トピックス V. 抗凝固療法の適応と実際

抗凝固療法の適応と実際

要 旨

心房細動（atrial fibrillation：AF）患者の心原性脳塞栓症予防は変革の時を迎えている。Direct oral anticoagulant（DOAC）の登場により、抗凝固療法開始の数は低くなり、また、その安全性から、高齢AF患者への使用も増加している。それに伴い、抗凝固薬投与中の患者が予期せぬ手術を受ける機会も増えている。そこで、本稿では、AF患者における抗凝固療法の適応と実際の使用法、周術期管理から高齢者の抗凝固薬投与の適応等、自施設データやエビデンスを踏まえ、解説することとする。

〔日内会誌 108：225～233, 2019〕

奥村 恭男
永嶋 孝一

Key words DOAC, ワルファリン, 周術期管理, 高齢者

はじめに

心房細動（atrial fibrillation：AF）患者の心原性脳塞栓症予防には、現在、従来のワルファリンと利便性の高い4種類のdirect oral anticoagulant（DOAC）の使用が可能となっている。DOACの登場により抗凝固薬は広く使用されるようになり、超高齢化の波とも相まって、高齢AF患者への使用頻度も増加している。それに伴い、抗凝固薬投与中の患者が予期せぬ手術を受ける機会も増えている。抗凝固薬の効果を最大限に活かし、安全性を担保するには、各々の抗凝固薬の特徴を踏まえ、適切に処方する必要がある。本稿では、AF患者における抗凝固療法の適応と実際の使用法、周術期管理、さらには、未解決な課題であるフレイルを有する高齢AF患者への適応も含め、自施設データやエビデンスを踏まえながら、幅広く解説することとする。

1. 抗凝固療法の適応

AF患者における抗凝固療法の適応に関しては、日本循環器学会のガイドラインに記されている¹⁾。本ガイドラインは、本邦のエビデンスに基づいて作成されているため、臨床での汎用性・信頼性が高い。欧米ではCHA₂DS₂-VASCスコアが汎用されているが、本邦では65～75歳に必ずしも有意なデータがなく、また、女性はリスク因子にならないことが報告されていることから、基本的にはCHADS₂スコア（Congestive heart failure [心不全] 1点, Hypertension [高血圧] 1点, Age≥75 [75歳以上の高齢者] 1点, Diabetes mellitus [糖尿病] 1点, Stroke/transient ischemic attack [脳梗塞/一過性脳虚血発作（TIA）の既往] 2点）で、その適応を判断する（図1）。2点以上の場合、抗凝固薬推奨、1点以上の場合、ダビガトランもしくはアピキサバンについては、大規模ランダム化比較試験

日本大学内科学系循環器内科学分野

Atrial Fibrillation as a Common Disease. Topics：V. Indication of oral anticoagulant drugs and its use in clinical practice.

Yasuo Okumura and Koichi Nagashima：Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Japan.

日本循環器学会：心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）

心房細動における抗血栓療法

*¹：血管疾患とは心筋梗塞の既往，大動脈プラーク，および末梢動脈疾患などをさす。

*²：人工弁は機械弁，生体弁をともに含む。

図1 心房細動における抗血栓療法の適応

（循環器病の診断と治療に関するガイドライン：心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）：21，2014

http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf（2018年12月閲覧））

（randomized controlled trial：RCT）のデータがあるため推奨，リバーロキサバン，エドキサバンはRCTのデータがなく，ワルファリンはデータが不足しているため，考慮可となっている。また，その他のリスクとして，心筋症，65歳以上75歳未満，心血管疾患（心筋梗塞の既往，大動脈プラーク，末梢動脈疾患等）がある場合も，抗凝固薬の投与を考慮する。

2. DOACを用いた抗凝固療法の実践

現在，抗トロンビン薬であるダビガトラン（プラザキサ®），Xa阻害薬であるリバーロキサバン（イグザレト®），アピキサバン（エリキューズ®），エドキサバン（リクシアナ®）の4種類のDOACが臨床使用可能である。DOACの利点は，その作用にビタミンKが関与しないため，

