

〈特集〉

経口抗凝固薬の効果をどのように評価すべきか

伊藤 隆史^{1,2)}、丸山 征郎²⁾

How can we evaluate the effect of anticoagulants in laboratories?

Takashi Ito^{1,2)} and Ikuro Maruyama²⁾

Summary Patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) have an increased risk of acute thromboembolism. To reduce this risk, anticoagulants are recommended for NVAF patients. Among these, direct oral anticoagulants (DOACs) are now widely used. DOACs are used at fixed doses, without laboratory monitoring; however, it is possible that monitoring tools may be useful for identifying patients with a high risk of bleeding and/or thromboembolism. For example, Hemoclot thrombin inhibitors and ecarin clotting time can be used to estimate plasma dabigatran concentrations. The total thrombus-formation analysis system, which quantitatively analyzes the process of mixed thrombus formation involving platelets and fibrin, may provide additional information related to comprehensive hemostatic function. Further studies are needed to elucidate whether these laboratory tests are useful for identifying patients with a high risk of bleeding and/or thromboembolism.

Key words: DOACs, NOACs, monitoring

I. はじめに

脳血管疾患は昭和時代の主要な死因であったが、近年、脳血管疾患で命を落とすことは少なくなりつつある。しかしながら、脳血管疾患発症後に、介護が必要となるケースは少なくなく、健やかな老後を送るためには、脳血管疾患の発症を予防していくことが重要である。脳血管疾患のうち最も頻度が高いのは脳梗塞で、その中でも心原性脳塞栓症は大きな梗塞巣をつくるケースが多く、介護が必要な状態に至りやすい。

心原性脳塞栓症をきたす基礎心疾患としては、非弁膜症性心房細動が最も多く、非弁膜症性心房細動患者は、心原性塞栓症発症予防のために、抗凝固薬を服用することが推奨されている (Fig. 1)。

II. 経口抗凝固薬の種類と特徴

心原性塞栓症発症予防のための経口抗凝固薬として、長らくワルファリンが用いられてきた。ワルファリンは、血栓塞栓症発症をおよそ半減

¹⁾ 鹿児島大学病院救命救急センター

²⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科システム血栓制御学講座

¹⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine

²⁾ Department of Systems Biology in Thromboregulation Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8544, Japan

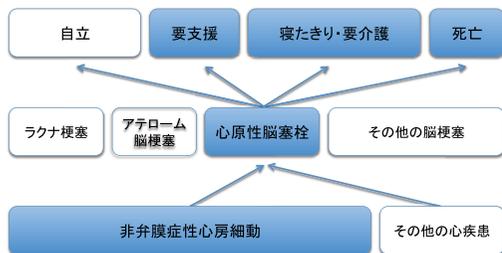


Fig. 1 非弁膜症性心房細動患者のリスク
非弁膜症性心房細動患者では、心房内での血流の停滞や心房内膜の抗血栓性の低下などにより、心房内血栓形成のリスクが高まる。この血栓が血流に乗って脳血管を閉塞してしまうと、心原性脳塞栓症を引き起こす。心原性脳塞栓症は大きな梗塞巣をつくる場合が多く、介護が必要な状態に至りやすいため、これを予防するために、抗凝固薬の服用が推奨されている。

できる一方で、表裏一体の副作用として、脳出血を1.5倍から2倍程度増やしてしまうことが報告されている¹⁾。出血というリスクを抑えつつ、心原性脳塞栓症予防というベネフィットを得るには、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) を指標に、薬効をタイトにコントロールする必要がある。しかしながら、ワルファリンの薬効は、食事や併用薬剤などの影響を受けやすいため、PT-INRを一定範囲に保つためには、頻回の採血・検査とワルファリンの用量調節が求められる。このことが、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固薬の普及を、一部妨げてきた。

