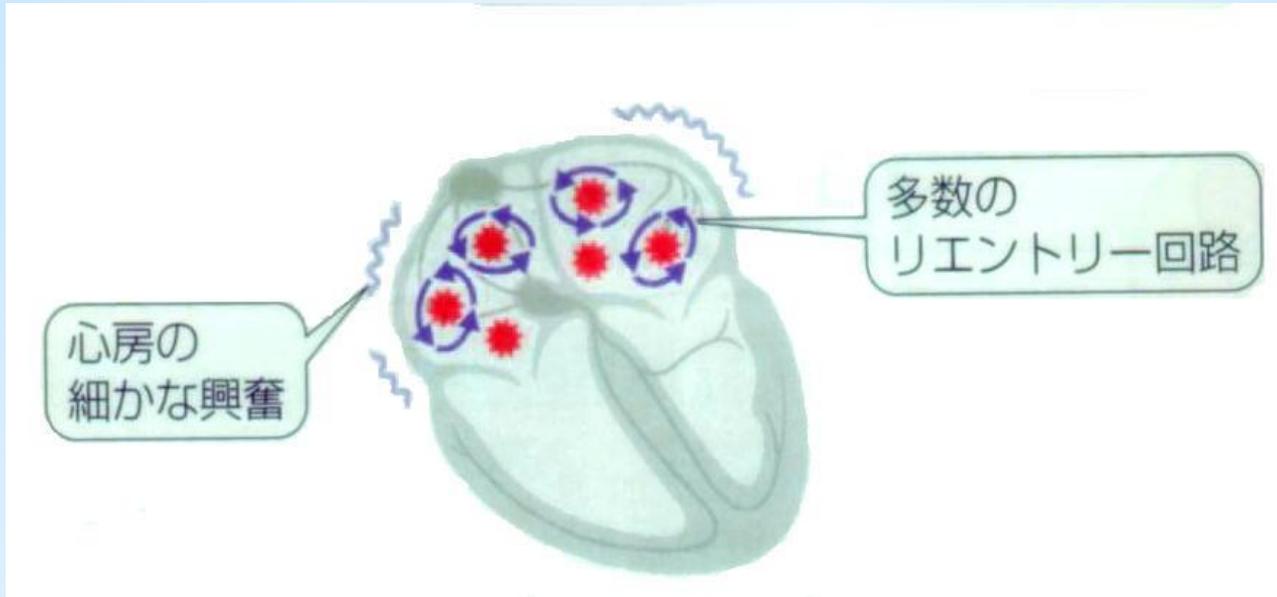


抗凝固薬の使い分け

独立行政法人 堺市立病院機構
市立堺病院 薬剤科 柳澤
有子

心房細動とは



心房内に局所的に電流が発生し電気の旋回が起こることで局所的にリエントリーが成立する。そのためきちんと収縮できず心拍出量が減少する。また、心房収縮の消失は心房の血流低下をきたし血栓形成の原因となる。

病態

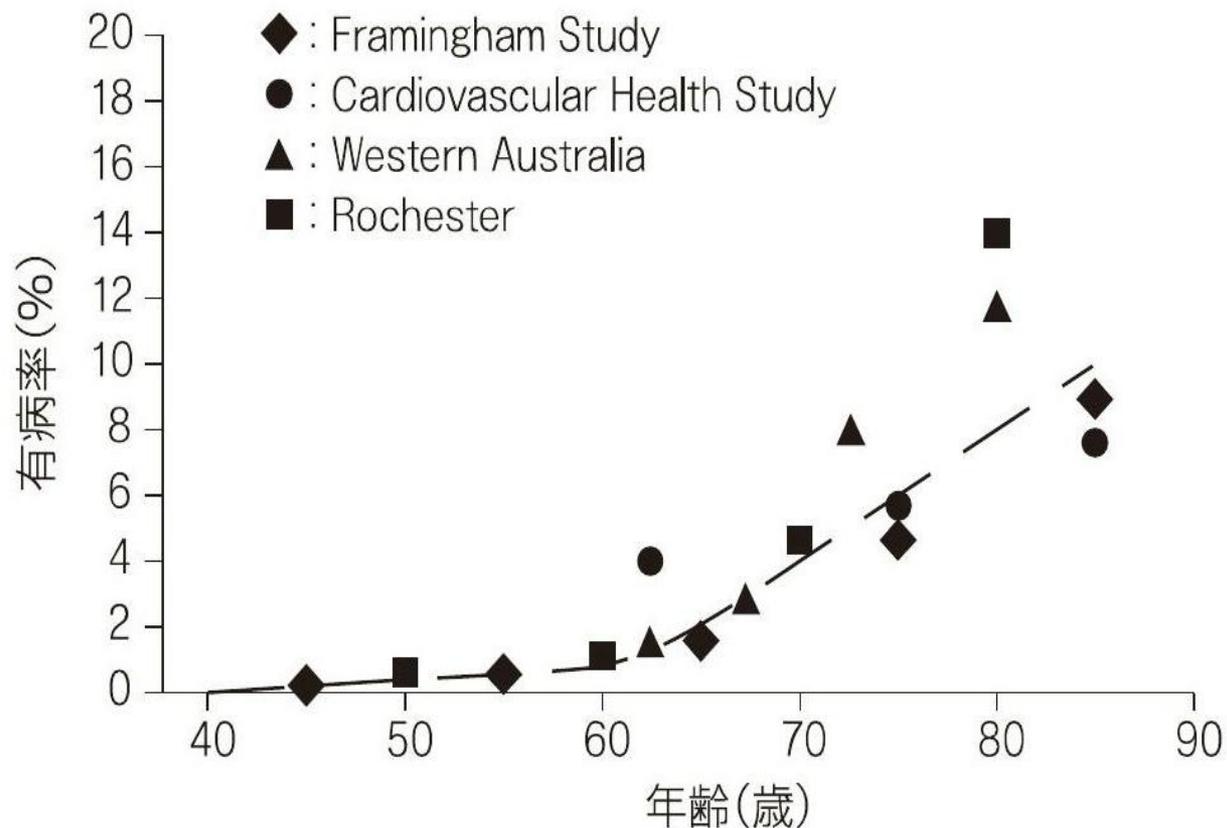
- * 4割は無症候性
- * 脈の不正や胸部不快感
- * 心房収縮が消失し心拍出量が低下し、労作時、運動時の易疲労感
- * 特に発作性心房細動では心拍が120～150回/min以上と早いこともあり、高齢者では急性左心不全の原因となる
- * 血流速度低下、心房内皮障害、血液凝固成分の変化により左房内血栓形成の形成を促し心原性脳梗塞の発症の大きな危険因子となる

