

# 多施設共同研究 関連資料

## 1：心房細動を伴う脳梗塞・TIA患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究（SAMURAI-NVAF研究）

- 1-a. 解説：心房細動に対する抗凝固療法（日本血栓止血学会誌掲載論文）
- 1-b. 解説：心房細動患者の脳卒中発症予防（神経治療学掲載論文）
- 1-c. 解説：心房細動患者の新規抗凝固薬（Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases掲載論文）
- 1-d. 多施設共同前向き観察研究の研究計画書
- 1-e. 多施設共同前向き観察研究の症例登録票
- 1-f. 研究計画のUMINへの登録申請
- 1-g. 研究計画のCrinicalTrialsGovへの登録申請
- 1-h. 多施設共同前向き観察研究の経過報告（分担研究報告：有廣 260頁）

## 2：新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究

- 2-a. 解説：抗血栓療法中の脳出血への治療（EBM 脳神経外科疾患の治療 2010-2011掲載論文）
- 2-b. 解説：ワルファリンと血液凝固モニター（血栓と循環掲載論文）
- 2-c. 解説：第IX因子複合体（分子脳血管病掲載論文）
- 2-d. 多施設共同前向き観察研究の研究計画書
- 2-e. 多施設共同前向き観察研究の症例登録票

## 3：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する研究

- 3-a. 全国アンケート調査結果（Journal of Neurological Sciences掲載論文）
- 3-b. 中間解析結果（分担研究報告：大崎 263頁）
- 3-c. 中間解析学会発表抄録

## 4：超急性期脳出血への降圧療法に関する研究(SAMURAI-ICH研究)

- 4-a. 解説：脳出血後の至適血圧管理（脳神経外科速報掲載論文）
- 4-b. 主研究最終解析結果（分担研究報告：古賀 251 頁）
- 4-c. 主研究学会発表抄録
- 4-d. サブ解析：脳出血と共同偏視（分担研究報告：佐藤 262 頁）
- 4-e. 本研究成果に基づく静注ニカルジピン添付文書の改訂（医薬品医療機器総合機構の調査結果報告書: 2011/6/13）
- 4-f. 本研究成果に基づく治療指針作成：JRC蘇生ガイドライン2011より
- 4-g. 本研究成果に基づく ATACH II 試験国内参加の UMIN への登録申請

## 5：rt-PA患者登録研究(SAMURAI rt-PA Registry)

- 5-a. 解説：rt-PAによる血栓溶解療法の検証と展望（神経疾患最新の治療 2012-2014 掲載論文）
- 5-b. サブ解析：早期虚血変化（Stroke掲載論文）
- 5-c. サブ解析：欧州基準適応外への使用（Stroke掲載論文）
- 5-d. サブ解析：脂質代謝（Cerebrovascular Diseases 掲載論文）
- 5-e. サブ解析：腎機能障害（Cerebrovascular Diseases 掲載論文）
- 5-f. サブ解析：血液透析（European Neurology 掲載論文）
- 5-g. サブ解析：心房細動患者におけるCHADS2スコア（Journal of Neurological Sciences掲載論文）
- 5-h. SAMURAI rt-PA Registryの紹介論文（分子脳血管病掲載論文）
- 5-i. 国内学会シンポジウム抄録（第36回日本脳卒中学会総会）
- 5-j. 国際学会シンポジウム抄録（TAST 2011）
- 5-k. Thrombolysis and Acute Stroke Treatment (TAST) 2011 参加報告書
- 5-l. サブ解析の紹介論文（ロイター通信掲載記事）
- 5-m. 透析患者へのrt-PA静注療法に関する国際アンケート（Clinical Journal of American Society of Nephrology掲載論文）



# 心房細動に対する抗凝固療法

豊田一則

Anticoagulation for atrial fibrillation

Kazunori TOYODA

日本血栓止血学会誌 第23巻 第1号 別刷  
(2012年2月)

◆特集：抗血小板薬・抗凝固薬の実臨床における使用法◆

## 心房細動に対する抗凝固療法

豊田一則\*



豊田一則

Anticoagulation for atrial fibrillation

Kazunori TOYODA\*

昭和62年 九州大学医学部 卒業  
 平成元年 国立循環器病センター  
 レジデント  
 平成8年 米国アイオワ大学医学部  
 研究員  
 平成14年 国立病院九州医療センター  
 脳血管内科長  
 平成17年 国立循環器病研究センター  
 脳血管内科医長  
 平成22年 国立循環器病研究センター  
 脳血管内科部長  
 現在に至る

Key words: anticoagulant therapy, intracerebral hemorrhage, Japanese, nonvalvular atrial fibrillation, stroke

### 1. はじめに：心房細動は脳梗塞の最強の誘因

心房細動 (atrial fibrillation : AF) 患者に脳梗塞を含めた全身塞栓症が多いことは、良く知られている。循環器病の疫学研究で有名な米国 Framingham 研究 (1948~1982 年) で調べた、主要心疾患が脳卒中発症に及ぼす影響を、図 1 に示す<sup>1)</sup>。高血圧、冠動脈疾患、心不全、AF がもたらす脳卒中発症の相対リスクは各々 3.4, 2.4, 4.3, 4.8 と AF が最も高く、有病率を考慮した脳卒中の寄与危険度 (該当する危険因子が存在しない場合に、その集団全体で脳卒中が減る割合) も、AF 患者では加齢とともに高まっている。国内多施設での脳卒中急性期患者データベース構築研究では、脳梗塞患者 33953 例の 27% を心原性脳塞栓症が占め、AF の頻度はその 72% を占めた<sup>2)</sup>。脳卒中の最大の危険因子といえば圧倒的に有病率の高い高血圧であろうが、AF は高率にイベントを起こす「最強」の危険因子と言えよう。

AF からの脳梗塞を含めた塞栓症予防に抗凝固療法が有効であることもまた、良く知られている。非心原性 AF (nonvalvular AF : NVAf) 患者 28044 例への抗血栓療法による脳卒中予防効

果を調べたメタ解析では、ワルファリンは抗血栓薬非内服群に対してのみでなく (相対リスク減少 64%, 95% CI 49-74%), 抗血小板薬内服群と比べても有意に高い予防効果を示した (相対リスク減少 39%, 95% CI 22-52%)<sup>3)</sup>。

では全ての AF 患者に、ワルファリンなどの抗凝固薬で塞栓症予防を行うべきであろうか。ワルファリンの有効性に関しては疑いの余地はないが、ここで問題となるのは安全性である。ワルファリンは、たとえば NVAf 患者に対して PT-INR (prothrombin time, international normalized ratio) を 2.0 から 3.0 の範囲で保つように用量を調整して用いることが勧められている (わが国では 70 歳以上の患者には 1.6~2.6 に保つことが勧められている)。この安全域は比較的狭く、かつ食事や併用薬剤などの多くの要因によって変動しやすいため、適正域を逸脱する期間も比較的多い。患者にも医療者にも面倒な薬であろう。このためワルファリンは本来の適応患者の半分程度にしか用いられていないと、言われてきた<sup>4)</sup>。同じ AF 患者であっても、塞栓症発症の危険が高い患者群には積極的な抗凝固療法を要するし、発症危険が低い患者には、むしろ出血合併症を避けるためにこ

\*国立循環器病研究センター脳血管内科 [〒 565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1]  
 Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center  
 [5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan]  
 Tel: 06-6833-5012 Fax: 06-6835-5267 e-mail: toyoda@hsp.ncvc.go.jp

の治療を見合わせた方が良いかもしれない。AF患者の塞栓症発症危険を予測する試みが幾つか行われ、近年では定量的な尺度としてのCHADS<sub>2</sub>スコアやCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアを用いる機会が増えている(表1)<sup>5)6)</sup>。両尺度ともスコアが増えるごとに直線的に脳卒中(および全身塞栓症)発症率が高まる(図2)。心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)では、CHADS<sub>2</sub>2点以上の患者にはワルファリン内服が推奨され、0~1点では考慮可と記されている<sup>7)</sup>。脳卒中治療ガイドライン2009では、CHADS<sub>2</sub>2点以上の患者にはワルファリン内服が強く推奨され、1点でも推奨と記されている<sup>8)</sup>。では、近年開発されている新規抗凝固薬では、どのようなAF患者が治療対象とみなされるであろうか。新規抗凝固薬は、AF患者の治療を変えるであろうか。

## 2. 新規抗凝固薬の登場

ワルファリンに替わる新規抗凝固薬の登場を、臨床医家は長年待ち望んでいた。2010年10月にNVAF患者へのダビガトランの使用が世界ではじめて米国で承認され、わずか3か月後の2011年1月には国内でも承認を受けた。さらにリバーロキサパンやアピキサパンを用いた臨床試験成績が続々と報告されて、これらの薬剤の承認も現実視され始めた。

