

心房細動患者の脳卒中予防療法 ～ワルファリンと新規抗凝固薬の使い分け～

高橋尚彦

大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座／准教授

心房細動それ自体は致死的な疾患ではありませんが、恐るべき合併症として心原性脳梗塞があります。したがって心房細動患者を診たら、まず心原性脳梗塞の予防を考えなければいけません。

1. 心房細動と動脈硬化の類似点

私も以前は、心房細動とは“電気の病気”であると思っていました。しかし、例えばCHADS₂スコア(表1)を考えてみると、高血圧や糖尿病など、電気の問題とはまったく関係ない要素が心原性脳梗塞の危険因子として深くかかわっています。そうであれば、心房細動とは動脈硬化と類似点があるのではないかと考え、最近実験を進めており、そのお話しをさせていただきます。

心房細動の病態が、肺静脈の中に入り込んだ心房筋細胞からの異常興奮であることは、1998年にフランスのHaissaguerre先生らにより報告された大切な所見だと思いますが(N Engl J Med 1998; 339: 659-66)、例えば私の心臓を取り出し、肺静脈の中に入り込んでいる心房筋にパッチクランプを当てると、異常興奮がかなりの頻度で生じているのかもしれない。けれどもそれが心房細動につながらないのは、こうしたトリガーがあっても、心房細動が持続する器質としての“左房線維化”が進んでいなければ、心房細動は持続しないことが多いと考えられています。心房細動例の剖検心を見ると、肺静脈と左心房の接合部に線維化が認められます。異常興奮が起きたとしても、心房筋だけであればまっすぐに

表1 CHADS₂スコア

C: うっ血性心不全	1
H: 高血圧	1
A: 75歳以上の年齢	1
D: 糖尿病	1
S: 脳卒中・一過性脳虚血発作の既往	2

流れてリエントリーは成立しないのですが、間質に線維化があると、そこが障害になりランダムなリエントリーになって、心房細動が持続、慢性化する。こうした考え方が正しいと思います。

最近、左房線維化と動脈硬化の進展機序との類似性が注目されています。私自身は動脈硬化の専門家ではないので大雑把な説明となりますが、冠動脈内皮細胞などに圧負荷あるいは酸化ストレス等がかかると、血液中の単球がローリングし、やがて捕捉され、内皮下に入り込んで、マクロファージや泡沫細胞へと姿形を変えてサイトカインを発生し、内皮下で動脈硬化のプラークが形成されていきます。このとき、MCP-1(=単球走化性因子)と呼ばれるケモカインが発現され、単球の内皮細胞への接着、内皮下への侵入を促進するとともに、単球を活性化して、組織因子や種々のサイトカインの発現を来します。

一方、左房の線維化については、左房には1層に内皮細胞があり、これが心房の線維化に重要な働きをしているのではないかとされています。私たち

は、動脈硬化における血管内腔を「左房内」に、血管内皮を「左房内皮」に、血管内皮下を「左房内皮下」に置き換えて、動脈硬化と同様に MCP-1 にメディエートされる機序で心房の線維化が進んでいるのではないかという仮説を立て実験を行っております。

心房を縦割りにして走査電子顕微鏡で見ると、きれいに1層の内皮細胞が観察されます。その下に結合組織があり、その下から心房筋細胞が始まって筋層が形成されます。高血圧ラットを作成し、その3日後に左室を見ると既に心肥大が生じており、左心耳が見た目にも大きくなっています。この左心耳を取り出し縦割りにして電子顕微鏡で組織を見ると、ウエスタンブロットで左心房全体の MCP-1 蛋白の増加が認められ、動脈硬化における動脈壁と同様に左房の内皮細胞に MCP-1 が多く発現していることが分かります。さらに走査電子顕微鏡でのぞいてみると、圧負荷をかけたグループでは内皮細胞が非常に肥大化していて MCP-1 をたくさん発現しており、これにより血栓も起こりやすくなっていることは容易に想像できます。

