

若手医師のための

何を選ぶ
どう使う

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野教授

安田 聡 編

抗血栓薬処方ノート

2 章

基礎知識編

抗凝固薬の種類と立ち位置

- ➔ 非弁膜症性心房細動患者の脳梗塞予防では、脳梗塞リスクに合わせてエビデンスに基づいた DOAC が第一選択となる。
- ➔ 経皮的動脈弁形成術を含めた生体弁置換術後の心房細動患者も非弁膜症性心房細動と同様の扱いとなり、DOAC の使用が可能である。
- ➔ 日本人の非弁膜症性心房細動患者における脳梗塞リスクの評価には、現状 CHADS₂ スコアが使用されているが、将来的には HELLT-E₂S₂ スコアに移行する可能性がある。
- ➔ 腎機能が低下した症例 (Ccr < 15mL/分) ではワルファリンのみが使用可能である。
- ➔ 血行動態の安定している急性肺血栓塞栓症に対して DOAC が使用される。
- ➔ 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症を含めた静脈血栓塞栓症での抗凝固療法は、症例ごとに再発・出血のリスク評価を行い、総合的に決定する。

DOAC の特徴と
適応を押さえよう



1 抗凝固薬の種類

心房細動や深部静脈血栓症など、血液がうっ滞するような病態においては、血栓の生成に凝固因子が主に関与していると考えられ、その予防に抗凝固薬が使用される。循環器領域で主に使用される抗凝固薬には、ビタミン K 拮抗薬 (vitamin K antagonist: VKA, ワルファリン)、直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC)、ヘパリン、合成 Xa 阻害薬、直接トロンピン阻害薬 (注射薬) などがあり、それぞれの対象疾患が決まっている (表 1)。現在、様々な疾患において抗凝固薬が使用されているが、中でも心房細動を有する患者の増加から、その合併症である脳梗塞の予防目的で DOAC が使用されている。

表1 抗凝固薬の種類と主な対象疾患

分類	主な薬剤	投与方法	主な対象疾患
ビタミンK拮抗薬 (VKA)	ワルファリン (ワーファリン®)	経口	<ul style="list-style-type: none"> ・心房細動 ・深部静脈血栓症 ・肺塞栓症 ・人工弁置換後
直接経口抗凝固薬 (DOAC)	ダビガトラン (プラザキサ®) リバーロキサバン (イグザレルト®) アピキサバン (エリキュース®) エドキサバン (リクシアナ®)	経口	<ul style="list-style-type: none"> ・非弁膜症性心房細動 ・深部静脈血栓症 ・肺血栓塞栓症 ・術後血栓予防 (整形外科手術など)
ヘパリン (未分画/低分子)	未分画ヘパリン エノキサパリン (クレキサン®)	注射	<ul style="list-style-type: none"> ・急性冠症候群 ・血栓塞栓症の初期治療 ・透析時の抗凝固 ・妊娠中の抗凝固
合成Xa阻害薬 (注射)	フォンダパリヌクス (アリクストラ®)	注射	<ul style="list-style-type: none"> ・深部静脈血栓症 ・肺塞栓症 ・術後血栓予防
直接トロンビン阻害薬 (注射)	アルガトロバン (スロンノン®, ノバスタン®) ビバルリジン (国内未承認)	注射	<ul style="list-style-type: none"> ・経皮的冠動脈インターベンション ・ヘパリン起因性血小板減少症

2 DOACの特徴

心房細動での脳梗塞の予防薬としてワルファリンが使用されてきた。2011年にダビガトランが使用可能となって以降、現在では4種類のDOACが使用可能である(表2)。これら4つの薬剤は、トロンビン阻害薬であるダビガトラン(プラザキサ®)と、Xa阻害薬のリバーロキサバン(イグザレルト®)、アピキサバン(エリキュース®)、エドキサバン(リクシアナ®)にわけられる。生体内での凝固反応は他項(☞1章2参照)にて述べられているように、活性化された第Ⅶa因子が組織因子と反応して複合体となることから、凝固が開始される。これらによってトロンビンが生成され、同時に内因子系凝固因子が活性化され、Xaができる。一方、増加したXaはVaと反応し、プロトロンビナーゼ複合体となり、プロトロンビンからトロンビンを産出する。これにより血栓(安定化フィブリン)が形成さ

