

座談会

高齢者における 心房細動管理と抗凝固療法 —新規経口抗凝固薬への期待—

超高齢社会の到来により、心原性脳塞栓症の発症は増加傾向を示している。心房細動(AF)は最大のリスク因子とされ、AF患者に対する抗凝固療法の重要性がますます高まっている。

従来、抗凝固療法ではワルファリンが中心的役割を担ってきたが、最近、新規経口抗凝固薬が次々と上市され、治療選択肢は一挙に拡大した。その1つであるFXa阻害薬アピキサバン(エリキュース®)は、大規模臨床試験において有効性および安全性が明らかになっている。本座談会では、循環器内科および脳神経外科の専門の先生方にお集まりいただき、AF患者に対する抗凝固療法について、アピキサバンを中心に討議していただいた。

■司会



四倉 昭彦 氏
北光記念病院
不整脈部門
部長

■出席者(発言順)



上山 憲司 氏
中村記念病院
脳神経外科
脳卒中センター長



川村 祐一郎 氏
旭川医科大学
保健管理センター
教授



美田 晃章 氏
美田内科循環器科クリニック
院長

非弁膜症性心房細動に対する抗凝固療法に求められるもの

四倉 超高齢社会の到来により、AFによる脳卒中予防の重要性が高まる中、新規経口抗凝固薬が相次いで臨床使用可能となり、抗凝固療法の意義があらためて注目されています。本日は、抗凝固療法の現状と課題を踏まえつつ、新規経口抗凝固薬の適正使用について、アピキサバンを中心に討議を進めてまいります。初めに、脳神経外科の立場から上山先生に、脳卒中の疫学的背景や実地診療の観点を含めた抗凝固療法についてお話を伺います。

上山 脳梗塞の病型別に退院時機能予後を見ると、心原性脳塞栓症はm-Rankin scale 4～6の機能不良例および死亡例が54%と過半数を占め、ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞に比べ、予後不良例が多いことが分かっています¹⁾。また、AFは加齢とともに発症率が高くなるとされています。当院の脳梗塞病型別平均年齢を見ると、アテローム血栓性脳梗塞72.8歳、ラクナ梗塞70.36歳に対して、心原性脳塞栓症は77.3歳と高く、AFと同様に心原性脳塞栓症は年齢が上がるほど多くなることが示されました。AFに対するワルファリンの脳卒中予防効果は多くの臨床試験で実証されていますが²⁾、1999～2008年に脳卒中データバンクに登録された虚血性脳血管障害患者のうち、非弁膜症性AF(NVAF)合併者5,902例における脳梗塞発症前の抗凝固薬の服用頻度は38.0%にすぎず(図1)、抗凝固薬による予防が十分ではありませんでした。

一方、AF患者における抗凝固療法の強度を示すプロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)が小さいほど虚血性脳卒中発症が高く、PT-INRが大きくなると頭蓋内出血のリスクが高まりますが³⁾、「脳卒中治療ガイドライン2009」ではNVAF患者に対するワルファリン療法のPT-INRは、70歳未満では2.0～3.0(グレードA)、70歳以上では1.6～2.6(グレードB)が推奨されています。一般的には推奨治療域内を維持した時間の割合(Time in therapeutic range: TTR)が60～65%以上であればコ

ントロール良好とされますが⁴⁾、ワルファリンは治療域が狭い上に薬剤感受性の個人差や他剤および食品との相互作用などのため、実際にはPT-INRのコントロールに難渋することが少なくありません。また、AF患者の頭蓋内出血発現には人種差があり、日本人を含むアジア人は出血しやすいとの報告もあり⁵⁾、より出血リスクの少ない抗凝固薬が求められています。

