

## 4 脳梗塞と抗凝固薬

和泉 大輔

新潟大学医歯学総合病院  
循環器内科

### Cerebral Infarction and Anticoagulation Therapy

Daisuke IZUMI

Department of Cardiovascular Biology and Medicine, Niigata University  
Graduate School of Medical and Dental Sciences

#### 要 旨

心房細動が主要な原因である心原性脳塞栓症の予後は他の脳梗塞に比べ明らかに不良である。有効性と安全性の評価を受けて、非弁膜症性心房細動に対する4種類の新規経口抗凝固薬が上市され抗凝固療法は大きく変化している。新規経口抗凝固薬はいずれも、食事の影響が小さいこと、内服後の効果発現と効果消退が速いこと、頭蓋内出血の発生が少ないことが共通の利点となるが各薬剤で異なる特徴も多い。そのため心原性脳塞栓症のリスクと出血性合併症のリスク、腎機能や服薬アドヒアランスなどにより使い分ける必要がある。

キーワード：心房細動, 脳梗塞, 抗凝固療法

#### はじめに

心房細動が主要な原因である心原性脳塞栓症の予後は他の脳梗塞に比べ明らかに不良である<sup>1)</sup>。これまでワルファリンが血栓塞栓症の予防に用いられてきたが、薬効の個人差、食物の薬効への影響、併用薬との相互作用、出血性合併症の頻度などが問題となり新たな経口抗凝固薬が望まれていた。直接型経口抗凝固薬(DOAC: direct oral anticoagulants)の登場により非弁膜症性心房細動(人工弁または僧帽弁狭窄症を伴わない心房細動)に対する抗凝固療法は大きく変化している。DOACはワルファリンに比べ食事の影響が小さいこと、服薬後の効果発現と効果消退が速いこと、頭蓋内出血の発生が少ないことなどが共通の利点

でワルファリンに代わり広く一般的に用いられてきている。

本稿では各DOACの薬剤特性(表1)<sup>2)</sup>とエビデンス(表2)を整理し、各薬剤の差異および循環器領域における経口抗凝固薬について概説する。

#### 各 DOAC の特徴

##### 1. ダビガトラン

ダビガトランはトロンピンを阻害するDOACで、2011年3月に販売が開始された。国際試験としてRE-LY試験<sup>3)</sup>が、ダビガトラン低用量と高用量(110mgまたは150mg×2回/日)、ワルファリン(目標PT-INR2.0~3.0)の3群間で

Reprint requests to: Daisuke IZUMI  
Department of Cardiovascular Biology and Medicine,  
Niigata University Graduate School of Medical and  
Dental Sciences,  
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,  
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学医歯学総合病院 循環器内科 和泉大輔

表1 新規経口抗凝固薬の薬剤特性

	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
作用機序	選択的直接作用型 トロンビン阻害薬	選択的直接作用型 第Xa凝固因子阻害薬	選択的直接作用型 第Xa凝固因子阻害薬	選択的直接作用型 第Xa凝固因子阻害薬
生物学的利用率	6.5%	80~100%	50%	62%
半減期	12~17時間	5~13時間	8~15時間	6~11時間
腎排泄率	85%	66% (36%:未変化体, 30%:不活化代謝物)	27%	50%
最高血中濃度 到達時間	0.5~2時間	1~4時間	1~4時間	1~2時間
服用回数	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
服用時間	指定なし	食後	指定なし	指定なし
減量基準	・Ccr 30~50ml/分 ・P-糖蛋白阻害剤併用例 ・70歳以上 ・消化管出血既往例	・Ccr 15~50ml/分	・80歳以上 ・体重60Kg以下 ・血清Cre 1.5mg/dl以上 (上記3項目のうち2項目 以上を満たす場合)	・体重60Kg以下 ・P-糖蛋白阻害剤併用例 ・Ccr 15~50ml/分
禁忌となる腎機能	Ccr < 30 ml/分	Ccr < 15 ml/分	Ccr < 15 ml/分	Ccr < 15 ml/分
相互作用				
P-糖蛋白阻害薬併用	血中濃度上昇	血中濃度上昇	血中濃度上昇	血中濃度上昇
CYP代謝	受けない	CYP3A4/3A5, CYP2J2	CYP3A4/5	CYP3A4

いずれの新規経口抗凝固薬も比較的最高血中濃度到達時間は速く半減期も短い。生物学的利用率と腎排泄率は薬剤毎に異なる。処方における減量基準は薬剤毎に異なるため留意が必要である。

