

紙上再録

m3.com MR君コンテンツ

「どう診る? どう治す? 心房細動」

～ 広がる治療アプローチ ～

マスターシリーズ 第4～7回

心房細動に対する 抗凝固療法



監修 | 公益財団法人心臓血管研究所
山下 武志 先生

- p.1 第4回 治療方針の考え方：開始・管理の難しさをどう乗り越えるか
- p.6 第5回 投与後のチェックとモニタリングのポイント
- p.11 第6回 各抗凝固薬の特徴・使い分け指標
- p.16 第7回 シーン別アドバイス：
観血的処置時、アブレーション実施時、ワルファリンからの切替え時にどうするか

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

第4回

心房細動に対する抗凝固療法(1)

治療方針の考え方：開始・管理の難しさをどう乗り越えるか



新規抗凝固薬の登場やカテーテルアブレーション治療の進歩により、心房細動の治療アプローチはますます多様化しています。一般臨床医の先生方や、不整脈を専門としない先生方は、複雑になりつつある心房細動の治療法選択をどのように実践していけばよいのでしょうか。また、循環器内科や不整脈専門医の先生方との連携はどう図っていけばよいのでしょうか。第4回から計7回にわたり、心原性脳梗塞予防のための抗凝固療法と、不整脈への介入治療としての抗不整脈薬療法にそれぞれ焦点を当て、心房細動管理の具体的なポイントについて、心臓血管研究所 所長の山下武志先生に解説して頂きます。今回は、さまざまな背景を持つ個々の心房細動患者さんに対して抗凝固療法の治療方針を立てる際の、基本的な考え方について、山下先生にお聞きしました。

国内の施設における、非弁膜症性心房細動に対する抗凝固療法の普及の現状を教えてください。

抗凝固療法実施率は約50%
アスピリン投与例もいまだ多数

非弁膜症性心房細動の心原性脳梗塞予防における抗凝固療法の重要性は、2000年から2010年にかけて関連する各治療ガイドラインが変更されたこともあり、現在では大多数の一般臨床医の先生方に広く理解されていると思います。2006年に報告された国内多施設共同試験JASTの結果によって、心房細動患者さんに対する抗血小板薬アスピリンの脳梗塞予防効果が否定されていること¹⁾も、知識としては十分周知されていると思われます。

にもかかわらず、国内施設のデータによると、高い脳梗塞発症リスクを有する心房細動患者さんへの実際の抗凝固療法実施率は、約50%にとどまるという現実があります(図1)²⁾。抗凝固療法が施行されていない患者さんの多くでは、いまだにアスピリンが処方されていると推測されます³⁾。つまり、一般臨床医の先生方が知識として理解されているエビデンスと、実際の臨床行動の間に、ギャップが存在しているのが現状ではないかと思えます。

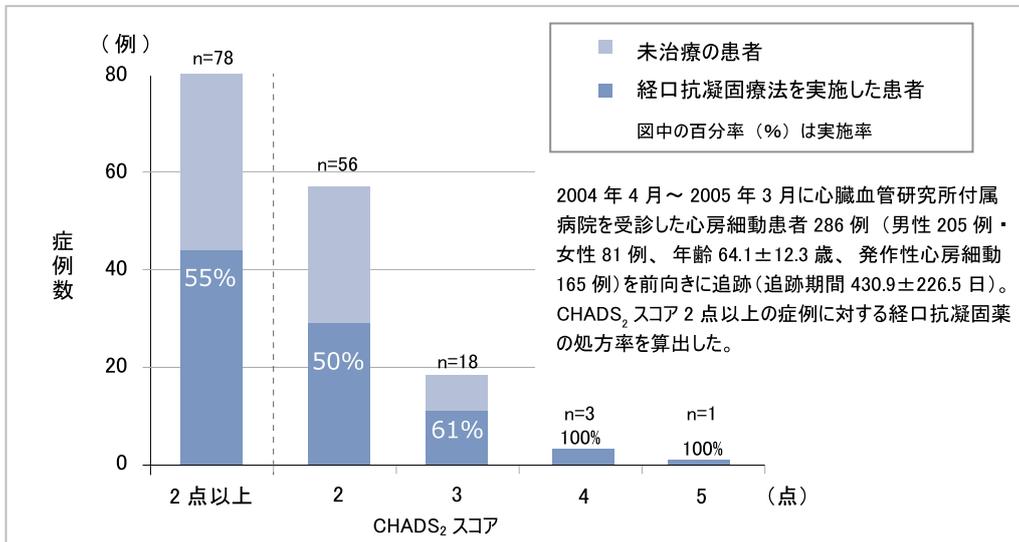


図1：脳梗塞ハイリスク心房細動患者における経口抗凝固療法の実施率
[文献2より作図]

脳梗塞ハイリスク例に対する 抗凝固療法開始の判断は難しい

抗凝固療法の普及を妨げている要因の一つは、処方経験が少ないことによる大出血への不安感であると考えられます。先生方の処方への躊躇は、用量管理が煩雑とされるワルファリンで特に強いと思われそうですが、新規抗凝固薬に対しても、ダビガトランで2011年8月に出血性副作用に関するブルーレーターが発出されたときの印象から、不安感がぬぐえていないのだろうと思います。

もう一つの要因は、抗凝固療法の開始を決めるにあたって、患者さん個別の要件をどの程度考慮に入れるか、明確な基準が確立していないことであると考えます。抗凝固療法の治療選択では、CHADS₂スコアが脳梗塞発症リスクの有用な評価指標として用いられており、『心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)』⁴⁾の追補版として発表された『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』(以下、緊急ステートメント)⁵⁾でも、治療選択の基準(図2)としてフローに盛り込まれています。し

かし実際には、CHADS₂スコアが高く抗凝固療法の必要性が高いと評価される症例ほど、逆に抗凝固療法の実施をためらわせるような患者さん個別の要件が多い傾向にあります。例えば、100歳で心不全、高血圧、糖尿病のあるCHADS₂スコア4点の患者さんの場合、理論上は抗凝固療法が必要となりますが、生命予後を考慮するとその必要性には疑問が生じざるを得ません。また、この患者さんが認知症や高い転倒リスク、進行癌なども有しているとすれば、その判断はより困難なものになると思います。こうした患者さん個別の事情を加味したうえでの抗凝固療法開始の明確な判断基準というのは現状では存在しておらず、結果として、患者さんやその御家族、そして先生ご自身の価値観次第となってしまうため、臨床行動にばらつきが生じ、そこに前述のような抗凝固療法の出血リスクに対する不安感もあいまって、50%という低い実施率につながっていると考えます。

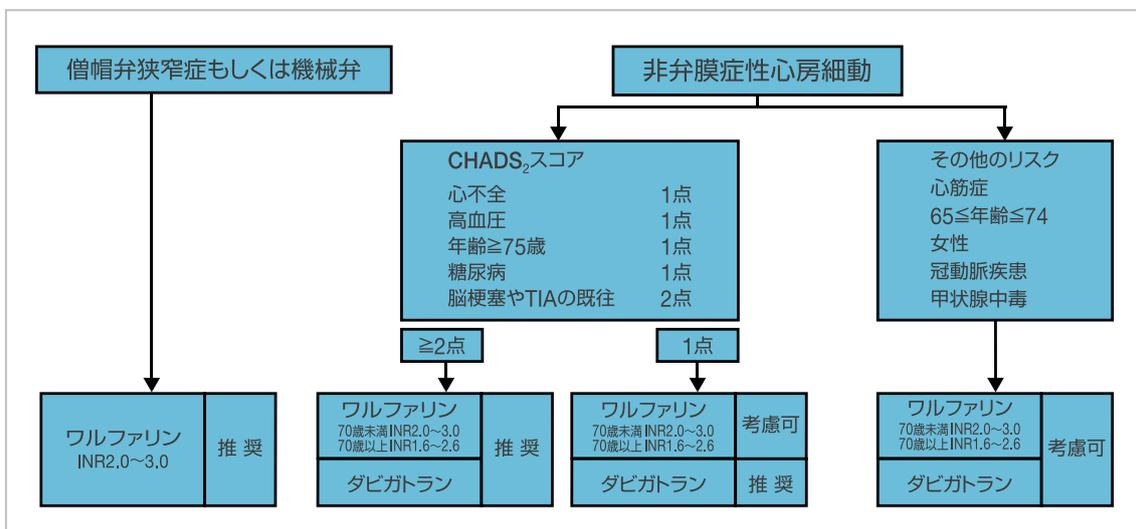


図2：心房細動における抗血栓療法

〔循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告).心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版).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. <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf>(2013年12月閲覧)〕

エビデンスと実臨床のギャップを解消し 抗凝固療法の実施率向上を

抗凝固薬に対する不安、患者さん個別の事情による判断の難しさはもっともだと思います。私自身も、CHADS₂スコア上必要な患者さんに100%処方しているかと問われれば、そうではありません。しかし、実施率50%という結果から見た場合に、それが心房細動患者さんの心原性脳梗塞予防のために十分な数値かという、やはり不十分だと思います。抗凝固薬による出血性イベントへの不安が過度になってしまい、患者さんに抗凝固療法の重要性を正確に伝達できていないケースのほか、高齢者だから「なんとなく」、あるいは認知症や転倒リスクも「ありそう」だから、というような十分な根拠に基づかない理由で抗凝固療法を避けているケース、またはアスピリンで済ませてしまっているケースも、少なからずあるのではないのでしょうか。



