

心房細動に対する抗凝固療法

不整脈は放置していると危険性の高いものや治療しなくてもよいものなど様々ある中でポピュラーな不整脈の一つに心房細動があります。心房細動は心臓で血栓が発生しやすい疾患の一つであり、その有病率は年齢が進むにつれて上昇し、近年増加傾向にあります。このような中、2020年に日本循環器学会と日本不整脈心電学会より合同で作成された「不整脈薬物治療ガイドライン」にて心房細動に対する抗凝固療法について改訂されましたので、新たな知見を含めてまとめてみました。

心房細動に対する抗凝固療法

心房細動の臨床的問題点として、死亡率上昇やQOLの低下、また全脳梗塞の20~30%が心房細動によるものであるなどがあげられ、2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドラインで提唱されている心房細動患者の急性期および慢性期の管理の中にも、脳梗塞予防が含まれている。非弁膜症性心房細動における血栓塞栓症に対するリスク評価の指標として、CHADS₂スコアが採用され、スコア制によるリスク評価は個々の医師の判断によってなされていた評価を標準化する利点がある。抗凝固療法を「考慮可」とするその他の危険因子として、①持続性・永続性心房細動、②低体重(≦50kg)、③腎機能障害(CCr<30 mL/分の腎機能障害は血栓塞栓症に対する有意な因子であることが報告されている)、④左房径(>45 mm)が今回、新たに加えられた(図1参照)。

さらには、投与の簡便性、効果の安定性、食事や他の薬剤との相互作用の少なさ、頭蓋内出血の少なさなどから非弁膜症性心房細動における抗凝固療法としてワルファリンよりも直接経口抗凝固薬(DOAC: Direct Oral Anti Coagulants)が第一選択とされ(図1参照)、そして、以前は「弁膜症性」に分類されていた生体弁置換術後心房細動は、2020年改訂により「非弁膜症性」に分類され、DOACが適応追加となった。また、今回、ワルファリンの管理目標も脳梗塞の既往歴の有無やCHADS₂スコア別に詳細に規定された(図2参照)。

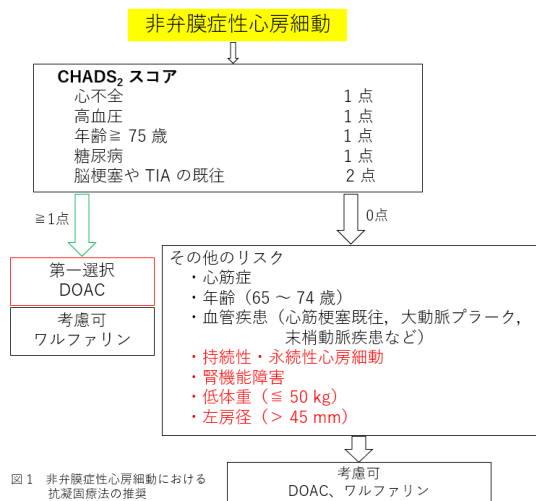


図1 非弁膜症性心房細動における抗凝固療法の推奨

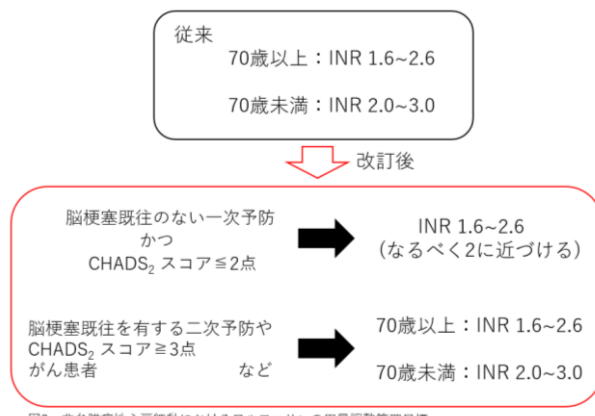


図2 非弁膜症性心房細動におけるワルファリンの用量調整管理目標

抗凝固薬は腎機能を考慮し選択する必要がある。現在、発売されている抗凝固薬について、DOACは高度腎機能低下例では投与できないが、頭蓋内出血発生率がかなり低い等のメリットがあり、ワルファリンでは腎機能が悪い患者にも使用可能というメリットがある(表1参照)。DOACの投与期間が数年以上の長期に及べば、腎機能は継時的にゆるやかに低下するため、少なくとも1年に1回は腎機能の確認を行い、現在の処方薬および設定用量が適切かを再評価することが望ましいとされている。

