

## 高齢者の心房細動に対する抗凝固療法

梅村 純 住吉 徹哉

**要約** 高齢者では心房細動の罹患率は高く、心房細動による心原性脳梗塞の発症リスクも増加する。従来は aspirin が多用されていたが、大規模臨床試験により心原性脳梗塞に対する有用性は否定され、warfarin による抗凝固療法の有効性が指摘されてきた。CHADS<sub>2</sub>スコアという簡便なスコアにより脳梗塞のリスク評価が啓蒙され、warfarin を使用する症例が増加した。しかし高齢者では腎、肝機能の問題、併用薬の問題、服薬コンプライアンスの問題などにより、その使用は必ずしも容易ではない。最近、ビタミン K 非依存性の作用機序を持つ複数の抗凝固薬が開発された。これらの薬剤は効果発現が急速で、症例ごとに採血により投与量を調整する必要がないという利点を持つ。一方、いずれの薬剤も腎排泄の要素を持ち、腎機能の低下した高齢者では投与量には慎重になるべきである。

**Key words** : 心房細動, 心原性脳梗塞, 抗凝固療法, ワーファリン, CHADS<sub>2</sub>スコア

(日老医誌 2012; 49: 517-527)

### はじめに

心房細動は動悸などの自覚症状により医療機関を受診して診断されることが多いが、無症候性のため検診などで発見される場合もある。基礎心疾患のない場合も少なくないが、高齢者では高血圧、虚血性心疾患、弁膜症など基礎心疾患を有し、頻拍により心不全をきたす例も多い。また糖尿病、腎機能障害などの脳卒中のリスク因子や治療上問題となる因子の合併も考慮すべきである。

### 高齢者の心房細動

心房細動の罹患率・新規発症率は高齢者で増加することが多くの疫学調査において示されており、米国、豪州での報告では60歳以上で罹患率の増加傾向を認めている(図1)<sup>1)</sup>。ATRIA試験では心房細動は同年代では男性に多い傾向があり、75歳を超えると男性は7.3%、女性は5.0%、80台では男性10.3%、女性7.2%に認められている<sup>2)</sup>。日本循環器学会での調査でも図2のように欧米と比較してその発症頻度は低いが、年齢とともに高率になっている<sup>3)</sup>。年代別にみても Framingham 研究では1960年代に比較して1980年代では男性の心房細動の有病率は約3倍、女性は約1.7倍に増加しており<sup>4)</sup>、

ATRIA試験の結果より2030年には心房細動の有病率は現在の約2倍になると予想されている。

高齢者における心房細動治療に関しては基礎心疾患の治療を優先し、肝・腎機能を考慮し、いたずらに抗不整脈剤による洞調律維持をはかるべきではない。AFFIRM試験<sup>5)</sup>、RACE試験<sup>6)</sup>や日本におけるJ-RHYTHM試験<sup>7)</sup>においても洞調律維持をはかるリズムコントロールと心拍数調節をはかるレートコントロールにおいて生命予後に有意差を認めていない(図3)。むしろ高齢者では抗不整脈剤による催不整脈作用が問題となるため、漫然とした抗不整脈剤の投与はすすめられない。

しかし、高齢者でも自覚症状やQOL改善を求め、リズムコントロールを選択する場合もある。我々の経験では高齢者であっても amiodarone を使用している症例も少なくなく、厳重な管理により副作用の出現率は低い<sup>8)</sup>。最近では心房細動に対するカテーテルアブレーションの経験も蓄積し、新しいマッピングシステムやカテーテルの開発により成績は向上しており、75歳以上の高齢者においても実施する施設が増加している。しかし高齢者では心房のリモデリングが進行しており、カテーテルアブレーション後も抗凝固療法の継続が必要な場合も多いと考えられる。

### 心房細動における脳梗塞とリスク評価

もうひとつの重要な問題は血栓・塞栓症である。脳梗塞は通常、ラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、心源性

Antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation

Jun Umemura, Tetsuya Sumiyoshi : 公益財団法人日本心臓血管研究振興会附属榊原記念病院循環器内科

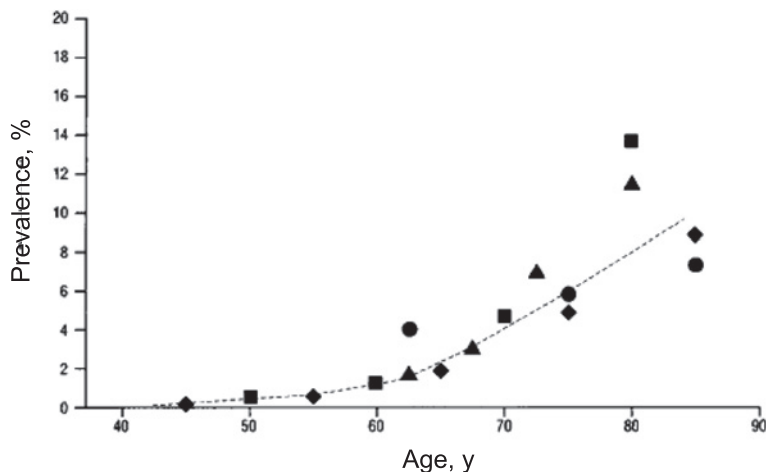


図1 年齢層別の心房細動有病率

◆ : Framingham 研究, ● : Cardiovascular Health Study, ■ : Rochester, ▲ : Western Australia の成績を示す  
(文献1より引用)

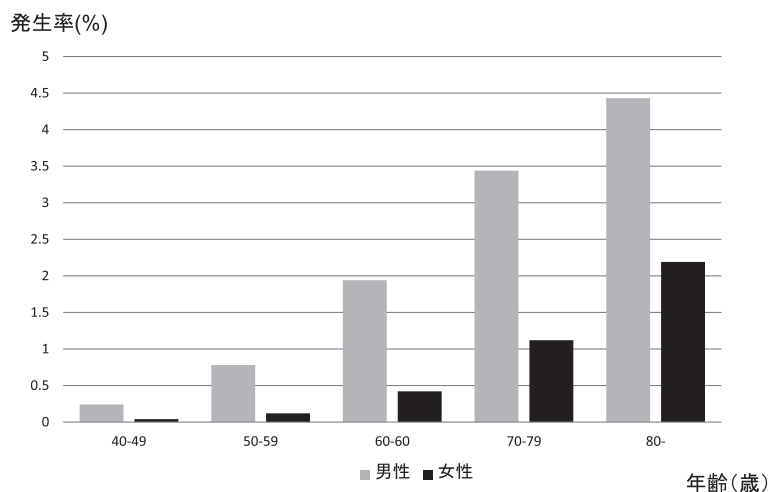


図2 日本における年代別, 性別の心房細動有病率  
(文献3より引用作成)