2011年以降、心原性脳塞栓症発症予防のための経口抗凝固薬として、ワルファリン以外の選択肢が利用可能となった。具体的には、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンがこれに該当する。これらの薬剤は当初、新規経口抗凝固薬 (Novel Oral Anti-Coagulants: NOACs) と呼ばれていたが、発売から一定期間が経過した現在、直接的経口抗凝固薬 (Direct Oral Anti-Coagulants: DOACs) と称されるようになった²⁾。「直接的 (DOACsのD)」という名称は、これらの薬剤が特定の活性型凝固因子に直接的に結合してその作用を阻害していることに由来する (Fig. 2)。一方、古くから使われているワルファリンやヘパリンは、間接的に凝固を抑制する薬剤で、ワルファリンの場

合は、ビタミンKのリサイクルを阻害することによって肝臓でのビタミンK依存性凝固因子産生を抑制している (Fig. 2)、ヘパリンの場合は、アンチトロンビンに結合することでアンチトロンビン依存性抗凝固作用を増強している。

DOACsの大きな特徴の一つは、用量調節のための頻回の採血・検査を必要としないことである。ワルファリンの場合は、細かな用量調節を継続しながら、PT-INRが治療域に収まっている期間を6割以上に保たなければ、服薬のメリットを得られないことが報告されている³⁾。それに対し、DOACsの場合は固定用量を服用し続ける治療方針をとる。腎機能、年齢、体格などを考慮した減量基準が各DOACsに設けられているが、この場合もあらかじめ決められた低用量の固定用量を服用し続ける方針となる。このような治療方針で、用量調節したワルファリンと遜色ない効果と安全性を得られるのかが大規模臨床試験で検討されたが、いずれのDOACsにおいても、脳卒中・全身性塞栓症の

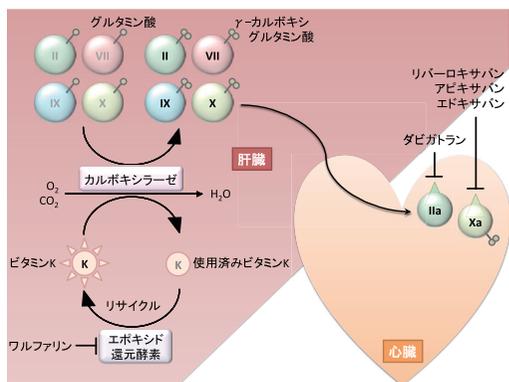


Fig. 2 経口抗凝固薬の作用メカニズム
肝臓での凝固因子産生の最終段階において、第II, VII, IX, X因子はグルタミン酸残基のカルボキシル化を受けることで完成する。この仕上げ加工にはビタミンKが必要で、第II, VII, IX, X因子はビタミンK依存性凝固因子と呼ばれている。使用済みビタミンKはリサイクルされるのだが、ワルファリンはこのリサイクル過程を阻害することで、ビタミンK依存性凝固因子の正常な産生を抑制し、血液凝固系の出力を落としている。DOACsの場合は、凝固因子産生過程には干渉せず、血栓形成部位でトロンビン (IIa) もしくはXaと直接結合し、これらの活性化凝固因子のプレーキ役として働く。

発症頻度がワルファリンと同等もしくは少なく、大出血の頻度もワルファリンと同等もしくは少ない、という結果だった⁴⁾⁻⁷⁾。出血の部位に注目すると、頭蓋内出血はワルファリンよりもDOACsで少なく、消化管出血は同等かDOACsの方が多い結果だった。これらの結果を踏まえ、DOACsは「モニタリング不要」というキャッチフレーズで臨床現場にデビューし、ワルファリン服用に躊躇していた非弁膜症性心房細動患者に普及していった。