*有病率

60代 : 1%

70代 : 2.1%

80代 : 3.2%

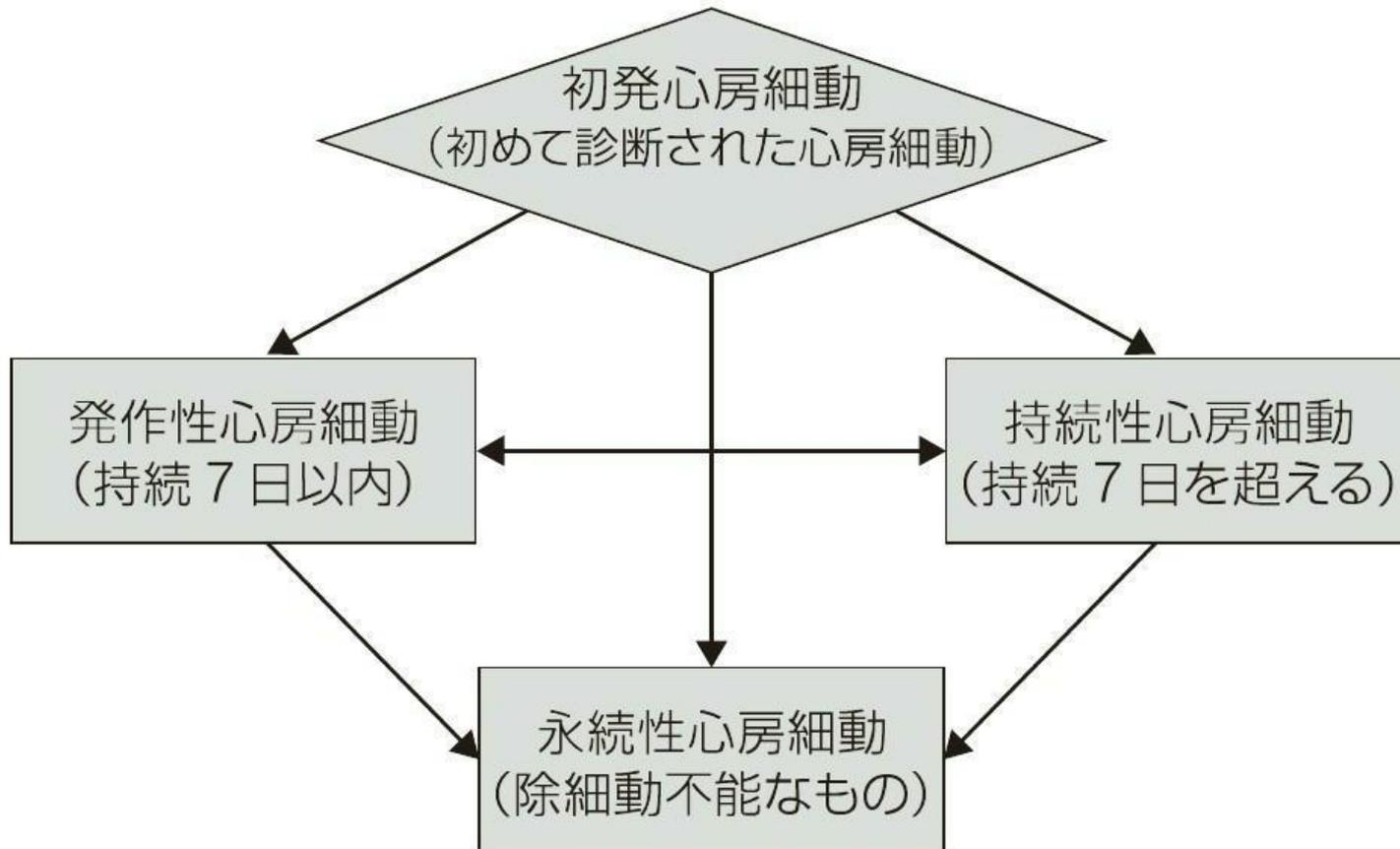


年齢層別に見た心房細動有病率

*基礎疾患

僧帽弁疾患・心不全・心筋梗塞・高血圧・
