

J-CLEARが読み解くSPRINT

心血管合併症予防のために収縮期血圧をどこまで下げたらよいかは長年の命題であったが、2015年秋、米国国立衛生研究所 (NIH) が総力をあげて実施した大規模臨床試験 SPRINT において、120mmHg を降圧目標値にした群のほうが 140mmHg までを目標にした群よりも心血管複合エンドポイントが 25% も抑制されることが示された。これを受けて、日本では一般紙、週刊誌が取りあげ 120mmHg という数字に注目が集まった。しかし、拡張期血圧はみなくてよいのか？日本人にも当てはまるのか？低ナトリウム血症や急性腎障害などの有害事象をどう評価すべきかなど、試験の解釈に注意が必要な点は多い。J-CLEAR では理事、評議員の 3 名が議論を交えた。

(2015年11月28日、東京)

■ 座談会参加者

桑島 巖 (東京都健康長寿医療センター顧問, J-CLEAR 理事長) [司会]

植田真一郎 (琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学教授, J-CLEAR 副理事長)

菊池健次郎 (旭川医科大学名誉教授, 北海道循環器病院循環器内科 / 常務理事, J-CLEAR 評議員)

SPRINTの患者は「高リスク」か？

桑島 まず、SPRINT 試験は登録基準を「心血管高リスク患者」と定義していますが、対象となった症例をみて、この「高リスク」という表現は妥当でしょうか。

植田 収縮期血圧 (SBP) 120mmHg までの降圧を目指した厳格降圧群の全死亡率は年間 1.03% ですから 10/1,000人・年程度。これに一番近かった高血圧の臨床試験は、日本人で 2000 年代前半に行われた CASE-J 試験です¹⁾。「あの当時の日本人の高リスク」くらいなのです。20/1,000人・年を超えていた ALLHAT 試験²⁾ など、1990 年代後半に欧米で行われた試験にくらべたら

患者のリスクは低めです。

菊池 そうですね、重症の高血圧や、推算糸球体濾過量 (eGFR) < 20mL/分/1.73m² が除外されていますし、いま日本の日常診療で診る患者さんに相当し得ると思います。

桑島 糖尿病患者と一過性脳虚血発作 (TIA)、脳卒中既往患者も除外されています。糖尿病患者については、今回と同様の降圧目標値を比較した ACCORD 試験³⁾ において、エンドポイントには差がつかず有害事象が厳格降圧群で多かったため「厳格降圧の有用性は認められないという結論で決着済み」として除外されました。そうすると、糖尿病患者については今後も ACCORD

- **CASE-J試験¹⁾** 日本人4,703人を対象に、ARBカンデサルタン(プロプレス[®])とCa拮抗薬アムロジピン(アムロジン[®])の心血管イベント抑制効果を検討。結果、群間差はみられなかった。両群とも良好に降圧したが、カンデサルタン群では追加併用降圧薬数が有意に多かった。2001年9月～2002年12月登録、平均追跡期間は3.2年。
- **ALLHAT試験²⁾** 米国・カナダを中心とした冠動脈疾患危険因子を有する高血圧患者33,357人を対象に、Ca拮抗薬アムロジピン(アムロジン[®])、ACE阻害薬リシノプリル(ゼストリル[®]、ロンゲス[®])のほうがサイアザイド系利尿薬chlorthalidoneよりも心血管イベントを抑制するとの仮説を検証。3群に群間差はみられなかった。SBPはchlorthalidone群で有意に低かった。1994年～1998年登録、平均追跡期間は4.9年。
- **ACCORD試験³⁾** 米国・カナダの糖尿病患者4,733人を対象に、目標SBP < 120mmHgが同<140mmHgよりも心血管イベント(非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死の複合)を抑制するか検討。心血管イベントは抑制されず、重篤な有害事象が有意に多く発生した。2001年～2005年登録、平均追跡期間は4.7年。
- **SPS3試験⁴⁾** 欧米のラクナ梗塞発症180日以内の患者3,020人を対象に、(1)抗血小板薬併用療法 vs 単独療法、(2)目標SBP < 130mmHg vs 同130～149mmHgを2×2で比較。目標SBP < 130mmHg群で、有意ではなかったが脳卒中再発が少ない傾向だった。2003年～2011年登録、平均追跡期間は3.7年。

