

当院における新規経口抗凝固薬の現状

野中裕康¹⁾、加藤雅康¹⁾、竹中勝信¹⁾、渡辺ひとみ²⁾、

1) 高山赤十字病院 脳神経外科

2) 高山赤十字病院 薬剤部

抄 録：新規経口抗凝固薬（NOAC）が登場して以来、ワルファリンと比べ投与管理が容易な点から、当院でもNOACの処方が増えている。一方で、出血性合併症が発生した際の対応が定まっておらず、問題もある。今回我々は、当院で経口抗凝固薬を処方した症例のうち、頭蓋内出血および脳梗塞を発生した症例について検討したので報告する。方法：2012年1月から2014年5月までに経口抗凝固薬を処方した1088例（ワルファリン693例、ダビガトラン179例、リバーロキサバン157例、アピキサバン59例）について評価した。結果：男女比は59：41、平均年齢は73.6歳（ワルファリン73.2歳、NOAC 74.4歳）であった。期間中に頭蓋内出血（脳出血、クモ膜下出血、慢性硬膜下血腫）をきた発症した割合は、全体で8例（0.74%）（ワルファリン6例、ダビガトラン1例、リバーロキサバン1例、アピキサバン0例）であった。一方で、心原性脳塞栓症を発症した症例は、19例（1.75%）（ワルファリン16例、ダビガトラン2例、リバーロキサバン1例、アピキサバン0例）であった。また、ワルファリン群の出血発症6例中、発症時のPT-INRが至適値（1.6-2.6）であった症例は1例（17%）であり、2.6以上であったのは3例（50%）であった。さらに、ワルファリン群の梗塞発症16例中、発症時のPT-INRが至適値であった症例は8例（50%）で、1.6未満であった症例は8例（50%）であった。考察：実臨床における強いバイアスがある中で、NOACはワルファリンに比べ、頭蓋内エピソードに対する予防を同等かそれ以上の効果を有する可能性が示唆された。また、ワルファリン処方例において、PT-INRのコントロールが不良な症例に頭蓋内エピソードが発症している可能性があった。投与管理が容易なNOACは、今後ワルファリンに代わり得る治療薬であると思われた。

索引用語：新規経口抗凝固薬、頭蓋内出血、脳梗塞

Novel oral anticoagulants in Takayama Red Cross Hospital

Yuko Nonaka¹⁾ Masayasu Kato¹⁾ Katsunobu Takenaka¹⁾ Watanabe Hitomi²⁾

1) Takayama Red Cross Hospital, Department of Neurological Surgery

2) Takayama Red Cross Hospital, Department of Pharmacy

I はじめに

新規経口抗凝固薬（NOAC）は、本邦でも2011年から使用認可された非弁膜症性心房細動に由来する脳塞栓症の予防薬である。従来から使用されているワルファリンは、食事などの影響によりその効果が変動するため、外来での定期的な血液凝固検査が必要であり、その都度ワルファリンの量を検討する必要があった。しかしNOACは、

年齢・体重・腎機能を評価すれば、その投与量は決定され、投薬および服薬管理が容易である。この投薬管理上の安全性から、NOACは当院でも処方例が増えている。一方で、抗凝固薬の副作用の1つである出血性合併症が発生した場合、ワルファリンでは血液凝固因子の投与¹⁾やビタミンKの投与により作用を減弱させることが可能であるが、NOACでは確立された中和方法が無いのが現状である。さらに、名前が示しているように

NOACは新しく登場した薬であり、実臨床における効果の実感や副作用の経験が乏しい。今回我々は、当院において経口抗凝固薬を処方した症例を検討し、頭蓋内病変の発生状況を調査したので報告する。

II 方法

対象は、2012年1月から2014年5月（29か月間）までに当院で経口抗凝固薬を処方した1088例（ワルファリン693例、ダビガトラン179例、リバーロキサバン157例、アピキサバン59例）である。これらの症例において、期間中に新たな脳梗塞および頭蓋内出血を発症し、当院にて入院加療を行った症例を評価した。評価内容は、年齢、性別、CHADS2スコア²⁾、HASBLEDスコア³⁾、他の抗血栓剤服用の有無、発症時の血液データ（PT-INR、血小板数）、3ヶ月後のmodified Rankin Scale（mRS）である。

なお、ペースメーカー留置術などの理由により、意図的な抗凝固療法を中断している間に頭蓋内病変を発症した症例（脳梗塞発症はワルファリン2例、リバーロキサバン2例、および頭蓋内出血はなし。）、および期間中に当院に通院歴が無く、他院で抗凝固療法を処方され、頭蓋内病変を発症した症例（脳梗塞はワルファリン1例、リバーロキサバン1例、および頭蓋内出血はワルファリン2例、リバーロキサバン1例）は除外している。脳梗塞と判断した症例に関しては、明らかにアテローム血栓症やラクナ梗塞と診断されるものに関しては除外している。

