

原 著

心房細動症例に対する DOAC 投薬状況の当院の現状

木全 玲, 武居明日美, 安富 真道, 井上 信孝

神戸労災病院循環器内科

(2019年9月27日受付・特急掲載)

要旨：心房細動は、心原性脳梗塞発症の主要な要因である。心原性脳梗塞は、一旦発症すると損なう ADL が大きく、勤労者医療にとってその発症予防は重要である。心房細動による血栓塞栓症の発症予防として、これまでビタミン K 拮抗薬であるワルファリンが一義的な役割を果たしてきたが、直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants : DOAC) が臨床応用されるようになり、抗凝固療法は新しい時代に入った。当院では、2012 年から心房細動に対してアブレーション治療を施行しているが、個々の患者の病態や背景に応じて、抗凝固薬を選択して投与している。今回、当院における抗凝固薬の使用状況の現状について、さらに抗凝固療法施行時の出血合併症に関して報告する。

アブレーション周術期における抗凝固薬の使用状況の年代別変化として、DOAC の発売以来ワルファリンの使用症例が減少していた。さらに、2016 年以降は分 1 剤剤の DOAC が処方症例が増加している。抗凝固薬の年齢別使用頻度としては、ダビガトランの高容量は、比較的若年症例に処方されていたが、80 歳以上の症例では、アピキサバン、エドキサバン低容量が高頻度に使用されていた。経年的にワルファリンの使用頻度は減少はしているが、腎機能問題、弁膜症等の併存疾患また経済的な要因で、広い年代層で投与されていた。アブレーション治療を施行した 293 例のうち、経過観察中に 4 例 (1.4%) の出血合併症 (視床出血、憩室炎に伴う消化管出血、痔出血、腓腹筋内出血) が生じた。視床出血をきたした一例は、CHADS₂ スコア 0 点、HAS-BLED スコア 2 点と低リスク症例であった。

超高齢化社会を迎える中、心房細動症例は確実に増加することが考えられる。DOAC は腎排泄性が高く、腎機能は経年的に悪化するので、抗凝固薬の選択、投与は患者の様々な臨床的因子を考慮しなければならない。また今回、従来の評価では低リスク症例であったにもかかわらず、視床出血症例を経験した。今後、さらなるリスク評価法の確立が望まれる。

(日職災医誌, 68 : 77-81, 2020)

—キーワード—

心房細動, 心原性脳梗塞, 出血合併症

はじめに

心房細動は、持続する頻脈性不整脈では最も頻度が高く、その頻度は年齢とともに増加する。今後さらなる高齢化を迎える本邦において心房細動の頻度の増加が示されている¹⁾。「AF begets AF」の言葉で示されるように、心房細動の発症により心房筋は電気的リモデリングをきたし、心房細動のさらなる持続を容易にする。心房細動では、血行動態的に有効な心房収縮は欠如し、心房内血流速度の低下ならびに心房内の内皮細胞障害の進行により血栓形成が助長される。この心内血栓は心原性脳梗塞発症の主要な要因である。心原性脳梗塞は一旦発症する

と、損なう ADL が大きく勤労者医療にとってその発症予防は重要である。

心房細動における血栓塞栓症の発症予防として、これまでビタミン K 拮抗薬であるワルファリンが一義的な役割を果たしてきた。2011 年以降、トロンビン阻害薬のダビガトラン、Xa 阻害薬のリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンという 4 つの抗凝固薬が臨床の場に登場し、抗凝固療法は新しい時代に入ったと言える。これらの薬剤は、直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants : DOAC) として総称される。DOAC は、ワルファリンのデメリットであった薬効の個人差、食物や併用薬との相互作用が少なく、安定した効果を発揮す