脳梗塞に分類されるが, 脳卒中データバンクでの登録では心原性脳梗塞の割合は27%と全脳梗塞に占める割合は少なくない<sup>9)</sup>. 宮越らの報告<sup>10)</sup>でも連続1,478例の脳卒中中例において脳塞栓を423例(29%)に認め, うち70~80%は心原性脳梗塞と考えられた. 心原性脳梗塞は左心房内に形成されたフィブリン血栓が遊離して脳血管を閉塞するため, 広範な梗塞巣を形成するため, いったん梗塞を発症すると大きな機能障害を残し, しばしば致命的になる.

心房細動における脳梗塞の危険リスク評価にはGageら<sup>11)</sup>により提唱されたCHADS<sub>2</sub>スコアという簡便な指標で, 抗凝固療法の必要性が啓蒙されてきた. CHADS<sub>2</sub>ス

コア(表1)は, Congestive heart failure(心不全), Hypertension(高血圧), Age(年齢:75歳以上), Diabetes Mellitus(糖尿病), Stroke(脳梗塞)/TIA(一過性脳虚血発作:以下TIAと略す)の既往の頭文字をとって命名されたスコアで, 前4つの項目には1点を, 脳梗塞発症リスクの高いStroke/TIAは2点として算出する. この点数が高いほど脳梗塞発症のリスクが高くなる(表2). 宮越らは<sup>10)</sup>CHADS<sub>2</sub>スコア別に心原性脳梗塞の頻度を検討した. スコア2点が29%と最も多かったが, スコア0~1点と低い症例が30%と決して少なくなかった. 危険因子としては高血圧, 年齢の割合が高かったとしている.

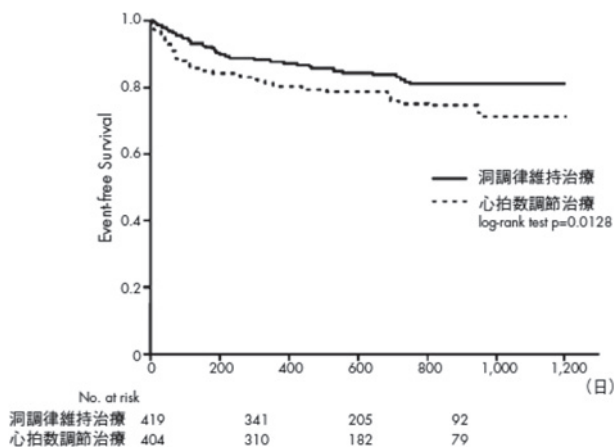


図3 J-RHYTHM 試験における event free rate (文献7より引用)

表1 CHADS<sub>2</sub> スコア

心不全	1
高血圧	1
年齢 (75歳以上)	1
糖尿病	1
脳梗塞・TIA の既往	2

表2 CHADS<sub>2</sub> スコアと年間脳梗塞発症率

CHADS <sub>2</sub> スコア	症例数 (n=1,733)	脳梗塞発症例 (n=94)	年間発症率* (%)
0	120	2	1.9
1	463	17	2.8
2	523	23	4.0
3	337	25	5.9
4	220	19	8.5
5	65	6	12.5
6	5	2	18.2

\* : Exponential survival model

発症後の予後についての報告では、奥村らは<sup>12)</sup>緊急搬送された脳梗塞 868 例中、心原性脳梗塞を 30% に認め、退院時予後調査が可能であった 768 例中予後機能を modified Rankin Scale (mRS) で評価し、スコア 4 点 (援助なしで歩行不可)、5 点 (寝たきり)、6 点 (死亡) は合計で 50% を超え、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞に比較して予後は不良であると述べている。脳卒中バンクの統計でもスコア 4~6 合計では 50.3% とほぼ同様であった<sup>13)</sup>。佐藤ら<sup>14)</sup>は CHADS<sub>2</sub> スコア別に発症後の予後を検討しているが、スコアが高いほど予後が悪いと報告している。死亡率はスコア 0 では 0%、スコア 1 では 7%、スコア 2 では 12% であり、スコア 1 以上では

表3 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア

リスクファクター	スコア
心不全・低心機能	1
高血圧	1
年齢>75歳	2
糖尿病	1
脳梗塞・TIA	2
血管疾患	1
年齢: 65~75歳	1
女性	1

表4 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc スコア	症例数 (n=7,329)	Adjusted stroke rate (%/year)
0	1	0
1	422	1.3
2	1,230	2.2
3	1,730	3.2
4	1,718	4.0
5	1,159	6.7
6	679	9.8
7	294	9.6
8	82	6.7
9	14	15.2

抗凝固療法を考慮すべきだと述べている。一方、目時らの検討<sup>15)</sup>では CHADS<sub>2</sub> スコアで 1 以下の低リスク群でも、一旦脳梗塞を発症すると重症度には有意差は求められなかったとし、低リスク群でも抗凝固療法を行うべきだとしている。

欧州心臓病学会では心房細動治療ガイドラインを 2010 年に発表し<sup>16)</sup>、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアを提唱した。年齢を 75 歳以上 (2 点) と 65~74 歳 (1 点) に分け、さらに冠動脈・末梢動脈などの血管疾患 (V) と女性 (Sc) を追加し、すべてを合計すると 9 点になる (表 3)。このスコアを用いることにより、スコア 1 では年間の発症率は 1.3%、スコア 2 では 2.2% となる (表 4)。ガイドラインでは 2 点以上は抗凝固療法を、1 点ではアスピリンまたは抗凝固療法を推奨している。日本のガイドラインにもその要素が取り入れられた<sup>17)</sup>。

