

新しい抗凝固薬

京都府立医科大学 循環器内科 白山武司

CHADS2スコアがずいぶん普及して、心房細動に対する抗凝固療法が浸透してきました。日本人は出血しやすいが血栓は出来にくい、とは以前からよく言われますが、この信仰も崩れつつあるというのが日々の印象です。これは、メタボリック症候群が増加したためか、食べ物が原因かわかりませんが、内科ではほとんど脳出血を見るのがなくなり、逆に下肢静脈血栓や脳梗塞が、以前なら信じられないような若年者で増えている気がします（残念ながら印象であって、統計データは乏しいです）。

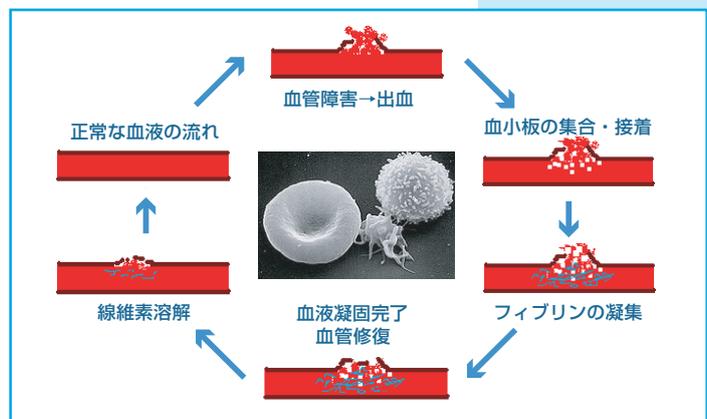
そのような実態から、心房細動に由来する塞栓症も以前より重要性を増しています。久山町研究でも、脳塞栓での死亡率は1970年代から大きい変化がなく、ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞の死亡率が高血圧治療等により大きく減少したのとは対照的です（Kubo M. Neurology 66:1539-1544,2006）。

ところが、これまでは経口抗凝固薬といえばワルファリンしかなく、ご存じのとおり、効果に個人差が大きく、薬物や食べ物の影響が出やすく効果（プロトロンビン時間、国際標準化比=INR）が変動し、使い勝手の悪さが目立つ不人気な薬剤です。欧米でも日本でも、使わないといけないのは分かっているのに使用頻度が低い、用量が必要量より少ないということがたびたび指摘されてきました。しかし最近朗報が飛び込んできました。さまざまな新しい抗凝固薬が開発され、次々に市場に出てきています。

人間（動物）の身体には血液が流れており、生命の維持に不可欠です。しかし普通に暮らしていればけがも出血もします。血管内部では全く固まらず、血管が損傷を受ければたちどころに血を固めて

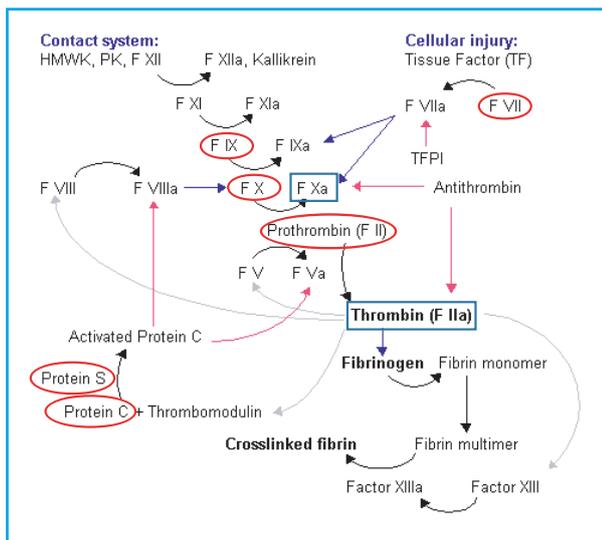
出血をとめる、という二律背反を巧妙に実現したのが、血小板と多数の凝固因子による複雑極まりない凝固過程です。図1のように、血管壁が破たんすると、血球成分の血小板が穴を埋め、凝固因子（タンパク）由来のフィブリンが固める、その間に血管壁を修復し、用がすめばフィブリン（線維素）を溶かして元に戻る、という経過をたどります。血液凝固の流れを図2に、それを溶かす線溶の流れを図3に示しますが、とても複雑です。一般臨床では、凝固は第X因子がかなめの位置を占めていること、第II因子（トロンビン）がフィブリン形成に直接手を下す制御因子であること、しっかり血栓を作り終えたフィブリンポリマーの分解でD-ダイマーができること、の3つを

