

原 著

## 当科におけるダビガトランエテキシラートの使用実態

東京女子医科大学医学部神経内科学

ホシノ タカオ イシヅカケンタロウ ナガオ タケヒコ ウチヤマシンイチロウ  
星野 岳郎・石塚健太郎・長尾 毅彦・内山真一郎

(受理 平成26年1月16日)

## Present Status of Dabigatran Use in Our Department

Takao HOSHINO, Kentaro ISHIZUKA, Takehiko NAGAO and Shinichiro UCHIYAMA

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

**Background:** Dabigatran etexilate (henceforth designated as dabigatran) is one of the novel anticoagulants recommended for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods:** We retrospectively enrolled 126 consecutive patients with NVAF who had begun dabigatran or warfarin therapy (dabigatran group [n = 80] and warfarin group [n = 46], respectively) in our department between March 2011 and February 2013. Comparisons were made between the 2 groups with regard to the baseline characteristics, clinical efficacy, and adverse events. **Results:** Patients in the dabigatran and warfarin groups showed significant differences in chronic kidney disease (38.8% vs 60.9%; p = 0.016), and chronic heart failure (6.3% vs 19.6%; p = 0.025). The overall rates of stroke/systemic embolism and all-cause bleeding events were 2.05%/year and 11.3%/year in the dabigatran group, and 3.56%/year and 14.2%/year in the warfarin group, respectively. Intracranial hemorrhage was not observed in either group. There were 7 lower gastrointestinal bleedings in the dabigatran group. **Conclusions:** The efficacy and safety outcomes in the dabigatran group were mostly acceptable; however, a mild increase in the rate of lower gastrointestinal bleeding was observed.

**Key Words:** dabigatran, anticoagulant therapy, atrial fibrillation, ischemic stroke

## 緒 言

近年、高齢化の進行により心房細動患者が著しく増加している<sup>1)</sup>。心房細動によって生じる心原性脳塞栓症は重篤で、再発率が高く、転機不良となる傾向がある<sup>2,3)</sup>。こうした背景から、ハイリスクの心房細動患者に対しては、抗凝固療法を行い脳梗塞の発症を予防することが極めて重要である。

心房細動患者に使用される経口抗凝固薬は、これまで半世紀以上にわたって唯一ワルファリンのみであった。しかし最近、ワルファリンに代わる新たな経口抗凝固薬が相次いで開発され、心房細動における脳卒中の予防的治療は大きな転換期を迎えている<sup>4)</sup>。

ダビガトランエテキシラート(以下ダビガトラン)は、血液凝固因子であるトロンビンを直接競合的に阻害する新規経口抗凝固薬である。Randomized

evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY)試験で、固定用量のダビガトランは用量調節ワルファリンに比して、非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation: NVAF)患者における大出血のリスクを高めることなく、塞栓症の発症を同等かそれ以上に抑制することが示された<sup>5)</sup>。特に注目すべきは、頭蓋内出血の発現率が大きく減少した点である。日本人はコーカシアンよりも脳出血の発症リスクが高いので<sup>6)</sup>、日本人にとってメリットの大きい経口抗凝固薬として期待されている。ダビガトランは本邦では2011年3月に発売が開始された。本研究では、これまでの当科におけるダビガトランの使用実態を調査し、ワルファリン処方例と比較検討するとともに、今後のより適切な使用方法について考察した。

## 対象および方法

### 1. 対象と研究デザイン

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会の承認を受けて行った。

対象は、2011年3月から2013年2月までの2年間に当科でNVAFに対してダビガトランを処方した外来・入院患者80例（ダビガトラン群）、同様にNVAFに対して新規にワルファリンを処方した患者46例（ワルファリン群）、合計126例である。各薬剤の割り付け、およびダビガトランの用量の選択は、年齢、腎機能、併用薬剤などを考慮した上で、担当医の判断で行った。ワルファリンの用量は、本邦のガイドライン<sup>7)</sup>の推奨に基づき、70歳未満の患者ではprothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) 2.0~3.0、70歳以上の患者ではPT-INR 1.6~2.6を目標に調節した。

処方開始日から2013年4月末日まで観察を行い、on treatment解析を行った。観察期間は中央値（四分位範囲）で506.5（211~717）日であった。まず、各群の背景因子、臨床的特徴を比較検討した。さらに虚血性脳血管障害急性期に投与を開始した入院患者52例（ダビガトラン群18例、ワルファリン群34例）のみを対象として、同様の解析を行った。