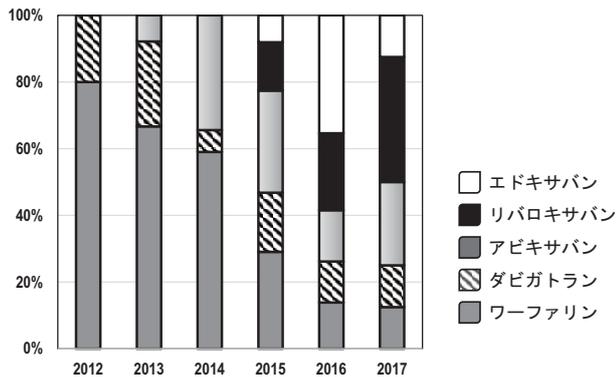


図1 心房細動アブレーション周術期における抗凝固剤の使用状況の年代別変化

ることから固定用量での投与が可能な薬剤である。

心房細動の脳卒中予防を目的とした大規模臨床試験が行われて、いずれのDOACも優れた薬効が臨床的に証明されている。心房細動を対象とした大規模臨床試験のメタアナリシスで²⁾、DOAC全体としてワルファリンに比較した場合、脳卒中予防という有効性、大出血という安全性においても優れることが示されている。現在国内で臨床で使用されているDOACは、標的因子の違いからトロンビン阻害薬に分類されるダビガトランと、Xa阻害薬のリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの2種類に大きく分類できる。トロンビン阻害薬ダビガトランは1日2回服用する薬剤であり、リバーロキサバン、エドキサバンは、1日1回服用での有効性が確認されている。アピキサバンは、1日2回の服用が必要である。トロンビン拮抗薬にしてもXa因子阻害薬にしてもワルファリンのような定期的な採血を必要としないが、いずれの薬剤も腎排泄の要素を持つため、特に高齢者では腎機能に注意が必要である。

当院では、2012年から心房細動に対してアブレーション治療を施行しているが、その患者の病態や背景に応じて、抗凝固薬を選択して投与している。今回、当院における抗凝固薬の使用状況の現状について、さらに抗凝固療法施行の出血合併症に関してここに報告する。

方 法

1. 対象

2012年1月から2018年12月まで、神戸労災病院にて心房細動に対して、抗凝固薬を投与されている症例、及び2012年9月から2017年4月まで当院にてアブレーション治療を行った症例292名(年齢 57.4 ± 9.8 歳)を対象とした。

2. 倫理的配慮

本研究内容は当院の倫理委員会に審査申請し承認を得ており、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき施行している。

結 果

1. 心房細動周術期における抗凝固薬の使用状況

当院における、心房細動アブレーション周術期における抗凝固薬の使用状況の年代別変化を示す(図1)。DOACの発売以来、ワルファリンの使用症例が減少しており、DOACの使用頻度が増加している。また2016年以降は分1製剤のDOACが処方症例が増加している。

2. 心房細動症例におけるDOAC年齢別使用頻度

図2は、年齢別の各DOACの当院の使用状況を示したグラフで、表1は各DOACの年齢の中間値と、第1四分位数、第3四分位数を示している。ダビガトランの高容量は、比較的若年症例に処方されている。80歳以上の心房細動症例では、アピキサバン、エドキサバン、リバーロキサバンの低容量が高頻度に使用されていた。

3. 抗凝固薬使用中の出血合併症

当院にアブレーション治療の経過観察中に生じた出血合併症を表2にまとめる。アブレーション治療を施行した293例のうちで、4例(1.4%)の出血合併症が生じた。

症例1は、アブレーション施行後4カ月目に、左視床出血をきたした。他院にて血腫除去術+脳室ドレナージが施行され救命された。CHASDS2スコア0点、HAS-BLEDスコア2点と低リスク症例であり、腎機能にも問題なく、抗凝固薬中止を指示する予定外来の直前のイベントであった。症例2は、憩室炎からの下部消化管出血の症例で保存的加療にて軽快。加療後も同様にDOACを継続しているが問題なく経過している。症例3は、ワルファリン投与中の症例で経過中に痔出血による高度貧血のために入院。保存的加療にて軽快した。症例4は、陳旧性心筋梗塞を有しており、抗血小板剤クロピドグレル75mg併用中で、経過中に誘因なく右下腿腓腹筋内に5cm程の筋肉内出血をきたしたことを契機にADLが低下し、リハビリテーションによる長期入院を要した。その後は抗血小板剤を休止としエドキサバン60mgにて加療を行っている。

考 察

心房細動患者を対象とした血栓塞栓症の予防に関して、ワルファリンとDOACの有効性と安全性を比較検討した大規模なランダム化臨床試験の結果は既に報告されている。それによれば4種類すべてのDOACは、ワルファリンに比べて、心原性脳梗塞等の血栓症リスクを低下させる。一方で大出血リスクについてもワルファリンと同等またはより安全性が高いことが示されている。とくに頭蓋内出血リスクに関しては、DOACがワルファリンと比較して明らかに低いことが報告されている³⁾。しかしながら、高齢者においては、加齢にともなう出血性疾患の合併、血管の脆弱性や高血圧の増加等により、潜在的な出血合併症をきたすリスクは存在し、十分注意が必

