

日経×メディカル

6

June
2016

特集

初心に返れ! 心房細動診療

特集

熊本地震が遺した教訓

PURSUIT

脊椎手術死亡事故はなぜ起きた?

REPORT

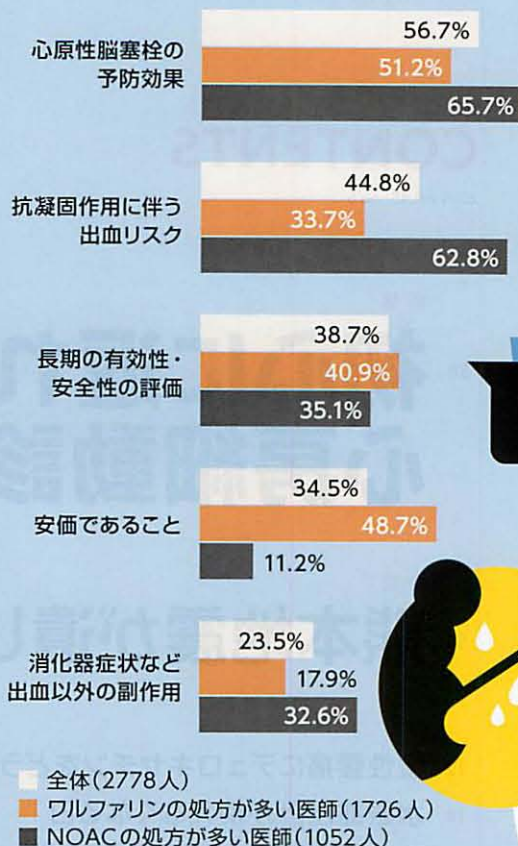
慢性腰痛にデュロキセチンをどう使う
水銀血圧計が使えなくなる日
敗血症の定義が15年ぶりに改訂
難治喘息は吸入ステロイドを鼻呼出
胃瘻・経鼻に次ぐ第三の経管栄養法
救急患者に多い精神症状はこう診る

医師 1000人 に聞く

新規抗凝固薬の ネックは価格の高さ

心房細動に対する抗凝固療法を行う医師に最も多く処方する薬剤を聞くと、62%が依然ワルファリン。次いで14%がリバーロキサバンで、新規経口抗凝固薬（NOAC）の中で一番多かった。

血栓予防効果と出血リスクを重視すればNOACだが、実臨床では価格も重要。アンケートではこうしたジレンマが垣間見られたが、果たして最新トレンドは？ 38ページからの特集で紹介する。



経口抗凝固薬の選択で重視する特性は？

抗凝固薬を処方している医師2778人の複数回答。全体の回答の上位5位

抗凝固薬、リスクか価格か？

心房細動マネジメントの 展望と悩み

(カッコ内末尾は最も多く処方する経口抗凝固薬)

●アドヒアランスを考えると、1日1回投与のNOACを選択したい。今までリバーロキサバンを主体に投与してきたが、4月の薬価改定でエドキサバンの薬価が下がって使いやすくなったので、今後はこちらを大いに使用したいと思う。
(50代一般内科、リバーロキサバン)

●ワルファリンはPT-INRのチェックが必要だったが、逆に言えば、PT延長の度合いを数値で確認できた。NOACはチェックできない分、「自分のコントロール下にある」感覚がない。
(30代総合診療科、アピキサバン)

●一般開業医がワルファリンを全くモニタリングせず固定用量で漫然と投与し続けていて、他の医療機関を受診した際に、色々と不具合が見つかることが多々ある。イベントリスクに関わる薬剤を扱っている意識が極めて希薄な同業者がいることは、極めて由々しき事態だと感じています。
(30代循環器内科、リバーロキサバン)

●循環器専門ではありませんが、新規の心房細動や深部静脈血栓症（DVT）に対して抗血栓治療を始めることがあります。ワルファリンとNOAC、どちらが患者にとって有利なのかイマイチ分かりません。NOACは薬価も高いですし。専門医に相談したり、患者の話を聞いたりして手探りで処方している状態です。
(30代消化器内科、アピキサバン)

●CHADS₂スコアなどを使うと、高齢者では抗凝固薬の使用を考慮と推奨されるケースが多い。逆に行わない場合の妥当性を示すような基準を作ってほしい。
(30代循環器内科、ワルファリン)

●NOACの有用性は分かるが、ワルファリンと薬価の差があり過ぎる。脳卒中の二次予防で抗凝固療法を行っているが、心原性脳塞栓症を1回起こした時点で大多数は回復期リハビリ病院か療養型病院に転院、あるいは施設入所となる。包括払いでどうせ切り替えられると思うと、高いNOACは出せない。
(30代脳神経外科、ワルファリン)

●腎機能低下や透析患者への使用が多いので、ワルファリンしか選択肢がない。腎障害症例での使用法が確立されない限り、NOACの出番はない。
(60代一般内科、ワルファリン)

日経メディカル 2016年6月号
vol.45 no.6 (通巻583)
©日経BP社 2016
ISSN0385-1699

日経BP社

Nikkei Business Publications, Inc.

〒108-8646

東京都港区白金1-17-3



発行人●斎藤恵
編集長●倉沢正樹
Online編集長●田島健
編集部長●大滝隆行
編集●副編集長○石垣恒一/吉良伸一
部/小坂橋律子/加藤勇治 記者○末田
聡美/清武里奈/加納亜子/増谷彩/古
川湧 編集委員○三和護/庄子育子
シニアエディター○高志昌宏/平田尚弘
/関本克宏
ネット事業開発●開発部長○真島馨
○大用昌之/坂口裕一/鎌田奉文/吉
村賢太/谷井卓宏
クライアントマーケティング(広告)●
部長○小野文博 部長○伊藤忍 ○
上田修一郎/水野稔/佃邦昭/山本洋右
/笹川薫/滝沢貴士/宇野哲郎/中嶋信
矢/佐藤泰一
コンテンツマーケティング(販売)●部
長○福島正大 ○市川善章/浜井崇/
中川洋輔

デザイン/制作●LaNTA
カバーイラスト●マカベ アキオ

■DM代行サービスのご案内 当社で
は、広告主の依頼により、ダイレクトメール
(DM)で広告情報をお届けすることがあ
ります。これらのDMは、当社の個人情報
保護方針に則り、読者の皆さまの個人情
報を広告主には一切開示せず、当社管理の
もとで発送いたします。DMによる広告情
報が不要な場合は、読者サービスセンター
(TEL03-5696-1111、平日9時～17時)
までご一報ください。

CONTENTS

2016 vol.45 no.6

特集

38 初心に返れ! 心房細動診療

特集

55 熊本地震が遺した教訓

レポート

- 12 慢性腰痛にデュロキセチンをどう使う
- 14 水銀血圧計が使えなくなる日
- 16 敗血症の定義が15年ぶりに改訂
- 20 難治喘息は吸入ステロイドを鼻呼出
- 22 胃瘻・経鼻に次ぐ第三の経管栄養法
- 24 救急患者に多い精神症状はこう診る

キーパーソンインタビュー

- 64 福田 稠氏(熊本県医師会会長)
「熊本地震の教訓を伝えていきたい」

トピックス

- 32 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標定まる ほか

ニュース追跡

- 35 脊椎手術死亡事故はなぜ起きた?
側方アプローチで「大腸に傷」

医療行政の舞台裏

- 37 高額薬剤巡る日医と財務省の呉越同舟
「費用対効果」でも共同歩調を取るが…

医療行政

舞台裏

高額薬剤巡る日医と財務省の呉越同舟
「費用対効果」でも共同歩調を取るが：

「あの3人がそろって同じ意見を述べるとは……。珍しくチームプレーを発揮しているなあ」。5月18日の中央社会保険医療協議会の終了後、さる厚生労働官僚が苦笑交じりにこう漏らした。