糖尿病治療と心血管合併症予防を 考える

～EMPA-REG OUTCOME試験を中心に～

これまで糖尿病新薬は「血糖値は下げるものの、イベントを抑制しない」といわれてきた。しかし2015年9月、欧州糖尿病学会(EASD)で発表されたSGLT2阻害薬エンパグリフロジン(ジャディアンス®)のプラセボ対照非劣性試験EMPA-REG OUTCOMEでは、心血管イベント抑制作用について非劣性だけでなく優越性も認められるという、良好な結果が示された。日常診療に反映するためにこの試験をどう読み解いたらよいか、J-CLEARでは理事、評議員が議論した。

(2015年11月28日、東京)

■座談会参加者

桑島 巖 (東京都健康長寿医療センター顧問, J-CLEAR 理事長) [司会]

植田真一郎 (琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学教授, J-CLEAR 副理事長)

平山 篤志 (日本大学医学部循環器内科主任教授, J-CLEAR 評議員)

吉岡 成人 (NTT 東日本札幌病院内科診療部長, J-CLEAR 評議員)

エンパグリフロジン10mg群と25mg群を、 統合してプラセボ群と比較してよいのか？

桑島 そもそもこの試験の目的は「エンパグリフロジン10mg, 25mgはどちらも安全性に問題なく、プラセボにくらべて心血管イベントを増加させない」という仮説を検証することでした。注目された「プラセボと比較して心血管イベントを24%抑制」というのは、10mg群と25mg群を統合した群での結果です。統合前は、各群ともプラセボとの有意差がみられませんが、統合群とプラセボ群を比較することは妥当でしょうか。

植田 おっしゃるとおり、試験の目的は10mg群, 25mg群それぞれが、いずれも心血管イベントを増加させないと証明することです。rosiglitazoneで、承認後に心血管イベントを増加させる懸念¹⁾が生じたことを受けて、米国食品医薬品局(FDA)は2008年以降、すべての糖尿病治療新薬について、HbA1cの低下作用を示すだけでなく心血管イベントの非劣性試験を実施するよう要請し、実施されています。2群の統合解析を行うことについては、本試験では事前に表明されていましたので²⁾、恣意的な解析というわけではありません。

吉岡 10mgと25mgの心血管イベント抑制作用に差がないことが事前にわかっていたので、2群を統合し

ても問題がないと判断したのでしょうか。

植田 しかし、なぜ統合するかについては、すんなりとは理解できません。薬力学的作用を検討した日本人での反復投与試験では、10mgと25mgの累積尿糖排泄量は変わりません³⁾。ですから10mgで血糖コントロールが不良だった場合に25mgに増量するという1群だけを実薬群として設定するのは臨床的妥当性がないかもしれませんが、そもそも25mgが製造販売承認される妥当性がはっきりしません。

吉岡 日本ではおもに10mg錠が使用されており、25mgに増量しても、効果はさほど変わらない印象です。尿糖排泄を増やし、体内の水分量、体重を減らしながら血糖値を改善する薬ですので、倍量投与してHbA1cが1.5倍低下するというわけではありません。

平山 製薬会社の視点に立つと、25mg錠の安全性も証明したかったため2群設定したのかもしれませんがね。

全死亡・心血管死は減少したが、 心筋梗塞・脳卒中は抑制されなかった

桑島 心血管死・心筋梗塞・脳卒中から成る複合一次エンドポイントは強く抑制され、大変に注目されました。しかしこれに不安定狭心症を加えた主要二次エンドポイントでは、統合群の優越性が消失しています。



桑島 巖



植田真一郎

対象は10年で1/4が死亡する高リスク患者

植田 UKPDS 34のころと違って、いまみているのはメトホルミンもスタチンも服用しているところへの上乘せ効果ですからね。

吉岡 ACE 阻害薬 /ARB もスタチンもすでに投与されていて、そのうえで HbA1c を 0.3% 程度下げても心血管イベント抑制に対する大きな意味を見出すことは難しいと思います。