### 2. 背景因子

主要な血管危険因子については、標準的な定義に基づき診断した。慢性腎臓病は、推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate : eGFR）が60 ml/min 未満のものと定義した。

CHADS<sub>2</sub>スコアは以下の合計点数とした。心不全、高血圧、年齢75歳以上、糖尿病は各1点、脳卒中または一過性脳虚血発作（transient ischemic attack : TIA）の既往は2点。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアは、以下の合計点数とした。心不全、高血圧、年齢65歳以上75歳未満、糖尿病、血管疾患、女性は各1点、年齢75歳以上、脳卒中またはTIAの既往は各2点。

脳梗塞の重症度はNational Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアで評価した。NIHSSスコアは最低0点、最高42点で、神経症候が重度であるほど高値となる。

### 3. 観察期間中の評価項目

有効性の評価項目として脳卒中/全身性塞栓症の発症率を、安全性の評価項目としてすべての出血性合併症の発現率を調査した。出血性合併症については、以下の通り分類した。「大出血」：次の基準を1つ以上満たす場合、①ヘモグロビン 2g/dl 以上の減

少または全血もしくは赤血球濃厚液 4.5 単位以上の輸血を必要とするもの、②重要部位または臓器の症候性出血。「頭蓋内出血」：出血性脳卒中（脳内出血）、くも膜下出血および硬膜下出血。「消化管出血」：すべての上部または下部消化管からの出血。「小出血」：大出血、頭蓋内出血、消化管出血の基準にあてはまらない臨床的な出血。

急性脳梗塞後の長期予後は、発症3（±1）ヵ月後のmodified Rankin Scale (mRS) スコアで評価した。mRSスコアは、最低0点、最高6点の7段階で、後遺症が重度であるほど高値となる。一般にmRSスコア3点以上では独立した日常生活が不可能で、何らかの介助を必要とする状態である。

### 4. 統計解析

カテゴリー変数については $\chi^2$ 検定、連続変数についてはStudentの対応のないt検定またはMann-WhitneyのU検定を用いて群間比較を行った。すべての解析で、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

### 結果

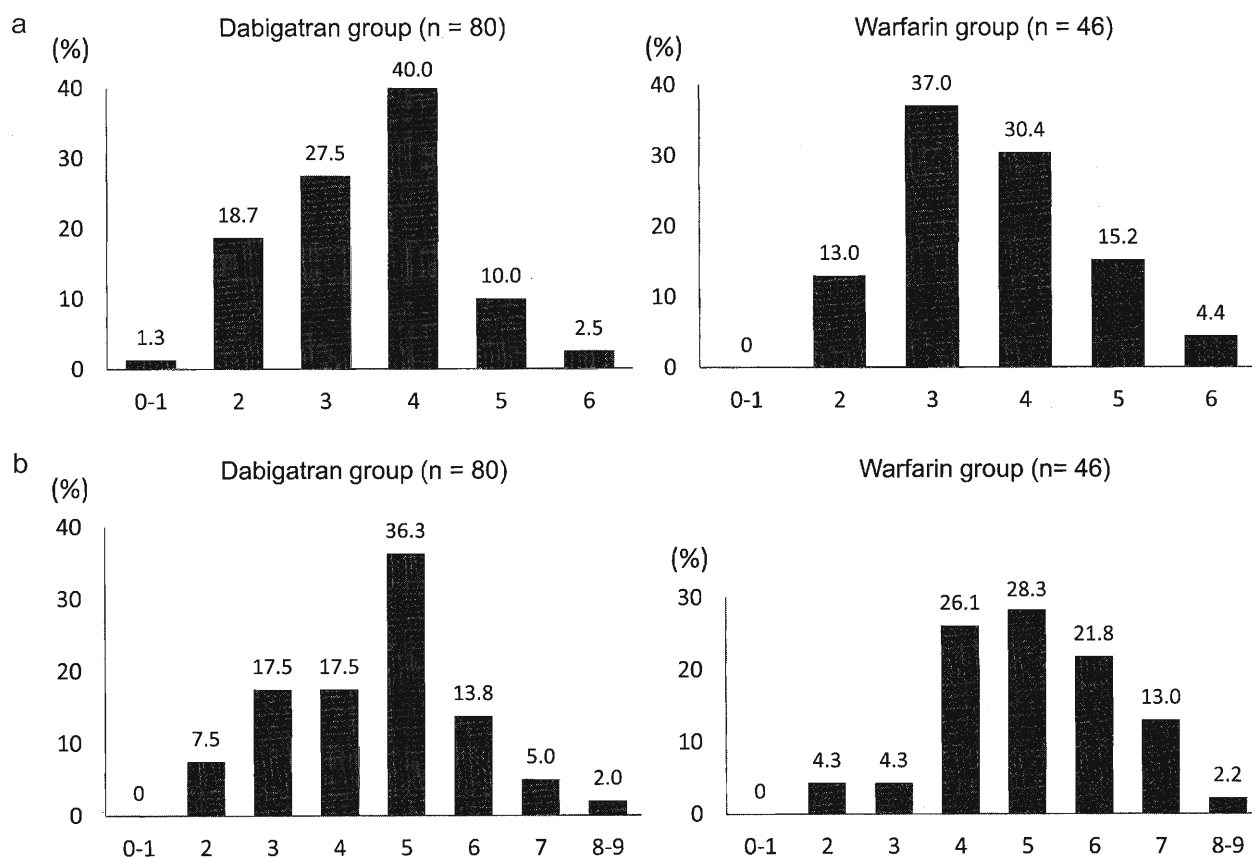
ダビガトラン群患者80例の平均年齢は74.3歳で、75歳以上が43例（53.8%）を占めていた。投与量は220mg/日が63例（78.7%）、300mg/日が17例（21.3%）だった。また73例（91.3%）は二次予防投与で、56例（70.0%）がワルファリンからの切り替え例だった。

