

脳卒中二次予防におけるDOACのエビデンスと院内指針

上山憲司、大里俊明、渡部寿一、荻野達也、麓健太郎、村橋威夫、
杉尾啓徳、本庄華織、遠藤英樹、進藤孝一郎、中村博彦
社会医療法人医仁会 中村記念病院 脳神経外科

Clinical evidence and in-hospital guideline for direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack

Kenji KAMIYAMA, M.D., Toshiaki OSATO, M.D., Toshiichi WATANABE, M.D., Tatsuya OGINO, M.D.,
Kentaro FUMOTO, M.D., Takeo MURAHASHI, M.D., Hironori SUGIO, M.D., Kaori HONJO, M.D.,
Hideki ENDO, M.D., Koichiro SHINDO, M.D., Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital

連絡先

社会医療法人医仁会 中村記念病院 脳神経外科

060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目

Tel : 022-231-8555、Fax : 011-231-8387

E-mail : ikamirin911@med.nmh.or.jp

総説

脳卒中二次予防におけるDOACのエビデンスと院内指針

abstract

We used the results of secondary prevention analyses for patients with a history of stroke or TIA (TIA) in the large-scale RE-LY, ROCKET AF J-ROCKET AF, ARISTOTLE and ENGAGE AF TIMI-48 clinical trials to investigate the choice of direct oral anticoagulants (DOAC) to prevent recurrent stroke. In light of these results, we concluded that DOAC twice a day should be given priority in patients with secondary stroke prevention and that dabigatran 150 mg BID should be the first-choice treatment for comparatively young patients with no apparent renal dysfunction, and apixaban for other patients, and that their efficacy and safety can be broadly guaranteed. When selecting DOAC once a day and over 75 years old, edoxaban should be chosen from the viewpoint of safety.

keywords

NVAF (nonvalvular atrial fibrillation)

DOAC (direct oral anticoagulant)

Previous TIA/stroke

Secondary prevention for stroke

Age

Creatinine clearance

1.1 はじめに

これまでの大規模臨床試験の結果により^{1) 2) 3) 4) 5)}、非弁膜症性心房細動 (nonvalvular atrial fibrillation: NVAF) 患者の脳卒中予防においては、DOACは有効性と安全性の両面において標準治療法であるワルファリンによる抗凝固療法よりも同等かそれ以上の結果を示してきた。しかし、各試験への参加条件や結果解析方法には若干の相違が見られ、単純に各薬剤使用の結果を比較する訳にはいかない。一方で、臨床の場面では、それぞれ特徴を有するDOACをいかに有効に安全に使用するかが求められている。

本項では、非弁膜症性心房細動を有する患者の心原性脳塞栓症の二次予防にフォーカスを当て、大規模臨床試験のTIA/脳卒中既往のある患者のサブグループ解析の結果から脳卒中再発予防のためのDOACの選択や指針に関して言及する。

1.2 TIA/脳卒中既往のあるNVAF患者に対する大規模臨床試験サブ解析

一旦、TIAや脳梗塞を発症したNVAF患者のCHADS2スコアは、2点以上となり、日本における心房細動治療ガイドライン⁶⁾に従うと、すべてのDOACの使用が推奨されている。また、RELY試験、ROCKET-AF試験、JROCKET-AF試験、ARISTOTOLE試験とENGAGE AF TIMI48試験では、TIA/脳卒中既往のある患者を対象に、サブ解析が報告されている^{7) 8) 9) 10) 11)}。各試験で統計学的解析方法や表示方法が異なり、直接的な比較はできないが、わかりやすくするために、報告されているデータをそのまま引用して解説する。

1.2.1 A subgroup analysis of the RE-LY trial in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack

RELY試験でのTIA/脳卒中既往のある患者は3623例で、全登録患者の約20%を占める⁷⁾。その内訳は、ダビガラン110mg BID群は1233例、150mg BID群は1233例、ワルファリン群は1195例であった。脳卒中の年発症率は、ダビガラン110mg BID群で2.23%/year、150mg BID群で1.91%/year、ワルファリンで2.53%/yearとなり、ダビガラン群でワ