納豆等のビタミンK含有食品の摂取制限が不要であるだけでなく，薬剤相互作用も少なく，プロトロンビン時間国際標準比（prothrombin time-international normalized ratio：PT-INR）のモニタリングが不要であることである。RCTの結果では，ダビガトラン300 mg高用量群及びアピキサバン群は，脳卒中・TIA/全身性塞栓症（systemic embolism：SE）複合イベントでワルファリン群に対して優越性を認め，ダビガトラン220 mg低用量群，リバーロキサバン群，エドキサバン60 mg群ならびに30 mg群は非劣性であった。重大出血事象は，ダビガトラン300 mg高用量群，リバーロキサバン群ならびにエドキサバン60 mg群はワルファリン群に対して非劣性，ダビガトラン220 mg低用量群，アピキサバン群ならびにエドキサバン30 mg群は優越性を認めた。大出血，特に頭蓋内出血は一貫して

図2 ワルファリン・DOAC投与患者の脳卒中/一過性脳虚血発作・全身性塞栓症発症率・重大出血事象発現率 (Circ J 82 : 2500-2509, 2018. doi : 10.1253/circj.CJ-18-0535 より改変)

DOACの有効性が証明された²⁻⁵⁾。当院主導で実臨床のデータをまとめたSAKURA AF Registryでは、ワルファリン内服例1,561例、DOAC内服例1,676例が登録された。DOACの内訳は、ダビガトラン456例、リバーロキサバン761例、アピキサバン428例ならびにエドキサバン31例であった。平均年齢はワルファリン群、DOAC群両群共に72歳であったが、CHADS₂スコアはワルファリン群1.9点、DOAC群1.7点とDOAC群で低リスク症例に処方されていた。1年の追跡で脳卒中・TIA/SE発症率はワルファリンで1.8%、DOACで1.2%、重大出血事象はそれぞれ1.2%、0.5%であった (図2)⁶⁾。実臨床のデータもRCTと同様、ワルファリンに比較し、DOACは少なくとも有効性・安全性は非劣性以上であることから、DOACを第一選択薬に切り替えるケースが増えてきている。DOAC投与の際は、年齢、体重ならびに腎機能を確認しなければならない。

1) 年齢

75歳未満は、RCTにおいて、どのDOACもワルファリンと比較して有効性・安全性が非劣性

であるため、基本的にはどのDOACを用いてもよい。75歳以上では、安全性において、ワルファリンより優越性が得られているダビガトラン低用量220 mg、アピキサバン10 mg (減量基準で5 mg)、エドキサバン60 mg (減量基準で30 mg)を用いる。

2) 体重

エドキサバンは、体重60 kg以下の場合は30 mgに減量する。アピキサバンは、体重60 kg以下という条件単独では減量せず、クレアチニン1.5 mg/dl以上、80歳以上のいずれかを満たす場合のみ減量する。

3) 腎機能

ダビガトランは、腸内での吸収を可能にするためにカプセル化されたプロドラッグであり、その主要代謝機構は腎排泄 (～80%) である。このため、クレアチニンクリアランス (creatinine clearance : CrCl) 30 ml/分未満の場合には投与禁忌である。アピキサバン、リバーロキサバンならびにエドキサバンは、主に肝代謝され

る（～65–70%）が、腎代謝も一部関与している。未分化体排泄率はリバーロキサバンで約3分の1、アピキサバンで約4分の1、エドキサバンで約4分の1であり、いずれの薬剤もCrClが15 ml/分未満の場合には投与禁忌となる。CrCl 50 ml/分以下の場合は、ダビガトラン低用量220 mg、リバーロキサバン10 mgもしくはエドキサバン30 mgを用いる。アピキサバンの用量については、クレアチニン値（1.5 mg/dl以上）や前述の体重及び年齢を考慮して決定する。アピキサバン及びエドキサバンについては、CrCl 50 ml/分以下では、ワルファリンより出血リスク抑制作用が大規模臨床試験において報告されている。

