

## 新規経口抗凝固薬（NOAC）と内出血

心臓血管研究所付属病院不整脈担当部長

大塚 崇之

（聞き手 池脇克則）

エリキュース2.5mg朝夕食後1T服用中の患者さんで手首にかなりの内出血があります。内出血が見られる場合、どの程度の内出血まで許されるのかご教示ください。

<山口県開業医>

**池脇** 新規経口抗凝固薬（NOAC）に関する質問を最近幾つかいただいています。私の印象ですが、ワーファリンだけの時代から、今新しい薬が4種類あって、総じてワーファリンと同等か、それ以上の効果で、なおかつ副作用、出血が少ない、いい薬だという理解でいました。質問は、NOACの副作用、内出血に関してどうしたらいいかということですが、副作用の話をうかがう前に、幾つか出てきたNOACの使い方、このあたりから教えてください。

**大塚** NOACに関しては、2005年に初めてダビガトランという薬が出て、現在4種類あります。従来のワーファリンだと採血をして、PT-INRを測定して用量調整をしなければいけない。あるいは、食事制限があって、非常に

使いにくい。さらには、半減期も、効いてくるまでの期間も非常に長かったりして、臨床上、使い勝手が悪い薬だったのです。しかし、NOACが登場し、そのメリットはまず用量調整が不要。あるいは、のめば2時間で効いて、やめれば1日以内にはだいたい効果が切れてくれる。非常に使い勝手がよい薬だったのです。

ただ問題は、用量調整がいらぬという半面で、4種類あるNOACのそれぞれに減量基準が決まっています。腎機能や年齢あるいは体重、それを総合したクレアチニンクリアランスという数字をもとに、おのおのの薬剤で減量して使わなければいけない患者さんがいらっしゃるのです。

**池脇** ワーファリンは患者にとって

も、あるいは医師にとっても、ちょっと煩雑で、常にモニターしなければいけないが、PT-INRという指標で安全な領域が目に見えるかたちで確認できた。しかし、NOACの場合には、逆に見えないので、投与する前に考えないといけない。そういう意味では、ワーファリンよりもむしろたいへんなのかもしれませんね。

**大塚** そうですね。投与前に必ず腎機能はチェックするべきです。効果に関しても、必ずしも凝固マーカー、PT-INRやAPTT値は、効果の指標として確立されていないのですが、一応我々の施設では安全性を確保する意味で確認しています。例えばダビガトランならAPTT値がある程度反応します。APTT値が内服後、過度に延長するような症例、例えば70秒以上とか、そういう方では出血のリスクが高そうだ。あるいは、抗Xa薬だとPT時間が20秒以上だとちょっとリスクが高いかというようなかたちで、ある程度の出血リスクも採血することで判別できる可能性はあるかもしれません。

**池脇** 至適な量かどうかよりも、むしろ効き過ぎていないかという意味では、APTT値あるいはPT-INRで、ある程度の目安は得られるのですね。

**大塚** 可能性としては十分あるのではないかなと思っています。

**池脇** 4つのNOAC、いずれも腎臓、年齢、体重で減量するかどうかを考え

るという点では、だいたい同じなのでしょう。

**大塚** そうですね。基本的な減量基準に関してはクレアチンクリアランスがどの薬剤でももたっていると思います。

**池脇** 質問にあるエリキュースは1日2回。

**大塚** プラザキサとエリキュースが1日2回です。

**池脇** 1日2回というのも、患者さんにとってはやや煩雑とも考えられるし、あるいは薬のウォッシュアウトという点で考えると、2回のほうが何かあったときにすぐにウォッシュアウトできるメリットもある。なかなかこの1日1回か2回か、どちらを選ぶかは、私自身、いつも迷っているのです。決め方には、何かありますか。