ワルファリンは、ビタミンKと拮抗することによってビタミンK依存性凝固因子(プロトロンビン[第II因子]、第VII、IX、X因子)の合成を抑制し、凝固反応を抑えた(図3)。これに対して直接トロンビン阻害薬は、凝固カスケードの下流にあるトロンビンの酵素活性を直接阻害

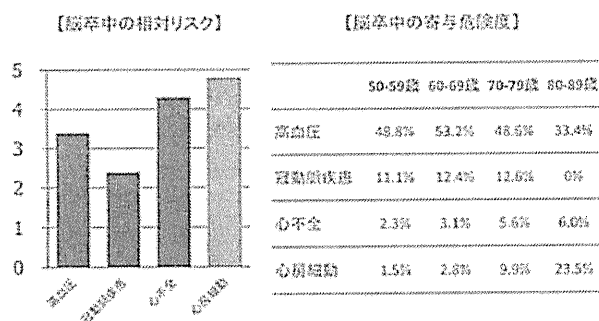


図1 Framingham研究における高血圧、冠動脈疾患、心不全、心房細動が脳卒中発症に及ぼす影響(文献1)より改変引用)

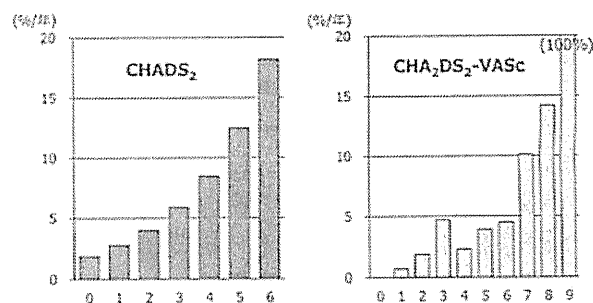


図2 CHADS<sub>2</sub>、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア毎の脳卒中・全身塞栓症年発症率(文献5)6)より改変引用)

表1 心房細動患者の脳梗塞・全身塞栓症発症危険予測尺度: CHADS<sub>2</sub>、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア(文献5)6)より改変引用)

			CHADS <sub>2</sub> での配点	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAScでの配点
C	CHF	うっ血性心不全	1	1
H	HT	高血圧	1	1
A(2)	Aging	≥75歳	1	2
D	DM	糖尿病	1	1
S2	Stroke	脳卒中/TIA*	2	2
V	Vascular	血管疾患†		1
A	Aging	65~74歳		1
Sc	Sex category	女性		1
合計			6点満点	9点満点

\* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScは他臓器への塞栓症の既往も含む  
† 心筋梗塞の既往、末梢血管疾患、大動脈プラーク[4mm以上]

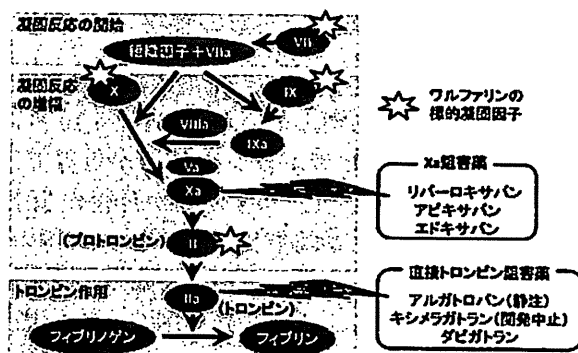


図3 抗凝固薬とその標的凝固因子

し、フィブリンの生成を抑える。直接トロンビン阻害薬として、急性期脳梗塞治療などに用いられる静注薬アルガトロバンが知られている。経口薬としてキシメラガトランが前世紀末から今世紀初頭にかけて幾つかの臨床試験で評価され、ワルファリンと同等の塞栓症予防効果を得るも肝障害が目立つことで、開発が中止された<sup>9)</sup>。その後ダビガトランがNVAF患者に対するワルファリンとの比較試験 Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) を終えて<sup>10)</sup>、2011年の国内承認に至った(表2)<sup>11) 12)</sup>。

Xa阻害薬はトロンビンよりも凝固カスケードの上流にある第X因子を抑制する。このうちリバーロキサバンとアピキサバンが、本稿執筆時点(2011年12月)でNVAF患者に対するワルファリンとの比較試験である Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared

with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF)<sup>13)</sup>、および Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) を終えている<sup>14)</sup>。国産薬として開発中のエドキサバンに対しては、同様に Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation (ENGAGE-AF) が進行中である<sup>15)</sup>。またアピキサバンとアスピリンとを比べた Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unstable for Vitamin K Antagonist Treatment (AVERROES) も、興味深い成績を挙げている<sup>16)</sup>。

### 3. 新規抗凝固薬の有効性

新規抗凝固薬はいずれも未承認または承認後日が浅く、NVAF患者への有効性を臨床現場の実績をもとに紹介することは難しい。国際臨床試験(RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE)の成績をもとに<sup>10) 13) 14) 17)</sup>、新規抗凝固薬の有効性を比べる。対象はいずれもNVAF患者であるが、このうちROCKET AFはとくにCHADS<sub>2</sub>スコアが2以上の患者に限っており、対象患者の虚血リスクが相対的に高い(表3)。

共通の有効性主要評価項目である脳卒中または全身塞栓症の年間発症率を、図4に示す。結果を見易くするために3試験の成績を同じグラフ上に表すが、各試験の登録患者の背景要因や解析

表2 おもな新規抗凝固薬の特徴(文献11)より改変引用)

	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
標的となる凝固因子	トロンビン	Xa	Xa	Xa
半減期(時間)	12-14	9-13	8-15	6-11
最高血中濃度到達時間(時間)	0.5-2*	2-4	1-4	1-1.5
生体内利用率	6.5%(ヒト)	67-86%(動物)	49%(ヒト)	60%(動物)
蛋白結合	35%	92-95%	87%	40-59%
代謝	グルクロン酸抱合	CYP3A4/2J2	CYP3A4	CYP3A
腎排泄	80%	33%	25%	35-39%
プロドラッグ?	プロドラッグ	否	否	否

\*ただし食後服用時は約4時間(文献12)より)

表3 新規抗凝固薬に関する臨床試験のデザイン

	RE-LY <sup>10)</sup>	ROCKET AF <sup>13)</sup>	ARISTOTLE <sup>14)</sup>
抗凝固薬	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン
用量 (1日量)	2段階(220mg, 300mg), 分2	20mg, 分1	10mg, 分2
対照薬	ワルファリン, INR 2.0-3.0		
ワルファリン群のTTR	64%	58%	66%
症例数	18113例	14264例	18201例
年齢 (中央値)	71歳	73歳	70歳
心房細動の種類	非弁膜症性		
脳卒中・TIAの既往	20%	55%	19%
CHADS <sub>2</sub> : 1/2/3-6	32%†/36%/32%	0/13%/87%	34%/36%/30%
登録時のアスピリン併用	40%	36%	31%
観察期間 (中央値)	2.0年	1.9年	1.8年
有効性主要評価項目	脳卒中 (虚血性および出血性) または全身性塞栓症		
安全性主要評価項目	大出血: 致死性出血, 重要臓器・重要部位への出血 (頭蓋内出血を含む), 2g/dl以上のヘモグロビン低下, 全血または赤血球2バック (わが国での4.5単位) 以上の輸血, のうちのいずれか		

\* RE-LYでは日本からの70歳以上の登録例は, INR 2.0-2.6を目標強度とした。  
 † RE-LYではCHADS<sub>2</sub> 0も若干名登録されている。TTR: time in therapeutic

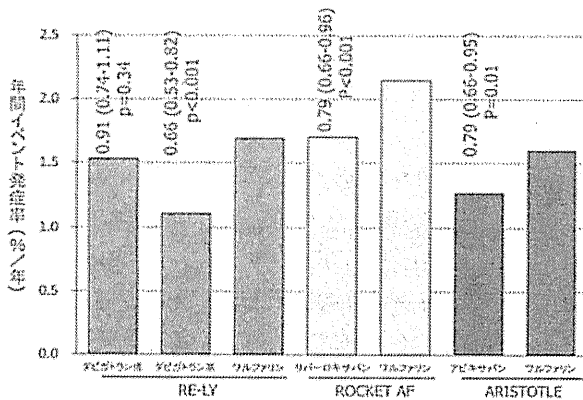


図4 脳卒中または全身性塞栓症の年間発症率 (文献10) 13) 14) 17) の記載内容をもとに作成。図中の数値はワルファリン群に対する相対リスク, 95% CI, p値。RE-LY, AVERROESはITT解析, ROCKET AFはon treatment解析での成績を表す。図5も同じ。ROCKET AFでのITT解析での発症率は, リバーロキサバン群2.12%/年, ワルファリン群2.42%/年 (RR 0.88, 95% CI 0.74-1.03, p=0.117)。