その他、以下のような点に留意する。

4) 脳塞栓症リスクが高い場合

RCTで唯一、虚血性脳卒中を減少させたダビガトラン高用量300 mg、もしくは日本人doseで行ったJ-ROCKET AF試験において虚血性脳卒中を減少させる傾向にあったリバーロキサバンを考慮する。

5) 出血リスクが高い場合

RCTでワルファリンに対する優越性を認めたアピキサバン、エドキサバンもしくはダビガトラン低用量220 mgを考慮する。

6) 1日1回投与が望ましいと判断される場合

リバーロキサバンもしくはエドキサバンを考慮する。

7) 冠動脈ステント留置患者の場合

トリプルセラピー（DOAC+DAPT（dual antiplatelet therapy））の期間は、遅発性ステント血栓症のリスクと出血のリスクによるが、可能な限り、その期間を短縮する。さらに、ステントの改良により、DOAC+SAPT（single antiplatelet therapy）の期間も短縮される傾向があり、1年

以上経過し冠動脈病変が安定している患者では、抗凝固薬単独投与も欧州のガイドラインでは推奨されている。

8) 中和剤

ダビガトランの中和剤としては、イダルシズマブ（プリズバインド®）静注液があり、特異的に拮抗する。Xa阻害薬の拮抗薬は現在開発中である。4因子PCC（prothrombin complex concentrate）か新鮮凍結血漿を使用できる。

3. ワルファリンの実際の使用法

ワルファリンは、ビタミンK依存性の血液凝固因子である第II、VII、IX、X因子の整合性を抑制し、抗凝固作用を発揮する。ワルファリンの代謝は肝臓で行われ、半減期は36～42時間であり、腎障害による影響は少ないと言われている。しかし、ワルファリンは多くの薬剤に相互作用があるため、特に臨床で頻繁に使用する抗生物質、抗真菌薬ならびに抗がん薬との併用時には注意を要する。納豆、青汁ならびにクロレラの摂取はワルファリンの効果を減弱させるため、禁忌である。

心房細動患者の脳塞栓症予防におけるワルファリンのエビデンスは確立されている。欧米で行われた6つのRCTのメタ解析によると、ワルファリンは非弁膜症性心房細動の脳梗塞の発症を68%減少させた⁷⁾。世界的にはワルファリンの至適治療域はINR 2.0～3.0に設定されているが、本邦の前向き研究で高齢者の低用量ワルファリン療法の安全性・有効性が報告されており、本邦においては、70歳以上の高齢者では至適PT-INRが1.6～2.6に、70歳未満では2.0～3.0に設定された。また、ワルファリンの治療有効性を判断するうえで、time in therapeutic range（TTR）も重要である。TTRは一定の治療期間中にPT-INRが目標値領域に入っている期間の割合で、TTRの変動はワルファリンの治療効果に影響

重大出血事象

血栓塞栓症

Forest plot for major bleeding from Siegal et al.(10) demonstrates a significant odds ratio of 3.6 for patients receiving bridging anticoagulation (A). There is no significant difference in thromboembolic events between bridging and nonbridging (B). CI=confidence interval; M-H= Mantel-Haenszel.
Reprinted with permission from Siegal et al. (10).

図3 ワルファリン投与患者の周術期ブリッジングの有無における重大出血事象・血栓塞栓症の相対リスク比
(J Am Coll Cardiol 66 : 1392-1403, 2015より改変)

響する。一般にTTR 60%以上が目標とされている。前述のように、基本はDOACを第一選択とするが、患者の経済的事情等によってDOACの使用が困難な場合、機械弁（DOACは禁忌）もしくは高度腎機能障害の場合（CrCl 15未満）はワルファリンのみの適応となるため、ワルファリンを選択する。ただし、肝代謝であるワルファリンも腎機能低下に伴って出血事象の発現率が高くなるため、その使用には十分注意する。

