

超高齢非弁膜症性心房細動患者における 抗凝固療法実態調査

—エドキサバン 15 mg 適応追加前後の変遷—

鈴木 信 也¹⁾ 杉 本 正 子²⁾

八重樫 昇 吾³⁾ 安 田 義⁴⁾

はじめに

超高齢社会を迎えたわが国において、心房細動（atrial fibrillation：AF）有病者数の増加は公衆衛生上の重要な課題である。AFは加齢とともに有病率が増加し¹⁾、脳卒中や心不全のリスクを高めることが知られている²⁾。わが国においてもAF患者数は年々増加していると報告され¹⁾、高齢化と相まって2050年には約103万人に達すると予測されている³⁾。

近年、AFに対する脳卒中予防のための抗凝固薬として直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant：DOAC）が広く使用されるようになってきた。DOACは、ワルファリンと比較して脳卒中予防効果が同等以上である一方で、大出血、とくに頭蓋内出血が少ないことが報告されている。また、食事や他の薬剤との相互作用が少ないことなどが明らかとなっている⁴⁾。このような特性をもつDOACはさまざまな合併症を有する、ハイリスクな高齢者にこそ、その有用性が期待される。これに対して、各DOACの第Ⅲ相試験の参加患者の年齢分布に注目すると、75歳以上の高齢者が30～40%を占める一方

で、85歳以上の超高齢者は2～3%に限られていた。また、実臨床では、AF患者の半数を75歳以上の患者が占め⁵⁾、さらに75歳以上の患者のなかで85歳以上の超高齢患者は約1/3を占めていた^{5,6)}。このように、日本の診療現場ではきわめて多くの超高齢AF患者が診療を受けており、適切な抗凝固療法を受ける必要に迫られているが、治療の適切さを判断する根拠となるエビデンスは必ずしも十分とはいえない実情があった。そのようななか、日本から超高齢AF患者を対象としたエビデンスが多数報告されてきた⁷⁾。それらは、おおむね現状のDOAC用量が日本人高齢患者に適するものであることを明らかにしつつも^{6,8)}、電子化された添付文書（以下、電子添文）どおりのDOAC用量に限界があることもまた指摘し、たとえばcreatinine clearance（CCr）<25 mL/min、90歳以上、といった患者にはさらなる低用量が必要かもしれないという可能性を示唆した^{9～11)}。

80歳以上の出血高リスクを伴う非弁膜症性心房細動（non-valvular atrial fibrillation：NVAf）患者に対して行われたELDERCARE-AF試験はエドキサバン15 mgをプラセボと比較した試験

Key words：心房細動、抗凝固療法、超高齢者

¹⁾公益財団法人 心臓血管研究所 ²⁾第一三共株式会社プライマリ・メディカルサイエンス部 循環器グループ

³⁾第一三共株式会社データインテリジェンス部 リアルワールドエビデンスグループ ⁴⁾第一三共株式会社プライマリ・メディカルサイエンス部

であり¹²⁾、エドキサバン 15 mg の有効性と安全性が示され、2021 年 8 月に NVAF 患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制に対する用法および用量の追加申請が承認された。その後、日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン「2024 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療」において、エドキサバン 15 mg の投与は、超高齢かつ出血高リスク患者に対し、クラス I、エビデンスレベル B で推奨された⁷⁾。

エドキサバン 15 mg という新しい用量設定は、はたして臨床現場にどのように受け入れられたのだろうか。エドキサバン 15 mg の投与対象は、「経口抗凝固薬 (DOAC, ワルファリン) の通常用量では出血リスクのため投与できない高齢の患者」とされている。ここで「出血リスク」とは、年齢、腎機能障害 ($15 \leq \text{CCr} < 30 \text{ mL/min}$)、重要器官からの出血歴、低体重 ($\leq 45 \text{ kg}$)、NSAIDs の使用、抗血小板薬の使用という患者の状態に応じたものであり、従来の DOAC 減量基準に含まれてきた腎機能および体重と、それ以外の因子が混在している。このような複雑な対象条件で設定されたエドキサバン 15 mg の適正使用を推進するうえでは、まずは臨床現場の受け入れ方、すなわち、対象条件となる患者背景 (出血性素因) とエドキサバン 15 mg 処方に関わりについて、その実態を明らかにすることが第一歩となるだろう。

これまでのわが国におけるエドキサバンの NVAF 患者に対するリアルワールドの使用実態は ETNA-AF-Japan 試験で明らかにされているが、15 mg 投与の症例は含まれていない^{13,14)}。そこで、本研究では、DPC データベースを用いて新規用量承認前後での超高齢 NVAF 患者の薬物治療の実態を明らかにし、新規用量承認後の実臨床下においてエドキサバン 15 mg が処方されている患者背景 (出血性素因、併存疾患など) の実態を記述的に調査することを目的として調査を行った。

I 目的と方法

1 目的

新規用量承認前後での超高齢 NVAF 患者の薬物治療の実態を明らかにし、新規用量承認後の実臨床下においてエドキサバン 15 mg が処方されている患者背景 (出血性素因、併存疾患など) の実態を記述的に調査すること (UMIN000055684)。

2 方法

1) 研究倫理

本研究は「ヘルシンキ宣言」に規定された倫理的原則、「個人情報保護に関する法律 (平成 15 年法律第 57 号)」および関連通知ならびに本研究計画書を遵守して実施する。なお、本研究は匿名加工情報を用いる研究であり、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (令和 3 年文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第一号)」の対象とはならない。

