

# 最新の不整脈ニュース

## 心房細動治療における新しい経口抗凝固薬:ダビガトラン

自衛隊中央病院  
循環器科 濱部晃

ダビガトラン(プラザキサ<sup>®</sup>)は、非弁膜症性心房細動(AF)患者における脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制を適応症としてわが国で2011年に承認された新しい経口抗凝固薬です。2012年4月から長期投与が可能です。

### 特徴

ワルファリンはビタミンK依存性血液凝固因子の生合成抑制により抗凝固作用を発揮しますが、ダビガトランはトロンビン活性を選択的に直接阻害するトロンビン阻害剤です。代謝にチトクロムP450が関与しないため薬物相互作用が少なく、ビタミンKを含む納豆などの食事制限も不要です。腎排泄率が約80%と高いため腎機能障害には注意が必要です。血漿中濃度半減期は12~17時間、最高血中濃度到達時間は約2時間であり、効果発現が速やかです。また、治療域が広いため固定容量で使用可能です。ワルファリンのような定期的な血液凝固検査は必要ありません。このように、ダビガトランはとてもシンプルな抗凝固薬といえます。

### 有効性と安全性

第Ⅲ相国際共同臨床試験(Randomized Evaluation of Long Term

Anticoagulation Therapy: RE-LY)において、1つ以上の脳卒中危険因子を有する非弁膜症性AF患者18,113例(日本人326例)を対象としてダビガトラン150mg×2回/日群、110mg×2回/日群、ワルファリン群(INR 2.0~3.0)が比較検討されました。

脳卒中/全身性塞栓症の発症率は、ダビガトランの両群でワルファリン群に対する非劣性が示され、ダビガトラン150mg×2回/日群ではワルファリン群に比べて35%のリスク低下(優越性)が示されました(図1)。

安全性については、大出血リスクがダビガトラン110mg×2回/日群でワルファリンに比べて20%低下し、また、頭蓋内出血リスクはダビガトラン150mg×2回/日群で59%、ダビガトラン110mg×2回/日群で70%低下しました(図2)。

### 脳卒中/全身性塞栓症の発症率

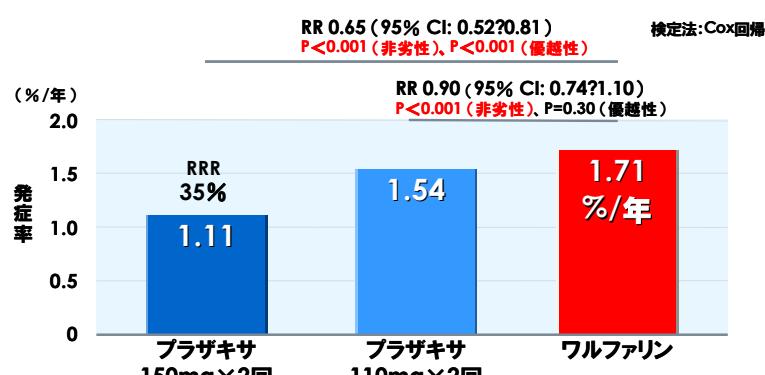
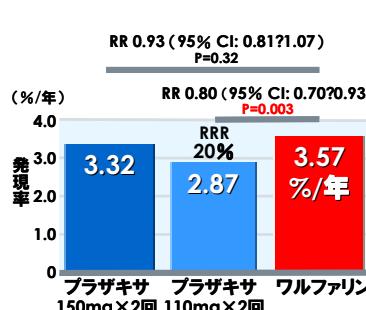


図1 RE-LY試験(第Ⅲ相国際共同試験:非劣性試験)

### 大出血



### 頭蓋内出血

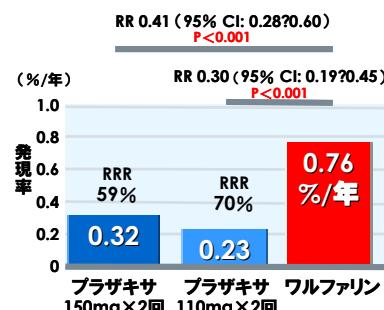


図2 RE-LY試験 出血合併症

### 抗凝固療法ガイドライン(図3)

CHADS2スコア(心不全 %FS<25%、高血圧、年齢≥75歳、糖尿病:各1点、TIA/脳梗塞の既往:2点)を用いて、AF患者の脳卒中危険度を評価します。日本循環器学会のガイドライン(2008年版)ではCHADS2スコア2点以上でワルファリンが推奨されていました。ダビガトランの適応については、RE-LY試験のサブグループ解析でCHADS2スコア0-1点、2点、3-6点の全てにおいてダビガトランの有効性と安全性が認められたため、CHADS2スコア1点以上で「推奨」となりました。

また、従来通りCHADS2スコア1点未満の場

合、その他のリスク因子(心筋症、年齢65-74歳、女性、冠動脈疾患もしくは甲状腺中毒)を有する場合にはダビガトラン投与を「考慮する」としています。

## 使用法

通常は、プラザキサR 150mgを1日2回経口投与しますが、中等度の腎機能障害(CCr 30–50mL/min)、P-糖蛋白阻害剤(ベラパミル:ワソランRなど)の併用、年齢70歳以上、消化管出血の既往がある患者では110mgの1日2回投与を考慮します。

## 注意点

市販後6か月の調査において重篤な出血事象138例(死亡14例)が報告されました。そのほとんどは高齢者であり(75歳以上が71%)、投与開始後早期から発生していました(2週間以内に約4割、2か月以内に約9割)。主な出血部位は消化管(61%)と頭蓋内(22%)でした。このため、高齢者、腎機能障害、消化管潰瘍の既往、併用薬剤(抗血小板薬など)に注意が必要です。中等度腎機能障害に相当する血清Cr値は、75歳・体重50kgでは、0.9-1.5(男性)、0.76-1.28(女性)であり、これ以上では投与禁忌になります。また、定期的な採血は不要とされていますが、経験医師から投与初期(2週間以内)にAPTT異常高値の有無を調べた方が安全という意見も聞かれるため参考にするといいかもしれません。

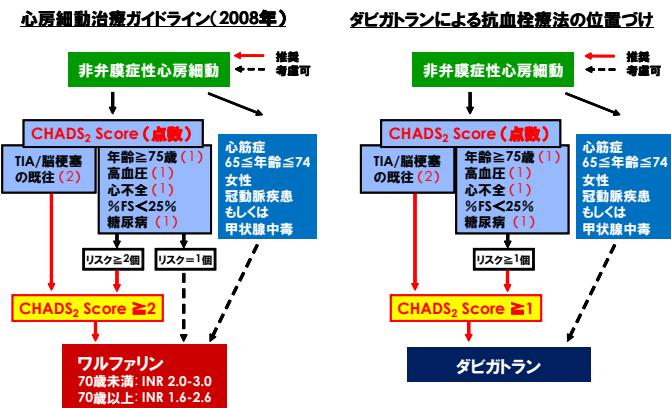


図3 非弁膜症性心房細動に対する抗血栓療法

■緊急又は日頃の診療で、心臓病、不整脈の患者さんに関しましてお困りの事がありましたら、下記までご連絡下さい。

当番幹事 濱部 晃 (自衛隊中央病院)  
TEL: 03-3411-0151 (代表)  
住所: 東京都世田谷区池尻1丁目2-24

編集発行: 埼玉不整脈ペーシング研究会  
代表 松本 万夫(埼玉医科大学 国際医療センター 心臓内科)  
TEL・FAX:042-984-4579  
住所:埼玉県日高市山根 1397-1