

心房細動抗凝固療法のup to date

南八王子病院院長／日本医科大学名誉教授

新 博 次

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 心房細動の抗凝固療法の最近の話題をうかがいます。

現在、ワルファリンとDOAC、あるいはNOACの時代になっていますが、どちらが優勢かなど、新しい情報はあのでしょうか。

新 世界的な傾向として、現状では7割近くが新薬のDOACを選択し、残りの3割ぐらいがワルファリンと、ワルファリンの市場が小さくなっているという報告があります。そして、今後、その傾向が強まっていくのではないかと考えています (図1)。

齊藤 ワルファリンはかなり長い間使われていますが、出発点はプラセボと比較してワルファリンのほうがよいということですか。

新 1990年代当初に大きな臨床試験が行われました。1つは以前からあるアスピリンとの比較試験、もちろんプラセボもありましたが、それを通じてワルファリンが一番よいという時代が続いたのです。さらに抗血小板薬2剤を併用したものと比べてもワルファリ

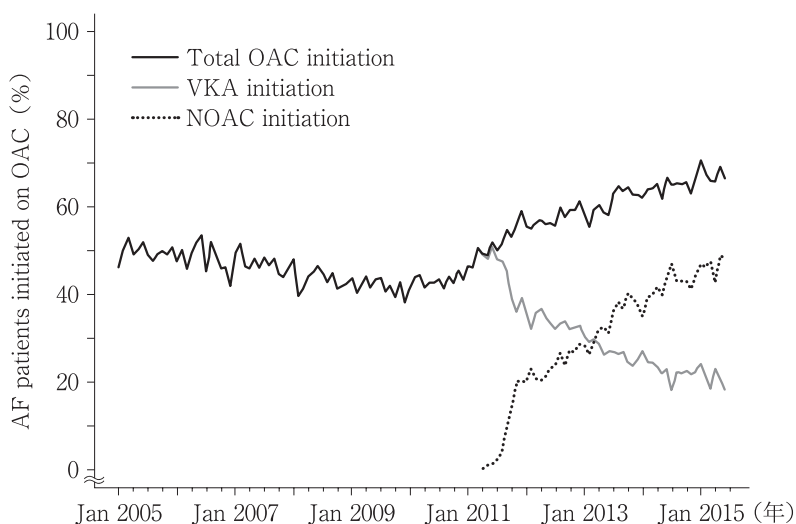
ンが優れていた。そういう成績が示されていたものですから、この領域の抗凝固療法はぜひワルファリンをお使いくださいというガイドラインに、世界的な傾向が示されてきたというところですよ (表1)。

齊藤 DOACが出てきたのが2011年で、そこでだいぶ変わってきたということですが、それはワルファリンは使い方が難しいということなのですか。

新 当初、私どももワルファリンという薬を詳しく知らないで、皆さん方に「ぜひ抗凝固はワルファリンで」とお勧めしていたのですが、実はそれ以後、いろいろな問題点が明らかになってきています。その一つは、ワルファリンはほかの循環器用剤のように量を少なめに、安全面を確保してという意味で使うと十分な効果が得られない状況で、かえって不都合が増える。主要な効果である脳血栓すら増えてしまいます。

それはなぜかといいますと、ワルフ

図1 デンマークにおける経口抗凝固薬の処方傾向2005～2015

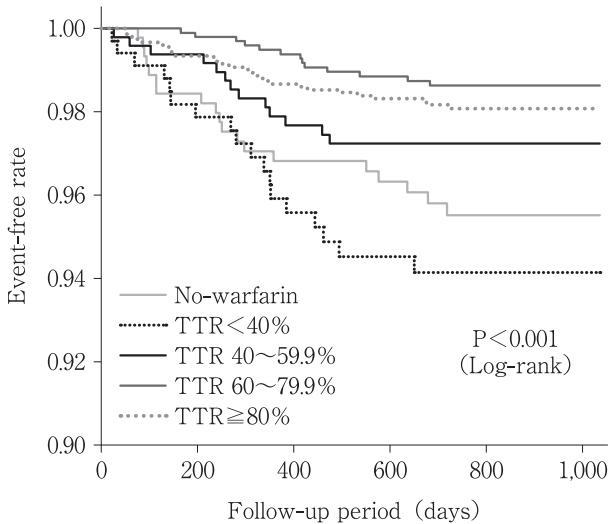


(Gadsbøll K, et al. Eur Heart J 2017 ; 38 : 899~906)

表1 非弁膜性心房細動に対する抗凝固療法（ワルファリンの有効性を示した臨床試験）

The Stroke Prevention Atrial Fibrillation (SPAF) Study	Circulation 1991
The Boston Area Anticoagulation Trial In AF (BAATAF) Trial	N Engl J Med 1990
The Stroke Prevention In Nonvalvular AF (SPINAF) Trial	N Engl J Med 1992
The Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation (AFASAK) Study	Lancet 1989
The Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study	J Am Coll Cardiol 1991
The European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)	Lancet 1993
The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II) Study	Lancet 1994

図2 J-RHYTHM Registryサブ解析によるTTRと血栓塞栓症の関係



TTRが40%未満では、ワルファリンを使用しない場合より血栓塞栓症発症が増加する。

(Inoue H, et al. Circ J 2018 ; 82 : 2510~2517)

アリンが十分に効かない、すなわち凝固抑制が効かない時期には、我々の体の中にあるプロテインS、プロテインCというものを先に減少させてしまうのです。このプロテインS、プロテインCはいずれも血液が固まらないように自動的に機能している物質です。それが欠如すると、自然と易血栓性の状況になってしまいます。そういうことが明らかにされて報告されたのが2005年だったと思います。ヨーロッパでそういうデータが出て、つい最近は、わが国のレジストリー研究からも同じよ