CYP：シトクロム P450, Ccr：クレアチニンクリアランス

(文献2より)

われた。脳卒中・全身性塞栓症に対する有効性はワルファリンに比べ両用量とも非劣性で、150mg × 2回/日群では優越性が認められた。重大出血をエンドポイントとした安全性は両用量ともワルファリンに比べ非劣性で、110mg × 2回/日群では優越性が認められた。頭蓋内出血は両群でワルファリンに比べ明確なリスク減少が示された。

ダビガトランの特徴として、高用量と低用量のエビデンスが確立しているため症例に応じた用量調節が可能であること、高容量では脳卒中・全身性塞栓症の予防効果が高いこと、低用量では頭蓋内出血についての安全性が高いことが挙げられる。ディスペプシア症状(上腹部痛・腹部痛・腹部不快感・消化不良)を来しやすいため、多めの水で内服するか食事に内服するなどの内服時の注意点がある。腎排泄率が高く腎機能低下例では出血リスクへの配慮が必要となる。ダビガトランの市販後調査から、70歳以上、低体重、腎機能低下(Ccr 50ml/分以下)、抗血小板薬の併用、出血

および消化管潰瘍の既往が出血性合併症の危険因子として指摘されている。したがって、ダビガトラン高用量については腎機能が維持された非高齢者でワルファリンに勝る脳梗塞の予防を行いたい患者層が適している。また、ダビガトラン低用量については、腎機能が維持されているものの頭蓋内出血リスクの高い患者層が適していると考えられる。

## 2. リバーロキサバン

リバーロキサバンは第Xa凝固因子を阻害するDOACで、2012年4月に販売が開始された。国際試験としてROCKET AF試験<sup>4)</sup>が、リバーロキサバン(20mg × 1回/日)とワルファリン(目標PT-INR2.0~3.0)の2群間で行われた(表2)。クレアチニンクリアランス(Ccr)30~49ml/分の症例では、リバーロキサバンは15mg × 1回/日に減量された。On treatment解析では脳卒中・全身性塞栓症に対する有効性はワルファリンに比べ優越性を示したが、有効性評価のために一般的

表2 各新規経口抗凝固薬の第Ⅲ相試験の概要

	RE-LY	ROCKET AF	J-ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE		
登録症例数	18,113例	14,264例	1,280例	18,201例	21,107例		
試験薬	ダビガトラン	リバーロキサバン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン		
投与量	110mg × 2回/日 150mg × 2回/日	20mg × 1回/日	15mg × 1回/日	5mg × 2回/日	30mg × 1回/日 60mg × 1回/日		
基準による減量	なし	15mg × 1回/日	10mg × 1回/日	2.5mg × 2回/日	15mg × 1回/日 30mg × 1回/日		
試験デザイン	PROBE法	二重盲検法	二重盲検法	二重盲検法	二重盲検法		
有効性解析	ITT	ITT/On treatment	ITT/On treatment	ITT	ITT/On treatment		
安全性解析	ITT	On treatment	On treatment	On treatment	On treatment		
患者背景							
平均年齢	71歳	73歳	71歳	70歳	71歳		
ワルファリンTTR	64%	55%	65%	62%	65%		
CHADS <sub>2</sub> スコア	2.1	3.5	3.3	2.1	2.8		
評価項目							
脳卒中/ 全身性塞栓症	0.90 P=0.30	0.66 P<0.001	0.88 <sup>注1</sup> P=0.12	0.49 <sup>注2</sup> P=0.05 <sup>注2</sup>	0.79 P=0.01	1.13 P=0.10	0.87 <sup>注3</sup> P=0.08
虚血性脳梗塞	1.11 P=0.35	0.76 P=0.03	0.94 <sup>注2</sup> P=0.58	0.40 <sup>注2</sup> 優越性あり <sup>注2</sup>	0.92 P=0.42	1.41 P<0.001	1.00 P=0.97
重大出血	0.80 P=0.003	0.93 P=0.32	1.04 P=0.58	0.85 有意差なし	0.69 P<0.001	0.47 P<0.001	0.80 P<0.001
全死亡	0.91 P=0.13	0.88 P=0.051	0.85 P=0.07	0.33 有意差なし	0.89 P=0.047	0.87 P=0.006	0.92 P=0.08
頭蓋内出血	0.30 P<0.001	0.41 P<0.001	0.67 P=0.02	0.8% vs 1.6% -	0.42 P<0.001	0.30 P<0.001	0.47 P<0.001
消化管出血	1.08 P=0.52	1.48 P=0.001	3.2 vs 2.2 % P<0.001	1.0% vs 2.3% -	0.89 P=0.37	0.67 P<0.001	1.23 P=0.03
心筋梗塞	1.29 P=0.09	1.27 P=0.12	0.81 P=0.121	0.5% vs 0.2% -	0.88 P=0.37	1.19 P=0.13	0.94 P=0.60

