

「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」

「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」が公表されたのは2009年11月で、2001年版の部分改訂とは言え大きく内容が変更され、心房細動に対する最適な治療指針として広く日常診療の場で利用されてきた。中でも、抗血栓療法を心房細動例への最も重要な治療法と位置づけ、我が国の臨床試験成績も勘案して独自の指針を示した。抗血小板薬を適応から除外し、ワルファリンのみを推奨療法としたことは先駆的で、その後のワルファリン療法の普及と最適化に大いに貢献し、数多くの患者で脳梗塞合併を予防し得たと評価できる。

一方、ワルファリン療法の問題点も数多く指摘され、それに代わる直接トロンビン阻害薬や第Xa因子阻害薬など、複数の新規抗凝固薬の開発が世界的に進行中であったことから、2008年改訂版においても「新しい経口抗凝固薬の開発」と項立てしてこれらの開発状況に言及し、承認の暁には抗血栓療法は世界的にも大きな転換期を迎えるだろうと予測していた。この状況の中で、2009年には本邦も参加した国際共同試験であるRE-LY試験によって、直接トロンビン阻害薬ダビガトランがワルファリンに対する非劣性のみならず優越性を示し、出血性合併症を減らしたとの報告がなされ、本邦のサブ解析結果も2011年に発表された^{1),2)}。この結果は2008年改訂版発表時の予測を上回るものであり、2011年1月に我が国でも製造販売承認が得られ、同3月から市販されたことで、今まさに心房細動患者の抗血栓療法は大きな転換期を迎えた。先行して発売された米国、カナダでは、ダビガトラン発売直後に心房細動ガイドラインが改訂され^{3),4)}、さらに欧州では未発売のダビガトランをESC Guidelines (2010)にワルファリンの代替療法として記載している⁵⁾。

以上の様な状況にあって、一般医家を含めて心房細動診療にあたる医師に対して、新規抗凝固薬の正しい位置づけ、使用上の注意、ワルファリンとの棲み分け、出血時の緊急措置など、を周知することは日本循環器学会の極めて重要な使命である。本来、欧米同様にガイドラインを緊急改訂のうへ対処すべきであるが、全面改定の時期が迫り、また開発が進行中の他の第Xa因子阻害薬も来年以後順次承認申請される見込みの中で、今回はこの緊急ステートメントをもって必要な情報を提供することとした。

ワルファリンに関わる問題点として、患者ごとの至適用量が異なる、ビタミ

ンKを多く含む食物（納豆やクロレラ、青汁など）の影響を大きく受ける、薬剤相互作用への注意が必要である、定期的な血液モニタリングによる用量調節が必要である、などが挙げられている。一方、ビタミンK非依存性のダビガトランは食物の影響を受け難く、薬剤相互作用も少なく、患者ごとに投与量の調節は原則不要で、血液モニター不要で固定量の投与が出来る点でワルファリンに比較して投与し易い薬剤であることは間違いない。なおかつRE-LY試験で示された様に、ワルファリンに比べて出血事象を増加することなく、脳卒中や全身性塞栓症発症率を同等もしくはそれ以上に低下させた事実は、心房細動診療において積極的にダビガトランによる抗凝固療法を推進する要因となる。確かに、18,113例で実施されたRE-LY試験の結果は重いが、本試験へ登録された日本人患者が326例のみであったことを忘れるべきではない。出血のハイリスク患者に対する日本人での至適用量について、また重度の弁膜症合併例についてもエビデンスは乏しいことから、今後の市販後調査の中で症例を積み上げて、日本人における安全性と有効性を確認する必要がある。また、禁忌症例への投与も含め、重篤な出血事例が報告されている現状を鑑みると、日本人の至適投与量の確認、より安全な使用のためのモニター法の開発、などを含めて薬剤の特性を十分理解した上で適正に使用することの重要性を循環器専門医として発信していくことが重要である。