「あの3人」とは、いずれも日本医師会出身の中医協診療側委員を指す。「互いに反りが合わず、ぎくしゃくしている仲」（日医関係者）というのは知る人ぞ知る話。実際、中医協の場では、発言内容を事前に擦り合わせていないと見受けられる場面が多々あり、別の厚生労働官僚は「まさに“学級崩壊”状態」と評していた。

そんな3人が同じ主張を展開したのは、高額薬剤の薬価の在り方についてだった。近年、治療効果は高いが価格もとびきり高い新薬が相次いで登場している。その代表格が、免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブ（商品名オプジーボ）だ。2014年に悪性黒色腫に対する治療薬として薬価収載され、昨年12月には切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に適応が拡大された。肺癌の場合、薬剤費は体重60kgの患者で年間3000万円を超える。

現行のルールでは、薬価は基本的に、使う患者が少ないほど高く設定される。ただし、新たに効能・効果が追加され使用患者が増えると見込まれても、薬価は次の改定時まで据え置かれる。この仕組みに対し、日医出身の3人の委員が「適応拡大された場合、一定の金額以上のものは薬価を再算定すべき」「市場規模や患者数などを勘案した抜本的な薬価算定ルールの見直しが必要」などと畳み掛けた。

実は、中医協で高額薬剤問題が議論の俎上に載るのは、4月13日の前回会合に続いてのこと。その際も日医出身の3委員は同様の主張を展開。さらには、そのうちの1人から「財務省の財政制度等審議会でも超高額薬剤が問題視されている」との発言が飛び出した。日医は常日ごろ、医療費抑制に躍起な財務省や財

制審を敵視している。だが、高額薬剤問題に関しては同じスタンスであると表明したのだ。

この発言を受けて支払側委員も、「適応拡大で市場規模が拡大すれば薬価算定の根拠が失われる。効能効果を通過した時点での薬価見直しはあり得る」と援護射撃に回った。中医協で支払側と診療側の見解が一致することも、また珍しい。つまり高額薬剤の扱いに関しては、診療側と支払側、そして財務省までが共同歩調をとっており、その矛先は製薬企業に向けられている。

厚生労働省も動き始めた。5月18日の中医協では、適応拡大時の薬価算定ルールに関して、具体的な議論に着手することを約束。また、それとは別に高額な医薬品や医療機器について、新たに「費用対効果」の視点から価格を設定する取り組みをスタートさせている。価格が効果に見合ったものかどうかを厳しく査定する試みで、割高と判断されれば次の薬価改定で価格が引き下げられる。現在は試行段階で、2018年度に本格実施となる。

日医や財務省は、薬価は安ければ安いほどいいという立場から、費用対効果による評価の導入に賛成している。しかし、医薬品などへの費用対効果による評価が定着すれば、その後は診療行為の費用対効果が問われるようになる可能性もある。事実、費用対効果による評価の“先進国”である英国では、費用対効果が低い診療行為がガイドラインで細かく定められており、それを逸脱する行為は原則として、公的医療サービスとして認められない。

日本では、患者の懐具合を気にせざるを得ない例があるにせよ、医師は高価な新薬をほぼ自由に処方できる。だが、費用対効果による評価の導入は、そうした現状を一変させるかもしれない。そのときには、今のようない日医と財務省の呉越同舟など望むべくもないだろう。

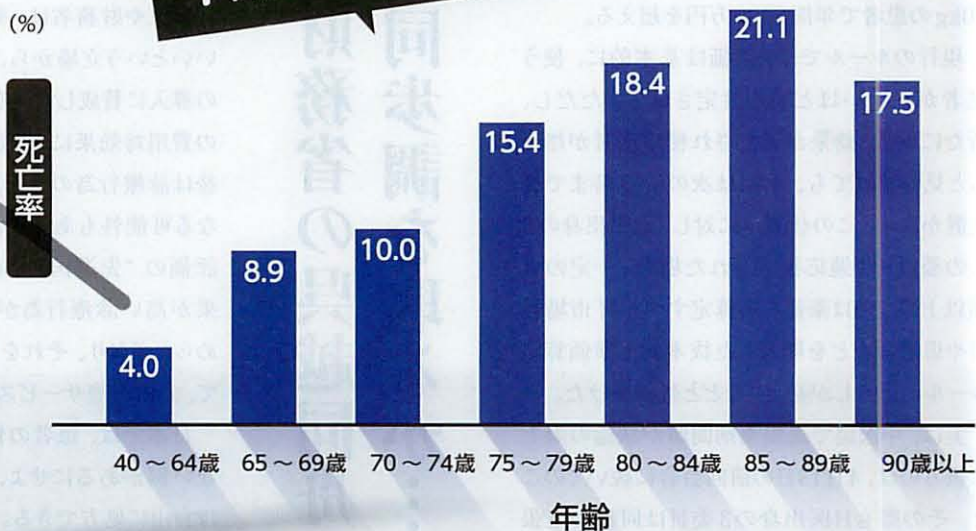
（庄子 育子＝編集委員）

初心に返れ!

心房細動診療



年齢層別死亡率



2006年5月～2007年4月に倉敷市の基本検診を受診しAFありと判定された40歳以上の住民1192人中、2011年12末日の段階で生死や死因が確認できた1164人を対象に、年代別死亡率などを調べた。約5年間で、1164人中279人(24.0%)が死亡していた。
(出典：臨床神経学 2015;55:178-81.)



心房細動（AF）患者の予後は最近の報告でも良好ではなく、5年で4～5人に1人のAF患者が死亡している（下図）。

新規経口抗凝固薬（NOAC）の登場で、AF患者に対する抗凝固療法の裾野は確実に広がった。だが、脳梗塞の減少という結果を得るのは、これからだ。脳梗塞のリスクが低い患者や超高齢者に対する、実臨床に即した抗凝固療法の確立が求められる。

一方、治療デバイスの進歩により心拍のリズムコントロールの意義も再認識され始めた。洞調律復帰・維持を目的とした薬物治療の限界は、成績向上著しいアブレーション治療が克服しようとしている。

これら最新の治療をAF患者の予後改善に生かすには、診療の初心に立ち返り、患者ごとに異なる背景因子や状態を総合的に判断する姿勢が必要だ。

（高志 昌宏＝シニアエディター、大滝 隆行）



抗凝固療法の今

NOACの時代が始まり5年
実施率高まるも減量投与に課題……………P.040



日本人の抗凝固療法とは

低リスク者・超高齢者へのNOAC
スコアリングによる判断に限界……………P.044



見直されるリズムコントロール

洞調律復帰を諦めるな
進化するアブレーション……………P.048



PART1 抗凝固療法の今

NOACの時代が始まり5年 実施率高まるも減量投与に課題

非弁膜症性AFに起因する血栓塞栓症の予防を適応症に、初めてのNOACであるダビガトランが発売されたのは2011年3月のこと。その後も毎年のように新しいNOACが発売され、現在では4種類になった(42ページ表1)。「その結果、AFに伴う血栓塞栓症は本当に減ったのか」——。これに対する1つの回答が、今年3月の第80回日本循環器学会で発表された。多施設前向き観察研究「J-RHYTHMレジストリー-2」の結果だ。

ガイドラインを支持する結果

同研究は、先行研究として2009～2011年に行われたJ-RHYTHMレジストリーの観察期間を、2014年9月ま

で約3年間延長したもの(図1)。先行研究が始まった時点ではワルファリンしかなかったが、追跡期間の終盤にダビガトランが発売され、NOACの時代が始まった。そこで、ワルファリン治療の長期成績と、途中からNOACが投与され始めた患者の治療成績を明らかにするために、J-RHYTHMレジストリー-2が行われた。

