総説

新規経口抗凝固薬（Newly Oral Anticoagulants, NOACs）服用中に生じた出血合併症−「NOACs 神話」は本当か？−

山﨑雅英
恵寿総合病院 内科

【要旨】

心房細動による心原性脳塞栓予防や深部静脈血栓症・肺塞栓症再発予防として，これまで用いられてきたワルファリンに代わり，近年，経口抗トロンビン薬・抗 Xa 薬（新規経口抗凝固薬，Newly Oral Anticoagulants, NOACs）が一般臨床で使用可能となった。NOACs はワルファリンと比較して抗血栓効果は同程度で出血は有意に少ない，食事制限がなく，効果に個人差が少ないことから凝固時間を測定する必要もない，などの利点が宣伝され急速に投与患者が増加している。しかし，一方で対象患者や使用量を間違えると思わぬ副作用を経験することも事実である。NOACs 使用中に当院で経験した出血例につき紹介し，NOACs の適正使用につき考察する。

Key Words：新規経口抗凝固薬，出血，凝固時間，クレアチニンクリアランス，D ダイマー

【はじめに】

心房細動による心原性脳塞栓症予防や深部静脈血栓症・肺塞栓症再発予防として，これまでは主にワルファリンが用いられてきた。

ワルファリンは肝におけるビタミン K 依存性凝固因子(凝固第Ⅱ, 第Ⅶ, 第Ⅸ, 第Ⅹ因子)産生を障害し，PIVKA（protein induced by Vitamin K absence or antagonists）を産生することにより抗凝固活性を示すため [1)]，①内服開始後抗凝固活性が安定するまでに 3〜7 日間を要する，②効果に個人差があるため PT-INR を測定し投与量を調整する必要がある，③PT-INR が高くなると出血を起こしやすく，とくに脳出血などの重症出血が多い，④納豆やクロレラなどビタミン K を多く含む食品を摂取すると抗凝固活性が低下する，逆に絶食状態で抗菌療法を行うと腸管からのビタミン K 吸収が阻害され，抗凝固活性が強くなりすぎる，など一般臨床医にとっては極めて使用しづらい薬剤の 1 つであった。

この欠点を補うために開発されたのが新規経口抗凝固薬(NOACs)である。

現在市販されている NOACs には活性型凝固第Ⅱ因子(トロンビン，FⅡa)を抑制するダビガトラン（プラザキサ®）と活性型凝固抗Ⅹ因子(FⅩa)を抑制するエドキサバン（リクシアナ®），リバローキサバン（イグザレルト®），アピキサバン（エリキュース®）がある（表 1）。

NOACs の長所及び短所を表 2 に示す。ビタミン K を介して複数の凝固因子活性を阻害するワルファリンと比較してこれら NOACs は単一の凝固因子活性を直接阻害することから，①内服後速やかに抗凝固活性を発揮し，中止すると速やかに抗凝固活性も消失する，②効果に個人差が少ない，③PT-INR などの凝固時間を測定する必要がない，④食事の影響を受けない，とされており，また大規模臨床試験の結果，⑤非弁膜性心房細動による脳塞栓症率に関しワルファリンに非劣性を示す，⑥脳出血・重症出血がワルファリンより有意に少ない，と報告されている [2)3)4)]。

表１　新規経口抗凝固薬(Newly Oral Anticoagulants, NOACs)

１）　活性型凝固第Ⅱ因子（FⅡa，トロンビン）阻害薬（抗トロンビン薬）
　　　ダビガトラン（プラザキサ®）

２）　活性型凝固第Ｘ因子（FＸa）阻害薬
　　　エドキサバン（リクシアナ®）
　　　リバローキサバン（イグザレルト®）
　　　アピキサバン（エリキュース®）

表２　NOACsの長所と短所

１）　長所
　①　非弁膜性心房細動による脳血管障害発症率でワルファリンに非劣性を示す
　②　ワルファリンより脳出血・重症出血が有意に少ない
　③　内服後速やかに抗凝固活性を示す
　④　（出血時，観血的処置時には）中止により速やかに抗凝固活性が消失する
　⑤　効果に個人差が少ない
　⑥　PT-INRなどのモニタリングが不要

２）　短所
　①一度飲み忘れただけでも抗凝固活性が速やかに消失するため血栓発症の危険性が高くなる
　②高齢者，腎障害患者では血中濃度が高くなり大出血の危険性がある
　③過剰服薬，怠薬の確認が困難
　④中和薬がない
　⑤高価