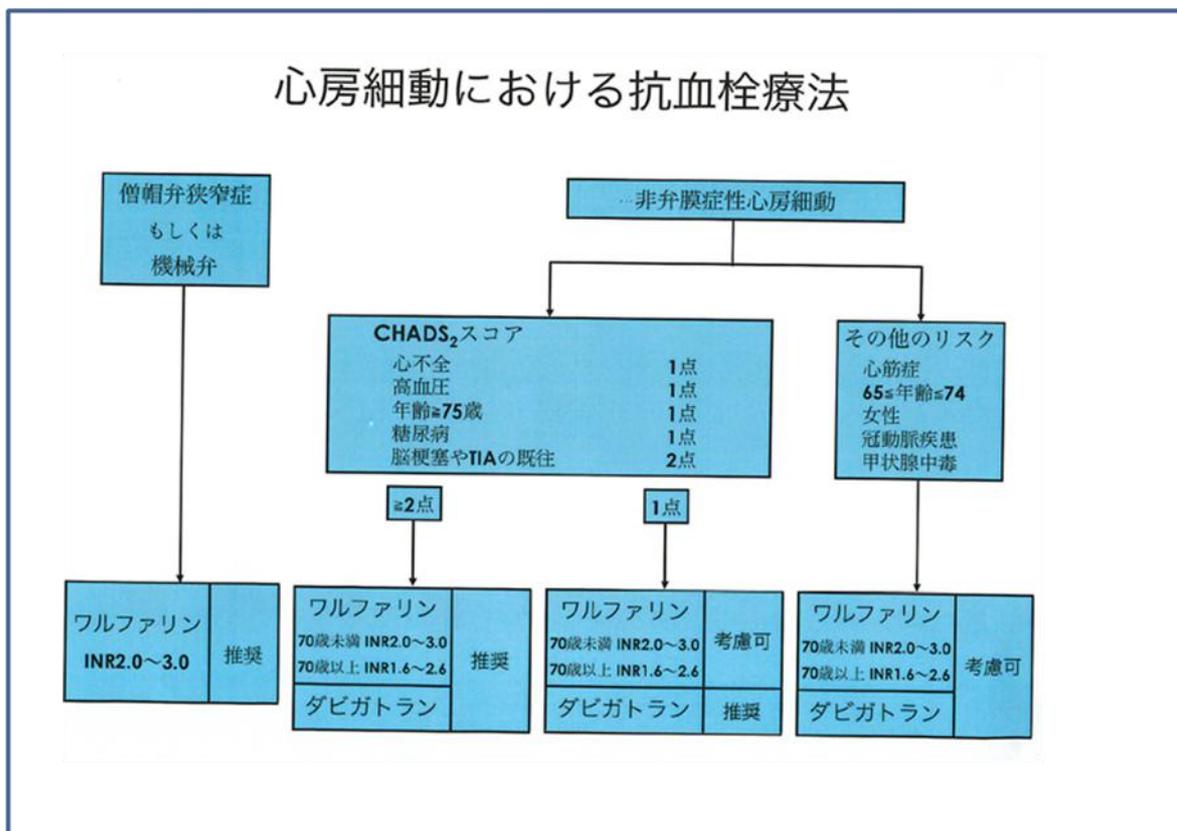
●ダビガトランの用法・用量：

通常、150mgの1日2回投与（300mg/日）であるが、中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30-50mL/min）のある患者あるいはP-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、低用量の110mgの1日2回投与（220mg/日）を考慮すること。また、70歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者などの出血の危険性が高いと判断される患者でも110mg1日2回投与に減量して出血性合併症を回避すべきである。高度腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者にはダビガトランを投与してはならない。

●ダビガトラン投与が適応となる心房細動患者：

以上の様な背景から、「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」
図16および「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン

(2009年改訂版) 図7を以下のごとく改訂することを提案する(図)。



基本的には、RE-LY 試験で検討されていない僧帽弁狭窄症もしくは機械弁患者に対しては従来通りワルファリンを推奨し、非弁膜症性心房細動例でのリスク評価を CHADS₂ スコアとその他のリスクに分けた。ワルファリンの適応に関しては従来通りで、CHADS₂ スコア 2 点以上には推奨し、1 点では考慮可とした。一方、ダビガトランについては、RE-LY 試験の対象患者のうち 31.9%が CHADS₂ スコア 0~1 点 (0 点は 2.5%) で、しかも 0~1 点、2 点、3~6 点のサブグループ全てにおいて一貫した有効性と安全性が確認された事から⁶⁾、1 点の例でもダビガトランを「推奨」とした点が特徴である。勿論、2 点以上にも「推奨」する。今後承認申請が出てくるであろう数種類の第 Xa 因子阻害薬についても、臨床試験で用いられた対象患者の CHADS₂ スコアに応じて、この図に「推奨」、「考慮可」として追加できる様配慮している。なお、「その他のリスク」を有する例については、ワルファリンと同様、ダビガトランを使用することを「考慮可」とした。