桑島 心不全による入院がエンパグリフロジン群で強く抑制されているのは SGLT2 阻害薬の利尿作用によるものでしょうか。

吉岡 そうだと思います。この薬剤は、服用後早い時期に尿量が増えて体重が減少します。1日 500 ~ 1,000 mL の水分を摂るように指導しますが、それでも一部の患者さんは口渇を強く訴えます。HbA1c の低下作用もありますが、それ以上に利尿作用が強い印象です。体液量減少による心不全の管理が、心血管死を抑制させていたのではないのでしょうか。一方で、過剰な利尿作用による脱水が脳梗塞を増加させる懸念もあります。糖尿病自体が脳梗塞リスクを高めますが、実際にこの試験でも統計的に有意ではないものの増加傾向でした。ただ、SGLT2 阻害薬は通常の利尿薬と違って電解質バランスに影響を与えず、浸透圧利尿で水分管理ができる一面もあります。近位尿細管での糖の再吸収を阻害することで尿糖排泄量が増加し、これにより近位尿細管内の浸透圧が上昇し、水分の再吸収が低下します。

平山 利尿薬とはまったく違った結果かもしれませんね。心不全患者に利尿薬を使うと、予後は逆に悪化すると考えられています。

植田 そうですね、重症心不全に対してスピロラク톤の有効性は認められていますが、ループ利尿薬やサイアザイド系類似薬では心不全患者の生命予後改善作用は報告されていません。

桑島 試験の対象は、専門医受診レベルの相当高リスクな糖尿病患者ですね。

植田 プラセボ群の全死亡率が 28.6/1,000 人・年、ということは目安として 10 年で 1/4 超が死亡するような高リスク集団です。

吉岡 私が日常診ている患者さんでも 10 年間で 1/4 は亡くなりません。600 ~ 700 人の外来患者で 1 年に 6 ~ 7 人が亡くなりますが、5 人が癌、1 ~ 2 人が心疾患か脳血管疾患で亡くなります。欧米と違って高齢者の心筋梗塞は少ないので、EMPA-REG OUTCOME では日本の日常臨床で診る患者さんとは異なった集団を対象にしていると思います。

平山 心不全患者でも、どんなに多くても 5 年で 10 % は亡くなりません。日本ではこれほど死亡リスクの高い集団はないのではないのでしょうか。日本のようにすでに心不全の管理がしっかりなされているところに、さらにこの薬剤が安易に投与されると脱水が起きやすいかもしれません。

植田 半数程度にインスリンが使用されていたにもかかわらず HbA1c が平均 8% と高めですので、血糖値の管理に難渋していることがうかがえます。スタチン 8 割、ACE 阻害薬 8 割、アスピリン 8 割など、各種薬剤もしっかり使われていますので、糖尿病内科と循環器内科の両方を受診していて、どちらでもコントロールに難渋しているような患者ではないのでしょうか。

平山 食事指導も運動指導もできないような集団かもしれません。

植田 そうすると、心不全管理がもっとも予後改善に影響するでしょうね。この試験の対象には有効だったと思いますが、この結果をもって、明日からの糖尿病外来でエンパグリフロジンを使いましょう、とはいえません。



平山篤志



吉岡成人

肥満患者では食事療法の指導が重要

桑島 SGLT2 阻害薬は若い肥満の患者に効く印象がありました。サブグループ解析をみると、65 歳未満ではなく、65 歳以上で一次エンドポイントが有意に抑制されています。

吉岡 この試験の結果としてはそうなりますが、体重減少、血糖コントロールという点では、若くて肥満の患者がよい適応です。

桑島 しかし、BMI も、30 以上ではなく 30 未満のほうが効いていますね。

吉岡 BMI ≥ 30 の肥満患者は、SGLT2 阻害薬を服用することで、かえって空腹感が強くなって食欲が亢進する可能性があります。食事療法を遵守できれば減量につながり、HbA1c は本試験のように -0.3% 程度ではなく、もっと下がると思います。ですから、今回は心不全を引き起こしやすい患者における水分管理が好結果を生んだものと想像しています。服薬開始から数ヶ月でイベントの差が生じていますので、少なくとも血糖低下作用がイベント発生率に影響しているとは考えられません。