日本の心房細動患者さんの心原性脳梗塞発症を減らすためには、治療方針を決める際、患者さんと御家族の事情と価値観を尊重する一方で、抗凝固療法に対する十分な情報と的確な理解に

基づいた判断を心がけ、エビデンスと実臨床のギャップを埋めていく努力が必要だと思えます。

抗凝固療法の開始を判断するにあたって、 山下先生ご自身はどのようなことを心がけていらっしゃいますか。

脳梗塞発症リスクをデータで説明したうえで 患者さんや御家族の価値観を尊重

当院では、患者さんへの説明の際、必ずCHADS₂スコアに基づく年間脳梗塞発症率のデータ(図3)⁶⁾を示したうえで、患者さんと御家族のご意向を伺っています。大切なことは、このCHADS₂スコアに基づく年間発症率の数値を自分が把握していること、そしてそれをしっかりと患者さんと御家族に伝えるということです。そのうえで、その数値が大きい小さいか、ひいては抗凝固療法を行うかどうかの判断は、患者さんと御家族の価値観に委ねればよいのではないかと思います。例えば、CHADS₂スコア2点の方は(無治療の場合の)年間脳梗塞発症率が約4%ですが、この方が65歳であれば、余命から考えてこの数値を高いと判断される可能性が高いと思います。一方で、90歳を超えるような超高齢者であれば、出血リスクを負いながら抗凝固療法による脳梗塞予防を

するか、あるいは脳梗塞による死亡リスクを自然死と考えて治療をしないかは、もはや価値観の問題であり、正解はないと思えます。ただ、患者さんと御家族がその価値観に則った適切な選択をできるようにするためには、医師がデータに基づく必要な知識を的確に提示することが非常に重要と考えます。

他方で、出血性イベントの発現リスクについては、もちろん高齢の方ほど高くなってしまいうという一般的な傾向はありますが、実際のところ個々の患者さんによって大きく変わってくるため、明確に提示できるデータはありません。当院では、患者さんに、出血リスクがどのくらいかの判定は抗凝固薬を処方してみなければわからない旨を伝え、その分、処方後のチェックを綿密に行うようにしています。

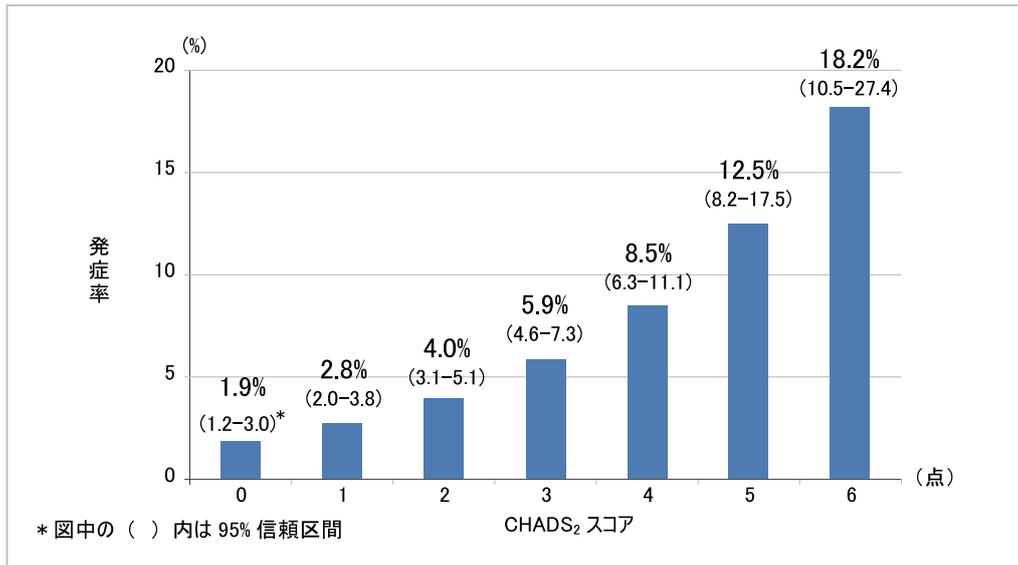


図3：心房細動患者におけるCHADS₂スコア別の年間脳梗塞発症率
[文献6より作図]

一般臨床医の先生方にとって、抗凝固療法を開始するかどうかの判断にしばしば悩むのは、高齢患者さんであると同っています。緊急ステートメントでは、CHADS₂スコア1点でワルファリンを「考慮可」、ダビガトランを「推奨」としていますが、75歳以上の患者さんは年齢だけで1点となります。高齢患者さんに対する抗凝固療法のポイントを教えてください。

高齢者には抗凝固薬の導入を基本方針とし 投与開始後のチェックとモニタリングを重視

高齢者の定義に関連しますが、65～74歳と75歳以上では脳梗塞および出血のリスクについて違いがあるため、両者を分けてお話ししたいと思います。

まず、65～74歳の患者さんについては、私は原則として抗凝固療法の実施を基本方針にすべきと考えます。近年、欧州心臓病学会がCHA₂DS₂-VAScスコアという新しい脳梗塞発症リスク評価スコアを提唱したように⁷⁾、現在では65～74歳でも、心不全、高血圧、あるいは糖尿病を単独で有する場合と同等の脳梗塞リスクがあると考えるのが妥当です。今は多くの先生方が、心不全あるいは高血圧を有する患者さんには抗凝固療法実施を選ばれる時代になっていることを考えれば、同程度のリスクと言われている65～74歳の患者さんにも実施すべきだろうと思います。特に、75歳以上に比べ、65～74歳の患者さんは出血リスクが低くなりますので、やはり抗凝固療法を実施するメリットは大きいと思います。

75歳以上の患者さんについても、やはり抗凝固薬の導入を基本方針とすべきだと考えます。上述のCHA₂DS₂-VAScスコアにおいて、75歳以上という年齢ファクターはそれ単独で、心不全や高血圧などの2病態の併発、あるいは脳梗塞・一過性脳虚血発作の既往と同等である、2点に位置付けられました。つまり、75歳以上というのはそれだけで非常に大きなリスクファクターになっているといえます。

一方で、75歳以上に関しては、やはり抗凝固療法による出血

リスクが懸念されると思います。事実、ワルファリン、ダビガトラン(図4)、リバーロキサバンのいずれについても、75歳以上という年齢は出血性イベント増加との関連性が報告されています^{8,9)}。しかし、先ほども述べたように、出血性イベントの発現リスクというのは、脳梗塞発症リスクと違って一律に論じることは難しく、同じ75歳以上であっても個々の患者さんで大きく変わってきます。

このことを踏まえると、65～74歳および75歳以上の高齢患者さんに対しては、抗凝固薬導入を基本としたうえで、その後適切な指標をもって血液凝固能や出血リスクをチェックするという方向性が最も妥当ではないかと思います。特に、出血リスクがより懸念される75歳以上に対しては、この処方後のチェックが持つ意味は大きいと言えます。そして当該チェックの結果に基づいて、用量調節や投与継続の可否、あるいは薬剤の切替えや専門医への紹介、投与中止などの判断をすればよいのではないのでしょうか。例えば、抗凝固薬の処方を決めたら、ワルファリンであればPT-INR、ダビガトランであればaPTTといった指標を用いて安定しているかをチェックし、問題がなければ投与を継続、何か問題があれば患者さんや御家族と話して薬剤の変更・中止を考慮したり、非専門医の先生であれば専門医に相談したりするという形です。処方後にチェックするということまでを念頭に置いておけば、高齢者といえど、必ずしも先生方が思うほど出血リスクは怖くなくなるのではないかと思います。

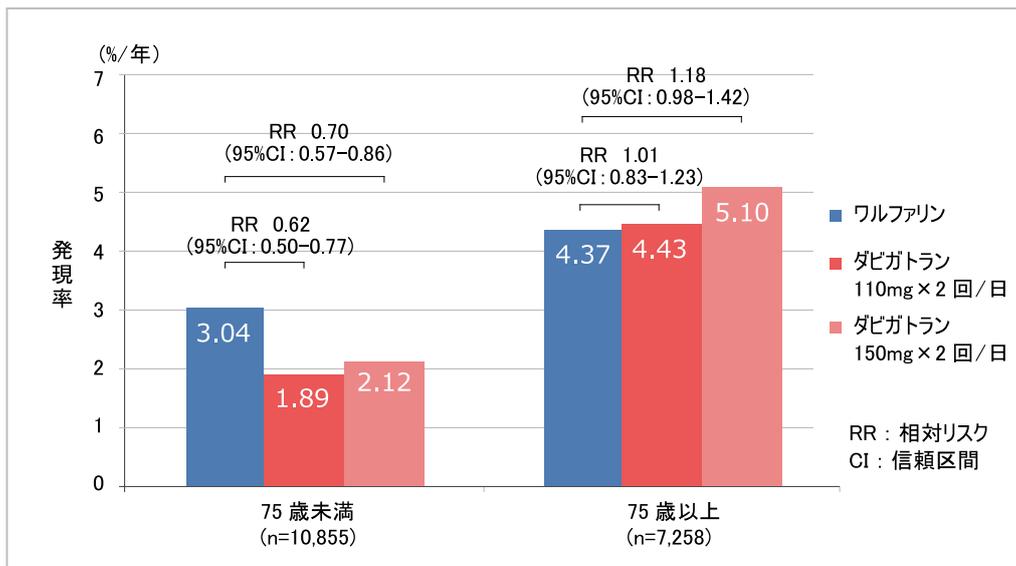


図4：抗凝固療法を受ける心房細動患者における年齢と大出血発現率の関係
[文献8より作図]

■ 参考文献

- 1) Sato H, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37: 447-451.
- 2) Suzuki S, et al. Prevalence and prognosis of patients with atrial fibrillation in Japan: a prospective cohort of Shinken Database 2004. *Circ J* 2008; 72: 914-920.
- 3) Atarashi H, et al. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2011; 75: 1328-1333.
- 4) 小川聡, ほか. 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). *Circ J* 2008; 72(Suppl. 4): 1581-1638.
- 5) 小川聡, 堀正二. 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. 2011; <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf>
- 6) Gage BF, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
- 7) Lip GY, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-272.
- 8) Eikelboom JW, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-2372.
- 9) イグザレルト錠10mg・15mg添付文書(2012年10月改訂(第2版)).