**大塚** 基本的には患者さんのプロフィールを見て選びます。ただ、エリキュースはかなり腎機能が悪い方だとCCR15まで使うことができるので、ある程度高齢の方で使えるNOACとしてはエリキュースの使用頻度がかかなり高いかと思います。

**池脇** 確かにNOACが使われる最も多い疾患の一つが心房細動だろうと思いますが、今言われた腎機能、年齢、体重以外に、高齢の方でしたら、転倒のリスクや、あるいは認知機能、こういったことも考慮する要因なのでしようか。

**大塚** 転倒リスクが高い方だと、当然外傷のリスクが高まるし、そうすると出血してしまう。質問で、患者さんに内出血が見られるような場合ということで、おそらく止血機能に関しても高齢者の方では弱っていると思いますが、そういった転倒のリスクもある程度評価しておく必要があるでしょうし、認知機能に関してもちゃんと薬がのめていない可能性に関して、家族の方の協力をいただいたりしてコンプライアンスを保つことも大事になってくるかもしれません。

**池脇** 臨床実地の先生方の場合には、患者さんとのお付き合いの中で、転倒したエピソードがないかどうか、あるいは話をしているときの認知機能がどうか、というぐらいの印象で評価してもよいでしょうか。

**大塚** はい。

**池脇** 特に専門の先生による評価までは必要ないのですね。

**大塚** そうですね。ただ、本当に服薬コンプライアンスが保っているかどうかは、外来ではなかなか判断しにくいところもあると思いますので、その辺は周りの方の協力がないと、なかなか高齢者で安全な抗凝固療法を続けることは難しいかもしれません。

**池脇** もう1点、高齢者の場合には複数の慢性疾患を抱えていたり、polypharmacyの患者さんもいらして、その中でこうした抗凝固療法は、どの

ように考えていくのでしょうか。

**大塚** 基本的に我々の分野でも多いのは抗血小板薬です。アスピリン等の抗血小板薬と抗凝固薬を併用しなければいけない場合があります。多くは狭心症があってステントが入っている方に併用しなければならない問題が最近はかなり話題になっています。ステント留置の急性期には2剤ないし3剤を併用し狭心症が例えば安定すれば、抗血小板薬を減量もしくは中止し、NOAC単剤というシンプルな投薬にして、出血をなるべく減らす方向に今後進んでいくのではないかと思います。

**池脇** 質問では、エリキュースを1日2回のんでいて、手首のところに、かなりのというのがどの程度なのかわかりませんが、内出血がある。これはどうしたらいいのでしょうか。どの程度か想像するしかないのが難しいかもしれませんが、先生でしたらこれはどう対処されますか。

**大塚** 非常に難しいと思うのですが、まず患者さんには、あざができたからといって、むやみに中断しないことが大事だと思います。我々の施設でも直近、鼻出血で一時的に休薬して、その3日後ぐらいに大きな脳梗塞を起こされてしまった方もいらっしゃいますので、むやみに休薬はしない。あとは、貧血がないかどうか、あるいは腎機能が悪くなっていて薬が効き過ぎていないかどうか、その辺をしっかり

チェックしたうえで、あまり凝固異常がなければ、少し様子を見るのがよいのではないかなと思っています。

**池脇** 手首に今までなかった内出血ができたなら、効き過ぎているのではないか、また貧血や腎機能、患者さんの服薬状態等々のチェックを最初に行う。安易にやめてしまって、今先生がおっしゃったように、脳梗塞になってしまったら、たいへんですものね。

**大塚** はい。

**池脇** そういう意味では、そういったことを総合的に判断していくということになると思いますが、致死的な出血の場合には、それもやめるところか、中和剤ということになると思うのですが、今、中和剤の現状、あるいは今後の予定はどのようになっているのです

ようか。

**大塚** ワーファリンに関してはビタミンKで中和できるというのは有名な話ですが、NOACに関しては、現状ではダビガトランに対する中和薬が出てきています。他の抗Xa薬3剤に関しては、おそらく今後、直近で使用できるような状況になってくると思うのですが、現状ではまだ使用できない状況で、早いうちに使えるようになることが望まれると思います。

**池脇** 緊急性の高いところで、一刻も早くという場合にですね。

**大塚** 頭蓋内出血や消化管出血、そういう命にかかわるような大出血の場合には、そういう中和薬が非常に有効だと思います。

**池脇** ありがとうございます。