DPP-4 阻害薬ではなぜ心血管イベント抑制が認められないのか

桑島 DPP-4 阻害薬も、2009 年以降の上市ですので各薬剤で非劣性試験が行われていますが、いずれも、非劣性は認められるものの優越性は認められていません。

平山 インクレチン分解酵素である DPP-4 を阻害することによってインクレチンの半減期が延長し、インクレチンを介して心血管イベントが抑制されるという期待は循環器医のあいだで大きかったと思います。

吉岡 インクレチンの一つである GLP-1 自体を投与すると左室駆出率が改善した、心エコー所見が改善し

たという動物実験のデータもありますよね。

平山 GLP-1 がプラークを安定化させるとか、プラークの増悪を抑制するとか、DPP-4 についても、ノックアウトマウスで不安定プラークが安定化するというデータが出ていましたよね。

植田 サキサグリプチン（オングリザ[®]）の第 II / III 相試験のメタ解析では、心血管死・心筋梗塞・脳梗塞の複合エンドポイントを相対リスク 0.43, 95% CI 0.23 ~ 0.80 と有意に抑制しています⁹⁾。この解析の対象は年齢中央値 55 歳、冠動脈疾患既往 12% と低リスクで、血糖値が 8.5% 程度と高めでした。他の DPP-4 阻害薬の治験のメタ解析でも、心血管イベントが若干抑制されることが示されています。一方で、非劣性試験は心血管高リスクの患者を対象としていました。たとえばシタグリプチン（ジャヌビア[®]）の非劣性試験 TECOS は心血管既往があつて HbA1c は 7.2% 程度¹⁰⁾、サキサグリプチンの非劣性試験 SAVOR-TIMI 53 は心血管既往もしくは複数の心血管リスクがあつて HbA1c は 8.0% 程度¹¹⁾ です。対象患者の違いが解釈を難しくしている部分がありますね。

SGLT2 阻害薬はどのように使用すべきか

桑島 今後、SGLT2 阻害薬はどのように使用するのが適切だとお考えですか。

吉岡 まださほど使用経験がありませんが、この結果からみると、心血管イベントの既往があり心不全のリスクをもった糖尿病患者などがよい適応となるのではないのでしょうか。また、循環器の先生が、利尿薬を使うと電解質バランスが崩れる懸念のある糖尿病合併患者に使用すると、うまくコントロールできるかもしれません。通常の糖尿病患者に積極的に投与する薬剤ではないと思います。

桑島 そうですね、どちらかという循環器でしょうね。心不全を起こしやすい患者という、心筋梗塞既

2015年概説

編集／執筆 桑島 巖

執筆 大野貴之, 折笠秀樹, 木村健二郎, 許 俊鋭, 興梶貴英, 後藤信哉
高月誠司, 中川義久, 中川原謙二, 中澤 達, 原田和昌, 吉岡成人

(五十音順)

糖尿病

● 1型糖尿病

1) 1型糖尿病患者の生命予後

スコットランドのコホート研究¹⁾によって、1型糖尿病患者の平均余命が約10年短いことが示された。20歳の男性の場合、非糖尿病患者の余命は57.3年なのに対して1型糖尿病患者の余命は46.2年と11.1年(95% CI 10.1～12.1)短く、女性も非糖尿病患者61.0年、1型糖尿病患者48.1年と12.9年(95% CI 11.7～14.1)短かった。GFRが90mL/分/1.73m²以上に保たれた群でも、1型糖尿病患者では男性49.0年、女性53.1年と短く、全体としては虚血性心疾患が、50歳以下では糖尿病ケトアシドーシスが死亡原因として関連していた。

2) 厳格な血糖管理と長期予後

1型糖尿病患者において厳格な血糖管理が細小血管障害、大血管障害の減少につながることを示したコホート **DCCT/EDIC** の追跡調査²⁾の結果が報告された。平均27年の追跡期間における死亡は1,429人中107人、通常療法群64人、強化療法群43人、絶対リスクの差は10万人・年あたり-109、ハザード比は0.67(95% CI 0.46～0.99, $P=0.045$)であり、病初期の平均6.5年にわたる厳格な血糖管理は27年後の死亡率にも影響を及ぼすことが示された。

