

Vascular Street


 特集

「心房細動の病態と治療」

～新規抗凝固薬の使い分けを考える～



【座長】

福岡大学医学部
心臓・血管内科学
教授 朔 啓二郎 先生

【特別講演】

日本医科大学
内科学（循環器内科学）
教授 清水 渉 先生



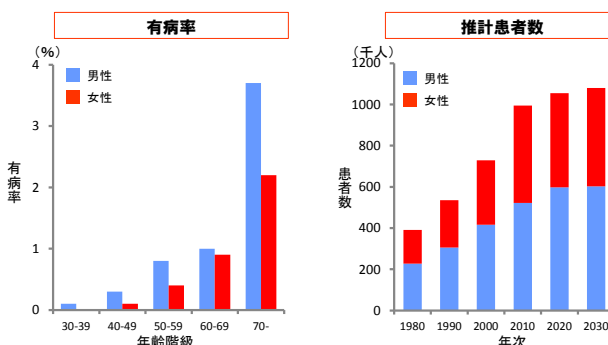
はじめに

今日の特別講演は、日本医科大学の清水渉先生です。先生は広島県生まれで、広島の修道高校、1985年に広島大学医学部を卒業、2年ほどニューヨークに留学後、国立循環器病研究センターの医長、部長を経て、2013年の4月に日本医科大学の循環器内科学の主任教授に就任されておられます。今日は、新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulant: NOAC) のお話をお願いしました。

清水 日本医科大学の清水でございます。NOACですが、3年前にダビガトラン(プラザキサ)が、その後リバーロキサバン(イグザレルト)、昨年アピキサバン(エリキュース)が発売されたので、そろそろ使い分け、つまり、どのような患者さんにどの薬を使うかをお話したいと思います。私が今年3月まで勤めていた国立循環器病研究センターでは、循環器内科と脳血管内科は、1週間で100名ちょっとの方が初診で来られます。虚血が2割で弁膜症、高血圧、最近では末梢血管疾患が非常に多くなってまいりました。脳血管も2割位、3人に1人は不整脈の患者さんで、そのうちの半分は心房細動 (AF) です。心房細動の有病率ですが、例えば70歳を超えますと男性では4%弱、女性でも2%強ですから(図1)、30人に1人ぐらいはAFの患者さんがおられます。2014年で、約100万人位です(図1)。ただ健康診断のデータですので、持続性の心房細動は必ずつかまれますが、発作性の患者さんは必ずしも検診でわからないので、実際には200万人位の方が心房細動と考えます。いわゆる発作性心房細動は40～60歳代で発症しますが、徐々に発作の頻度が増えて持続時間が長くなって、5年から10年で持続性に移行します。持続性の心房細動の患者さんは心原性脳塞栓症の発症が多いのですが、発作性はそうでもないだろうと思っている先生が時々おられます。発作性でも一定の頻度で発作が起き始めると脳塞栓のリスクになるのは持続性と同等です(図2)。従って、

心房細動は、高齢者に最も多い不整脈ですし、有病率は年齢とともに増加します。まず、心房細動があること自体が、洞調律の患者さんに比べて脳卒中になるリスクが5倍になります。一旦、脳梗塞(塞栓)を起こされまると場合によっては死につながりますし、何よりも生活の質が悪くなりますので、なんとかこれを未然に防ぐということが大切になります。心房細動は、心房が収縮しませんから血栓ができてこれが飛んでいきます。危険因子の1つは年齢です。CHADS₂では75歳以上になってますが、一般に65歳以上は危険因子ですね(表1)。それから、高血圧、糖尿病、心不

心房細動患者数の増大



対象: 1980年、1990年、2000年に日本の循環器疾患基礎調査において心電図検査を実施した27,121例
方法: 年齢階級別に心房細動の有病率を検討し、人口推計から将来的な患者数を算出した。