方法に違いがあるため, 異なる試験間の数値の直接比較は意義に乏しい。ROCKET AFの登録患者はRE-LYと比べて発症率がやや高いが, 同試験登録患者のCHADS<sub>2</sub>スコアが概して高いことが一因であろう。高用量ダビガトラン (1日量300mg, 分2), リバーロキサバン, アピキサバ

ンが, ワルファリンと比べてイベント発症を各々1/3, 1/5, 1/5程度抑えた。

RE-LY登録患者をCHADS<sub>2</sub>スコアで3群に分けた場合の発症率を, 表4に示す<sup>10)</sup>。高用量ダビガトランはCHADS<sub>2</sub>スコアの高低にかかわらず, ワルファリンよりも脳卒中・全身塞栓症発症率を有意に低く抑えた。RE-LY, ARISTOTLE登録患者の各2割, ROCKET AF登録患者の5割強が, 脳梗塞, 一過性脳虚血発作の既往を有した (ROCKET AF, ARISTOTLEでは, 全身塞栓症の既往例も含む)。これらの患者を対象にしたサブ解析では, 統計学的に有意ではないものの, アピキサバンと高用量ダビガトランがワルファリンと比べて主要イベント発症率を抑える傾向があった<sup>10)</sup>。またAVERROESにおいて, アピキサバンはアスピリンと比べてイベント発症を半減以上に有意に抑えた<sup>10)</sup>。

#### 4. 新規抗凝固薬の安全性

新規抗凝固薬の安全性についても, RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLEの成績をもとに比較を行う<sup>10) 13) 14) 17)</sup>。共通の安全性主要評価項目である大出血の年間発症率を, 図5に示す。低

表4 RE-LYにおけるCHADS<sub>2</sub>スコア別のイベント発症率(文献11)より改変引用)

CHADS <sub>2</sub>	発症率(%/年)			HR(95% CI), 対ワルファリン	
	全患者	ダビガトラン 300mg/日	ダビガトラン 220mg/日	ワルファリン	ダビガトラン 300mg ダビガトラン 220mg
脳卒中/全身性塞栓症					
0-1	0.93	0.65	1.06	1.08	0.61(0.37-0.99) 0.98(0.63-1.51)
2	1.22	0.84	1.45	1.38	0.61(0.40-0.92) 1.06(0.74-1.52)
3-6	2.44	1.88	2.12	2.73	0.69(0.51-0.93) 0.78(0.58-1.04)
大出血					
0-1	2.26	2.11	1.86	2.84	0.74(0.56-0.99) 0.65(0.49-0.88)
2	3.11	3.04	2.98	3.30	0.92(0.72-1.17) 0.90(0.71-1.14)
3-6	4.42	4.85	3.80	4.60	1.07(0.87-1.31) 0.83(0.66-1.03)
頭蓋内出血					
0-1	0.31	0.20	0.20	0.54	0.37(0.16-0.84) 0.37(0.16-0.83)
2	0.40	0.26	0.22	0.69	0.38(0.19-0.76) 0.32(0.15-0.68)
3-6	0.61	0.52	0.26	1.07	0.48(0.28-0.82) 0.24(0.12-0.48)

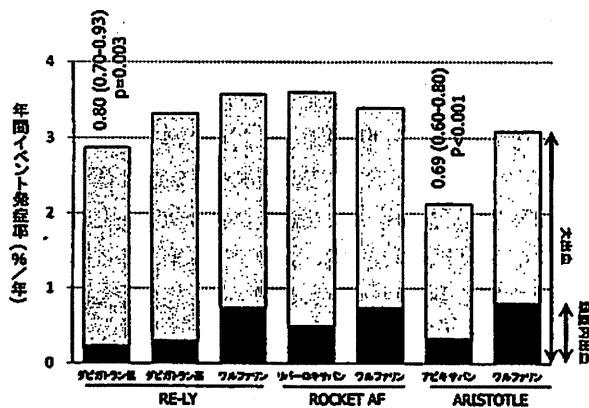


図5 大出血, 頭蓋内出血の年間発症率  
文献10) 13) 17) の記載内容をもとに作成。  
新規抗凝固薬のワルファリンに比した頭蓋内出血発症抑制効果はいずれも有意で, その相対リスク, 95% CI, p値は低用量ダビガトラン: 0.31, 0.20-0.74, p<0.001, 高用量ダビガトラン: 0.40, 0.27-0.60, p<0.001, リバーロキサパン: 0.67, 0.47-0.94, p=0.019, アピキサパン: 0.42, 0.30-0.58, P<0.001

用量ダビガトラン(一日量220mg, 分2)とアピキサパンが, ワルファリンと比べてイベント発症を各々2割, 3割程度抑えた。また副次評価項目としての頭蓋内出血の年間発症率を, 全ての新規抗凝固薬がワルファリンと比べて3割から7割程度と大きく抑えた。ダビガトランの頭蓋内出血予防効果が高い一因として, ワルファリンと異なる

り第VII因子の合成を抑制しないので, 脳内に高濃度に存在する組織因子が第VII因子と複合体を形成することに影響せず, 脳での出血イベントがワルファリンより少なくなることが考えられる<sup>20)</sup>。消化管出血に関しては, 高用量ダビガトランとリバーロキサパンが, ワルファリンと比べて5割程度発症率を高めた。

RE-LY登録患者をCHADS<sub>2</sub>スコアで3群に分けると, CHADS<sub>2</sub>0-1(大半は1)の患者に対してどちらの用量のダビガトランもワルファリンと比べて大出血発症率を有意に低く抑えた(表4)<sup>10)</sup>。また頭蓋内出血の発症抑制効果は, CHADS<sub>2</sub>値や用量にかかわらずダビガトランがワルファリンよりも有意に勝っていた。ARISTOTLEのサブ解析では, CHADS<sub>2</sub>値にかかわらずアピキサパンがワルファリンと比べて大出血発症を有意に低く抑えた<sup>10)</sup>。脳梗塞, 一過性脳虚血発作の既往者を対象にしたサブ解析では, 低用量ダビガトランとアピキサパンがワルファリンと比べて大出血発症率を有意に低く抑えた<sup>10) 19)</sup>。またAVERROESにおいて, アピキサパンとアスピリンの大出血発症率, 頭蓋内出血発症率はともに同等であった<sup>10)</sup>。

出血イベントに関するRE-LYのサブ解析では, 加齢, 低体重, 腎機能障害(クレアチニンクリアランス低値), 抗血小板薬の併用が, 3薬



表5 ダビガトラン国内市販直後調査（2011年3月14日～9月13日）における重篤出血139例の内訳

出血部位	消化管 83例(60%)	頭蓋内 29例(21%)	尿生殖器 7例(5%)
投与開始後出血発現までの期間（119例中）	0～7日 34例(29%)	7～14日 10例(8%)	15～21日 12例(10%)
年齢	70歳代 39例(28%)	80歳代 56例(40%)	90歳以上 19例(14%)
腎機能（クレアチニンクリアランス値）	<30mL/分* 22例(16%)	30-50mL/分 27例(19%)	50-80mL/分 20例(14%)
併用注意薬剤の使用	抗血小板薬 38例(27%)	抗凝固薬 9例(6%)	P-糖蛋白阻害薬 23例(17%)

\*投与禁忌例

剤群のいずれにおいても大出血の発症率を高めた<sup>20)</sup>。頭蓋内出血発症率は、ダビガトラン（高用量・低用量とも）が全年齢を通してワルファリンよりも低く、他の部位の大出血発症率は、75歳未満ではダビガトランが低く、75歳以上ではワルファリンが低かった。

他に特筆すべき有害事象として、RE-LYのダビガトラン群（低用量11.8%，高用量11.3%）ではワルファリン群（5.8%）に比べて、上腹部痛・腹部痛・腹部不快・消化不良といった腹部症状が有意に多く現れた。

## 5. 日本人への新規抗凝固薬の効果

RE-LYとARISTOTLEには、ともに国内から300例を超える症例が登録された。このうちRE-LYの日本人患者に限定したサブ解析が発表され<sup>21)</sup>、脳卒中・全身塞栓症の年間発症率が低用量ダビガトラン群で1.38%，高用量ダビガトラン群で0.67%，ワルファリン群で2.65%，大出血の年間発症率が各々5.53%，3.33%，3.31%であり、頭蓋内出血は3群とも1例のみ（0.7%/年）であった。