4. 抗凝固療法中の患者における待機的手術等の際の管理

抗凝固療法中の患者の術前管理は、手術によ

る出血リスクと抗凝固薬中断による血栓症のバランス、抗凝固療法の薬物動態ならびに腎機能等を考慮しながら決定する。詳細については、米国のガイドラインに記載されており⁸⁾、それを参考にワルファリン及びDOACそれぞれにおける抗凝固薬の中断・再開の管理法について述べる。

1) ワルファリン投与患者における周術期管理

出血リスクの低い手術（最低リスク：（例）軽度の歯科治療、白内障手術、ペースメーカー移植、皮膚生検ならびに生検なしの内視鏡/低リスク：（例）腹腔鏡下胆嚢摘出術及びヘルニア修復術）では、ワルファリンの投与を継続して手術

を行う。中～高度の出血リスクを伴う手術（（例）内視鏡的ポリープ切除術、内視鏡的粘膜切除術、心血管、頭蓋内及び脊椎手術、癌の大手術、脊椎麻酔及び硬膜外麻酔を伴う手術）もしくは出血リスクが不明の手術では、ワルファリンの投与を中断して手術を行う。前述の内容に該当しない患者は中断を考慮する。中断する場合は、まず術前5～7日のINRの測定を行う。その時点でのINR値、手術までの時間ならびに手術時の希望のINRを考慮し、中断の日時を症例毎に調整する。術前5～7日のINR 1.5～1.9の場合は手術3、4日前にワルファリンの投与を中断、INR 2.0～3.0の場合は手術5日前に中断、INR 3.0以上の場合は手術5日以上前に中断する。特に、INR正常化を目指す必要のある手術では、術前24時間前にINRを再検し、それでもINRが高い場合は手術延期を考慮する。

以前は、ワルファリン療法を受けている患者の周術期管理について、ワルファリンを中断し、血栓塞栓症リスクの高い患者では、ブリッジングとしてLMWH (low-molecular-weight heparin) 及び未分画ヘパリンの投与を続行するよう、ガイドラインに記載されていた。しかし、近年、抗凝固療法のブリッジングはその安全性が疑問視されている。周術期のワルファリン加療患者におけるブリッジングの有用性を検討したメタ解析において、血栓塞栓症リスクはブリッジング群、非ブリッジング群で差がなく、出血リスクはブリッジング群に有意に増加した(図3)⁹⁾。しかしながら、多くの研究の対象患者の平均CHADS₂スコアは4点未満の患者であるため、血栓塞栓症の中～高リスク患者に代用できない。従って、中～高リスク群は、以下のように、ブリッジングを考慮しながら最終決定する。

血栓塞栓症の低リスク患者（CHADS₂スコア2点未満、血栓塞栓症発症率<5%/年）または脳卒中・TIA/SEの既往歴のない患者は、ブリッジングなしでワルファリンの投与を中断する。

血栓塞栓症の中リスク患者（CHADS₂スコア

3, 4点、血栓塞栓症発症率5～10%/年）または3カ月以上前に脳卒中・TIA/SEの既往歴がある場合は、患者の出血リスクを考え、ブリッジングするか否かを判断する。出血リスクがある場合は、ブリッジングなしでワルファリンの投与を中断する。有意な出血リスクがなく、脳卒中・TIA/SEの既往歴がある患者はブリッジングを行い、脳卒中・TIA/SEの既往歴がない患者は、ブリッジングなしでワルファリンの投与を中断する。

血栓塞栓症の高リスク患者（CHADS₂スコア5, 6点、血栓塞栓症発症率10%/年以上）または3カ月以内に脳卒中・TIA/SEの既往歴がある場合は、ブリッジングを考慮する。

ワルファリンは24～72時間で効果が出現し、十分な効果を得るのに5～7日を要するため、通常、ワルファリンの投与開始は、通常の治療量を術後24時間で開始する。術後のブリッジングは出血を有意に増加させるため、多くの患者において不要である。

