

NVAF 患者における適切な抗凝固療法 –Data From Japan・リバーロキサバンへの期待–
講師：九州医療センター 脳血管・神経内科 科長 矢坂 正弘 先生

脳梗塞は高齢者の心房細動に認められ、心原性脳梗塞の 6 割は元の生活に戻れない重症患者となる。脳梗塞の再発は年 12%と高率であり、心原性脳梗塞は頭蓋内出血を発症しやすく、脳梗塞は脳出血のリスクでもある。また、入院患者の DVT は卵円孔開存による奇異性脳梗塞を引き起こし、院内発症の脳梗塞の原因として重要である。

さて、脳梗塞急性期の NVAF 患者にいつから抗凝固療法を開始すればよいのか。DOAC の使用は、欧州では欧州心臓病学会が提唱する 1-3-6-12 ルールが広く用いられ、TIA なら即日、軽症の脳卒中なら 3 日目、中等症なら 6 日目、重症なら 12 日目の開始を推奨するが根拠となるものはない。日本で行われた NVAF に伴う脳梗塞急性期 1309 例を登録して行われた RELAXED study では、リバーロキサバン投与開始時期と発症 90 日後までの脳梗塞再発、重大な出血性合併症の発現などの転帰から、リバーロキサバン至適投与開始時期を検討した。脳梗塞再発は 2.3%、重大な出血は 0.8%で、開始時期は軽症 2.8 日、中等症 3.5 日、重症 4.6 日であった。脳梗塞再発率は発症後 3 日未満で開始した症例で 1.5%、3~7 日で 2.5%、8-14 日で 2.0%、15 日以降で 6.8%であり、重大な出血は 3 日未満で 0.7%、3~7 日で 1.1%、8~14 日で 1.0%、15 日以降で 0%であった。NVAF 患者の脳梗塞急性期における再発予防としてのリバーロキサバンの投与開始時期は 14 日以内が望ましく、小、中梗塞では 3 日未満での早期投与が示された。なお、リバーロキサバン投与前にヘパリンを投与した群は単独投与群より脳梗塞の再発率が高い傾向にあった。

なぜリバーロキサバンが 1 日 1 回の間欠投与でよいのかという疑問に対しては生理的凝固阻止因子の付加効果があることで説明される。

J-ROCKET AF では、ワーファリンより頭蓋内出血も消化管出血も少なかったが、その理由として日本での投与量と PPI 投与など出血を回避する抗血栓療法が行われたからであろうと推察されている。

リバーロキサバンの特定使用成績調査 XAPASS では、脳梗塞があると脳出血も 2 倍リスクを認めていた。脳内出血の発症と血腫増大リスクを考慮すると、抗血栓薬は重複させず、出血が少ない DOAC の使用を勧める。BAT 研究では、抗血栓薬の併用で出血が増大し、血圧を下げるほど頭蓋内出血が減っていた。

今年の欧州心臓病学会学術集会と NEJM に同時発表された AFIRE 試験では、主に冠動脈インターベンション後 1 年以降の安定冠動脈疾患患者への DOAC（リバーロキサバン）単独療法が、抗血小板薬 1 剤との併用療法に比べ、有効性は非劣性を、出血性合併症は優越性が確認できた。今後の治療に大きな影響を与える試験である。

腎機能が低下した AF 患者は、出血と血栓・塞栓症の両方のリスクが高く抗凝固療法には注意が必要である。腎機能障害例のリバーロキサバンの有効性と安全性について、XAPASS では腎機能低下例における重大な出血の発症率 1.90%/年、頭蓋内出血 0.73%/年、脳卒中/全身塞栓症は 2.07%/年、虚血性脳卒中 1.56%/年であり、有効性と同様に安全性も示された。

本講演は、心房細動と脳梗塞の関係から始まり、日本でのデータを多数示しながら脳梗塞急性期の抗凝固療法開始時期から腎機能低下例での安全性までわかりやすく解説され、明日からの診療に役立つ大変有意義なものであった。