また、心房細動の病型により脳梗塞発生頻度に差があるか? という疑問が残る。Hart RG らは<sup>18)</sup>心房細動における病型別塞栓症発症率を脳梗塞のハイリスク群 (75 歳以上の高血圧症例、脳梗塞・TIA の既往など)、中等度リスク群 (高血圧はあるが 75 歳未満、糖尿病など)、低リスク群で比較しているが発作性と持続性の頻度に差

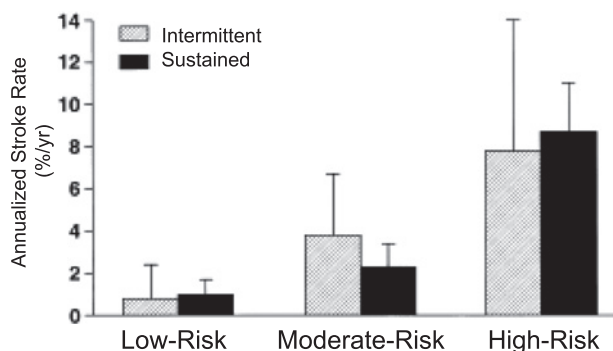


図4 発作性、持続性心房細動における脳梗塞発症頻度  
Intermittent: 発作性, sustained: 持続性, annualized stroke rate: 年間脳梗塞発症率  
(文献18より引用)

がなく(図4), 高リスク群では発作性、持続性にかかわらず年間の発症率は約8%と高かった。ACTIVE-W試験においても<sup>19)</sup>発作性と持続性心房細動における脳梗塞の発生頻度には差を認めていない(図5)ことから、発作性でも持続性心房細動と同様の方法で抗凝固療法を考慮する必要がある。日本人を対象とした宮越らの報告<sup>10)</sup>では非弁膜症性心房細動による脳梗塞216例のうち持続性が147例(68%), 発作性が69例(32%)であった。J-RHYTHMレジストリ<sup>20)</sup>では心房細動の病型(発作性:37.1%, 持続性:14.4%, 永続性:48.5%)を明確にし、2年間追跡しwarfarinによる抗凝固療法の有効性を検証し、日本人に適したINRの設定を目的としている。warfarinの使用率は抗血小板薬との併用を含め、87.3%と高率であり、CHADS<sub>2</sub>スコア0点の症例においても76.5%と高く日本人におけるwarfarin使用のガイドラインが示されることが期待される。

今後の高齢化社会において心房細動の発生頻度はさらに増加されることが予想され、いかに心源性脳梗塞を予防するかは医療費抑制、介護の問題などの観点からも重要となっている。しかし高齢者の抗凝固療法による脳梗塞予防は、内服コンプライアンス、食事や併用薬、合併症(特に脳出血、消化器出血)の問題などがあり、必ずしも安易に使用できない側面もある。

### 抗凝固薬の作用機序(図6)

warfarinは肝臓におけるビタミンK依存性の凝固因子(第II, VII, IX, X因子)の産生を減少させ、抗凝固作用を発揮する<sup>21)</sup>。抗トロンビン薬であるdabigatranは凝固カスケードの最下流にあるトロンビンを直接阻害し、フィブリンへの生成を阻害する。Xa因子阻害薬は血液凝固第Xa因子を阻害しトロンビン生成を抑制す

る。warfarinには以前からの経験が豊富でPT-INR(プロトロンビン時間の国際標準化:以下INRと省略)によるコントロールを行ってきたが、新しい抗凝固薬ではこのような採血は不要といわれている。

### warfarin

従来から汎用されてきたaspirinの有用性に関して、日本において非弁膜症性心房細動871例をaspirin内服群と無投与群に無作為化したオープン比較試験(JAST試験)が施行された<sup>22)</sup>。平均768日の追跡で症候性脳梗塞、一過性脳虚血発作などの一次エンドポイントの発生率はaspirin群3.1%/年、無投与群2.4%/年、重大な出血がaspirin群1.6%/年、無投与群0.4%/年とaspirin投与の有効性は証明されず、試験は中止となった。海外でのACTIVE-W試験において<sup>19)</sup>も非弁膜症性AF症例にaspirinとclopidogrelを併用投与してもwarfarinの脳梗塞予防効果には及ばないことが示された。多くの臨床試験のメタ解析<sup>23)</sup>でもaspirinによる脳梗塞予防効果はwarfarinに及ばないことが示され、日本の心房細動治療(薬物)ガイドライン<sup>24)</sup>からaspirinは削除された。一方、虚血性心疾患においてはaspirinの有用性が示されており、高齢者では虚血性心疾患の合併により冠動脈ステントが留置され、aspirinを使用している症例は少ない。日本のガイドライン<sup>25)</sup>では抗血小板剤はクラスIの適応となる。

高齢化による虚血性心疾患患者に合併した心房細動の抗凝固療法には問題が残る。我々はwarfarinとの併用は多数経験しているが、そのほかの新しい抗凝固薬との併用は今後の課題である。

### warfarinの使い方

warfarinは治療域が狭く、INRによるコントロールを必要とする。warfarin療法を行う場合、欧米のガイドラインではINR:2.0~3.0を推奨しているが、日本のガイドラインでは非弁膜症性心房細動の場合、70歳未満ではINR:2.0~3.0でのコントロールが推奨されるが、70歳以上ではINR:1.6~2.6でのコントロールが薦められている<sup>24,25)</sup>。Yamaguchiらは<sup>26)</sup>高齢者を対象に低用量warfarin療法の安全性と有効性につき前向き研究を行った。脳塞栓症やTIAの既往を有する115症例を対象に、2つのwarfarin治療域、すなわち低用量群(目標INR1.9:1.5~2.1)と常用量群(目標INR2.5:2.2~3.5)とを設定した。平均612日の追跡で脳梗塞の再発は高用量群で1.1%/年、低用量群で1.7%/年と両群間に有意差を認めず、重篤な出血は6.6%/年に認めたが、すべて常用量群