第5回

心房細動に対する抗凝固療法 (2)

～投与後のチェックとモニタリングのポイント～



心房細動治療の柱の一つである抗凝固療法の開始にあたっては、脳梗塞発症リスクと出血性イベント発現リスクの双方を踏まえた適切な判断が求められます。前回の山下先生へのインタビューでは、まず日本の現状として、出血リスクへの危惧が過剰になりがちという全体的な傾向があるため、脳梗塞予防のための抗凝固療法実施が不十分であるという実態をご説明頂きました。さらに、そうした現状を乗り越えていくためには「抗凝固療法実施を基本方針としたうえで出血性イベント回避のために何ができるかを考える」という、抗凝固療法に対する考え方・心構えを教えてくださいました。今回は、主に出血リスクの面に焦点を当て、実際に抗凝固薬を導入した後のチェック・モニタリング指標やその活用方法など、効果と安全性を両立させながら抗凝固療法を実践していくためのポイントについて、特に一般臨床医の先生方に向けた視点から山下先生にお話を伺いました。

まず、前回のお話を少し振り返らせて頂きます。抗凝固療法の開始を判断するにあたっての山下先生の基本方針は、「脳梗塞発症リスクの適切な評価に基づいた積極的な抗凝固薬導入を原則とする一方、出血リスクが個々の患者さんによって大きく異なることを踏まえ、導入後は必ず血液凝固能や出血リスクのチェックを確実に行う」ということだったかと思います。こうした方針、特にチェックの必要性については、ワルファリンであろうと新規抗凝固薬であろうと変わらない、という理解でよろしいでしょうか。

ワルファリンも新規抗凝固薬も 処方とチェックは不可分

そのとおりです。薬剤の性質上、抗凝固薬の種類によって適切なチェックの頻度(後述)は異なりますが、その必要性に違いはありません。そもそも薬物治療の原則として、どのような薬であっても「投与するだけ」というのは選択肢として本来あり得ず、処方後にチェックをするからこそ、投薬に伴うさまざまなリスクが軽減されるわけです。例えば、高血圧の治療であれば血圧を、糖尿

病の治療であればHbA1cを測定することによって投薬量を調整し、至適治療域を維持しています。同じように抗凝固療法においても、ワルファリンか新規抗凝固薬かにかかわらず、投薬とその後のチェックは不可分のものとして、常に一体で考えなければならぬと思います。

抗凝固療法開始後の血液凝固能や出血リスクのチェックは、実際にどのような指標を用い、どの程度の頻度で行っていけばよいのでしょうか。新規抗凝固薬を含む各薬剤について、山下先生のお考えを教えてください。

ワルファリン：PT-INRを定期的に測定し、至適治療域に維持

ダビガトラン：aPTTで出血傾向を確認し、安全性を判断

リバーロキサバン、アピキサバン：適切な指標の開発が今後の課題

ワルファリンについては、PT-INR(プロトロンビン時間国際標準比)が血液凝固能の指標として広く用いられており、その値を定期的にチェックすることで、ワルファリンが安全かつ有効に働く至適強度を決定・維持していきます。チェックの頻度については(図1)、当院では、まず導入後2週間ごとにPT-INRを測定し、用量調整を繰り返して至適強度を決定します。その後は測定頻度を月1回に減らし、さらに1年間PT-INRが安定して用量調整が不要であった患者さんについては、最終的に2か月に1回の測定としています。他方、PT-INRが安定せず、微調整を要し続ける患者さんについては、測定頻度は月1回のままとなります。当院の場合、こうしたPT-INRの不安定な患者さんは全体の6~7割ほどいらっしゃいます。

ダビガトランについては、その患者さんの出血リスクを測るための指標としてaPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)が有用です。例えば、当院で80歳以上の心房細動患者さんにダビガトランを処方する際、aPTTをチェックすると、結果的に少なくとも半分近くの方が出血性イベント発症の可能性は低く、安全に投与できると判断できます。80歳以上でそうですので、当然より若い患

者さんであれば、aPTTを指標に安全な投与ができる方の割合はもっと多いはずで

です。具体的なaPTTのチェック方法については、当院の場合、ダビガトラン導入時、服薬前と服薬後それぞれのaPTTを測定し、服薬後の値が正常上限値(施設基準値)の2倍以下であれば、ほぼ確実に安全な継続投与が可能であると判断します。チェック頻度に関しては(図1)、ダビガトランはワルファリンと違って基本的に投薬量の微調整が必要になる薬剤ではないため、それほど頻繁なチェックは必要ありません。私の場合、上述のようなaPTTチェックで安全と判断された患者さんについては原則3か月に1回のチェックとしており、aPTT延長がほとんどみられず、他の出血リスク因子も有していないといった患者さんに至っては6か月に1回のチェックとしています。つまり、ワルファリンに比べて採血の頻度はかなり少ないです。

一方、リバーロキサバンとアピキサバンについては、安全性をチェックするための確立された指標はまだありません。その開発が今後の課題といえます。

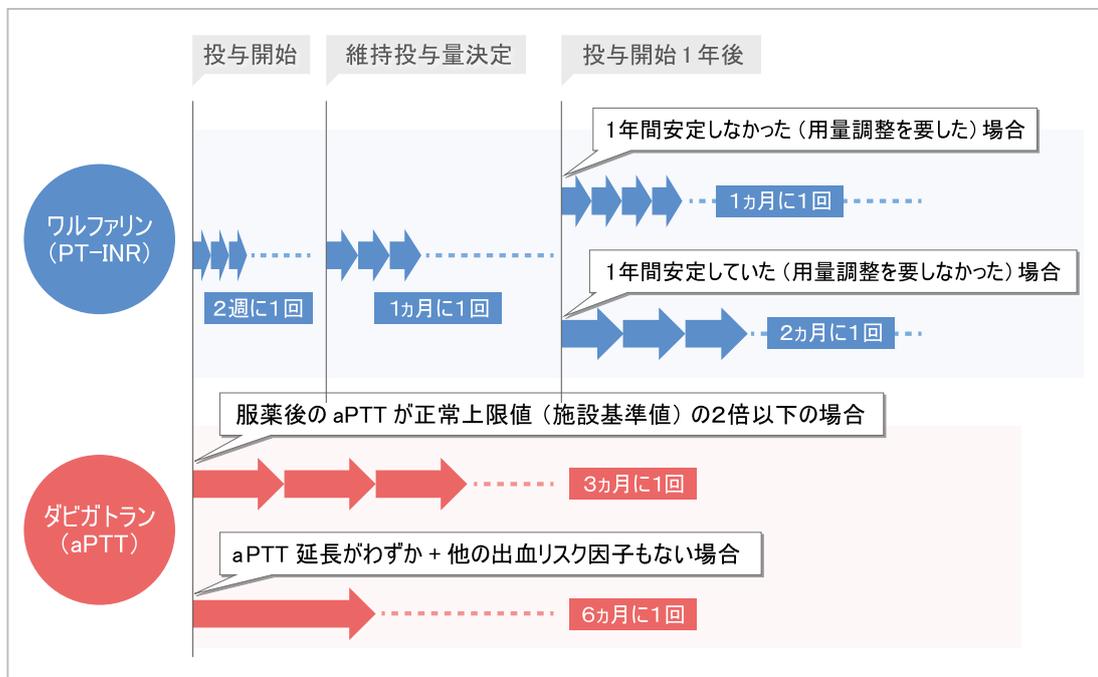


図1：ワルファリンとダビガトランにおける投与開始後のチェック頻度(山下先生提供)

