

DOACで出血性副作用が少ない理由としては、少量の初期トロンビンの生成が維持されるためフィブリン産生を引き起こさずに血小板の活性化が可能である¹⁴⁾。このため出血時間が延長せず出血性合併症を減少させると考えられている。

4. 凝固因子検査への影響とDOACのモニタリング

1) DOAC服用時の凝固因子検査への影響

先天性血栓性素因はVTEの重要なリスク因子であり、日本で頻度が多いものとして、先天性アンチトロンビン(AT)欠乏症0.15%、プロテインC(PC)欠乏症0.13%、プロテインS(PS)欠乏症1.12%がある。いずれも常染色体優性遺伝であり、特発性指定難病である。VTEの診断には早期の診断と治療が重要であるが、診断確定後にはこのような血栓性素因などの病態評価の実施を考慮すべきとされている¹⁾。AT, PC, PSの活性値の検査測定法にはいくつか種類があり、測定法によってはDOAC服用が検査値に影響を生じることを知っておく必要がある。AT活性測定においては、合成基質法としてトロンビンを加えて測るトロンビン法と、活性型Xa因子を使用し活性化第X因子阻害効果を測定するXa法が用いられる。日本では一般的にXa法が使用されることが多い。Xa法では、血中DOAC濃度の上昇があれば試薬中の第Xa因子を阻害するため残存活性が低下し、その影響でAT活性が1.5倍程度高値を示し、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの順でその傾向が強いと報告されている¹⁵⁾。

PCとPS検査のうち活性値測定には凝固時間法と合成基質法の2種類がある。日本ではPC, PSともに凝固時間法が用いられていることが多い。PCの凝固時間法は、蛇毒由来PC活性化剤を加え活性化したPCが第V, VIII因子を不活化し、その影響としての凝固時間の延長効果をみる方法である。また遊離型PS活性測定の凝固時間法も、活性化PSの凝固阻止作用を凝固時間によって測定するため、血中のDOAC濃度により影響を受ける。DOACの種類によって違いがあり、PC活性値はリバーロキサバンにおいて血中濃度とPC活性に軽度の相関を認め、アピキサバン、エドキサバンでは影響を認めない。PS活性はリバーロキサバンおよびエドキサバンで偽高値を示すとされる¹⁶⁾。このようにAT, PC, PS活性の測定においては、測定法により誤差を生じるため適切な測定法を選択することが重要であり、DOAC内服例では血中濃度が低下した時点の検体採取で対処すると影響が少ないとされる。

Table 3 Changes of PT and APTT by DOAC

DOAC	PT response	APTT response
Dabigatran	↑	↑ ↑ ↑
Edoxaban	↑ ↑	↑
Rivaroxaban	↑ ↑ ↑	↑
Apixaban	↑	↑

PT: prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time.
Made from reference 19).

2) DOACの凝固系モニター

DOACは一定の投与量でよく、そのモニターが必要でない利点が強調されている。しかし、常に安全で確実な抗凝固療法が常実施されているわけではなく、とくに出血時などの緊急時には使用しているDOACの効果が適切かどうか判断する必要がある。DOACに対する検査法には①プロトロンビン時間(PT)、②活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、③希釈PT、④プロトロンビナーゼ誘因凝固時間、⑤ラッセル蛇毒凝固時間、⑥抗-Xa因子色素アッセイ法などが存在する¹⁶⁾。PTおよびAPTTは臨床でよく用いられる外因系および共通系凝固因子検査であり、DOACがXaを阻害するためその効果を反映する(Table 3)。そのうちAPTTは内因系凝固因子スクリーニングに用いられ、とくに直接トロンビン阻害薬であるダビガトランにおいて影響を受ける。その他の検査は日常的な臨床での検査には不向きであり、⑥は濃度を測定できるが抗凝固効果そのものを判定するものではない。