2) データソースと対象患者

本研究は、Medical Data Vision 社が保有する匿名加工処理されたデータベースに含まれる診断群分類別包括評価方式 (Diagnosis Procedure Combination : DPC) データを用いた後ろ向きコホート研究である。調査対象期間は 2019 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日であり、その期間に「80 歳以上の NVAF 患者」と診断し得る患者のデータを抽出し、次項に示す 2 つのコホートにおける記述統計を行った。

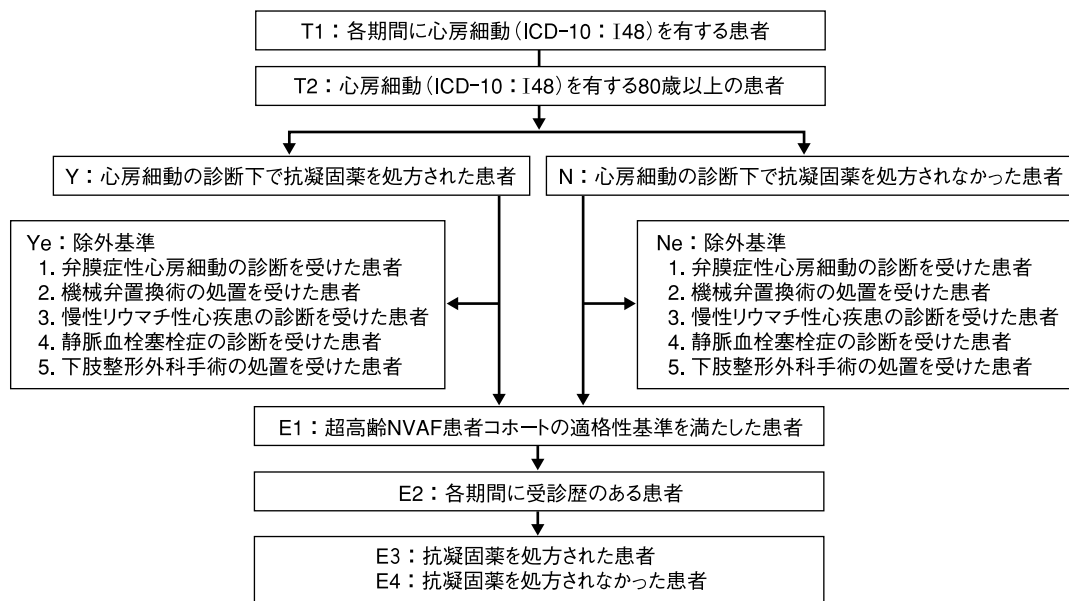
NVAF の定義は、「疾病及び関連保健問題の国際統計分類」(国際疾病分類 : ICD-10) で心房細動 (ICD-10 : I48) の診断があり、かつ、弁膜症性 AF、慢性リウマチ性心疾患、機械弁置換術既往のいずれにも該当しない者とした。

3) 調査方法

(1) 超高齢 NVAF 患者コホート

対象患者 : 80 歳以上の NVAF 患者。

統計解析 : 調査対象期間を 1 年ごとに分けた年次対象期間 (2019 年, 2020 年, 2021 年, 2022 年, 2023 年) のそれぞれにおいて、抗凝固療法の種類 (DOAC の各用量パターン、ワルファリン、抗凝固薬なし) を集計した (図 1)。



期間(年)	T1	T2	E1	E2	E3	E4
2019	963,379	464,676	450,493	202,084	105,049	97,035
2020	1,112,487	557,360	541,316	217,027	111,645	105,382
2021	1,258,352	656,897	639,010	235,823	119,519	116,304
2022	1,406,271	765,530	744,826	253,224	126,325	126,899
2023	1,568,384	883,414	860,588	273,059	135,784	137,275

期間(年)	Y	Ye1	Ye2	Ye3	Ye4	Ye5	N	Ne1	Ne2	Ne3	Ne4	Ne5
2019	114,960	99	304	1960	6375	1679	349,716	36	58	917	2758	644
2020	112,728	131	301	1977	7529	1715	434,632	38	63	981	3277	738
2021	131,848	148	234	1991	8723	1849	525,049	54	65	940	3857	801
2022	140,727	146	203	2022	10,684	1994	624,803	61	56	978	4609	820
2023	151,501	167	231	2109	11,773	2192	731,913	75	48	983	5448	790