また、圧負荷をかけた内皮細胞では、内皮細胞と内皮細胞の間に裂け目状のものが観察されます。これを“gap formation”と呼んでおりますが、そこにいままさに潜り込もうとしているマクロファージと思われるものをわれわれは観察することができました。

こうした検討は、既に動脈硬化の領域でなされているのではないかと思い調べると、1981年、今から30年前に、京都大学の Nagata 先生（現長崎大学脳神経外科教授）が実験的に内頸動脈を結紮し、動脈瘤を走査電子顕微鏡で観察した論文が検索されました（Nagata I, et al: Surg Neurol 1981; 16: 291-6）。走って大学の図書館に行ってもその論文を見ると、まさに私たちが見たのと同じように、内皮細胞に単球が吸い寄せられており、そこには gap formation があって、私たちが観察したのと同様に、gap formation をマクロファージが通り抜ける様子の写真が掲載されていました。その写真を見た時には本当に息をのみましたが、動脈と左房内とは圧は随分違うにもかかわらず、動脈硬化と左房線維化の機序とは極めて類似していることを実感しました。

このような変化が高血圧モデルで起こっているわけですから、これを臨床に還元するならば、心房細動の治療として抗凝固薬を用いることは大切ではありますが、その背景にある高血圧等の動脈硬化因子とされるもののコントロールも臨床上極めて重要であるとあらためて認識した次第です。

2. 日本人にワルファリンは向いているのか？

ここから臨床の話に移りたいと思います。

ワルファリン治療は日本人に対しても多く行われているわけですが、果たして日本人にワルファリン治療は向いているのかという点についてお話しさせていただきます。

日本人も含めたアジア人では、他の人種に比し、ワルファリン投与による脳出血のリスクが高いことが知られています。Shen らの報告では（Shen AY, et al: J Am Coll Cardiol 2007; 50: 309-15），“White”に比べて，“Black”あるいは“Hispanic”の脳出血リスクは2倍に、そして“Asian”では何と4倍になっています。最近のROCKET-AFのスタディーでは「アジア人は2倍」とされています。いずれにせよ日本人を含むアジア人では、白人に比べ、ワルファリン投与中の頭蓋内出血は多く、2～4倍であるという理解でよろしいと思います。

大阪大学の教授をしていただいた堀先生が最近発表された“RE-LY ASIA”という研究があり（Hori M, et al: Stroke 2013; 44: 1891-6）、その内容の中で非常に注目すべき点があります。ワルファリン治療での PT-INR のコントロールレベルをみると、アジア人では、いわゆるセラピューティックレンジに入っている人が少なく、非常に少ない量でコントロールされている人が多いのです。これは処方する医師が、「アジア人はワルファリン治療中に頭蓋内出血が多い」ということを経験的に知っており、弱めのワルファリン治療になっていることを想像させます。井上先生がまとめられた J-RHYTHM Registry でも、1.6～2.6でコントロールされている医師が非常に多いことも、おそらくそのことの反映だろうと考えます。RE-LY ASIA のプライマリー・エンドポイントでは、ダビガトラン群（150 mg 群、110 mg 群）、ワルファリン群のそれぞれの脳塞栓の発症率を、アジア人、ノン-アジア人で比較しています。ノン-アジアではダビガトラン（150 mg : 1.06

%, 110 mg : 1.37%) とワルファリン (1.48%) とではそれほど大きな差は認められないのですが、アジア人ではダビガトランに比し、ワルファリンで発症率が高いことが目立ちます (各々 1.39%, 2.50%, 3.06%)。この結果に先ほどの INR レベルを重ねて考えると、「アジア人はワルファリンが十分量投与されていないため、脳梗塞が多いのではないか」ということが推測されます。アジア人ではワルファリンの投与量が少なく、結果として脳塞栓の発症率が高いのであれば、逆にアドバース・エフェクトとしての頭蓋内出血は少ないのではないかと考えますが、ところがむしろアジア人で出血の率は高くなってしまっています (ノン-アジア : 0.71%, アジア : 1.10%)。アジア人では 1.5 倍以上多く、以上をまとめると、「アジア人はワルファリン投与量が少なめで、PT-INR が低めでコントロールされているにもかかわらず、頭蓋内出血が多い」ということとなります。そのことの裏返しとして、新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulant : NOAC) は、アジア人によりメリットが高い薬であるように思います。