Ohsawa M. et al: J Epidemiology 15: 194, 2005

図1

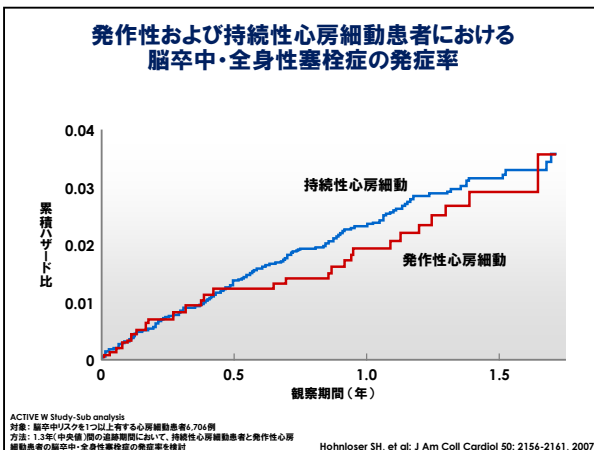


図 2

全、それから虚血性心疾患あるいは下肢の血管病変もこれに入ります。それから、一度脳梗塞を起こされた患者さんは、再発が多いことが分かっています。そういったものをスコア化して心房細動の患者さんの中でもより脳梗塞になりやすい人を見つけ出そうと CHADS₂スコアが普及してきます(表1)。このように点数化しますが、脳卒中だけは重み付けが違うので2点として6点満点でやるわけです。横軸に CHADS₂をとって縦軸に年間の脳卒中発症率をとると、きれいに右肩上がりになります。例えば、CHADS₂がゼロでも年間の脳卒中発症率が約2%ありますし、6点満点になると6日に1人ぐらいが脳卒中になるというわけです。

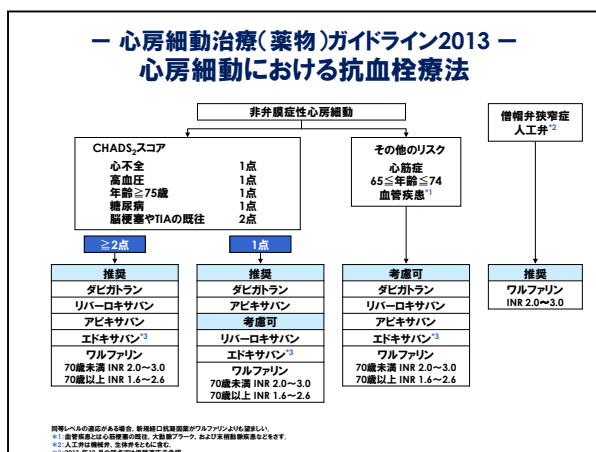


表 1

日本循環器学会の心房細動治療(薬物)ガイドライン2013年改訂版が出ましたけども、一つ前のガイドラインでは CHADS₂の2点以上が抗凝固療法の推奨となっています。2008年の当時は NOAC が使えませんでしたので、これはワルファリンにあたるわけです。ワルファリンは非常に良いお薬で、至適 INR をきちりコントロールできれば脳卒中のリスクを3分の1にする、68%リスクの軽減を

しますが、なかなか普及していなかったですね。心房細動・粗動と診断されて、30日以内にワルファリンが投与された割合ですが、CHADS₂、0点、1点で、4割位しか使われていません。一方、CHADS₂の2点が中等度のリスク、3点以上は高リスクですけども、ここは2008年のガイドラインでもワルファリンが推奨となっていますが、それにもかかわらず43%か42%しか使われていないのが現状です。日本人はワルファリンで頭蓋内出血が多かったので、70歳以上の INR 目標は、日本では1.6から2.6になっています。70歳以上は概ね目標の INR に多くの患者さんが入っていて、一部1.6を切る人がいますが、70歳未満は目標 INR は欧米と同じで2から3です。ところが、実際に2.6を超えている人はほとんどいなくて、一番多いのは1.6から2です。つまり、ワルファリン自体が十分に普及してないだけではなく、医師もどちらかと言うと低めにコントロールしてるわけです。おそらくこれは頭蓋内出血、その他の出血性副作用を私も含め先生方、起こしたくないので、少しあまくなってしまいうわけです。もちろんワルファリンは良い薬ですけども、もっと使いやすい薬はないかということ、半減期が短かったり、薬物相互作用がないとか、あるいは納豆も食べれるとか、それから毎回 PT-INR の採血をしなくて良い、そういったお薬をということで NOAC が登場してきたわけです。