図1 超高齢 NVAF 患者コホート

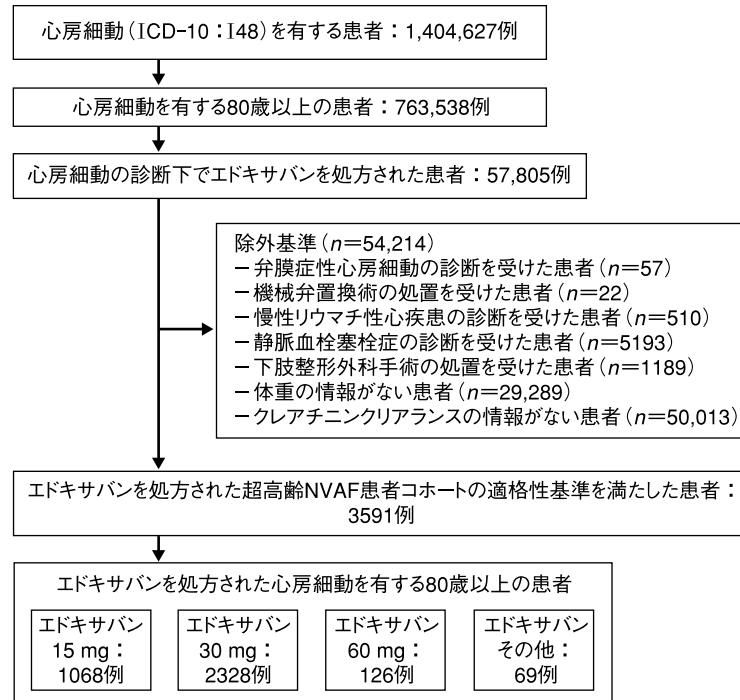
(2) エドキサバンを処方された超高齢 NVAF 患者コホート

対象患者: 80 歳以上の NVAF 患者でエドキサバンの処方がある患者。

統計解析: 新規用量承認後の 2 年間である 2021 年 9 月 1 日から 2023 年 8 月 31 日を 2 つの処方内容判定期間 (処方内容判定期間 1: 2021 年 9 月 1 日から 2022 年 8 月 31 日, 処方内容判定期間 2: 2022 年 9 月 1 日から 2023 年 8 月 31

日) に分けた。それぞれの期間において, エドキサバンの 1 日投与量 (15 mg, 30 mg, 60 mg, その他) 別に患者背景を分析した (図 2)。ここで「その他」とは, 本コホートにおいて, エドキサバンの電子添文に記載されていない用量 (例: 15 mg 錠の半錠投与や 45 mg 投与など) を指す。とくに, 15 mg 選択の根拠となる出血性素因と, 各処方用量を選択する前に投与されていた薬剤の内容に注目した分析を行った。なお,

処方内容判定期間1 (2021年9月1日～2022年8月31日)



処方内容判定期間2 (2022年9月1日～2023年8月31日)

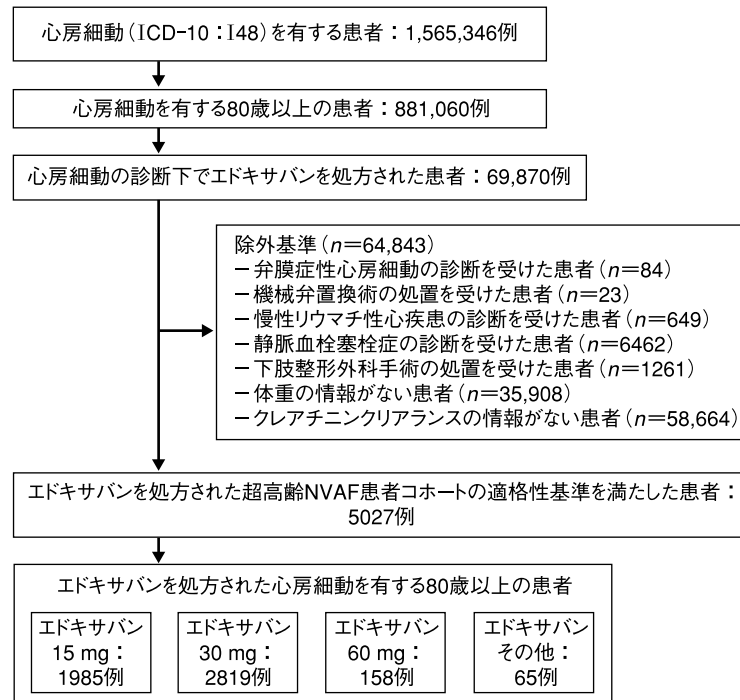


図2 エドキサバンを処方された超高齢 NVAF 患者コホート

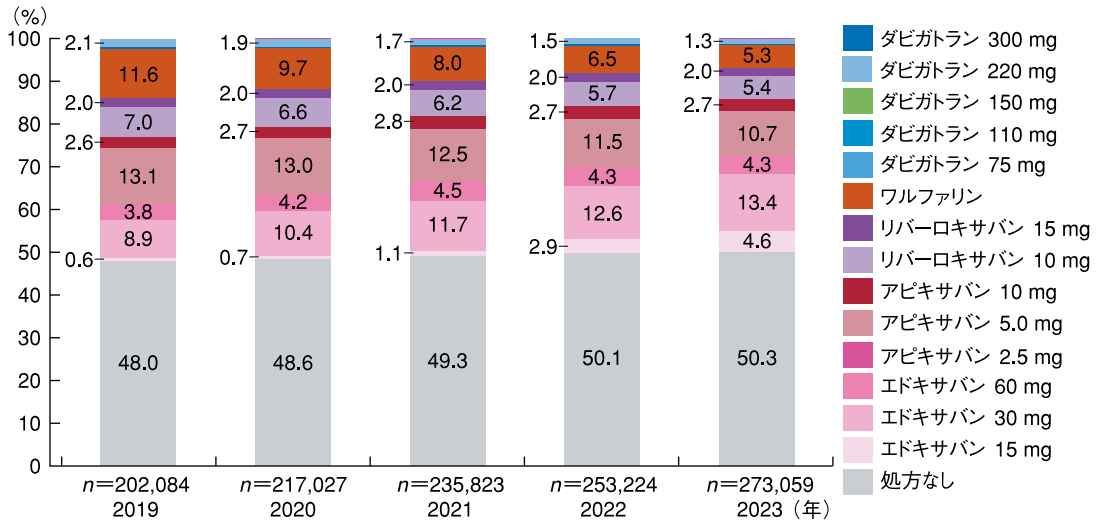


図3 超高齢 NVAF 患者の年次推移

1つの処方内容判定期間中に複数の用量が処方された場合は、もっとも低用量のものを採用した（例：30 mg が投与されたあと 15 mg に変更された場合は 15 mg 投与群として集計した）。