単変量解析の結果、ダビガトラン群ではワルファリン群に比べて、慢性腎臓病（38.8% vs 60.9%,  $p = 0.016$ ）、慢性心不全（6.3% vs 19.6%,  $p = 0.025$ ）を有する患者の割合が有意に低かった（Table 1）。Fig. 1に両薬剤の投与患者の割合をCHADS<sub>2</sub>スコア（Fig. 1-a）、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc（Fig. 1-b）スコア別に示す。ダビガトラン群ではワルファリン群に比べてCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアが有意に低かった（平均値、4.56 vs 5.08,  $p = 0.044$ ）。観察期間中にみられた脳卒中/全身性血栓塞栓症の発症率は、ダビガトラン群で80例中2例（2.05%/年）、ワルファリン群で46例中1例（3.56%/年）であった（Table 2）。出血性合併症については、すべての出血の発症率はダビガトラン群で11.3%/年、ワルファリン群で14.2%/年であった（Table 3）。両群に大出血が1例ずつ発生した。ダビガトラン群における大出血は、88歳の女性例で、ダビガトラン 220mg/日 内服中に輸血と緊急手術を要する膀胱出血を発症した。Activated partial thromboplastin timeは48.7秒で過延長はなかったが、eGFRが64.6ml/minとやや低値で、C型肝硬変

**Table 1** Baseline characteristics of patients in the dabigatran and warfarin groups

	Dabigatran group (n = 80)	Warfarin group (n = 46)	p
Age, mean $\pm$ SD, y	74.3 $\pm$ 9.0	76.5 $\pm$ 9.3	0.20
Male, n (%)	55 (68.8)	30 (65.2)	0.81
Hypertension, n (%)	53 (66.3)	31 (67.4)	0.90
Diabetes mellitus, n (%)	27 (33.8)	13 (28.3)	0.52
Dyslipidemia, n (%)	20 (25.0)	11 (23.9)	0.89
Chronic kidney disease $\geq$ Stage 3, n (%)	31 (38.8)	28 (60.9)	0.016
Current smoking, n (%)	5 (6.3)	5 (10.9)	0.36
Chronic heart failure, n (%)	5 (6.3)	9 (19.6)	0.025
History of coronary artery disease, n (%)	6 (7.5)	7 (15.2)	0.17
History of peripheral artery disease, n (%)	2 (2.5)	3 (6.5)	0.28
Concomitant use of antiplatelet drugs, n (%)	10 (12.5)	7 (15.2)	0.67

SD indicates standard deviation.