　このため，心臓専門医や一般開業医では新規抗凝固療法開始症例やワルファリンによるコントロール不良例を中心にNOACsに移行する症例が多くなっている。

　一方でNOACsは，①一度飲み忘れただけでも抗凝固活性が速やかに消失するため血栓発症の危険性が高くなる，②高齢者，腎障害患者では血中濃度が高くなり大出血の危険性がある，③モニタリングが困難なため，過剰服薬，怠薬の確認が困難である，④ワルファリンにおけるビタミンK製剤のような中和薬がない，⑤薬価が高価である，などのデメリットもあり，適正使用の重要性が指摘されている。

　本総説では，当院で１ヵ月間に経験したNOACsによる大出血症例を提示し，使用上の問題点を考察するとともに，NOACsを安全に使用するために必要な注意点につき報告する。

【症例1】80歳代後半，女性

【主訴】顔色不良，血圧低下，タール便

【現病歴】高血圧，脂質異常症にて近医加療中，心房細動に対し１週間前からイグザレルト® 15mg /日が追加投与となった(そのほかの抗血栓薬服用なし)。

　今朝から活動性の低下，顔色不良を認めたため近医受診。血圧 70/40 mmHgと低下あり，当院緊急搬送となる。

身体所見：身長 140 cm，体重 42.3 kg，血圧 94/47 mmHg，脈拍 61 /分，不整。顔色不良，直腸診でタール便を認めた。

検査成績：Hb 3.3 g/dl, Plts 48.9 万/μl, BUN 37.4 mg/dl，Cr 0.79 mg/dl，eGFR 51，PT 27.4 秒

（PT-INR 2.35）, APTT 49.3 秒。上部消化管内視鏡検査にて胃角部に進行胃がんを認め（図 1），同部位からの持続性出血による出血性ショックと診断した。

【解説】本症例ではクレアチニンクリアランス（CCr）が 39 ml/min と低下しており，年齢，腎機能を考慮すると本例におけるイグザレルト®の適正投与量は 1 日 1 回 10mg と考えられた。本症例で搬入時に PT-INR が 2.35 と異常高値を示していたのは，イグザレルト® の投与量が多く，抗Ｘa 活性が過剰に抑制されていたためと考えられ，このため胃がんからの出血を助長し出血性ショックに陥ったものと考えられる。ちなみに本例では翌日の PT も 16.3 秒（PT-INR 1.43）と依然異常延長を示しており，48 時間後にようやく 13.3 秒（PT-INR 1.18）まで改善した。NOACs では休薬後速やかに抗凝固活性が消失する，とされているが本症例のように高齢で腎機能が低下している場合には体内からの薬物代謝排泄が遅延し，出血症状が遷延する可能性があることに留意する必要がある。

【症例 2】80 歳代後半，男性

【主訴】転倒，頭部打撲

【現病歴】旅行者。心房細動，洞不全症候群にてエリキュース® 2.5mg 1 日 2 回内服中（このほかには抗血栓薬の服用なし）。7 月 26 日一過性の意識消失のため転倒し頭部打撲，救急搬送となる。

身体所見：軽度の見当識障害あり。来院後頭痛が出現した。

検査成績：WBC 8840 /μl, Plts 14.8 万/μl, BUN 27.6 mg/dl, Cr 0.76 mg/dl, eGFR 73, CCr=64.0 ml/min

経過：搬入時の頭部 CT にて右大脳穹窿部に硬膜下血腫，脳挫傷，外傷性くも膜下出血を認め入院となる（図 2−A）。エリキュース® は同日より中止した。しかし翌日には硬膜下血腫，外傷性くも膜下出血の増悪があり，midline shift も増悪(図 2−B)，第 3 病日には意識障害も出現した。

【解説】本症例では専門医により適正量のエリキュース® が投薬されていた。NOACs は投薬を中止すると出血傾向は速やかに改善する，とされているが本症例では出血傾向が遷延した。なおエリキュース® はその血中濃度と凝固時間（PT, APTT）が全く相関せず，投与量が適正か（過少・過剰投与かどうか）の判断は凝固時間ではできないことに留意する必要がある。