図1 止血の経過



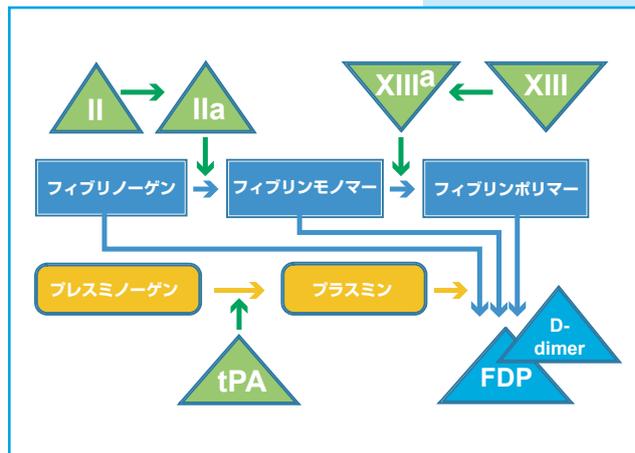
中心に示す写真は、左から赤血球、血小板、白血球。周囲の図のように血管壁破たん、修復のプロセスが進む。赤が血液、茶色は血管壁、白い点は血小板、水色の曲線はフィブリンをイメージしている。

図2 凝固因子の働き



黒い線にしたがって凝固因子が活性化される。青い線が促進作用、赤い線が抑制作用を表す。赤丸で囲んだものはワルファリンによる産生抑制を受ける因子、四角で囲んだものは新しい経口抗凝固薬の標的となる因子。
(Wikipedia掲載の図を改編)

図3 線溶のしくみ



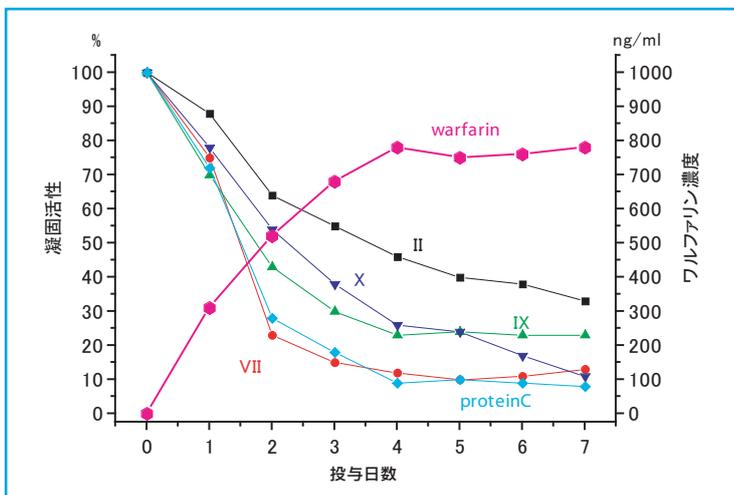
青い四角は凝固系、オレンジの四角が線溶系。
緑の三角の因子が矢印方向の変化を促進し、青三角に分解される。

覚えておきましょう（モノマーやフィブリノーゲンからはできません。これらは総称してFDPといわれます）。

さて、ワルファリンは、図2の赤丸でしめした凝固因子を抑制します。多種類の凝固因子の産生を抑制しますが、出来上がった凝固因子には影響しませんから、凝固活性低下にはタンパクが代謝されて消失するまでの時間がかかります。また薬剤の血中濃度も定常に達するのに1週間かかります。図4にワルファリン投与後の個々の凝固因子活性の時間経過を示しますが、トロンビン活性が比較的残る一方、凝固抑制系であるプロテインCの低下が大きく、薬剤の中断で一過性の凝固能亢進がおこる理由とされています。また、第VII因子に関しては、脳に多く含まれ出血してもすぐ止まる働きをしているので、ワルファリンで抑制されると脳出血がおこりやすくなります。また冠動脈プラークにも多く含まれ、プラーク破たんの際の血栓形成を抑制することにより、ワルファリンは心筋梗塞発症を少し抑制しています。