抗凝固薬は、脳卒中・全身性塞栓症を抑える、これが本来の目的です。一方で、血液をサラサラにしますので、大出血、特に頭蓋内出血を起こしたくないわけです。RE-LY 試験でダビガトラン300mg と220mg とワルファリンの比較ですけども、300mg の方が有意にワルファリン群と比べて脳卒中を減らしました。一方、ダビガトランだけではなく、アピキサバンも含めて NOAC 全般ですけども、頭蓋内出血が少ない(表2)。

	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF
症例数	18,113	14,264	18,201	21,107
新規治療薬と投与量	ダビガトラン 110mg BID	ダビガトラン 150mg BID	リバーロキサバン 20mg QD	アピキサバン 5mg BID, エドキサバン 30mg QD, エドキサバン 60mg QD
投与量の調節	なし	無作為化時	無作為化時	試験中
デザイン	PROBE® 非劣性試験	二重盲検 非劣性試験	二重盲検 非劣性試験	二重盲検 非劣性試験
患者のCHADS ₂ スコア	≥ 1	≥ 2	≥ 1	≥ 2
有効性 詳細項目	脳卒中または全身性塞栓症	脳卒中または全身性塞栓症	脳卒中または全身性塞栓症	脳卒中または全身性塞栓症
安全性 評価項目	大出血	大出血	大出血	大出血

※ 前向き、無作為化、非公開イベント判定に伴う非劣性試験
大出血の定義: 致死性出血、または2g/dL以上のヘモグロビン減少を伴う出血、または2単位以上の濃縮赤血球が必要な出血
Dr Caterina R, et al. J Am Coll Cardiol 2012;58: 1413-9

表 2



ワルファリンだけではなく、抗凝固薬一般に言えることですが、その評価の1つに Net Clinical Benefit というのがあります。すなわち、こういう抗凝固薬を飲むことによって塞栓症が減る、しかし副作用の頭蓋内出血は1.5倍ふえますが、これを引いたものが Net Clinical Benefit です。真の有用性ですね。これがワルファリンの時代は、CHADS₂の2点以上だったらワルファリンが良いとなっていたわけですが、しかし、CHADS₂の0点、1点は必ずしもワルファリンが良いとは言えない。そこで、2008年のガイドラインを作られた日本循環器学会のメンバーの先生方がステートメントをだされました。もともと CHADS₂の2点以上はワルファリン推奨でしたが、CHADS₂の1点であってもダビガトランであれば推奨となったのです。その後、2013年度のガイドラインが出ました。今回ここが変わったかということ、従来の CHADS₂2点以上はワルファリン、ダビガトランと残りの3つの NOAC も含めてすべて推奨となりました(表1)。また、CHADS₂スコア1点で推奨はダビガトランと アピキサバンがはいり、リバーロキサバンは考慮可となりました。これは、ROCKET AF 試験というのが CHADS₂の2点以上のリスクの高い方を対象に検討したので、そういう意味でエビデンスがないということで少し差別化されています(表2)。これが日本の最新のガイドラインです。

ダビガトランをどういう患者さんに使っていたかを、私の経験をご紹介したいと思います。ダビガトランは平均67歳、比較的若い人に使われていて、ワルファリンからの切り替えが38%です。これは先程の Net Clinical Benefit がワルファリンに勝るということで切り替えをお勧めして患者さんも同意されました。ただ、半分以上は新規の処方です。これは、従来 CHADS₂の0点、1点の人でワルファリンでは推奨でなかった人が、新しい薬が出たということで、もちろんステートメントで1点も推奨ということになりましたから、そういう方に始めました。どこの施設もそうですけど、プラザキサの場合は3分の2が220mgの使用です。70歳以上は減量規定では無いのですが、一応、220mgを推奨します。80歳以上にはあまり使っていません。これは1つはブルーレターが出て高齢者では出血のリスクがある。特に腎機能の悪い人は気を付けなければいけない。比較的に安全運転をして若い人を中心に使っていました。腎機能ですが、ダビガトランはクレアチニンクリアランスが50から30は220mgを使いましょうとなっています。30未満は禁忌です。年齢が高くなれば腎機能は必然的に落ちます。クレアチニンク