**Fig. 1**

a: Distributions of patients in the dabigatran and warfarin groups for the different CHADS<sub>2</sub> scores

The CHADS<sub>2</sub> scores of the two groups were not significantly different (mean, 3.46 vs 3.62,  $p = 0.44$ ).

b: Distributions of patients in the dabigatran and warfarin groups for the different CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores

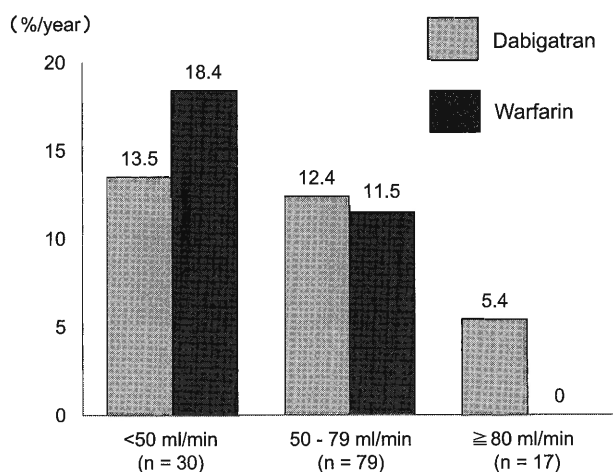
The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores were significantly lower in the dabigatran group than in the warfarin group (mean, 4.56 vs 5.08,  $p = 0.044$ ).

**Table 2** Rates of stroke or systemic embolism in the dabigatran and warfarin groups

	Dabigatran group (n = 80)	Warfarin group (n = 46)
Incidence, %/year (n)	2.05 (2)	3.56 (1)

**Table 3** Rates of bleeding events in the dabigatran and warfarin groups

	Dabigatran group (n = 80)	Warfarin group (n = 46)
Total bleeding, %/year (n)	11.3 (11)	14.2 (4)
Major bleeding, %/year (n)	1.0 (1)	3.5 (1)
Intracranial bleeding, %/year (n)	0	0
Gastrointestinal bleeding, %/year (n)	7.2 (7)	3.5 (1)
Minor bleeding, %/year (n)	3.1 (3)	7.1 (2)

**Fig. 2** Rates of bleeding events in the dabigatran and warfarin groups, according to subgroup stratified by estimated glomerular filtration rates

の合併がある患者であった。ワルファリン群における大出血は、83歳の女性例で、輸血を要する皮下血腫を発症した。PT-INRは1.81と治療域にあったが、eGFRが22.7ml/minと腎障害を認める症例であった。両群とも頭蓋内出血はなかった。消化管出血はダビガトラン群で7例に発生し(7.2%/年)、すべてが下部消化管出血であった。Fig. 2に示した通り、両群ともeGFRが低値であるほど出血性合併症が増加する傾向がみられた。ダビガトラン群において出血性合併症以外の副作用は15例(18.8%)に発生し、dyspepsiaの頻度が最も高かった(8.8%) (Table 4)。

虚血性脳血管障害急性期に入院して投与を開始したのはダビガトラン群18例(22.5%)、ワルファリン群34例(73.9%)であった。Table 5に2群の臨床的

**Table 4** Side effects of dabigatran, excluding bleeding events

	Dabigatran group (n = 80)
Dyspepsia, n (%)	7 (8.8)
Renal dysfunction, n (%)	3 (3.8)
Chest pain, n (%)	1 (1.3)
Constipation, n (%)	1 (1.3)
Pedal edema, n (%)	1 (1.3)
Malaise, n (%)	1 (1.3)
Liver enzyme elevation, n (%)	1 (1.3)

特徴を示す。ダビガトラン群ではワルファリン群よりも慢性腎臓病を有する割合が有意に低く(27.8% vs 58.8%,  $p=0.031$ )、eGFR 30ml/min未満の患者に投与された例はなかった。また、ダビガトラン群では入院時NIHSSが低く(平均値、5.9 vs 8.4,  $p=0.31$ )、急性期のヘパリン使用例(50.0% vs 76.5%,  $p=0.055$ )、入院日数(中央値、22日 vs 33日,  $p=0.23$ )が少ない傾向があり、発症3ヵ月後のmRSが有意に低かった(中央値、1 vs 2,  $p=0.035$ )。ダビガトラン群では、急性期の脳梗塞再発が1例みられた。出血性脳梗塞については、神経症候の悪化を伴わない出血が18例中3例にみられ、神経症候の悪化を伴う出血はなかった。