新しい抗凝固薬は、このような多種類のタンパク（凝固因子）を抑制せず、かなめの第X因子が活性化されたものだけを直接抑制する薬剤と、凝固系の最終段階であるフィブリノーゲンの活性化を取り仕切るトロンビンを直接抑制する薬剤が開発されています。表にその比較を載せました。この中でダビガトラン（プラザキサ、ベーリンガーインゲルハイム）は心房細動における塞栓予防が適応です。エドキサバン（リクシアナ、第一三共）の適応は整形外科手術後の血栓予防ですが、近いうちに心房細動も追加される見込みです。リバロキサバン（バイエル）は2012年に心房細動の塞栓予防が適応で発売見込み、アピキサバン（ファイザー）は治験中ですが発売未定です。いずれも、ワルファリンの使い勝手の悪さを克服し、効果も同等かそれ以上で、薬剤血中濃度からは安全に効果を発揮できる治療域が広いので、決まった用量を

図4 ワルファリン投与開始直後の血中濃度 凝固因子の活性推移



凝固因子は7日かけて減少、ワルファリン血中濃度も同様の経過で増加する。
(エーザイ株式会社Warfarin適正使用情報第3版から改編)

表 新しい抗凝固薬と臨床試験

試験名	RE-LY	ARISTOTLE	AVERROES	ROCKET-AF	EHGAGE-AF TIMI48
患者数	18113	18206	5600	14629	20500
試験法	ブローブ法	前向無作為 二重盲検	前向無作為 二重盲検	前向無作為 二重盲検	前向無作為 二重盲検
結果	非劣性	非劣性	優位性	非劣性	非劣性
薬剤	ダビガトラン	アピキサバン	アピキサバン	リバロキサバン	エドキサバン
用量	110mgx2 150mgx2	5mg x2	5mg x2	20mgx1	30mg x1 60mg x1
対照	ワルファリン INR2-3	ワルファリン INR2-3	アスピリン 81-324mg	ワルファリン INR2-3	ワルファリン INR2-3
一次エンド	脳卒中 全身塞栓	脳卒中 全身塞栓	脳卒中 全身塞栓	脳卒中 全身塞栓	脳卒中 全身塞栓
安全性	大出血	大出血	大出血	大小出血	大出血
リスク評価	CHADS2 >= 1	CHADS2 >= 1	CHADS2 >= 1	CHADS2 >= 2	CHADS2 >= 2
排泄	腎 80%	肝 80%		腎 66%	肝 66%
半減期	12-17時間	8-13時間		7-13時間	9-11時間
tmax	2時間	3時間		2-4時間	1-3時間
生体利用率	6.5%	66%		80%	50%
CYP	—	3A4		3A4	3A4

いつも飲んでいけばよいのです。当然納豆OKで、関東出身の人には喜ばれるでしょう。以前はワルファリンがいやでアスピリンを使っていたのに、一生懸命INRを測って調整する癖がついてしまうと、今度は測らなくていいと言われても、なんだか不安に感じてしまうのは皮肉なものです。出血の指標となるPTやaPTTは、試薬等による測定値のばらつき（したがって施設間の差）が大きいことが知られています。ダビガトランでは、通常の測定法でINRを測っても治療域では1.2程度しか上昇しないのですが、迅速キットで測ると異なった値が出るのかどうか、など今後注意すべき事項でしょう。また、大きな副作用がないことは大規模臨床試験で検証されていますが、比較的軽いものや、それぞれの薬剤に特有のくせはこれから判明してくると思います。情報網を張って、正確に安全に使うようにしていきたいものです。