NOAC であるダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンについては、評価の母体となるスタディーとして、それぞれ RE-LY (Connolly SJ, et al: N Engl J Med 363: 1875-6, 2010), ROCKET-AF (Pater MR, et al: N Engl J Med 365: 883-91, 2011), ARISTOTLE (Granger CB, et al: N Engl J Med 365: 981-92, 2011) がありますが、いずれの薬剤についても、ワルファリンに比べて頭蓋内出血を抑制しています。本会のテーマである“リスクベネフィット”に引き付けて言えば、抗凝固療法のアドバース・エフェクトである頭蓋内出血について NOAC には大きなアドバンテージがあると言え、期待が非常に高まります。

ワルファリンで頭蓋内出血が多いということの機序に関しては、ある程度明らかになっています。ワルファリンは、II, VII, IX, X という凝固因子を抑制しますが、中でも特に第VII因子を強く抑えることが分かっています。例えば頭蓋内の血管で出血が起きようとしたときには、「出血する側」と、それを止血しようという「止血機構」とのせめぎ合いが生じます。脳にはティッシュファクターが多く、それらが第VII因子とともに止血の役割を果たすのです

が、その第VII因子が抑制されると出血がドミナントに出てしまうと考えられています。一方 NOAC では、リバーロキサバン、アピキサバンは第Xa因子を、ダビガトランはトロンピン (IIa) を抑制し、第VII因子には触れませんから、それが NOAC において頭蓋内出血が有意に少ないことの理由と考えられます。

3. 脳塞栓リスクをどうとらえるか

わが国のガイドラインとして、本会座長の小川聡先生が班長を務められた「心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008年改訂版)」がありますが、欧州心臓病学会 (ESC) は去年 (2012年) の夏、特に NOAC の使用等を含めた箇所に多くの紙面を割いたアップデート版が出ています。これを読んで非常に大切に思ったことは、抗凝固治療に対する、“... with more focus on the identification of ‘truly low-risk’ patients who do not need any antithrombotic therapy” という記載です。つまり、「ローリスクで、いかなる抗血栓療法も必要としないという患者をいかに選別するか」です。逆に言えば、そうではない患者はリスクがあるわけですが、リスクベネフィットの高い NOAC が使えるようになったことで、それにより脳保護をしようという考え方です。

CHADS₂ スコア (表 1) の問題点として、スコア 2 点以上であればワルファリンを「投与すべき」とされますが、1 点であれば「投与を考慮する」という、玉虫色の表現になっていることがあります。実地医家の先生方は、「では、この患者は投与すべきなのか、投与すべきでないのか」と非常に悩まれると思います。しかも、この「1 点」という患者は少なくなく、J-RHYTHM Registry では、CHADS₂ 1 点が一番多く、0 点ないし 1 点の患者が全心房細動患者の 5 割を占めます。一方、心房細動例の心原性脳梗塞症の発症率をスコア別にみると、CHADS₂ 1 点の群は 2, 3 点に比べ、率としては少ないのですが、母集団の数が多いために、全体の 1/3 を占めてしまいます (Pharma Medica 2011; 29: 189-93)。こうした患者群に対して、ワルファリンについて「投与を考慮する」という表現がなされているわけですから、皆さんが悩まれるのは当然だと思います。

しかし、それはやむを得ない事情があります。Singer らの解析によると (Singer DE, et al: Ann

Intern Med 2009; 151: 297-305), CHADS₂ が 2 点以上の群では血栓塞栓症イベントから頭蓋内出血の発現を引いた“net clinical benefit”が有意に得られているのですが, 1 ないし 0 点では有意なベネフィットが得られていません。私自身も経験がありますが, このような患者に仮にワルファリンを投与し, その結果, もし仮に頭蓋内出血を起こして死亡したとすると, エビデンスからは言い訳ができないのです。NOAC がなぜ期待されるかと言うと, 頭蓋内出血のリスクが減ることで, CHADS₂ スコアが低い症例でも, 有意に“net clinical benefit”が得られるのではないかとこの点にあります。