#### 考 察

当科におけるダビガトランの発売後2年間の処方症例を調査した。対象患者は、当科の性質上、虚血性脳血管障害の患者に対する二次予防投与が多く、約9割を占めていた。RE-LY試験におけるCHADS<sub>2</sub>スコアの平均値は2.1点であり、本研究の患者群は

**Table 5** Clinical characteristics of patients with ischemic stroke who started anticoagulant therapy in the acute phase, according to treatment group

	Dabigatran group (n = 18)	Warfarin group (n = 34)	p
Age, mean $\pm$ SD, y	74.8 $\pm$ 10.1	76.1 $\pm$ 10.1	0.65
Male, n (%)	11 (61.1)	23 (67.7)	0.63
Hypertension, n (%)	10 (55.6)	24 (70.6)	0.28
Diabetes mellitus, n (%)	7 (38.9)	10 (29.4)	0.49
Dyslipidemia, n (%)	4 (22.2)	9 (26.5)	0.74
Chronic kidney disease $\geq$ Stage 3, n (%)	5 (27.8)	20 (58.8)	0.031
Chronic heart failure, n (%)	2 (11.1)	5 (14.7)	0.71
Concomitant use of antiplatelet drugs, n (%)	10 (12.5)	7 (15.2)	0.67
Admission NIHSS, mean $\pm$ SD	5.9 $\pm$ 2.0	8.4 $\pm$ 1.4	0.31
Heparin use during acute phase, n (%)	9 (50.0)	26 (76.5)	0.055
Days between stroke onset and medication, median (IQR)	6 (4-8)	6 (2.5-14)	0.58
Length of hospital stay, median (IQR), d	22 (9-36)	33 (13-55.5)	0.23
Modified Rankin Scale at 3 months, median (IQR)	1 (0.75-2.25)	2 (1-4)	0.035

SD indicates standard deviation; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; IQR, interquartile range.

それよりも 1.5 点ほど高い患者群であった。

ダビガトランは主に腎排泄で、腎障害患者では出血性合併症が増加することが示されているため<sup>8)</sup>、クレアチニンクリアランスが 30ml/min 未満の患者には投与禁忌とされている。今回の調査において高度の腎障害に対する投与例はなく、ダビガトラン群で有意に慢性腎臓病患者の割合が少ないとの結果であった。また、ダビガトラン群ではワルファリン群に比べて慢性心不全合併患者が少なかった。この理由の一つとして、腎障害が交絡因子となっている可能性が考えられる。また RE-LY 試験のデータでは、当初ダビガトランはワルファリンよりも心筋梗塞が増加する可能性が示唆されていた。このため、心筋梗塞の既往のある心不全症例では、ダビガトランが敬遠された可能性も否定できない。各群の CHADS<sub>2</sub> スコアや CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアもダビガトラン群で低値であり、総じて、ダビガトランはワルファリンよりも低リスクの患者に用いられる傾向があったと言える。

観察期間中のすべての血栓・塞栓症の発生率は、ダビガトラン群で 2.05%/年、ワルファリン群では 3.56%/年であった。上述の通り両群の背景因子は大きく異なるので、2 群間の単純な比較はできない。RE-LY 試験の脳卒中・TIA 既往患者に限ったサブ解析<sup>9)</sup>においては、ダビガトラン 220mg/日群で 2.07%/年、300mg/日群で 2.32%/年、ワルファリン群で 2.78%/年と報告されているので、いずれの治療群も遜色のない成績であったと考えられる。

