

「抗血小板薬，抗凝固薬のすべて」

■特集の背景と目的

あなたの血栓治療を変える19のヒント

血栓領域は，新たな薬剤の登場に伴い，ガイドラインの大幅な見直しも行われ，臨床現場が大きな変貌を遂げている領域の1つだと思います。責任編集の私自身，米国留学から帰ってきて，日米間で薬剤の承認状況や使用方法が異なり，混乱させられるような経験もしました。そのような変化に飲み込まれないようにするためには，歴史的背景や薬理作用といった，時代を経ても変わることのない真理までを理解する姿勢がとて重要だと思っています。しかし，そこまで示してくれる実践書というのはなかなかありません。

本特集は，ただガイドラインの内容や最新の知見をお届けするというだけでなく，アスピリンやワルファリンといった古典的な薬剤が歩んできた「過去」，薬剤の選択肢が増えるなかでどのように適切な治療選択をするかという実診療の「現在」，そして現在進行中の臨床試験から透けてみえる抗血栓治療の「未来」，そのすべてを読者が学ぶことができるよう，構成を工夫しています。もちろん，どうやって臨床医としてEvidence Based Medicineを実践していくか，その落としどころも情報提供しています。

「薬剤」に焦点を絞った特集は，今までになかった新しい切り口ですが，自然と臓器横断的になり，まさにHospitalist誌にふさわしい特集になっています。ぜひご自身の診療へのヒントとしてお役立てください。

はじめに|あなたの血栓治療を変える19のヒント

- 山田 悠史 埼玉医科大学 総合診療内科

1 血小板の機能と抗血小板薬の作用機序：止血のメカニズムから種々の薬剤の理解を深める

- 安部 涼平 慶應義塾大学医学部 血液内科
<ダイジェスト>

血小板は径2~4 μ mの円盤状，無核の細胞である。生体では骨髄において巨核球から産生され，末梢血中で7~10日間生存したのち，脾臓で細網内皮系のマクロファージにより処理される。血管の損傷によって出血が起きた際には凝固因子と共同して止血を担う一方で，動脈硬化を基礎とした血栓症の形で発症する心血管疾患においても中心的な役割を担っている。現代では，主に心血管疾患の予防を目的としてさまざまな抗血小板薬が開発され，用いられている。

本稿では，血小板の機能と抗血小板薬の作用機序について概説する。

2 抗血小板薬をいつどうやって使うのか：日本と米国のガイドラインを中心に：冠動脈疾患，脳梗塞，末梢動脈疾患

- 三高 隼人 Department of medicine, Mount Sinai Beth Israel
<ダイジェスト>

抗血小板薬が使用される病態は多岐にわたるが，何種類もある抗血小板薬を，製剤説明会や耳学問，経験をともに選択してしまっていることもあるかもしれない。

本稿では，日米のガイドラインをベースに，病態ごとの抗血小板薬の具体的な使い方をまとめる。疾患の各論や具体的な病態の解説については省略する。

【コラム①】アスピリン：その歴史と進化を探る

- 吉野 鉄大 慶應義塾大学医学部 漢方医学センター
<ダイジェスト>

アスピリンは，ベンゼン環にヒドロキシル基とカルボキシル基をもつサリチル酸の，ヒドロキシル基のほうアセチル化されたアセチルサリチル酸という化学物質である。「アスピリン」という名称は本来，ドイツのBayer社が保有する登録商標であるが，日本薬局方では一般名として収載されているので，本稿でもそれに従ってアセチルサリチル酸ではなくアスピリンとして表記する。アスピリンを通じて，医学の面白さを改めて感じていただきたいが，肩肘張らずにコラムとして気軽に読んでいただきたい。

【コラム②】新規抗血小板薬の最新エビデンス：プラスグレレル，チカグレロルをクロピドグレレルと比較して

- 杉崎 陽一郎 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座・循環器内科学分野
<ダイジェスト>

皆さんは抗血小板薬が処方されている患者さんの背景疾患として，どのような疾患を診療していることが多いでしょうか。虚血性心疾患，末梢動脈病変，脳梗塞後などさまざまかもしれませんが，筆者は循環器内科医であ

り、やはり圧倒的に虚血性心疾患、なかでも経皮的冠動脈インターベンション（PCI）後の患者さんが多いです。このPCI普及に伴い、抗血小板薬の使用も大きな広がりを見せたことで、総合内科医をはじめとした循環器内科以外の先生も、抗血小板薬が処方されている患者さんを診療する機会が非常に多くなったのではないかと思います。