Ⅲ. DOACsのモニタリングは必要？

DOACsを服用している患者に対して、モニタリング検査は本当に不要なのだろうか？腎機能や年齢などを勘案したうえで、適切な患者に適切な用量を使用すれば、DOACsはモニタリングをしなくても、ワルファリンと同等かそれ以上のメリットを得ることができる。しかしながら、DOACsにはワルファリンと同等かやや少ない程度の大出血リスクがあることには注意が必要である。ワルファリンと同等の出血リスクを許容できるのであれば、DOACsのモニタリングは不要だと言えるが、そうでなければ、何らかのモニタリングを実施しながらDOACsの用量を調節することで更なるメリットを得られるのかどうか、検討すべきであろう。

モニタリングを実施しようとした場合、DOACsにはワルファリンと大きく異なる点がある。ワルファリンは半減期が長く、一日を通

して抗凝固作用を発揮しているのに対し、DOACsは半減期が短く、一日の中で、抗凝固作用を発揮している時間帯（ピーク）とそれが弱まっている時間帯（トラフ）とがある（Fig. 3）。この傾向は、一日二回服用するダビガトランと比べ、一日一回服用するリバーロキサバン、エドキサバンで顕著である。このため、どのタイミングで採血・検査するかによって、検査結果は異なる。

抗凝固作用が一日の中で変動し、ほとんど効いていない時間帯があったとしても、非弁膜症性心房細動に伴う脳卒中・全身性塞栓症の発症頻度を減らすことができる点は興味深い。大動脈弁や僧帽弁を機械弁に置換した場合、異物表面での血栓形成を抑制し続ける必要があると考えられ、このような症例に対して、効き目の弱い時間帯があるDOACsは、高用量を服用したとしても有害事象が増えてしまう⁸⁾。抗凝固療法の効かせ方には病態に応じた差異があり、非弁膜症性心房細動に伴う左房内血栓を抑制しようとした場合には、一日の中で抗凝固されている時間帯を設ければ、抗凝固されていない時間帯があっても良いと考えられる。また、出血性副作用を軽減するには、抗凝固されていない時間帯があった方が良いと考えられている⁹⁾。ちなみに、ワルファリンの場合は、ビタミンK依存性凝固因子（II, VII, IX, and X）とともにビタミンK依存性抗凝固因子（プロテインC, プロテインS）の産生も抑制し、各因子の血中半減期の関係で、効果発現初期には、一過性に凝固亢

	ワルファリン (ワーファリン)	ダビガトラン (ブラザキサ)	リバーロキサバン (イグザレルト)	アピキサバン (エリキュース)	エドキサバン (リクシアナ)
作用機序	II, VII, IX, X の出力を落とす	IIa のプレーキ	Xa のプレーキ	Xa のプレーキ	Xa のプレーキ
効果発現まで	4-5日	~2時間	~4時間	~4時間	~3時間
半減期	2-3日	半日	半日	半日	半日
服用回数	1日1回	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
変動要因	食事・薬剤etc	少ない	少ない	少ない	少ない
モニタリング	PT-INR	どのタイミングで？ どのような方法で？			

Fig. 3 各経口抗凝固薬のプロファイル

ワルファリンは半減期が長く、一日を通して抗凝固作用を発揮しているのに対し、DOACsは半減期が短く、一日の中で、抗凝固作用を発揮している時間帯とそれが弱まっている時間帯とがある。この傾向は、一日二回服用するダビガトランと比べ、一日一回服用するリバーロキサバン、エドキサバンで顕著である。このため、どのタイミングで採血・検査するかによって、検査結果は異なる。