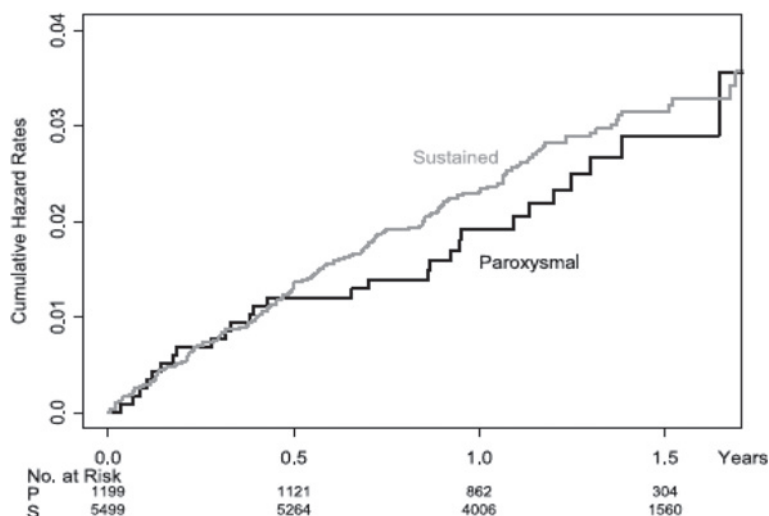


図5 ACTIVE-W 試験における脳梗塞発症頻度  
paroxysmal : 発作性, sustained : 持続性  
(文献 19 より引用)

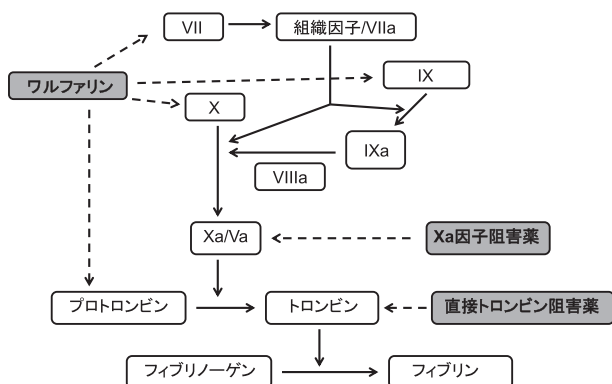


図6 血液凝固カスケードにおける抗凝固薬の作用機序  
破線矢印は抑制を表す

### Warfarin の問題点

#### 1. 遺伝子多型の問題

warfarin の投与量は INR を指標として決定するが、その投与量は 1~10 mg/日と個人差が大きく、有効な INR 域に達するまでに時間がかかる場合がある。この原因として遺伝子多型の問題が指摘されている。近年、warfarin の代謝にチトクローム P450 2C9 (CYP2C9) および標的分子であるビタミン K エポキシド還元酵素複合体 1 (VKORC1) の遺伝子多型存在が大きく影響していることが明らかになってきた<sup>28)</sup>。遺伝子多型を warfarin 投与前に判定できれば指摘 INR に到達するまでの warfarin 投与計画を立案できる可能性がある。

#### 2. Time in the therapeutic range (TTR)

warfarin 使用に関しては INR を用いた治療域設定の問題と、食事や併用薬などにより PT-INR の変動を認める点から、いかにその範囲を逸脱せずにコントロールするかという問題がある。そのため Time in the therapeutic range (TTR) という概念が提唱された<sup>29)</sup>。この値はある一定期間の間に目標 PT-INR が達成されている割合を示している。Okumura らの日本の 5 地域における 501 例の検討では TTR は平均 64% であった<sup>30)</sup>。ACTIVE-W 試験<sup>19)</sup>では TTR が 65% 未満の施設では warfarin の有効性は示されず、65% 以上の施設においては有意に warfarin の有用性が示され、容量調節の重要性が再認識されたといえる。

であった。この結果より高齢者においては、低用量 warfarin 療法の有用性、安全性が示された。Yasaka らは、非弁膜症性心房細動による脳塞栓症の再発予防を目的に warfarin 内服中の患者を登録し、一次エンドポイントを脳梗塞・TIA、全身塞栓症、二次エンドポイントを重篤な出血性合併症として 2 年間のフォローアップを行った。その結果を Yamaguchi ら<sup>26)</sup>の結果と合わせて解析した<sup>27)</sup>。平均 653 日間の観察期間における INR 値の最も多かった値は 1.80~1.99 であった。重篤な出血性合併症は 9 例 (INR : 2.30~3.56) で認められ、PT-INR が 2.6 を越えると増加した。この結果から、日本人の 70 歳以上の高齢者における非弁膜症性心房細動による重篤な脳塞栓症と出血性合併症予防のための至適 INR 域は 1.6~2.6 と推定された。

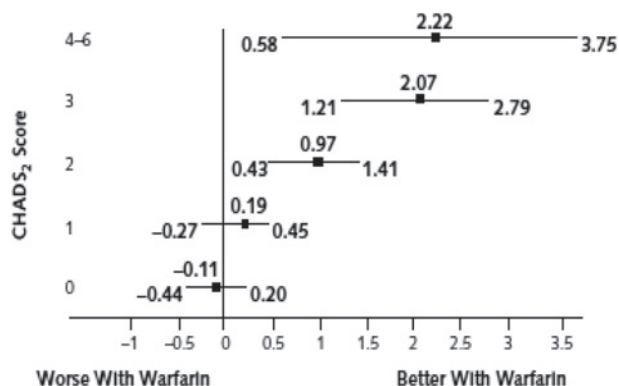


図7 warfarin における Net Clinical Benefit  
(文献 30 より引用)

### 3. CHADS<sub>2</sub> スコア別の有効性

Singer ら<sup>31)</sup>は warfarin による脳梗塞減少効果と頭蓋内出血増加率を比較し、ATRIA 試験の 13,559 症例に対し、warfarin 内服による血栓塞栓症の減少効果 - 1.5 × 頭蓋内出血の増加率 = net clinical benefit と定義し(頭蓋内出血は塞栓より重篤と考え 1.5 倍している)計算した。この指標を用いて CHADS<sub>2</sub> スコア別に warfarin の有効性を研究ではスコア別に warfarin の有効性を検討した。平均年齢は 73 歳で、経過観察中に 1,092 件の血栓塞栓症のイベントが発生し、頭蓋内出血は 299 件に発生し、年齢別でみた warfarin の net clinical benefit は 85 歳以上で 2.34 (イベント) / 100 人/年であり、75~84 歳では 1.00/100 人/年の利益があり、CHADS<sub>2</sub> スコア別では図 7 のようにスコア 2 では 0.97/100 人/年であり、スコアが上昇するほど利益は上昇した。

