

＜シンポジウム (1)-2-4＞心房細動に伴う心原性脳塞栓症の予防

ワルファリンと新規抗凝固薬をどのように使い分けるか

内山真一郎¹⁾

要旨：ワルファリンは血液凝固モニター、ビタミンK摂取制限、他剤との相互作用などの使いにくさがあるが、新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulant; NOAC) は血液凝固モニターやビタミンK摂取制限の必要がなく、他剤との相互作用も少ないので、多忙な患者や遠方の患者、納豆や緑黄色野菜を制限したくない患者、併用薬が多い患者にはNOACが推奨される。ワルファリン投与例でTTR (time in therapeutic range) が低い患者にはNOACへの切りかえが推奨されるが、INR (international normalized ratio) が安定している患者ではNOACに変更する必要はない。NOACはワルファリンよりはるかに高価なので、経済負担が困難な患者にはワルファリンが推奨される。低リスクの患者や抗凝固薬の服薬歴がない患者では脳出血のリスクが少ないNOACが推奨される。

(臨床神経 2013;53:994-996)

Key words：心房細動、ワルファリン、新規経口抗凝固薬、脳卒中予防、脳出血

ワルファリンの使いにくさ

非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation; NVAF) 患者には唯一の経口抗凝固薬としてワルファリンがもちいられてきたが、ワルファリンには (1) 治療域が狭い、(2) 薬物動態や薬力学が変化しやすく、予測不可能、(3) 他の薬剤やビタミンK含有食物との相互作用、(4) 作用の発現と消失が遅い、(5) 定期的な血液凝固モニタリングと用量調節が必要、(6) 頭蓋内出血の発現率が高い、などの使いにくさ (unmet medical needs) がある¹⁾。このため、抗凝固療法の適応があるNVAF患者にも十分に投与されてこなかった。日本脳卒中データバンクの調査によれば、急性虚血性脳卒中中で入院したNVAF患者のうち、ワルファリンを投与されていたのは脳卒中や一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack; TIA) の既往がある患者でも40%弱であり、既往がない患者では13%しかいなかった。

新規経口抗凝固薬の特性

新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulant; NOAC) は、血液凝固カスケードの特定の蛋白分子に結合して、その作用を特異的に阻害するので、肝代謝酵素の遺伝子による制御を受けないため抗凝固活性の個人差がないことから、血液凝固モニターにより用量を調節する必要がなく、ビタミンKの影響を受けないのでビタミンK摂取制限をする必要がない。また、P糖蛋白阻害薬を除いて他の薬剤の影響を受けにくいなど、ワルファリンのunmet medical needsのほとんどすべてを解消できるという利点がある¹⁾。

Warfarin naïve と time in therapeutic range

ワルファリンの投与経験がない (warfarin naïve) 患者では投与開始後2~3ヵ月間はINR (international normalized ratio) が安定しないため脳卒中や出血合併症がおりやすい²⁾。これに対して、NOACは効果の発現が早く、抗凝固活性の個人差がないので、投与開始直後からどの患者でも安定的な抗凝固作用が期待できる。

ワルファリンコントロールの評価指標としてTTR (time in therapeutic range) がもちいられるようになった³⁾。TTRは定期的な血液凝固検査でINRが治療域に入っている比率 (%) を示す。TTRが60%未満だとコントロール不良とみなされるが、TTRが低い患者では脳卒中のリスクも脳出血のリスクも高くなる。

ネットクリニカルベネフィット

最近、治療の有用性を示す指標としてnet clinical benefit (NCB) という指標がもちいられるようになった。NCBは治療の有効性と安全性を総合評価する指標であるが、抗血栓療法で頻用されている計算法は (抗血栓薬服用時の血栓塞栓発症率 - 抗血栓薬服用時の血栓塞栓発症率) - 1.5 × (抗血栓薬服用時の頭蓋内出血発現率 - 抗血栓薬非服用時の頭蓋内出血発現率) である⁴⁾。頭蓋内出血は発現すると深刻な結果を招くことから1.5倍の重み付けがされている。この計算法でワルファリンのNCBを算定すると、CHADS₂スコアが2以上のばあいにはNCBはワルファリン投与が有意にすぐれるが、CHADS₂スコアが1以下のばあいにはワルファリン投

¹⁾ 東京女子医科大学神経内科 [〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1]
(受付日：2013年5月29日)

Table 1 ワルファリンと新規経口抗凝固薬 (NOACs) の使い分け.

