

“抗血小板薬内服患者の 非弁膜症性心房細動に 抗凝固薬を使用すべきか？”

植田浩太¹, 齋藤孝司¹, 曾根久美子¹, 山本真輝¹
本間陽一郎²

分野：循環器
テーマ：治療

¹聖隷浜松病院 初期研修医

²聖隷浜松病院 総合診療内科

90歳 女性

【既往歴】

アテローム血栓性脳梗塞, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常症

【常用薬】

アテローム血栓性脳梗塞に対して
バイアスピリン100mg/dayを内服中.

【検査】

肝機能, 腎機能 異常なし. PT-INR延長なし.

【入院後経過】

化膿性関節炎に対してデブリドマン後, 抗菌薬加療中.

心房細動(Af)を新規に指摘され,
心収縮良好であったためCaB, β Bでrate controlし安定化した.

心房細動治療の5steps

ステップ	内容	目的	患者にとっての利点
第1：急性期の管理	洞調律維持 心拍数調節	血行動態の安定化	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第2：増悪因子の管理	生活習慣改善 基礎心疾患の治療	心血管病リスクの減少	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第3：脳梗塞リスクの評価	高リスク患者への抗凝固療法	脳梗塞予防	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第4：心拍数の評価	適切な心拍数調節	症状改善 左室機能維持	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善
第5：症状の評価	抗不整脈薬 電氣的除細動 カテーテルアブレーション 外科治療（メイズ手術）	症状改善	QOL 自立的社会的機能改善 生命予後改善（心不全合併患者に対するカテーテルアブレーション）

心原性塞栓症のリスクを評価し、
抗凝固療法の導入を検討する

心房細動患者における心原性塞栓症のリスク評価

CHADS₂スコア

頭文字	危険因子		点数
C	Congestive heart failure	心不全	1
H	Hypertension	高血圧（治療中も含む）	1
A	Age	年齢（75 歳以上）	1
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S ₂	Stroke/TIA	脳卒中 /TIA の既往	2

≧1点でDOAC推奨,
ワルファリン考慮可

CHA₂DS₂-VAScスコア

頭文字	危険因子		点数
C	Congestive heart failure/ Left ventricular dysfunction	心不全 / 左心室機能不全	1
H	Hypertension	高血圧	1
A ₂	Age ≥ 75 y	年齢（75 歳以上）	2
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S ₂	Stroke/TIA/TE	脳卒中 /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 65-74 y	年齢（65～74 歳）	1
Sc	Sex category (i.e. female gender)	性別（女性）	1

≧2点で抗凝固療法推奨

JAMA. 2001 Jun 13;285(22):2864-70.

Eur Heart J. 2010 Oct;31(19):2369-429.

日本循環器学会ガイドラインでは
CHADS₂スコアが推奨クラス I ,
CHA₂DS₂-VAScスコアが推奨クラス II a

出典：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

CHADS₂スコア 点数ごとの発症率

海外の大規模臨床試験

CHADS ₂ スコア	脳卒中リスク	脳卒中発症
0	低	1.0%/年
1	低～中	1.5%/年
2	中	2.5%/年
3	高	5.0%/年
≥4	非常に高	>7.0%/年

N Engl J Med 2002; 347: 1825-1833.

日本人のレジストリー

CHADS ₂ スコア	脳卒中発症
0	0.5%/年
1	0.9%/年
2	1.5%/年
≥3	≥2.7%/年

Circ J. 2015;79(2):432-8.

心房細動患者における**出血性合併症**のリスク評価

HAS-BLEDスコア

頭文字	危険因子		点数
H	Hypertension	高血圧（収縮期血圧 > 160 mmHg）	1
A	Abnormal renal and liver function（1 point each）	腎機能障害・肝機能障害（各 1 点）* ¹	1 or 2
S	Stroke	脳卒中	1
B	Bleeding	出血* ²	1
L	Labile INRs	不安定な国際標準比（INR）* ³	1
E	Elderly（> 65 y）	高齢者（> 65 歳）	1
D	Drugs or alcohol（1 point each）	薬剤、アルコール（各 1 点）* ⁴	1 or 2

0点で低リスク, 1-2点で中リスク, 3点以上で高リスク

The Euro Heart Survey. Chest. 2010 Nov;138(5):1093-100.