なお、「非弁膜症性心房細動」の定義は、2008年版ガイドラインにも記載しているが、「リウマチ性僧帽弁疾患、人工弁および僧帽弁修復術の既往を有さな

い心房細動」である⁷⁾。したがって、リウマチ性でない僧帽弁閉鎖不全は非弁膜症性に含まれる。

●除細動時の対応⁸⁾：

RE-LY 試験中に除細動を受けた非弁膜症性心房細動患者を対象としたサブ解析⁹⁾では、除細動後 30 日間の脳卒中、全身性塞栓症の発症率はワルファリン群もダビガトラン群もともに低率とされたが、本ガイドラインで推奨される「待機的除細動に際しては、除細動前 3 週間、除細動後 4 週間はワルファリンを継続する」に代わるダビガトランによる代替療法は確立していない。

●抜歯、手術、生検時の対応⁸⁾：

ワルファリンによる抗血栓療法は抜歯時にも継続可能であるが、ダビガトランに関するエビデンスは無く、今後臨床データの蓄積が必要である。手術や侵襲的手技を実施する患者では、ダビガトランの半減期が短い（12~14 時間）ことを考慮して 24 時間前までに投与中止する。完全な止血能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象とする場合には、手術直前 2 日間以上の投与中止を考慮し、従来の抗凝固療法と同様にヘパリンによる代替療法を考慮する。また、手術後は止血を確認した後に、本剤の投与を再開する。なお、中等度の腎機能障害がある場合には半減期が延長することから手術前 2 日間以上の投与中止を考慮する。

●出血性合併症時の対応⁸⁾：

速やかにダビガトランを中止した上で一般的救急止血処置を実施する。緊急の止血を要する場合は、第Ⅱ因子によって止血機能を改善させるという観点から新鮮凍結血漿、第Ⅸ因子複合体の投与、止血機能全般を改善させる観点から遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤の投与による是正を考慮する。ダビガトランは透析で除去されるため、透析も選択肢である。内服後 2 時間以内の場合は胃洗浄や活性炭への吸着も考慮する。また、ダビガトランは大部分が腎臓から排泄されるため、輸液等で循環血液量や血圧を確保し、適切な利尿を促す。なお、短時間で止血可能な小出血の際には、ダビガトランの継続投与が勧められるが、必ず主治医へ連絡した上で判断を仰ぐべきである。

●ワルファリンからの切り替え法⁸⁾：

ワルファリンを中止した後、INRが2.0未満になったことを確認してからダビガトラン投与を開始する¹⁰⁾。ただし、ワルファリン中止時の一過性の血栓性亢進に伴う血栓イベントリスクと、ワルファリンの効果が残っている状況でのダビガトラン追加による出血リスク、の両者に配慮し、慎重に対応する。

●ダビガトランへの抗血小板療法の追加：

従来と同様で、以下の場合には考慮して良い。すなわち、1) 服薬コンプライアンスが良好であるにもかかわらず血栓・塞栓症を発症した場合、2) 非塞栓性脳梗塞やTIAの既往があり、抗血小板薬が必要な場合、3) 虚血性心疾患合併例、4) ステント療法後、などである。

日本心電学会主催で実施中のJ-RHYTHM Registryでも明らかになりつつあるが、心房細動例では脳塞栓症予防が最も重要であるにもかかわらず、本来の適応例に十分かつ推奨治療域内にコントロールされた抗凝固療法が行われていないと言う現実がある。その理由の大半がワルファリン処方例の管理の煩雑さによるとすれば、ダビガトランを含む新規抗凝固薬の臨床応用は脳梗塞リスクを有する患者への大きな福音である。その一方で、安易な処方が出血性合併症を来すことのないよう、ガイドラインに従った適正使用の推奨により、初めてあるべき抗凝固療法が確立できるはずである。

なお、この度の緊急ステートメントの内容については、「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」第V章3項「抗血栓療法の実際」を担当した是恒之宏班員、矢坂正弘班員を含む全班員の合意を得たものである。また、「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年改訂版）」策定班（堀正二班長）とも協議を行い、内容について整合性をもたせる様配慮した。

平成23年8月

「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」策定班

班長 小川 聡

「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年改

訂版)」 策定班

班長 堀正二

文献

1. Connolly SJ, et al.: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361:1139-1151
2. Hori M, et al.: Efficacy and Safety of Dabigatran vs. Warfarin in patients with atrial fibrillation – Sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J* 2011 75:800-805
3. Wann LS et al: 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011; 123: 1144-50.
4. Cairns JA, et al: Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol.* 2011; 27: 74-90
5. Camm AJ, et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429
6. Oldgren J et al: Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate, and high CHADS2 Score: A RE-LY subgroup analysis. ACC2010 (Atlanta)
7. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030
8. Ogawa, S et.al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation –Evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents– *Circ J* 2011; 75: 1539-1547
9. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131-136

10. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805-810