ルファリンと比べ有意な差は認められなかった。Ischemic or unknown strokeの年発症率は、110mg BID群で2.19%/year、150mg BID群で1.75%/year、ワルファリンで1.75%/yearとなり、いずれもワルファリンと比べ有意な差は認められなかったが、110mg BID群でやや高い傾向の年発症率を示した。Hemorrhagic strokeの年発症率は、110mg BID群で0.08%/year、150mg BID群で0.20%/year、ワルファリンで0.77%/yearで、いずれの群もワルファリンに比べ有意差があり、少ない傾向を示した。Intracranial bleedingでも同様に、110mg BID群で0.25%/year、150mg BID群で0.53%/year、ワルファリンで1.28%/yearとなり、いずれの群もワルファリンに比べ有意差を示し減少傾向を示した。Major bleedingでは、110mg BID群で2.74%/year、150mg BID群で4.15%/year、ワルファリンで4.15%/yearとなり、110mg BID群のみで有意差がついた (6)。

1.2.2 A subgroup analysis of the ROCKET AF trial in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack

ROCKET-AF試験でのTIA/脳卒中既往のある患者は7468例で、全登録患者の約52%を占める⁸⁾。内訳は、リバーロキサバン群で3754例、ワルファリン群で3714例であった。脳卒中の年発症率は、リバーロキサバン群で2.66%/year、ワルファリン群で2.71%/yearと両群間で有意差を認めなかった。Ischemic or unknown strokeの年発症率は、リバーロキサバン群で2.34%/year、ワルファリン群で2.27%/yearと、こちらにも有意差を認めなかった。Intracerebral hemorrhageの年発症率は、リバーロキサバン群で0.45%/year、ワルファリン群で0.54%/yearで、有意差を認めなかった。Intracranial bleedingの年発症率は、リバーロキサバン群で0.59%/year、ワルファリン群で0.80%/yearとリバーロキサバン群で発症率は低い傾向が見られたが有意差は見られなかった。Major bleedingでも、リバーロキサバン群で3.13%/year、ワルファリン群で3.22%/yearであり、こちらにも有意差が認められなかった。

J-ROCKET AF試験は、抗血栓薬服用による出血イベントが多いと考えられる日本人に対して、グローバル試験より用量を減じて安全性を検証した試験である。TIA/脳卒中既往のある患者は813例で、全体の約64%を占めた。TanahashiらによりTIA/脳卒中既往のある患者

に対する解析が行われている⁹⁾。日本人にとっては有益なデータであるが、他の大規模臨床試験と比べると、登録患者数が圧倒的に少ないので、参考データとして理解してほしい。解析はリバーロキサバン群407例、ワルファリン群405例で行われた。脳卒中の年発症率は、リバーロキサバン群で1.47% /year、ワルファリン群で3.06% /yearとリバーロキサバン群で低い傾向がみられるが有意差は認められなかった。Primary ischemic strokeも、リバーロキサバン群で1.10% /year、ワルファリン群で2.48% /yearで、同様に有意差は見られなかった。Major bleedingは、リバーロキサバン群で2.40% /year、ワルファリン群で3.85% /yearとなり、こちらも有意差が認められなかった⁹⁾。尚、本試験の検討項目が他の大規模臨床試験と若干の相違が見られるため、比較解析のフォレストプロットには掲載していない。

1.2.3 A subgroup analysis of the ARISTOTOLE trial in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack

ARITOTOLE試験でのTIA/脳卒中既往のある患者は3436例で、全登録患者の約19%を占める¹⁰⁾。内訳は、アピキサバン群で1694例、ワルファリン群で1742例であった。脳卒中の年発症率は、アピキサバン群で2.26% /year、ワルファリン群で3.17% /yearと、今まで報告された脳卒中二次予防解析の中で、唯一アピキサバン群で有意差をもつての脳卒中再発率が低値であった。Ischemic or unknown strokeの年発症率は、アピキサバン群で1.92% /year、ワルファリン群で2.23% /yearと、アピキサバン群で低い傾向であったが有意差を認めなかった。Hemorrhagic strokeの年発症率は、アピキサバン群で0.40% /year、ワルファリン群で1.00% /yearで、有意差を認めアピキサバン群で低値であった。Intracranial bleedingの年発症率も、アピキサバン群で0.55% /year、ワルファリン群で1.49% /yearとアピキサバン群で有意差をみとめアピキサバン群で低値であった。さらに、Major bleedingも同様に、アピキサバン群で2.84% /year、ワルファリン群で3.91% /yearであり、アピキサバン群で有意に低い結果が得られた (10)。