日本循環器学会ガイドラインでは
HAS-BLEDスコアが推奨クラス I

出典：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

HAS-BLEDスコア 点数ごとの発症率

HAS-BLEDスコア	出血出現率
0	1.11件/1000人・年
1	1.02件/1000人・年
2	1.88件/1000人・年
3	3.74件/1000人・年
4	8.70件/1000人・年
5	12.50件/1000人・年

Chest. 2010;138(5):1093-100.

心房細動患者における**出血性合併症**のリスク評価

注目される重大な出血関連因子

- ・ 75歳以上の高齢
- ・ 50kg以下の低体重
- ・ 腎機能障害（CCr 50mL/分以下）
- ・ 抗血小板薬の併用
- ・ 管理不良な高血圧

日本循環器学会ガイドラインでは
上記因子を考慮することが推奨クラス I

心原性塞栓症・出血性合併症のリスク評価

本症例では

CHADS2: **5点**(非常に高)

(HT, Age, DM, Stroke)

CHA2DS2-VASc: **7点**

(HT, Age $\geq$ 75y, DM, Stroke, Sex category)

DOACを推奨,

ワルファリンは考慮可

HAS-BLED: **3点**

(Stroke, Elderly, Drugs)

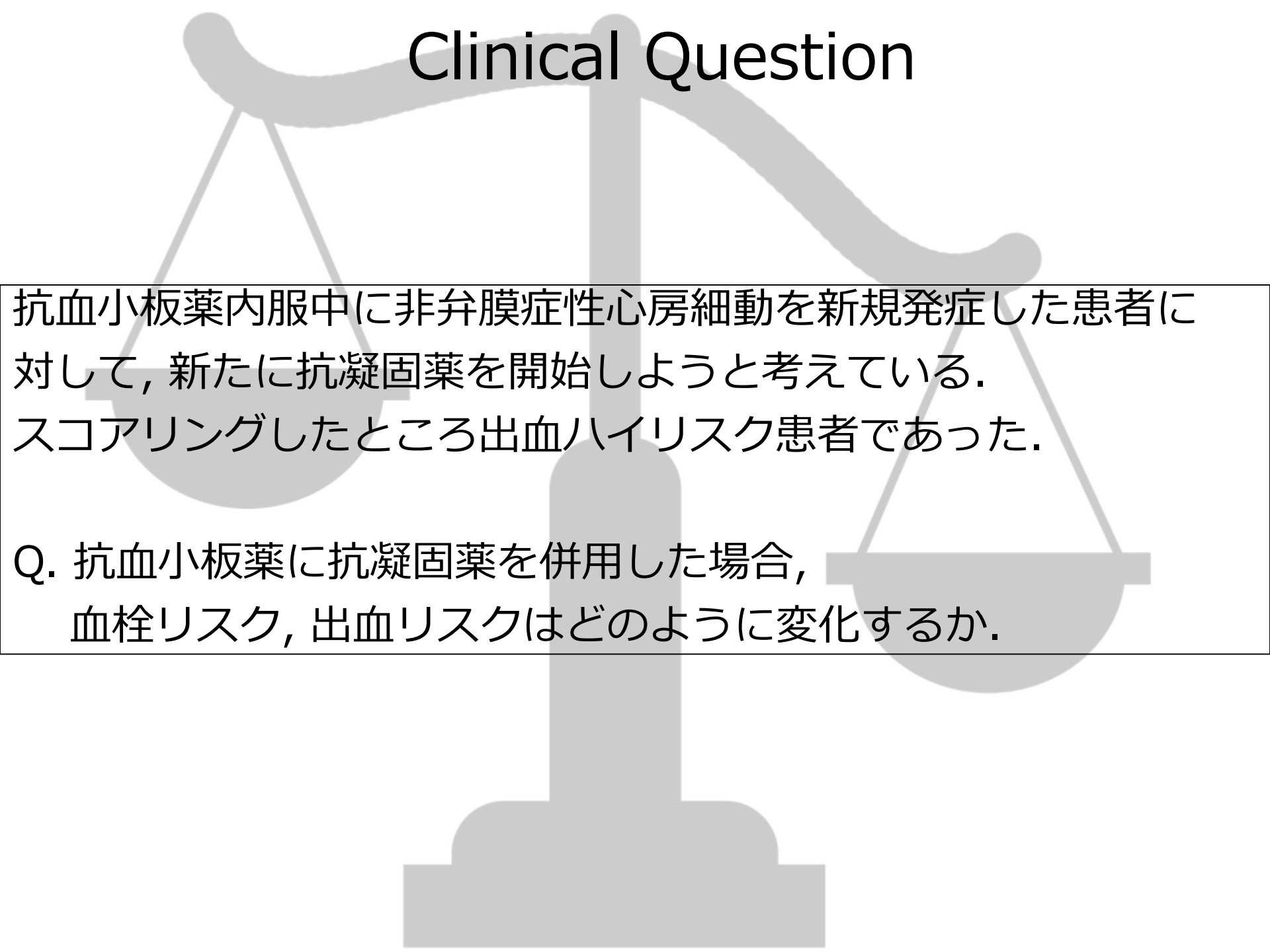
出血関連因子:

高齢($\geq$ 75歳), 抗血小板薬

出血ハイリスク

塞栓 vs. 出血

Clinical Question



抗血小板薬内服中に非弁膜症性心房細動を新規発症した患者に対して、新たに抗凝固薬を開始しようと考えている。
スコアリングしたところ出血ハイリスク患者であった。

Q. 抗血小板薬に抗凝固薬を併用した場合、
血栓リスク、出血リスクはどのように変化するか。

Q. 抗血小板薬に抗凝固薬を併用した場合,
血栓リスク, 出血リスクはどのように変化するか.

P
(Patient)

抗血小板薬内服中に非弁膜症性心房細動を発症し
抗凝固薬を開始した患者に

I
(Intervention)

抗血小板薬を止める (**抗凝固薬のみ**内服)

C
(Comparison)

抗血小板薬を止めない (**抗凝固薬 + 抗血小板薬**)

O
(Outcome)

- 出血イベントは増えるか
- 血栓イベントは防げるか

warfarin vs. warfarin + aspirin

American Heart Journal 2006;152:967-973

SPORTIF trials

ヨーロッパとアジア23カ国259施設での“SPORTIF III”,
北米409施設での“SPORTIF V”の2つの臨床試験を解析したもの.

非弁膜症性心房細動患者における, 新規経口抗凝固薬
ximelagatranのwarfarinに対する非劣性の証明を目的とした試験.

trialsでは, その2つの試験を

**『非弁膜症性心房細動患者におけるwarfarinとaspirin
の併用における, 二次的合併症の発症率』**

という観点も加えて解析した.

論文のPICO

American Heart Journal 2006;152:967-973

P
(Patient)

脳卒中リスク*のある非弁膜症性心房細動患者

*脳卒中リスク:高血圧、脳卒中やTIA・全身性塞栓症の既往、
左心室機能障害(EF < 40%)、75才以上、65才以上で糖尿病or冠動脈疾患あり

I
(Intervention)

warfarin群 3172例

C
(Comparison)

warfarin + aspirin群 481例

aspirinの使用は100mg/day以下

O
(Outcome)