リスク層別化の方法として, CHADS₂ から CHA₂DS₂-VASc (表 2) への移行がみられています。この基になった疫学調査が“BMJ”に発表されております (Olesen JB, et al: BMJ 2011; 342: d124)。デンマークの検討で, 抗凝固療法が行われていない心房細動患者, 73,538 例を抽出し, 10 年間フォローアップしたデータですが, これは非常に貴重なデータだと思います。と言うのも, 現在このような試験を行うことは, おそらく許されないだろうと思うからです。

10 年間の経過で, CHADS₂ スコア 0 点の症例のうち約 11% が血栓塞栓症を起こしていますが, 高血圧や糖尿病, 心疾患等の背景別にみると, 「75 歳以上」という要素がほかの因子に比し明らかにインパクトが強いことが分かりました。つまり, 「75 歳以上」は心原性脳梗塞症のハイリスク症例になるわけです。一方, CHA₂DS₂-VASc スコアでの 0 点でみると, 10 年間で 6% 程度の発症率になります。これをいくつかの因子で層別化すると, まず「女性」という因子単独では 0 点の発症率とほとんど変わりません。ですから, 「65 歳未満」であれば, 「女性」という因子だけを理由に抗凝固療法を行う必要はないという提言がなされています。そのほかの因子は発症率を上昇させておりますが, 「65 ~ 74 歳」という因子も十分ハイリスクであることが明らかになりました。

せっかく CHADS₂ スコアを覚えたのに, 今度は CHA₂DS₂-VASc を覚えなないといけないのかと思いでしょうが, 両者の大きな違いは, 前者での「75 歳以上」という設定が高過ぎただけであり, そこを「65 ~ 74 歳」で 1 点, 「75 歳以上」では 2 点とし

表 2 CHA₂DS₂-VASc スコア

C : うっ血性心不全 / 左室機能低下 (左室駆出率 ≤ 40%)	1
H : 高血圧	1
A : 75 歳以上の年齢	2
D : 糖尿病	1
S : 脳卒中 / 一過性脳虚血発作 / 血栓塞栓症の既往	2
V : 血管系疾患 (心筋梗塞の既往, 閉塞性巣脈硬化症など)	1
A : 65 歳以上の年齢	1
Sc : 女性	1

たのが CHA₂DS₂-VASc であって, それを含めて 1 点以上であればリスクがあると考えて抗凝固療法を行うこととしています。

「ESC ガイドライン限定アップデート (2012 年版)」(Camm AJ, et al: Eur Heart J 2012) での提言はこの考え方に沿ったもので, 65 歳未満の孤立性心房細動例では, それが女性であっても抗血栓療法を行わず, また, CHA₂DS₂-VASc が 0 点の症例も抗血栓療法を行わないこととしています。例えば 62 歳の孤立性心房細動例でも, その患者が 65 歳以上になれば「1 点以上」となりますので, 経口抗凝固薬の投与を考慮すべきということになりますし, NOAC であれば net clinical benefit がより大きいわけですから, CHA₂DS₂-VASc 1 点から使用可能であろうと提言されています。

4. ワルファリンと新規抗凝固薬の使い分け

皆さん一番関心が高いであろうワルファリンと NOAC の使い分けについてお話しします。

脳卒中および全身性塞栓症, すなわち脳梗塞を予防する効果については, ワルファリンもプラセボに比べ 6 ~ 7 割程度の予防効果がありますから, ワルファリンの有効性については申し分ありません。それに対して NOAC は, 先ほど触れた 3 つの薬剤 (ダビガトラン, リバーロキサバン, アピキサバン) についてのそれぞれのスタディーで, ダビガトランとアピキサバンはワルファリンに比して有意に塞栓症を抑制しています。