各新規経口抗凝固薬の第Ⅲ相試験のデザインと患者背景、評価項目のワルファリン治療に対するハザード比とイベント発生率を示した。試験デザインや解析方法、患者背景が異なるため新規経口抗凝固薬間の比較は困難である。

TTR：time in therapeutic range, CHADS<sub>2</sub>スコア：心房細動に伴う塞栓症のリスク評価指標。うっ血性心不全（CHF）、高血圧（HT）、年齢（Age, 75歳以上）、糖尿：病（DM）をそれぞれ1点、脳卒中または一過性脳虚血発作の既往歴（Stroke）を2点として評価される、ITT：intent to treat

注1 Intention to treat 解析の結果に基づく。On treatment 解析ではハザード比 0.79, P = 0.02 で脳卒中・全身性塞栓症についてワルファリンに比べ優越性を示した。

注2 On treatment 解析の結果に基づく。

注3 Intention to treat 解析の結果に基づく。On treatment 解析ではハザード比 0.79, P = 0.02 で脳卒中・全身性塞栓症についてワルファリンに比べ優越性を示した。

(文献3, 4, 9, 11より)

に用いられる intention to treat 解析では非劣性に留まった。この結果の相異は、試験終了後から30日間の脳卒中・全身性塞栓症の発生がリバーロキサバン群に多かったためとされた。重大出血と臨床的意義のある出血をエンドポイントとした安全性についてはワルファリンと同等で、頭蓋内出血についてはワルファリンに比べリスク減少が示されている。本邦では第Ⅲ相試験として、J-ROCK-

ET AF 試験<sup>5)</sup>が行われている(表2)。リバーロキサバンは欧米人における20mg × 1回/日と同等の薬物動態を得るため15mg × 1回/日が用いられ、Ccr30 ~ 49ml/分の症例では10mg × 1回/日に減量された。有効性については、on treatment 解析ではワルファリンに比べ優れる傾向が認められた。安全性についてはワルファリンと比べ非劣性が示された。

リバーロキサバンの特徴として、日本人独自のエビデンスがあること、1日1回の内服であることが挙げられる。空腹時の内服により吸収率が低下するため食後内服が規定されている点は留意が必要である。抗凝固療法において、高齢者や腎機能障害例では出血性合併症が増加することが知られている。リバーロキサバンの有効性は高齢者や中等度腎機能障害例でも得られることがJ-ROCKET AF試験のサブ解析<sup>6)7)</sup>で示されている。一方、リバーロキサバンの市販後調査から、管理不十分な高血圧、75歳以上、50Kg以下の低体重が重篤な出血性合併症の危険因子として指摘されている。

### 3. アピキサバン

アピキサバンは第Xa凝固因子を阻害するDOACで、2013年2月に販売が開始された。国際試験としてAVERROES試験<sup>8)</sup>とARISTOTLE試験<sup>9)</sup>が行われた。AVERROES試験では、ワルファリン不適応の非弁膜症性心房細動例5,599例がアピキサバン5mg×2回/日とアスピリン81mg～324mg×1回/日に無作為に割り付けられた。脳卒中・全身性塞栓症に対する有効性についてアピキサバンはアスピリンに優越性を示し、重大出血は有意差がなかった。ARISTOTLE試験では、アピキサバン5mg×2回/日(①80歳以上、②体重60kg以下、③血清クレアチニン1.5mg/dl以上、の2項目以上に該当する例では2.5mg×2回/日に減量)とワルファリン(目標PT-INR2.0～3.0)の2群の間で比較が行われた(表2)。脳卒中・全身性塞栓症に対する有効性および重大出血をエンドポイントした安全性についてアピキサバンはワルファリンに比べ優越性を示した。

アピキサバンの特徴は、有効性と安全性の両面におけるワルファリンに比した優越性が示されていること、その優越性が年齢や腎機能により変化しないこと、消化管出血を増加させないことである。アピキサバンは、年齢や腎機能に関わらずワルファリンに比べ脳卒中と大出血を減少させることがARISTOTLE試験のサブ解析<sup>10)</sup>で示されている。そのためアピキサバンは比較的広い患者層