Primary:脳卒中・全身性塞栓症の発症率

Secondary:心筋梗塞・大出血*の発症率, 死亡率

*大出血:解剖学的に重要な部位からの出血,

Hbが2.0g/dL以上低下, RBC2U以上の輸血

追跡期間: 平均16.5ヶ月

Result

American Heart Journal 2006;152:967-973

	Warfarin (n = 3172)	Warfarin + ASA (n = 481)	P
Major bleed	2.3% (100)	3.9% (25)	.01
Major/minor bleed	36.8% (1199)	62.8% (251)	<.01

○warfarin群(以下A群)とwarfarin+aspirin群(以下B群)で、
以下の項目に**差は無し**

死亡率, 脳卒中, 全身性塞栓症, 心筋梗塞の発症率

○A群のB群に対する出血における絶対リスク減少

Major bleed 1.6% , Major/minor bleed 26%

→B群のA群に対する出血の害必要数(NNH)

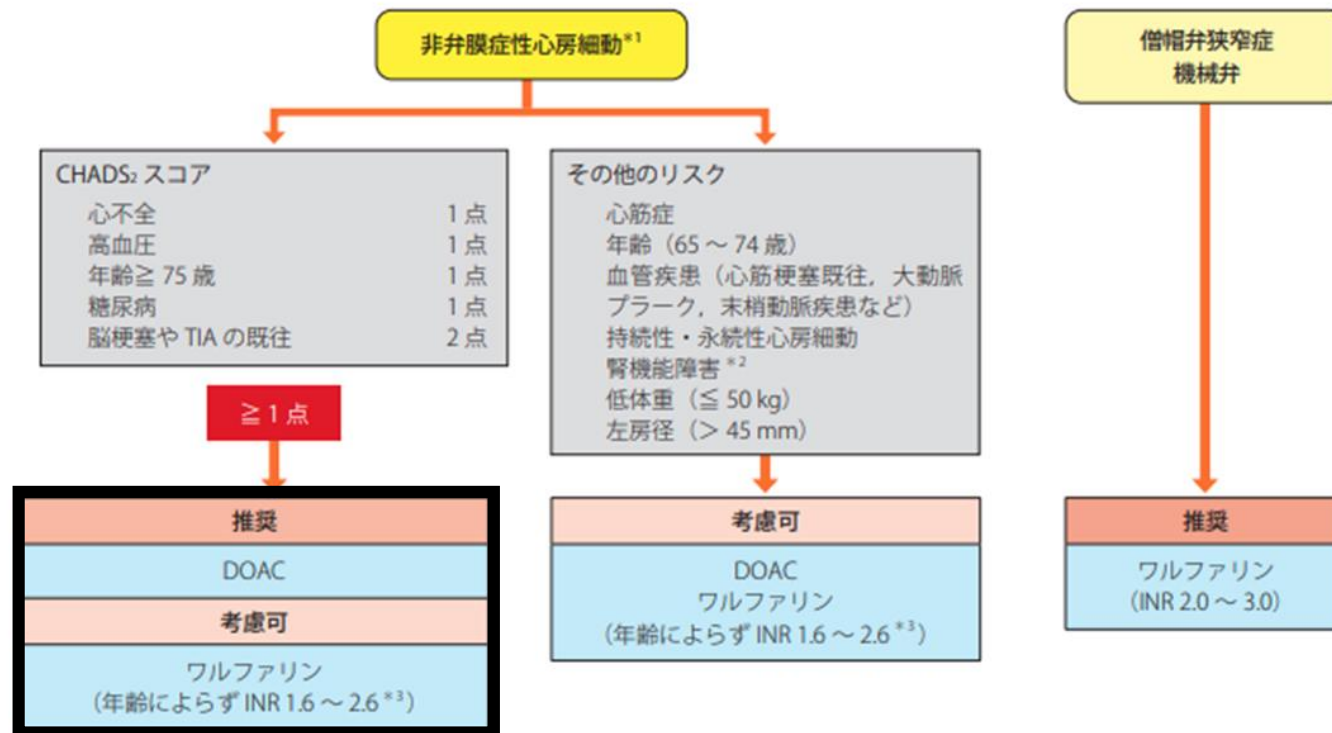
major bleed 63 , Major/minor bleed 4

○**出血**の発症率がwarfarin+aspirin群で**有意に高かった**

本症例では、

【入院後経過】

出血リスク・血栓リスクを勘案し、バイアスピリン100mg/dayを中止し、**抗凝固薬単剤**の内服を開始することとした。



→ **抗凝固薬, どれにする?**

ワルファリンとDOAC

- 投与の簡便性
- 効果の安定性
- 食事や他の薬剤との相互作用の少なさ
- 頭蓋内出血の少なさ

以上から非弁膜症性心房細動の脳塞栓予防に対する新規開始の第1選択として欧米ではDOACを推奨している。
わが国においてもDOACは、ワルファリンに対する非劣性と安全性を示す報告が多い。

DOACの使い分け

表 37 非弁膜症性心房細動に対する DOAC の用法・用量設定基準

	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
用法・用量	150 mg 1 日 2 回	15 mg 1 日 1 回	5 mg 1 日 2 回	60 mg 1 日 1 回
減量用法・用量	110 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 1 回	2.5 mg 1 日 2 回	30 mg 1 日 1 回