PT-INRやaPTTは服薬コンプライアンスの チェック指標としても活用できる

抗凝固薬を導入した患者さんの血液凝固能や出血リスクを定期的にチェックしていくことは、患者さんの服薬コンプライアンスを確認するうえでも役立ちます。例えば、ワルファリンを服用中の患者さんで、前回のチェック時に比べて今回のPT-INRが急激に下がっていた場合、おそらく原因はきちんと服用していないためと推測できます。ダビガトランについてもaPTTのチェックを活用して同様の推測が可能でしょう。非常に単純な理屈ですね。しかし、医師によるチェック頻度が少なくなる新規抗凝固薬の普及が進めば進むほど、患者さんの服薬コンプライアンスというのは脳梗塞予防においてより重要性を増してきます。患者さんに服薬コンプライアンスの改善を促すことは正直難しいところがありますが、手に入るチェック指標のデータを活用し、せめてその患者さんのコンプライアンスが良いか悪いかだけでも把握することが必要だと思えます。



ダビガトランでは、ワルファリンと比べ頭蓋内出血のリスクが抑制される一方で、消化管出血についてはむしろ増える傾向がある¹⁾と伺っています。ダビガトラン投与例における消化管出血の発現リスクは、どのように管理すればよいのでしょうか。

ダビガトランの消化管出血発現リスクは 日本人の場合ワルファリンと同等

一つ知っておいて頂きたいこととして、ダビガトラン投与例における消化管出血発現率は、確かに欧米人等の非アジア人ではワルファリン投与例より高くなりますが、日本人等のアジア人では、幸いにも両剤間で発現率が同等とされています²⁾。これについては、全世界44カ国の非弁膜症性心房細動患者を対象にダビガトランとワルファリンの有効性・安全性を比較したRE-LY試験¹⁾のサブグループ解析で報告されており²⁾、それによると、非アジア人の場合は、ダビガトラン150mg 1日2回投与群で消化管出血発現率がワルファリン投与群より有意に増加していましたが、アジア人の場合は両群間で同等でした(図2)。

リバーロキサバンについても、同様の結果が示されています。全世界45カ国の非弁膜症性心房細動患者を対象にしたROCKET AF試験³⁾では、ワルファリン投与群に比べ、リバーロキサバン投与群で消化管出血の発現率が増加することが報告されましたが、日本人のみを対象にしたJ-ROCKET AF試験⁴⁾では、逆にリバーロキサバン投与群で発現率が減少することが示されました。

つまり、日本人の抗凝固療法に限って言えば、消化管出血に特別な注意を払う必要はなく、従来のワルファリン投与時と同等の対応をしていけばよいということになります。

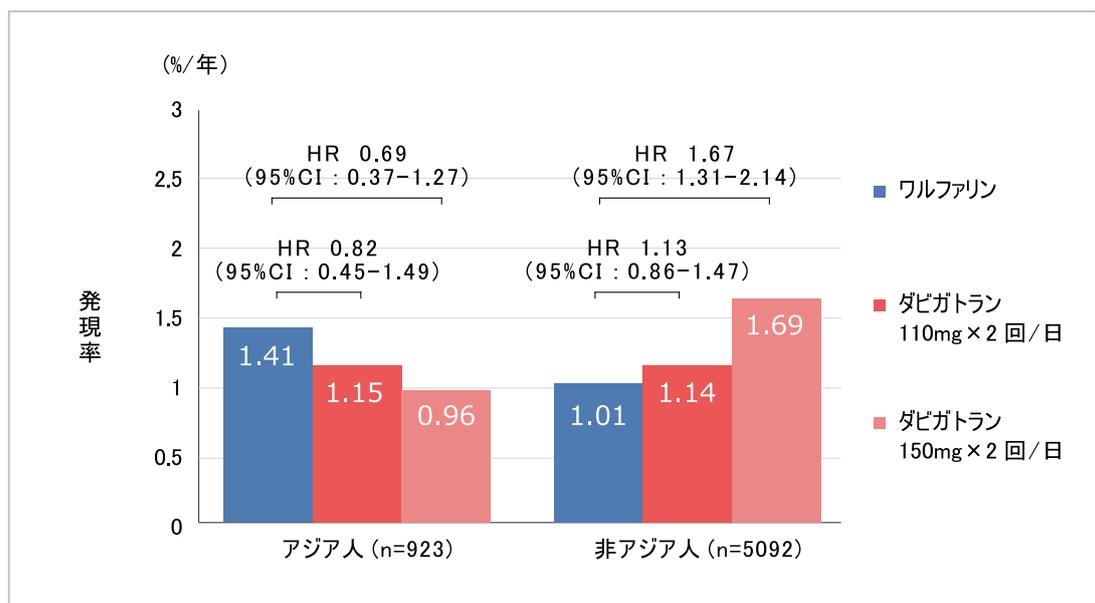


図2：ダビガトラン投与を受けるアジア人と非アジア人の心房細動患者における消化管出血発現率の比較
[文献2より作図]

ワルファリン投与例では、PT-INRが治療域内で安定して良好にコントロールできていたにもかかわらず脳梗塞を発症してしまう、というケースが少なからずあると伺っています。こうしたケースを防ぐための対策はあるのでしょうか。

Dダイマーの測定が有用

PT-INRというチェック指標については、一つ誤解が存在していると思います。PT-INRは、そもそもの特性として、出血リスクについては敏感な評価指標ですが、脳梗塞発症リスクに対しては比較的鈍感で信頼性が低いチェック指標であると考えられます。したがって、PT-INRが治療域内で良好にコントロールできていたからといって、心房細動患者さんの脳梗塞発症を完全に防げるとは限らないのです。これは、心房細動による脳梗塞をゼロにすることはできないという、ある種当たり前のことを示しているのかもしれない。

ただ、PT-INRの良好な管理にもかかわらず脳梗塞を発症した例では、Dダイマーが高値を示す傾向がみられています(図3)⁵⁾。もし先生方がこういった例に直面し、当初のPT-INRの治療域に疑問が生じた場合には、2次予防の観点から一度、その患者さんの

Dダイマーを測定してみたいかがでしょうか。抗凝固療法中の患者さん全員のDダイマーを測定することはさすがにナンセンスだと思いますが、脳梗塞を発症してしまった患者さんについては、Dダイマーの値が正常域になるようなPT-INRの治療域を見つけてあげることで、より有効な再発予防が可能になるのではないかと考えます。

なお、「出血リスクには敏感だが梗塞リスクの評価・管理にはそもそも向かない指標である」というのは、PT-INRだけでなく、ダビガトランのチェック指標であるaPTTについても同様です。これらは基本的に出血リスクの指標と言え、脳梗塞の発症を予防するための適切な基準値を明確に示すことは難しいというのが、実際のところでは。

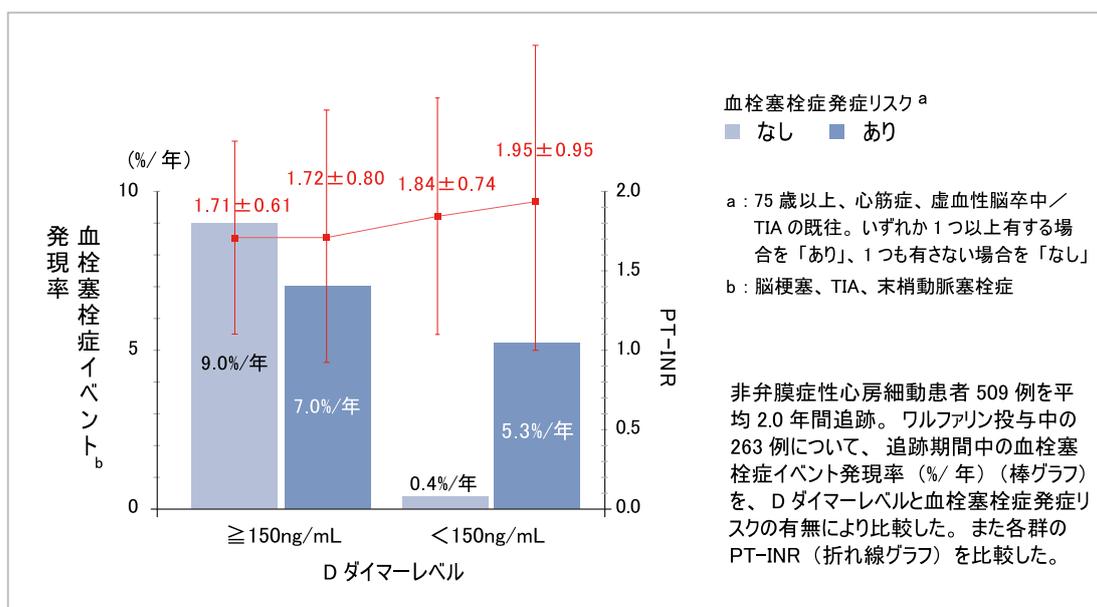


図3：ワルファリン投与中の心房細動患者におけるDダイマーレベルと血栓塞栓症イベント発現率およびPT-INRの関係
[文献5より作図]

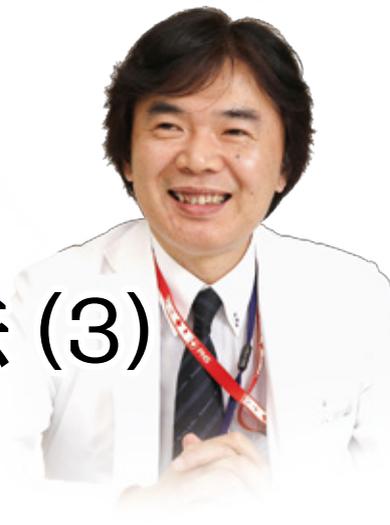
■ 参考文献

- 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. Dabigatran versus Warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke* 2013; 44: 1891-1896.
- 3) Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
- 4) Hori M, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –. *Circ J* 2012; 76: 2104-2111.
- 5) Nozawa T, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2006; 109: 59-65.