II 結 果

1 超高齢 NVAF 患者コホート

調査対象期間において、80 歳以上の NVAF 患者は年々増加し、2023 年には 273,059 人に達した（図 3）。

抗凝固薬の内訳も図 3 に示す。全体の約 50% の患者が経口抗凝固薬の処方を受けておらず、この割合はわずかながら年々増加していた。抗凝固薬のうち、ワルファリンの処方割合は 2019 年の 11.6% から 2023 年の 5.3% まで年々減少した。DOAC のなかではエドキサバンの処方割合が増加傾向にあり、エドキサバン 15 mg については 2019 年 0.6%、2020 年 0.7%、2021 年 1.1%、2022 年 2.9%、2023 年 4.6% と推移し、とくに 2021 年の適応追加以降に増加が顕著であった。

2 エドキサバンを処方された超高齢 NVAF 患者コホート

エドキサバンの処方用量に基づき 4 群に分けた（2021 年：15 mg；1068 例、30 mg；2328 例、60 mg；126 例、その他；69 例、2022 年：1985

例、2819 例、158 例、65 例）（図 2）。

エドキサバンの用量別の患者背景を比較すると、60 mg 投与者は年齢中央値 82 歳、体重 67.0～68.0 kg、CCr 61.1～62.4 mL/min と他の用量と比較して年齢が若く、体重や CCr が高かった。30 mg 投与者は年齢中央値 85～86 歳、体重 52.0～53.0 kg、CCr 52.4～52.7 mL/min であった。これに対して、15 mg 投与者は年齢中央値 88～89 歳、体重 48.2～48.5 kg、CCr 40.8～41.6 mL/min であり、超高齢、低体重であるものの、腎機能が比較的保たれていた（表 1）。これらの傾向は、エドキサバン 15 mg が承認された後の 1 年目と 2 年目で明らかな変化を認めなかった。

エドキサバン 15 mg 投与者において、その選択理由となる出血性素因をみると（表 1）、低体重（ ≤ 45 kg）が 37.0%～38.4%、腎機能障害（ $15 \leq \text{CCr} < 30 \text{ mL/min}$ ）が 24.1～24.8% で上位を占めており、この 2 つで過半数となった。これに次いで、重要器官からの出血歴が 11.2～12.7% と比較的多かった。一方で、抗血小板薬の使用は 5.7～6.1%、NSAIDs の使用は 1.1～1.4% と少数であった。

出血性素因数をカウントすると（図 4）、エドキサバン 15 mg 投与者において、出血性素因数 1 が 47.1～49.0%、2 が 14.0%～15.0% であり、