## 新しい抗凝固薬

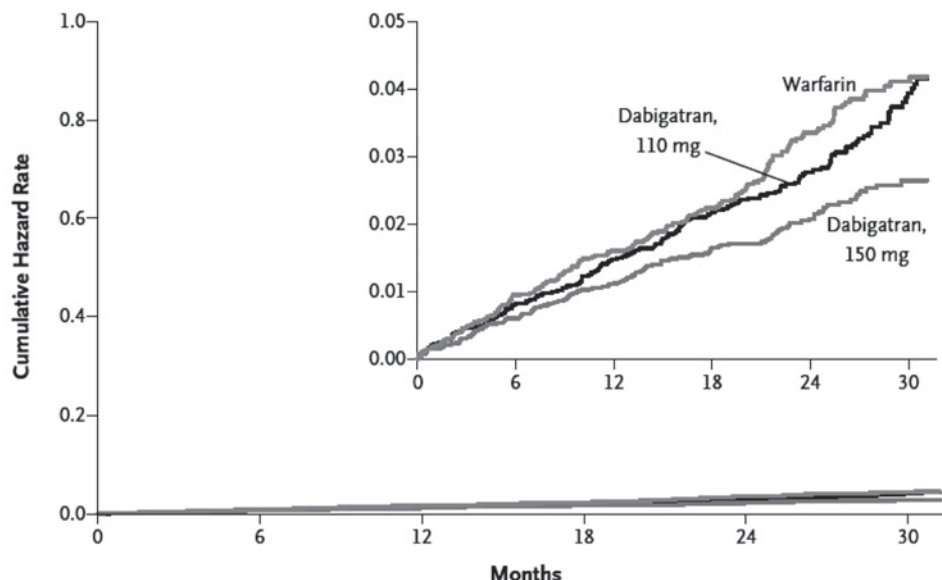
新しい抗凝固薬の開発では warfarin の欠点を改善する目的で、ビタミン K 非依存性の作用機序を持つ薬剤が中心となる。発現効果は急速で、症例ごとに採血し投与量を調整する必要がないという利点を持つ。

1. トロンビン拮抗薬: dabigatran (商品名: プラザキサ)

dabigatran は血液凝固因子中のトロンビンを直接拮抗的に阻害する。dabigatran はプロドラッグであり、消化管から吸収されたのちエステラーゼによる代謝で活性型の dabigatran となる。生物学的利用率は 6~7% と低いが、吸収は速やかで Cmax は 1~2 時間、血中半減期は 12~14 時間である。約 80% は腎臓から排泄される。薬物相互作用では腸管での吸収に関係する P 糖蛋白阻害薬 (verapamil や amiodarone) により血中濃度が上昇、P 糖蛋白誘導作用のある rifampicin 併用で血中濃度

は低下する<sup>32)~34)</sup>。dabigatran の通常投与量は 150 mg の 1 日 2 回投与 (300 mg/日) であるが、中等度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス 30~50 mL/min) 例や P 糖蛋白阻害薬を併用している症例では、血中濃度が上昇するおそれがあるため、低用量の 110 mg の 1 日 2 回投与 (220 mg/日) を考慮する。また、70 歳以上、消化管出血の既往などの出血の危険性が高いと判断される場合も 110 mg 1 日 2 回投与に減量する。高度腎機能障害 (クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満) の症例では禁忌となる。

dabigatran の有効性、安全性を検証するため、心房細動患者を対象とした国際共同試験 (RE-LY 試験) が実施された<sup>35)</sup>。RE-LY 試験では脳卒中中の危険因子 (脳卒中・TIA もしくは全身性塞栓症の既往、左室駆出率 40% 未満、症候性心不全 (NYHA II 度以上)、年齢 75 歳以上または年齢 65 歳以上で糖尿病、冠動脈疾患あるいは高血圧を合併) をひとつ以上有する非弁膜症性心房細動を対象に脳卒中および全身性塞栓症に対する dabigatran の予防効果を warfarin と比較した大規模臨床試験である。日本人 326 例を含む 18,113 症例を登録し、dabigatran 群は盲検下に 220 mg/日と 300 mg/日の 2 用量に割付し warfarin 群は非盲検下で目標 INR:2.0~3.0 に用量を調節し投与された。主要エンドポイントは脳卒中 (出血性を含む) または全身性塞栓症の発症率であった。平均の CHADS<sub>2</sub> スコアは 2.1 であった。主要エンドポイントである脳卒中 (出血性を含む) または全身性塞栓症の発症率は warfarin 投与群で 1.69%/年であったのに対し dabigatran 220 mg/日投与群では 1.53%/年と warfarin 群とはほぼ同等、dabigatran 300 mg/日投与群では 1.11%/年と有意に低率であった (図 8)<sup>35)36)</sup>。その他の評価項目として出血性脳卒中中の発生率は dabigatran 群で有意に低かった。一方、消化管出血は dabigatran 投与群、特に 75 歳以上の高齢者で多かった<sup>37)</sup>。日本人集団のサブ解析<sup>38)</sup>でも症例数は少なかったが、脳卒中 (出血性を含む) または全身性塞栓症の発症率は warfarin 投与群で 2.65%/年であったのに対し、dabigatran 220 mg/日投与群では 1.38%/年、dabigatran 300 mg/日投与群では 0.67%/年と低率であり、全体の結果とはほぼ同様であった。この結果を得て日本でも 2011 年 4 月から使用可能となったが、発売直後に高齢者や腎機能障害例での出血性合併症、死亡例が報告され安易な使用への注意が喚起された。このような出血性合併症の予防のため APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) 測定の有用性が指摘されている。日本人を対象とした検討で、同じ投与量でも APTT が 60 秒を超える症例が存在するこ



No. at Risk						
Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

図8 RE-LY 試験における脳卒中、全身性塞栓症の累積ハザード比  
Dabigatran 110 mg : 110 mg 一日2回投与群, Dabigatran 110 mg : 150 mg 一日2回投与群  
(文献36より引用)

とが示され<sup>39)</sup>, 少なくとも dabigatran 投与開始前後で APTT をチェックする必要があると考えられる。

## 2. Xa 因子阻害剤

Xa 因子阻害薬は凝固カスケードの活性化第 X 因子を選択的に阻害する。現時点では ribaroxaban, apixaban, edoxaban などが開発中であるが、日本では今年5月より ribaroxaban が使用可能となった。