3) 厳格な血糖管理と眼科における手術

DCCT³⁾の対象となった1,441人の1型糖尿病患者のうち追跡が可能であった1,375人において、白内障、硝子体切除などの眼科手術の頻度を検討した成績が示された。23年(中央値)の追跡期間中、強化療法群では711人中63人、130回の眼科手術が行われ(8.9%)、通常療法群では730人中98人、198回の眼科手術が行われた(13.4%)。糖尿病に関連した眼科手術は強化療法群で48%(95% CI 29～63)減少した。糖尿病に関連した眼科手術としては、白内障、硝子体切除、緑内障などが解析対象となっており、硝子体切除、網膜剥離手術が実施された患者は強化療法群4.1%、通常療法群6.8%であり、強化療法群でのリスク減少は45.4%(95% CI 12.5～65.9)であった。

4) インスリンポンプ治療と心血管死

Swedish National Diabetes Registerの1型糖尿病患者18,168人を追跡したスウェーデンの観察研究⁴⁾で、インスリンポンプ治療を行っている群では頻回注射を実施している群よりも心血管疾患の罹患率、全死亡が少ないことが示された。18,168人のうちインスリンポンプ使用者は2,441人(13.4%)。平均6.8年の追跡期間でのポンプ治療群における致死性心疾患のハザード比は0.55(95% CI 0.36～0.83)、心血管死(冠動脈疾患および脳卒中)のハザード比は0.58(95% CI 0.40～0.85)、全死亡のハザード比は0.73(95% CI 0.58～0.92)と報告された。観察期間中における低血糖

DCCT/EDIC
Diabetes Control and
Complications Trial/
Epidemiology of Diabetes
Interventions and
Complications

糖尿病 高血圧 脂質異常症 不整脈 **冠動脈疾患** 血栓/凝固 脳血管疾患 心臓外科 末梢動脈疾患 腎疾患 心不全 EBM

● **トライアルレビュー：BARI 2D研究** Everett BM, et al; for the BARI 2D Study Group. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 610-20. PMID: 26267622

コメント

狭心症「安定期」でのトロポニンの役割

(香坂 俊)

トロポニンのAMIでの役割

トロポニンは急性心筋梗塞 (AMI) の考え方を根底から変えた。

AMIの診断にあたって、以前は「症状」と「心電図」と「バイオマーカー」がきっちりと三権分立しており、「三つのうち二つがあてはまればAMIと診断する」とされていた (WHO 基準)。ただ、トロポニンが出てきてからは、その高い感度と特異度のため、「陽性ならAMI、陰性なら違う」という、誠に味気のない基準に変わってしまった (別に悪いことではないのだが)。

さて、虚血性心疾患の領域でAMIと双璧を成すのが安定狭心症 (Stable Angina) であるが、この二つの疾患には決定的な違いがある。急性心筋梗塞は薄いプラークが破裂して血栓を形成する (図1 色丸部)。その血栓が100%かそれに近い血流の阻害をもたらすため、その先の心筋が壊死し、トロポニンが血流に漏れる。安定狭心症は分厚い動脈硬化による物理的な冠動脈の狭窄をきたす (図2 黒丸部)。ただ、狭窄の度合いは50~75%程度が多く、安静時の血流は保たれる。つまり、基本的に負荷をかけないと症状や心電図変化は出現せず、トロポニ

ンが漏れることも「ない」。

この違いをふまえて、安定狭心症は、最近では安定型虚血性心疾患 (SIHD) とよばれることが多くなっている。このSIHDでは心筋の壊死や障害が平時 (安静時) に起こることはないと言われていたので、そのマネジメントにトロポニンを役立てようという発想はこれまでにはなかった。