解析対象はJ-RHYTHMレジストリーの登録症例7937例から、同意が得られなかった施設の症例や弁膜症性AFなどを除外した6616例。平均年齢69.7歳、発作性AF 38.8%、脳梗塞のリスクを示すCHADS₂スコアは平均1.7といった集団だ。NOACによる抗凝固療法実施率は年々増加し、



日本医科大多摩永山病院の小谷英太郎氏は「現行の心房細動治療ガイドラインにある推奨を支持する結果が得られた」と評価する。

最終観察時(追跡期間終了またはイベント発生時)には14.0%に達していた。

抗凝固薬非投与群を基準に抗凝固療法を行った2群のイベントリスク(オッズ比)を見ると、有効性の指標である血栓塞栓症、安全性の指標である大出血ともに、NOAC群で有意に低下した(別掲記事図A)。

結果を発表した日本医科大学多摩永山病院内科・循環器内科講師の小谷英太郎氏は、「NOACの使用によって血栓塞栓症だけでなく大出血のリスクも減少するという、非常に有益な結果が得られた。現行の『心房細動治療(薬物)ガイドライン』では、同等の適応がある場合はワルファリンよりNOACの方が望ましいとしている。それを支持するエビデンスだ」と話す。

J-RHYTHMレジストリーに参加した主な施設は循環器内科医がいる全国の基幹病院であり、抗凝固療法実施率は86.7%と高率だった。医師・患者ともに治療に積極的な限られた集団での成績ということになるが、我が国を代表するAFレジストリー研究の1つで、NOACの効果が実証された意義は大きい。

図1 J-RHYTHMレジストリー-2における抗凝固療法の推移(小谷氏による)



大出血も減少した理由は？

J-RHYTHMレジストリー2のデータを、詳しく見てみよう。5年間の血栓塞栓症（一過性脳虚血発作〔TIA〕を含む虚血性脳卒中/全身性塞栓症）の累積発生率は、非投与群6.0%、ワルファリン群（W群）4.9%、NOAC群2.1%、大出血は非投与群4.8%、W群5.9%、NOAC群2.4%だった。

非投与群を1としたNOAC群のオッズ比は、血栓塞栓症0.42（ $P=0.003$ ）、大出血0.53（ $P=0.027$ ）と、どちらも有意に低下した（図A、CHA₂DS₂-VAScスコ

アの各因子と抗血小板薬併用の有無で調整後）。

NOAC群の血栓塞栓症のリスク低下は58%と、過去の大規模ランダム化比較試験より大幅だった。また、抗凝固療法を行えば出血のリスクは高まるはずだが、今回は大出血も有意に低下した。

この点に関して日本医科大多摩永山病院の小谷英太郎氏は、「本研究は症例登録研究であり、各群で患者背景は異なる。NOAC群はW群に比べて平均年齢が若く、発作性心房細動が多く、合併症

も少なかった。患者背景が良好な症例が多かったことから、血栓塞栓症だけでなく大出血もNOAC群で有意なリスク低下となったのだろう」と推察する。

なお、W群で血栓塞栓症の有意減少が認められなかった理由も、患者背景はW群の方が不良だった上、状態の良い患者の一部がW群からNOAC群に移行したためと考えられた。登録時から経口抗凝固薬を変更していない患者に限定して比較すると、W群の血栓塞栓症リスクは非投与群より有意に低下していた。

図A 経口抗凝固薬別にみた血栓塞栓症および大出血のリスク（小谷氏による）



問題は服薬不良とunderdose

それでは、地域の医療機関に通院するAF患者を1人でも多く登録し、実臨床におけるAF診療の現状把握を目的に行われている「伏見心房細動患者登録研究（伏見AFレジストリー）」では、どうだろうか。

同研究は2011年3月、国立病院機構京都医療センター（京都市伏見区）循環器内科部長の赤尾昌治氏らが中心になり、同区内79の医療機関（うち67が診療所）が参加してスタートした。伏見区の人口は約28万人で、我が国の典型的な都市型の年齢別人口構成を示す。心電図検査で1回でもAFが確認された患者は全例登録し、除

外基準はない。

1年以上追跡しており抗凝固療法のデータが揃う3499例（平均年齢73.6歳、体重59.2kg、CHADS₂スコア2.0）での同療法実施率は、2011年の54%（ワルファリン52%、NOAC2%）から2014年には62%（ワルファリン40%、NOAC22%）に増加した。その後もNOACの処方が増えており、2015年には非実施：ワルファリン：NOACの比が、ほぼ1：1：1になった。



「NOACは着実に普及しているが、全体で見ると血栓塞栓症の有意減少はまだ認められない」と話す、京都医療センターの赤尾昌治氏。

赤尾氏は、「NOACの処方率は、緩徐だが着実に増加してきた。これが抗凝固療法全体の実施率を押し上げている。一方、現行のガイドラインでは推奨していない抗血小板薬の処方

は減ってきた」と評価する。もっとも、気掛かりなこともある。現時点までの最長約5年の追跡でも、ワルファリンとNOACを合わせた抗凝固療法実施群の脳卒中/全身性塞栓症の発生率は、非実施群に比べ有意な減少を示していない点だ。また大出血の発生率も、抗凝固療法実施群での有意上昇を認めていない。

「抗凝固療法の実施率は高まっており、適切に投与されていれば血栓塞栓症は減り、出血は増えるはず。それ

表1 AFに起因する血栓塞栓症に適応を持つNOAC一覧(編集部まとめ)

一般名	ダビガトラン	リバーロキサパン	アピキサパン	エドキサパン
商品名	ブラザキサ	イグザレルト	エリキュース	リクシアナ
AFに適応症とした発売時期	2011年3月	2012年4月	2013年2月	2014年9月
作用機序	直接トロンピン阻害	第Xa因子阻害	第Xa因子阻害	第Xa因子阻害
標準的な1日投与量(通常量)	300mg、分2	15mg、分1	10mg、分2	60mg、分1
減量時の1日投与量(低用量)	220mg、分2	10mg、分1	5mg、分2	30mg、分1
減量に関する規定 (いずれかの項目が該当した場合、低用量を用いる。ダビガトランでは低用量を考慮する)	● CCr 30~50mL/分 ● P糖蛋白阻害薬(経口薬)併用 ● 70歳以上 ● 消化管出血の既往	● CCr 15~49mL/分	● 80歳以上 ● 体重60kg以下 ● 血清クレアチニン1.5mg/dL以上 ※2項目以上該当の場合	● 体重60kg以下 ● CCr 15~50mL/分 ● キニジン、ペラパミル、エリスロマイシン、シクロスポリン併用
第3相試験名	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
対象CHADS ₂ スコア	1以上	2以上	1以上	2以上
平均CHADS ₂ スコア	2.1	3.5	2.1	2.8
脳卒中/全身性塞栓症(対ワルファリン群)	300mg:減少 220mg:同等	同等	減少	60mg:同等 30mg:同等
大出血(対ワルファリン群)	300mg:同等 220mg:減少	同等	減少	60mg:減少 30mg:減少

が観察されない理由は、患者がきちんと飲めていないという服薬アドヒアランス不良か、減量基準を満たしていない低用量投与(underdose)の2つが考えられる」と赤尾氏は指摘する。

NOACの1年継続率は約90%。ワルファリンへの変更例はほとんどないので、NOAC開始症例の約1割で、1年以内に処方中断していることになる。症例ごとの中断理由を集計していないので詳細は不明とのことだが、腎機能低下や大出血のエピソードを期に主治医が判断したり、小出血時に患者からの申し出などが考えられると