術後ブリッジングを考慮する患者は、中～高度の血栓塞栓症リスクを有する患者である。止血後、いつブリッジングを開始するかは、患者の出血リスク及び手術に関連する出血リスクを十分考慮して決定する。術後出血リスクが低い場合はブリッジングを術後24時間以内に開始し、リスクが高い場合は術後48～72時間後に開始すべきである。INRによるモニタリングを頻回に行い、治療域に達したらヘパリンの投与を中止する。

2) DOAC投与患者における周術期管理

DOACの術前の投与中断は、患者の状態、手術に伴う出血リスク、薬物動態ならびに腎機能に基づいて行われる。基本的には、まず患者の出血リスクを増加させる要因を評価する。そのような要因がある場合は、その要因を修正するために、可能であれば手術を遅らせる。手術を遅らせても患者関連の要因が是正できない場合、

臨床的な判断に基づいてDOACの投与を中断する。ダビガトラン投与患者で手術を遅らせられない場合は、特異的中和剤としてのイダルシズマブの使用を考慮する。

出血リスクを増加させる患者因子がない場合は、手術に伴う出血リスクを考慮する。出血リスクが最小の場合は、DOACは中断せずに行うが、DOACのトラフ値になるまでの時間を置く。

低～高度出血リスクの手術では、CrClに基づいてDOACを中断する。低出血リスクの手術で、CrCl $\geq$ 30 ml/分であれば、Xa阻害薬は24時間以上空け、CrCl<30 ml/分であれば、36時間以上空ける。ダビガトランは、CrCl $\geq$ 80 ml/分で24時間以上、50～80で36時間以上、30～50で48時間以上、30未満で72時間以上空ける。中～高出血リスクの手術で、CrCl $\geq$ 30 ml/分であれば、Xa阻害薬は48時間以上空け、CrCl<30 ml/分であれば72時間以上空ける。ダビガトランは、CrCl $\geq$ 80 ml/分で48時間以上、50～80で72時間以上、30～50で96時間以上、30未満で120時間以上空ける。

DOACの周術期LMWHや未分化ヘパリンブリッジングについては、治療上の利益はなく、重大な出血リスクを増大させる可能性が示唆されている。従って、基本的に半減期の短いDOACの場合は、術前後のブリッジングを行う必要はない。

DOACの再開は、まず止血を確認し、患者側、手術における出血リスクを総合的に考慮して決定する。中断し、出血リスクが低い場合は、手術当日に再開する。出血リスクが高い場合は、完全止血確認後、少なくとも42～72時間待った後にDOACの投与を再開する。再開時のDOACの投与量は、術後の腎機能を考慮して決定する。

5. 高齢者・フレイル患者に対して 抗凝固療法そのものを適応すべきか

高齢者の抗凝固療法の適応や薬剤選択は、現

在、最も重要な臨床的課題である。我々の行ったSAKURA AF Registryのサブ解析のデータでは、1年間の脳卒中/TIA・SE複合イベントは、75歳未満で1.2%、75～85歳で1.5%であったが、85歳以上は3.2%と他群に比べ2倍程度に増加した。重大出血事象イベントは、各年齢で0.8%、1.0%、1.2%と軽微な増加にとどまっていた(図4A)。85歳以上でのワルファリンとDOACの比較では、脳卒中・TIA/SE複合イベント、重大出血事象共に両群間で差はなかったが、重大出血事象はややDOAC群が低率であった(図4B)。以上の結果から、高齢であるほど、抗凝固薬による出血よりも脳卒中予防を主眼に加療する必要がある、無治療という選択肢は避けた方がよいと解釈される。また、高齢者で使用する抗凝固薬に関しては、致死性の出血事象である頭蓋内出血を予防する意味でも、ワルファリンよりもDOACを用いるべきである。