ただ, このデータから NOAC の 3 剤を比較することは難しいと思います。例えばリバーロキサバン

表3 NOACを安全かつ効果的に使用開始するイメージ（一次予防）

-
- ① 75歳未満で、クレアチニンクリアランス ≥ 50 mL/min
 - ② CHADS₂スコア ≤ 2 点
 - ③ ワルファリンを投与しているが、PT-INRが治療域に安定しない患者
 - ④ ワルファリンを投与しているが、納豆禁止などの食事制限がQOLを低下させている患者
 - ⑤ 併用薬剤が多い（多くなりそうな）患者
-

についてのROCKET-AFは、「CHADS₂スコア2点以上」のハイリスク例が対象であり、CHADS₂スコア0、1点の症例も含まれているRE-LY（ダビガトラン）、ARISTOTLE（アピキサバン）の成績と単純に比較はできません。

頭蓋内出血についても、ワルファリンに比べて、どの薬剤も有意に抑えています。RE-LYとROCKETでは、高齢者において「消化管出血が有意に増える」という結果が出ています。しかし、RE-LY Asiaのデータを見ると、日本人を含むアジア人では、このことはそれほど心配しなくていいのではないかと考えられます。また、最も新しいARISTOTLE試験では、消化管出血を増やすというデータは出てきませんでした。

では、「NOACが万能か」というとそうではなく、気をつけるべき点があります。それぞれの薬剤に「禁忌」はありますが、特に繰り返し頭にたたき込んでおかないといけないことは腎機能についてです。クレアチニンクリアランスで、アピキサバンでは「15 mL/min未満」、ダビガトランでは「30未満」、リバーロキサバンでは「15未満」の患者では禁忌となっており、「NOACはクレアチニンクリアランス30 mL/min未満の患者には使ってはいけない」と理解するのが妥当と考えます。NOACは腎排泄の薬であり、腎機能低下例では使ってはいけないということを、診療の都度確認しておく必要があると思います。

血清クレアチニン値をクレアチニンクリアランスに換算するCockcroft-Gaultの計算式をみると、当たり前ではありますが、分母に血清クレアチニン値があり、分子に体重があります。また、年齢という要素もありますので、簡単にいうと「血清クレアチニンが2倍になれば、クレアチニンクリアランスは1/2に」、「体重が1/2になれば、クレアチニンクリアランスは1/2に」なる、ということになります。

ダビガトランが使い始められた当初、「高齢者」「低体重」「低腎機能」の症例に使われたことでブルーレターが出されました。これらのクレアチニンクリアランスを構成する3つの因子がNOACにおける出血リスク因子となりますので、そこには十分留意して処方していただきたいと思います。

アピキサバンのARISTOTLEのサブグループ解析（Granger CB, et al: N Engl J Med 2011; 365: 981-92）の結果は興味深いものです。有効性（脳卒中/全身性塞栓症）、安全性（大出血）を年齢層別にみると、いずれも年齢が上がれば脳卒中も大出血も増加しますが、どの年齢層でもアピキサバンはワルファリンを超えませんでした。一方、これを腎機能（クレアチニンクリアランス）により層別化すると、クレアチニンクリアランスが低くなるとアピキサバンもワルファリンもイベントが増えますが、これもアピキサバンがワルファリンを超えることはありませんでした。また、体重を「50 kg以下」「50 kg超」で分けても、低体重群ではイベントが増えますが、これもワルファリンを凌駕することはないという、きわめて優秀な成績がアピキサバンで得られているわけです。

とは言え、使用可能となってまだ日が浅いですから、「ワルファリンは信用できるけれども、NOACは信用できない」という先生方がいらっしゃるのも無理はないかと思います。ここで簡単に、「NOACを安全かつ効果的に使用開始するイメージ」についてお話ししておきたいと思います（表3）。私はNOACを二次予防として用いることはほとんどありませんので、一次予防についての説明になります。

ワルファリンをNOACに切り替えても、例えば高血圧薬のように、「前よりも血圧が下がりましたね」とか、糖尿病薬のように、「ヘモグロビンA1cが下がりましたね」といった指標はありません。

