

見過ごされている抗凝固薬の ベネフィット



繰り返される弁膜症手術を容認する一方で、高齢者における抗凝固薬のベネフィットは見過ごされています。

ワルファリンのベネフィット

再手術や死亡のリスクが生体弁において有意に高いことを示す**無作為化試験**や **matched clinical study** が増加しているにもかかわらず、現行の人工弁選択基準は大きく生体弁に偏っています(表 1)。¹⁻⁵

経口抗凝固薬のワルファリンは、60 年もの間最も広く用いられ弁膜症や不整脈の患者に恩恵をもたらしていますが、「殺鼠剤」という言葉によって実際の価値が損なわれています。

高齢者における脳卒中及び心筋梗塞の減少

最も広く処方される抗凝固薬であり、米国で 11 番目に多く処方される薬剤であるにもかかわらず、ワルファリンは脳卒中予防に活用されていないとの報告があります。⁶ 心筋梗塞後のワルファリン療法のベネフィットは、WARIS 試験で立証されています。^{7,8} 心筋梗塞発症後にワルファリンを服用している症例では、“intention to treat”群で死亡率は 24%、再梗塞は 34%、脳血管発作は合計で 55%減少しています(表 2)。また、ワルファリンはアスピリン単独よりも合併症の発症を抑制し、両剤併用で最良の結果が得られることが示されました。

60 歳を超える人口のかつてない程の増加や、心房細動患者の増加により、臨床医は経口抗凝固療法に注目するようになりました。高齢の不整脈患者におけるワルファリン試験では、全般的な臨床的有効性が示されましたが、最大のベネフィットは 85 歳以上の脳卒中既往症例で認められました。⁹ また、ホームモニタリングの活用が、治療域の維持及び合併症発生率の低減に有効であることが示されています。^{10,11} **これらの結果に基づくと、ワルファリンが、特に高齢の弁膜症患者において危険であるという考えは誇張されたものであるといえるかもしれません。**

試験 (弁位) (年齢群)	生体弁 患者 生存率	機械弁 患者 生存率	p 値	経過 観察 期間
Brown ¹ (aortic)(50-70)	50%	68%	$p < .01$	10 年
Vicchio ² (aortic)(80)	46.50%	70%	$p = 0.025$	8 年
Daneschmand ³ (mitral,estimated) (62-72) unadjusted	~25%	~58%	$p < 0.0001$	10 年
Daneschmand ³ (mitral,estimated) (62-72) adjusted	~43%	~56%	$p = 0.0017$	10 年
Weber ⁴ (aortic)(<60)	89.10%	96.70%	$p < 0.05$	10 年

表 1. ワルファリンによる防御が機械弁患者の死亡率低減に寄与しているのでしょうか？

分析の種類 事象	ワルファリン (N=607)	プラセボ* (N=607)	リスク 低減率 % (95% CI)	p 値
Intention to treat				
死亡	94	123	24 (4-44)	0.0267
再梗塞	82	124	34 (19-54)	0.0007
脳血管発作	20	44	55 (30-77)	0.0015
On treatment				
死亡	60	92	35 (17-57)	0.0050
再梗塞	70	122	43 (29-61)	0.0001
脳血管発作	16	41	61 (38-81)	0.0003

表 2. WARIS 試験の表を転載(治療群毎の事象分布)

抗凝固療法の将来

弁膜症に対する新しい経口抗凝固薬には、ワルファリンよりも管理が容易で副作用が少ないことが望まれます。ダビガトランエテキシラート(ブラザキサ)は、直接トロンビン阻害剤です。FDA 承認の根拠資料となった心房細動における有効性や、深部静脈血栓症(DVT)における有効性は有望です。^{12,13} 他のトロンビン阻害剤には、ビバルリジン、アルガトロバン、経口ヘパリンがあります。第Ⅹa 因子阻害剤では、リバロキサバン(ザレルト)が最近整形外科の DVT 予防を適応として承認され、アピキサバンも心房細動及び静脈血栓塞栓症予防に関する試験が成功しています。¹⁴⁻¹⁹ **革新的な新薬の登場で、数年後には弁膜症の管理にワルファリンが使われなくなることも考えられます。**

人口の高齢化に伴い、今後 30-40 年の間は弁膜症が急増すると考えられますが、生涯長持ちし抗凝固療法の必要もないという理想的な人工弁は現れていません。ワルファリンが何百万という患者に恩恵をもたらしてきたことは事実ですが、管理が容易な新薬の登場と、設計改良された機械弁が、生体弁における死亡及び再手術発生率に対する解決策となるかもしれません。