糖尿病・甲状腺機能亢進症・家族性心房細動
(SNPsの関与)

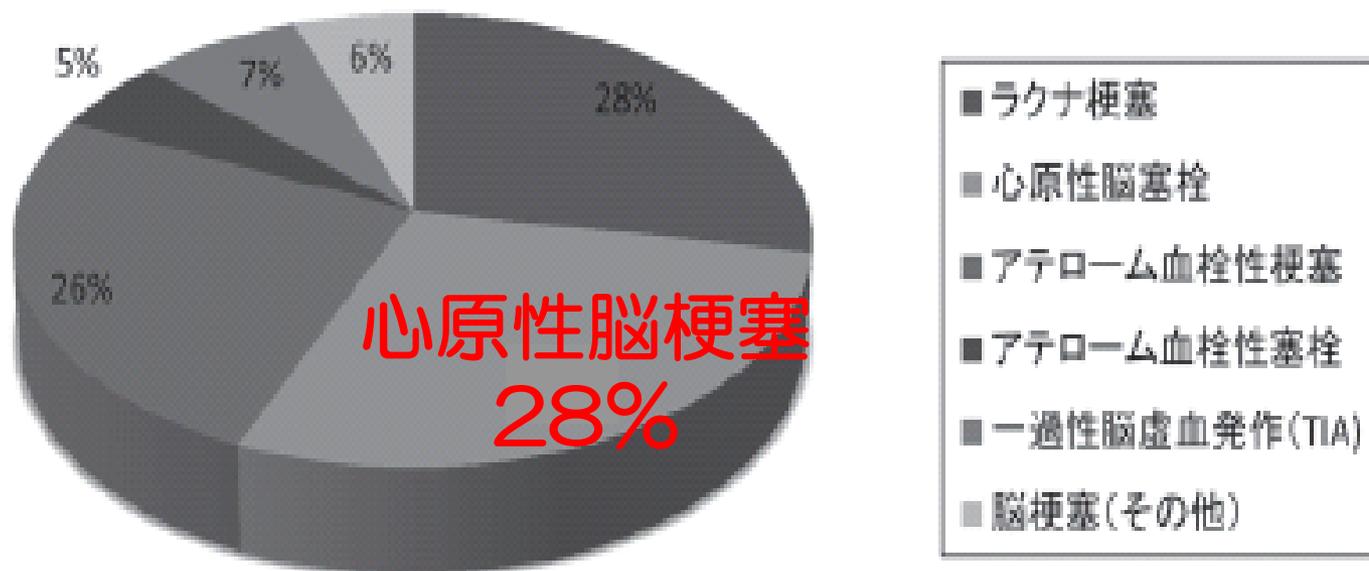
分類



(Fuster V, et al. 2006⁹⁹) より)