1.2.4 A subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial in patients with atrial fibrillation and previous

stroke or transient ischemic attack

本邦ではエドキサバン60mg群が脳卒中二次予防の適応となっているため、60mg群について解説する。ENGAGE AF-TIMI 48試験でのTIA/脳卒中既往のある患者は3967例で、エドキサバン群が1976例、ワルファリン群が1991例で、全対象の約28%を占める¹¹⁾。脳卒中の年発症率は、エドキサバン群で2.30% /year、ワルファリン群で2.67% /yearと両群間で有意差を認めなかった。Primary ischemic strokeの年発症率は、エドキサバン60群で2.04% /year、ワルファリン群で2.13% /yearと、両群間で有意差を認めなかった。Primary hemorrhagic strokeの年発症率は、エドキサバン60群で0.31% /year、ワルファリン群で0.59% /yearで、エドキサバン群で有意に低い結果がみられた。Intracranial bleedingの年発症率も、エドキサバン群で0.62% /year、ワルファリン群で1.09% /yearとエドキサバン群で有意差を認め低値であった。Major bleedingは、エドキサバン群で3.25% /year、ワルファリン群で3.86% /yearであり、両群間に有意な差は見られなかった。

1.2.5 脳卒中二次予防におけるワルファリンを対象とした各試験薬のハザード比

上記のサブグループ解析の結果を、データを抽出してフォレストプロットにまとめてみた。有効性の検討では、脳卒中と (Fig.1) 脳梗塞および原因不明の脳卒中を (Fig.2) 抽出して、ワルファリン群を対象としたハザード比を作成した。各薬剤の有効性はワルファリンとほぼ同様であるが、アピキサバンの脳卒中再発予防効果

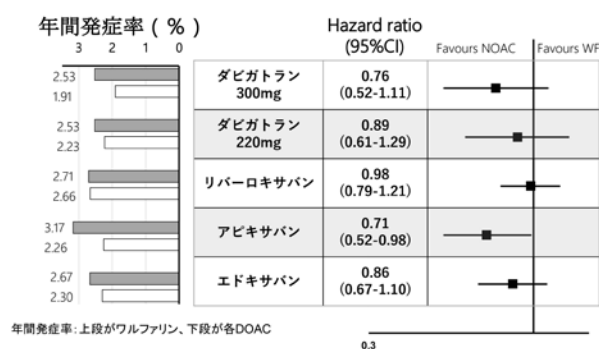


Fig. 1: Stroke outcomes in patients with previous stroke or TIA among RCTs.

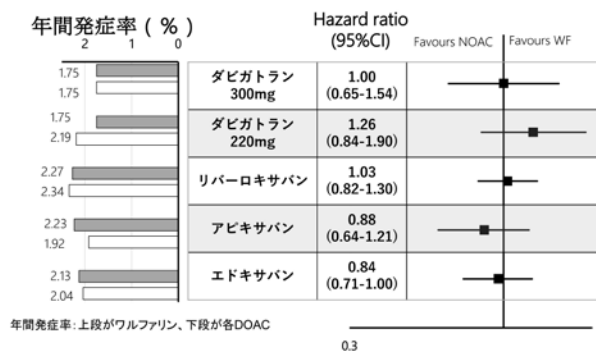


Fig. 2: ischemic stroke or unknown type stroke outcomes in patients with previous stroke or TIA among RCTs.

は高いと判断できる。また、安全性についても同様に、頭蓋内出血と (Fig.3) 大出血の (Fig.4) データを抽出してハザード比を表示した。アピキサバンとダビガトラン110mg BIDが共にワルファリンに比べ安全性が高いことが示されている。

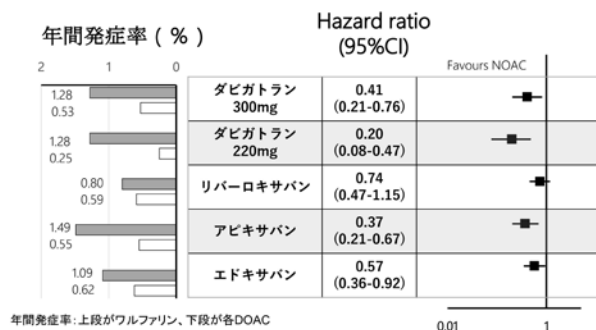


Fig. 3: intracranial hemorrhage outcomes in patients with previous stroke or TIA among RCTs.

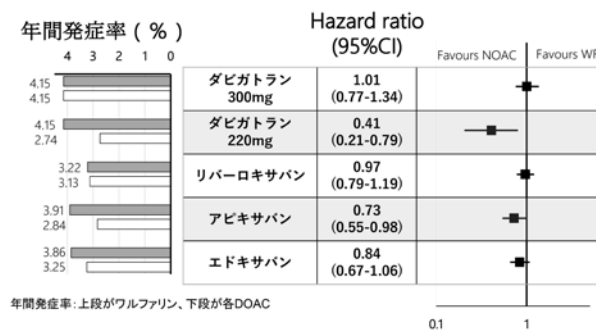


Fig. 4: major bleeding outcomes in patients with previous stroke or TIA among RCTs.