表 1 エドキサパンを処方された超高齢 NVAf 患者の患者背景

患者背景	2021 年 9 月 1 日～2022 年 8 月 31 日			2022 年 9 月 1 日～2023 年 8 月 31 日		
	エドキサパン (mg)			エドキサパン (mg)		
	15 (n=1068)	30 (n=2328)	60 (n=126)	15 (n=1985)	30 (n=2819)	60 (n=158)
性別						
男性	440 (41.2)	1118 (48.0)	105 (83.3)	817 (41.2)	1399 (49.6)	133 (84.2)
女性	628 (58.8)	1210 (52.0)	21 (16.7)	1168 (58.8)	1420 (50.4)	25 (15.8)
年齢, 歳						
median [IQR]	89.0 [85.0, 92.0]	86.0 [82.0, 89.0]	82.0 [80.0, 84.0]	88.0 [85.0, 92.0]	85.0 [82.0, 89.0]	82.0 [81.0, 84.0]
80<-<85	226 (21.2)	969 (41.6)	100 (79.4)	475 (23.9)	1181 (41.9)	122 (77.2)
85-<90	382 (35.8)	857 (36.8)	23 (18.3)	676 (34.1)	1060 (37.6)	33 (20.9)
90-<95	350 (32.8)	394 (16.9)	2 (1.6)	621 (31.3)	469 (16.6)	3 (1.9)
95-<100	102 (9.6)	98 (4.2)	1 (0.8%)	196 (9.9)	102 (3.6)	0 (0.0)
100≦	8 (0.7%)	10 (0.4%)	0 (0.0)	17 (0.9)	7 (0.2)	0 (0.0)
体重, kg						
median [IQR]	48.2 [41.9, 56.0]	52.0 [45.1, 59.9]	67.0 [62.1, 74.7]	48.5 [41.4, 56.8]	53.0 [45.8, 60.0]	68.0 [63.2, 74.2]
≦45	395 (37.0)	581 (25.0)	1 (0.8)	762 (38.4)	661 (23.4)	2 (1.3)
45<-≦60	498 (46.6)	1214 (52.1)	17 (13.5)	898 (45.2)	1501 (53.2)	19 (12.0)
60<	175 (16.4)	533 (22.9)	108 (85.7)	325 (16.4)	657 (23.3)	137 (86.7)
腎機能 (CCr), mL/min						
median [IQR]	40.8 [29.5, 57.0]	52.7 [41.3, 65.3]	61.1 [53.8, 71.3]	41.6 [29.3, 57.4]	52.4 [41.1, 66.1]	62.4 [53.3, 71.5]
<15	21 (2.0)	9 (0.4)	0 (0.0)	32 (1.6)	12 (0.4)	0 (0.0)
15-<30	257 (24.1)	181 (7.8)	1 (0.8)	493 (24.8)	197 (7.0)	2 (1.3)
30-<50	436 (40.8)	821 (35.3)	18 (14.3)	751 (37.8)	1032 (36.6)	26 (16.5)
50≦	354 (33.1)	1317 (56.6)	107 (84.9)	709 (35.2)	1578 (56.0)	130 (82.3)
AF の型						
発作性	215 (20.1)	481 (20.7)	28 (22.2)	370 (18.6)	535 (19.0)	30 (19.0)
持続性	62 (5.8)	101 (4.3)	11 (8.7)	115 (5.8)	185 (6.6)	10 (6.3)
永続性	111 (10.4)	178 (7.6)	11 (8.7)	169 (8.5)	214 (7.6)	5 (3.2)
分類不能	680 (63.7)	1568 (67.4)	76 (60.3)	1331 (67.1)	1885 (66.9)	113 (71.5)
Medical history and comorbidities						
P 糖蛋白阻害薬の使用	46 (4.3)	66 (2.8)	2 (1.6)	57 (2.9)	56 (2.0)	2 (1.3)
高血圧	663 (62.1)	1340 (57.6)	75 (59.5)	1191 (60.0)	1593 (56.5)	97 (61.4)
心不全	785 (73.5)	1344 (57.7)	53 (42.1)	1430 (72.0)	1600 (56.8)	78 (49.4)
糖尿病	175 (16.4)	419 (18.0)	25 (19.8)	364 (18.3)	530 (18.8)	36 (22.8)
腎機能障害 (CCr<30)	278 (26.0)	190 (8.2)	1 (0.8)	525 (26.4)	209 (7.4)	2 (1.3)
がん	28 (2.6)	80 (3.4)	8 (6.3)	56 (2.8)	84 (3.0)	3 (1.9)
出血既往	382 (35.8)	658 (28.3)	41 (32.5)	662 (33.4)	781 (27.7)	51 (32.3)
出血性脳卒中	33 (3.1)	45 (1.9)	3 (2.4)	60 (3.0)	50 (1.8)	2 (1.3)
虚血性脳卒中	3 (0.3)	12 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.2)	11 (0.4)	1 (0.6)
Bleeding risk						
腎機能障害 (15≦CCr<30 mL/min)	257 (24.1)	181 (7.8)	1 (0.8)	493 (24.8)	197 (7.0)	2 (1.3)
重要器官からの出血歴	136 (12.7)	203 (8.7)	6 (4.8)	222 (11.2)	234 (8.3)	12 (8.2)
体重 45 kg 以下	395 (37.0)	581 (25.0)	1 (0.8)	762 (38.4)	661 (23.4)	2 (1.3)
NSAIDs の使用	12 (1.1)	27 (1.2)	2 (1.6)	27 (1.4)	37 (1.3)	2 (1.3)
抗血小板薬の使用	65 (6.1)	103 (4.4)	8 (6.3)	114 (5.7)	95 (3.4)	4 (2.5)

n (%)

AF : atrial fibrillation, CCr : creatinine clearance, IQR : interquartile range, NSAIDs : non-steroidal anti-inflammatory drugs

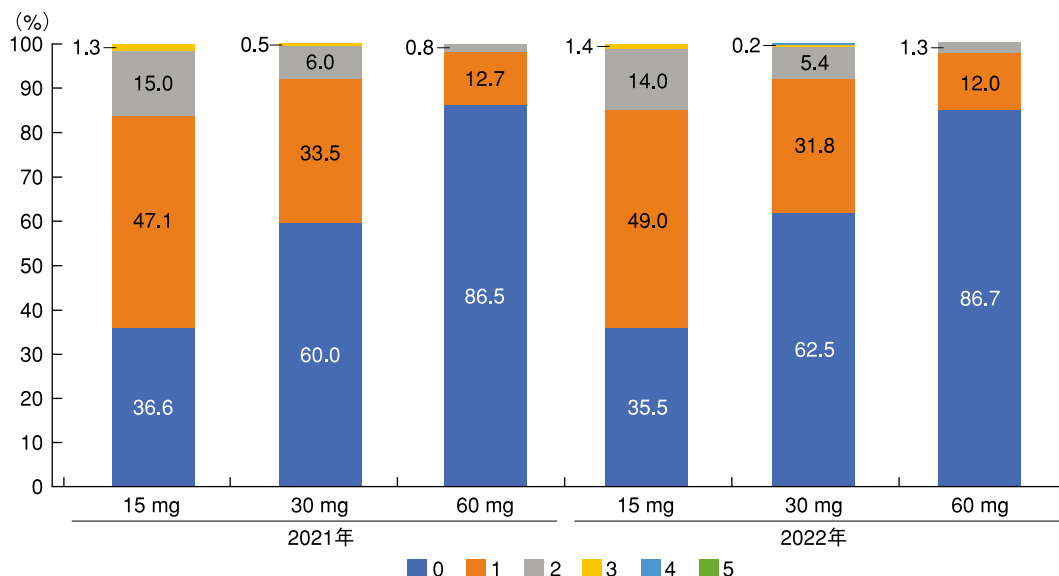


図4 出血性素因の数

3以上は1.3~1.4%と少数であった。一方で、出血性素因数0の患者が35.5~36.6%とかなり多く、不適正な使用が1/3を占めていた。2021年から2022年の推移をみると、ごくわずかだが出血性素因数1の割合が増加し、0や2以上の割合が減少していた。