表2 DOACの特徴

薬剤名(商品名)	半減期 (t _{1/2})	代謝	代謝酵素 (P糖蛋白) の影響	代謝酵素 (CYP3A4) の影響
ダビガトラン(プラザキサ [®])	12~17時間	腎(80%)	○	×
リバーロキサバン(イグザレルト [®])	5~9時間	肝+腎(腎排泄35%)	○	○
アピキサバン(エリキュース [®])	12時間	肝+腎(腎排泄27%)	○	約25%
エドキサバン(リクシアナ [®])	10~14時間	腎+糞中(腎排泄35~50%)	○	<4%

れる(図1)。トロンビン阻害薬であるダビガトランは、トロンビンの活性部位に結合することで、初期反応から増幅カスケードへの移行を阻害し、またトロンビン自身の血栓形成に関わるポジティブフィードバックの抑制を行う。一方、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンなどのXa阻害薬は、プロトロンビナーゼ複合体を阻害するために血栓の形成を抑制する¹⁾。

心房細動における処方は、ダビガトランおよびアピキサバンでは1日2回、リバーロキサバンおよびエドキサバンにおいては1日1回の内服となっている(表3)。これらは、それぞれの薬剤の半減期や治験のデータに基づいて決定されている。また排出経路も薬剤によって異なっており、ダビガトランでは腎臓からの排出が主となっているが、他のXa阻害薬は腎臓以外の排出もあり、腎排出の割合は多くない。一方で、腎機能が非常に低下した患者では、いずれのDOACも使用できない。腎機能の評価には

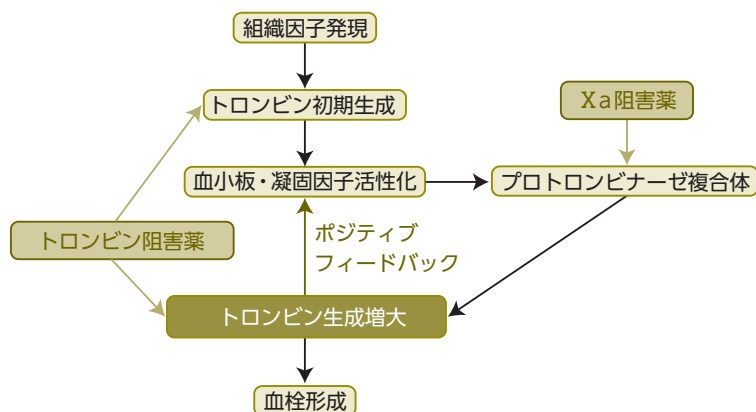


図1 生体内での凝固活性とDOACの作用部位

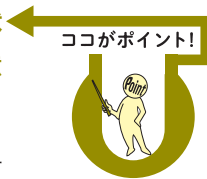
表3 心房細動におけるDOACの処方例および減量基準

薬剤名 (商品名)	通常用量	減量基準 (いずれかに該当)
ダビガトラン (プラザキサ®)	150mg 1日2回	以下のいずれかで→110mg 1日2回を考慮 ・年齢≥70歳 ・CCr 30~50mL/分 ・P糖蛋白阻害薬併用 ・消化管出血既往
リバーロキサバン (イグザレルト®)	15mg 1日1回(夕食後)	CCr 15~49mL/分→10mg 1日1回
アピキサバン (エリキュース®)	5mg 1日2回	以下3項目中2つ以上で→2.5mg 1日2回 ・年齢≥80歳 ・体重≤60kg ・Cr値≥1.5mg/dL
エドキサバン (リクシアナ®)	60mg 1日1回	以下のいずれかで→30mg 1日1回 ・体重≤60kg ・CCr 15~50mL/分 ・P糖蛋白阻害薬併用

Cockcroft-Gault式によって算出されるクレアチンクリアランス (Ccr) が用いられる。リバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバンは、ともにCcr < 15mL/分で、ダビガトランはCcr < 30mL/分で使用できない。一方、ワルファリンに関しては、透析患者以外では使用が可能である。添付文書には、腎機能の基準としてこれらの値が記載されているが、DOACに関する第Ⅲ相試験の登録基準では、**アピキサバンはCcr ≥ 25mL/分**、**リバーロキサバンおよびエドキサバンはCcr ≥ 30mL/分**となっており、**腎機能が非常に低下している症例では注意が必要である。**

一方、Ccr 15~29mL/分においてもエドキサバン15mgの使用が可能なデータも報告されており²⁾、Ccr 15~29mL/分の範囲で使用可能なDOACとしてエドキサバン15mgが推奨されている³⁾。ただし、エドキサバンの添付文書では、「**出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて1日1回15mgに減量できる**」となっており、**その使用に注意が必要である。**