いう。薬剤費が比較的高額で、目に見えた効果を患者自身が実感できないことも、中断の一因とみられる。

「安易にunderdoseを選択せず、また少々の出血では中断せず継続すること、医師と患者・家族がしっかりと合意することが大切だ」と赤尾氏は注意を促す。

通常量使えるNOACを選ぶ

出血リスクの回避を主な目的に、減量基準(表1)を満たしていない患者に対しても低用量で投与されるunderdoseが多いことは、NOACの発売当初から指摘されてきた。その場合、血中濃度が十分に上昇せず血栓塞栓症のリスクを高める可能性がある。以前は一例報告のレベルだったが、最近では多数例での検討からunderdoseと血栓塞栓症との関連が

報告されている。

済生会滋賀県病院(滋賀県栗東市)神経内科部長の藤井明弘氏は、済生会脳卒中グループを構成する全国の37施設から2014年度に登録された4513例を対象に、NOAC服用中の心原性脳塞栓の特徴を検討した。

心原性脳塞栓は642例で、うち50例がAFと診断されNOACを服用中だった(NOACのアドヒアランス不良が明らかな症例は除外)。NOAC別の内訳は、リバーロキサパン24例(通常量6例、低用量18例)、アピキサパン16例(通常量3例、低用量13例)、ダビガトラン10例(全て低用量)だった。

このうち体重不明の4例を除いた46例について、年齢、体重、腎機能の3項目で減量基準に適合した投与量が選択されているか調べたところ、46例中16例(35%)が、減量基準を満



済生会滋賀県病院の藤井明弘氏は「血栓塞栓症予防と予後の観点から、できるだけ通常量が使えNOACを選択したい」と強調する。

図2 XAPASSにおける投与量別の患者背景とイベント発生率（第80回日本循環器学会での池田氏の発表[右表] から作図[左図]）



たしていない underdose 症例だった。

減量基準を満たしていた低用量症例22例も、うち11例はNOACを変更すれば、通常量の投与が可能だった。また、通常量が使われていた8例と全ての低用量38例の予後と比較したところ、予後良好（改訂Rankinスケール0～2）だった患者の割合は、通常量群88%に対し低用量群52%と、通常量群の方が高率だった。

藤井氏は「心原性脳塞栓の予防や予後の観点から、NOACはunderdoseを避けるだけでなく、できるだけ通常量で使いたい。抗凝固療法を始めるとき、通常量が使用可能なNOACを選択するという視点も必要ではないか」と強調する。

低用量群の半数が underdose

今年3月の日本循環器学会では、リバーロキサパンの市販後調査（PMS）の一環として行われているXAPASSの第3回中間解析結果も発表された。同薬投与患者1万1309例を2年間、最長5年間追跡するという、NOACの中では最も大規模なレジストリー研究だ。この中にも、underdoseと血栓塞栓症の関連を示唆するデータがある。

今回発表されたのは、6カ月後まで

のデータ固定が完了した9101例を対象とする成績。（平均追跡期間392日）。大出血の発生は1.3%/人年、複合虚血イベント（脳卒中/中枢神経系以外の全身性塞栓症/心筋梗塞）の発生は1.4%/人年だった。欧米で行われた同様なPMSであるXANTUS（それぞれ1.9%/人年、1.6%/人年）よりも良好な結果だったが、虚血性脳卒中は1.0%/人年であり、XANTUSの0.5%/人年より多かった。

またリバーロキサパンの投与量別にイベント発生率を見たところ、虚血性脳卒中、複合虚血イベントともに、低用量群の方が高率になっていた（図2）。一方、低用量群の49.4%が、クレアチニンクリアランス（CCr）50mL/分以上だった。リバーロキサパンの減量基準は49mL/分以下となっており、これに照らせば低用量群の半数が、underdoseだったことになる。

東邦大学内科学講座循環器内科学分野教授の池田隆徳氏は、「安全性と有効性に関する主要な成績は、欧米のXANTUSよりも良好だった。一方、虚血性脳卒中とunderdoseの関連については、今後も注意深く追跡する必要がある。注目すべきは低用量群で大出血も増えていたことで、これを見



「今回認められた虚血性脳卒中とunderdoseの関連は、今後も注意深く追跡していく必要がある」と話す、東邦大の池田隆徳氏。

ると減量した臨床医の判断が間違っていたとは言い切れない」と話す。

通常量群に比べ低用量群の方が高齢、低体重、CHADS₂スコア高値と、患者の条件は悪かった。虚血性イベント・出血性イベントともに、低用量群の方が高リスクだったと考えられる。

心臓血管研究所（東京都港区）所長の山下武志氏は、「CHADS₂スコアが2～3点で比較的元気な患者であれば、現行の減量基準を守った抗凝固療法を行うべきだ。一方、小柄で併発疾患もある高齢者にも同じ減量基準を適用してよいかという臨床医の悩みが、underdoseを生んでいるのだろう。これにはまだコンセンサスを得た回答はない。両者を明確に区別して考える必要がある」と指摘する。

簡便なリスクスコアで判断し、投与量の微妙な調節が不要のNOACを使うという戦略は、確実に抗凝固療法の裾野を広げた。だが一定の普及とともに、その限界も明らかになりつつある。

PART2 日本人の抗凝固療法とは

低リスク者・超高齢者へのNOACスコアリングによる判断に限界

「AF患者の脳梗塞リスクを評価するCHADS₂スコアは、抗凝固療法の普及に重要な役割を果たした。だが臨床経験の蓄積とともに、スコアが0～1点の低リスク患者から併存疾患や余命を考慮しなければならない後期高齢者まで、一様に抗凝固療法を行うべきか臨床医は悩むようになった。デジタル化されシロカクロかに峻別されるスコアリングシステムの限界が見えてきたといえるだろう」――。

こう語るのは、心臓血管研究所の山下氏だ。臨床医が目の前の患者に抗凝固療法を行うか考えた際、まず頭に浮かぶのがCHADS₂スコアだろう(表2)。NOAC発売後の2013年に改訂された現行の「心房細動治療(薬物)ガイドライン」では、同スコア1点からNOACを推奨、0点でも65歳以上や血管疾患を合併していれば「考慮可」としている。

表2 CHADS₂スコアの構成因子

	配点
C 心不全	1
H 高血圧	1
A 年齢(75歳以上)	1
D 糖尿病	1
S2 脳卒中/TIAの既往	2

合計0～6点でリスクを評価する。CHA₂DS₂-VAScスコアでは、年齢が二分され65～74歳1点、75歳以上2点となるほか、血管疾患、女性各1点が加わり、合計0～9点で評価する。

欧米の研究から脳梗塞発生率はおおむねCHADS₂スコアの点数の2倍とされ、それから導き出された基準だ。しかし、これが日本人にも当てはまるのか、子細に検証されてはいなかった。

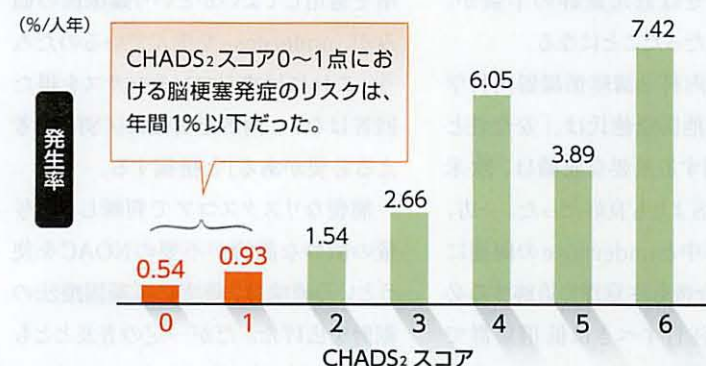
そこで山下氏は、同研究所附属病院における外来初診患者のレジス

トリーである「心研データベース」と、PART1で紹介した「J-RHYTHMレジストリー」「伏見AFレジストリー」の3集団を統合。そこから抗凝固療法を行っていないAF患者を抽出し、CHADS₂スコアの点数ごとに脳梗塞の発生率を算出してみた。