第6回

心房細動に対する抗凝固療法 (3)

～各抗凝固薬の特徴・使い分け指標～



前回の山下先生へのインタビューでは、抗凝固療法に伴う出血リスクの管理を主な論点として、各抗凝固薬に適した導入後のチェック・モニタリング指標やその活用方法についてご解説頂きました。

一方で、非弁膜症性心房細動の治療に使用可能な経口抗凝固薬として従来、ワルファリンがいましたが、ここ数年間でダビガトラン(2011年3月発売)、リバーロキサバン(2012年4月)、アピキサバン(2013年2月)と3剤の新規経口抗凝固薬が相次いで登場し、その選択肢が大きく広がりました。各薬剤には作用機序や代謝等の面で様々な特徴があり、これらを個々の心房細動患者さんの要件に応じて適切に選択していくことで、より有効かつ安全な抗凝固療法が行えるようになると期待されています。そこで今回は、抗凝固療法の開始を決定した後、どのような指標や基準をもって個々の患者さんに最適と思われる薬剤を見つけていけばよいのか、様々な観点から山下先生にお話を伺いました。

心房細動患者さんの脳梗塞予防を十分に行っていくためには、抗凝固薬導入の判断に際し、治療開始後のチェックの実施を前提に考えることが大切である、という山下先生のお考えを受け、今回は、導入後のチェックとモニタリングの指標やその活用方法について教えて頂きました。一方で、抗凝固薬を選べる時代となった現在では、作用機序や代謝等が異なる抗凝固薬の中から個々の患者さんに適したものを選ぶことで、抗凝固療法の有効性・安全性をより向上できると期待されています。山下先生ご自身は、抗凝固薬の選択にあたり、こういった指標や基準を用いられているのでしょうか。

年齢・体重・腎機能の3因子を含むクレアチニン・クリアランスを 総合的な出血リスク予測指標として最重要視

抗凝固療法の開始を決断したら、次にその患者さんに最適な抗凝固薬を選ばなければいけません。その際に私が重視していることは、他の先生同様、出血リスクを減らすことですが、そのための指標として私が最も重要と考えているのは、患者さんのクレアチニン・クリアランス(CLcr)です。その理由は、出血性イベントの主なリスク因子である高齢、低体重、腎機能低下が、CLcrの値には全て反映されているからです(図1)。つまり、年齢や体重といった各因子を別個に検討せずとも、CLcrを算出することによって抗凝固療法開始後の総合的な出血リスクを予測できるのです。

では、具体的に私がどのようにCLcrを判断基準に用いているのかをご説明します。

そもそもワルファリンで良好に管理できている既存患者さんについてはそのままワルファリンを継続投与しますが、新しく抗凝

固療法を開始する患者さんの場合、まずCLcrが50mL/min以上であれば、原則として私は患者さんが2つの選択肢を持てるダビガトランを薦めています。どういうことかといいますと、ダビガトランは現時点で唯一150mgと110mgの2つの用量で有効性・安全性が検証されており、ダビガトラン150mgは、ワルファリンと同等の大出血リスクのまま、すべての経口抗凝固薬の中で最も脳卒中/全身性塞栓症の発症リスクを抑えられることが分かっています¹⁾。したがって、安全性を保ちながらも脳梗塞はできる限り確実に予防したいという患者さんには、ダビガトラン150mgが最良の選択肢と考えています。一方で、ダビガトラン110mgは1日当たりの薬価が465.4円*とCLcrが50mL/min以上の場合、新規抗凝固薬の中では最も安だけでなく、ワルファリンより低い出血リスクを求めることができるという点が特徴です。このような2つ

の選択肢から、患者さんの希望に応えることができるわけです。

他方、CLcrが30~49mL/minの患者さんについては、ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバンのいずれにおいても、CLcrが50mL/min以上の患者さんと比較すると、大出血リスクが顕著に上昇してしまいます(図2a,b)^{2,3)}。なので、唯一大出血リスクがワルファリンより低いと報告されているアピキサバンを薦めるようにしています(図2c)⁴⁾。添付文書の指示に基づいて、原則アピキサバン5mgを1日2回分処方し、出血ハイリスクの基準

(「80歳以上」「体重60kg以下」「血清クレアチニン値1.5mg/dL以上」の2つ以上に該当)を満たす場合には2.5mgに減量しています。

最後に、CLcrが30mL/min未満の患者さんですが、こうした重度の腎障害患者さんに対する新規抗凝固薬の臨床使用経験はまだ十分に蓄積されていませんので、現時点ではワルファリンを選択せざるを得ないと私は考えています。

※厚生労働省薬価基準(平成25年7月1日現在)による

$$\text{男性 : CLcr} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

$$\text{女性 : CLcr} = 0.85 \times \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

図1 : クレアチニン・クリアランスの計算式(Cockcroft-Gaultの式)