30 mg投与者と60 mg投与者における出血性素因数1以上の患者は、それぞれ約40%、約13.5%存在していた。内訳をみると、30 mgでは体重45 kg以下が23.4~25.0%と多数を占めた。また、重要器官からの出血が30 mgで8.3~8.7%、60 mgで4.8~8.2%、抗血小板薬の使用が30 mgで3.4~4.4%、60 mgで2.5~6.3%と比較的多くを占めた(表1)。

エドキサバンの各用量の前治療薬の内訳については、30 mgでは89.0~89.4%が新規処方であった。15 mgでは60.9~70.2%が新規処方であった一方、30 mgからの減量が17.1~20.1%を占めた(表2)。

Ⅲ 考 察

DPCデータを用いて、80歳以上の日本人NVAF患者における抗凝固薬処方実態を調べた。

1 患者数と抗凝固薬処方率

本DPCデータにおいて、80歳以上のNVAF患者は全体として増加していた。日本のAF患者が増加していくであろうと予測した論文は今から約15年前に報告された³⁾。それがまさに事実であったことを今回の調査は明らかにした。さらに欧州からの報告では、高齢AF患者のなかでも、とくに80歳以上の患者が顕著に増加すると予測した¹⁵⁾。高齢化がより顕著な日本においては、欧州以上に超高齢患者が今後も増加していくであろう。

一方で、本DPCデータにおいて、80歳以上のNVAF患者に対する抗凝固薬の処方率は約50%にとどまっていた。日本の75歳以上のNVAF患者を登録したANAFIEレジストリにおいて、抗凝固薬の処方率は約93%であった。また、同レジストリの年齢別処方率は、80歳代で90%超、90歳代で80%超、100歳代で約50%となっていた¹⁶⁾。一方で、Fushimi-AFレジストリにおける抗凝固薬の処方率は75~84歳で約60%、85歳以上で約40%であった¹⁷⁾。ANAFIEレジストリは全国規模のレジストリであるが、おもに抗凝固療法に習熟した循環器内科医が参

表2 エドキサバン 15 mg, 30 mg, 60 mg の前治療薬

	2021 年 9 月 1 日～2022 年 8 月 31 日			2022 年 9 月 1 日～2023 年 8 月 31 日		
患者背景	エドキサバン (mg)			エドキサバン (mg)		
	15 (n=1012)	30 (n=1964)	60 (n=106)	15 (n=1783)	30 (n=2434)	60 (n=140)
前治療薬 ^{a)}						
なし	616 (60.9)	1748 (89.0)	103 (97.2)	1252 (70.2)	2177 (89.4)	124 (88.6)
エドキサバン 15 mg	—	1 (0.05)	0 (0.0)	—	3 (0.1)	0 (0.0)
エドキサバン 30 mg	203 (20.1)	—	0 (0.0)	305 (17.1)	—	1 (0.7)
エドキサバン 60 mg	4 (0.4)	66 (3.4)	—	3 (0.2)	61 (2.5)	—
エドキサバンその他	4 (0.4)	2 (0.1)	0 (0.0)	12 (0.7)	10 (0.4)	2 (1.4)
ダビガトラン 220 mg	4 (0.4)	19 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	14 (0.6)	4 (2.9)
ダビガトラン 300 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.08)	1 (0.7)
ダビガトランその他	1 (0.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)	9 (0.4)	0 (0.0)
アピキサバン 5.0 mg	75 (7.4)	42 (2.1)	0 (0.0)	87 (4.9)	50 (2.1)	1 (0.7)
アピキサバン 10 mg	3 (0.3)	7 (0.4)	1 (0.9)	1 (0.1)	11 (0.5)	4 (2.9)
アピキサバンその他	4 (0.4)	4 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.3)	6 (0.3)	0 (0.0)
リバーロキサバン 10 mg	44 (4.4)	21 (1.1)	0 (0.0)	51 (2.9)	26 (1.1)	1 (0.7)
リバーロキサバン 15 mg	7 (0.7)	8 (0.4)	2 (1.9)	8 (0.5)	11 (0.5)	1 (0.7)
リバーロキサバンその他	3 (0.3)	1 (0.05)	0 (0.0)	2 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)
ワルファリン	44 (4.4)	40 (2.0)	0 (0.0)	51 (2.9)	50 (2.1)	1 (0.7)

n (%)

a): 継続症例を除外した集団を分母として算出した

加したものであると考えられている。一方で、Fushimi-AF レジストリは京都市伏見区の地域一帯の実態を反映したレジストリであり、循環器内科医のみならず一般医も参加している。今回の DPC データは、循環器のみならずあらゆる診療科の入院データが反映されていることから、Fushimi-AF レジストリのデータに近いものであると考えられる。さらに、Fushimi-AF レジストリで約 10 年前に報告された underuse の実態が、現在も継続していることを示しているとも言える¹⁷⁾。

処方された抗凝固薬の内訳をみると、ワルファリンの処方率が 2019 年の 11.6% から 2023 年の 5.3% まで漸減していた。一方で、DOAC の処方率は 40.4% から 44.4% に漸増していた。Fushimi AF レジストリにおいて、85 歳以上の AF 患者に対するワルファリンと DOAC の処方率はそれぞれ 38.6% と 2.7% であった⁵⁾。つまり、抗凝固薬全体の処方率は今回の DPC データと約 10 年前の Fushimi-AF レジストリで大き