1.3 年齢とクレアチンクリアランスの関係からより重視される有効性と安全性。院内指針作成の基本概念

NVAFを有する脳卒中二次予防患者に対し、どのDOACを選択するかという決断は、臨床上極めて重要な問題である。しかし、その選択基準が複雑となると臨床上の利用度も低下し、使いにくい指標になってしまう。そこで、著者は、年齢とクレアチンクリアランス (Ccr) をXY軸として、上記のTIA/脳卒中既往のある患者のサブグループ解析の結果から、有効性と安全性の何を重視させるべきかを考察し、簡単なDOAC選択基準を考案した (Fig. 5、6)

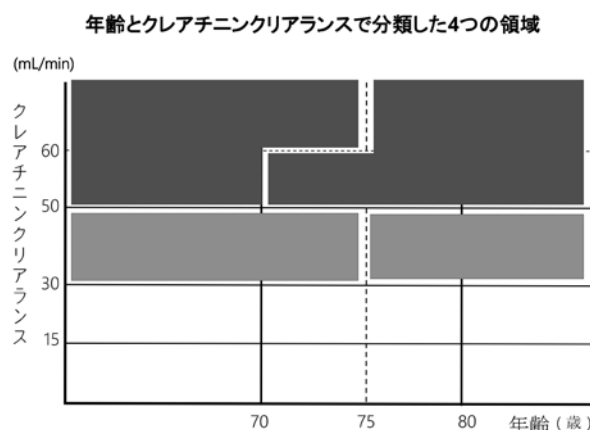


Fig. 5: four areas classified by age and Ccr. The horizontal axis is age and the vertical axis is Ccr. Refer to the text for the uneven part of the upper part.

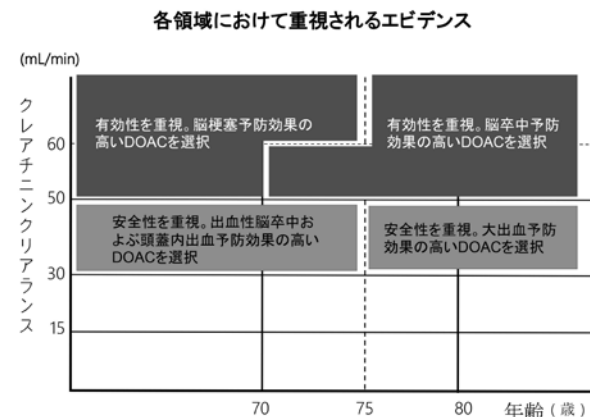


Fig. 6: Important factors to consider efficacy or safety from age and Ccr in selecting of DOACs.

横軸に年齢、縦軸にCcrとして表を作成した。Ccrの30mL/minと50 mL/minは、各DOACの用量調節に関し重要な境界であるので、二つの線を境界線として引いた。さらに3つの大規模臨床試験は、75歳を境に年齢別サブグループ解析が行われているので、75歳にも境界線を引いた。

Ccrが50mL/minより高値に該当する患者群は、腎機能が比較的良好で出血性イベントが少なく、安全性より有効性が重視される集団と考えた。また、Ccrが30 mL/min以上-50 mL/min以下の集団は、出血性イベントの懸念もあり、有効性よりも安全性が重視される集団と考えた。

そうすると、75歳未満でCcr 50mL/minより高い領域に該当する患者は、比較的若年者で腎機能も良好な患者群となる。ここでは有効性のサブグループ解析のなかで、虚血性脳卒中の予防効果が高いDOACが選択されるべきと考える。また、75歳以上でCcr 50mL/minより高い領域に該当する患者は、高齢となり、やや出血性イベントへの懸念も生じるため、有効性のサブグループ解析の中で、脳卒中再発予防効果が高いDOACが選択されるべきである。

さらに、75歳未満でCcr 30 mL/min 以上で50mL/min以下の領域に該当する患者は、有効性も安全性も同程度に重視されるので、脳卒中再発予防効果が高く、頭蓋内出血の少ないDOACが選択されるべきと考えている。75歳以上でCcr 30 mL/min 以上で50mL/min以下の領域に該当する患者は、中等度以上の腎機能障害を有する高齢者集団となるが、安全性のサブグループ解析の中で、大出血の予防効果が高いDOACが選択されるべきである。