リバーロキサバンについては、日本人での15mg内服時薬物動態が欧米人での20mg内服時動態に近いとの解析結果に基づき、独自用量（15mg/日）を用いたNVAF患者に対するワルファリンとの比較試験J-ROCKET AF（全1278例）が行われた。国際血栓止血学会（2011年、京都）での発表内容によれば、リバーロキサバンはワルファリンに比べて脳卒中・全身塞栓症の年間

発症率を半減させ（1.26%対2.61%， $p=0.050$ ）、大出血の年間発症率がやや低かった（3.00%対3.59%）。

ダビガトランは2011年3月から国内で臨床使用が可能となり、9月までの半年間で約70,000例に投与されたと推定される。市販直後調査では、このうち同薬との因果関係を否定できない重篤出血139例（死亡15例）が報告された（表5）。加齢、腎機能障害、抗血小板薬の併用などRE-LYのサブ解析でも問題視された要因が、出血例で目立った。他の有害事象として、重篤な間質性肺炎を9例に認め、うち4例が死亡した。RE-LYの成績からは明らかでなかった事象であり、注意を要する。

## 6. おわりに：新規抗凝固薬はAF患者の治療を変えるか？

新規抗凝固薬の有効性と安全性について、近年の臨床試験の成績を主体に解説した。限られた試験成績からの考察であり、また新規薬を一括りに論じることにも難があるが、総じてNVAF患者に新規抗凝固薬を適切な用量で用いることで、ワルファリンと同等以上の有効性と同等以上の安全性を期待できる。とくに頭蓋内出血発症を防ぐ点では、新規抗凝固薬がワルファリンに比べて相当に優る。しかも臨床試験においては、ワルファリンの用量調整を通常以上に厳格に行ったと推察されるので、実臨床で新規抗凝固薬とワルファリンの有効性・安全性を比べれば、新規抗凝固薬の優位がさらに高まるかもしれない。またアピキサバ

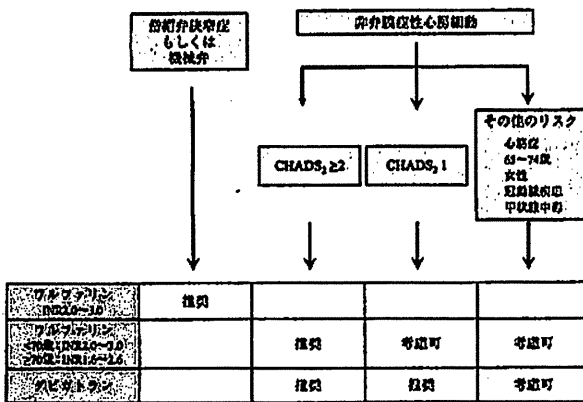


図6 心房細動患者に対する抗凝固療法の新たな推奨  
日本循環器学会「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」(2001年8月)より改変引用。

ンはアスピリンと比べて目立って高い有効性と同等の安全性を期待できるので、今後 NVAF 患者にアスピリンを用いる機会はいつそう少なくなるであろう。

ワルファリン時代には抗凝固療法の絶対適応とはみなされなかった患者群にも、新抗凝固薬は適応を広げようである。RE-LYの成績から考えれば、高用量ダビガトランはワルファリンに比べて CHADS<sub>2</sub> 1 の患者の脳梗塞・全身塞栓症および大出血の発症を、ともに有意に低く抑えた。日本人に宿命的に起こり易い頭蓋内出血をいずれの新規抗凝固薬も起こし難そうであることも、注目すべき点である。2011年8月に日本循環器学会が提唱した、AF患者への抗凝固療法の推奨を、図6に示す。CHADS<sub>2</sub> 1 の患者へもダビガトランが推奨された点が、従来との変更点である。

最後に、新規抗凝固薬の解決すべき主な問題点を列挙する。まず、欧米主体の臨床試験成績の結果から、日本での使用方法、とくに投与量を決めることへの不安である。RE-LYとARISTOTLEは日本人を含めて行われたとはいえ、その例数は少ない。欧米より低い投与量で日本人への効果を試したりバロキサパンの開発手順の方が、納得できる気もする。日本人に真に有効な新規抗凝固薬の投与量が、今後臨床経験を積みながら再検討されるかもしれない。二番目に、適切なモニター方法の不在が挙げられる。新規抗凝固薬の臨床試験は、いずれも固定用量で良好な成績を収めたこ

とを強調し、固定用量で臨床応用することの利便性をうたっている。しかしながら、患者の背景条件に応じて細かな用量変更を行えないことは、逆に適応を狭めることにも繋がりかねない。中和薬剤の不在も、看過できない問題である。出血合併症は抗血栓薬の必然的副作用であり、重症出血時の緊急止血手段は、必ず確立されなければならない。他にも、抗血小板薬との併用を要する患者での使用法、観血的処置前後の中断方法など、整備すべき課題は多い。

もはや単一内服抗凝固薬の時代を終えた臨床現場では、今後 NVAF 患者を含めた循環器疾患患者の抗血栓薬使用の選択幅が増えてゆくであろう。新規抗凝固薬の普及が現場の混乱を招くことなく、血栓塞栓性疾患への治療成績向上に繋がってゆくことを、願って已まない。

Disclosure of Conflict of Interests

Kazunori Toyoda has received honoraria for lecturing and manuscript from Boehringer Ingelheim.

文 献

- 1) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 22: 983-988, 1991.
- 2) 小林祥泰, 編: 脳卒中データベース 2009. 東京, 中山書店, 2009.
- 3) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 146: 857-867, 2007.
- 4) Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE: Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. Ann Intern Med 131: 927-934, 1999.
- 5) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 285: 2864-2870, 2001.
- 6) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 137: 263-272, 2010.
- 7) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2006-2007 年度合同研究班: 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). Circ J 72(Suppl. IV): 1581-1638, 2008.
- 8) 篠原幸人, 小川彰, 鈴木則宏, 片山泰朗, 木村彰男, 編: 脳卒中治療ガイドライン 2009. 東京, 協和企画, 2009.
- 9) Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, Halperin JL, Horrow J, Olsson SB, Petersen P, Vahanian A: SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators: Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 293: 690-698, 2005.

- 10) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L : RE-LY Steering Committee and Investigators : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361 : 1139-1151, 2009.
- 11) Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Kamakura S, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J* 75 : 1539-1547, 2011.
- 12) Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Ståhle H, Rathgen K, Svård R : Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 45 : 555-563, 2005.
- 13) 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.
- 14) 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, Ghalibaf 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.
- 15) Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, Hanyok J, Patel I, Shi M, Salazar D, McCabe CH, Braunwald E : 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* 160 : 635-641, 2010.
- 16) 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, Lanus-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.
- 17) 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.
- 18) Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Kamensky G, Reilly PA, Yang S, Yusuf S, Wallentin L, Connolly SJ : on behalf of the RE-LY Investigators : Risks for Stroke, Bleeding, and Death in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran or Warfarin in Relation to the CHADS2 Score : A Subgroup Analysis of the RE-LY Trial. *Ann Intern Med* 155 : 660-667, 2011.
- 19) Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S : RE-LY study group : Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke : a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 9 : 1157-1163, 2010.
- 20) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S : 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* 123 : 2363-2372, 2011.

# 脳卒中の発症予防（心房細動患者を中心に）

有廣 昇司, 豊田 一則

神経治療学 第28巻 第3号 別刷

平成23年5月25日発行

Reprinted from Neurological Therapeutics, Vol. 28, No. 3, p. 231-237, May 2011

## 脳卒中の発症予防（心房細動患者を中心に）\*

有廣 昇司\*\*

豊田 一則\*\*

Key Words : atrial fibrillation, oral anticoagulation therapy, primary prevention, warfarin, dabigatran

### I. 緒 言

脳卒中は死亡原因の順位こそ、癌、心疾患について第3位であるが、寝たきり・要介護認定疾患の第1位であり、発症率は心筋梗塞と比べて3～10倍と高く、その予防が重要であることは疑いのないところである<sup>1)</sup>。

降圧療法の進歩により脳出血は著しく低下したが、食生活の欧米化に伴い脳梗塞においてはラクナ梗塞の減少とアテローム血栓性脳梗塞の増加という病型間の変遷が指摘されている。脳卒中データバンク2009では、ラクナ梗塞31.9%、アテローム血栓性脳梗塞33.9%、という割合であったが、最も増加している病型は27.0%を占めるに至った心原性脳塞栓症である<sup>2)</sup>。その最大の原因疾患である心房細動は加齢とともに発症率が上昇し、心原性脳塞栓症は重症例や転帰不良例が多いことから<sup>3)</sup>、その予防対策は極めて重要である。脳卒中の発症予防は血圧・脂質管理をはじめ多岐にわたるが、紙面の都合上、本稿では心房細動患者にしばり概説する。