心原性脳梗塞

2009～2012年



虚血性脳卒中病型の頻度

重症化しやすくADLの低下、寝たきりや要介護、
また死亡原因になり得る

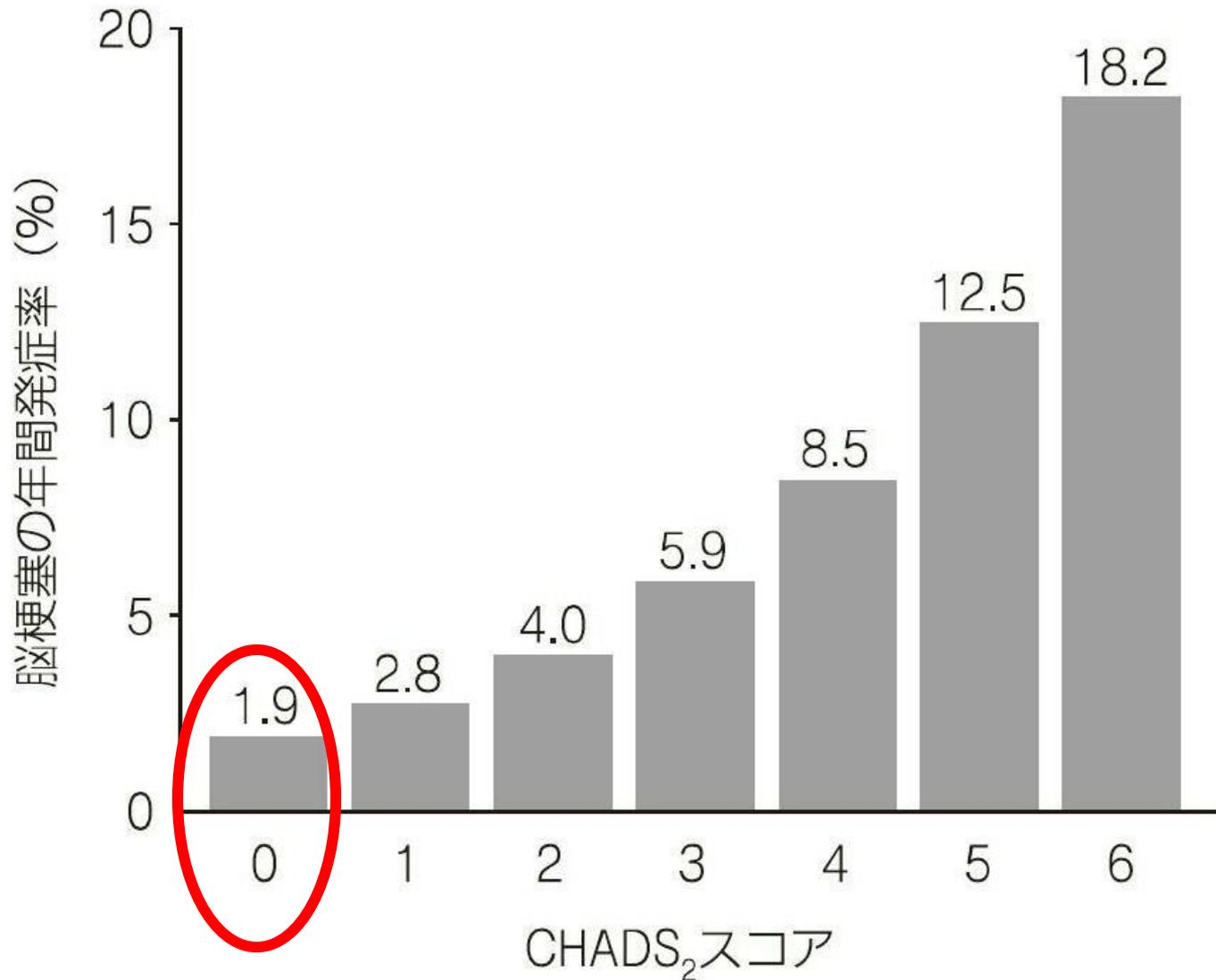
CHADS2スコア

	危険因子		スコア
C	Congestive heart failure/LV dysfunction	心不全, 左室機能不全	1
H	Hypertension	高血圧	1
A	Age \geq 75y	75 歳以上	1
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S ₂	Stroke/TIA	脳梗塞, TIA の既往	2
	合計		0~6

TIA：一過性脳虚血発作。

(Gage BF, et al. 2001¹³²⁾ より)