また、心房細動患者での抗凝固療法の実施を決定する上で、あるいは抗凝固療法中の出血性合併症予防のために、出血のリスク評価を行

うことは重要である。より簡便で正確に出血リスクを評価できる HAS-BLED スコアは、3 点以上を高リスクとし、高血圧・脳卒中・高齢者は CHADS₂ スコアとも共通する因子であることから、出血の高リスク例は血栓塞栓症の高リスク例でもある。ただし、高血圧は収縮期血圧 > 160 mmHg の血圧管理不良例を指し、高齢者は年齢 > 65 歳を指すことが CHADS₂ スコアとは異なり、「不安定な INR」はワルファリン治療を想定している(表 2 参照)。実臨床においては、特に抗凝固療法実施中は「注目される重大な出血関連因子」を用いてリスク評価し、頭蓋内出血を避けることが重要である。抗凝固療法中の重大な出血関連因子として 75 歳以上の高齢、50kg 以下の低体重、腎機能障害 (CCr 50 mL/分以下) および 抗血小板薬の併用が指摘されており、ダビガトラン投与例では、消化管出血の既往、P 糖蛋白阻害薬の併用も大出血のリスクとなる。さらに、今回、重大な出血関連因子として「管理不良な高血圧」が新たに加えられた。また、頭蓋内出血を避けるためには、頭蓋内出血発症率の低い DOAC の選択、脳内出血関連因子の血圧や血糖の十分なコントロール、禁煙とアルコール摂取過多を避けること、および可能な限り抗血小板薬の併用を避けることが重要である。

	直接トロンピン阻害薬		直接Xa阻害薬		ビタミンK依存性凝固因子阻害薬
	ダビガトラン (プラザキサ)	リバーロキサパン (イダザレト)	アピキサパン (エリキュース)	エドキサパン (リタシアナ)	
適応	非弁膜症性心房細動のみ適応				弁膜症性・非弁膜症性心房細動の両方適応
除去半減期(時)	12~14	9~13	8~15	6~11	55~133
用法・用量	150mg 1日 2回	15mg 1日 1回	5mg 1日 2回	60mg 1日 1回	初回投与量: 1~5mg 1日 1回 (初回投与後、数日間かけて血液凝固機能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する)
減量用法・用量	110 mg 1日 2回	10 mg 1日 1回	2.5 mg 1日 2回	30 mg 1日 1回	INRが目標治療域に入るように用量調節を行う。 0.5~1mgずつ増減する。
減量基準	・CCr < 50 mL/分 ・P 糖蛋白阻害薬 ・年齢 ≧ 70 歳 ・消化管出血既往 (ダビガトランでは減量考慮基準)	CCr < 50 mL/分	以下の2つ以上に該当: ・血清 Cr ≧ 1.5 mg/dL ・年齢 ≧ 80 歳 ・体重 ≧ 60 kg	以下のいずれかに該当: ・CCr < 50 mL/分 ・P 糖蛋白阻害薬 ・体重 ≧ 60 kg	
腎機能低下による禁忌	CCr < 30 mL/分	CCr < 15 mL/分	CCr < 15 mL/分	CCr < 15 mL/分	維持過初導入後は原則禁忌だが、血栓リスクを考慮し投与する可能性がある。
薬価	137.9円/75mg	517円/15mg	244.7円/5mg	411.3円/30mg	9.8円/1mg
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ・固定用量での投与可能、用量調節のための定期的な採血不要 ・頭蓋内出血発生率がかなり低い ・食事の影響がほとんどない ・他の薬剤との相互作用が少ない ・術前ヘパリンへの置換が不要もしくは短時間で済む ・高度腎機能低下例では投与できない ・半減期が短く服用忘れによる効果低下が早い ・患者の費用負担増加の可能性はある 				<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能が悪い患者にも使用可能 ・食事制限あり(納豆、クローラ、香汁) ・術前ヘパリンへの置換が必要
中和剤・拮抗剤	中和剤: イダルシズマブ (プリズバインド)	中和剤: andexanet alfa(米国承認、日本未承認)		拮抗剤: メナチトロン (グラケアー、ケイツー)	

表2 HAS-BLED スコア

危険因子	点数
高血圧 (収縮期血圧 > 160 mmHg)	1
腎機能障害 (慢性透析, 腎移植, 血清クレアチニン 200 μ mol/L [2.26 mg/dL]) 肝機能障害 (慢性肝障害または検査値異常 [ビリルビン値 > 正常上限 × 2 倍, AST/ALT/ALP > 正常上限 × 3 倍]) (各 1 点)	1 or 2
脳卒中	1
出血 (出血歴, 出血素因, 貧血など出血傾向)	1
不安定な国際標準比 (INR) (高値または INR 至適範囲内時間 (TTR) < 60%)	1
高齢者 (> 65 歳)	1
薬剤 (抗血小板薬, 消炎鎮痛薬の併用) アルコール (依存症など) (各 1 点)	1 or 2