進状態になってしまうため、トラフ期を設定するような服用方法は相応しくない。

DOACsのモニタリングの必要性については、現時点で結論は出ていないが、実施しようと考えた場合、どのような項目をどのようなタイミングで実施するのがいいだろうか。まず考えられるのは、トラフとピークにおける薬物血中濃度測定であろう。抗菌薬や抗てんかん薬などで実施されている、治療薬物モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring: TDM) の要領である。ダビガトランを例にとると、トラフでのダビガトラン血中濃度が有害事象のリスクと関係していることが報告されていて¹⁰⁾、トラフ値が低いと脳梗塞のリスクが高く、トラフ値が高いと大出血のリスクが高くなる。では、脳梗塞のリスクも大出血のリスクも低い、至適度はどのくらいかと考えると、ダビガトランの血中濃度は個人差が大きく、また、有害事象発症リスクは年齢などの患者背景によって大きく異なるため、一概に至適血中濃度を設定できないことが示唆されている。150 mgを一日二回服用した場合のトラフ値の分布を見ると、10パーセント値が40 ng/mL、90パーセント値が215 ng/mLであり、110 mgを一日二回服用した場合のトラフ値は、10パーセント値が28 ng/mL、90パーセント値が155 ng/mLと、両服用量とも5倍以上の血中濃度のばらつきが認められる。ただ、患者背景にもよるが、おおよそこの範囲内であれば、リスクとベネフィットのバランスがとれていることが示唆されているため¹⁰⁾、110 mgを一日二回服用していてトラフ値が28 ng/mL未満の患者に対しては増量を考慮し、150 mgを一日二回服用していてトラフ値が215 ng/mLを超える患者に対しては減量を考慮してもいいのかもしれない。しかしながら、これは単なる推察であり、用量調節することでメリットを得られるのかどうかは、ランダム化比較試験で検証すべきであろう。

IV. ダビガトランの薬効評価の可能性について

ダビガトランの第3相試験の際には、高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計 (LC/MS/MS) を用いてのダビガトラン血中濃度測定が実施されている。ただ、DOACsが汎

用されている現状を考えると、LC/MS/MSを用いてのモニタリングを日常的に実施するのは困難で、各検査室で実施できる代替法が望まれる。ダビガトランの血中濃度を推察する方法として、希釈トロンビン時間測定を原理としたヘモクロット・トロンビン阻害 (Hemoclot Thrombin Inhibitor: HTI) 法、蛇毒由来プロトロンビン活性化剤を用いたエカリン凝固時間 (Ecarin Clotting Time: ECT) 法などが注目されていて、ダビガトラン濃度を直線かつ鋭敏に反映することが報告されている¹¹⁾。ただ、HTI法もECT法も本邦では保険収載されていないため、現状、研究目的での測定に限られる。ルーチン検査項目の中では、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) がダビガトラン血中濃度とある程度相関すると考えられているが、試薬間差が大きいいため、解釈には注意を要する。プロトロンビン時間 (PT) もある程度ダビガトラン濃度を反映するが、鋭敏な指標ではなく、薬効評価のためには使い難い。

出血性副作用のリスクを評価するうえでは、ダビガトラン濃度を推察するだけでなく、総合的血栓形成能を把握することも重要かもしれない。近年我々は、藤森工業株式会社と共同で、総合的血栓形成能解析システム (Total Thrombus T-TAS) を開発した¹²⁾。本システムで用いるマイクロチップの流路には、血管損傷部位を模したコラーゲン・組織因子露出部位が組み込まれていて、血液を流すと同部位で血栓が形成されて流路が閉塞する (Fig. 4)。この過程を、圧力センサーで定量的に評価するとともにカメラで視覚的に評価することにより、血流下で血小板と凝固因子が活性化される生理的な血栓形成過程を総合的かつ定量的に評価することができる。T-TASを用いてダビガトラン服用前後の総合的血栓形成能を解析すると、ダビガトラン血中濃度の上昇に伴って総合的血栓形成能が低下することが確認された。また、その一方で、APTTをはじめとした凝固時間はそれほど延長していないにも関わらず、T-TASでの総合的血栓形成能が大きく低下している症例もあり、高齢者などでその傾向が強いことが確認された。高齢や腎機能低下は、ダビガトランの血中濃度以上に、出血性副作用との関連が深いことが報告されていて¹⁰⁾、このような患者は、総