その結果、2点以上では抗凝固療法の適応となる値となったが、0点では0.54%/人年、1点でも0.93%/人年と、欧米の半分程度のかなり低い値になった(図3)。このような低リスクの患者に抗凝固療法を行った場合、脳梗塞のさらなるリスク減少はわずかであるにもかかわらず、大出血のリスクは一定の幅で上昇する。

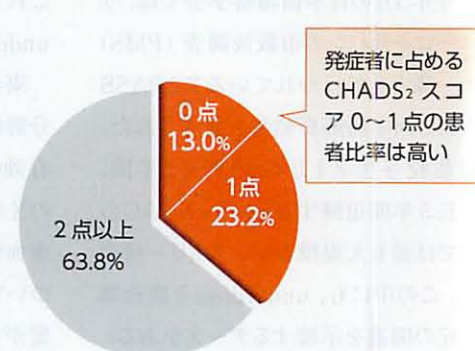
CHADS₂スコア1点の患者も組み入れたNOACの大規模臨床試験の層別解析では、0～1点の患者における大出血リスクは、年間2%前後。我が国のデータとしてPART1で紹介し

図3 我が国におけるCHADS₂スコアと脳梗塞発生率との関係



(出典: Circ J. 2015;79:432-8.、図4、表3とも)

図4 脳梗塞発症者のCHADS₂スコア別内訳



たXAPASS第3回中間解析では、0～1点の患者で0.8%/人年だった。

脳梗塞が年間1%以下という集団にNOACを使うと1～2%の大出血が起こるのであれば、NOACを投与しない方がいいとなりそうだが、これは間違いだという。発生率は低くてもCHADS₂スコア0～1点の患者は人数が多いため、脳梗塞発症者の発症前CHADS₂スコアは、実に3分の1が0～1点なのだ(図4)。

「抗凝固療法は不要と主治医が判断した患者を集積したデータではあるが、この脳梗塞発生率ではCHADS₂スコア1点の患者全てにNOACを投与するか臨床医は迷うはず。0～1点でも脳梗塞のリスクが比較的高く、NOACの投与による利益が出血リスクを上回ると考えられる患者を見いだす指標が必要だ」と山下氏は指摘する。

日本人のリスク評価指標を作る

低リスク患者のリスク評価をより精緻に行いたいという議論は以前からあり、その目的で欧米で提唱されたのが、CHA₂DS₂-VAScスコアだった。同スコアでは、CHADS₂スコアの各項目に、さらに「年齢(65～74歳)」「血管疾患」「女性」を加えた。我が国のガイドラインでも、「65～74歳」と「血管疾患」はリスク項目になっている。

ところが、先の統合解析で脳梗塞の有意な因子となったのは、「年齢(75歳以上)」「高血圧」「脳梗塞/一過性脳虚血発作(TIA)」の3つだけ。CHADS₂スコアの項目である糖尿病と心不全すら、有意なリスクとはされなかった(表3)。

済生会熊本病院(熊本市南区)心臓血管センター循環器内科最高技術顧問の奥村謙氏は、「高血圧も信頼限

表3 CHADS₂およびCHA₂DS₂-VAScスコアを構成する因子のリスクの程度

ハザード比 (95%信頼区間[CI])	
年齢(65～74歳)	1.12 (0.53-2.37)
年齢(75歳以上)	2.31 (1.18-4.52)
女性	1.07 (0.65-1.76)
高血圧	1.69 (1.01-2.86)
糖尿病	1.18 (0.64-2.15)
脳梗塞/TIA	3.25 (1.86-5.67)
心不全	0.86 (0.45-1.65)
冠動脈疾患	0.52 (0.22-1.26)

有意なリスクとなったのは75歳以上、高血圧、脳梗塞/TIAだけだった。(65歳未満を対照)

界の下端は1.01であり、やっと有意差が出た形だ。高血圧や糖尿病、心不全などは適切な治療により十分管理されていれば、大きなリスク要因にはならないということだろう」と話す。

つまりCHADS₂スコアやCHA₂DS₂-VAScスコアは、日本人の低リスク患者にはあまり適してないといえそうだ。そこで奥村氏が班長となり、上述の3つに金沢大学と慶應義塾大学のレジストリーを加えたより大規模な集団を作り、AF発症リスク、脳梗塞発症リスク、出血リスクとなる項目を見いだす研究が始まっている。「日本人に適合した、精度の高いリスク評価法を作りたい。今年中にはデータをまとめる方針だ」と奥村氏は意気込む。

また山下氏は、自身の外来でCHADS₂スコア0～1点のAF患者を診た場合、(1)コントロール不良という観点から心肥大を伴う高血圧や多剤併用が必要な糖尿病の存在、(2)左房径拡大、(3)70歳前後以上、(4)尿酸高値、(5)Dダイマー高値——などを



心臓血管研究所の山下武志氏は、「日本人の低リスク患者に対しては、CHADS₂スコアだけではNOACを始めるか判断に迷う」と指摘する。

チェックするという。いずれも脳梗塞との関連が考えられることから、複数該当すれば抗凝固療法を実施、1つだけなら患者の理解度や意向を確認しつつ個別に判断するとのことだ。

後期高齢者での判断基準は

抗凝固療法のもう1つの課題が、後期高齢者での判断だ。弘前脳卒中・リハビリテーションセンター(青森県弘前市)に入院した心原性脳塞栓症連続846例(うち81%がAF)の統計では、平均年齢が男性75歳、女性81歳で、全体の68%は75歳以上だった。この年齢層こそ抗凝固療法の利益が大きいいえるが、加齢に伴い出血のリスクも高くなる。

しかもAF患者で脳梗塞が直接の死因となるのは、1割にとどまるという。全国平均に比べれば循環器疾患の比率が高いとはいえ、癌や呼吸器疾患も主要な死因の1つだ。

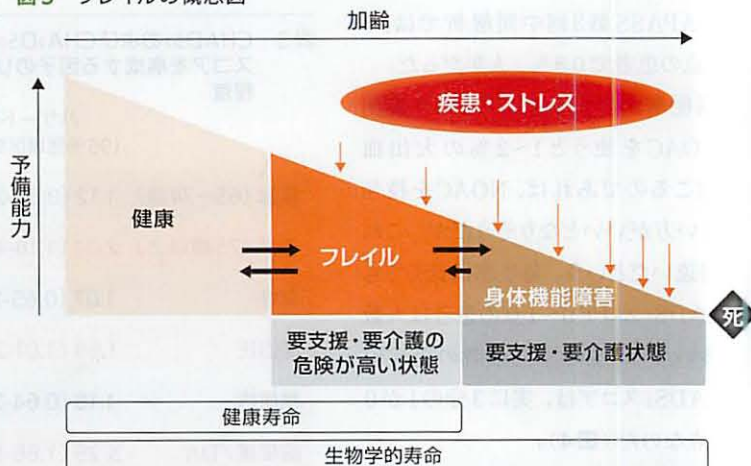
山下氏は、「NOACが登場しても出血のリスクはなくならず、後期高齢者では出血をきっかけに併存疾患が急激に悪化することもまれではない。後期高齢者には併存疾患の状態や余命も勘案した上で、抗凝固療法の実施を判断する必要がある」と話す。

そのとき参考になるのが、「フレイル」の概念だという。フレイルとは、健康な状態から明らかな身体機能障害の発症や死に至るまでの中間にある状態と位置付けられる(46ページ図5)。臨床的定義は明確でなく、体重

表4 日常診療で活用できるフレイル評価指標の一例(山下氏による)

1 身体的フレイル
- 歩行速度:「青信号が点滅する前に横断歩道を渡りきれか」を確認(ほぼ0.8m/秒の歩行速度であれば渡りきれ) - 診察室のドアを開けて歩いてくる様子の観察 - 腎機能: CCr 30mL/分未満
2 精神的フレイル
認知機能:「今日は何年、何月、何日、何曜日ですか」と聞く
社会的フレイル
独居か否か:問診あるいは問診票から判断。経済的な問題については踏み込まない

図5 フレイルの概念図



フレイルは健康と身体機能障害状態の中間に位置する

(出典:長寿医療研究センター病院レター 2014;49:1-4.)