「何も起きない」ということが一番いいわけですから、塞栓であれ出血であれ、もしそれが起きてしまうと以後その薬は使いづらくなってしまいます。まずは安全性を優先して患者を選ぶことがよいのではないかと思います。

マージンを大きめに取って、「75歳未満」で「クレアチニンが50 mL/min以上」である。「CHADS₂スコアが2点未満」である。こうした患者であれば塞栓症あるいは出血性のイベントも生じにくいので、こうした症例で経験を重ねて次に進まれるのがいいと思います。

では、NOACの3剤のどれを選ぶか、あるいは用量をどうするかですが、これはあくまでも私見ですが、クレアチニンクリアランスに問題がなく、1日2回投与が可能であればダビガトラン110 mgの分2投与あるいはアピキサバン5 mgの分2投与を考え、1日1回服用を望まれるのであればリバーロキサバン15 mgの分1投与を考えます。クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上、あるいは40 mL/min以上であれば、どの薬剤も安全に使えんと思います。また、今後ますます増加することが予想される「高齢者、低体重」を視野に入れると、将来的にはアピキサバンの2.5 mg分2投与を考える時代が来るかもしれません。このようなことを考えながら日常臨床をしている次第です。

おわりに

最後に伝えておきたいのは、抗凝固薬によるイベントは、出血性のものであれ塞栓症であれ、パラメディカル、看護師さんや薬剤師さんの介入によって明らかに減らすことができるという点です。例えば私が外来で、「ダビガトランを28日分出しておきますね」と言うと、「ダビガトランは1週間分余っているから、21日分でいいです」と答えるような患者さんも決して少なくありません。結局、診察室では「次からちゃんと飲んでくださいね」ぐらいしか言えないのですが、そこにきちんと介入し、アドヒアランスを高めてくれるパラメディカルの方がいれば、「抗凝固薬の使い分け」うんぬんよりも、はるかに良好なアウトカムをもたらすということを強調して、私のお話を終わらせていただきたいと思っています。

質疑応答

小川（座長） 大分医科大学の高橋先生から、たくさんNOACのデータについてお話しいただきました。

山口 洋（町田市民病院／順天堂大学循環器内科名誉教授） 大変貴重な面白いお話をありがとうございます。私の留学中、米国で「ジャパニーズ・レストラン・シンドローム」というのが話題になり、1972年に“New England Journal of Medicine”にも掲載されました。一方、「チャイニーズ・レストラン・シンドローム」というのがあって、それはグルタミン酸ナトリウム（味の素）の使い過ぎではないかという議論がなされたわけですが、「ジャパニーズ・レストラン・シンドローム」の焦点はお醤油で、「ソイソース中に第VII因子を促進し、出血に至るような凝固を阻止する成分（コンカナバリン）が入っていることが、日本人で術中に出血が多いことの原因だ」という議論でした。こうしたことが本当に日本人で出血が起きやすい原因なのかが1つです。

もう1つは、スポーツマンで、ハードなトレーニングを若いときにやった方々が、50～60歳を過ぎると心房細動になる率が高く、そうではない人の3倍ぐらいある、という議論があります。スポーツ心になると、左室壁が肥厚して左室拡張終期圧が上がるから、結局コンプライアンスが悪くなり、それが左心房に影響して、左心房の線維化が起こる。これは必ずしも高血圧ではなくても生じるということなのですが、この点についてご意見がございませうか。

高橋 最初のご質問ですが、摂取量の問題はあるとは思いますが、ワルファリンのように第VII因子を明らかに薬理的に抑える薬剤ではなく、通常の食生活で出血をもたらすようなことはないのではないかと理解しています。

2番目の、いわゆる「アスリート心」についてですが、私の患者さんにもいますけれども、トリアスロン等をされていて、LVも少し大きめの方で心房細動が多いのは確かです。そういう方の心臓と、通常の高血圧での肥大型とが同じかどうかに関しては、私自身は知識がないのですが、アスリート心が心房細動を起こしやすいのは間違いのない事実ですので、心房細動を起こすほど負荷がかかっているのだ