【症例 3】80 歳代前半，男性

【主訴】意識障害

【現病歴】心房細動にて 6 月 20 日よりプラザキサ® 110mg 1 日 2 回投与が開始された。その他抗血栓薬

図 1　胃角部進行胃がんからの出血所見（症例 1）

図 2–A　頭部 CT の推移（症例 2）
搬入時（2014/7/26）
右大脳穹窿部に硬膜下血腫,
脳挫傷，外傷性くも膜下出血

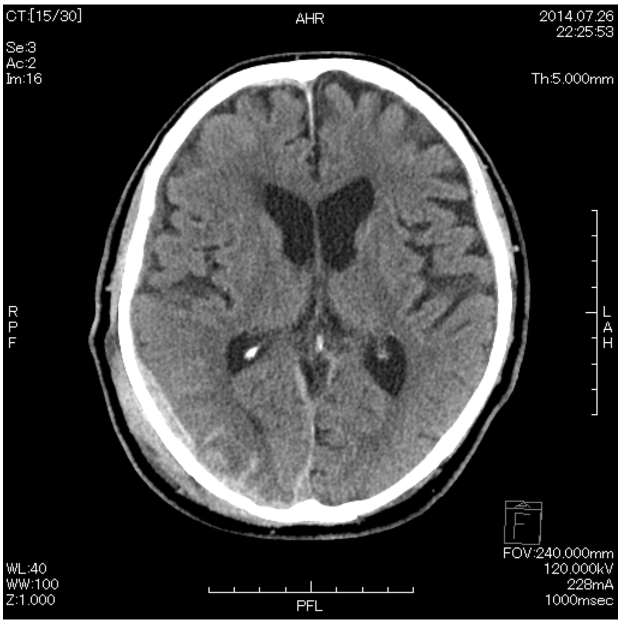


図 2–B　頭部 CT の推移（症例 2）
受傷 3 日目（2014/7/28）
更なる硬膜下血腫，外傷性くも膜下出血の増悪,
midline shift 増悪，意識障害出現

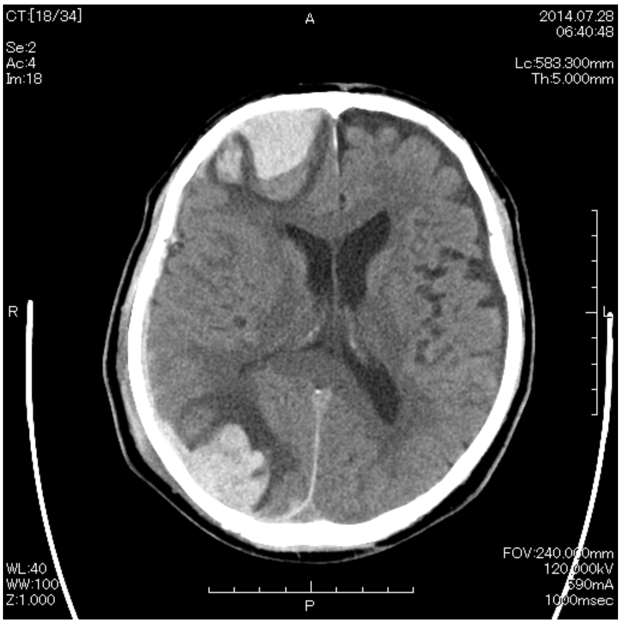
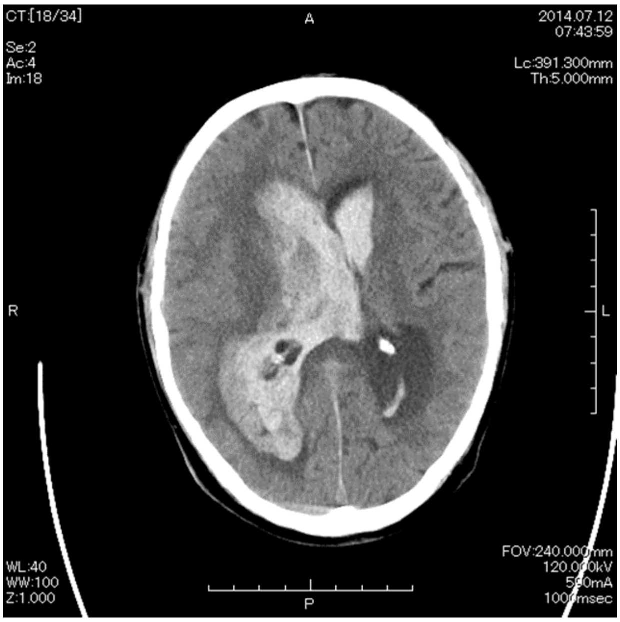