ON-X 弁は、FDA 治験において他の機械弁や生体弁に対して臨床的優位性を示しています。²⁰⁻²⁷ FDA に承認されたプロトコル下で低用量ワルファリン又はノンワルファリンによる治療の安全性を検討している唯一の機械弁です。

新薬の登場と ON-X 弁の臨床的有利性によって、弁置換症例の将来は間違いなく改善されるでしょう。

References:

1. Brown ML, Schaff HV, Lahr BD, et al. Aortic valve replacement in patients aged 50 to 70 years: Improved outcome with mechanical versus biologic prostheses. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:878-84
2. Daneshmand MA, Milano CA, Rankin S, et al. Influence of patient age on procedural selection in mitral valve surgery. Ann Thorac Surg 2010;90:1479-86
3. Vicchio M, Della Corte A, De Santo LS, et al. Tissue versus mechanical prostheses: Quality of life in octogenarians. Ann Thorac Surg 2008;85:1290-95
4. Weber A, Nouredinne H, Englberger L, et al. Ten-year comparison of pericardial bioprostheses and mechanical aortic valve replacement in patients less than 60 years of age. Abstract 47. Society of Thoracic Surgeons 47th Annual Meeting Program 2011, page 182
5. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, et al. Aortic valve replacement: A prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. J Am Coll Cardiol 2009;54:1862-68
6. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy: Evolving strategies in anticoagulation. Am Family Physician 1999;p.635
7. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1990;323:147-52
8. Hurlen M, Smith P, Arnesen H. Effects of warfarin, aspirin, and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. Scand Cardiovasc J 2000;34:969-74
9. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. Ann Intern Med 2009;151(5):297-305
10. Kortke H, Korfer R. International normalized ratio self-management after mechanical valve replacement: Is an early start advantageous? Ann Thorac Surg 2001; 72: 44-48
11. Heneghan C et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. Lancet 2006 Feb 4;367:404-11
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361(24):2342-52
14. Bauersachs Rupert, The EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Eng J Med 2010;363:2499-2510
15. Clinical Trials. Gov. Randomized, double-blind study comparing once daily oral rivaroxaban with adjusted-dose oral warfarin for the prevention of stroke in subjects with non-valvular atrial fibrillation. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00403767>. Retrieved 2009-02-11
16. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. J Thromb Haemost 2007;5(12):2368-75
17. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al, ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Eng J Med 2010;363(26):2487-98
18. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Eng J Med 2011;364(9)
19. Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE). NCT00412984. Clinical Trials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00412984?term=apixaban+aristotle&rank=1>. Retrieved 2011-06-23
20. Clinical Comparison of FDA Approval Studies for Heart Valves with Implications for Cost of Complications. On-X Life Technologies, Inc., ©2010, Austin, Texas USA
21. On-X® Prosthetic Heart Valve. Summary of Safety and Effectiveness Data submitted to the United States Food and Drug Administration. PMA P000037. Approval date May 30, 2001 and October 11, 2002
22. SJM Regent® Valve. Clinical Study Summary (package insert)
23. CarboMedics® Prosthetic Heart Valve. Summary of Safety and Effectiveness Data submitted to the United States Food and Drug Administration. PMA P900060. Approval date April 13, 1993
24. ATS Open Pivot® Bileaflet Heart Valve. Summary of Safety and Effectiveness Data submitted to the United States Food and Drug Administration. PMA P990046. Approval date October 13, 2000
25. Edwards Life Sciences Carpentier-Edwards Perimount Magna Pericardial Bioprosthesis. Instruction for Use. Copyright 2003
26. Mitroflow Aortic Pericardial Heart Valve. Summary of Safety and Effectiveness Data submitted to the United States Food and Drug Administration. PMA P060038. Approval date October 23, 2007
27. ATS 3f® Aortic Bioprosthesis, Model 1000. Instruction for Use

On-X 人工心臓弁は、大動脈弁、僧帽弁共に FDA の承認を取得しています。

販売業者

 **東工医科工業株式会社**

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-23-13 TEL 03-3812 3254

選任製造販売業者

東工医科貿易株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島 3-20-12 TEL 03-3836-9031

外国特例承認所得者

 **On-X Life Technologies, Inc.**

ON-X Life Technologies, Inc.