図2-a

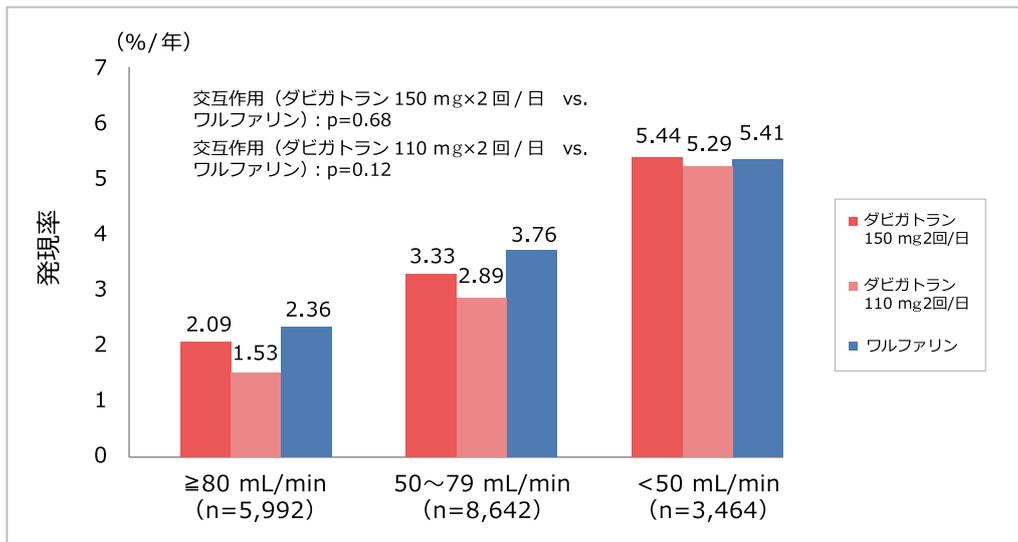


図2-b

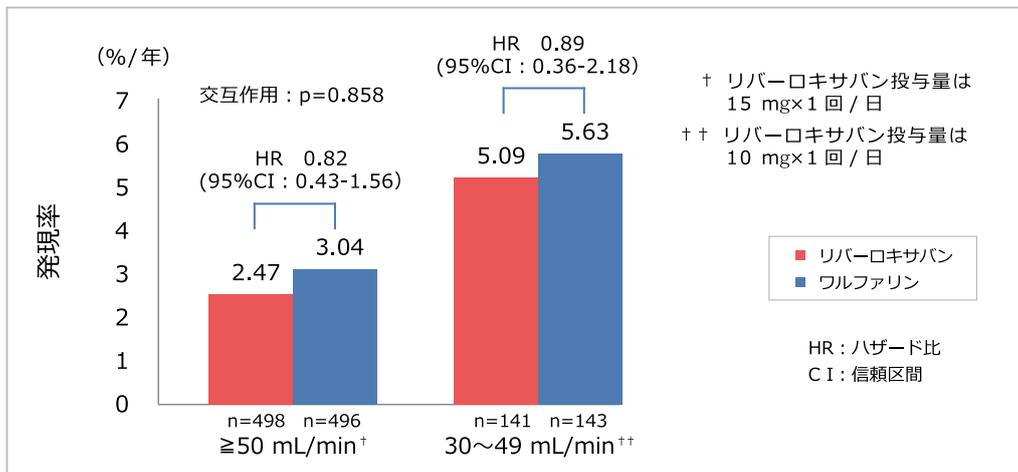


図2-c

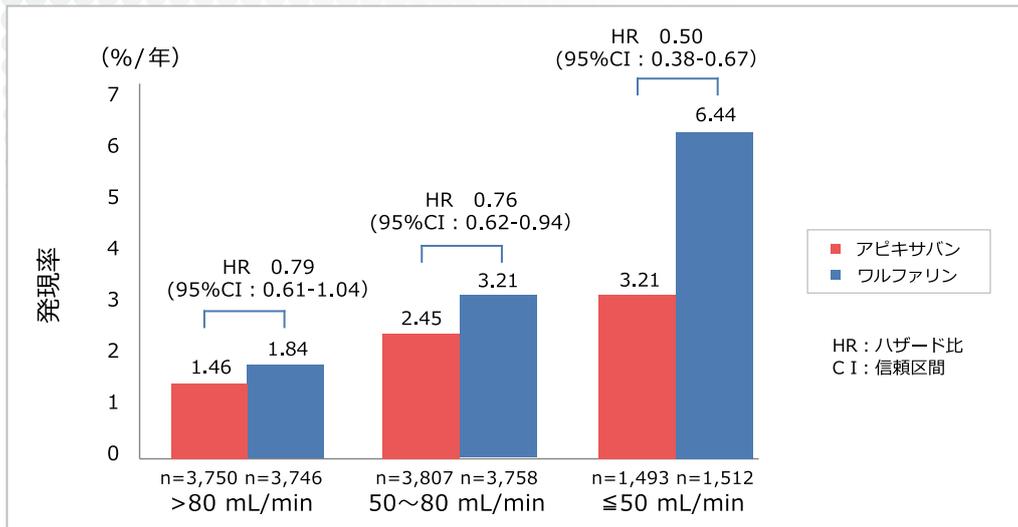


図2：抗凝固療法を受ける心房細動患者におけるクレアチニン・クリアランスと出血リスク(大出血発現率)の関係。ワルファリンと(a)ダビガトラン、(b)リバーロキサバン、(c)アピキサバンの比較
[(a)：文献2、(b)：文献3、(c)：文献4より作図]

CLcr以外に考慮していること：薬価・服薬コンプライアンス

このように基本的にはCLcrを指標に出血リスクの観点から抗凝固薬を使い分けていますが、追加的に考慮している基準として薬価や患者さんの服薬コンプライアンスがあります。薬価については、先ほどダビガトラン110mgは新規抗凝固薬の中では最も安価というお話をしたものの、1mg当たり9.6円*のワルファリンに比べればやはり高いのは否めません。そのため、薬価をどうしても抑えたい患者さんの場合にはワルファリンにせざるを得ません。

ただ、1点御留意頂きたいことは、私たち医師は患者さんの負担を3割で計算して高いと考えがちですが、実際のところ70歳以上の高齢患者さんでは、1割負担の人も多くいらっしゃるということです。3割負担の患者さんに新規経口抗凝固薬を処方する場合

は、月4,000～5,000円の負担となって高額な印象になりますが、1割負担では月1,400～1,600円ですから、少し印象が異なるのではないのでしょうか。このように70歳を境に負担額が大きく変わることも念頭に置いておくと、薬剤選択の際の参考になるかもしれません。

また、ワルファリン、ダビガトラン、アピキサバンは1日2回の服用なので、患者さんによっては服薬コンプライアンスが不良となる場合があります。そうした場合には、1日1回で済むリバーロキサバンへの切替えを検討します。

※厚生労働省薬価基準(平成25年7月1日現在)による

2010年に欧州心臓病学会(ESC)が発表した心房細動管理ガイドラインでは、新たな脳梗塞発症リスク評価スコアであるCHA₂DS₂-VAScスコアに合わせ、出血リスクの評価スコアとしてHAS-BLEDスコアが提唱されました⁵⁾。山下先生は抗凝固薬を選ぶ際、HAS-BLEDスコアも参考にされますか。

HAS-BLEDは使っていない

高血圧や腎・肝機能異常、年齢といった各種の出血リスク因子をスコアとして総合評価するHAS-BLEDスコアは理論的には正しく、有効な医学指標だとは思いますが、多忙な外来診療の場で新患の度にこれをカウントするのは現実的に難しいです。また、HAS-BLEDスコアが分かっても、先ほどのCLcrのように直接薬剤選択にはつなげられず、結局は「血圧を管理しましょう」「アルコール・喫煙をやめましょう」といった当たり前のことしか言えません。であれば、CLcrを用いて出血リスクを評価する方が、簡便かつ有用なのではないかと私は考えています。したがって、現時点ではHAS-BLEDスコアは使っていません。



ダビガトランについては、副作用として消化不良や悪心、上腹部痛や不快感など、消化器症状が比較的多く出現することが知られています。ダビガトランを選択した患者さんで胃腸障害が生じた場合、山下先生はどのように対処されていますか。

適切な服薬指導が鍵 改善しなければ抗凝固薬の切替えを検討

RE-LY試験の日本人を対象としたサブ解析によれば、ダビガトラン服用による消化器症状の発現率は、110mg服用患者さんで22%、150mg服用患者さんで27%でした(図3)⁶⁾。私の患者さんでも、ダビガトランを処方し始めると2~3割ほどの患者さんが消化器症状を訴えてくる印象があります。しかし実のところ、こうした症状は服薬指導をきちんと行うことで大きく軽減できると思います。

私は現在、患者さんに対し、薬剤が酸を含んでいるため胃の中に届かずに途中で止まってしまうと胃腸障害が生じかねないことを説明したうえで、「コップ1杯の水できちんとお薬を胃の中に落としてください。コップ1杯飲み干すのが苦しければ食事の最中でも構いませんので、とにかく胃の中に入れてください」というふ

うに指導をしています。医師が診察時に説明するだけでは正直なところ、患者さんも十分に覚えていないことが多いのですが、同様の指導を薬剤師さんからも重ねて行ってもらうことで、指導の効果は格段に高まると思います。一般臨床医の先生方はぜひ近隣の薬剤師さんと協力し、服薬指導を実践してみてください。

服薬指導をもってしても症状が解消しない場合は、PPI(プロトンポンプ阻害薬)を併用するという手段もありますが、今はほかにも抗凝固薬がありますので、そこまでしてダビガトランを投与し続ける必要はないと思います。抗凝固薬は一生飲み続けるものですから、常に胃腸の心配をしなければならない薬剤を服用し続けるくらいなら、リバーロキサバンやアピキサバンに切替えた方がよいと思います。

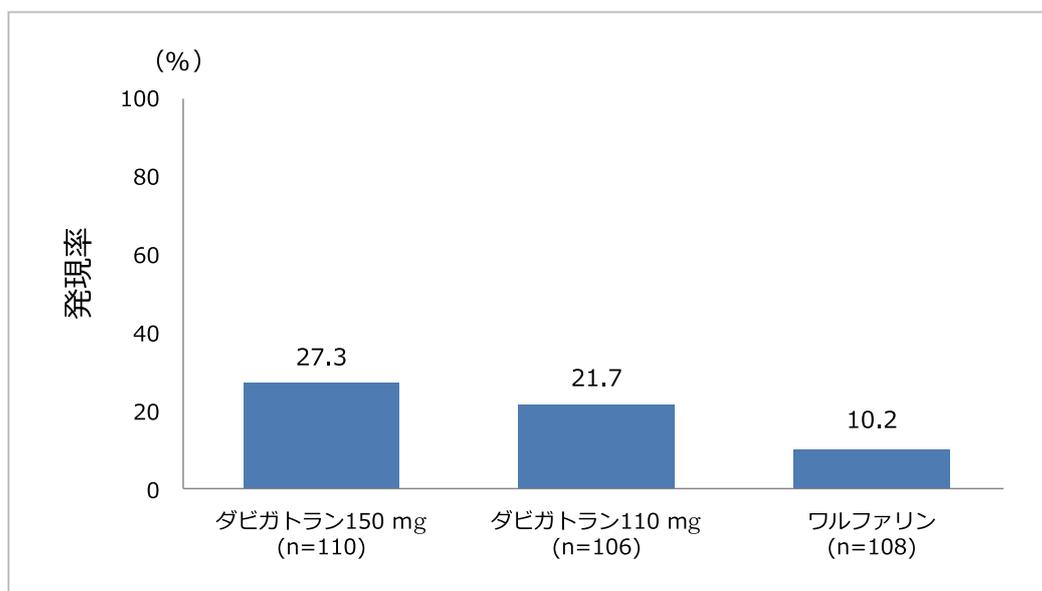


図3：RE-LY試験の日本人患者を対象としたサブグループ解析で示された、ダビガトラン投与患者における消化器症状[†]の発現率

[†] 上腹部痛、腹部痛、腹部不快感、心窩部不快感、ディスペプシア
[文献6より作図]

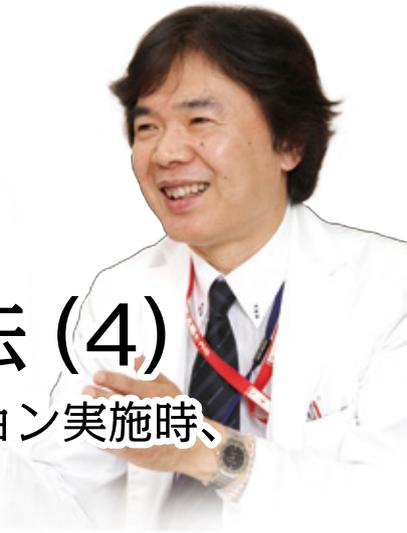
■ 参考文献

- 1) Rasmussen LH, et al. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012; 345: e7097.
- 2) Eikelboom JW, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-2372.
- 3) Hori M, et al. Safety and efficacy of adjusted dose of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation-subanalysis of J-ROCKET AF for patients with moderate renal impairment. *Circ J* 2013; 77: 632-638.
- 4) エリキュース錠2.5mg・5mgインタビューフォーム(2013年2月作成(第2版))
- 5) Pisters R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100.
- 6) 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.