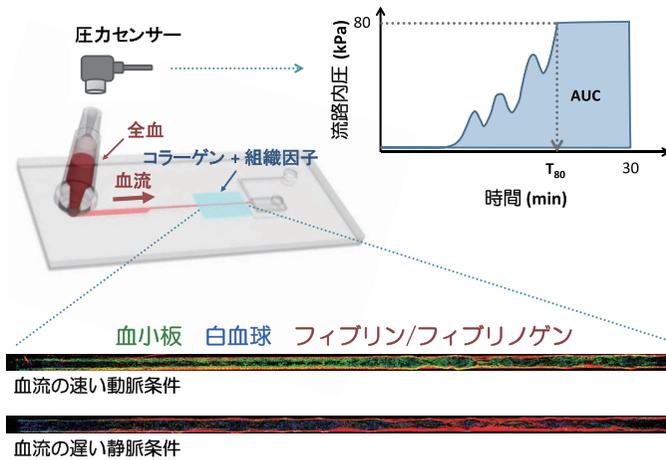


Fig. 4 総合的血栓形成能解析装置 (T-TAS) の模式図
 本システムで用いるマイクロチップの流路には、血管損傷部位を模したコラーゲン・組織因子露出部位が組み込まれていて、血液を流すと同部位で血栓が形成されて流路が閉塞する。この過程を、圧力センサーで定量的に評価するとともにカメラで視覚的に評価することにより、血流下で血小板と凝固因子が活性化される生理的な血栓形成過程を総合的かつ定量的に評価することができる。血流を任意に設定することができ、流速が速いと血小板を主体とした血栓が形成され、流速が遅いとフィブリンや白血球を主体とした血栓が形成される。

総合的血栓形成能の低下が背景にあるのかもしれない。T-TASでの測定結果が、実際にその後の出血リスクを予測しうるかどうか、更なる検証が必要である¹³⁾。

いため、解釈には注意を要する。T-TASを用いて総合的血栓形成能を評価することも、出血性副作用のリスクを把握するうえで有用かもしれない。

V. おわりに

DOACsのモニタリングの必要性については、現時点で結論は出ていない。DOACs服用に伴う大出血のリスクは、ワルファリンと同等かやや少ない程度だが、これを許容できないと考えるなら、モニタリングと用量調節を実施することで更なるメリットを得られるのかどうか、検討すべきであろう。ダビガトランを例にとると、トラフでの血中濃度が有害事象のリスクと関係していることが示唆されているが、これを指標に用量調節することでメリットを得られるのかどうか、今後の検討課題と言える。ダビガトランの血中濃度を推察する方法としては、HTI法やECT法などが報告されている。また、APTTもダビガトラン血中濃度がある程度反映していると考えられているが、試薬間差が大き

文献

- 1) Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*; 151: 297-305, 2009.
- 2) Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S, the Subcommittee on the Control of A. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: Communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 13: 1154-6, 2015.
- 3) Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*; 118: 2029-37, 2008.
- 4) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J,

- Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*; 361: 1139-51, 2009.
- 5) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*; 365: 883-91, 2011.
 - 6) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*; 365: 981-92, 2011.
 - 7) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*; 369: 2093-104, 2013.
 - 8) Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *New England Journal of Medicine*; 369: 1206-14, 2013.
 - 9) Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomised, parallel-group, multi-centre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thrombosis and Haemostasis*; 104: 633-41, 2010.
 - 10) Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: The re-ly trial (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy). *Journal of the American College of Cardiology*; 63: 321-8, 2014.
 - 11) van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and Haemostasis*; 103: 1116-27, 2010.
 - 12) Hosokawa K, Ohnishi T, Kondo T, Fukasawa M, Koide T, Maruyama I, Tanaka KA. A novel automated microchip flow-chamber system to quantitatively evaluate thrombus formation and antithrombotic agents under blood flow conditions. *J Thromb Haemost*; 9: 2029-37, 2011.
 - 13) Ito M, Kaikita K, Sueta D, Ishii M, Oimatsu Y, Arima Y, et al. Total thrombus - formation analysis system (T-TAS) can predict periprocedural bleeding events in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*; 5: e002744, 2016.