1.4 大規模臨床試験の主解析とサブグループ解析から考察する脳卒中二次予防患者のためのDOAC選択 (fig. 7)

1.4.1 75歳未満かつCcr 50mL/minより高値の患者群

有効性の中で脳梗塞再発予防効果が重視される領域である。上記に示したように、二次予防解析の中で、ワルファリンより優越性をもって脳梗塞再発予防効果の高いDOACは今のところ存在しない。しかし、主解析におけるダビガトラン150mg BIDの脳梗塞予防効果は高く、この結果を尊重して1st choiceとしてダビガトラン150mg BIDを選択すべきと考える。日本においては、70歳以

当院での脳卒中二次予防におけるDOAC選択の院内指針

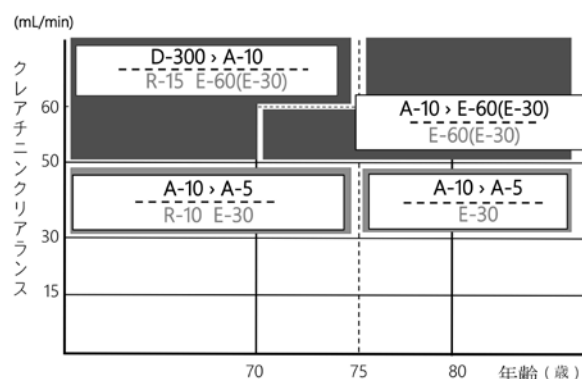


Fig. 7: Our clinical guideline in selecting DOACs to patients with previous stroke or TIA.

上の患者では、ダビガトラン150mg BIDの減量を考慮しなければならない要因となる。しかし、70歳～75歳で、腎機能が比較的良好でクレアチンクリアランスが50mL/minを十分に超えている患者では（クレアチンクリアランスが60mL/min以上とした）、出血のリスクは低いと考え、むしろ脳梗塞予防効果の高いダビガトラン150mg BIDを考慮しても良いと考えている。逆に70歳～75歳で、クレアチンクリアランスが50mL/minをわずかに上回る程度では、安全性の点から、110mg BIDを選択すべきであろう。そのため、作成した指針では、該当する領域に凹凸をつけて表示した。2nd choiceとしては、二次予防解析の中で、唯一脳卒中再発予防効果がワルファリンより高いアピキサバンが考慮されるべきであろう。一日一回の薬を希望または考慮しなければならない患者には、リバーロキサバンまたはエドキサバンを選択する。

1.4.2 75歳以上かつCcr 50mL/minより高値の患者群

有効性の中で脳卒中再発予防効果が重視される領域である。TIA/脳卒中既往のある患者を対象としたサブグループ解析の中では、唯一脳卒中再発予防効果がワルファリンより高いアピキサバンが1st choiceとして選択されるべきである。しかし、アピキサバンの減量基準に合致した場合は、アピキサバンの調整用量を選択せずに、エドキサバンの30mg QD（エドキサバン60mg群の調整用量として）を選択すべきであろう。アピキサバン2.5mg BIDの安全性は高いものの、有効性はワルファリンよりやや低いと懸念されるためである。各年齢層においても、

各腎機能障害の程度によっても、ワルファリンより有効性も安全性も比較的高いエドキサバンを2nd choiceとして考えるべきである。一日一回の薬を希望するまたは考慮しなければならない患者には、エドキサバンを選択する。J-ROCKET AFの結果では、75歳以上の患者を対象とした解析で、リバーロキサバンの重症な出血または臨床的に問題となる出血が、ワルファリンより同等以上の傾向があることが示されているため、その選択には慎重を要すものと考えている。

1.4.3 75歳未満かつCcr 30-50mL/minの患者群

安全性の中で頭蓋内出血予防効果と、有効性の中で脳卒中再発予防効果が重視される領域である。アピキサバンは、ワルファリンに比べ、頭蓋内出血予防効果が高く、しかも脳卒中再発予防効果も有意差をもって高いため、この領域でも1st choiceとして選択する。上記同様にこの領域で、アピキサバンを減量しなければならない場合は、安全性を重視し、アピキサバンを減量し2.5mg QDとするよう位置づけている。一日一回の薬を選択する場合は、リバーロキサバンまたはエドキサバンのどちらを選択しても構わないと考えている。

