

「心原性塞栓症に対する新しい抗凝固療法」

九州大学大学院医学研究院 保健学部門 教授 樗木 晶子 先生

〔講演要旨〕

近年、高齢化と共に心房細動患者が増え、まもなく100万人に達するといわれており、不整脈の薬物治療の中では心房細動に対する治療が注目されている。また、これに伴う心原性塞栓症が心房細動患者の予後を悪くするものとして重要である。永続性心房細動ではCa拮抗薬、β遮断薬、ジゴキシンを用いた心拍調節治療と必要に応じた抗凝固療法が推奨されている。持続性もしくは発作性心房細動で洞調律に復帰させる必要がある場合（動悸が強い、血行動態が悪化する）には近年はカテーテルアブレーションも多用されるようになってきた。薬物での長期間の洞調律維持は困難なことが多いが、器質性心疾患を伴わない発作性心房細動の場合はNaチャンネル遮断薬（シベンゾリン、ピルジカイニド、フレカイニドなど）の除細動効果が高い。洞調律の維持としてKチャンネル遮断薬であるアミオダロンやベプリジルも有用であるが、薬物のみで洞調律を長期間維持するのは難しく、心房細動の心拍調整に落ち着くことが多い。我が国を含めて心房細動における大規模試験において洞調律維持と心拍調節治療の間に生命予後の差が無いことが明らかとなり、以前のように多くの抗不整脈薬を併用して洞調律を維持する治療は行われなくなった。

心房細動の予後を左右する塞栓症の予防として重要な血液抗凝固療法は、近年、新しい抗凝固薬が次々と上梓され、その治療法においてパラダイムシフトを迎えている。

ワルファリンは1920年代からスイートクローバーを食べた牛が出血死する事に端を発し、殺鼠剤としての使用から血液抗凝固薬として使われるようになった歴史がある。我が国では1962年より使用され、ほぼ50年間唯一の抗凝固薬であった。用量調節に個人差があること、効果の発現と消失に時間を要すること、調節域が狭いこと、多くの薬剤や食品と相互作用があること、定期的モニタリングが必要であることなど使用に際しては細心の注意と患者への教育が必須であった。このために必要な症例に抗凝固療法がなされていないことも多く、塞栓症による悲劇も見られてきた。

2009年には直接トロンビンを阻害するダビガトラン、2010年から第Xa因子を阻害するリバロキサバンやアピキサバンを用いたワルファリンとの非劣性を検討した臨床試験が次々と発表され、我が国でも2011年から新しい抗凝固薬が非弁膜症性の心房細動に対して使用可能となってきた。これらの薬剤の特徴はワルファリンと比べて即効性があり効果の消失も速いこと、安全域が広く投与量の調節を細かに行う必要が無いこと、モニタリングが不要であることなどワルファリンを使用する際の煩わしさが無いことであった。臨床試験の結果はワルファリンと効果の点で劣ることはなく、脳出血はワルファリンより少ないことが報告された。しかし、我が国でダビガトランが使用されると高齢者における致死性出血例の報告が相次いだ。日本人に対しては用量設定が高すぎた感があり、特に高齢者では体重なども考慮して投与を決める必要がある。リバロキサバンは日本人における用量設定が行われ慎重な投与が開始されている。新規抗凝固薬に於いても投与量の調節を細かに行う必要が無いとは言い切れないようである。今後、新規抗凝固薬の安全な投与方法とその効果の評価が必要となろう。