CHADS₂スコアと脳梗塞発症率

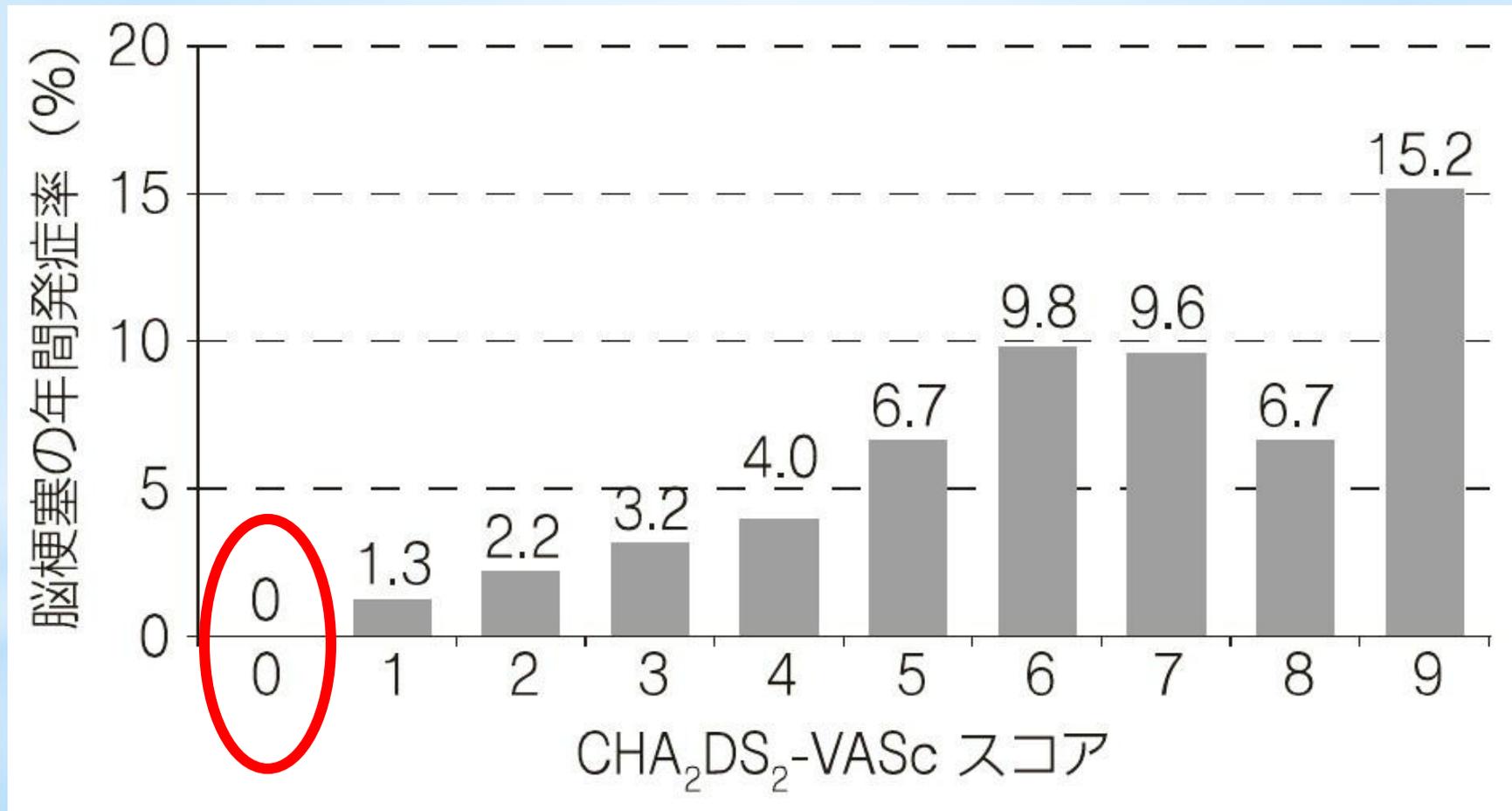


(Gage BF, et al. 2001¹³²) より)

CHA₂DS₂-VAS c スコア

危険因子		スコア	
C	Congestive heart failure/LV dysfunction	心不全, 左室機能不全	1
H	Hypertension	高血圧	1
A2	Age \geq 75y	75 歳以上	2
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S2	Stroke/TIA/TE	脳梗塞, TIA, 血栓塞栓症の既往	2
V	Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	血管疾患 (心筋梗塞の既往, 末梢動脈疾患, 大動脈プラーク)	1
A	Age 65-74y	65 歳以上 74 歳以下	1
Sc	Sex category (i.e. female gender)	性別 (女性)	1
合計		0~9*	

CHA₂DS₂-VASc スコアと脳梗塞発症率



(Camm AJ, et al. 2010¹⁴⁶) より)

HAS-BLEDスコア

頭文字	臨床像	ポイント
H	高血圧 *1	1
A	腎機能障害, 肝機能障害 (各1点) *2	2
S	脳卒中	1
B	出血 *3	1
L	不安定な国際標準比 (INR) *4	1
E	高齢者 (> 65歳)	1
D	薬剤, アルコール (各1点) *5	2
	合計	9

*1: 収縮期血圧 > 160mmHg.

*2: 腎機能障害: 慢性透析や腎移植, 血清クレアチニン 200 μ mol/L (2.26mg/dL) 以上.

肝機能異常: 慢性肝障害 (肝硬変など) または検査値異常 (ビリルビン値 > 正常上限 \times 2倍, AST/ALT/ALP > 正常上限 \times 3倍).

*3: 出血歴, 出血傾向 (出血素因, 貧血など).

*4: INR 不安定, 高値または TTR (time in therapeutic range) < 60%.

*5: 抗血小板薬や NSAIDs 併用, アルコール依存症.