また、各々のNOACは本調査期間中に次々に保険適応となり、当院では、ダビガトランは2012年1月から、リバーロキサバンは2012年8月から、アピキサバンは2014年1月からの採用となっており、各薬剤の経過観察期間は異なっている。

さらに、NOACを内服している症例は非弁膜症性心房細動の症例に対する脳梗塞の予防を目的としているが、ワルファリンを内服している症例は、深部静脈血栓症の予防を目的とした症例なども含まれている。

III 結果

全体の男女比は59:41、平均年齢は73.6歳（ワルファリン73.2歳、NOAC 74.4歳）であった。また、NOACを処方されている症例（NOAC群）の割合は、全体の36.3%であった（図1、表1）。また、平均観察期間は、全体では1.33年で、ワルファリンは1.59年、NOAC群は0.89年（ダビガトラン1.27年、リバーロキサバン0.76年、アピキサバン0.09年）であった。

脳梗塞を発症した症例は、19例(1.75%)（ワルファリン16例、ダビガトラン2例、リバーロキサバン1例、アピキサバン0例）であった（表1）。本調査期間中の脳梗塞の発症率は、ワルファリンを処方されている症例（ワルファリン群）で2.31%（年間発症率1.45%/年）、NOAC群で0.76%（年間発症率0.85%/年）であった。（図2）。また、発症年齢の平均は、ワルファリン群で76.4歳、NOAC群で83.7歳とNOAC群は高齢者に発症する傾向にあった（表1）。発症時のCHADS2スコアはワルファリン群で2.88、NOAC群で4.67と、NOAC群によりハイリスクの症例に発症する傾向にあった。ワルファリン群で、発症時のPT-INRが1.6未満であった症例が半数（50%）に認められた。3ヶ月後のmRSの平均点がワルファリン群で2.4と脳塞栓症にしては比較的低い傾向にあり、それに伴い3ヶ月後の死亡率も18.8%と低い傾向となった。

頭蓋内出血（脳出血、クモ膜下出血、慢性硬膜下血腫）を発症した症例は、全体で8例(0.74%)（ワルファリン6例、ダビガトラン1例、リバーロキサバン1例、アピキサバン0例）であった（表1、表2）。本調査期間中の脳出血の発症率は、ワルファリン群で0.87%（年間発症率0.54%/年）、NOAC群で0.51%（年間発症率0.57%/年）であった（図3）。発症年齢の平均はワルファリン群で72.0歳、NOAC群で81.5歳と、脳梗塞発症と同様に、NOAC群は高齢者に発症する傾向にあった。また、ワルファリン群の頭蓋内出血発症6例中、発症時のPT-INRが至適値（1.6-2.6）であった症例は1例（17%）であり、2.6以上であったのは3例（50%）であった。頭蓋内出血を発症した症例のうち、1週間以内に死亡した症例

は3例で、いずれもワルファリン群であった（表2）。しかも、その3例のうち、2例はPT-INRが2.6を超えていた（残りの11例はクモ膜下出血による心肺停止状態で搬送され、PT-INR測定不能）。頭蓋内出血を発症した症例の3ヶ月後の死亡率は、いずれの群も50%であった。

	ワルファリン	NOAC	全体
症例全体（人）	693	395	1088
平均年齢（歳）	73.2	74.4	73.6
男性の割合（%）	58.6	61.0	59.5
平均経過観察期間（年）	1.59	0.89	1.33
脳梗塞発症例（人）	16	3	19
平均年齢（歳）	76.4	83.7	77.5
男性の割合（%）	62.5	33.3	57.9
CHADS2スコア（平均点）	2.88	4.67	3.16
搬入時PT-INR < 1.6であった症例の割合（%）	50.0	-	-
搬入時PT-INR > 2.6であった症例の割合（%）	0.0	-	-
3ヶ月後のmodified Rankin Scale（平均点）	2.4	5.0	2.8
3ヶ月後の死亡率（%）	18.8	33.3	21.1
頭蓋内出血発症例（人）	6	2	8
平均年齢（歳）	72.0	81.5	74.4
男性の割合（%）	33.3	100	50.0
CHADS2スコアの平均（平均点）	2.83	2.00	2.43
HASBLEDスコアの平均（平均点）	4.17	3.00	3.88
搬入時PT-INR > 2.6であった症例の割合（%）	50.0	0.0	37.5
他の抗血栓剤内服の割合（%）	66.7	0.0	50.0
血小板異常の割合（%）	0.0	0.0	0.0
3ヶ月後のmodified Rankin Scale（平均点）	3.8	4.5	4.0
3ヶ月後の死亡率（%）	50.0	50.0	50.0