### II. 心房細動と脳梗塞

心房細動 (atrial fibrillation ; AF) は脳梗塞の危険因子として確立している。

AF患者では他の心血管疾患よりも脳卒中の発症頻度が高く、脳卒中データバンク2009に登録された発症7日以内の虚血性脳血管障害におけるAF合併率は、男性21.8%、女性25.4%であった。そして、加齢に伴いその合併率は増加し、80歳以上の男性では32.3%、女性では35.6%に達していた<sup>4)</sup>。

リウマチ性心疾患の減少に伴い、AFの大部分が非弁膜性心房細動 (nonvalvular AF ; NVAf) であり、その頻度は実に90%にのぼる。脳梗塞の発症率は平均5%/年であり、

AFのない場合と比較して2～5倍高く<sup>5)</sup>、脳梗塞/一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) の既往例では12%/年にも及ぶ<sup>6)</sup>。

AFが持続する結果、左心房内 (特に左心耳) に血流がうっ滞し、凝固系が活性化することでフィブリンを主体とした血栓が形成され、塞栓性機序により脳梗塞 (心原性脳塞栓症) をきたす。従って、脳梗塞の予防・治療の基本は凝固系の抑制、すなわち抗凝固薬 (warfarinなど) を中心とした抗血栓療法である。

### III. 心房細動患者の塞栓症リスク

#### 1. CHADS<sub>2</sub>スコア

1990年代のAtrial Fibrillation Investigators (AFI) ランダム化比較試験のメタ解析<sup>7)</sup>やStroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) 試験<sup>8)</sup>によりAF患者における脳梗塞発症のリスク因子はかなり詳細に明らかにされている (Table 1)。

近年では、これら脳卒中リスクの層別化を行った上で、適切な抗血栓療法を選択することが提唱され、その簡便な選択基準としてCHADS<sub>2</sub>スコア<sup>9)</sup>が臨床応用されている。

CHADS<sub>2</sub>とは、

うっ血性心不全	: Congestive heart failure
高血圧	: Hypertension
75歳以上	: Age ≥ 75y
糖尿病	: Diabetes
脳卒中またはTIAの既往	: prior Stroke/TIA

の頭文字で、脳梗塞またはTIAの既往には2点、残りの各項目にはそれぞれ1点を与えた合計点がCHADS<sub>2</sub>スコアである。この点数が増加するにつれ年間の脳梗塞発症率がほぼ

\* Primary Prevention for Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation.

\*\* 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科、脳血管内科 Shoji ARIHRO, Kazunori TOYODA : Division of Stroke Care Unit and Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

**Table 1** Stroke risk stratification schemes in Atrial Fibrillation

Risk Scheme	AFI	SPAF
Low Risk	Age < 65y and no risk factors	No risk factors
Intermediate Risk	Age > 65y and no other risk factors	Hypertension, but not high risk
High Risk	Prior stroke/TIA Hypertension Diabetes	Prior stroke/TIA Women > 75y Recent CHF LV% FS ≤ 25% SBP > 160mmHg

AFI = Atrial Fibrillation Investigators, SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

TIA = transient ischemic attack, %FS = fractional shortening

直線的に増加することが知られており (CHADS<sub>2</sub>スコア 0点: 1.9%, 1点: 2.8%, 2点: 4.0%, 3点: 5.9%, 4点: 8.5%, 5点: 12.5%, 6点: 18.2%), CHADS<sub>2</sub>スコアの0~1点を低リスク, 計2点以上を中~高リスクと考え, 2点以上ではwarfarin療法が推奨されてきた。

**2. 新たな脳梗塞リスクスコア, 大出血リスク評価スコアの導入**

これまでAFガイドラインは米国心臓病学会 (American College of Cardiology: ACC) / 米国心臓協会 (American Heart Association: AHA) / 欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology: ESC) の3学会合同で作成されていたが, 2010年ESC独自の心房細動管理ガイドライン<sup>9)</sup>が初めて発表された。

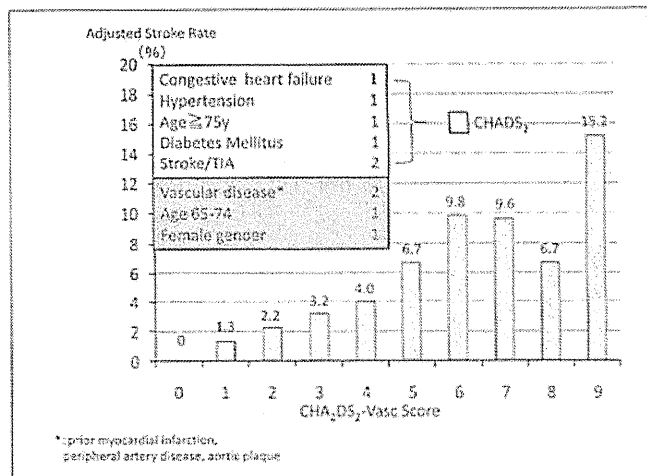
CHADS<sub>2</sub>スコアは非専門医にとっては簡便なリスク評価法であったが, 0~1点の低リスク患者は「抗凝固療法を全く行わなくてよいのか」という問題が残されていた。この患者を対象にさらなる層別化を行ったCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア (Fig. 1)<sup>9)</sup>が提唱された。

従来のCHADS<sub>2</sub>スコア評価項目に加え, 年齢が65~74歳であること, 血管疾患 (心筋梗塞, 末梢動脈疾患, 大動脈プラークの既往), 性別による評価項目が加えられており, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア0点では脳卒中の発症率は0%/年であった<sup>10)</sup>。

この新スコアでは1点の場合も抗凝固療法が推奨され (aspirin 75~325mg/日も可), 0点の場合 aspirin (同量) か無治療で, むしろ無治療の方が望ましいとされた。従って, 64歳未満の孤立性AFの男性患者以外は, すべて抗凝固療法の適応を積極的に考慮する指針となっている (Fig. 2)。

一方で, 抗凝固療法を行う場合の大出血のリスクを評価法としてHAS-BLEDスコア<sup>9)</sup>が導入された。HAS-BLEDとは,

高血圧 (収縮期血圧 > 160mmHg)



**Fig. 1** Adjusted stroke rate according to CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc Score ESC Guideline for the management of AF<sup>9)</sup>

- 脳卒中 : Sroke
- 出血 : Bleeding (過去の出血歴かつ/または出血傾向; 出血素因, 貧血など)
- 不安定な国際標準比 : Labile INRs (不安定な/高値INRまたは時間域の管理不良: 60%未満など)
- 高齢者 (65歳以上) : Elderly
- 薬剤とアルコール (各1点) : Drugs or alcohol (1 point each) (抗血小板薬や非ステロイド性抗炎症薬などの併用, またはアルコール依存症など)
- 腎・肝機能異常 (各1点) : Abnormal renal and liver function (腎機能障害: 慢性透析や腎移植, 血清クレアチニン 2.26mg/dl (200μmol/l) 以上, 肝機能異常: 慢性肝障害 (肝硬変など) または検査値異常 (正常上限2倍超のビリルビン値, AST/ALT/ALP正常上限の3倍超など))
- 高血圧 : Hypertension
- 糖尿病 : Diabetes Mellitus
- 脳卒中/心筋梗塞 : Stroke/TIA
- 女性性別 : Female gender
- 年齢 ≥ 75歳 : Age ≥ 75y
- 高血圧 : Hypertension
- 心不全 : Congestive heart failure

**IV. 従来の予防治療**

**1. Warfarin**

NVAF患者の脳卒中予防を目的として行われた抗血栓療法メタアナリシスでは, 用量調節法によるwarfarin療法はプラセボに対して64%という極めて高い脳卒中予防効果があり<sup>11)</sup>, warfarinは最も強力なエビデンスをもつ薬剤として世界的なコンセンサスが確立している。

一方, 抗血栓薬がもつ出血リスクに対しては十分な配慮が必要であり, 虚血性脳卒中と出血性脳卒中を合計した全脳卒中発症を最小限にしうるwarfarinの強度としてINR 2.0~