減少、歩行速度低下、筋力低下、易疲労感、身体活動度低下などの非特異的症状からなる症候群と見なされる。

フレイルには身体的状況だけでなく認知症やうつといった精神的状況、家族の支援が期待できるかなどの社会的状況も関係する。これらを含めた、確立した評価法はまだない。

表4は日常診療で導入可能という視点から、フレイルかどうかを評価するポイントを山下氏がまとめたもの。中でも重視するのが歩行速度だ。「該

当項目数とその程度を把握した上で、抗凝固療法の開始や継続を判断してはどうか」と山下氏は提案する。

我が国の介護保険で使われている分類に当てはめれば、「要介護2」以上の状態では抗凝固療法の実施率が下がるという欧米の報告もあるという。

低用量投与の検証始まる

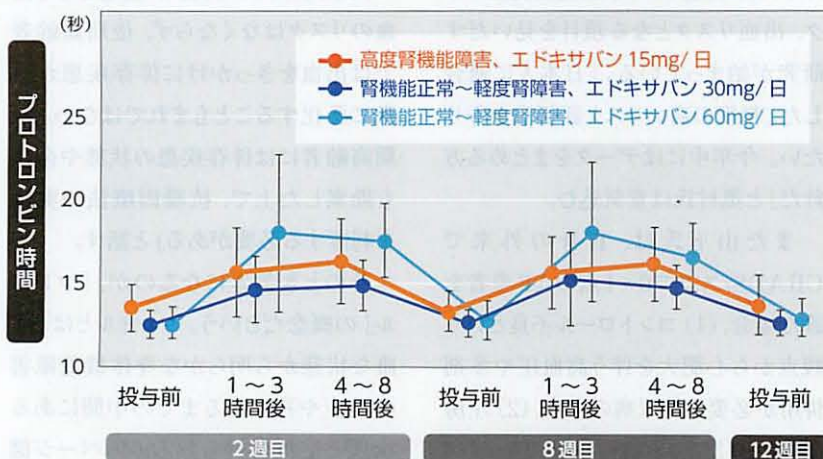
また奥村氏は、「年齢によって抗凝固療法で重視すべき点は変わってくる。80歳を超えるようになれば、低体

重、腎機能低下が進み、転倒リスクも加わる。それだけ出血のリスクはさらに高まるので、安全性を第一とすべきだ」と話す。この年齢になるとワルファリンでの管理は難しい。そこで高度腎機能低下例に対する低用量投与のデータがあるエドキサバンに注目した。

エドキサバンの治験として行われたENGAGE AF-TIMI 48では、60mg/日投与群と30mg/日投与群の2群が設定されていた。減量基準に該当した場合は、それぞれ半量投与となる。承認用量は60mg/日だけだが、このような試験デザインだったことから、30mg/日投与群の中で腎機能低下や体重60kg以下のため15mg/日で投与された患者が一定数追跡されており、その評価が可能だった。

さらに我が国でも、高度腎機能障害(CCr15mL/分以上30mL/分未満)のある患者にエドキサバン15mg/日

図6 腎機能およびエドキサバン投与量別のプロトロンビン時間の変化



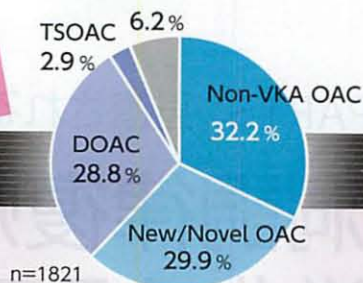
(出典: Circ J. 2015;79:1486-95.)



済生会熊本病院の奥村謙氏は「年齢により抗凝固療法で重視すべき点は変わる。80歳以上なら安全性を第一とすべきだ」と話す。

もはや「新規」ではないNOAC

新たな名称は
何がいい？



- 非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬 (Non-Vitamin K Antagonist OAC=NOAC)
- 新規経口抗凝固薬 (New/Novel OAC=NOAC)
- 直接経口抗凝固薬 (Direct OAC=DOAC)
- 標的・特異的経口抗凝固薬 (Target-Specific OAC=TSOAC)
- さらに別の呼称がよい

調査概要は本号9ページ参照

ダビガトラン以降に発売された経口抗凝固薬 (OAC) は「新規経口抗凝固薬 (new/novel oral anticoagulant)」と総称され、NOACという略称が広く使われてきた。だが最近では、既に「新規」の時期は過ぎたとして、同じNOACという略称ながら「非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant)」が使われることも増えた。また、凝固因子特異的にその活性を直接阻害するという作用機序から、「直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant)」で「DOAC」と呼ばれることもある。

このような状況に対して国際血栓止血学会 (ISTH) は2015年4月、「今後は直接経口抗凝固薬 (DOAC) に統一すべき」との勧告を発表した。名称の不統一は医学知識の分断化を招くだけでなく、医療現場においても混乱の原因を作りかねないというのが、その理由だ。普及した「NOAC」がそのまま使える「非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬」なら異論も少なそうだが、カルテなどに「non-vitamin K antagonist OAC」と記載されていた場合、医療スタッフや患者が「抗凝固薬は不要」と誤って解釈してしま

う危険性があると、同学会は指摘する。

ISTHは勧告に先立ち、血栓止血系や循環器系の学術団体を率いるボードメンバー (16団体150人) を対象とした調査を行った。その結果、回答した77人の89.6%が、用語の統一が必要という学会側の提案を支持したという。

具体的な統一名称として、「直接経口抗凝固薬 (DOAC)」「非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬 (NOAC)」「新規経口抗凝固薬 (NOAC)」「経口直接阻害薬 (oral direct inhibitor=ODI)」「特異的経口直接抗凝固薬 (specific oral direct anticoagulant=SODA)」「標的・特異的経口抗凝固薬 (target specific OAC=TSOAC)」などを提示してどれがよいか尋ねたところ、ベスト3は、DOAC (58.4%)、TSOAC (49.4%)、非ビタミンK拮抗OACでNOAC (39.0%) の順だった。

日本循環器学会は、用語の統一に関してまだ見解を示していない。2016年春の学術集會でも、演者によりNOACとDOACの両方が使われていた。

本誌が日経メディカル Onlineの会員医師を対象に、ISTH調査でのベスト3と従来のNOACの4つのうちどれが統

一名称としてふさわしいかを尋ねたところ、回答は完全に割れた (上図)。

僅差ながら最も多かったものは「非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬 (NOAC)」 (587人、32.2%)。次いで「新規経口抗凝固薬 (NOAC)」 (545人、29.9%)、「直接経口抗凝固薬 (DOAC)」 (524人、28.8%) の順だった。

循環器内科医 (295人) に限定しても、DOACが10ポイント程度増えるだけで大勢は変わらなかった。ただし、集計には含めなかったが「どれでもよい」との回答が1790人に上っていた。「いずれの名称も決め手に欠く」というのが本音なのかもしれない。

を12週間投与した、小規模な臨床試験が行われた。この条件で投与した群のプロトロンビン時間 (PT) の推移は、CCr50mL/分以上の患者に常用量 (60mg/日) を投与した群と、同様な患者に低用量 (30mg/日) を投与した群の、ちょうど中間だった (図6)。「80歳以上で低体重の患者であれば、CCrは15~30mL/分まで低下している場合も多い。30mL/分以上あっても、脱水などで容易に30mL/分未満になり得る。PTの推移などを