トロポニンのSIHDでの役割

ここにトロポニン計測技術の進歩が一石を投じた。今回の研究で対象となったのはBARI-2Dという有名な臨床試験に登録された2,285人のSIHD症例の血液サンプルである。ちなみに、BARI-2Dは糖尿病合併SIHD患者 (二枝・三枝病変のみ) に対して、経皮的冠動脈形成術 (PCI) や冠動脈バイパス術 (CABG) などの再灌流療法を用いるか、あるいはそのまま薬物療法を続けるかでランダム化を行った試験である (結果は、一次エンドポイントの発生率に有意な差はなかった)。

論文によるとそのサンプルが試験終了後も -80°C で保存されており、今回Roche社の協力により高感度トロポニンの測定を行うことが可能となったとのことである。この高感度トロポニンは従来のアッセイと異なり、 3ng/L までの計測が可能であり、健常人の99パーセント値は 14ng/L とされている (健常人の99%がこの数値以下という値)。

さて、この試験の結果であるが、実に39.3%のSIHD症例で上昇 (14ng/L 値以上) を呈したとのことである。これは驚くべき結果で、SIHDの安定期でも微量のトロポニンの漏れがかなりの頻度でみられたということになる。その機序はいまのところ明確ではないが (この論文でもほとんど論じられていない)、SIHDへの考え方を少々修正する必要があるのかもしれない。たとえば、この39%の症例では微小血管レベルでは高度な狭窄が起きているのかもしれないし、その結果として微小な心筋障害が持続的に起こっていることも考えられる。

トロポニン陽性例でカテカバイパス?

結果の説明に話を戻す。このあとでBARI-2Dの治験責任医師たちは、予後との関連をみており、トロポニン

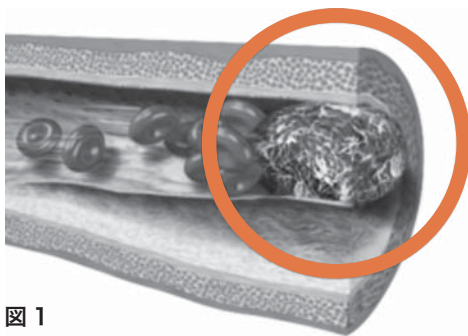


図1

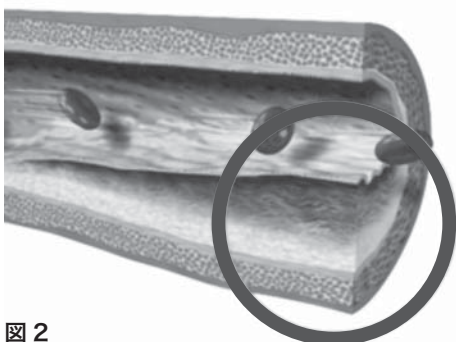


図2

● **トライアルレビュー：RE-VERSE AD研究** Pollack CV Jr, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-20. PMID: 26095746

コメント

少数例でも急速中和により止血できれば価値があるが、小規模研究の結果である点に注意

(後藤 信哉)

フラミンガム研究は脳卒中の危険因子として心房細動の重要性を示した¹⁾。しかし、脳卒中に対するインパクトは心不全のインパクトと大差はないことも報告された²⁾。いわゆる新規経口抗凝固薬がNOACとの名称により広く使用されている。PT-INRを計測するワルファリン(ワルファリン[®])では、抗凝固作用が重篤な出血イベントと直結することを臨床家は実感した。ワルファリンに「脳卒中予防」効果があるとされても、臨床家のワルファリン使用は十分に慎重であった。

各種NOACsの薬剤開発第Ⅲ相試験では、PT-INR 2～3のような指定された標的のワルファリン治療と抗トロンビン、抗Xaの有効性、安全性が比較された。ワルファ

リン群、NOAC群いずれにおいても年間2～3%に重篤な出血合併症が発症することを示した各種の第Ⅲ相試験の結果は、「心房細動」程度に安易に抗凝固薬を使用すべきではないとも解釈できた。ワルファリンの薬効は第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子などの凝固因子の活性化が低下することにより惹起される。出血合併症は怖い、止血が必要な場合は凝固因子を補給すればよい。一方のNOACsは血液凝固にかかわるトロンビン、Xa因子など、酵素活性の競合的阻害薬である。凝固因子を補給しても凝固因子の酵素活性阻害効果が残存するので止血できない。