第7回

心房細動に対する抗凝固療法 (4)

～シーン別アドバイス：観血的処置時、アブレーション実施時、ワルファリンからの切替え時にどうするか～



山下先生への連載インタビュー記事「心房細動に対する抗凝固療法」(1)～(3)では、抗凝固療法のそもそもの治療方針の考え方に始まり、実施時のチェック・モニタリングに有用な指標とその活用方法、そして各抗凝固薬の特徴を踏まえた薬剤選択の基準まで、一般臨床医の先生方が抗凝固療法に取り組むうえで必ず直面する基本的な臨床課題を取り上げてきました。

一方で、長期にわたって実施する抗凝固療法では、抗凝固療法中に患者さんの健康状態や生活環境、考え方等が変化することは少なくなく、治療方針や抗凝固薬の投与方法等を臨機応変に調整しなければならないシーンがあります。こうしたシーンでは、抗凝固療法の有効性と安全性の双方を適切に確保するため、通常より慎重な判断が求められる傾向にあります。そこで、抗凝固療法に関する連載記事の最終回となる今回は、特に近年議論の的となっている3つのシーン——(1)観血的処置実施時 (2)カテーテルアブレーション治療施行後 (3)ワルファリンから新規抗凝固薬への切替え時——に注目し、判断のポイントについて山下先生に伺いました。

抗凝固薬を服用中の心房細動患者さんが抜歯や消化器内視鏡、手術などの観血的処置を受けることになった場合、周術期の出血リスクを重視して抗凝固薬を中断・調整するのか、それとも脳梗塞リスクを重視して抗凝固薬を継続投与するのかは、先生によってしばしば意見が分かれるところだと思います。山下先生ご自身はどのようにお考えですか。

**出血を視認できる部位の処置では継続投与が原則
出血を視認できない部位の処置では中断を検討**

抗凝固薬服用患者さんの観血的処置時の対応については、日本循環器学会をはじめ、各診療領域の学会が発表しているガイドラインに記載がありますが¹⁻⁴⁾、本件に関するエビデンスは随時更新され、各々のガイドラインも随時改訂されています。例えば、ペースメーカーや植込み型除細動器の植込み手術では、ワルファリンを中断してヘパリン橋渡し療法を行うことが従来からの経験則だと思いますが、最近になって、ヘパリン橋渡し療法群ではワルファリン継続群に比べてデバイスポケット血腫の発症率が高いという無作為試験の結果が報告され⁵⁾、方向性が見直されています。また、従来は抗凝固薬の中断が推奨されていた生検においても、2012年7月に日本消化器内視鏡学会などが刊行したガイドラインで休薬不要とされています⁴⁾。こうしたなか、観血的処置時の対

応をすべて統一的に説明できるようなガイドラインは存在していないというのが現状だと思います。

そこで、個人的な意見となりますが、私としては原則的に「出血が目に見える部位に対する処置かどうか」で対応を判断するようにしています。つまり、例えば抜歯や白内障手術、外傷の小手術、ペースメーカー植込み術のように、外から視認できる部位に対する処置では、もし出血があればすぐに確認できますので、脳梗塞リスクの方を重視して抗凝固薬内服を継続するようにしています。一方、外から視認できない部位に対する処置の場合には、出血が起きてもすぐに確認できないため、抗凝固薬内服中断の判断もやむを得ないと考えています。

消化器内視鏡時の休薬判断では 消化器内視鏡専門医との意見交換が重要

実際のところ、一般的な傾向をみたときに、地域によって違いはあるものの、少なくとも東京近郊では、目に見える部位に対する処置が中心の歯科や眼科においては、抗凝固薬を休薬しないという先生方が大半のように思います。以前は、歯科や眼科の先生方から「ワルファリンを中断してください」「ワルファリンを中断しました」といった連絡を多く頂いていましたが、今ではその数が随分減少しました。

一方で、意見が分かれているのは、目に見えない部位を対象とする消化器内視鏡時の休薬判断です。私自身は、目に見えないかぎり、ワルファリン服用患者については生検も含めて休薬し、代替療法としてヘパリン橋渡し療法を行うのが理想的と考えています。しかし現実には、全ての患者さんにこれを実現するのは難しく、CHADS₂スコア2点以下であれば、ヘパリンによる代替を行わずに休薬する場合もあります。

他方、新規抗凝固薬の服用患者については、先ほど紹介した『抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン』⁴⁾に基づき、通常内視鏡から生検を含む出血低危険度の内視鏡までは基本的に休薬していません(表)。ただし、確かに私たち抗凝固

薬を処方する側の医師にとっては休薬せずに済む方がありがたいわけですが、実際に内視鏡操作を行う消化器内科の先生からすれば、出血性合併症が起きるリスクに直面するのは自分ですし、当該ガイドライン上のエビデンスレベルもまだ十分とはいえませんので、抗凝固薬の継続には慎重にならざるを得ないと思います。したがって、最終的には術者である消化器内科の先生ご自身のご意見を尊重する必要があると考えています。

このように、消化器内視鏡を行う際に抗凝固療法を継続するかどうかの指針は、ガイドラインで方向性は示されつつあるものの完全ではなく、私自身、ときには身近な信頼できる消化器内科の先生とディスカッションしながら判断しているのが現状です。将来的には、循環器内科と消化器内科の学術的成果および現場の意見が統合され、指針が固まることと思いますが、現時点では、個々の先生方同士の連携というのが最も重要だと思います。開業医の先生であれば、ぜひ抗凝固療法について意見交換ができるような消化器内視鏡専門の先生を1人見つけておくとういでも、総合病院の先生であれば、ぜひ院内の診療科間連携を大切にしていきたいと思っています。

ステートメント		Delphi 法による 評価※1	エビデンス レベル※2	推奨度※2
ステートメント 2	通常の消化器内視鏡は、アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬、抗凝固薬のいずれも休薬なく施行可能である。	中央値：9 最低値：8 最高値：9	VI	B
ステートメント 3	内視鏡的粘膜生検は、アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬、抗凝固薬のいずれか1剤を服用している場合には休薬なく施行してもよい。ワルファリンの場合は、PT-INRが通常の治療域であることを確認して生検する。2剤以上を服用している場合には症例に応じて慎重に対応する。生検では、抗血栓薬服用の有無にかかわらず一定の頻度で出血を合併する。生検を行った場合には、止血を確認して内視鏡を抜去する。止血が得られない場合には、止血処置を行う。	中央値：8 最低値：7 最高値：9	V	C1
ステートメント 4	出血低危険度の消化器内視鏡は、アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬、抗凝固薬のいずれも休薬なく施行してもよい。ワルファリンの場合は、PT-INRが通常の治療域であることを確認する。	中央値：9 最低値：7 最高値：9	VI	C1

表：『抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン』が提示する消化器内視鏡施行時の抗凝固薬休薬・服用継続についてのステートメント

※1 同ガイドライン作成委員、評価委員、日本消化器内視鏡学会担当理事の計15名によりDelphi法による投票を実施。

1-3:非合意、4-6:不満、7-9:合意、として中央値と範囲を記載した。

※2 『Minds診療ガイドライン作成の手引き2007』⁶⁾が示すエビデンスレベル分類と推奨グレードによる。エビデンスレベルV:「記述研究(症例報告やケース・シリーズ)」、レベルVI:「患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見」、推奨度B:「科学的根拠があり、行うよう勧められる。」、推奨度C1:「科学的根拠はないが、行うよう勧められる。」

[文献4より転載]

カテーテルアブレーション治療後の抗凝固療法については、どのようにお考えですか。心房細動の再発がみられなければ一定期間経過後に投与を中止してよいのか、それとも継続した方がよいのかについて、山下先生の方針を教えてください。

CHADS₂スコア0点：術後3ヵ月間再発がみられなければ中止
スコア0点の65～74歳もしくはスコア1点：術後1年間再発がみられなければ中止
スコア2点以上：再発がみられるかどうかに関わらず継続

まず術後3ヵ月間は、全ての患者さんで抗凝固療法を継続します。これは『カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン』⁷⁾でも推奨されているとおりです。3ヵ月経過して以降の抗凝固療法についてはまだ不整脈専門医の間でも議論の残るところだと思いますが、私の場合は、基本的に脳梗塞発症リスクに基づいて中止するか否かを決定しています。

具体的には、CHADS₂スコア0点の患者さんの場合、術後3ヵ月間再発がみられなかった時点で抗凝固薬を中止します。次に、CHADS₂スコア1点の患者さんの場合、術後1年間は抗凝固療法を継続し、その間再発がみられなければ中止とします。ただし、ここでご注意頂きたいこととして、私は本シリーズの第4回で述べたとおり65～74歳という年齢もCHADS₂スコア1点に相当すると考えていますので、CHADS₂スコア0点であっても65～74歳の患者さんの場合は、CHADS₂スコア1点の患者さんと同様に扱っています。最後にCHADS₂スコア2点以上の患者さんについては、術後再発がみられなくても中止しません。心房細動の再発