アランス50は約85歳位ですね。プラザキサの場合は消化器症状が出ます。やはり406例中50例、12%です。これは RE-LY 試験と全く同じ頻度です。約半数の方に PPI を中心とした薬を飲んでいただかなければいけないということがあります。これがプラザキサの使いにくいところだと思います。実際に使用した患者さんの CHADS₂スコアを計算してみますと、0点、1点、2点です。軽度ないしは中等度のリスクの人が84%を占めますし、特に0点、1点が多いわけですが。従来はワルファリンだと推奨ではなかったグループに約6割以上使っているということで、軽症な人を中心に使用しているのはプラザキサと思います。大出血は頭蓋内出血に頭蓋外も入るのですが、406例に投与してゼロでした。

次に、アピキサバンです。アピキサバンのグローバル試験、ARISTOTLE 試験ですけども、1日10mg、減量規定で1日5mg のワンアームとワルファリンの比較です。脳卒中、全身性塞栓症をワルファリンより21%減らしました。一応、ITT 解析でワルファリンに対して有意に全身性塞栓症、脳卒中を減らしているのは、ダビガトランの300mg とアピキサバンだけです。残念ながらリバーロキサバンは非劣性しか証明されていないと思います。大出血もアピキサバンは31%減らしています。有効性と安全性で勝っているの、アピキサバンは、ワルファリンよりずいぶん患者さんに恩恵があるということです。全死亡もギリギリですけど11%、これも有意に減らしたのです。少し詳しく見ますと、脳卒中の中でも特に出血性脳卒中を約半数にしている。一方、安全性は、全体でハザード比0.69ですから31%減らしているわけです。やはり、頭蓋内出血を大幅に減らしています。リバーロキサバンも頭蓋内出血をある程度減らしています。頭蓋内出血が少ないというのは、NOAC に共通して言えることですがアピキサバンは58%減らしています(図3)。

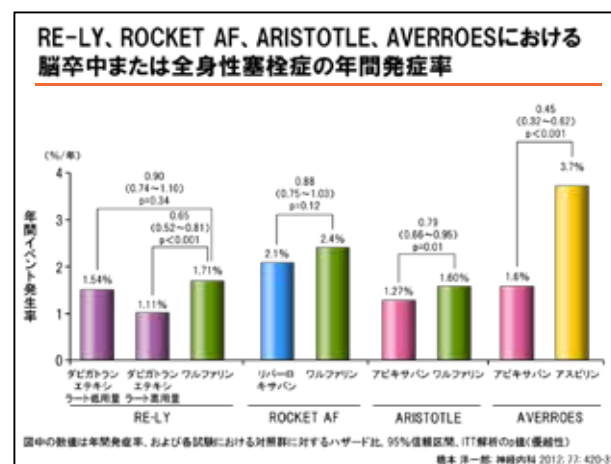


図 3



これから使い分けを少し考えて行きたいのですが、その時に考えなければいけないのは患者さんの重症度です。重症度は何かというと、年齢です。やはり高齢の方というのは出血も起こしやすいし梗塞にもなりやすいわけです。また、腎機能です。アピキサバンは、クレアチニンクリアランスが50を切るような人でも大出血はワルファリンの半分です。ここは強調すべきところで、50未満はダビガトランは使わない。ところが、アピキサバンだと腎機能の悪い人でも安全性が高いわけです。そこは大きな違いだと思います。それから、日本人の場合、特に高齢の女性は体重が50kg、あるいは40kg以下ですから低体重もリスクになります。欧米はいずれの試験も平均体重が85kgです。日本人は平均が65kgで20kgぐらい違うので、やはり体重は日本人では考えなければなりません。体重をみてみますと、低体重のグループでもワルファリンよりもアピキサバンは出血が少ない。年齢も65歳未満、65から70歳、75歳以上に分けてみますと、特に75歳以上でも大出血はワルファリンより少ないですね。ここが他のダビガトランやリバーロキサバンと違うところで、ダビガトラン、リバーロキサバンは例えば75歳以上では、ほとんどワルファリンと出血に関しては差がありません。ですから、年齢の高い方でもアピキサバンが一番安全に使えるということだと思います。