出血性合併症については、各群に大出血が 1 例ず

つみられたものの、頭蓋内出血の発症はなかった。出血全体ではダビガトラン群の方が少ない傾向にあったが、消化管出血については逆に 2 倍程度多いとの結果であった。しかもそのすべてが下部消化管由来の出血であり、RE-LY 試験と同様の傾向がみられた。ダビガトランの消化管吸収率は 6~8% 程度と低い（ワルファリンはほぼ 100%）ため<sup>9)</sup>、下部消化管上皮に薬剤が残留し、潜在性の下部消化管由来の出血が顕在化しやすいことが推定される。また RE-LY 試験の人種別のサブ解析<sup>10)</sup>では、非アジア人に比べてアジア人では消化管出血が非常に少ないことが証明されている。下部消化管出血の原因となり得る大腸癌や大腸憩室は、欧米型の食生活が有意な危険因子となるため<sup>11)~13)</sup>、非アジア人では下部消化管出血が顕在化しやすいと推測される。ただし、本研究におけるダビガトラン群の消化管出血の頻度は 7.2%/年と、アジア人 (300mg/日群で 0.96%/年) どころか RE-LY 本試験の対象 (300mg/日群で 1.51%/年) と比べても際立って高かった。この理由の一つとして、消化管出血の定義の違いが挙げられる。すなわち、RE-LY 試験では、消化管出血を「大出血のうち消化管由来のもの」と定義しているのに対し、本研究では、「(軽微な出血も含む)すべての出血のうち消化管由来のもの」と広げて定義したためである。さらに、CHADS<sub>2</sub> スコアの平均値が高かったことから、もともと出血イベントのハイリスク症例が多く含まれていたことも考えられる。また、食生活の欧米化が進んだ日本人では、大腸疾患の有病率が急増しており、最近では欧米とさほど変わらなくなって

いる<sup>14)</sup>。そういった意味では、日本人と他のアジア諸国の人々は、背景が全く異なる集団と言える。本研究の対象がすべて日本人であったことが、消化管出血の増加につながった可能性も否定できない。

現在のところ、急性期の虚血性脳卒中に対するダビガトランのエビデンスは乏しいと言える。すなわち、虚血性脳卒中は発症後早期に最も再発リスクが高いので、急性期に慢性期と同用量の治療で十分なのか、明確にはされていない。本研究では、急性期投与を行ったダビガトラン18例中1例に早期の再発がみられた。また、臨床上大きな問題となる重篤な出血性合併症は起こらなかった。急性期投与の有効性や安全性については、今後さらに症例を蓄積して検証する必要がある。

急性期投与患者における単変量解析では、ダビガトラン群はワルファリン群よりも軽症の脳梗塞が多かった。その理由として、①もともと低リスクの患者に用いられやすいこと、②経鼻胃管や胃瘻からの投与が基本的にはできないので、適応が経口摂取可能な患者に限られること、などが挙げられる。またダビガトランは服用後速やかに薬効が発揮されるという利点あり、橋渡し治療にヘパリンを併用した症例は少ない傾向にあった。一方、ワルファリンでは効果が出るまで少なくとも数日はかかるので、その間ヘパリンで橋渡しする症例が多かった。よって、ダビガトラン群では入院期間が短縮し、長期機能予後も良好な傾向になったと考えられる。

### 結 論

当科における、ダビガトランの発売後2年間の処方症例を調査し、同時期のワルファリン新規処方例と比較・検討した。適正に症例選択が行われており、有効性や安全性は過去の大規模臨床試験の結果と概ね一貫していた。急性期投与の有用性については、今後さらに症例を蓄積して検証する必要がある。

開示すべき利益相反状態はない。

### 文 献

1) **Inoue H, Fujiki A, Origasa H et al:** Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* **137**: 102–107, 2009

2) **Gattellari M, Goumas C, Aitken R et al:** Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (A Program of Research Informing Stroke Management). *Cerebrovasc Dis* **32**: 370–382, 2011

3) **Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T et al:** Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**: 679–683, 2005

4) **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* **21**: 165–173, 2012

5) **Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S et al:** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **361**: 1139–1151, 2009

6) **Kubo M, Kiyohara Y, Kato I et al:** Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* **34**: 2349–2354, 2003

7) 「脳卒中治療ガイドライン2009」(篠原幸人・小川彰・鈴木則宏ほか編), 協和企画, 東京 (2009)

8) **Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al:** Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* **123**: 2363–2372, 2011

9) **Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al:** 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* **9**: 1157–1163, 2010

10) **Hori M, Connolly SJ, Zhu J et al:** Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke* **44**: 1891–1896, 2013

11) **Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA et al:** Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* **323**: 1664–1672, 1990

12) **Chao A, Thun MJ, Connell CJ et al:** Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* **293**: 172–182, 2005

13) **Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB et al:** A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Am J Clin Nutr* **60**: 757–764, 1994

14) **Miura S, Kodaira S, Shatari T et al:** Recent trends in diverticulosis of the right colon in Japan: retrospective review in a regional hospital. *Dis Colon Rectum* **43**: 1383–1389, 2000