	ワルファリン	NOACs
頻回の採血を望まない		○
納豆が食べたい		○
併用薬が多い		○
脳出血のリスクが大きい		○
頻回の来院を望まない		○
TTR が不良である		○
薬価を低くおさえない	○	
腎不全・透析患者である	○	
弁膜症を合併している	○	

与が有意にすぐれるとはいえなくなる。そのため、従来のガイドラインでは CHADS₂ スコアが 1 以下のばあいにはワルファリンが積極的には推奨されていなかった。

これに対して、NOAC はいずれの薬剤もワルファリンより脳出血の発現率が明らかに少なく、メタ解析の成績では NOAC 全体でワルファリンより 55% 少ない (相対リスク 0.45, 95% 信頼区間 0.31 ~ 0.68) という結果が示されている⁵⁾。たとえば、リバーロキサバンの NCB をワルファリンと比較して同様な計算式で算定すると、リバーロキサバンはワルファリンより有意にすぐれるという結果が示された (NCB 2.132, 95% 信頼区間 0.259 ~ 3.990)⁶⁾。

心房細動患者における抗凝固療法の新しいガイドライン

日本循環器学会による NVAF 患者の観察研究 (J-RHYTHM Registry) によれば、NVAF 患者の CHADS₂ スコアの分布は

CHADS₂ スコア 0 または 1 が約半分を占めていた⁷⁾。一方、NVAF 患者がひとたび脳卒中を生じると CHADS₂ スコアの如何にかかわらず重症の脳卒中を生じやすい⁸⁾。NOAC はワルファリンより脳出血のリスクが低いので NCB がすぐれていることから、NOAC ならば CHADS₂ スコアが 0 か 1 でも適応根拠があると考えられる。

欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology; ESC) は、低リスクの NVAF 患者の感度を高めるため血栓塞栓症の新たなリスクスコアとして CHA₂DS₂-VASc スコアを提唱している⁹⁾。同時に重大な出血のリスクスコアとして HAS-BLED スコアも提唱している⁹⁾。これらのリスクスコアに基づいて ESC は新しいガイドラインを提唱している (Fig. 1)¹⁰⁾。このガイドラインによれば、NVAF 患者で CHA₂DS₂-VASc スコアが 1 点 (従来の CHADS₂ スコアでは 0 点) でも HAS-BLED スコア (3 点以上は大出血の高リスク) を勘案しつつも抗凝固療法の適応があり、NOAC が第一選択薬とされており、CHA₂DS₂-VASc スコアが 2 点以上でも第一選択は NOAC であり、ワルファリンは NOAC の代用薬と位置付けられている¹⁰⁾。

ワルファリンと新規抗凝固薬の使い分け

上述した背景を踏まえて、ワルファリンと NOAC の使い分けを Table 1 に示す。多忙、遠方、高齢などの理由で頻回の来院を望まない患者は NOAC が推奨される。納豆や緑黄色野菜などビタミン K 含有食品を自由に摂取したいという食生活の QOL を重視する患者や合併症が多いため併用薬が多い患者にも NOAC が推奨される。ワルファリンの使用経験がない (warfarin naïve) 患者やワルファリン療法の TTR が