DOACに関しては通常の採血でのモニタリングは必須ではないが、国際血栓止血学会 (ISTH) や American College of Chest Physicians (ACCP) はそれぞれの薬剤のモニタリングに関して推奨を発表している⁴⁾。ダビガトランに関してはトロンビン阻害薬であり、dilute thrombin time (dTT) および ecarin clotting time (ECT) が血漿濃度と相関することが知られ



5 章

処方の実際編

病棟で抗血栓薬はこう使う

- ➔ 心房細動に対する抗血栓薬選択は、心房細動が弁膜症性か、もしくは非弁膜症性かが重要となる。
- ➔ 弁膜症性心房細動症例に対する抗凝固療法は、ワルファリンのみが適応となる。
- ➔ 心房細動症例では虚血性心疾患発症直後は3剤併用療法が必要となるが、出血リスクが高くなる。
- ➔ 2剤併用療法では3剤併用療法と比較して、出血リスクが軽減し、血栓リスクは同等程度である。

心房細動合併の虚血性心疾患症例は、出血リスクと血栓リスクを考慮して薬剤を選択します



1 病棟での抗血栓薬使用の考え方

抗血栓薬には抗血小板薬、抗凝固薬が含まれる。抗血小板薬は主として冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢血管疾患などに使用される。抗凝固薬は主として心房細動、心原性脳塞栓、深部静脈血栓症、機械弁の血栓予防などに使用される。両薬剤とも血栓形成抑制を介して循環器疾患の予防・治療を行うメリットがあるが、出血がデメリットとなる。

両者において共通のチェックポイントは貧血進行の有無である。抗血小板薬では、特にアスピリン喘息の有無、アスピリンによる胃腸障害（プロトンポンプ阻害薬で対応する）のチェックが重要である。抗凝固薬では、ワルファリン使用時のプロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time-international ratio : PT-INR) のコントロールや食事内容の確認、直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant : DOAC) 使用時の腎機能モニタリング、減量基準への抵触の有無、ワルファリンと DOAC ともに薬物相互作用の有無のチェックが重要となる。

2 心房細動に対する抗血栓薬の使い方

1 注意点と「これはダメ！」

心房細動症例における抗血栓薬としては、抗凝固薬が適応となる。薬剤選択に関しては、心房細動が「弁膜症性」か「非弁膜症性」かが重要となる。ここでの「弁膜症性」とは、僧帽弁狭窄症と機械弁置換術後の症例を指す。生体弁置換術後、僧帽弁修復術（僧帽弁輪縫縮術や僧帽弁形成術）後、リウマチ性でない僧帽弁閉鎖不全症は「非弁膜症性」として扱う。そのため、僧帽弁狭窄症と機械弁置換術後の症例以外は「非弁膜症性」とされる。

弁膜症性心房細動症例に対する抗凝固療法についてはワルファリンのみが適応となり、PT-INR 2.0～3.0のコントロールが推奨されている。

ココがポイント!



1) 非弁膜症性心房細動例

非弁膜症性心房細動症例においては、最初に血栓塞栓症リスクを評価する。わが国ではCHADS₂スコアが用いられる(表1)¹⁾。各項目は、心不全 (congestive heart failure)、高血圧 (hypertension)、年齢 (age: 75歳以上)、糖尿病 (diabetes mellitus)、脳卒中/一過性脳虚血発作既往 (stroke/transient ischemic attack: TIA) から成り、脳卒中/TIA既往を2点、他の要素を1点として評価する。0点が低リスク、1点が中等度リスク、2点が高リスクと判断される。CHADS₂スコア1点以上であれば抗凝固療法の適応となり、DOACあるいはワルファリンが使用される(☞1章2、☞2参照)。投与の簡便性、効果の安定性、相互作用の少なさ、頭蓋内

表1 CHADS₂スコア

頭文字	危険因子		点数
C	Congestive heart failure	心不全	1
H	Hypertension	高血圧 (治療中も含む)	1
A	Age	年齢 (75歳以上)	1
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S ₂	Stroke/TIA	脳卒中/TIAの既往	2

最大スコア: 6

(文献1をもとに作成)

出血の少なさなどのメリットから可能であればDOAC使用が推奨され、ワルファリンは考慮可、という立ち位置となる。CHADS₂スコアの項目以外に、心筋症、年齢(65~74歳)、血管疾患、持続性・永続性心房細動、腎機能障害、低体重(≤50kg)、左房径拡大(>45mm)などのリスクを有する症例では、DOACまたはワルファリンによる抗凝固療法を考慮可とされている。