図 3　当院搬入時の頭部 CT 所見（症例 3）



の服用なし。7 月 12 日朝突然意識障害が出現し救急搬送となる。

身体所見：JCS 300，血圧 220/110 mmHg，両側縮瞳あり，対光反射なし。Cheyenne-Stokes 呼吸，四肢弛緩性麻痺

検査成績：WBC 13350 / μl, Plts 24.6 万/ μl, PT11.6 秒，APTT 23.4 秒，BUN 16.3 mg/dl, Cr 0.73 mg/dl, eGFR 77, CCr=57.3 ml/min

経過：CT 上，右頭後頂葉の側脳室周囲を出血源とする高度の脳室内血腫あり(図 3), 水頭症状態にあり，搬入 10 時間後に脳出血により死亡した。

【解説】本例でもプラザキサ® の投与量は適正であったが致死的脳出血を発症した。プラザキサ®過剰投与時に延長するとされる APTT は正常域であった。

このように出血の副作用が少ないとされる NOACs であっても，適正使用下であっても致死的出血は起こりうる。

【考察】

NOACs は，ワルファリンと比較して，①脳塞栓発症に対し非劣性を示す（少なくともワルファリンと同程度の血栓発症予防効果がある），②脳出血・重症出血が有意に少ない，③治療開始後比較的早期に抗凝固活性を示す，④中止すると速やかに抗凝固活性は消失する，⑤効果に個人差は少ない，⑥食事の影響を受けない，⑦PT などによるモニタリングが不要，などワルファリンより「安全，簡便」とされているが，現実には上記のような重症出血が経験される。しかもこれら 3 症例はわずか 1 ヵ月足らずの間に生じていることを勘案すると同様の事例はかなり多いことが推察される。なお，この時期にはリクシアナ®はまだ「非弁膜性心房細動による脳梗塞発症予防および深部静脈血栓症・肺塞栓の再発予防」に対する適応取得前であったため事例紹介をしていないが，本薬剤でも同じような危険性がある。

抗血栓薬を処方する医師としてまず意識しなければならないことは「出血しない抗血栓薬はない」ということである。確かに NOACs を投与する際には食事制限も不要であり，使いやすことは事実であるが，その分適正使用を守らないと「しっぺ返し」をくらうことになる。

1）NOACs の禁忌と用量選択基準を順守する。

表 3 に NOACs 使用の際の禁忌と用量選択基準を示す。NOACs はいずれも主に腎で排泄される薬剤であるため，腎機能低下症例ではその使用量に注意が必要であり，いずれの NOACs も腎機能による減量規定を設けている。高齢者・低体重症例では筋肉量が少ないことから Cr や eGFR では正確な腎機能を反映しておらず, エリキュース® をのぞく NOACs では CCr による投与量の設定がなされていることにも注意が必要である。症例 1 では Cr 0.79 mg/dl, eGFR 51 であり，一見腎機能は正常と判断されるが, CCr は 39 ml/min と中等度腎機能低下症例であり，投与量の減量が必要な症例であった。

また高齢者では各臓器機能の低下により薬剤代謝

表 3　各種 NOACs の用量用法と減量基準

	ダビガトラン (プラザキサ®)	エドキサバン (リクシアナ®)	リバローキサバン (イグザグレド®)	アピキサバン (エリキュース®)
投与量	150 mg × 2 回 110 mg × 2 回	60 mg × 1 回 30 mg × 1 回	15 mg × 1 回 10 mg × 1 回	5 mg × 2 回 2.5 mg × 2 回
禁忌	CCr < 30 ml/min イトリゾール併用 6 ヶ月以内の出血性脳卒中 アゾール系抗真菌薬	CCr < 15 ml/min	CCr < 15 ml/min HIV プロテアーゼ阻害薬	CCr < 25 ml/min 血清 Cr > 2.5 mg/dl
低用量選択基準	CCr 30～50 ml/min P 糖蛋白阻害薬 70 歳以上 消化管出血の既往	体重 60kg 以下 CCr 30～50 ml/min *CCr 15～30 ml/min は慎重投与 キニジン, 塩酸ベラパミル，エリスロマイシン, シクロスポリンとの併用	CCr 15～50 ml/min 75 歳以上　かつ 体重 50kg 以下	血清 Cr > 1.5 mg/dl 80 歳以上 体重 60kg 未満 以上 3 項目中 2 個以上を満たす場合