うな結果が示されました(図2)。

細かいことになりますが、ワルファリンは推奨されるPT-INR、日本では一般的に1.6~2.6を目指す先生が多いのですが、その中に入っている期間と、外れている期間との比を、Time in Therapeutic Range (TTR) という指標で言います。これが4割を切ると、ワルファリンを使用しない方たちよりも血栓症などのイベントが増えてしまいます。これは海外の臨床研究でも日本においても同じ成績が最近示されたのです。ですから、ワルファリンはき

ちんと使わなければ良好な効果は得られないという、ちょっとした煩雑さがあります。

齊藤 専門医はその辺は慣れていて、使いやすいと思われませんが、一般の開業医が使うには、ちょっと敷居が高いのですね。

新 ガイドライン等では月に1回検査をしましょうとか、あるいは少なくとも2カ月に1回、採血でPT-INRを測ってくださいということをやっていますが、現場としてはなかなか難しい状況かもしれません。

齊藤 ガイドラインがあるにもかかわらず、塞栓症などが起こり、その場合にワルファリンが使われていないと問題になることもあるのでしょうかね。

新 そういうトラブルが幾つか、少し前までありまして、意見を求められたことがあります。

もう一つ、ワルファリンは、周知のごとく、食事の効果を受けます。ビタミンKの作用に拮抗して効く薬剤ですので、ビタミンKの含有量の多い納豆や野菜類を取ると、薬の効果が減弱してしまいます。一方、ほかの薬、特にNSAIDs、鎮痛剤等を併用すると、効き過ぎが起きます。これが非常に煩雑でして、患者さんが腰が痛い、膝が痛い、整形外科で薬をもらうと効き過ぎが起きてしまっている。そういうことが多々あります。そういう煩雑性を避ける意味でも新しい薬剤のメリットが

あると考えています。

齊藤 2011年からDOACが、4種類使えるのですね。

新 はい。

齊藤 使用量を注意しないとイケないのですね。

新 はい。効き過ぎが起きると、こういった薬剤は出血を引き起こす危険があります。そこで、それぞれの薬の特性、どこから排泄される薬かにもよるのですが、4種類のうち、1つの薬、先発になった薬は腎排泄型の薬です。それ以外は、腎だけではないのですが、半分あるいは1/3前後が腎臓から排泄されます。腎機能の低下した方、高齢者、あるいは体重の少ない方では減量基準が示されています。クレアチニンクリアランスという指標で区別をお願いしているのですが、そういった基準で推奨されている低用量をお選びいただくこととなります（表2）。

齊藤 低用量の基準にはまったら必ず低用量、それ以外の場合には通常用量。なんとなく少なめにしておくのはなし、ということですね。

新 そうですね。当初そういった医師もいたと思うのですが、だいぶ減ってきたように聞いています。そして、このDOACという種類の薬はお勧めの用量を使って、それほどおかしなことが目立って起きていないことも、これまでの市販後調査、あるいは独自のレジストリー研究で示されており、もう

表2 新規抗凝固薬のプロファイル

	リバーロキサバン	エドキサバン	アピキサバン	ダビガトラン
阻害ターゲット	Xa	Xa	Xa	IIa
プロドラッグ	No	No	No	Yes
生物学的利用率	80~100%	50%	60%	6.5%
半減期	8~11時間	9~11時間	12時間	12~14時間
腎排泄率	36% (66%)	35%	25%	80%
投与回数	1日1回	1日1回	1日2回	1日2回
相互作用	3A4/P-gp	3A4/P-gp	3A4	P-gp

腎機能低下 (CCr低下)・低体重・高齢者では適応の確認が必要

そろそろ安心してお使いいただくことができるのではないかと考えています。そういうデータを解析すると、推奨されていない患者さんに低用量使うと、やはり効果不十分。そのためにイベントが増えるという傾向があるようなので、ぜひ推奨されるそれぞれの薬の減量基準を守っていただければと思います。

齊藤 ワルファリンとDOACと比べると、効果あるいは副作用の点でどちらが有利ということはあるのでしょうか。

新 そうですね。出血を例にとると、DOAC使用例では大出血に至る割合は少ないようです。薬価が高いという時代がまだ続いてはいますが、それでもわが国は3割負担の保険制度です。何とかそこは支出をしていただいて、恩恵を得ていただいたほうがよいと思います。

齊藤 前からワルファリンを使われていて今日に至っている方を、そのままいくか、DOACに変えるかという点についても、何か情報があるのでしょうか。

新 これまでは、ワルファリンで良好な状況が維持できた方は、わざわざDOACに切り替えなくてもよいのではないかと、そういうガイドラインも幾つかあります。ところが、つい最近の海外からの報告で、仮に先ほど申し上げたTTRが70%以上と良好な管理ができていた方でも、その後、その状況が維持できる保証がない。そして、やはりワルファリン使用の臨床経過にはぶれがあるために、リスクが高まる可能性がある。よって、良好な管理ができていた方でもDOACに変えたほうがよいであろうという考えが示されています。ですから、ガイドラインがそのうち変わっていくと思います。

齊藤 保険などを使ったビッグデータの解析が行われてきているのでしょうか。

新 特に北欧からのデータは素晴らしいものがあり、あるポイントに絞った解析をしようと思うと、半年ぐらいで論文が出てくるのです。そういうものを見ると、DOACを主流に凝固療法を考えていただく、そういう時代になりつつあるのかなという気がします。

齊藤 日本での使用状況も、新規の患者さんはDOACの方が多いのでしょうか。

新 徐々にDOACのパーセントが伸びているので、ワルファリンは少し縮小してきているようです。おそらく新規に処方される先生方がDOACを出され、ワルファリンは徐々に減ってきているのが現状だと思います。

齊藤 ありがとうございます。