1.4.4 75歳以上かつCcr 30-50mL/minの患者群

安全性の中で、大出血予防効果が重視される領域である。TIA/脳卒中既往のある患者を対象としたサブグループ解析の中では、アピキサバンとダビガトラン110mg BIDが大出血予防効果において高いことが示されている。その中でも、脳卒中再発予防効果の高いアピキサバンが1st choiceとして選択されるべきであろう。しかし、この領域では、アピキサバンの用量調節を行わなければならない患者が多く考えられる。前出のCcrが50mL/min以上ある場合は、有効性を考慮してエドキサバンを選択したが、この領域は特に安全性を重視した選択がなされるべきで、出血性イベントの少ないアピキサバン2.5mg BIDを選択すべきと考えている。ダビガトラン110mg BIDの選択も考えられるが、高齢の脳卒中患者での嚥下障害の程度を考えると、大きなカプセル製剤は少し勧めづらい。一日一回の薬剤を選択する場合は、前出の理由からエドキサバン30mg QDの選択が妥当と考えられる。

以上の内容を集約して作成した脳卒中二次予防におけるDOAC選択の院内指針をfig. 7に示す。

1.5 脳卒中二次予防患者のためのDOAC選択に関する報告と私見

3種または4種類のDOACの中から、TIA/脳卒中既往のある患者に対して脳卒中再発予防のために、どのDOACが選択されるべきかを分析した報告がみられる(13) (14) (15) (16) (17)。ROCKET AFでは、TIA/脳卒中既往のある患者が多く登録されていることから、脳卒中二次予防においてリバーロキサバンを推奨している報告もみられるが、高齢者における出血性イベントがワルファリンと同等程度であるのが懸念材料で、選択が躊躇される。一方で、TIA/脳卒中既往のある患者では高齢者や腎機能障害患者が多く、これを考慮するとアピキサバンが推奨されると解説している報告もあり、それぞれの著者の視点により結果は様々である。

現在のところ、脳卒中二次予防におけるサブグループ解析では、1日2回の薬剤の方がワルファリンに比べ、良好な結果を示していることから、これらを優先して選択するようにしている。

1.6 まとめ

上記のTIA/脳卒中既往のある患者を対象としたサブグループ解析の結果から、脳卒中二次予防におけるDOACの選択は、1日2回のDOACが優先的に選択されるべきと考えている。DOAC選択の際は、はじめに、比較的若くて腎機能障害がみられない患者では、ダビガトラン150mgを1日2回投与する適応があるかどうかを考え、それ以外の患者さんでは、アピキサバンを選択する。75歳以上の患者さんで、アピキサバンの調整用量に適応する場合は、Ccrが50mL/min以上であれば、アピキサバンの調整用量を選択せず、エドキサバンを選択する。Ccrが50mL/min未満であれば、アピキサバンの調整用量を選択する。1日1回のDOACを選択する場合は、75歳以上ではエドキサバンのみを選択する。以上のような選択において、有効性と安全性を広く担保できると信じている。しかし、臨床の場面では各薬剤の特性と個々の患者の状態に配慮した慎重な選択が望まれる。

Reference

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al: RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-51.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al: the ROCK-ET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:883-91.
3. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al: on behalf of the J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. *Circ J*, 2012;76:2104-11.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al: AR-ISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:981-92.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al: ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013;369:2093-104.
6. JCS Joint Working Group; Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013). *Circ J*, 2014;78:1997-2021.
7. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al: for the 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*, 2010;9:1157-63.
8. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al: for the ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*, 2012; 11:315-22.
9. Tanahashi N, Hori M, Matsumoto M, et al: Rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation for the secondary prevention of stroke: a subgroup analysis of J-ROCKET AF. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013;22:1317-25.
10. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al: for the AR-ISTOTLE Committees Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*, 2012; 11:503-11.
11. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT ,et al: ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke*, 2016; 47:2075-82.
12. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al: Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation in Relation to Age - Insight From J-ROCKET AF-.*Circ J*,2014;78:1349-1356.
13. Lip GY, Larsen TB, Skjoth F, et al: Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*,2012; 60: 738-46.
14. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, et al: Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*,2012; 5;345:e7097.
15. Cairns JA; Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation patient: recent clinical trials and evidence-based choices. *Can J Cardiol*,2013;29: 1165-72.
16. Weitz JI, Eikelboom J; Incorporating edoxaban into the choice of anticoagulants for atrial fibrillation. *Thromb Haemost*,2016;115: 257-70.
17. Shields AM, Lip GY; Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med*, 2015; 278:1-18.