表1：抗凝固療法が行われた症例の背景

薬剤	疾患名	性	年齢	搬入時PT-INR	3ヶ月後のmodified Rankin Scale
ワルファリン	橋出血	女	85	2.71	6（4日後に死亡）
	視床出血	男	70	4.12	6（初日に死亡）
	クモ膜下出血 #1	女	81	?	6（初日に死亡）
	尾状核出血 #2	女	72	1.35	0
	橋出血	男	63	4.02	1
	小脳出血	女	61	1.86	4
NOAC	リバーロキサバン	男	84	1.21	6（約1カ月で死亡）
	ダビガトラン	男	79	1.30	3（もともと脳梗塞にて障害あり）

#1 前交通動脈瘤破裂によるクモ膜下出血
#2 海綿状血管腫による尾状核出血

表2：抗凝固療法中に発症した頭蓋内出血の疾患名

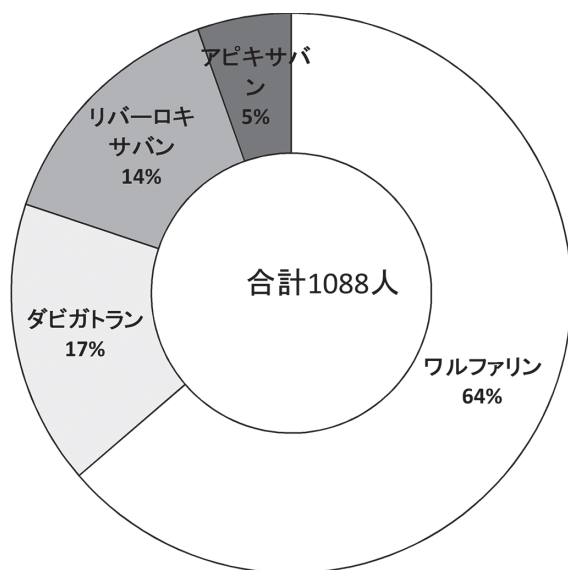


図1：経口抗凝固薬の割合

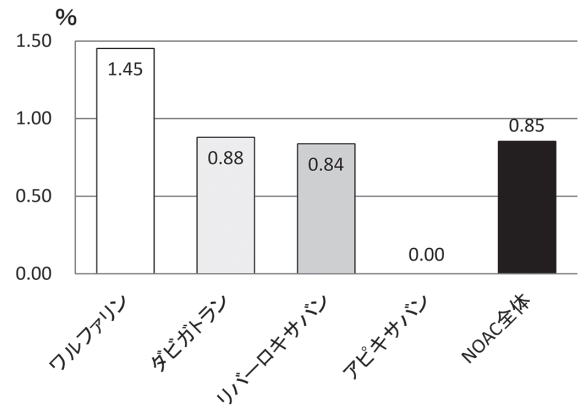


図2：脳梗塞の年間発生率

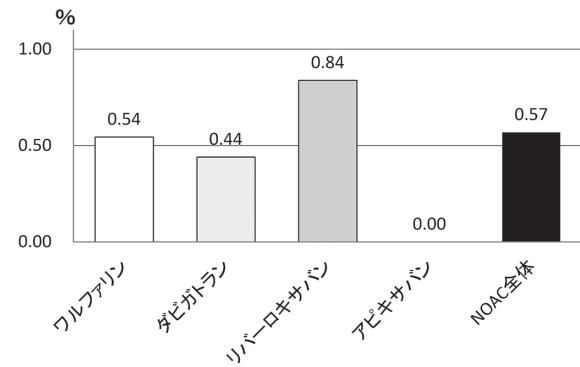


図3：頭蓋内出血の年間発生率

IV 考察

飛騨地域は、入院設備のある総合病院が当院を含め4か所ある。しかし、t-PAや血管内手術などの超急性期脳梗塞治療を行う施設は、2か所である。また当地域には救急外来での当番制はなく、当院で治療を受けた患者が開業医（かかりつけ医）へ逆紹介されても、その患者に何らかのエピソードがあった場合には、ほぼ100%紹介元の当院へ搬入されている現状がある。このため、当地域では患者の長期的な経過観察や予後の調査を行いやすい環境にある。

NOACは2001年にリバーロキサバンが承認されて以来、毎年のように新たなものが出てきている。一方で、脳梗塞や脳出血の発症率（%）は年間1桁の単位であり、実際の効果や副作用出現の実感が得られにくいのが現状である。長年、ワルファリンを処方してきた臨床現場では、NOACへの変更するタイミングに戸惑っているのが現状ではないであろうか。このような背景から、今回の様