DOAC別のPTへの影響については、とくにリバーロキサバンとエドキサバンにおいて血中濃度上昇によりPTが延長し有意の正の相関が認められる¹⁷⁾。内服後、PTは血中濃度ピーク時である2時間後に最も延長し、24時間後(トラフ期)に最低値を示す¹⁸⁾。アピキサバンにおいては影響が表れにくい。またDOACはAPTTにも影響するが、その作用は弱い。PT, APTTはDOACの抗凝固能の鋭敏な指標とはならないが、ある程度効果を把握することが可能であり安全使用に有用と考えられる¹⁹⁾。

5. DOACの禁忌、特殊な病態・慎重に投与すべき例

1) 禁忌例

DOACは、薬剤に対する過敏症、活動性の出血を呈する例、急性細菌性心内膜炎、妊娠および授乳例は禁忌とされる。出血性合併症の危険性から、脊髄または硬膜外カテーテル挿入例も禁忌である。機械弁置換例を対象としダビガトランとワルファリンの比較試験が行われ

Table 4 Contraindications and indications requiring careful consideration of DOAC

Contraindications
Hypersensitivity
Active bleeding
Acute bacterial endocarditis
Renal impairment (creatinine clearance <15–30 mL/min)
Hepatic disease with coagulopathy or Child-Pugh class B/C
Pregnancy or breastfeeding mother
Indwelling spinal or epidural catheter
Mechanical heart valve or Valvular atrial fibrillation
Indications requiring careful consideration
Children (only rivaroxaban is approved) ³⁰⁾
Anti-phospholipid antibody syndrome ²⁷⁾
Morbidly obese patients ²⁹⁾

たが、ダビガトラン群で有害イベントが多く試験中止となった²⁰⁾。その結果も含め、機械弁などの血性形成の高い例には持続的な抗凝固作用を示すワルファリンが適するとされ、弁膜症性心房細動（リウマチ性僧帽弁疾患）、人工弁（機械弁、生体弁）に対しDOACは禁忌とされる（Table 4）²¹⁾。

2) がん関連血栓症（cancer associated thrombosis: CAT）

がん患者においては年齢・活動度などの患者因子、がんの種類やステージなどががん関連因子、入院・手術などの治療関連因子が複雑にからみあい動脈血栓症およびVTEを合併しやすい²²⁾。とくにVTEは、非がん患者に比べ4～7倍高率に発生するとされる。ヘパリンは薬効として凝固阻止機能だけでなく、抗腫瘍効果として腫瘍誘導の凝固抑制、基底膜の通過に作用するヘパラナーゼの抑制、腫瘍細胞の内皮接着の抑制、免疫系攻撃の抑制を抑える作用が報告されている。CATにおいてワルファリンと低分子量ヘパリン（LMWH）の比較試験が行われ、LMWHの優位性が示され、欧米においては第一選択の治療薬とされている。DOAC登場後は、このような理由を背景に、CAT症例に対しLMWHとDOACとの比較試験が行われた^{23–26)}。メタ解析によるとVTEのリスク比（Mantel-Haenzel）は0.62（95%信頼区間0.48, 0.81）であり、LMWHに対するDOACの非劣性が示された。出血に関しては、エドキサバンとリバーロキサバンにおいて上部消化管出血や泌尿器系に多い傾向を認めるものの、DOAC全体で大出血に関しリスク比1.33（95%信頼区間0.94, 1.89）と両者間に有意の差は認めなかった。これを踏まえて、欧州血管外科学会（ESVS）ガイドラインでは、CAT例にLMWHを初期基本治療に

勧めているが（Class I Level A）、上部消化管や泌尿器系以外のCAT例に対しDOAC治療を初期基本治療、延長治療に推奨している（Class IIa Level A）²⁷⁾。

3) 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群（APS）は抗カルジオリピン抗体やループス抗凝固因子、ワッセルマン反応陽性などの抗体を有する自己免疫性血栓症であり、全身性エリテマトーデスを始めとする膠原病や自己免疫疾患に合併し、原発性のものも存在する。APS患者に発症する血栓症は多様で、静脈血栓としてはDVTおよび表在静脈の血栓症が多く、しばしば肺塞栓を合併する。ループス抗凝固因子、抗カルジオリピン抗体、抗 β 2-グリコプロテインI抗体の3つが陽性か動脈または小血管の血栓症の既往を有するAPSに対しては、ワルファリンとDOACの比較試験が実施されており、DOACの方が再発や有害事象の発生が多いことが指摘され、ESVSガイドライン上DOACは使用すべきではないとされている²⁷⁾。