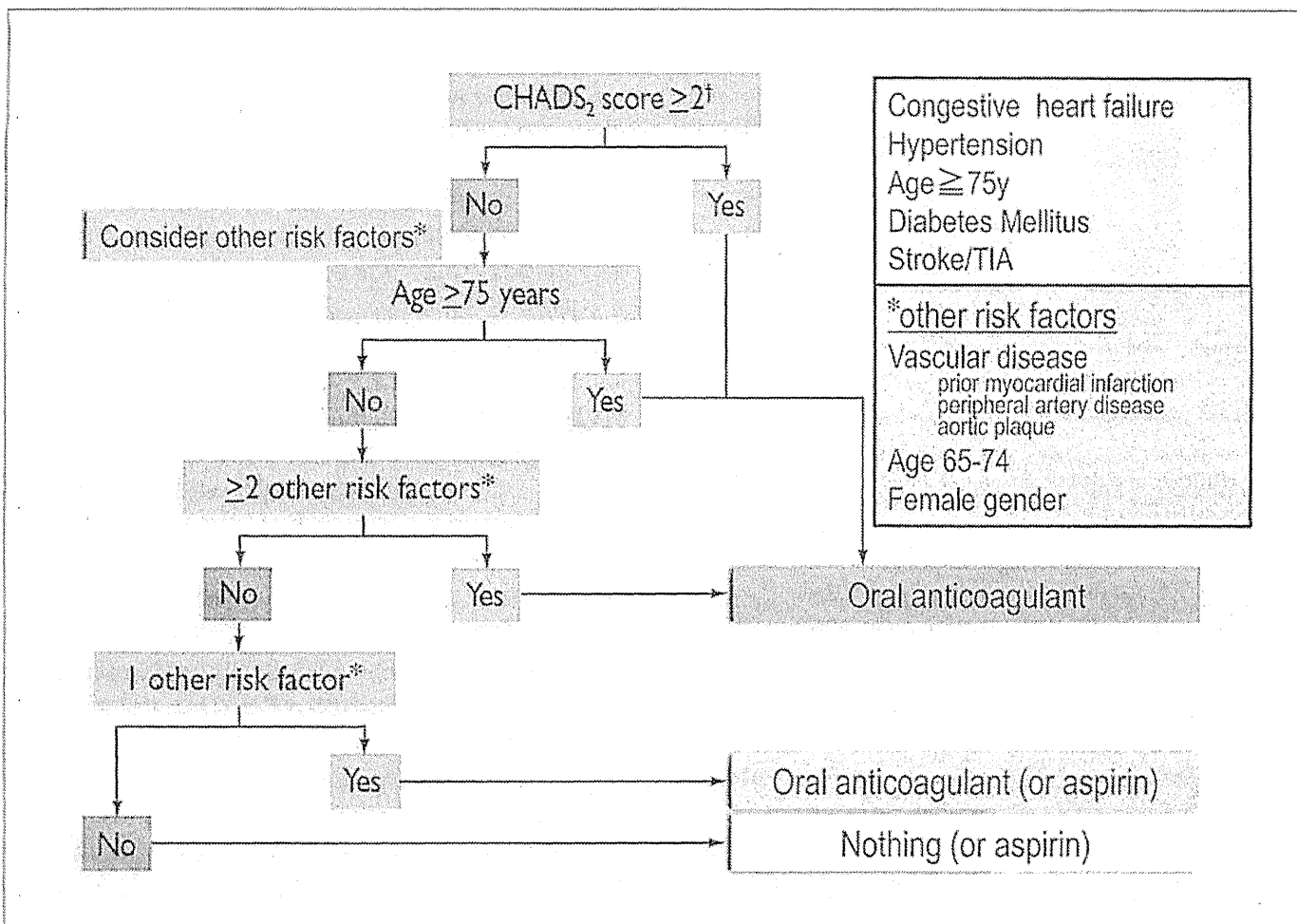


Fig. 2 Clinical flowchart for the use of oral anticoagulation for stroke prevention in AF  
ESC Guideline for the management of AF<sup>20</sup>

3.0の範囲が推奨されてきた<sup>6,19)</sup>。また、高齢者(70歳以上)では重篤な出血合併症(頭蓋内出血と頭蓋外の大出血)のリスクが大きくなることを勘案して、INR 1.6~2.6に下げたより細やかな管理も本邦では推奨されてきた<sup>18,19)</sup>。

しかし、抗凝固薬による一次予防の対象である、75歳以上、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患あるいはうっ血性心不全のいずれかのリスクを有するNVAF患者において、発症前のwarfarin服用頻度はわずか12.9%にすぎなかったことが脳卒中データバンク2009で報告され<sup>9)</sup>、未だ一次予防が不十分である実態が明らかとなった。

## 2. 抗血小板薬

Aspirinは、warfarinに劣るもののプラセボとの比較試験では、脳卒中予防効果が22%認められており<sup>15)</sup>、2006年のACC/AHA/ESC合同のAFガイドライン<sup>16)</sup>では、低リスクに相当するCHADS<sub>2</sub> 0点ではaspirin 81~325mg、1点ではaspirin 81~325mgまたはwarfarin (INR 2.0~3.0)の投与のいずれかを考慮する、と記載されている。

しかし、本邦で施行された低リスクのNVAF患者におけるaspirinのランダム化比較試験(Japan Atrial Fibrillation

and Stroke Trial: JAST)<sup>17)</sup>では、aspirin (150~200mg/日)の投与による脳卒中予防効果は証明されず、逆に重大な出血合併症が増加する傾向がみられた。この成績は、先のESC心房細動ガイドライン2010でも引用され、AFに対する抗血小板療法の限界が強調される結果となった。

また、aspirinとclopidogrelを併用したThe Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE) W試験では、NVAF患者を対象にaspirin (75~150mg)とclopidogrel (75mg)の併用療法とwarfarin (INR 2.0~3.0)による脳卒中予防効果が検討され、脳卒中(脳梗塞)発症率はwarfarin群が1.40%/年(1.00%/年)に対して抗血小板薬併用群では2.39%/年(2.15%/年)と有意に高いという結果<sup>18)</sup>であり、warfarinが明らかに優勢であるため試験初期に中止が決定された。また、INRのモニタリング困難や医師の判断、患者の拒否によってwarfarinが不適応となったNVAF患者を対象としたACTIVE A試験の結果が2009年に報告された。aspirin単独群(3.3%/年)に比べてaspirinとclopidogrel併用群(2.4%/年)のほうが脳卒中発症のリスクは28%軽減する効果が得られたが、

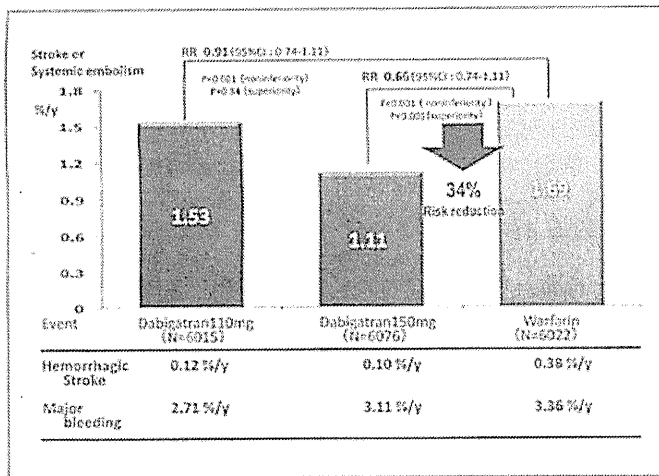


Fig. 3 Efficacy and Safety outcome of dabigatran compared with warfarin in the RE-LY trial<sup>23)</sup>

一方で出血合併症が有意に上昇する結果となった (aspirin 単独群 5.7%/年, aspirin + clopidogrel 併用群 9.7%/年)<sup>19)</sup>。日本人の出血リスクは欧米に比べて高いと推定されることから、このような warfarin の不適応例における抗血小板薬の併用については、細心の注意が必要であろう。以下に「脳卒中ガイドライン 2009」に掲載されている脳卒中発症予防の AF 管理を紹介する<sup>20)</sup>。

#### 推奨

1. 脳卒中または一過性脳虚血発作 (TIA) の既往があるか、うっ血性心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病のいずれかの危険因子を2つ以上合併した非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者にはワルファリンが強く推奨される (グレードA)。

上記の危険因子を1つ合併したNVAF患者にもワルファリンが推奨される (グレードB)。

上記の危険因子のない60歳未満のNVAF患者には、アスピリン (81 ~ 330mg/日) およびワルファリンが有効であるとの十分なエビデンスはない (グレードC1)。

2. ワルファリンが禁忌のNVAF患者には、抗血小板薬を投与しても良い (グレードB)。

3. ワルファリン療法の強度は、一般的にはPT-INR (prothrombin time-international normalized ratio, 以下INR) 2.0 ~ 3.0が推奨される (グレードA) が、高齢 (70歳以上) のNVAF患者では、1.6 ~ 2.6にとどめることが推奨される (グレードB)。

#### V. 新規抗凝固薬の展望

最初に開発が進んだ抗トロンビン薬 ximelagatran は、SPORTIF III (Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) 試験や SPORTIF V 試験で warfarin に対する非劣性が証明されたものの、肝毒性