(Pisters R, et al. 2010¹⁷⁵) より)

**3点以上で
重大な出血
リスク高**

心房細動における抗血栓療法

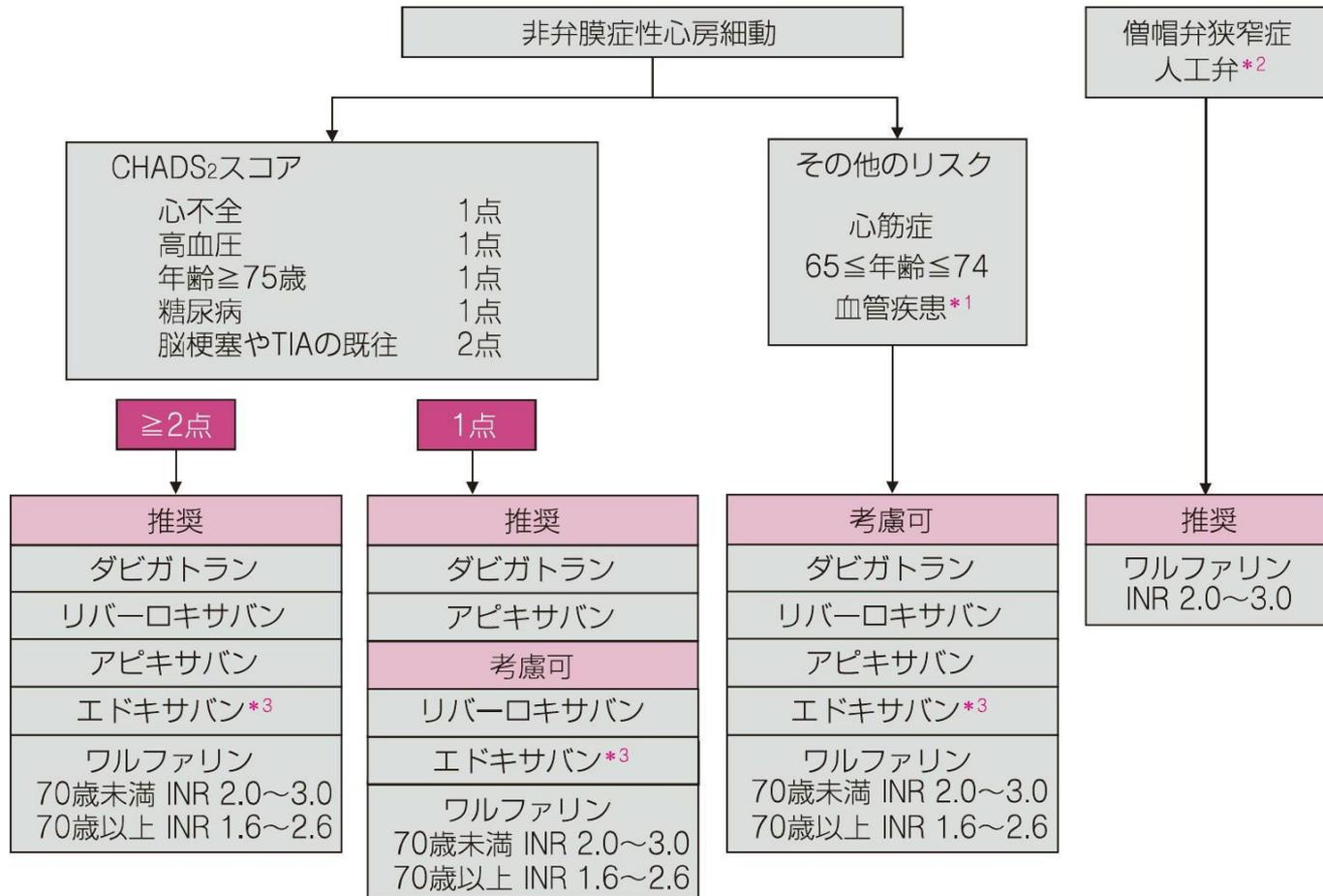


図7 心房細動における抗血栓療法

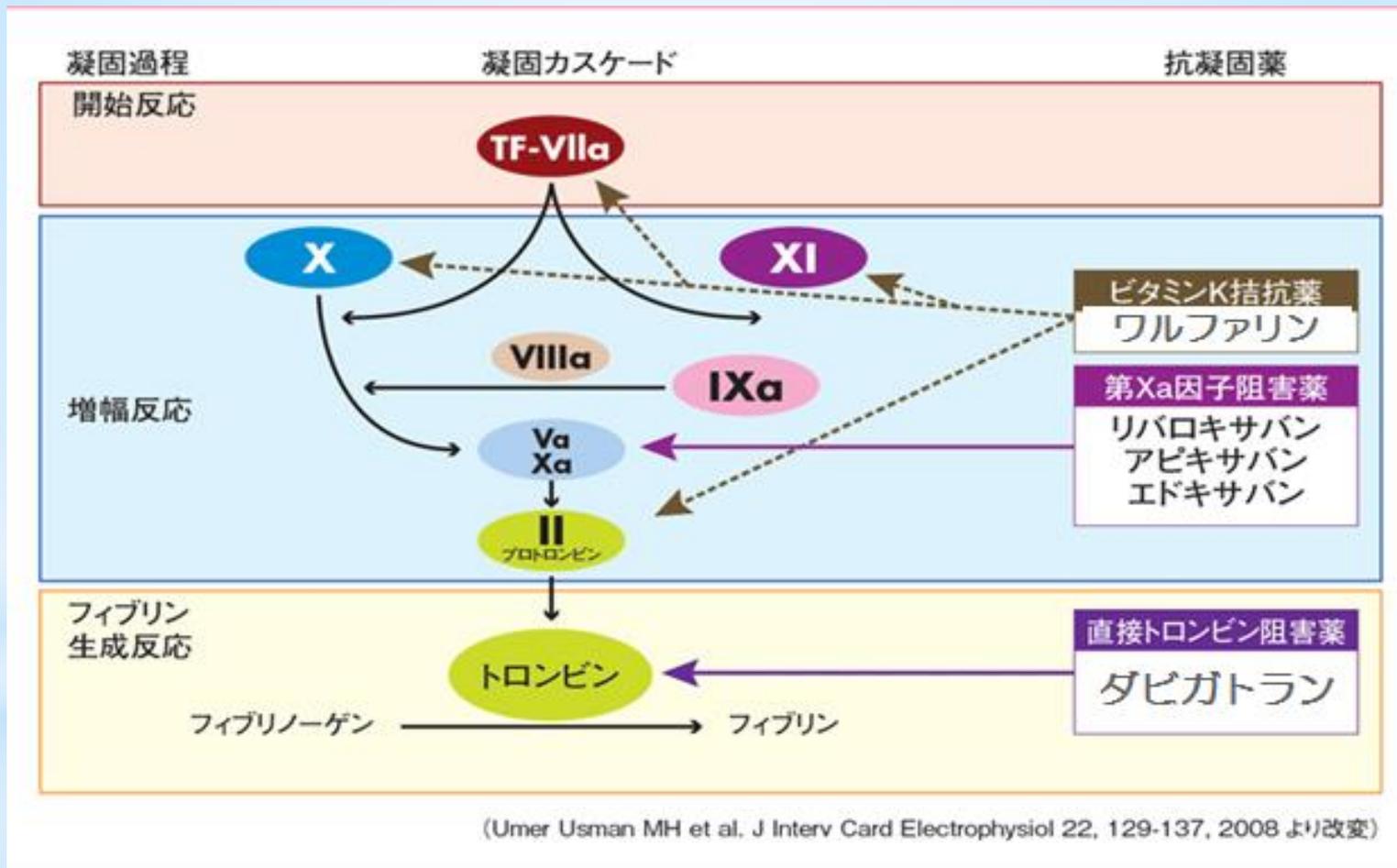
同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい。

*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。

*3：2013年12月の時点では保険適応未承認。

抗凝固薬の作用機序



ワルファリン(ワーファリン)

- * 適応：血栓塞栓症における予防または治療
- * ビタミンKと構造が類似しているため拮抗して血液凝固を抑える
- * 長所：値段が安い
定期的な採血が必要(PT-INRの測定)
半減期が40時間程度と長く1回飲み忘れても血中濃度の大幅な変化がない
- * 短所：導入、中止に比較的長期間を要する
薬物相互作用が多い
治療域が狭い
- * 注意点：食事制限：ビタミンKの摂取を控える
(納豆・青汁・クロレラ禁止・野菜の大量摂取禁止)
(絶食・抗生剤に注意)

PT-INRとは？

**PT＝血漿にCaと組織トロンボプラスチンを加え
凝固時間を測定したもの**

PT(プロトロンビン時間)の測定に用いる組織トロンボプラスチンは生物由来の試薬であり製造ロットや製造業者でのバラツキが多くPTの結果が施設ごとに異なる。

それを標準化するために考案されたのが