4) 超肥満患者

肥満患者における心房細動患者に対するDOACの効果については、ワルファリンとの比較のメタ解析が行われており、BMIが40を超えた例でもDOACの非劣性が示され、大出血の危険性も同等との知見もでてきている²⁸⁾。しかしVTEに対しては、BMIが40を超える例、体重120 kgを超える例では、DOACでのデータが少なく薬剤の暴露量、最大濃度および半減期の短縮などが考えられるため、基本的には投与しないことが提唱されている²⁹⁾。肥満例に対するDOACについては今後の検討が待たれるところである。

5) 小児例

小児においても中心静脈カテーテル挿入例や、重篤な基礎疾患を有する例ではVTEを合併しやすく問題とされてきた。2020年にはリバーロキサバンを用いた小児VTEに対するDOACと従来治療の比較試験が報告された。その結果DOACの有用性が認められ、小児例において体重が2.6 kg以上・体重分けの投与量が設定され、日本でもVTE治療への使用が承認された³⁰⁾。

おわりに

DOACは登場以後多くの臨床試験が行われ、VTE治療における適切な対象患者、投与量、投与期間などが明らかにされてきた。現在ではその特徴から治療の主体となってきたが、適用は限られておりすべてのVTEに使用できるわけではない。本総説においては、DOAC（経

口直接Xa阻害薬)に関し静脈医が知っておくべきと考えられる情報について最新の知見も含めてまとめた。本稿の内容が、静脈医にとって少しでも役立ち、より適切な治療がなされることを期待する。