も明らかとなりその後の開発は中止された。この2つの試験では、warfarin 投与中に PT-INR が目標治療域に保たれていた割合を示す指標 TTR (Time in Therapeutic Range) を用いた検討が行われた<sup>21)</sup>。その結果、TTR が長いほど warfarin 投与群の予後が良好であることが明確となったことの意味は大きい。PT-INR コントロール良好例 (TTR > 75%) と比べて不良例 (TTR < 60%) の NVAF 患者における脳卒中中の発症率は約2倍、大出血の発現率は約2.5倍高くなることが判明した。また、別の研究では、CHADS<sub>2</sub> スコアが2点以上の NVAF 患者において TTR が高いほど脳卒中や死亡率のリスクが低下すること<sup>22)</sup> が示されている。前述した ACTIVE W 研究では、TTR が 65% を下回ると warfarin の抗血小板薬2剤併用に対する優位性は認められなくなっていた<sup>18)</sup>。従って、warfarin 療法を有効かつ安全に継続するためには、PT-INR を定期的に測定し、できるだけ高い TTR を維持する必要がある。

約半世紀にわたり、warfarin は本邦唯一の経口抗凝固薬として汎用されてきた。しかし、PT-INR を指標とした用量調節、他剤との相互作用、食事制限、など煩雑な問題点も多く、本来適応となる患者に投与が控えられたり抗血小板薬で代用されている実態も明らかとなっている。このような時代的変遷のなか、新規抗血栓薬の登場が待望されていた。

#### 1. Dabigatran

Dabigatran はトロンビンの活性を特異的に阻害する経口抗凝固薬で、人工膝関節・股関節置換術後の静脈血栓塞栓症予防の適応で世界各国において承認されている (日本では未承認)。2009年、高リスク (脳卒中、TIA または全身塞栓症の既往、左室機能不全、75歳以上、高血圧・冠動脈疾患・糖尿病のいずれかを有する65歳以上) の NVAF 18,113 例 (平均年齢71歳、男性63%、日本人患者326例) において dabigatran と warfarin (INR 2 ~ 3) の比較第III相臨床試験 (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy: RE-LY) の結果が発表された<sup>23)</sup>。

Dabigatran 110mg 1日2回、dabigatran 150mg 1日2回、warfarin (目標INR 2.0 ~ 3.0、日本人のみINR 2.0 ~ 2.6) が盲検化で投与され、少なくとも1年、中央値で2年間追跡調査された。一次評価項目である「脳卒中 (出血性を含む) または全身塞栓症」は warfarin 投与群 (1.69%/年) より dabigatran 150mg 2回投与群 (1.11%/年) で有意に少なく (相対リスク低下34%)、dabigatran 110mg 2回投与群 (1.53%/年) でも非劣性が証明された (Fig. 3)。

出血性脳卒中はいずれの dabigatran 投与群 (110mg 2回投与群 0.12%/年、150mg 2回投与群 0.10%/年) においても warfarin 投与群 (0.38%/年) より有意に少なく、相対リスク低下はそれぞれ69%、74%であった。大出血も dabigatran 110mg 2回投与群 (2.71%/年) では warfarin 投与群 (3.36%/年) より有意に少なく、dabigatran の有効性と安全性は warfarin と同等以上であることがわかる。また、サ



ブ解析により各登録施設での warfarin 投与群の平均 TTR (cTTR: center's mean TTR) を加味した検討が行われた<sup>24)</sup>。Dabigatran は、cTTR にかかわらず脳卒中および大出血の抑制効果を示し、RE-LY 試験全体と同様の結果であることが確認された。さらに、血管イベントや死亡の抑制に関しては、cTTR 低値、すなわち warfarin の INR コントロール状況が不良である施設では、より高い有益性が得られる可能性が示唆された。

Dabigatran には胃腸障害や 1 日 2 回服用というコンプライアンス低下の側面があるが、現状の warfarin 投与に伴う諸問題と比較すれば十分に小さいといえるであろう。米国食品医薬品局 (FDA) では 2010 年 10 月に承認となったが、本邦においても遅れることわずか 3 ヶ月、2011 年 1 月 21 日「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中と全身性塞栓症の発症抑制」の適応で、経口直接トロンビン阻害薬 (商品名ブラザキサ<sup>®</sup>) として認可された。同薬申請から 10 ヶ月という短期間での承認であり、その期待の大きさとともに抗凝固療法の新たな時代の幕が開けた。この RE-LY 試験では dabigatran に 2 つの用量反応が認められたことで、脳卒中リスクの高い CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点以上は高用量、1 点以下や高齢者は出血リスクを下げるために低用量、というような患者背景を考慮した使用方法も可能であり、今後、臨床研究によって明らかにされていくであろう。

## 2. Rivaroxaban

第 Xa 因子阻害薬である rivaroxaban は、AF 患者の脳卒中予防についての第 III 相試験として ROCKET AF (Rivaroxaban once daily Oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for the prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)<sup>25)</sup> と日本人を対象とした J-ROCKET AF の 2 つが施行されている。ROCKET AF 試験は 2010 年 11 月の AHA 学術集会で結果が発表され、rivaroxaban の脳卒中予防効果は warfarin と非劣性であることが証明された。

CHADS<sub>2</sub> スコアが 2 以上の NVAF 患者を対象とし、rivaroxaban 群 7,081 例と warfarin 群 (目標 PT-INR 2.5: 2.0 ~ 3.0) 7,090 例に割り付けられた。

平均年齢は 73 歳。脳卒中または TIA の既往が 55% を占め、CHADS<sub>2</sub> スコアの平均値は 3.5 と脳卒中の高リスク患者群であった。

脳卒中とそれ以外の塞栓症による 1 次エンドポイント発生リスクは、rivaroxaban 群 1.71% / 年、warfarin 群 2.16% / 年で、非劣性であることが示された (HR 0.79,  $p < 0.001$ )。脳出血や致死性出血は rivaroxaban 群で有意に少なかったが、輸血を必要とする出血とヘモグロビン値 2g/dl 以上の低下は rivaroxaban 群で有意に多く、大出血と臨床的処置を要した出血は差がなかった (rivaroxaban 群 14.91%, warfarin 群 14.52%)。

RE-LY 試験はオープンラベル試験で、対象の CHADS<sub>2</sub> ス

コアは 2.1 だったのに対して、本試験は二重盲検で、CHADS<sub>2</sub> スコアは 3.5 と方法も対象も異なるため、効果の優劣は判定困難である。本試験は高リスク患者に対する新規抗血栓薬 rivaroxaban の貴重なエビデンスといえる一方で、CHADS<sub>2</sub> スコア低リスク患者や一次 (発症) 予防における有用性に関しては今後の検討が必要であろう。

## 3. Apixaban

Apixaban は経口投与が可能な 1 日 2 回服用型の選択的第 Xa 因子阻害薬であり、warfarin などのビタミン K 拮抗薬に対する忍容性がない AF 患者 5,599 例を対象に、脳卒中の発症予防効果を aspirin と比較した大規模ランダム化試験 AVERROES (apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment)<sup>26)</sup> が施行された (apixaban の効果が明らかとして早期中止されたため、平均追跡期間は 1.1 年)。

Apixaban 群 (5mg, 1 日 2 回投与) は aspirin 群 (81 ~ 324mg, 1 日 1 回投与) に比べ、脳卒中または全身性塞栓症の発生が有意に減少した (apixaban 群 1.6% / 年対 aspirin 群 3.7% / 年, HR 0.45, 95% CI: 0.32 ~ 0.62,  $P < 0.001$ )。

一方、安全性の主要評価項目である大出血の発生は apixaban 群 1.4% / 年、aspirin 群 1.2% / 年で、両群間に有意差はなかった (HR 1.13, 95% CI: 0.74 ~ 1.75,  $P = 0.57$ )。頭蓋内出血は apixaban 群 11 例、aspirin 群 13 例であった。

本試験の最終結果は、本年 2 月 10 日米国の国際脳卒中学会 (International Stroke Conference 2011: ISC 2011) で口頭発表され、同日付で N Engl J Med 誌オンライン版に掲載された<sup>26)</sup>。本試験には日本は参加しておらず、また、AF 患者の脳卒中予防において aspirin は warfarin などの抗凝固薬よりも効果が劣ることは既に大規模試験で明らかになっているため、aspirin と比較した本結果はそれほど大きなインパクトを与えるものではない。現在、本邦も参加している apixaban と warfarin との比較試験 ARISTOTLE (Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation) が行われており、その結果が待たれる<sup>27)</sup>。