INR(International normalized ratio:国際標準比)

ワーファリン・・・心房細動なら

70歳以下：2.0～3.0

70歳以上：1.6～2.6

ぐらいで量を調整

ダビガトラン(プラザキサ)

- * 適応：非弁膜症性心房細動における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の**発症抑制**
- * 腎機能(cCr)の値によって投与量が違う
 - cCr>50:300mg/日
 - 49>cCr>30:220mg/日
 - cCr<30:禁忌
- * 70歳以上または、消化管出血の既往：220mg/日へ減量
- * P-gp阻害薬(ベラパミル、アミオダロン、タクロリムス、シクロスポリン、HIVプロテアーゼ阻害薬など)と併用：220mg/日へ減量考慮
- * 吸湿性が高く1包化不可・脱カプセル不可
- * 1日2回服用
- * モニタリング不要(トラフのAPTT>80または施設基準の2倍以上で投与中止)
- * 半減期が短く中止、休薬が簡便
- * 中和剤なし
- * イトラコナゾールと併用禁忌

リバーロキサバン(イグザレルト)

- * 適応：非弁膜症性心房細動における虚血性脳卒中
および全身性塞栓症の**発症抑制**
- * 腎機能で投与量が違う
 - cCr>30:15mg/日
 - 50>cCr>29:10mg/日
 - cCr<15:禁忌
- * 75歳以上or体重50kg以下：10mg/日
- * 1日1回服用
- * 半減期が短く中止・休薬が簡便
- * 1包化可能 ・粉砕可能
- * モニタリング不要 中和剤なし
- * HIVプロテアーゼ阻害薬、アゾール系抗真菌薬と併用禁忌