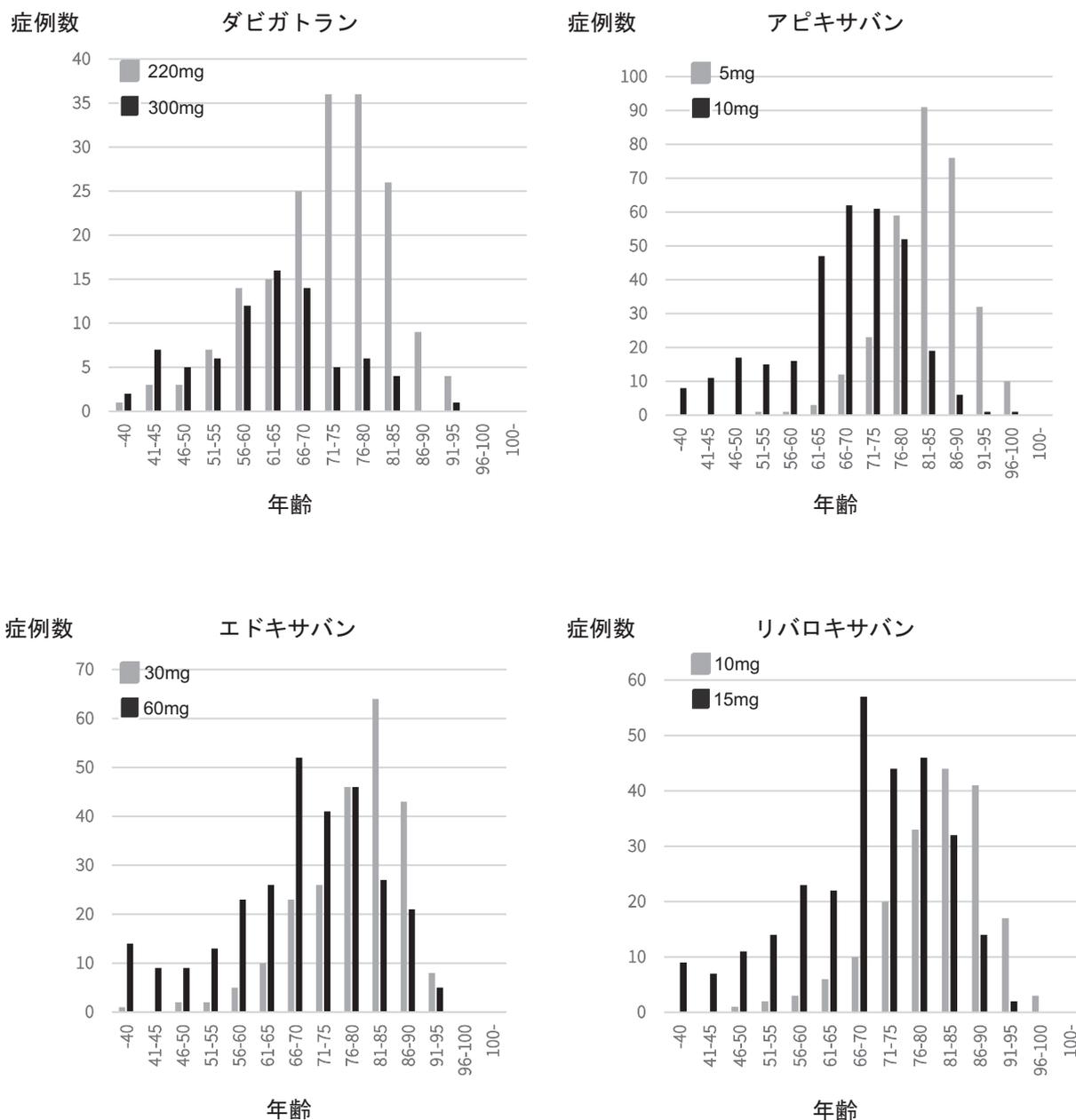


図2 年齢別の各 DOAC の当院の使用状況

表1 DOAC 使用症例

抗凝固剤	症例数 (男性/女性)	年齢
ダビガトラン 220mg	114/66	73.0 (66.0, 80.0)
ダビガトラン 300mg	68/10	62.5 (55.5, 69.0)
アピキサバン 5mg	150/158	83.0 (79.0, 88.0)
アピキサバン 10mg	220/97	69.0 (62.0, 75.0)
エドキサバン 30mg	97/133	80.5 (73.0, 85.0)
エドキサバン 60mg	186/100	70.0 (61.0, 78.0)
リバロキサバン 10mg	94/86	82.0 (76.0, 87.0)
リバロキサバン 15mg	163/118	70.0 (63.0, 77.0)