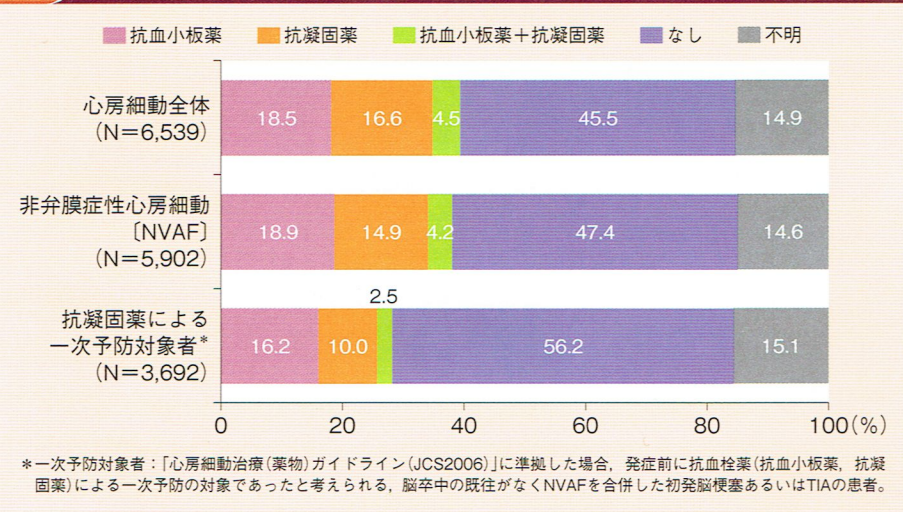
こうした中、新規経口抗凝固薬が次々と臨床使用可能になり、治療選択肢が増えました。脳神経外科医としては脳梗塞既往患者の再発予防をどうコントロールしていくかが課題です。脳梗塞既往患者は、高血圧の合併が多いため再発率が高く、抗血小板薬の併用が必要となることから出血リスクも高まります。しかも高齢者や腎機能低下例が多く、併用薬剤も多いので、各経口抗凝固薬の特徴を見極めて、年齢や体重、腎機能に応じた選択をすることが重要だと考えています。

アリステレス試験：高齢あるいは腎機能低下例でも大出血を抑制

四倉 次に、川村先生から、アリステレス試験およびそのサブ解析について解説していただきます。

川村 アリステレス試験は、脳卒中リスク因子を1つ以上有するNVAF患者18,201例を対象とした、ワルファリン対照のアピキサバンの国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験です⁶⁾。アピキサバン群は1回5mgの1日2回投与とし、年齢80歳以上、体重60kg以下、血清クレアチニン(Cr)値1.5mg/dL以上の

図1 心房細動合併者が脳梗塞発症前に服薬していた抗血栓薬の内訳



(福田準, 他. 脳卒中データバンク2009, 中山書店, 2009, pp.64-65より作成)

3項目のうち2項目以上該当した場合は1回2.5mgの1日2回投与に減量しました。ワルファリン群は目標PT-INRの範囲2.0~3.0に用量調節しています。

その結果、脳卒中および全身性塞栓症の発症率はアピキサバン群で21%の相対リスク減少が認められ、

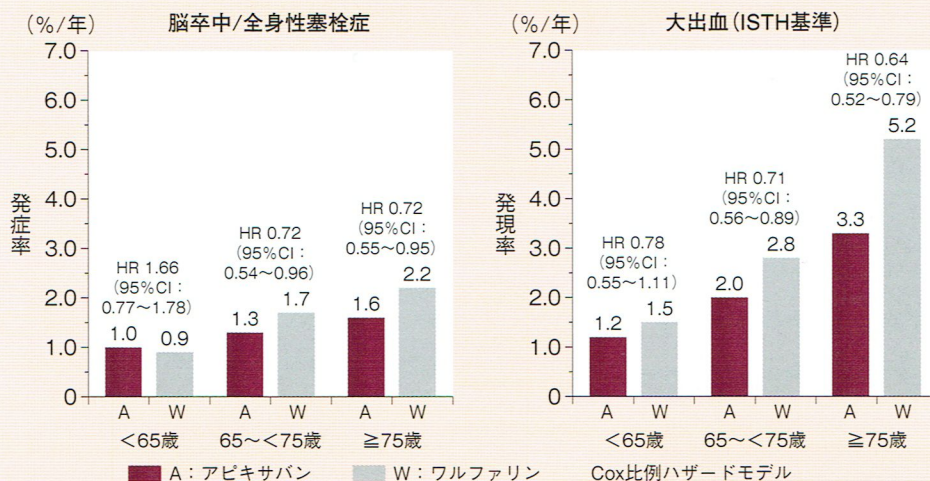
ワルファリン群に対する非劣性が確認されるとともに、優越性(1.60%/年 vs 1.27%/年, P=0.01, Cox比例ハザードモデル)を示しました。安全性を評価する大出血発現率はアピキサバン群で31%の相対リスク減少を示し、有効性と同様にワルファリン群に対する

優越性(3.09%/年 vs 2.13%/年, P<0.001, 同)が認められました。全死亡率においてもアピキサバン群で11%相対リスクが減少し、ワルファリン群に対して有意な低下(P=0.047, 同)が認められました。