見ると、こうした患者にエドキサパン15mg/日の投与は適すると推察されるが、現在この用量は承認されていない。治験を行って、有効性と安全性を確認したい」と奥村氏。

このように後期高齢者に対する抗凝固療法も、スコアリングによるデジタル的な判断は難しく、これまで通り症例ごとの判断となる。その中でも限定された対象には、低用量投与の治験が動き出そうとしている。

注意すべきは、PART1で指摘した

減量基準を満たさない underdose と、ここで紹介した低用量との違いだ。

山下氏は「現行の減量基準以外で低用量投与が許容されるのは、高齢でフレイルの状態にあるが、なお抗凝固療法による利益が期待できるといったケースに限定されるだろう。しかし、それに関してまだエビデンスはなく、主治医の裁量での投与となる。実施するのであれば患者や家族に十分説明し、合意してもらう必要がある」と指摘している。

PART3 見直されるリズムコントロール

洞調律復帰を諦めるな 進化するアブレーション

「AFFIRM試験の結果は『レートコントロール療法のみで十分なQOL改善が認められ、リズムコントロール療法は試みる価値がない』と言っているのではない。2つの治療戦略に優劣はなく、どちらも遜色のない安全な治療法であることを示したにすぎない」

こう話すのは、元心臓外科医で兵庫県宝塚市に循環器科を開業する平田展章氏。以前こんな経験をした。陳旧性心筋梗塞などを有し末梢血管病変で経過観察中の80代の女性が発作性AFで近医入院。レートコントロール薬を服用しているが状態が良くならず息子が相談に来た。リズムコントロールを試みてもらえば改善する可能性があるかと息子に伝えたが、主治医からは「脈を戻しても予後は変わらない」と言われ、リズムコントロールを

してもらえなかったという。その女性は間もなく死亡した。

AFFIRM試験とは、北米において脳梗塞の危険因子を1つ以上有するAF患者4060例を対象として、抗不整脈薬を用いて洞調律への復帰を試みるリズムコントロール群とAF中の心拍数を調整するレートコントロール群に割り付け、両群の生命予後改善効果を検証した大規模試験。それまで「洞調律に復帰させることが患者のQOLを向上させ、生命予後の改善にもつながる」と考えられていたが、5年間の追跡では、リズムコントロール群では生命予後改善効果は認められず(図7)、むしろレートコントロール群で生命予後が良好である傾向が認められた。この結果は2002年当時の常識を覆す内容であり、AFに対する



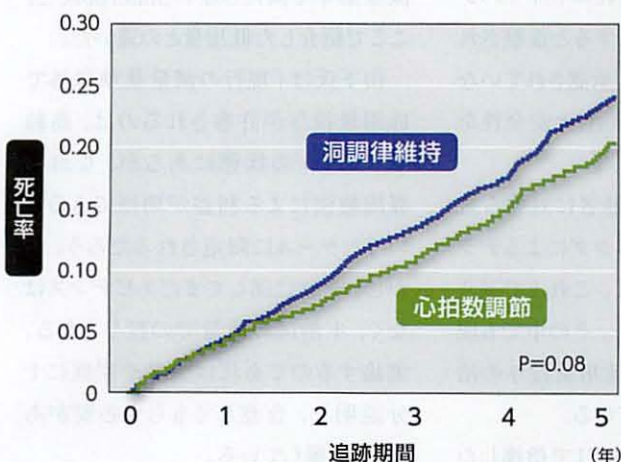
「慢性の心房細動は症状改善を目的に、可能なら洞調律に戻すことを基本としている」と話す平田クリニックの平田展章氏。

臨床試験の金字塔をいわれている。その後、「AF患者に洞調律維持は必須ではない」と考える医師が増えた。

試験結果をよく吟味すると…

しかし、AFFIRM試験はintention to treat解析に基づいて計画されており、リズムコントロール群で洞調律の割合は5年目で約63%だった。レートコントロール群でも5年後に洞調律が約35%の患者で維持されていた。つまり、「AFを洞調律に戻した症例群と、心拍数を調節されたAF症例群を

図7 AFFIRM試験の結果



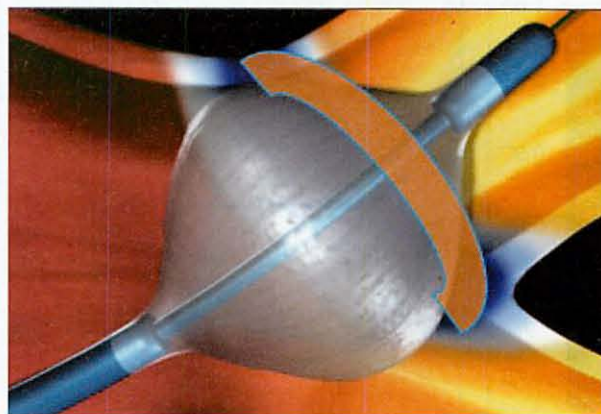
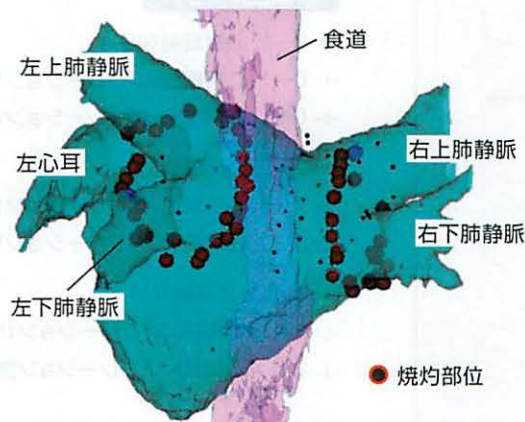
(出典: N. Engl. J. Med. 2002;342:1825-33.)

表5 心房細動患者の主な生命予後規定因子 (AFFIRMサブ解析より一部抜粋)

共変量	P値	ハザード比 (95% CI)
冠動脈疾患	<0.0001	1.56 (1.20-2.04)
慢性心不全	<0.0001	1.57 (1.18-2.09)
脳卒中またはTIA	<0.0001	1.70 (1.24-2.33)
喫煙	<0.0001	1.78 (1.25-2.53)
洞調律	<0.0001	0.53 (0.39-0.72)
ワルファリン使用	<0.0001	0.50 (0.37-0.69)
ジゴキシン使用	0.0007	1.42 (1.09-1.86)
抗不整脈薬使用	0.0005	1.49 (1.11-2.01)

(出典: Circulation 2004;109:1509-13.)