抗凝固作用を急速に阻害する薬剤として、ダビガトラン(ブラザキサ[®])ではヒト化抗体、抗Xa薬(アピキサバン

● 試験概要

【対象】 18歳以上(76.5歳[中央値])でダビガトラン服用中の患者で、重篤な出血を発生した患者(A群)、または緊急の手術/インターベンション(8時間以上遅らすことができない手術または侵襲的処置による正常止血)が必要となった患者(B群)90人。 **【要因曝露】** idarucizumab 5g 静注(2.5g含む50mLを、15分以内の間隔でボラス投与2回) **【試験デザイン】** 非比較研究、多施設(35カ国、184施設) **【追跡期間】** 1ヵ月以上

有効性のエンドポイント	A群(51人): 重篤な出血を発生した患者	B群(39人): 緊急の手術/インターベンション(8時間以上遅らすことができない手術または侵襲的処置による正常止血)が必要となった患者
希釈トロンビン時間の正常化*	98%(40人中)	93%(28人中)
エカリン凝固時間の正常化*	89%(47人中)	88%(34人中)
最大中和率中央値(トロンビン時間およびエカリン凝固時間による)	100%	100%
24時間後の非結合ダビガトラン濃度 <20ng/mLの患者の割合	79%(62/78人)	

* 有効性の一次エンドポイント

安全性	A群(51人): 重篤な出血を発生した患者	B群(39人): 緊急の手術/インターベンション(8時間以上遅らすことができない手術または侵襲的処置による正常止血)が必要となった患者
止血確認までの時間(中央値)	11.4時間(35人中)	—
緊急処置施行例における術中の正常止血	—	33/36人(92%)
緊急処置施行例における術中の軽度の異常止血	—	2/36人
緊急処置施行例における術中の中等度の異常止血	—	1/36人
死亡	9人	9人
血管関連死	10人	
治療後96時間以内の敗血症ショック	2人	
治療後96時間以内の頭蓋内出血	3人	
血栓塞栓イベント	5人	
重篤な有害事象	13人	8人

N Engl J Med 2015; 373: 511-20. より作成.

[エリキュース[®]], エドキサバン[リクシアナ[®]], リバロキサバン[イグザレルト[®]]) では decoy の開発が進んだ。本試験で用いられた idarucizumab はダビガトランに対する抗体の構造をヒト化して、さらに Fc 部分を取り除いて作成した Fab fragment である。同様の薬剤として過去において血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 受容体阻害薬 abciximab が開発され、冠動脈インターベンション時の心筋梗塞予防に使用された。Fab 部分のみを選択したとは行っても、もとは抗体である。一度使用すれば二度目にはアナフィラキシーショックのリスクがある。よほど切迫した状況でなければ使用できない。本試験はダビガトラン服用中に重篤な出血、または重大出血を呈した患者 (A 群), または緊急手術を要した患者 (B 群) における idarucizumab の抗トロンビン作用消失効果を検証している。症例数は 90 人と少ない。しかし、切迫した状況を作り出したダビガトランの作用を速やかに消失させ、少数でも救命できる症例があればインパクトがあると *N Engl J Med* 誌に掲載された。

少数例の試験であっても結果は明確であった。idarucizumab 静注後速やかに活性化部分トロンボプラスチン時間 (a-PTT) などにより代表されるダビガトランの抗トロンビン作用は消失した。90 人のうち 10 人が 4 日以内に死亡した。3 ヶ月以内とすると死亡は 18 人であった。4 日以内に死亡した 10 人のうち 4 人は出血の増悪を原因とした。分の単位にて凝固機能は回復しても、止血に至るとは限らない。また、3 ヶ月以内の死亡例 18 人のうち 10 人は心血管死であった。急速な抗トロンビン効果の消失により血栓性が亢進する可能性を完全には否定できなかった。NOACs の一つであるダビガトランの急速中和薬 idarucizumab は抗トロンビン効果を中和した。少数例であっても確実に止血して死亡などを防げれば、薬剤には価値がある。小規模の試験の結果の解釈は微妙である。

1) *Stroke* 1991; 22: 983-8.