機能が低下していることから，リクシアナ®をのぞく薬剤では年齢による減量規定が設けられており，リクシアナ®も慎重投与としている。

2）血圧のコントロールを確実に行う。

NOACs に限らず，抗血栓薬服用中に脳出血を来たす症例では血圧のコントロールが不十分な症例が多いことが報告されている。抗血栓薬を投与する必要がある症例では確実な降圧をはかる必要がある。

3）NOAC 服用時の効果・怠薬確認の指標

プラザキサ®，イグザレルト®，リクシアナ®は凝固時間（プラザキサ®は APTT，イグザレルト®，リクシアナ®は PT）を測定することにより過剰投与，怠薬確認ができる可能性がある。ただし，症例によっては通常量（有効薬効発揮量）を服用しても凝固時間が延長しない症例もあるので注意が必要である。換言すると過剰投与でも凝固時間が延長しない症例もある，ということを意味する。

一方，エリキュース®は凝固時間が必ずしも抗 Xa 活性と相関しないため，凝固時間を測定しても過剰投与・怠薬の評価はできない。

最近の報告では，NOACs 服用時には D ダイマー(D-dimer)やフィブリンモノマー複合体（Fibrin monomer complex, FMC）の推移(低下)が抗凝固活性の指標となる可能性があることが報告されており[5)6)]，NOACs 開始前および，服薬中の値を測定しておくことで，測定値が低下していれば抗凝固活性が発揮されていること，上昇していれば怠薬している可能性が高いことを推察できる可能性がある。

なお，ワルファリン投与下では PIVKA 形成のため，正常なプロトロンビンの産生が阻害されており，トロンビン・アンチトロンビン複合体（thrombin-antithrombin complex, TAT）やプロトロンビンフラグメント 1+2（prothrombin fragment1+2, F1+2)は低値を示す。このため，ワルファリンから NOACs に変更した場合には十分な抗凝固活性が得られている場合でも TAT や F1+2 は高値を示すため，注意が必要である。

4）NOACs を使用する際の Recommendation−患者さんとともに自分の身を守るために−

①適応症例の選定を慎重に行う。

高齢者では潜在的な腎機能低下，認知機能の低下により怠薬・過剰服用の可能性があるため，特に 80 歳以上の症例にはできるだけさけた方がよいと考えられる。今回の 3 症例もいずれも 80 歳代であった。

エリキュース®は ARISTOTLE 試験の年齢別・腎機能別のサブグループ解析で年齢≧75 歳の高齢者およびクレアチニンクリアランス（CCr）＜50 ml/min の中等度以上腎障害患者であってもワルファリンに比べて大出血を有意に抑制したとの報告[7)]を根拠に，高齢者でも比較的使いやすい，とされているが，前述の通りエリキュース®の場合，凝固時間など過剰投与の指標がないため，投与する場合は減量基準を厳格に遵守する必要があろう。

②クレアチニンクリアランス(CCr)を必ず計算し，カルテに記載する。

繰り返しになるが，NOACs は大部分が腎排泄されるため，中等度以上の腎機能障害症例では出血の危険性が高まる。いずれの薬剤も CCr に応じた減量基準・禁忌基準が定められており，Cr や eGFR では NOACs の投与量は決められない。症例 1 のように Cr, eGFR が一見正常でも CCr を計算すると中等度腎障害となる症例もある。症例 2，症例 3 のように適正使用をしていても大出血をきたすこともありうる。以上を勘案すると，CCr を計算し，適正使用していることをカルテに証拠として残しておくことが重要であろう。

③便 Hb の確認

消化管出血がある症例では重症貧血をきたしかねない。NOACs に限らず，抗血栓薬を処方する際には，貧血の有無を確認し，貧血のある症例では，上下部消化管出血の有無を精査しておくことが望ましい。

④併用薬の確認

抗血小板薬，抗凝固薬を 2 剤以上併用すると大出

血の危険性が高まることが知られている[8]が，これはNOACsでも同様である。NOACsを開始する際には併用薬を必ず確認し，他の抗血栓薬が使用されている場合には中止・減量が可能な薬剤がないか検討するとともに，出血の危険性が高いことを患者に十分説明する必要がある。

解熱鎮痛剤，特に非ステロイド系消炎鎮痛剤(Non Steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)の多くは抗血小板作用を有するため，これらの薬剤の併用にも留意が必要である。