高齢者における心房細動で問題となるのは、フレイル(虚弱)やサルコペニア等を合併した場合である。フレイル患者は、脳卒中を含め、心不全や心筋梗塞等の心血管事象や死亡とも密接な関連性が示されており、このような患者群にどの抗凝固薬を投与すべきか、そもそも抗凝固薬を投与すべきか否かに関しては、未解決な課題である。フレイルの高齢者の経口抗凝固療法の有効性・安全性に影響を及ぼす要因は、腎機能・肝機能障害等の並存疾患、ポリファーマシー、アドヒアランス、認知症、栄養状態、嚥下障害、転倒リスクならびに生命予後等多岐に亘る。ポリファーマシーに関しては、ROCKET-AF試験において、リバーロキサバンを含め、1-4剤、5-9剤、10剤以上の併用患者の出血事象は使用薬剤の数に応じて段階的に上昇することが報告されている¹⁰⁾。従って、処方薬剤に優先順位を付けて、必要性の低いものの処方を中止する努力が必要である。認知症と抗凝固薬使用との関連性をみた報告では、出血事象に関連するという記載がある一方、否定的な報告もあるた

Unpublished data

図4 各年齢層の脳卒中/一過性脳虚血発作・全身性塞栓症発症率・重大出血事象発現率 (A) 及び85歳以上におけるワルファリン・DOAC投与患者の脳卒中/一過性脳虚血発作・全身性塞栓症発症率・重大出血事象発現率 (B)

め、安易に抗凝固薬の処方中止するという選択は控えた方がよい。フレイルの高齢者では、認知症や病識の欠如、ポリファーマシー等の影響で、アドヒアランスが低下する可能性がある。抗凝固薬の服薬アドヒアランスの低下は、脳卒中及び全死亡の増加に寄与していると報告されている。従って、通院期間を短くする、介護者や家族による服薬モニタリングを行う等の工夫が必要である。また、転倒の危険性は、頭蓋内出血のリスクを増加させる可能性があるため、抗凝固薬はリスクが高いとの見方もあるが、転倒による出血リスクが抗凝固薬内服による利益を上回るためには、毎日転倒する必要があると計算されている。従って、転倒リスクは、

高齢AF患者の抗凝固療法を妨げる理由にしてはならない。高齢者への抗凝固薬の使用に関しては、患者の食事摂取状態や肝臓・腎臓・心機能、血栓塞栓症リスク及び出血リスクのバランス、患者の価値観や死生観、担当医の倫理観等を加味し、総合的に決定する。ただし、平均余命が6カ月未満の場合、経口抗凝固薬を控えるのが合理的と考える。以上のように、高齢フレイルAF患者は症例毎にその特徴は多岐に亘るため、総合的に考慮する必要があるが、可能な限り、抗凝固薬を投与する努力が必要である。

おわりに

抗凝固薬は終生内服していく可能性がある薬である。従って、抗凝固薬の有効性・安全性を最大限に発揮するには、各抗凝固薬の特徴、内服した場合としない場合のリスク・ベネフィット、イベント発生時の家族の負担等を医師と患

者で十分に共有したうえで意思決定を行うことが重要である。本稿が明日からの臨床の一助になれば幸いである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：奥村恭男；講演料 (第一三共)，研究費・助成金 (ブリストル・マイヤーズスクイブ)

文献

- 1) 日本循環器学会・他：心房細動治療（薬物）ガイドラン（2013年改訂版）. 2014, 20-21.
- 2) RE-LY Steering Committee and Investigators : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 361 : 1139-1151, 2009.
- 3) ROCKET AF Investigators : Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 365 : 883-891, 2011.
- 4) ARISTOTLE Committees and Investigators : Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 365 : 981-992, 2011.
- 5) ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators : Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 369 : 2093-2104, 2013.
- 6) Okumura Y, et al : Three-Year Clinical Outcomes Associated With Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulant Use Among Japanese Patients With Atrial Fibrillation - Findings From the SAKURA AF Registry. Circ J 82 : 2500-2509, 2018.
- 7) Hart RG, et al : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Neurology 51 : 674-681, 1998.
- 8) Doherty JU, et al : 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation : A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. J Am Coll Cardiol 69 : 871-898, 2017.
- 9) Rechenmacher SJ, Fang JC : Bridging Anticoagulation : Primum Non Nocere. J Am Coll Cardiol 66 : 1392-1403, 2015.
- 10) Piccini JP, et al : Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Circulation 133 : 352-360, 2016.