年齢別サブ解析として、65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上で比較したところ、脳卒中および全身性塞栓症発症率と大出血発現率はいずれの群も加齢とともに増加しますが、その程度はワルファリン群に比べてアピキサバン群で低い傾向でした(図2)。

腎機能別サブ解析では、クレアチニンクリアランス(CCr) 80mL/分超、80mL/分以下50mL/分超、50mL/分以下で検討し、両群ともに腎機能低下に従って脳卒中および全身性塞栓症発症率と大出血発現率は増加しましたが、アピキサバン群では増加の程度が緩やかな傾向が見られ、大出血の80mL/分以下50mL/分超、50mL/分以下の群ではワルファリンに比べて有意な低値(P=0.05, 同)が認められました(図3)。

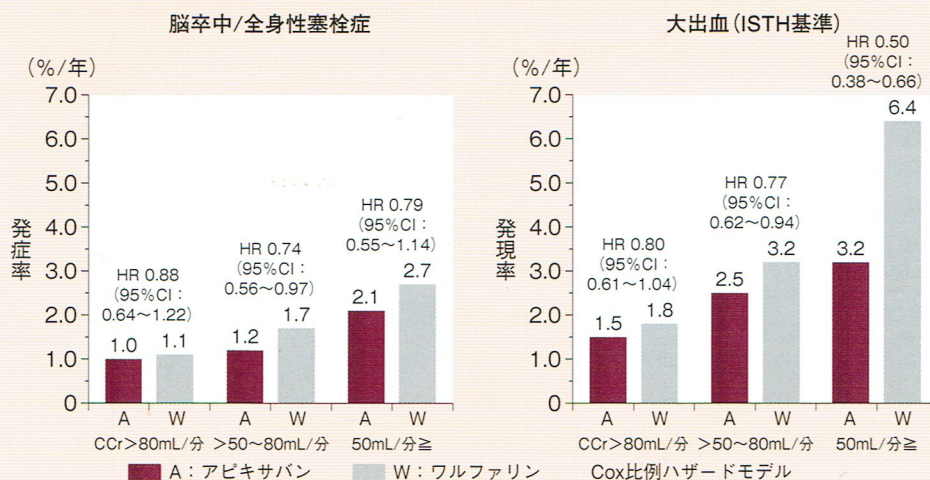
図2 国際共同第Ⅲ相臨床試験：アリストテレス試験のサブグループ解析 (脳卒中/全身性塞栓症・大出血：年齢別)



対象：非弁膜症性心房細動/心房粗動が確認され、脳卒中リスク因子を1つ以上有する患者18,201例(日本人336例を含む)
 方法：アピキサバン群は5mg 1日2回経口投与、ワルファリン群は目標PT-INRの範囲を2.0~3.0として用量を調節し、経口投与した
 安全性：主な副作用は、アピキサバン群では鼻出血5.0%、血尿2.6%、挫傷1.7%、ワルファリン群では鼻出血6.1%、血腫3.5%、血尿3.2%

(アピキサバン承認時評価資料)

図3 国際共同第Ⅲ相臨床試験：アリストテレス試験のサブグループ解析 (脳卒中/全身性塞栓症・大出血：腎機能別)



対象：非弁膜症性心房細動/心房粗動が確認され、脳卒中リスク因子を1つ以上有する患者18,201例(日本人336例を含む)
 方法：アピキサバン群は5mg 1日2回経口投与、ワルファリン群は目標PT-INRの範囲を2.0~3.0として用量を調節し、経口投与した
 安全性：主な副作用は、アピキサバン群では鼻出血5.0%、血尿2.6%、挫傷1.7%、ワルファリン群では鼻出血6.1%、血腫3.5%、血尿3.2%

(アピキサバン承認時評価資料)

一方、出血傾向が強いとされるアジア人に焦点を当てたサブ解析では、出血性脳卒中については東アジアの患者においてより抑制される傾向が認められました。また、日本人のみの解析でも、有効性および安全性は同様の傾向が示されました。

四倉 高齢者や腎機能低下例で出血リスクが低いことがアピキサバンの特徴ですね。1点補足しますが、アリステレス試験では除外基準にCCr 25mL/分以下または血清クレアチニンの2.5mg/dL以上および抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)があり、これに該当する患者は含まれていません。

上山 確かにこの試験ではそこが担保されていないことを念頭に置くべきですが、ワルファリンとの相対リスクで考えたとき、高齢者や腎機能低下例へのアピキサバンの有用性は十分に期待できます。