A : ribaroxaban (商品名: イクザレルト)

ribaroxaban は Xa 因子の活性部位に拮抗的に結合し、トロンビン生成を抑制する。ribaroxaban の生物学的利用率は約 80% と高く、経口投与後すみやかに吸収 (Cmax は 2.0~4.0 時間) され、1/3 は腎排泄で、2/3 は肝代謝 (CYP3A4 など) である。半減期は 7~11 時間であり、dabigatran とほぼ同等であるが、投与方法は 1 日 1 回とされる。CYP3A4 や P 糖蛋白と拮抗するが<sup>40)</sup> verapamil や amiodarone との相互作用は少ないとされる<sup>42)</sup>。

心房細動症例を対象とした国際共同試験 (ROCKET AF 試験)<sup>43)</sup> が実施されたが、日本では設定容量を変更して J-ROCKET AF 試験<sup>44)</sup> が実施された。ROCKET AF 試験は ribaroxaban 20 mg の 1 日 1 回投与の warfarin に対する非劣性試験である。世界 45 カ国で実施され、有効性一次エンドポイントは脳卒中、および全身性塞栓

症であった。14,264 例が登録され、年齢の中央値は両群とも 73 歳、女性の割合は 39.7%、CHADS<sub>2</sub> スコアは ribaroxaban 群 : 3.48, warfarin 群 : 3.46 であった。エンドポイントは図 9 のように warfarin に対する非劣性が検証された。安全性評価項目では warfarin と有意差は認められなかったが、頭蓋内出血は RE-LY 試験と同様に有意に少なかった。

日本人を対象とした J-ROCKET AF 試験では 1,280 例が組み込まれ、ribaroxaban 15 mg 1 日 1 回という容量設定 (腎機能障害例では 10 mg) で warfarin 群では日本のガイドラインにのっとり INR 設定 (70 歳以上では INR : 1.6~2.6, 70 歳未満では INR : 2.0~3.0) を行った。平均年齢は 71 歳、CHADS<sub>2</sub> スコアは 3.25 と ROCKET AF 試験とほぼ同様であった。症例数は少なかったが、warfarin との非劣性が検証され、有害事象も ROCKET AF 試験とほぼ同様で、消化管出血はやや少ない結果が得られた。

ribaroxaban は急性冠症候群 (ACS) に対する効果も検討中 (ATLAS ACS 2-TIMI51 試験であり、その一部が発表された<sup>45)</sup>。この試験では 5 mg 1 日 2 回投与群と 2.5 mg 1 日 2 回投与群が設定され、ステント血栓症では ribaroxaban の両群で有意な低減を認めている。一方、心血管死では 2.5 mg 1 日 2 回投与群 2.7%、5 mg 1 日 2

## A Events in Per-Protocol Population

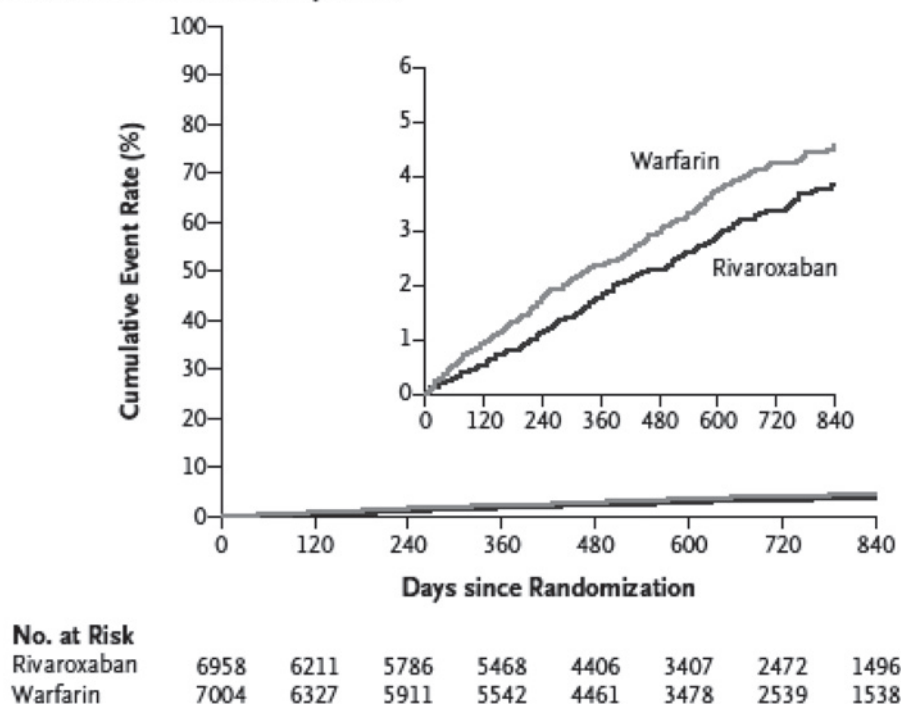


図9 ROCKET-AF 試験における脳卒中, 全身性塞栓症の累積発症率  
(文献43より引用)

回投与群 4.0% とプラセボ群 4.1% と 2.5 mg 1 日 2 回投与群のみ有意な ( $p=0.02$ ) 低減を認めている。出血性合併症では rivaroxaban 群で増加を認めているが, 2.5 mg 1 日 2 回投与群では致死性の頭蓋内出血, 致死性の出血の過剰なリスク上昇は認められていない。

## B: apixaban

apixaban も rivaroxaban と同様, 直接 Xa 因子阻害薬であり, 生物学的利用率は約 50% である。Cmax は 1~4 時間で, 血中半減期は 8~15 時間であり, 1/4 が腎排泄と dabigatran や rivaroxaban より少ないとされ, 約 2/3 は肝で代謝される。本剤も CYP3A4 や P 糖蛋白と拮抗するため, 抗不整脈剤などの薬剤相互作用を有する<sup>46)47)</sup>。AVERROES 試験<sup>48)</sup>では心房細動例で warfarin 投与の適応はあるが, 何らかの原因で warfarin 使用が適切ではない症例に apixaban 5 mg 1 日 2 回または aspirin (81~324 mg) を無作為割付し, 脳卒中および全身性塞栓症の発症率および安全性を検討した。全世界で 36 カ国, 5,599 名が組み入れられ, 平均 1.1 年の追跡が行われたが, 中間解析で有意差が認められ早期に終了した。症例の平均年齢は 70 歳, CHADS<sub>2</sub>スコアは 2.1 と低リスク患者も含まれていた。有効性評価項目の一次エンドポイントである脳卒中および全身性塞栓症では aspirin 群の発生率は 3.7%/年であったが, apixaban 群は 1.6%/