要である。今回、我々は 293 例のアブレーション施行症例のうちで、経過中に 4 例の出血合併症を経験した。4

例とも高齢者であり、2 例は 75 歳以上であった。ともに腎機能は保たれており、投与量として適切であった。視床出血をきたした症例 1 は、CHASDS2 スコア 0 点、HAS-BLED スコア 2 点と低リスク症例であり、腎機能も特に問題なかった。本症例は、出血合併症のリスク評価の限界を示していると考えられる。ワルファリンは定期的にプロトロンビン時間国際標準比 (Prothrombin Time International Normalized Ratio : PT-INR) をモニタリングすることにより治療評価を行う。それに対して、DOAC は有効薬理作用を示す血中濃度幅が広く、血中半減期が短く、また採血時間による凝固検査値変化が大きいなどの理由等からモニタリングは不要とされている。一方で、DOAC のモニタリングに関しても検討されてお

表2 抗凝固剤使用中の出血合併症

		出血合併症	発症時期	抗凝固剤	CHADS2	HAS BLED
症例 1	70 歳女性	視床出血	術後 6 カ月	アピキサバン 10mg	0 点	2 点
症例 2	77 歳男性	憩室炎 下部消化管出血	術後 22 カ月	アピキサバン 5mg	4 点	4 点
症例 3	63 歳女性	痔出血	術後 53 カ月	ワーファリン 3.25mg	4 点	1 点
症例 4	79 歳女性	筋肉内出血	術後 43 カ月	アピキサバン 10mg クロピドグレル 75mg	4 点	4 点

り、ダビガトランの血中濃度測定にヘモクロットアッセイ、感度が高い検査としてトロンビン時間、エカリン凝固時間、抗トロンビンアッセイが知られている⁴⁾。Xa 阻害薬に関しては、抗 FXa アッセイが血漿濃度との相関が非常に高いことが報告されている⁵⁾。また、プロトロンビン時間 (Prothrombin Time : PT) が、薬剤の血漿中濃度と比較的よく相関することが指摘されている。最近我々は、血拴準備状態を評価する新規指標 Global Thrombosis Test (GTT) が、ダビガトランの薬効評価に有用であることを報告した⁶⁾。遺伝的要因や脳血管の潜在的素因等、防ぎ得ない出血は残るであろうが、今後 DOAC においても簡便なモニタリングの確立が望まれる。

前向き登録観察研究 Fushimi AF Registry によると、75 歳以上の患者の 58% がクレアチニンクリアランス 50 mL/分であったと報告されている⁷⁾。腎機能が加齢と共に増悪することを考慮すると、高齢者心房細動症例は、必然的に腎機能障害を伴う。こうした観点から、高齢者心房細動症例では、出血リスクの観点だけではなく、腎機能の側面からも適切な DOAC を選択することが重要である。当院では、80 歳以上の心房細動症例では、容量基準に準じたアピキサバン、エドキサバン低容量の投与頻度が高かった。Fushimi AF Registry では、クレアチニンクリアランスが低い患者程、脳卒中/全身性塞栓症や重大な出血が多く認められ、多変量解析にて「クレアチニンクリアランス 30mL/分未満」が脳卒中/全身性塞栓症および重大な出血の有意なリスク因子であることが報告されている⁷⁾。DOAC は腎排泄であり、特に高齢者であれ経過中の腎機能の推移を詳細に評価していく必要がある。

高齢者では身体活動機能やバランス調整機能の低下から、転倒による硬膜下出血のリスクも存在する。また脳梗塞既往症例で麻痺が残存する場合は、歩行障害に起因する転倒リスクが上昇する。最近、北欧の大規模データベース研究により、硬膜下血腫の発症率が以前より増加しており、これらの増加は抗凝固薬等の抗血栓薬の使用頻度と関連があることが報告された⁸⁾。また、Poli らによると、転倒の既往は、高齢心房細動患者の有意な大出血リスク因子であることが報告されている⁹⁾。このように、転倒の既往のあるフレイルな高齢心房細動患者の抗凝固療法は、重要な臨床的課題である。一方で、実臨床では腎機能が保たれていても、高齢などを理由に低用量が選択されるケースもあるが、通常用量を投与すべき患者に

低用量を投与した場合、十分な有効性が得られないことを示唆することが報告されており、DOAC 減量はその適応に準じて行うべきと考える。エドキサバンに関しては、出血を懸念して抗凝固療法を施行されていない 80 歳以上の心房細動症例に対する低用量療法 (15mg) について現在、第 III 相臨床試験が施行中であり、高齢者に対する治療の選択肢が広がることが期待される。