⑤投与開始直後は長期処方を避け，2 週間毎に必ず診察・採血を行う。

投与開始後 1〜2 ヵ月は抗血栓効果，出血傾向の有無を確認するため，長期処方は避け，患者の状態を確認することが結果的に長期安全使用につながる。

著者は投与開始直後の検査項目として以下の検査を施行することを推奨している。

a)投与開始時(前)：Cr（CCr），血算，PT, APTT, D-dimer(または FMC)測定，便 Hb 確認

NOACs 投与開始時には投与量設定のため，CCr の計算が必須であり，Cr 測定を要する。NOACs 開始により貧血の進行がないか，凝固時間の延長程度がどのくらいか，抗凝固活性が発揮されているかを比較確認するためには各々，Hb, PT および APTT, D-dimer または FMC の前値の測定が必要である。可能であれば予め便 Hb が陽性でないか，上部消化管内視鏡検査にて消化管出血がないかを確認しておくことが望ましい。

b)開始 2 週間後：血算，PT, APTT, D-dimer または FMC，便 Hb を測定

NOACs開始後1〜2週間後に出血による貧血が生じていないか，凝固時間の過剰な延長がないか，十分な抗凝固活性が得られているかを確認するため，各々Hb 値, PT および APTT, D-dimer または FMC を測定し前値と比較することが望ましい。

Hb の低下を認めた場合には何らかの出血が生じている可能性が高いため，上下部消化管精査を行う必要がある。NOACs は短時間作用型の薬剤であり，血中濃度が高値となっている時間に消化管出血が生じやすい。長時間作用型薬剤であるワルファリンから NOACs に変更したことで貧血の進行が生じ，消化器悪性腫瘍が発見されたとする症例報告が散見される。

投与直前（トラフ）に凝固時間を測定し，抗トロンビン薬であるプラザキサ® では APTT の延長（45 秒以上)，抗 Xa 薬であるリクシアナ® やイグザレルト® では PT の延長(PT-INR>1.3)を認めた場合には薬剤の過剰投与の可能性があり，減量を考慮する。ただし，症例 3 のように有効治療域であると考えられる症例でも凝固時間の延長が全く認められない症例もあることに留意が必要である。

またエリキュース® は薬剤血中濃度と凝固時間が全く相関しないため凝固時間は過剰投与や怠薬の指標とならない。

D-dimer や FMC を治療開始前後で測定比較し，これらの分子マーカーが低下していれば抗凝固活性が得られていると判断できる可能性がある。同時に，一旦低下した分子マーカーが元値に復している場合には怠薬の可能性や血栓発症の可能性があり注意が必要となる。

c)開始 1 ヵ月後〜（2，3 ヵ月ごとに）：Cr, 血算，PT, APTT, D-dimer または FMC を測定

投与開始１ヵ月後に再度 Hb, 凝固時間, 分子マーカーを測定し，状態の安定を確認する。検査成績に著変なければ長期処方も考慮してよい。しかし，その後も 2，3 ヵ月に 1 回は Cr を含め採血を行うことが望ましい。特に高齢者の場合には加齢や他薬剤の追加などにより腎機能の思わぬ低下が生じていることも少なからずあり，必ず定期的に血液検査を行うことを推奨する。

【おわりに】

以上，NOACs 使用に伴う注意点につき概説した。NOACs は確かに使いやすい抗凝固薬であるが，安易に使用すると思わぬしっぺ返しにあう可能性の高い薬剤であり，使用開始時には十分な注意が必要である。

薬価も 1 ヵ月当たりワルファリンで 500〜1,000 円程度に対し，NOACs では 15,000 円以上になる。

特に施設入所者などの場合にはこの医療費もネックになりかねない。

【文献】

1）青崎正彦：経口抗凝固薬．循環器科　10：218, 1981

2) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al：Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 361: 1139-1151, 2009.

3) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al：Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 365: 883-891, 2011

4) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al：Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 365: 981-992, 2011

5) 鈴木健史，家子正裕，佐久間一郎，他：アピキサバン療法の治療高価判定としての D ダイマーと FMC の検討．臨床病理 補冊：219,2014

6) Yamashita T, Koretsune, Y, Yasaka, M, et al：Randomized, Multicenter, Warfarin-Controlled Phase II Study of Edoxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. Circ J 76: 1840-1847, 2012.

7) Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al：Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation ; insights from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 33 : 2821-2830, 2012

8) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al：Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. Stroke 39: 1740-1745, 2008