今お話しした事は CHADS₂別、年齢、体重、腎機能、層別解析して、総じてアピキサバンがいいわけですね。特に CHADS₂の3点以上でもワルファリンより出血が少ない。年齢も75歳以上でもワルファリンより少ない。体重も低体重と言われる60kg以下でもワルファリンより少ない。腎機能もいちばん腎機能が悪い人でワルファリンとの差がでてくるということで、いわゆる重症度の高い人に一番安全性の高い薬だと思います。まとめますと、CHADS₂スコアは軽症な人にも効果はありますが、特に他の NOAC と差別化できるのは重症例です。年齢が高くて低体重でクレアチニンクリアランスが50を切るような方に、アピキサバンは1番安全に使えると思います。

AVERROES 試験、これはアリストテレス試験とほぼ同じ時期に行われたものですが、これはアスピリンとの比較です。アスピリンとアピキサバンの比較をして、対象はワルファリンが使いにくい人にアスピリンかアピキサバンを投与して、評価項目に関してはほぼ同じです(図3)。アスピリンというのは、日本ではジャスト試験という阪大

の先生方の試験で、低用量アスピリンがプラセボと比べて脳梗塞の発症を有意に抑えなかったというのがあって、実際に2008年から日本のガイドラインでは外れています。欧米では根強い人気がありまして、安い薬です。アスピリンとアピキサバンを比べると、アピキサバンが有効です。脳卒中、全身性塞栓症はアピキサバンが55%低下させています。アピキサバンは常用量10mgです。アスピリンは日本ではほとんど81mgが使われているわけですが、この試験の中にはいろいろな量が入っています。アスピリンは量が多い人も含まれて、それでもアピキサバンは勝っているわけですから、有効性に関しては日本で飲んでいる81mgよりは明らかに良いということがお分かりいただけると思います。

ワルファリンの半減期はご存知のように長い、36時間です。ですから、なかなか効かないし、切ってもすぐに切れないわけです。ところが、残りのお薬、NOACは12時間を挟んであまり変わりません。ところが、服用回数をダビガトランとアピキサバンは1日2回、リバーロキサバンと今度出るエドキサバンは1日1回です。これはもともとそういう試験を組んでやったので、それに従って処方するのが原則です。

プラザキサの300mg、220mg、それからイグザレルト、アピキサバン、発表になったばかりのエドキサバンですが、すべてグローバル試験の結果は The New England Journal of Medicine という最高峰の雑誌に出たわけですが、これをまとめてご紹介いたします。脳卒中、全身性塞栓症の抑制率です。先程言いましたように、本当にこの有効性でITT解析で有意差を持ってワルファリンに勝っているのは、プラザキサの300mgとアピキサバンだけです。実際にこの2剤だけです。プラザキサの220mgも非劣勢ですし、リバーロキサバンも非劣勢です。エドキサバンに至ってはいずれも劣勢でワルファリンの方が良い結果です。アジアだけにすると症例数が少なくなるので有意差が残ってくるのはプラザキサの300mgだけになります。

減量規定ですが、ダビガトランは諸々あります。クレアチニンクリアランス50、年齢、消化管出血、既往例、P-糖蛋白阻害薬併用、これらは220mgを使う。リバーロキサバンはクレアチニンクリアランス50以下が唯一の減量規定です。