を100%モニタリングするのは不可能ですし、無症候性の心房細動というのはやはりあるもので、実際に術後2～3年目にして再発が検出されるという慢性期再発の例が存在します。したがって、再発した場合の脳梗塞発症リスクの高さを考えると、CHADS₂スコア2点以上の患者さんでは抗凝固薬を中止できません。

最後に、ワルファリンから新規経口抗凝固薬へ切替える際の対応について教えてください。新規経口抗凝固薬3剤が登場し、これまでワルファリンで管理してきた患者さんについて、有効性や安全性の向上もしくは食事制限の解除などを期待して新規抗凝固薬への切替えを検討するケースは少なくないと思います。しかし一方で、ワルファリン中止後、新規抗凝固薬を開始するタイミングが大きな問題であり、遅過ぎれば脳梗塞発症リスクが高まりますし、早過ぎれば2剤の効果のオーバーラップにより出血リスクが高まるとされています⁸⁾。こうしたタイミングの問題に関し、山下先生から何かアドバイスを頂けますでしょうか。

ワルファリン中止後のPT-INR低下速度は一定ではない
PT-INRの即日測定が困難ならば1日休薬を目安にしてはどうか

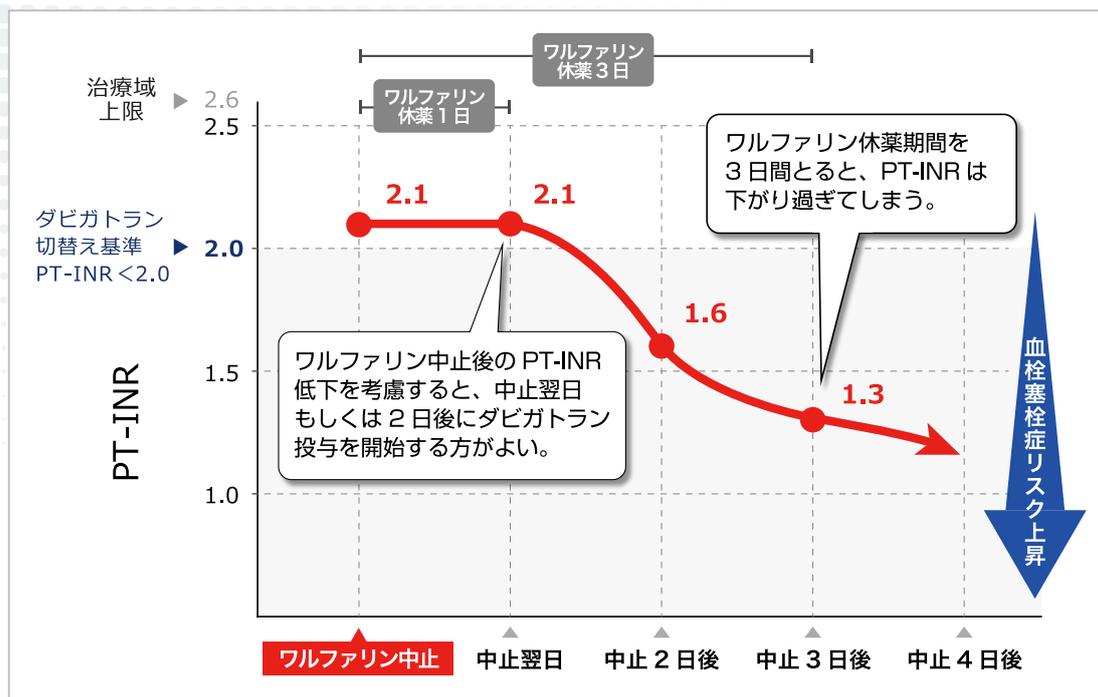
ダビガトランやアピキサバンの添付文書では、ワルファリンからの切替えを行う際には、ワルファリン中止後PT-INR(プロトロンビン時間国際標準比)が2.0未満になったことを確認してから投与を開始することと記載されています^{9,10)}。リバーロキサバンもほぼ同様で、治療域の下限以下になったことを確認するよう定めています¹¹⁾。ワルファリンの血中半減期が比較的長く、新規抗凝固薬とのオーバーラップによって出血リスクが高まる可能性が危惧されることから、こうした切替え投与開始の基準値が設けられていると考えられます。

しかしそうすると、PT-INRが下がり始めたけれど切替えの基準値にはまだ達していないという患者さん、例えばPT-INR 2.1の患者さんについては、どうしますか。添付文書に従えばまだ待つということになりますが、何日待つかという点について、特にPT-INR

の即日測定が難しい環境の先生方にはぜひ知っておいて頂きたいことがあります。それは、PT-INRの下がり方は一定ではなく、ワルファリン中止後2日目あたりから低下が急速に進む傾向にあるということです。例えばPT-INR 2.1でワルファリンを中止したとすると、翌日はおそらくまだ2.1が維持されますが、その翌日には1.6、そのまた翌日には1.3というふうに、一気に低下していく可能性が高いです(図)。このため、PT-INRの測定結果が即日得られる施設や自己検査用血液凝固分析器を導入している施設であれば、添付文書の指示に沿った切替えで問題ないと思いますが、血液検査を外注していて測定結果が翌日以降でないといけない施設の場合は、実直に切替えの基準値に達するのを待っているとPT-INRが過度に低下してしまいかねません。なかには出血への懸念から、休薬期間を3～4日間設けている先生もいらっしゃるかと

いますが、平均的にみてPT-INR測定結果が有効なのは1日であることを考えると、脳梗塞発症リスクの観点から私にはお勧めできません。もし私がこうした即日測定できない環境に置かれた場

合、PT-INRが正常治療域内で管理できている患者さんであれば、ワルファリンの休薬は1日だけにし、その翌日から新規抗凝固薬に切替えると思います。



図：ワルファリン中止後のPT-INR低下と新規抗凝固薬投与開始のタイミングの関係を表したイメージ図。図中のPT-INR値とその推移は例示。(山下先生提供)

ただし、ワルファリンからの切替えの検討は慎重に

なお、前回の薬剤選択に関するインタビューで少しお話ししましたが、ワルファリンで良好に管理できている患者さんの場合、患者さんからの強い希望がないかぎり、あえて新規抗凝固薬に切替える必要はないと思います。切替えには脳梗塞・出血リスクの増大が必ず伴いますし、さらにもし新規経口抗凝固薬で体調不良を訴えられた場合にはまたワルファリンに戻さなければならず、リスク増大を2回も経験することになります。したがって、特に問題がないのであれば原則としてワルファリンの継続をお勧めします。

一方、ワルファリンを投与している患者さんでPT-INRがなかなか安定しないため新規経口抗凝固薬への切替えを検討するというケースがあるかと思いますが、この場合は切替えの前に必ず

安定しない原因を考えて頂きたいと思います。私の経験上、ワルファリンによる管理でPT-INRが不安定となる大きな原因の1つは、患者さんの服薬コンプライアンスの不良です。その場合、仮に薬剤を新規抗凝固薬に切替えたとしても、服薬指導なしでは改善につながりません。また、PT-INRが安定しない原因には、心不全¹²⁾や腎機能低下といったことも挙げられますが、これらの影響も薬剤切替えによって取り除くことは難しいでしょう。

他方で、食事の影響でPT-INRが不安定になっていると考えられる場合は、確かに、ビタミンK摂取の影響を受けない新規抗凝固薬に切替えた方がよいかもしれません。

■ 参考文献

- 1) 小川聡, ほか. 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). *Circ J* 2008; 72(Suppl. 4): 1581-1638.
- 2) 堀正二, ほか. 循環器疾患における抗凝固療法・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版).
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf
- 3) 日本有病者歯科医療学会, ほか(編). 科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン. 学術社, 東京, 2010.
- 4) 藤本一眞, ほか. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *日消内誌* 2012; 54: 2073-2102.
- 5) Birnie DH, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013; 368: 2084-2093.
- 6) Minds診療ガイドライン選定部会(監). *Minds診療ガイドライン作成の手引き2007*. 医学書院, 東京, 2007.
- 7) 奥村謙, ほか. カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン.
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_okumura_h.pdf
- 8) 小川聡, 堀正二. 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.
<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf>
- 9) プラザキサカプセル75mg・110mg添付文書(2013年4月改訂(第7版)).
- 10) エリキュース錠2.5mg・5mg添付文書(2012年12月作成(第1版)).
- 11) イグザレルト錠10mg・15mg添付文書(2012年10月改訂(第2版)).
- 12) Nelson WW, et al. Impact of co-morbidities and patient characteristics on international normalized ratio control over time in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 112: 509-512.

山下 武志 先生

公益財団法人 心臓血管研究所 所長・付属病院長

- 1986年 東京大学医学部卒業
- 1994年 大阪大学医学部第二薬理学講座
- 1998年 東京大学医学部循環器内科 助手
- 2000年 財団法人心臓血管研究所 第三研究部長
- 2006年 同 研究本部長・常任理事
- 2011年 同 所長・付属病院長（現職）

日本内科学会内科認定医、日本循環器学会認定専門医、
日本心電学会理事、日本不整脈学会理事