アピキサバン(エリキュース)

* 適応：非弁膜症性心房細動における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の**発症抑制**

用法：10mg/日

ただし次の項目に2つ以上当てはまる時は5mg/日へ減量

1. 80歳以上
2. 体重60kg以下
3. $sCr > 1.5$

* 1日2回服用

* 半減期が短く中止・休薬が簡便

* 1包化可能 ・ 粉砕可能

* モニタリング不要 中和剤なし

* 腸管からの排泄経路もあるとの報告あり低腎機能でも使用しやすい

* 薬物相互作用なし

エドキサバン(リクシアナ)

* 適応：①非弁膜症性心房細動における虚血性脳卒中及び全身塞栓症の発症抑制

②静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺塞栓症)の治療及び再発抑制

③整形外科手術施行患者(膝関節・股関節関節全置換術、股関節骨折手術)における静脈血栓塞栓症の発症抑制

①、②における用法

* 投与量(体重：60kg超：60mg/日

60kg以下：30mg/日

* 腎機能(cCr)：15>cCr>30:30mg/日

cCr<15:禁忌

* P-gp阻害薬との併用時：30mg/日へ減量

(イトラコナゾール,ジルチアゼム,HIVプロテアーゼ阻害薬)

アミオダロンは減量考慮

* 1日1回服用

* 半減期が短く中止、休薬が簡便

クレアチニンクリアランス

Cockcroft-Gault式

$$\begin{array}{l} \text{推定クレアチニン} \\ \text{クリアランス} \\ \text{(ml/min)} \end{array} = \frac{\text{(140 - 年齢)} \times \text{体重 (kg)} \quad \text{(女性の場合)}}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dl)}} \times 0.85$$

例) 80歳 体重40kg 血清クレアチニン値0.6 女性の場合

推定eGFR:71.3 単位：mL/min/ 1.73m²

推定cCr:47.2 単位：mL/min

抗凝固薬の比較

	VK拮抗薬	トロンビン阻害薬	直接Xa阻害薬		
一般名	ワルファリン	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
商品名	ワーファリン	プラザキサ	イグザレルト	エリキュース	リクシアナ
投与回数	1日1回	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
	PT-INRに応じて 用量決定	70歳以下・CLCr>50 : 300mg/日 CLCr30~49 : 220mg/ 日 CLCr<30で禁忌 70歳以上220mg/日	CLCr>50 : 15mg/日 CLCr30~49 : 10mg/日 CLCr<15 : 禁忌	10mg/日 以下のうち2個以上で 5mg/日へ減量 80歳以上・60kg以下・ sCr>1.5 CLCr<15 : 禁忌	BW:60kg超60mg/ 日 60kg以下 : 30mg/日 15<CLCr<30 : 30mg CLCr<15 : 禁忌
モニタリング	PT-INR 70歳以下 : 2.0~ 3.0 70歳以上 : 1.6~ 2.6	なし (トラフのAPTTが80以上で投 与中止を検討)	なし	なし	なし
生物学的利用 率	100%	6%	80%	50%	50%
半減期	40時間	12~17時間	5~9時間	6~8時間	9~11時間
腎排泄率	ごく微量	80%	33%	27%	35%
中和剤	ビタミンK	なし	なし	なし	なし
薬剤相互作用	ビタミンK	P-糖タンパク阻害薬	CYP3A4阻害 P-糖タンパク阻害薬	CYP3A4阻害薬 P-糖タンパク阻害薬	CYP3A4阻害薬 P-糖タンパク阻害薬
注意点	効果発現、消失に 時間を要する 食事に制限あり	胃腸障害の出現頻度高い		開始3日で定常状態 腸管からの排泄もあり	

抗凝固薬服薬指導のポイント

- * 服用する意義をきちんと理解・納得してもらう
- * 自己判断で減量・増量・中止しない
- * 出血しないような生活上の工夫(電気カミソリへの変更・柔らかめの歯ブラシの使用・鼻はやさしくかむなど)
- * 軽微な出血なら圧迫止血で様子を見る(清潔なタオルで10分圧迫・鼻出血なら鼻をつまんで5分)
- * 出血時の受診のめやす：
 - ①血尿・血便(鮮血便、黒色便)
 - ②激しい頭痛・麻痺・呂律がまわらない
 - ③吐血・喀血・鼻出血
- * ワルファリンは納豆、青汁、クロレラは摂取しないよう指導。野菜はバランスよく摂取してもらう。
- * 飲み忘れた時の対応法を説明しておく
- * 頭蓋内出血予防のために血圧のコントロールが重要

参考文献

- *心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013改訂版)
- *脳卒中データベース
- *病気が見える(Vol.2 循環器)メディックメディア