禁忌は何かと言うと、クレアチニンクリアランスで分けて、ダビガトランは30未満で禁忌になります。残りの2剤は15未満で禁忌になります。発売順にプラザキサ、リバーロキサバン、アピキサバンの長所と短所を私なりにまとめてみました。プラザキサは220mgと300mgでワルファリンと比べていますので、220mgでもエビデンスがある。これは1つのメリットですし、軽症例で、若年で腎機能が良い人には確かに有効です。300mg 飲む人はダビガトランは良い薬だと思います。ところが、言い方を変えると腎機能が悪い方、クレアチニンクリアランスが50を切る方、消化管出血の既往がある方はウィークポイントです。

リバーロキサバンは、ROCKET AF 試験がまず CHADS₂の2点以上を対象とした試験ですから、ここにのみしかエビデンスがないというのがあるわけですが、ただ、1日1回アドヒアランスということを考えれば、確かに他は2回ですから、少なくとも今出ているものの中では唯一1回のお薬で、1つのメリットだと思います。ただ、先ほどお示したように、ワルファリンに対する優越性というのは出てないです。頭蓋内出血だけがワルファリンより少ないと言うのは出ていますが、その他のワルファリンに対する優越性は証明されてない。もう一つ、リバーロキサバンは常用量15mgで、減量規定はクレアチニンクリアランス50未満だけですけれども、10mgのエビデンスはあまりないです。今後出てくると思いますが、これが1つ弱いところですよ。

アピキサバンは軽症例にも有効ですが、重症例で使えるのは唯一アピキサバンというところがあります。すなわち年齢が高い方、それからクレアチニンクリアランスが50を切るような中等度以上の腎機能低下例に使えるのは他の2剤よりもアピキサバンだということになります。ただこれも低用量です。2.5mg 2回、1日5mgというのは、アリストテレス試験でも10%弱なので、これに関するエビデンスはありません。ただ、今は2.5mg2回が使われているので、これも時期が来ればいずれエビデンスが出てくると思いますが。

最後にワルファリンが出る幕がないかというところではなくて、今回の2013年度日本循環器学会のガイドラインで、非弁膜症性の心房細動の定義がはっきりと書かれました。

これはリウマチ性の僧帽弁疾患、すなわちMSです。リウマチ性のMSと人工弁としては機械弁と生体弁も入れました。これはNOACの禁忌ですので、こういう患者さんではワルファリンを使わなければいけない。それから、クレアチニンクリアランスは15未満で、もちろんプラザキサは30未満ですが、いずれもNOACは禁忌ですので、こういう人に抗凝固薬を投与する場合にはワルファリンになります。ワルファリンにも使うべき症例があるのは、いわゆる超高齢者です。将来は低用量のNOACの方が頭蓋内出血、大出血が非常に少ないですから、将来的には少量のNOACということになるのでしょうか、今のところは低用量エビデンスが少ないわけですよ。例えば、リバーロキサバン10mg、アピキサバンでいうと1日5mgのエビデンスがないので、後はダビガトランの1日150mgを使っている先生がいらっしゃると思いますが、本来そういう使い方はないのです。高齢、低体重、クレアチニンクリアランスが50以下の方にはアピキサバンがいいのではないかと思います。

朔 最近のNOACの使い分けに関して非常に解りやすくご説明して頂きました。重症例、低体重で腎機能が少し悪いケースにはアピキサバンがいいのではないかと。CHADS₂が高いケースにいいのではないかとということでした。

坂上 心房細動にも慢性の心房細動の場合と発作性心房細動があると思いますが、慢性の場合は左房が大きくなるから血栓を作りやすいなという感じがしますが、発作性心房細動の患者さんにNOACを投与するというのは、非常にコストパフォーマンスが悪い気もしますが、いかがでしょうか？

清水 先生がおっしゃるように長期間持続性で左房が大きくなった場合も一定の割合で脳梗塞になるわけですが、発作性心房細動が起きて2日とか3日続くと血栓がある程度できて、それが止まった後1日ぐらいかけて収縮が高くなったところで飛ぶわけですよ。ですから、心房細動が止まった後1日後とか2日後に脳梗塞を起こすというのはよく経験するので、発作性だから大丈夫という事はないので、一定の頻度で起きればリスクのある方は抗凝固薬をやらないといけません。決して持続性の方が脳梗塞の頻度が高いわけではないのです。