な抗凝固療法の調査を開始した。

脳梗塞の発症率：各NOACとワルファリンとを比較する大規模臨床試験が行われ、おおよその脳梗塞再発率や重篤な出血性合併症の発症率が明らかになりつつある。多くの報告をまとめると、ワルファリンで治療中の脳梗塞発症率は1.67～2.91%/年、頭蓋内出血の発症率は0.66～1.97%/年であり、NOACで治療中の脳梗塞発症率は、0.67～2.38%/年、頭蓋内出血の発症率は0.33～0.8%/年^{4,5,6)}である。これらの臨床試験とは異なり、本報告での調査は後ろ向きの調査であり、各症例の主治医の判断により、薬を選択されている点で大きなバイアスがある。しかし、薬効としてのワルファリンとNOACを比較するのではなく、実際の臨床の場合でのワルファリンとNOACの処方されている割合や頭蓋内エピソードの発症率を調査している点で意義がある調査と思われる。

発症年齢：今回の調査では、ワルファリンもNOACも、処方されている母集団の平均年齢は70才代前半であるが(表1)、脳梗塞および頭蓋内出血を発症した平均年齢は、NOACの方が高い傾向にあった。さらに、脳梗塞を発症した割合はNOACの方が低かった。この2つの結果は、NOACは、特に若年者の頭蓋内のエピソードを軽減させる効果があることを示唆している。一方、ワルファリン群で3ヶ月後のmRSが比較的低い傾向にあったのは、ワルファリンを内服している結果、脳梗塞が軽症であった可能性が考えられる。

CHADS₂スコアとは、心房細動患者における脳梗塞発症リスクの評価の指標²⁾であり、高得点ほどリスクが高い。今回の調査では、ワルファリンに比べNOACでは、脳梗塞を発症した例ではCHADS₂スコアが高い傾向にあった(表1)。この結果から、ワルファリンに比べNOACはCHADS₂スコアの低い症例を、より脳梗塞から予防している可能性を示唆している。

HAS-BLEDスコアとは、心房細動患者において抗凝固療法を行った場合の重篤な出血事象の発症リスクを評価する指標³⁾であり、高得点ほどリスクが高い。今回の調査では、ワルファリンでも

NOACでも、高得点の症例に頭蓋内出血を発症していた(表1)。

NOACは年齢・体重・腎機能を指標とし投与量が決定されるが、ワルファリンはPT-INRを指標とする点で大きく異なる。PT-INRは、体調や食事内容により変動するため、ワルファリンの効果も変動する。ワルファリンが、脳梗塞の発症を抑えつつ、出血性合併症を軽減させるためのPT-INRの至適値は1.6から2.6とされている⁷⁾。つまり、PT-INRが1.6未満であれば脳梗塞のリスクが高くなり、2.6を超えれば脳出血のリスクが高くなる。今回の調査では、脳梗塞を発症した症例の半数(50%)に、PT-INRが1.6未満(効果不十分)であり、頭蓋内出血を発症した半数(50%)に2.6を超える値(効果過剰)であった。頭蓋内エピソードが発生する原因の一つに、ワルファリンのコントロール不良が考えられる。本調査により、ワルファリンのコントロール不良の症例が半数にも認められることが明らかになった。この点は、実臨床においてワルファリンの至適量をコントロールする難しさを反映しており、NOACに比較しワルファリンの大きな弱点であると思われる。

V 結語

今回の調査は、実臨床における強いバイアスを伴う調査ではあったが、NOACはワルファリンと同様かそれ以上に頭蓋内エピソードに対する予防を有する可能性が示唆された結果となった。また、ワルファリンの場合、頭蓋内エピソードを発症している症例の半数がPT-INRのコントロールが不良という結果であり、実臨床においてワルファリンの至適量をコントロールする難しさが判明した。以上から、投与管理が容易であるNOACは、今後、ワルファリンに代わり得る経口抗凝固薬であると思われる。

参考文献

- 1) 篠原幸人、小川彰、他：抗凝固・抗血小板・血栓溶解療法に伴う脳出血(急性期)、脳卒

中治療ガイドライン2009：協和企画、174-7、
2009

- 2) Gage BF, Waterman AD, et. al. : Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 285:2864-70, 2001
- 3) Pister R, Lane DA, et. al. : A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 138: 1093-100, 2010
- 4) Connolly SJ, EzekowitzMD, et. al. : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 361:1139-51, 2009
- 5) Hori M, Matsumoto M, et. al. : Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –. Circ J 76: 2104-11, 2012
- 6) Granger CB, Alexander JH, et. al. : Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 365:981-992, 2011
- 7) Inoue H, Okumura K, et. al. : Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry. Circ J 77: 2267-70, 2013