美田 アスピリン併用の有無に関するサブ解析でも、アスピリン併用でいずれの群も大出血発現率は上昇しますが、併用の有無にかかわらずワルファリン群に比べてアピキサバン群で低い傾向が見られました⁷⁾。

アピキサバン投与前の出血リスク確認と投与初期の十分な観察

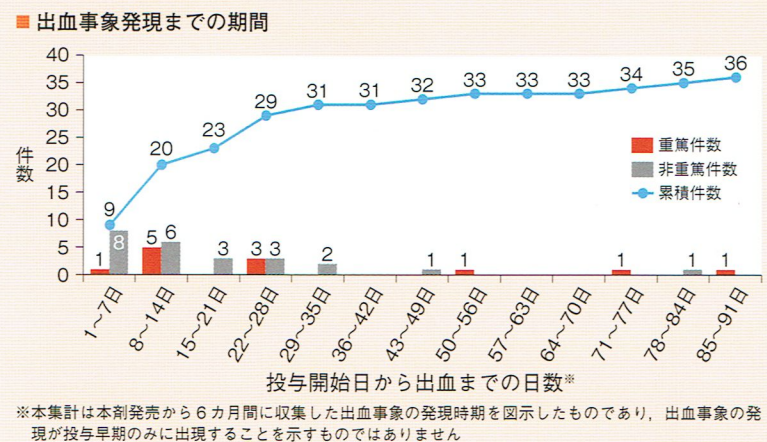
四倉 続いて、市販直後調査結果と実臨床での対象患者の特徴について美田先生お願いいたします。

美田 アピキサバンが2013年2月に発売されて6カ月間の使用推定患者数は約8,000例で、副作用は62例71件報告されました。このうち14例16件が重篤で、大出血は8例8件に見られましたが、死亡例は報告されませんでした⁷⁾。重篤な出血が認められた11例の

背景を見ると、抗血小板薬併用が6例、禁忌に該当する血清Cr値1.71mg/dL (CCr 14mL/分)への使用が1例、血清Cr値未測定が2例で、2次予防としての使用が8例と多数を占めました⁷⁾。出血に関連した副作用の発現時期は投与開始1カ月以内に多く認められました(図4)。適正使用を考えると、投与開始初期には1~2週間ごとに来院してもらい、小まめな問診や採血で十分観察することが大切です。

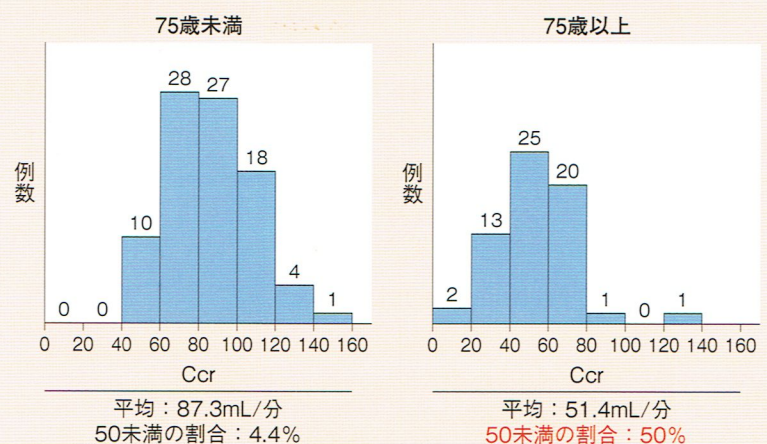
当院のAF患者は152例で平均年齢72.1歳、75歳以上が41.0%を占めます。年齢と体重分布を見ると、体重60kg未満の割合は75歳未満では25.5%に対して、75歳以上では56.5%と過半数となり、また体重が低値であるほどCCrが低下する傾向が認められました。CCr 50mL/分未満の割合は75歳未満4.4%に対して、75歳以上では50.0%を占めます(図5)。つまり、実臨床における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制のための抗凝固療法対象患者には高齢で腎機能低下例が多く、今後も増えることが推察されます。こうした患者に新規経口抗凝固薬を適用する場合、腎排泄が少なく、高齢者や腎機能低下例で有効性と出血リスクの少なさを併せ持つアピキサバンは有用であるといえます。

図4 アピキサバン市販直後調査：出血に関連した副作用の発現時期



(エリキュース®錠2.5mg, 5mg「市販直後調査」の最終報告)

図5 年齢とCCr分布—当院でのAF患者152例での検討—



(美田晃章氏提供)