総務省の統計によれば、日本の人口は 1 億 2,800 万人前後をピークに横ばいを続けていたが、2011 年以降減少を示し少子高齢化時代が本格的に到来している。日本の総人口は、2017 年の時点で 1 億 2,671 万人で、65 歳以上人口は 3,515 万人、総人口に占める割合 (高齢化率) も 27.7% である。65 歳以上人口は、「団塊の世代」が 75 歳以上となる令和 7 (2025) 年には 3,677 万人に達すると見込まれており、その後も 65 歳以上人口は増加傾向が続くとされている。このような超高齢化社会を迎える中、心房細動症例は確実に増加することが考えられる。DOAC は腎排泄性が高く、腎機能は経年的に悪化するので、抗凝固薬の選択、投与は患者の様々な臨床的因子を考慮しなければならない。また今回、従来の評価では低リスク症例であったにもかかわらず、視床出血症例を経験した。今後、さらなるリスク評価法の確立が望まれる。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 137: 102—107, 2009.
- 2) Dobesh PP, Fanikos J: Direct Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Understanding Differences and Similarities. *Drugs* 75: 1627—1644, 2015.
- 3) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383: 955—962, 2014.
- 4) Lippi G, Falavero EJ: Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med* 53: 185—197, 2015.
- 5) 家子正裕：新規経口抗凝固療法における出血と虚血のリスク評価は可能か？ *JPN J ELECTROCARDIOLOGY* 33 : 49—58, 2013.

- 6) Otsui K, Gorog DA, Inoue N, et al: Global Thrombosis Test — a possible monitoring system for the effects and safety of dabigatran. *Thromb J* 13: 39, 2015.
- 7) Abe M, Ogawa H, Ishii M, et al: Relation of Stroke and Major Bleeding to Creatinine Clearance in Patients With Atrial Fibrillation (from the Fushimi AF Registry). *Am J Cardiol* 119: 1229—1237, 2017.
- 8) Gaist D, García Rodríguez LA, Hellfritzschn M, et al: Association of Antithrombotic Drug Use With Subdural Hematoma Risk. *JAMA* 317: 836—846, 2017.
- 9) Poli D, Antonucci E, Testa S, et al: Italian Federation of Anticoagulation Clinics: Bleeding risk in very old patients

on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 124: 824—829, 2011.

別刷請求先 〒651-0053 神戸市中央区籠池通 4—1—23
独立行政法人労働者健康安全機構神戸労災病院
井上 信孝

Reprint request:

Nobutaka Inoue
Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital, 4-1-23, Kagoike Touri, Chuo-Ku, Kobe, 651-0053, Japan

Current Status of Usage of DOAC for Patients with Atrial Fibrillation

Akira Kimata, Asumi Takei, Masamichi Yasutomi and Nobutaka Inoue
Department of Cardiovascular Medicine, Kobe Rosai Hospital

Atrial fibrillation is a major factor in the development of cardiogenic cerebral infarction. The development of cardiogenic cerebral infarction induces a large loss of ADL; therefore, its prevention is important for workers. So far, warfarin, a vitamin K antagonist, has played a central role in the prevention of the onset of thromboembolism due to atrial fibrillation. However, the introduction of direct oral anticoagulants (DOAC) in the clinical field induces anticoagulation therapy into a new era. In our hospital, catheter ablation treatment for atrial fibrillation has been carried out since 2012. Anticoagulants are selected and administered according to the background of individual patients. In this manuscript, we report on the current state of use of anticoagulants as well as bleeding complications during anticoagulation therapy in our hospital.

As for the frequency of use of anticoagulants by age, high doses of dabigatran were prescribed in relatively young cases, but low doses of apixaban, edoxaban, and rivaroxaban were frequently used in cases over 80 years old. Of the 293 patients who underwent ablation treatment, four (1.4%) bleeding complications (thalamic hemorrhage, gastrointestinal bleeding associated with diverticulitis, hemorrhoidal bleeding, gastrocnemius bleeding) occurred during follow-up. One case of thalamic hemorrhage was a low-risk case with a CHADS₂ score of 0 and a HAS-BLED score of 2 points.

In the super-aging society, the number of cases with atrial fibrillation should be increasing steadily. Since DOAC has high renal excretion and renal function deteriorates with age, the selection and administration of anticoagulants must take into account various clinical factors of each patient. Further establishment of risk assessment methods is desired.

(JJOMT, 68: 77—81, 2020)

—Key words—

atrial fibrillation, cardiogenic cerebral embolism, bleeding complication