年であり 55% のリスク減少が認められた。一方, 安全性に関しては両群間で有意差を認めなかった。次に warfarin との比較試験として ARISOTLE 試験<sup>49)</sup>が実施された。warfarin 群を対照とする無作為割付, 二重盲検, 二重ダミー, 並行群間比較試験であり, 全世界で 18,201 例 (アジアからは 16%) が登録され, 日本からも 336 例が登録された。apixaban は 5 mg 1 日 2 回投与であるが, 年齢, 体重, 腎機能によっては 2.5 mg 1 日 2 回投与に減量された。平均 1.6 年の追跡で有効性評価項目の一次エンドポイントである脳卒中および全身性塞栓症で約 21% のリスク減少を認め, 安全性評価項目である大出血および大出血ではないが臨床上問題となる出血で 31% のリスク減少が認められた。

## C: edoxaban (商品名: リクシアナ)

edoxaban は日本で開発された Xa 因子の選択的, 可逆的, 直接的な阻害薬である。経口投与後は速やかに吸収され, Cmax は約 1~2 時間である<sup>50)51)</sup>。消失半減期は 9~11 時間であり, 主に腎臓から排泄される。一部は肝臓の CYP3A4 で代謝され, P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 (verapamil, amiodarone など) により血中濃度は上昇する。すでに日本では下肢整形外科手術施行患者の静脈血栓・塞栓症予防の適応をとっている。現在 CHADS<sub>2</sub>スコア 2 点以上の心房細動症例に対して edox-

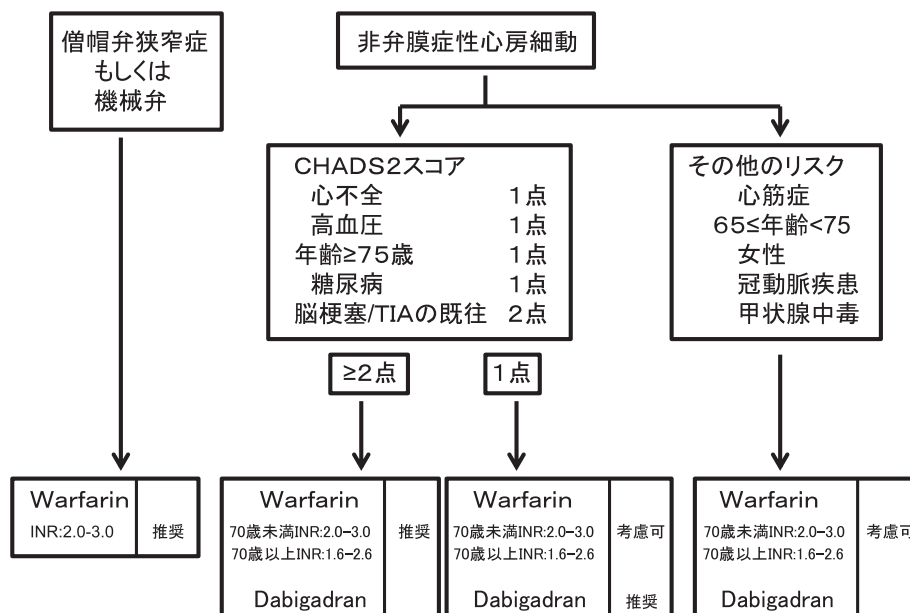


図 10 心房細動の抗凝固療法ガイドライン  
(文献 17 より引用)

aban30 mg 群と 60 mg 群を warfarin と比較する EN-GAGE AF-TIMI 48 試験が進行中である<sup>52)</sup>。

### 新抗凝固薬の特徴

トロンビン拮抗薬にしても Xa 因子阻害薬にしても warfarin のような定期的な採血を必要としないとされるが、いずれも薬剤も腎排泄の要素を持つため、特に高齢者では腎機能に注意が必要である。血中半減期はいずれも 7~12 時間と同等であるが、投与回数は ribaroxaban では 1 日 1 回、dabigatran, apixaban では 1 日 2 回投与とされている。これは臨床の結果によるものであり、止血、血栓形成抑制にとって warfarin のように血中濃度を一定に維持することが良いのか、ピークとトラフ濃度を作ることが良いのかは、いまだに解明されておらず、今後の課題となっている。合併症に関して頭蓋内出血は warfarin に比較して新抗凝固薬では少ないとされる。これは脳組織には組織因子 (TF) が多く、凝固カスケードの上流因子として重要な役割を果たしており、warfarin は TF-VII 因子複合体活性を抑制するので、TF の多い脳では Warfarin では頭蓋内出血が他の抗凝固薬より多い理由と推察されている。また、消化管出血では warfarin と比較して dabigatran, ribaroxaban では多い傾向がいずれの試験でも示されている。その要因として dabigatran では、プロドラッグが直接腸管内で代謝され、局所で抗凝固作用を発揮する可能性が指摘されている<sup>44)</sup>。

### 日本のガイドライン

高齢になるほど心房細動の出現頻度は増加し、脳梗塞の頻度も増加する。我々は脳梗塞の一次予防の立場から、その危険性を知りながら十分な抗凝固療法を行ってこなかった。その要因としては warfarin 導入の煩雑さ、高齢者での服薬コンプライアンス、食事、併用薬の問題などがあげられる。しかし、多くの大規模国際臨床試験の結果や JAST 試験の結果より「心房細動治療 (薬物) ガイドライン」<sup>24)</sup>および「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」<sup>25)</sup>などのガイドライン改訂が行われ、warfarin の有用性が啓蒙されてきた。また 2011 年に発表された緊急ステートメント<sup>17)</sup>では図 10 のようにリスク評価とし CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアの要素を取り入れ、CHADS<sub>2</sub>スコア 1 点以上の症例には dabigatran の投与が推奨されている。今後、新しい抗凝固薬の使用頻度は増加すると考えられるが、その薬理作用を理解し、症例による使い分けや、抗血小板薬との併用、電気的除細動・抜歯・内視鏡・手術時の対応など、ガイドラインを理解しつつ経験を積んでいく必要があると思われる。