く変わらないとしても、その内訳はまったく異なっていることがわかる。

2 エドキサバン 15 mg の処方実態

超高齢 NVAf 患者コホートにおいて、エドキサバン 15 mg は承認される前から処方されており、2019 年 0.6%、2020 年 0.7%、2021 年 1.1% であった。これらは、現在の電子添文上は適正な用量が含まれていた可能性はあるものの、当時は電子添文の対象外であり、いわゆる「不適正用量」で使用されていたことになる。一方、承認された後は 2022 年 2.9%、2023 年 4.6% とその処方割合は年々増加している。

エドキサバン 15 mg の処方が増加するなかで、その処方が適正なものであるのかどうかを、まずは確認しなければならない。ここで、エドキサバンが処方された超高齢 NVAf 患者コホートをみると、エドキサバン 15 mg 処方の電子添文にそった選択の根拠となる「出血性素因」が 0 の患者が、2021 年 36.6%、2022 年 35.5% であった。つまり、1/3 は「不適正用量」として

投与されているという実態が明らかになった。

3 エドキサバン 15 mg 選択の根拠となる出血性素因についての考察

一方で、「出血性素因が1以上」の群は、エドキサバン 15 mg が適正に投与されていた患者であるといえる。その内訳を確認してみる。

まず、低体重 (≤ 45 kg) が 37.0%~38.4%、腎機能障害 ($15 \leq \text{CCr} < 30$ mL/min) が 24.1~24.8% で上位を占めており、この2つで過半数となっていた。低体重と腎機能障害は、従来のエドキサバン用量設定に用いられている項目である。エドキサバンは 60 mg が通常用量であるが、CCr 50 mL/min 未満または体重 60 kg 以下の患者では 30 mg に減量する。これは、おもに血中濃度のバランスをとることを意図した減量基準となっている。この延長線上で考えた場合に、これまでエドキサバン 30 mg の投与を行っていた患者のなかで、CCr 30 mL/min 未満 (ただし 15 mL/min 以上) または体重 45 kg 以下となった場合にさらに 15 mg に減量するというのは自然に受け入れられやすい用量設定のストラテジーである。「従来の減量基準」にそった考えが適用できる用量設定基準である。

次に、重要器官からの出血率が 11.2~12.7% と比較的多かった。腸管の憩室からの出血など、出血を繰り返す症例では抗凝固薬の継続が難しくなる。まずは、エドキサバン 30 mg を 15 mg に減らして、出血リスクを軽減しようという意図がうかがわれる。ただ、このような症例でエドキサバン 15 mg を用いた場合には、「電子添文どおりだから大丈夫」と考えることは難しい。ここには「従来の減量基準」にそった考えをあてはめることができない。まず血中濃度の面からみた場合、ここで用いるエドキサバン 15 mg は「不適正減量」にほかならない。つまり、脳梗塞予防の効果は不十分となるリスクを包含している。一方で、出血部位の治療が不十分であれば、エドキサバン 15 mg という低用量であっても出血を起こす可能性はある。この点を十分に患者や家族に説明し、けっして安心はできないという理解のもとで投与されるべきで

ある。

最後に、抗血小板薬の使用は 5.7~6.1%、NSAIDs の使用は 1.1~1.4% と少数であった。AF 患者における心原性脳塞栓症に対して、抗血小板薬による予防効果は否定されている¹⁸⁾。また、近年は PCI 後の AF 患者の長期的な抗血栓療法として、抗凝固薬と抗血小板薬の併用ではなく、抗凝固薬単剤が推奨されるようになった¹⁹⁾。この流れを受けて、「2024 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療」では、高齢 AF 患者に対する抗血小板薬使用は基本的に避けるべきであるという推奨がなされた⁷⁾。したがって、ほとんどのケースでは、「抗血小板薬を投与しているから超低用量のエドキサバン 15 mg を投与する」のではなく、「抗血小板薬を中止して通常のエドキサバン用量 (30 mg または 60 mg) を投与する」という選択が正しいといえる。

4 限 界

本研究は DPC データを用いており、患者の既往歴、薬剤の処方状況は同一医療機関内で入力されているデータのみを使用している。また、薬剤の使用実態を把握するうえで、完全に電子添文に則った患者の抽出はできない。OTC 薬の服薬状況も把握できない。

本研究が DPC データを用いた研究であることは、入院患者のデータに基づいているという選択バイアスが生じることを意味しており、そこから得られる抗凝固薬使用状況は外来患者に必ずしも一般化することはできない。

「エドキサバン 15 mg, 30 mg, 60 mg のいずれかを処方された超高齢 NVAf 患者の患者特性」の解析では、体重およびクレアチニンクリアランス情報の得られない患者を除外するため、欠損値バイアスを考慮する必要がある。

おわりに

AF 患者の抗凝固薬投与は、基本的に電子添文に定められた用量で投与すべきである。抗凝固薬投与は、脳梗塞を予防するための治療であり、その治療効果を弱めることは、患者を命の

危険にさらすことになる。一方で、抗凝固薬投与は出血リスクを伴う。出血リスクがゼロではないことを患者にも理解していただく必要がある。

今回のDPCデータを用いた分析からは、80歳以上の日本人NVAF患者における抗凝固薬の処方実態はunderuseとunderdose(エドキサバン15mgの不適正使用)に大きく傾いている現状が明らかとなった。これは、抗凝固療法の難しさを物語るものであり、適正な治療を行うためのさらなる努力が必要である。

【利益相反】 鈴木信也はブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、第一三共株式会社から講演料を、第一三共株式会社から受託研究・共同研究費を受領している。安田義、杉本正子、八重樫昇吾は第一三共株式会社の社員である。