2) 重度の腎機能障害例

抗凝固療法施行の実際において、**重度の腎機能障害を認める患者ではDOACは禁忌**となる(ダビガトランはクレアチンクリアランス(CCr) < 30mL/分で禁忌、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンはCCr < 15mL/分で禁忌)。CCr < 15mL/分の症例で使用が検討されうるのはワルファリンのみではあるが、重度の腎機能障害症例はワルファリンの添付文書上禁忌に該当する²⁾。そのため、重度腎機能障害例においては、塞栓症予防効果と出血リスクを検討する必要がある。維持透析症例において、ワルファリンは出血のみならず塞栓症をも増加させるリスクがあるとされているため、原則禁忌とされている。ただし、心房細動アブレーション周術期にはワルファリン使用は一般的であり、また機械弁症例、脳梗塞二次予防などの症例では使用せざるをえないことがある。生体弁置換術後症例においては、術後3カ月間はワルファリン使用が推奨されており、それ以降はDOACに切り替えてもよいとされている。

ココが落とし穴!



2 処方の調整・変更のタイミングを理解しよう

1) ワルファリンの管理目標

脳梗塞既往のない一次予防症例で、かつ比較的低リスク(CHADS₂スコア2点以下など)の症例では、年齢によらずPT-INR 1.6~2.6での管理が推奨される。一方、脳梗塞既往を有する二次予防症例や高リスク(CHADS₂スコア3点以上、担がん症例など)では、70歳未満ではPT-INR 2.0~3.0、70歳以上では1.6~2.6での管理が推奨される(ただし、70歳以上でも出血リスクを勘案しつつ、なるべくPT-INR 2.0以上で管理する)。これは、全国規模の多施設研究であるJ-RHYTHM RegistryによってPT-INR 1.6~2.6が高齢者と若年者の区別なく、塞栓症と大出血を最小限とする至適治療域として同定されたこと、また一方で、脳梗塞を発症した日本人心房細動患者を対象とした検討により、発症時のPT-INR 2.0以上の

症例はPT-INR 1.6~2.0の症例に比して神経障害の重症度や機能予後が良好であったという結果による。

2) ワルファリンからDOACへの変更を検討

ワルファリン使用の際には投与期間のうち治療域内にPT-INRがコントロールされた期間の割合を計算したINR至適範囲内時間 (time in therapeutic range: TTR) が指標となる。TTRはなるべく高く保つべきであり、予後改善の観点からはTTR 60%以上をめざすべきとの報告もある。ワルファリン内服例においてTTR不良 (PT-INRコントロール不良) の場合にはDOACへの変更が考慮される。その場合PT-INR 2.0未満、あるいは治療域の下限以下であれば変更可となる。

処方の実際

非弁膜症性心房細動症例の抗凝固薬使用においては、ワルファリン、DOACが使用可能であるが、正常腎機能~中等度腎機能障害 (CCr \geq 30mL/分) の場合にはDOAC使用が推奨される。これは投与の簡便性、効果の安定性、相互作用の少なさ、頭蓋内出血の少なさなどのメリットが高いためである。効果は当然のこと、出血予測スコアであるHAS-BLEDスコアなどにより出血リスクも勘案して薬剤を選定する。HAS-BLEDスコアは、高血圧 (hypertension, 収縮期血圧 $>$ 160mmHg: 1点)、腎機能障害・肝機能障害 (abnormal renal and liver function: 各1点)、脳卒中 (stroke: 1点)、出血 (bleeding: 1点)、不安定な国際標準比 (labile INRs: 1点)、高齢者 (elderly, 年齢 $>$ 65歳: 1点)、薬剤、アルコール (drugs or alcohol: 各1点) から構成され、3点以上が高リスクとされる (表2)³⁾。

症例 非弁膜症性発作性心房細動、低出血リスク

- 60歳男性。非弁膜症性発作性心房細動, CCr 80mL/分, 体重70kg
- 既往歴: 高血圧合併。他に既往なし

出血リスクが低いと考えられ、血栓塞栓症予防の効果が高いDOACを選択すべき症例と考えられる。ダビガトラン300mg/日用量は、大規模試験 (RE-LY試験) にてワルファリンに比して脳卒中または全身性塞栓症の発症率を有意に抑制、大出血や頭蓋内出血を含む出血イベント発症率は同等とされている⁴⁾。わが国で行われた大規模試験 (J-ROCKET試験) の結果によると、リバーロキサバンはワルファリンに比して重大な出血事象、臨床的に問