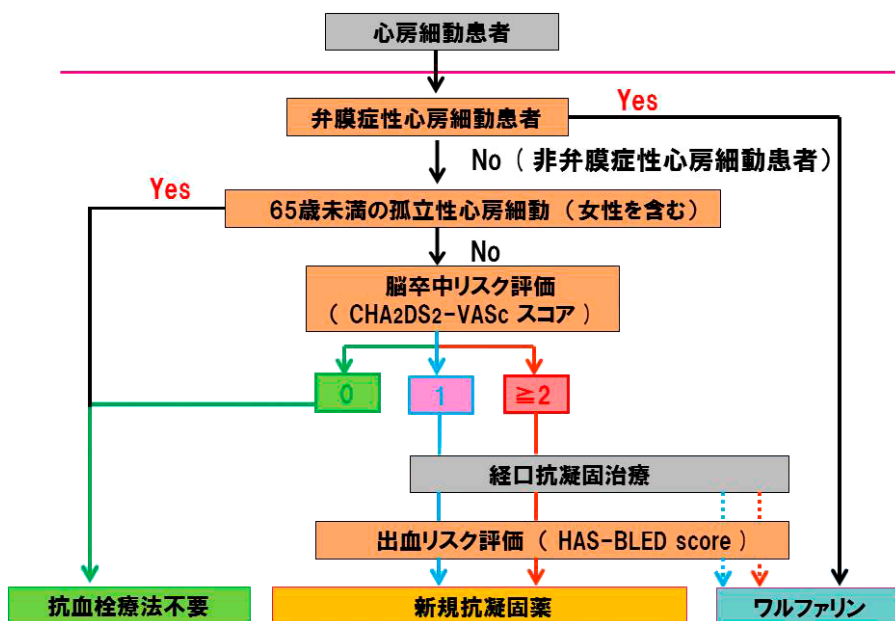


Fig. 1 欧州心臓学会のガイドライン.

低い患者にも NOAC が推奨される。一方、ワルファリン療法で TTR が良好な患者は敢えて NOAC に切りかえる必要はなく、経済的な理由で薬価を低くおさえない患者にはワルファリンが推奨される。また、腎不全や透析患者には NOAC が禁忌となるので、使用するとすればワルファリンになる。

どちらの薬剤を選ぶかは患者に選択権があるが、医師は両薬剤の特性を十分に説明して判断材料を提供する必要がある。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体講演料・原稿料および受託研究・奨学寄附金：ペーリンガー、バイエル、第一三共、ブリコトル・マイヤーズ・ファイザー

文 献

- 1) Uchiyama S, Ibayashi S, Matsumoto M et al. Dabigatran and factor Xa inhibitors for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation, *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:165-173.
- 2) Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-2273.
- 3) Okuma K, Komatsu T, Yamashita T, et al. Time in therapeutic range during warfarin therapy in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: a multicenter study of its status and influential factors. *Circ J* 2011;75:2087-2094.
- 4) Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297-305.
- 5) Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-460.
- 6) 内山真一郎, 和泉 徹, 後藤信哉ほか. J-ROCKET AF リバーロキサバンのネットクリニカルベネフィットによる有用性の解析. 2013;東京:第38回日本脳卒中学会総会.
- 7) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, et al. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2011;75:1328-1333.
- 8) 姉川敬裕, 矢坂正弘, 中村麻子ほか. 非弁膜症性心房細動にともなう脳梗塞の重症度・転帰と CHADS2 スコアとの関連に関する研究. *脳卒中* 2010;32:129-132.
- 9) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force of the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
- 10) Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-2747.

Abstract

How to properly use warfarin and new anticoagulants

Shinichiro Uchiyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Warfarin has unmet medical needs such as blood coagulation monitoring, limitation of vitamin K intake, and interaction with other drugs, while novel oral anticoagulants (NOACs) do not have such kind of unmet medical needs. Therefore, NOACs are recommended to busy patients or patients far from hospitals, or who do not want to limit vitamin K or use many other drugs concomitantly. NOACs are also recommended to patients with low time in therapeutic range (TTR). NOACs are also recommended to warfarin-naïve patients. Warfarin is recommended to patients with economical difficulty because it is much cheaper than NOACs. If needed, warfarin should be selected in patients with renal insufficiency or under hemodialysis because NOACs are contraindicated. New guidelines by the European Society of Cardiology recommend NOACs to low risk patients with CHA₂DS₂-VASc score 1, and also as the first line to those with CHA₂DS₂-VASc 2 or more. Finally, drug should be determined by patients' preference. Doctors should give adequate information helpful for patients' selection.

(*Clin Neurol* 2013;53:994-996)

Key words: atrial fibrillation, warfarin, new oral anticoagulant, stroke prevention, cerebral hemorrhage