【謝 辞】 筆者らは、メディカルライティング支援を行ってくださったインフロント・メディカルパブリケーションズ社 (<https://impub.jp>) の矢野倉恵氏に感謝の意を表する。

文 献

- 1) 赤尾昌治. 心房細動の疫学, common disease としての心房細動. 日内会誌 2019;108:196-203.
- 2) 奥村恭男, 永嶋孝一. 抗凝固療法の適応と実際. 日内会誌 2019;108:225-33.
- 3) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009;137:102-7.
- 4) 篠原徹二, 高橋尚彦. 非弁膜症性心房細動における抗凝固療法のガイドライン改定. 日血栓止血会誌 2020;31:555-61.
- 5) Yamashita Y, Hamatani Y, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, et al. Clinical characteristics and outcomes in extreme elderly (age ≥ 85 years) Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi AF Registry. *Chest* 2016;149:401-12.
- 6) Yamashita T, Suzuki S, Inoue H, Akao M, Atarashi H, Ikeda T, et al. Two-year outcomes of more than 30 000 elderly patients with atrial fibrillation: results from the All Nippon AF In the Elderly (ANAFIE) Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:202-13.
- 7) Iwasaki YK, Noda T, Akao M, Fujino T, Hirano T, Inoue K, et al. JCS/JHRS 2024 Guideline Focused Update on Management of Cardiac Arrhythmias. *J Arrhythm* 2025;41:e70033.
- 8) Okumura K, Yamashita T, Suzuki S, Akao M; J-ELD AF Investigators. A multicenter prospective cohort study to investigate the effectiveness and safety of apixaban in Japanese elderly atrial fibrillation patients (J-ELD AF Registry). *Clin Cardiol* 2020;43:251-9.
- 9) Suzuki S, Yamashita T, Akao M, Atarashi H, Ikeda T, Okumura K, et al. Patient outcomes in very elderly patients with non-valvular atrial fibrillation—ANAFIE registry. *Circ Rep* 2024;6:283-93.
- 10) Suzuki S, Yamashita T, Akao M, Okumura K. Predictors for a high apixaban level in elderly patients with atrial fibrillation prescribed reduced dose of apixaban. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77:1757-8.
- 11) Suzuki S, Yamashita T, Akao M, Okumura K, J-ELD AF investigators. Clinical implications of assessment of apixaban levels in elderly atrial fibrillation patients: J-ELD AF registry sub-cohort analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:1111-24.
- 12) Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-45.
- 13) Yamashita T, Koretsune Y, Nagao T, Shiosakai K. Postmarketing surveillance on the clinical use of edoxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ETNA-AF-Japan): one-year safety and effectiveness analyses. *J Arrhythm* 2020;36:395-405.
- 14) Yamashita T, Koretsune Y, Nagao T, Shiosakai K. Safety and effectiveness of edoxaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: final report of a two-year postmarketing surveillance study (ETNA-AF-Japan). *J Arrhythm* 2021;37:370-83.
- 15) Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace* 2019;21:1468-75.
- 16) Akao M, Shimizu W, Atarashi H, Ikeda T, Inoue H, Okumura K, et al. Oral anticoagulant use in elderly Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation—Subanalysis of the ANAFIE registry. *Circ Rep* 2020;2:552-9.
- 17) Akao M, Chun YH, Esato M, Abe M, Tsuji H, Wada H, et al. Inappropriate use of oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2014;78:2166-

- 72.
- 18) Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010;41:1440-4.
- 19) Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103-13.

Prescribing Patterns of Edoxaban 15 mg in Very Elderly Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation

A Fact-Finding Survey

Shinya Suzuki¹⁾, Masako Sugimoto²⁾, Shogo Yaegashi³⁾ and Yoshi Yasuda⁴⁾

¹⁾*The Cardiovascular Institute*

²⁾*Cardiovascular Group, Primary Medical Science Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd.*

³⁾*Real-World Evidence Group, Data Intelligence Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd.*

⁴⁾*Primary Medical Science Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd.*

Objectives: This study aimed to investigate changes in anticoagulation therapy among elderly patients (aged ≥ 80 years) with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) in Japan, focusing on the period before and after the approval of edoxaban 15 mg (UMIN000055684).

Methods: We conducted a retrospective cohort study using data from the Medical Data Vision database, including patients diagnosed with NVAf between January 1, 2019 and December 31, 2023. Trends in anticoagulant use were analyzed in the overall cohort, and clinical characteristics were examined among those prescribed edoxaban 15 mg during the two years following its approval.

Results: The number of elderly NVAf patients increased over the study period, reaching 273,059 in 2023. The proportion not receiving anticoagulants rose from 48.0% in 2019 to 50.3% in 2023. The prescribing rate of edoxaban 15 mg rose modestly from 0.6% in 2019 to 1.1% in 2021, then markedly to 4.6% in 2023. Patients prescribed edoxaban 15 mg had a median age of 88-89 years and body weight of 48.2-48.5 kg. Despite low body weight, median creatinine clearance remained around 40.8-41.6 mL/min. Notably, one-third of patients lacked bleeding risks—key criteria for prescribing edoxaban 15 mg per the package insert. Among appropriately indicated cases, 37.0-38.4% met criteria due to low body weight and 24.1-24.8% due to renal impairment.

Conclusion: After the approval of edoxaban 15 mg, its use increased. However, off-label prescribing was not uncommon, indicating a need for improved guidance.

<2025 年 7 月 18 日 受稿>