以上、心房細動患者における脳梗塞の発症予防について抗血栓療法を中心に概説した。新規抗血栓薬である dabigatran の承認とともに、心房細動に対する抗凝固療法は新たなステージを迎えた。この簡便で安全な抗凝固薬がもたらす、日常臨床への大きな影響に期待が膨らむ。また、紙面後半を多く割いて紹介した新規抗血栓薬 (Xa 阻害薬) の試験結果の発表も続々と控えており、今後数年間はかつて経験したことがないような規模とスピードで抗凝固療法の臨床が変貌するであろう。

文 献

- 1) Shinohara Y : Regional differences in incidence and management of stroke—is there any difference between Western and Japanese guidelines on antiplatelet therapy? *Cerebrovasc Dis* 21 (suppl 1) : 17-24, 2006
- 2) 荒木信夫, 大橋陽一, 小林祥泰 : 病型別・年代別頻度—欧米・アジアとの比較, 小林祥泰編, 脳卒中データベース 2009, 中山書店, 東京, p22-23, 2009
- 3) Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T et al : Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology* 66 : 1539-1544, 2006
- 4) 福田 準, 大橋陽一, 小林祥泰 : 心房細動の年代別・性別頻度および発症前抗血栓薬服用頻度, 小林祥泰編, 脳卒中データベース 2009, 中山書店, 東京, p64-65, 2009
- 5) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB : Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke* 22 : 983-988, 1991
- 6) Atrial Fibrillation Investigators : Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154 : 1449-1457, 1994
- 7) Hart RG, Pearce LA, McBride R et al : Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation. Analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 30 : 1223-1229, 1999
- 8) Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al : Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285 : 2864-2870, 2001
- 9) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY 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* 31 : 2369-2429, 2010
- 10) Lip GY, Frison L, Halperin JL et al : Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 41 : 2731-2738, 2010
- 11) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI : Meta-analysis : antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146 : 857-867, 2007
- 12) Hylek EM, Singer DE : Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 120 : 897-902, 1994
- 13) Yamaguchi T : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 31 : 817-821, 2000
- 14) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T : Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 40 : 1183-1188, 2001
- 15) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324 : 71-86, 2002
- 16) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 114 : e257-354, 2006
- 17) Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A et al : Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation : Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 37 : 447-451, 2006
- 18) Connolly S, Pogue J, Hart R 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* 367 : 1903-1912, 2006
- 19) Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al : Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360 : 2066-2078, 2009
- 20) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 東京, 協和企画, p31-34, 2009
- 21) White HD, Gruber M, Feyzi J et al : Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control : results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 167 : 239-245, 2007
- 22) Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A et al : Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation : Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 124 : 37-41, 2009
- 23) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361 : 1139-1151, 2009
- 24) Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al : Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation : an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 376 : 975-983, 2010
- 25) ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban—once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation : rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 159 : 340-347, 2010
- 26) Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al : Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364 : 806-817, 2011
- 27) Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM et al : ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial : design and rationale. *Am Heart J* 159 : 331-339, 2010

## Primary Prevention for Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation

Shoji ARIHIRO, Kazunori TOYODA

Division of Stroke Care Unit and Department of Cerebrovascular Medicine,  
National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

Atrial fibrillation (AF) is a prevalent, independent risk factor of ischemic stroke, due to embolism of stasis-induced thrombi forming mainly in the left atrial appendage. Cardiogenic brain embolism due to AF often causes severe morbidity and high mortality, and thus its primary prevention is very important.

But, various clinical risk factors have formed the basis for stroke risk stratification schemes and clinical practice guidelines for stroke prevention in patients with AF.

The simplest risk assessment scheme is the CHADS<sub>2</sub> score. Its risk [cardiac failure, hypertension, age, diabetes, prior stroke/TIA] stratification scheme should be used as an initial, rapid, and easy-to-remember means of assessing stroke risk. In patients with a CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 2$ , chronic anticoagulation therapy is recommended. Treatment with adjusted-dose warfarin (target INR, range 2.0 to 3.0) provides the greatest protection against stroke with AF [relative risk reduction (RRR) 64%].

Aspirin offers modest protection against stroke (RRR 22%), but aspirin at 150 to 200 mg per day does not seem to be either effective or safe in low-risk Japanese patients

with NVAf (Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial : JAST). In patients with a CHADS<sub>2</sub> score of 0-1, or where a more detailed stroke risk assessment is indicated, it is recommended to use a more comprehensive risk factor-based approach, such as the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score.

In the Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy (RE-LY), AF patients were randomly assigned to dabigatran, a novel direct thrombin inhibitor, 110mg twice daily, dabigatran 150mg twice daily, or adjusted-dose warfarin. As a result, dabigatran 110mg/d was associated with rates of stroke and systemic embolism similar to warfarin but with lower rates of major hemorrhages. Dabigatran 150mg/d was associated with lower rates of stroke and systemic embolism but similar rates of major hemorrhage compared with warfarin. The drug was approved for use in Japan on January 21st, 2011. We finally got a new antithrombotic alternative to warfarin.

In addition, novel oral anticoagulants (eg, factor Xa inhibitors ; rivaroxaban, apixaban) have been tested in several ongoing large randomized trials, and additional treatment options appear to be available in the near future.

# Dabigatran and Factor Xa Inhibitors for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation

Shinichiro Uchiyama, MD, PhD,\* Setsuro Ibayashi, MD, PhD,†  
Masayasu Matsumoto, MD, PhD,‡ Takehiko Nagao, MD, PhD,\* Ken Nagata, MD, PhD,§  
Jyoji Nakagawara, MD, PhD,|| Norio Tanahashi, MD, PhD,¶ Kortaro Tanaka, MD, PhD,#  
Kazunori Toyoda, MD, PhD,\*\* and Masahiro Yasaka, MD, PhD††

Stroke is a major health problem worldwide, and is often fatal or associated with poor long-term outcomes. Atrial fibrillation (AF) is responsible for up to 20% of all strokes; and the risk of stroke in patients with AF increases with age. Although warfarin is well established for the prevention of stroke in patients with AF, it has some limitations, particularly a narrow therapeutic window, variable/unpredictable pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, the restriction of vitamin K intake, and the need for regular coagulation monitoring. Therefore, warfarin is underused for stroke prevention in patients with AF. Several anticoagulants that inhibit thrombin or factor Xa have been developed. Dabigatran is a direct thrombin (factor IIa) inhibitor that overcomes many of the limitations associated with warfarin. The recent Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy study showed the noninferiority of 110 mg and 150 mg dabigatran twice daily, and the superiority of 150 mg dabigatran twice daily versus adjusted-dose warfarin in the prevention of stroke or systemic embolism in patients with nonvalvular AF. In addition, the rate of intracranial hemorrhage was much lower with both doses of dabigatran than with warfarin. Dabigatran was recently approved in Japan for the prevention of ischemic stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular AF. Therefore, in this review, we discuss the properties of dabigatran and its clinical efficacy, safety, and positioning in the prevention of stroke. We also discuss precautions for the use of dabigatran and future perspectives with

From the \*Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Tokyo; †Department of Medicine, Seiai Rehabilitation Hospital, Fukuoka; ‡Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima; §Department of Neurology Research Institute for Brain and Blood Vessels, Akita; ||Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo; ¶Department of Neurology and Cerebrovascular Medicine, Saitama Medical University International Medical Center, Saitama; #Department of Neurology, Toyama University Hospital, Toyama; \*\*Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka; and ††Department of Cerebrovascular Medicine, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan.

Received January 16, 2012; accepted January 22, 2012.

Dr. Uchiyama has received consulting fees and support for travel to meetings, and his institution has received grants from Boehringer Ingelheim, Bayer, and Daiichi-Sankyo. Dr. Ibayashi has received consulting fees and support for travel to meetings from Boehringer Ingelheim and Bayer. Dr. Matsumoto has received consulting fees, and his institution has received grants from Bayer, Boehringer Ingel-

heim, Daiichi-Sankyo, and Pfizer. Dr. Nagao has received consulting fees and support for travel to meetings, and his institution has received grants from Boehringer Ingelheim, Bayer, and Daiichi-Sankyo. Dr. Nakagawara has received honoraria from Boehringer Ingelheim and Bayer. Dr. Tanahashi has received payment for development of educational presentations from Pfizer Japan, Boehringer Ingelheim, Bayer, and Daiichi-Sankyo. Dr. Tanaka has received consulting fees and support for travel to meetings, and his institution has received grants from Boehringer Ingelheim. Dr. Toyoda and his institution have received grants from Boehringer Ingelheim. Dr. Yasaka and his institution have received grants from Boehringer Ingelheim. Dr. Nagata has no potential conflicts of interest to declare.

Address correspondence to Shinichiro Uchiyama, MD, PhD, Professor and Chairman, Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan. E-mail: suchiyam@nij.twmu.ac.jp.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2012 by National Stroke Association

doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.011