図8 高周波アブレーション（RFA）と冷凍アブレーション（青沼氏による）



RFA（左：左房3次元CTイメージ）では30～50カ所の“点”を高周波で焼灼していくのに対し、冷凍アブレーション（右）では拡張したバルーンを肺静脈入口部に押し当てるだけ。

直接対比させて検討したものではない」と平田氏は説明する。

さらに、AFFIRM試験での洞調律を試みた症例群では、洞調律が少なくとも4週間維持できた例は抗凝固療法を中止するプロトコルになっていた。結果、同群でのワルファリン使用率は約70%と心拍数調節を試みた症例群の85%以上と大きな差があった。

筑波大学循環器内科教授の青沼和隆氏は「AFFIRM試験の結果の解釈には注意が必要だ。一番の問題点は、AF患者の5年の死亡率が2割近くもあることだ」と指摘する。

その後、AFFIRM試験のサブ解析が行われ、ワルファリン使用や洞調律が維持された場合の生命予後は改善している一方、抗不整脈薬やジゴキシンの使用により予後が悪化していることが示された（表5）。

「抗不整脈薬の使用による生命予後の悪化は、主に副作用による可能性があり、副作用がより少ない洞調律維持治療を行うことが可能であれば、洞調律を目指すことによる生命予後の改善効果が期待できるのではないかと捉え直すことも可能であり、抗不

整脈投与の是非に関しても今後、再考の余地がある」と青沼氏は話す。

同試験で洞調律維持に使われた抗不整脈薬は、主にアミオダロンやソタロールなどのⅢ群に属するKチャネル遮断薬。「Ⅲ群薬は呼吸器系や甲状腺などの心外副作用のほか、QT延長に基づく催不整脈作用もあり、国内での使用頻度は少ない。国内で行われたJ-RHYTHM試験ではNaチャネル遮断薬であるⅠ群薬の使用が多く、洞調律維持においてⅢ群の優位性は認められなかった」と平田氏は話す。

洞調律復帰でQOLも改善

洞調律維持により自覚症状やQOLが改善する症例も多く経験するという。そこで平田氏の施設では、慢性のAFに対しては抗凝固療法を始めるとともに、症状の改善を目的に可能なら抗不整脈薬を用い洞調律の復帰・維持を目指し治療している。

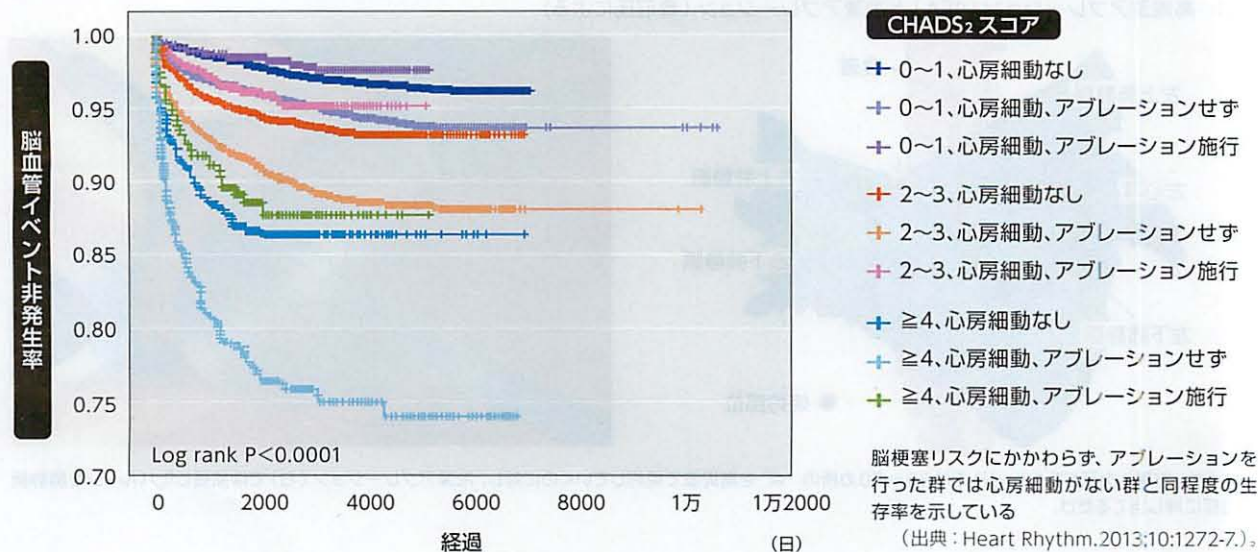
使用する抗不整脈薬は、腎機能に異常がない限りⅠc群のピルシカイニドを第一選択とし、効果を認めなければフレカイニドに変更する。それでも復帰・維持ができない場合はカテー

テルアブレーションの方針とする。

2008年の開業以降6年間に、動悸などの自覚症状を主訴に受診し半年以上経過を観察できた慢性AF患者連続51例（平均74±9歳）を対象に長期成績を評価した結果、5年以上のAF歴、Ⅰ度房室ブロックなどを除くリズムコントロール療法を施行した41例で、洞調律率維持率は5年で71%だった（平均観察期間3.3±1.7年）。AF特異的QOL評価法（AFQLQ）で自覚症状の改善度を見た結果、症状の頻度（AFQLQ1）、重篤度（AFQLQ2）、不安感・日常活動制限（AFQLQ3）ともにAF時より洞調律復帰時には有意に改善した。

この結果から、リズムコントロール療法という治療戦略はAFに十分施行する価値があるとする平田氏だが、問題は洞調律維持効果をできる限り長く維持し、有害事象を最小にできるかどうかだ。Ⅰc群薬は心疾患を有しない心機能良好な症例には比較的安全に使えるが、特に問題になるのが洞不全症候群だという。洞調律時の心拍数が50回/分前後の症例はその可能性を疑い、カテーテルアブレーション

図9 CHADS₂スコア別、心房細動の有無、アブレーション実施の有無別の生存曲線



筑波大の青沼和隆氏は「心房細動は予後不良な進行性疾患。できるだけ早期に発見し適切な治療を行うことが重要」と話す。

を考慮すべき」と平田氏は話す。

AFの自然史を変える新デバイス

近年、副作用の少ない洞調律維持治療として注目されているのが高周波カテーテルアブレーション (RFA、49ページ図8) である。「毎年のように技術革新があり、もはや発作性AFなら根治療法といえる存在になった」と済生会熊本病院の奥村氏は評する。

1990年代後半にAFの発症には、左心房につながる肺静脈内からの異常な電気活動が深く関与していることが報告された。2000年以降、高周波電流を用いて肺静脈入口部の心筋を点状または線状焼灼することにより、肺静脈と左心房の間の電氣的な連絡を離断する肺静脈隔離術がAFの抑制に有用であることが、多くの施設から示された。最近では3次元マッ

ピングシステムの導入により、安全かつ良好に施行されるようになった。

2014年7月には、-45℃に冷却されたバルーンカテーテルで肺静脈入口部を円周状に冷凍焼灼する新しい治療手法が日本にも導入された。左房内で拡張したバルーンを肺静脈入口部に押し当てることにより治療が可能であるために、治療時間が短くなり、また、「RFAに比べて手技が簡便であるため、より多くの専門医がこの治療を行える」(青沼氏)の最大の利点とされている。術前のAFの経過や重症度によって異なるものの、RFAに比べ術後の再発率も低減が期待できる。筑波大学循環器内科での発作性AFでの半年後の非再発率は、RFA約76%に対し、冷凍アブレーション約86%だった。

さらに、高周波装置で70℃に加温させた生理食塩水を入れたバルーンカテーテルを肺静脈入口部に圧着させることで一括焼灼する「高周波ホットバルーン」が、世界に先駆けて2016年4月に国内で保険適用となった。「冷凍アブレーションのバルーンはサ

イズが限定されているために、肺静脈入口部の形状によっては十分な治療ができなかったが、高周波ホットバルーンではサイズ調整が可能であるため、様々な肺静脈入口部の形状に合わせて治療を行うことができる」と青沼氏は説明する。

これらの新デバイスの登場は、AFという疾患の自然史を大きく変える可能性を秘めている。AFの管理ではまず抗凝固療法を行うのが一般的だが、青沼氏は「現在AFに対しては早期に積極的な治療により洞調律化を目指すことが望ましいというエビデンスが多数出てきている」(青沼氏)。

例えば、脳卒中発症リスクの高低にかかわらずAF患者にアブレーションを行うことで、元々AFがない患者に匹敵する生存率の改善が見込まれる可能性が示されている(図9)。「AFは一般的には5年で20%の死亡率が認められる予後不良な進行性疾患だということを念頭に置き、できるだけ早期に発見し適切な治療を行うことが、今後ますます重要になるだろう」と青沼氏は話している。