減量基準	・ $CCr < 50$ mL/分 ・ P 糖蛋白阻害薬 ・ 年齢 ≥ 70 歳 ・ 消化管出血既往 (ダビガトランでは減量考慮基準)	$CCr < 50$ mL/分	以下の 2 つ以上に該当： ・ 血清 $Cr \geq 1.5$ mg/dL ・ 年齢 ≥ 80 歳 ・ 体重 ≤ 60 kg	以下のいずれかに該当： ・ $CCr < 50$ mL/分 ・ P 糖蛋白阻害薬 ・ 体重 ≤ 60 kg
腎機能低下による禁忌	$CCr < 30$ mL/分	$CCr < 15$ mL/分	$CCr < 15$ mL/分	$CCr < 15$ mL/分

●代謝経路(腎、肝、腸管)や投与回数(分1or2)を始めとした薬物動態、患者別実臨床データを元により有利な薬剤を選ぶことを検討

ガイドラインでもDOACの種類を選択基準について記載なし

出典：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

臨床試験進行中（当院も参加施設）

“非弁膜症性心房細動と
アテローム血栓症を合併する脳梗塞例の二次予防における
最適な抗血栓療法に関する多施設共同ランダム化比較試験”



Optimal Antithrombotic Therapy in Ischemic Stroke Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and Atherothrombosis (ATIS-NVAF)

非弁膜症性心房細動とアテローム血栓症を合併する脳梗塞例の二次予防における最適な抗血栓療法に関する多施設共同ランダム化比較試験
jRCT臨床研究実施計画番号: jRCTs051180202

UMIN-ID: UMIN000025392

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03062319

Coming
Soon...



ATIS-NVAF

P

(Patient)

非弁膜症性心房細動とアテローム血栓症を合併している患者

I

(Intervention)

ワーファリンまたは**DOAC1剤** + 抗血小板剤1剤

C

(Comparison)

ワーファリンまたは**DOAC1剤**

O

(Outcome)

虚血性および出血性イベント発生に対する効果

→ 本症例のようなケースで, **DOAC**での結論が期待される！

その後の経過

服薬アドヒアランスを考慮し、1日1回内服でよい、リクシアナ^R（エドキサバン）の内服を開始した。

血栓イベント、重大な出血イベントは認められず経過した。

Take Home Message

- 抗血小板薬内服中のAf患者に抗凝固療法を実施する場合、心原性塞栓症及び出血性合併症に対するリスク評価を行う。
- 塞栓症、出血リスクが共に高い患者の場合、抗血小板薬は中止して抗凝固薬単剤投与を考慮する。