ろうと思います。若い方が多いということもあって、カテーテルアブレーションを行い、その後運動を控えてもらうことで、洞調律維持ができています患者さんを多く知っております。

村上哲夫（医療法人社団村上医院） NOACを安全な方から試しているのですが、切り替えによって、それまでそうした経験がない患者さんで「鼻血が出た」「ちょっと軽くぶつけたらひどいあざになった」といったことが起きたときに、ワルファリンであれば指標となる数字がありますが、NOACにはそうしたものが何もないので、「このまま続けて大丈夫かな」と思ったりします。「鼻血ぐらいは平気だよ」ということでよろしいでしょうか。

高橋 鼻血については、ワルファリンあるいはNOACで鼻血が出る場合は、耳鼻科で焼いてもらって出なくなるようにする、ということのほうが大切だと思っています。鼻血あるいは内出血等の軽度の出血性合併症は、私はワルファリンとNOACとで大きな差はないと思っています。打ち身に関しては、ワルファリンのときはかなり気になっていた患者さんが、ダビガトランに切り替えたことで、全く内出血が出なくなり喜ばれている患者さんも数名経験しています。小さい出血も問題ではありますが、「脳梗塞を予防する」という大きなメリットを得るためには、多少やむを得ないところもあるのは、NOACでも同様と感じています。

小川 ワルファリンの場合では、適正のINRの患者さんでも、皮下出血や軽い鼻出血、あるいは歯肉出血はよくあって、それでワルファリンの量を変えることはしませんよね。NOACでも同様に、その程度の出血であれば、中止したり減量したりすることは考えなくていいということですよ。患者さんに対しては、「大丈夫だから心配せずに、頑張ってください」と伝えていいのか、というご質問だったと思うのですが。

高橋 はい。重大な問題を起こさないのであれば、ある程度のマイナーな副作用としてとらえざるを得ないと思います。

村上 便の潜血などを定期的に行ったほうがよろしいでしょうか。また、行うのであればどのぐらいの

間隔がいいのかを教えてください。

高橋 便潜血はぜひやるべきだと思います。実はNOACを開始したことで大腸癌が見つかったという患者さんは少なくなく、ダビガトランで消化管出血をして、そこからポリープ、あるいは大腸癌が見つかったという話しは多く耳にします。私自身は定期的な採血を行うように心がけていますが、PT、APTTに加えて血算をみます。これは抗凝固療法の有無にかかわらずですが、男性であればHbが1下がると大腸癌が見つかる率がかなり高いと思っています。そうした観点から、便潜血は可能な限りやったほうが良いと思います。まず切り替えの前後と、半年後にされるというのがよいのではないかと思います。

濱 純吉（近畿大学医学部堺病院循環器内科） 狭心症で薬剤溶出性ステントを入れている患者さんがたくさんいるのですが、たまたま心房細動を新規に合併した場合はどのようにしたらよろしいでしょうか。ガイドラインでも明確な指針は示されていないと思うのですが、先生はどのようにお考えですか。

高橋 私たちの循環器内科で、心房細動でエレクトロタイプにPCIをしなくてはいけない場合、教室でのコンセンサスとして「できるだけDESは避ける」という話しはしています。それでもやむを得ずDESを用いた場合は、一時的にワルファリンとアスピリンとクロピドグレルの3剤併用とします。しかしWOEST試験で、3剤併用群と、そこからバイアスピリンを抜いたワルファリンとクロピドグレルだけの群を比べると、後方で出血性合併症も、塞栓症合併症も少なかったというデータが出されています。ですから最近では、DESが入った患者さんではまず3剤併用を1～3カ月行い、その後はバイアスピリンを抜いて、ワルファリンとクロピドグレルの併用としています。このワルファリンをNOACにした場合はどうか、というところまでは私自身経験がなく、この場で答えられる範囲ではありません。

小川 NOACであれば、3剤併用でも出血が少ないというデータが出てくればいいですね。これは今後の課題だと思います。