### 文 献

- 1) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 1995; 155:

- 469-473.
- 2) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby JV, et al: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
  - 3) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, et al: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
  - 4) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
  - 5) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
  - 6) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840.
  - 7) Ogawa S, Yamashita T, Yazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, et al: Optimal treatment strategy for patients with atrial fibrillation: J-RHYTHM study. *Circ J* 2009; 73: 242-248.
  - 8) 川上 徹, 梅村 純, 久保良一, 浅野竜太, 三須一彦, 桃原哲也ほか: アミオダロンは高齢者にも安全か? 第19回日本心電学会学術集会プログラム抄録集, 2002, p474 (abstract).
  - 9) 荒木信夫, 大槲陽一, 小林祥泰: 病型別・年代別頻度—欧米・アジアとの比較. 脳卒中データベース (小林祥泰編), 中山書店, 東京, 2009, p22-23.
  - 10) 宮越 睦, 池田隆徳, 星田京子, 柳澤亮爾, 三輪陽介, 石黒晴久ほか: 脳卒中センターに搬送された非弁膜症性心房細動由来の心原性脳梗塞患者における危険因子からみた CHADS2 スコアの成因・意義について. *Parma Medica* 2011; 29: 189-193.
  - 11) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
  - 12) 奥村 謙, 目時典文, 萩井譲士: 心原性脳梗塞の疫学と重症度. *心電図* 2011; 31: 292-296.
  - 13) 北川一夫, 金 大成, 小林祥泰: 病型別にみた入院時重症度と退院後予後との関係. 脳卒中データベース (小林祥泰編), 中山書店, 東京, 2009, p34-35.
  - 14) 佐藤祥一郎, 矢澤由加子, 板橋 亮, 古井英介, 藤原悟: CHADS2 スコアを用いた心原性脳梗塞の検討: スコア1にワルファリン療法を行うべきか? *J Cardiol Jpn Ed* 2011; 6: 26-31.
  - 15) 目時典文, 萩井譲士, 保嶋 実, 奥村 謙: 心原性脳梗塞の疫学・原因・重症度. *医薬ジャーナル* 2011; 47: 1633-1638.
  - 16) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al: Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.
  - 17) 「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」 <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf>
  - 18) Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL: Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-187.
  - 19) Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al: 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.
  - 20) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Kumagai N, Origasa H, et al: The J-RHYTHM Registry Investigators. Present Status of Anticoagulation Treatment in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. *Circ J* 2011; 75: 1328-1333.
  - 21) Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, et al: Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation—Evaluation and Positioning of New Oral Anticoagulant Agents—. *Circ J* 2011; 75: 1539-1547.
  - 22) Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, et al: Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan atrial fibrillation stroke trial. *Stroke* 2006; 37: 447-451.
  - 23) 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.
  - 24) 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008年改訂版) 班長: 小川 聡 掲載: *Circulation Journal* Vol.72 Supplement IV [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008\\_ogawas\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawas_h.pdf)
  - 25) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009年改訂版) 班長: 堀 正二 [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_hori\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf)
  - 26) Yamaguchi T; Japanese NVAf-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A multicenter prospective randomized trial. *Stroke* 2000; 31: 817-821.
  - 27) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T: Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1183-1188.
  - 28) Zhu Y, Shennan M, Reynolds KK, Johnson NA, Herrnberger MR, Valdes R Jr, et al: Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (-12639 G>A) and CYP2C9 genotypes. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 1199-1205.
  - 29) Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, Briet E: A method to determine the optimal intensity of oral

- anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69: 236–239.
- 30) Okumura K, Komatsu T, Yamashita T, Okuyama Y, Harada M, Konta Y, et al: Time in the Therapeutic Range During Warfarin Therapy in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation—A Multicenter Study of Its Status and Influential Factors—. *Circ J* 2011; 75: 2087–2094.
- 31) Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al: The Net Clinical Benefit of Warfarin Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151: 297–305.
- 32) Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W: The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386–399.
- 33) Stangier J: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285–295.
- 34) Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W: The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292–303.
- 35) Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al: Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805–810.
- 36) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
- 37) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al: Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
- 38) Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Reilly PA, Yusuf S, Wallentin L, the RE-LY Investigators: Efficacy and Safety of Dabigatran vs. Warfarin in patients with atrial fibrillation—Sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J* 2011; 75: 800–805.
- 39) Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, Matsuno S, Funada R, Uejima T, et al: Dabigatran in Clinical Practice for Atrial Fibrillation With Special Reference to Activated Partial Thromboplastin Time. *Circulation Journal*, 2012 [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/advpub/0/advpub\\_CJ-11-1335/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/advpub/0/advpub_CJ-11-1335/_pdf)
- 40) Kubizta D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M: Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873–880.
- 41) Kubizta D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G: Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single dose of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 412–421.
- 42) Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwart T, Sandmann S: In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of Rivaroxaban. *JPET* 2011; 338: 372–380.
- 43) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Daniel E, Singer DE, et al: the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators: Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
- 44) 堀 正二 : 心房細動患者に対する抗凝固療法の進歩. *循環器専門医* 2012; 20: 49–57.
- 45) Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Deepak L, Bhatt DL, et al: Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
- 46) Frost C, Yu Z, Moore K, Napal S, Barrett Y, Mosqueda-Garcia R, et al.: Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: multiple-dose safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 2): P-M-664.
- 47) Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al: Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 74–81.
- 48) Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al: the AVERROES Steering Committee and Investigators: Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
- 49) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M; the ARISTOTLE Committees and Investigators: Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
- 50) Zafar MU, Vorchheimer DA, Gaztanaga J, Veletz M, Yadegar D, Moreno PR, et al: Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: phase-I study of an oral, direct factor Xa inhibitor using an ex-vivo flow chamber. *Thromb Haemost* 2007; 98: 883–888.
- 51) Ogata K, Mendell-Harary J, Tchibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al: Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 743–753.
- 52) Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M: Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160: 635–641.