利益相反

本論文に関して、著者らに申告すべき利益相反はとくに認めない。

付 記

本総説の内容は第41回日本静脈学会総会において、教育講演4として発表した(2021, ウェブ開催)。

倫理的配慮を要する研究には該当しない。

文 献

- 1) 日本循環器学会：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)。 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/09/jcs2017_ito_h.pdf (参照2021-10-1)
- 2) 佐戸川弘之, 八巻 隆, 岩田博英, 他：深部静脈血栓症症例と静脈血栓塞栓症の予防についてのアンケート—本邦における静脈疾患に関するサーベイ XIII. 静脈学2012; **23**: 271–281
- 3) Yamashita Y, Morimoto T, Yoshikawa Y, et al: Temporal trends in the practice pattern for venous thromboembolism in Japan: insight from JROAD-DPC. J Am Heart Assoc 2020; **9**: e014582
- 4) 日本血管外科学会：NCD登録症例に基づく日本の血管外科手術例数集計結果。 <http://www.jsvs.org/ja/enquete/report2011/index.html> (参照2021-10-1)
- 5) 朝倉英策：6章 抗血栓療法 05直接経口抗凝固薬(DOAC)。臨床に直結する血栓止血学, 朝倉英策編, 東京, 2018, 中外医学社, pp. 548–557
- 6) 第一三共製薬株式会社：リクシアナ錠15 mg, リクシアナ錠30 mg, リクシアナ60 mg錠添付文書, 2021年8月改訂
- 7) 日本老年医学会編：健康長寿診療ハンドブック—実地医家のための老年医学のエッセンス。東京, 2013, メジカルビュー社, p. 109
- 8) 武内謙輔：整形外科周術期下肢静脈血栓症におけるDOACの治療効果の比較。脈管学2018; **58**: 1–4
- 9) Cheung YW, Middeldorp S, Prins MH, et al; Einstein PTS Investigators Group: Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis. A post-hoc analysis. Thromb Haemost 2016; **116**: 733–738
- 10) 家入一郎：1. 薬物動態学—薬物動態の統合的把握。臨床薬理2013; **44**: 208–272
- 11) 赤嶺由美子, 三浦昌朋：フルーツジュースとの薬物相互作用。薬事2019; **61**: 601–606
- 12) Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al; ESC Scientific Document Group: The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; **39**: 1330–1393
- 13) 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
- 14) 家子正裕：1. 抗Xa薬作用 1) 抗凝固作用とそのメカニズム。血栓と循環2009; **17**: 12–16
- 15) 門平靖子, 森下英理子：DOAC療法が先天性血栓性素因に及ぼす影響。日血栓止血会誌2018; **29**: 20–27
- 16) 家子正裕：DOAC療法のモニタリングと確認検査。Thromb Med 2016; **6**: 291–297
- 17) Terakami T, Sekiya A, Hayashi K, et al: The effect of direct oral anticoagulants on blood protein C activity. J Wellness Health Care 2020; **44**: 33–41
- 18) 川杉和夫：NOAC使用時の凝固線溶系マーカーの変化。心臓2017; **49**: 734–739
- 19) 小野克重, 岩崎雄樹, 清水 渉, 他：2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン。 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (参照2020-10-1)
- 20) Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al; RE-ALIGN Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 2013; **369**: 1206–1214
- 21) Clinical Excellence Commission: Non-vitamin K Antagonist Oral (NOAC) Guidelines. https://www.cec.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0007/326419/noac_guidelines.pdf (accessed 2021-10-1)
- 22) Hosoi Y: Direct Oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism in real-world clinical practice. Circ J 2020; **84**: 1232–1234
- 23) Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al; Hokusai VTE Cancer Investigators: Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med 2018; **378**: 615–624
- 24) Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al: Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018; **36**: 2017–2023
- 25) McBane RD 2nd, Wysokinski WE, LeRademacher JG, et al: Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. J Thromb Haemost 2020; **18**: 411–421
- 26) Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al; Caravaggio Investigators: Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. N Engl J Med 2020; **382**: 1599–1607
- 27) Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al; Esvs Guidelines Committee: European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. Eur J Vasc Surg 2021; **61**: 9–82
- 28) Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al: Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016; **14**: 1308–1313
- 29) Thangjai S, Kewcharoen J, Yodsuan R, et al: Efficacy and safety of direct oral anticoagulant in morbidly obese patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2021; <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab026>
- 30) Male C, Monagle P: Are controlled trials of anticoagulation in children feasible? Lancet Haematol 2020; **7**: e193–e194

Abstract

**Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism
Characteristics of Direct Factor Xa Inhibitors**

Hirono Satokawa, Hitoshi Yokoyama, Shinya Takase, and Hiroki Wakamatsu

Department of Cardiovascular Surgery, Fukushima Medical University, School of Medicine

Key words: direct oral anticoagulant, direct factor Xa inhibitor, venous thromboembolism, pulmonary thromboembolism, deep veins thrombosis

The Japanese guidelines for diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis, were published in 2004, and were revised twice for these 18 years. The treatments for venous thromboembolism (VTE) have been changed in Japan. Anticoagulant therapy is basic treatment and especially direct oral anticoagulants (DOAC) are now endorsed as first-line treatment. Edoxaban, rivaroxaban and apixaban are approved for VTE treatment in Japan and are direct factor Xa inhibitors. The 3 drugs have quick action, and can be administered with fixed doses without frequent laboratory monitoring. DOACs have drug-drug interactions mechanism that consists of P-glycoprotein transporter and CYP3A4-type cytochrome P450. Some DOACs affect the values of coagulation assays for the laboratory examination of inherited thrombophilia factors. The effects of DOACs are evaluated by prothrombin time and activated thromboplastin time in consideration of the dosing time. DOAC is not recommended in patients with VTE and with active gastrointestinal or genitourinary cancer because of a bleeding risk. DOAC should not be applied in patient with very high body weight, and is contraindicated in patient with VTE and antiphospholipid syndrome. It is important to learn some characteristics and special circumstances requiring careful consideration for DOAC when treating VTE.

Jpn J Phlebol 2022; 33(1): 7–14