に使用可能であるが、出血性合併症リスクが危惧される背景を有するもののDOACの服用が必要とされる症例にはより望ましい薬剤と考えられる。

### 4. エドキサバン

エドキサバンは第Xa凝固因子を阻害するDOACである。2011年に下肢整形外科手術例における静脈血栓塞栓症の発症抑制に対して適応が承認され、2014年9月に非弁膜症性心房細動例における心原性塞栓症の予防と静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療および再発抑制に対しての適応症が追加承認された。非弁膜症性心房細動例の国際試験としてENGAGE AF-TIMI 48試験<sup>11)</sup>が、エドキサバン60mg×1回/日または30mg×1回/日(①体重60Kg以下、②Ccr30～50ml/分、③P-糖タンパク阻害薬内服例のいずれかに該当する例では30mg×1回/日または15mg×1回/日に減量)とワルファリン(目標PT-INR2.0～3.0)の3群間で行われた。Intention to treat解析で評価された有効性はワルファリンに比べ両用量とも非劣性であったが、60mg×1回/日群では優れる傾向が認められ、30mg×1回/日群では劣る傾向が認められた。On treatment解析では、エドキサバン60mg群で有効性の優越性が認められた。重大出血については両用量ともワルファリンに比べ有意なリスク減少が示された。本試験は脱落例が1例のみで、ワルファリンの治療域内時間(Time in Therapeutic Range : TTR)は中央値68%、平均値65%と他のDOACの国際共同試験よりも高く、試験の質が高いものととらえられている。

エドキサバンの特徴として、1日1回の内服(60mg)でも比較的質の高いワルファリン治療群に比べ安全性に勝り有効性についても優れる傾向があることが挙げられる。ENGAGE AF-TIMI 48試験では低用量群(30mg×1回/日)も設定されていたが、虚血性脳卒中の予防効果がワルファリンに劣るため60mg×1回/日が常用量となっている。エドキサバンは以下のいずれかの減量基準に該当する例(①体重60Kg以下、②Ccr30～50ml/分、③P-糖タンパク阻害薬：キニジン、ペ

ラパミル, エリスロマイシン, シクロスポリンの内服例)では30mg×1回/日に減量を行う。年齢に関わらずエドキサバンのワルファリンに比べて有用性がENGAGE AF-TIMI 48試験のサブ解析<sup>12)</sup>で示されている。

### 5. 抗凝固療法の注意点

DOACの市販後調査では、禁忌例への処方や減量規定に該当する例への過量投与、もしくは用量選択基準となる患者背景の評価がなされていない例での出血性合併症の発生が指摘されている。DOACの安全な使用のために、年齢や体重、腎機能、肝機能、貧血の有無、相互作用をきたす併用薬の有無、および服薬アドヒアランスは十分に評価されなければならない。DOACの利点を生かすためにもそのような評価を導入時および経過観察中に繰り返していくことが重要である。

### おわりに

非弁膜症性心房細動に対する4種類のDOACが上市され抗凝固療法は近年大きく変化している。安全な抗凝固療法のために各DOACの特性を十分認識することと同様に、診療を行う各患者の臨床的背景や併用薬を評価し高血圧などの管理可能な出血リスクへ積極的に介入することが重要である。

### 参考文献

- 1) 奥村 謙, 目時典文, 萩井譲士: 心原性脳梗塞の疫学と重症度. 31: 292 - 296, 2011.
- 2) Zabalgaitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW and Hart RG: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol 31: 1622 - 1626, 1998.
- 3) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators: Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 363: 1875 - 1876, 2010.
- 4) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 365: 883 - 891, 2011.
- 5) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study investigators: Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study -. Circ J 76: 2104 - 2111, 2012.
- 6) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study investigators: Safety and efficacy of adjusted dose of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: subanalysis of J-ROCKET AF for patients with moderate renal impairment. Circ J 77: 632 - 638, 2013.
- 7) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iekushi K, Yamanaka S, Tajiri M; J-ROCKET AF Study Investigators: Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age. Circ J. 78: 1349 - 1356, 2014.
- 8) Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanan - Zanetti F, Gonzalez - Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators: Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 364: 806 - 817, 2011.
- 9) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al - Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M,

- Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez - Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 981 - 992, 2011.
- 10) Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L and Wallentin L: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 35: 1864 - 1872, 2014.
- 11) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF - TIMI 48 Investigators: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369: 2093 - 2104, 2013.
- 12) Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, Nordio F, Murphy SA, Kimura T, Jin J, Lanz H, Mercuri M, Braunwald E and Antman EM: Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF - TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 5: doi: 10.1161/JAHA.116.003432, 2016.
-