小川 NOAC の中で CHADS₂、1以上を取り上げたものと2以上のものを取り上げているということで、時々リバーロキサバンに関しては、低い群に対するエビデンスがないということですが、効果に関しては2より下でもいいのではないかという考え方もあると思いますけど、それに関してはどのようにお考えですか。

清水 確かに、ROCKET AF 試験は CHADS₂の2点以上なので、リスクの高い方なので、少し差がつきにくかったという先生もいますが、それにしても有意差がついていない。有効性では、1日一回のお薬は2回のアピキサバンやダビガトランに劣るんじゃないかと思っています。国立循環器病センターのデータもそうですけど、CHADS₂、0点、1点に4割近く使われています。ですから、一定の評価が得られればリバーロキサバンも0点、1点は使えると思いますけど、まだはっきりしたデータは出ていません。そういう意味ではリスクの低い方にどんどん使うというのはお薦めしないということです。

小川 もう一つお願いしたいのですが、アブレーション後の抗凝固をどうするかということに関して先生のご意見は？

清水 アブレーションがうまくいくと抗凝固薬を飲まなくていいという事を売りにしている施設もあります。私自身は基本的にはアブレーションで根治したからといって、NOACに限らず抗凝固薬をやめると患者さんにお話ししていません。勿論、元々の CHADS₂が0点とか1点くらいまでで、リスクの低い人はアブレーションで根治していると思えば、それは3ヶ月とか半年でやめますが、CHADS₂の3点とか少なくとも2点以上の方は一応サイレントの再発というのものもあるし、夜間などで遅く起きている可能性も有ります。あまり不用意に抗凝固薬はやめないようにしています。従って、抗凝固療法を止められますよということでアブレーションを薦めないようにしています。

安田 先ほど、アピキサバンは重症例に使うことが多いということで、どうしてもグレーゾーンもあるので低用量を使うということだったのですが、かといってそれで脳梗塞を起こされる方もいるわけです。実際にマーカーはないのですが、何か測定されていますか？

清水 普通に PT、APTT、PT-INR をはかっています。確かにアピキサバンでも上がるのは上がります。ただ、あまり一定の傾向がないので今のところは明確な指標がありません。様々な会社がキットを作ろうとしていますけど、それをルーチンではかるかどうかは別問題で、例えば出血傾向がある方とか、リスクが高そうな人はどうするかが、今後の課題だと思います。ダビガトランは比較的 APTT が良いとされてますけども、アピキサバンにそれが無いのが弱点と言えれば弱点です。

朔 今までスタチンとか ARB は外国と日本との投与量の格差がずいぶんありましたが、NOAC の投与量を見ていると、あまりないですね？何か理由がありますか。また、低用量のエビデンスが少ないわけですが、低用量を推進する事は特に問題ないわけですね？

清水 リバーロキサバンが、欧米人の20mg が日本人では15mg に相当するというので、欧米では20・15mg を日本だけ15・10mg にしたわけですね。アピキサバンとダビガトランは全く欧米と同じ量を使っていますが、ただ、それで出血が増えているわけではなくて、むしろ頭蓋内出血は日本人の方が少ないです。少なくともアピキサバンとダビガトランに関しては、今の量でよかったのではないかと思います。低用量の件ですが、原則は減量規定に沿った形でやってもらうのがいいと思います。

Prof. Saku's Commentary

最初はダビガトランが3年前に発売され、その後に第Xa因子を阻害するお薬が3つ開発されました。リバーロキサバンが2年前に、アピキサバンが今年の3月に一般臨床に登場しました。エドキサバンは年末ないしは来年ぐらいに発売されます。ですから、ワルファリン以外に4つの抗凝固薬が使える、つまり5つの選択肢があるわけです。それぞれの差別化が問題になってきますが、今日の清水先生のお話は、明日からの診療に役立つ大変有意義なものでした。