

心房細動における心原性脳塞栓症の予防：新しい抗凝固薬の登場

東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野教授

池田隆徳

わが国では脳卒中の中で脳塞栓症の占める割合が急速に延びており、その多くは心房細動に由来することが示されている。心房細動による心原性脳塞栓症の予防は、アスピリンをはじめとする抗血小板薬では効果が乏しく、抗凝固薬の使用が推奨されている。ガイドラインでは、心房細動患者における抗凝固療法に適応において **CHADS₂** スコアあるいはそれに準じたスコアの活用を推奨している。抗凝固薬であるワルファリンは使用するうえで多くの制限を有しているため、新しい抗凝固薬の開発が進められている。

直接トロンビン阻害薬（ダビガトラン）とファクターXa阻害薬（リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン）がこれにあたる。

直接トロンビン阻害薬であるダビガトラン（150mg または 110mg、2 回/日投与）に関しては、**RE-LY 試験（Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy）**で脳卒中や全身性塞栓症の効果がワルファリンと比べて非劣性もしくは優越性があり、安全性（主に大出血などの副作用の発現）においもワルファリンと同等もしくは少ないことが示された (1)。これにより、新しい抗凝固薬の先陣を切って 2011 年 3 月にダビガトランの使用がわが国で承認された。

ファクターXa阻害薬に関しては、リバーロキサバン（20mg、1 回/日投与）を用いた **ROCKET AF（Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation）**試験でワルファリンに対して非劣性（同等）の効果を有することが示された (2)。リバーロキサバンはわが国のみで臨床試験（J-ROCKET AF）が行われ、投与量をグローバルよりも少ない量（15mg、1 回/日投与）に設定したことが功を奏し、安全性（副作用）に関してはグローバルな試験よりも良好な結果となっている (3)。リバーロキサバンも 2012 年 4 月に発売された。

アピキサバン（5mg または 2.5mg、2 回/日投与）については、**ARISTOTLE（Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation）**試験で効果、安全性、死亡抑制においてワルファリンに対する非劣性ならびに優越性が示された (4)。これまでの試験でもっとも良好な結果となっている。アピキサバンも同様に、2012 年冬～2013 年春での発売に向け準備が進められている。

エドキサバン（60mg または 30mg、1 回/日投与）を用いた **ENGAGE AF-TIMI 48**試験もすでに登録が終了しており、近い将来結果が公表される予定である。

このように、新しい直接トロンビン阻害薬およびファクターXa阻害薬の登場

で、心房細動に対する抗凝固療法のあり方が大きく変わりつつある。

- (1) Connolly SJ, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717844?dopt=AbstractPlus>
- (2) Patel MR, et al.; the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21830957?dopt=AbstractPlus>
- (3) Hori M, et al.; Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. *Cir J*. 2012 76(:2104-2111).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22664783>
- (4) Granger CB, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21870978>