当院においてアピキサバンの用量適用基準と照合すると、減量が必要な症例は15.8%でした。これまでに69歳から85歳の男女6例にアピキサバンを使用し、うち1例が減量適用でした。

四倉 実臨床では75歳以上の高齢者や腎機能低下例が多い中、市販直後調査で大出血の発現が少なく、死亡例も報告されなかったことは福音です。

アドヒアランスから考える 1日2回投与の有用性

四倉 ここで、新規経口抗凝固薬の服用回数についてアドヒアランスの視点から考えてみたいと思います。一般の薬剤のアドヒアランスは約80%とされている中、心原性脳塞栓症予防における抗凝固薬服用についてはアドヒアランス100%を前提で臨床試験の成績を見てきました。しかし、実臨床でそれは可能なのでしょうか。新規経口抗凝固薬には1日1回もしくは2回服用の薬剤がありますが、使い分けの観点からも重要なポイントになりますので、ご意見をお願いします。

川村 1日1回服用の薬剤は血中薬物濃度のピークが高くトラフ値が低いことを考えると、飲み忘れた場合のリスクは1日2回服用の薬剤の方が比較的低いのではないのでしょうか。

四倉 アドヒアランス不良を想定した場合の飲み忘れに対して、欧州心臓律動学会(EHRA)のPractical Guide⁸⁾では、服薬予定時間からHalf-way以内に服用していないことに気付けばその時点で服用、Half-way以上経過していれば次回の服用とされています。1日1回服用の薬剤では次の服用が翌日となる可能性があるのに対し、1日2回の薬剤では12時間以内での服用が可能になります。こうしたことを考慮すると、私はアドヒアランス面から考えて、1日2回の薬剤の方が有用な場合もあると思います。

アピキサバンの臨床的有用性

四倉 最後にアピキサバンの臨床的有用性について、皆さんのお考えを伺います。まず、アリストテレス試験や市販直後調査の結果から見えてくる患者像について、川村先生いかがでしょうか。

川村 高齢者や腎機能低下例においても出血リスク

が比較的低いことから、安全性の面で使いやすい薬剤だと思えます。減量基準を守って、きちんとした用量で1日2回服用することが重要になるでしょう。

四倉 75歳以上および腎機能低下例に新規経口抗凝固薬を投与する場合の第一選択薬と考えていいということですね。ただ、アリストテレス試験ではCCr 50mL/分以下の症例は16%と少数であったこととCCr 25mL/分以下または血清クレアチニンが2.5mg/dL以上が除外基準であったことを踏まえた上で投与することが重要です。では、脳神経外科の立場から、上山先生、お願いします。

上山 2次予防の立場から見ると脳梗塞既往患者は高齢者が多いので、有効性も安全性も重視するとするとアピキサバンの選択が増えると思います。また、飲み忘れを考慮しても、1日2回服用がスタンダードだと考えています。

四倉 1日1回服用の薬剤は利便性が高いですが、アドヒアランスが不良な場合1日2回服用の薬剤の方がメリットがあるような状況も考えられます。最後に美田先生、実臨床で投与する際の注意点についてお願いします。

美田 AF自体が心臓の老化現象ともいえます。今後も75歳以上の患者が増えていく中で、やはりきちんと服用することがとても重要になりますので、患者だけではなく家族を巻き込んで服薬管理をする必要性が高まっています。現状、高齢でも比較的しっかりした患者に投与していますが、これからは家族を含めた教育を積極的に行い、アドヒアランスが良好に保てる状況をつくりたいと考えています。

四倉 これまでのお話をまとめると、アピキサバンは良好な臨床的特徴を有する使いやすい薬剤といえます。高齢者や腎機能低下例、さらに日本人でも一貫して良好な結果が報告され、市販直後調査からも安全性が検証されました。出血リスクが少ないとはいえ、減量基準の遵守は必要で、適正かつ安全な使用方法が広く浸透することが望まれます。本日は有意義なご討議をありがとうございました。

- 1) 奥村謙, 他. 心電図 2011; 31(3): 292-296.
- 2) Hart RG, et al. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857-867.
- 3) Fuster V, et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4): 854-906.
- 4) 奥村謙. *Mebio* 2012; 29: 33-41.
- 5) Shen AY, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(4): 309-315.
- 6) Granger CB, et al. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-992.
- 7) ブリストル・マイヤーズ株式会社社内資料
- 8) Heidebuchel H, et al. *Europace* 2013; 15: 625-651.

本特別企画はブリストル・マイヤーズ株式会社/ファイザー株式会社の提供です