クロピドグレルを用いた抗血小板薬の2剤併用療法（DAPT）は、急性冠症候群（ACS）ほか、冠動脈疾患に対するPCI後の治療として確立されています。しかしながら、このスタンダードとなった抗血小板療法を受けてもなお、ACS後の心血管イベントの再発はなくなっておらず、その原因はステント血栓症や非責任血管での新規発症のACSなどさまざまです。そのなかで、クロピドグレルはチトクロームP450（CYP）多型により抗血小板作用の効果がばらつきがあり、一部効果が不十分な患者群が存在している可能性が指摘されました。そこで、それらの問題を解決すべく開発されたのが新規抗血小板薬です。

薬理的機序やガイドラインに基づく使用法は他稿に譲り、本稿ではこの新規抗血小板薬とされる、プラスグレレル（エフィエント®）とチカグレロル（プリリント®）に関して、既存のクロピドグレル（プラビックス®）と比較した最新のエビデンスを中心に概説します。

3 凝固因子の機能と抗凝固薬の作用機序：凝固カスケードおよび線溶系から薬剤の特徴とその使い分けを理解する

- 植田 康敬 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科
<ダイジェスト>

古くから使われているヘパリン、ワルファリンは、現在でも臨床的に最も有用な抗凝固薬であるが、近年さまざまな薬剤が開発され、その有用性が臨床試験で次々と明らかとなっている。例えば、心房細動による心原性脳梗塞の発症予防には長年ワルファリンによる抗凝固療法が行われてきたが、近年、直接経口抗凝固薬（DOAC）はワルファリンに比較し、有効性、安全性で非劣性以上であることが判明した。このためAHAの心房細動ガイドラインの2019年改訂版では、心原性脳梗塞の発症予防には、中高度の僧帽弁狭窄症や人工心臓弁の場合を除いて、ワルファリンよりもDOACが推奨されている。今後さまざまな血栓性疾患に対して、最適な抗凝固薬の選択に関するエビデンスが蓄積していくことが予想され、各薬剤の使い分けが重要となってくる。

本稿では、まず凝固カスケードおよび線溶系を概説し、次にそれぞれの抗凝固薬の作用、特徴について説明する。

4 抗凝固薬をいつどうやって使うのか：日本と米国のガイドラインを中心に：静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、人工弁患者

- 世戸 博之 愛仁会明石医療センター 総合内科
<ダイジェスト>

抗凝固薬は1916年にヘパリンが発見され、ワルファリンが1948年に合成されて以降、長らくヘパリン類やワルファリンしか使用できなかった。しかし、近年新たな抗凝固薬が開発され、治療薬の選択肢が広がっている。また虚血性心疾患における、直接経口抗凝固薬（DOAC）の併用など抗凝固療法の適応や治療法についても、新たな知見が広がっている。

本稿では、DOACの登場により抗凝固療法に用いる薬剤の選択肢が増えているなかで、各病態に対してどのように抗凝固療法を選択していくのか、日米のガイドラインに基づいて概説する。

[コラム③] ワルファリン：より深い歴史と知識を追い求めて

- 高田 史門 西の京病院 内科
- 筒泉 貴彦 愛仁会高槻病院 総合内科
<ダイジェスト>

抗凝固薬の歴史はとても長く、1916年にヘパリンが発見されたことが始まりである。その後1948年にヘパリンに次いで合成、開発されたのがワルファリンである。本稿では、ワルファリンの実践的な使い方のほか、古い歴史のある本薬剤の歴史と進化のストーリーにもふれてみたい。

[コラム④] DOACの最新エビデンス：ダビガトラン登場から7年：群雄割拠時代の研究の動向

- 池村 修寛・澤野 充明 慶應義塾大学病院 循環器内科
<ダイジェスト>

2012～2017年に、国内でも各製薬会社から非弁膜症性心房細動患者を対象とした4種類の直接経口抗凝固薬（DOAC）が発売された。最初に登場したダビガトランの発売開始からすでに7年もの月日が経ち、2019年現在は各社のアピール（およびスキャンダル）により群雄割拠時代に突入している。処方する医療者側としては、従来のワルファリンと比較してはるかに管理しやすく（採血結果に応じた処方量変更の必要がない）、患者側としてみれば、食事制限もなく外来受診のたびに採血を要さないことから「処方しやすい」薬となった。また、ワルファリンとの比較検証において数々のエビデンスが各薬剤について示されたことから、DOACは費用対効果検証が虚しくなるほどの近年まれにみるブロックバスター・ドラッグとなった。

本稿では、2017年以降に学術的に公表されたDOACに関する国内外のエビデンスを紹介する。

[コラム⑤] DOAC時代のヘパリン：それでもまだヘパリン持続静注とAPTTの頻回測定に価値はあるのか

- 有好 信博 The Queen's Medical Center Hospitalist Group
<ダイジェスト>

ヘパリンは、ウロン酸とアミノ糖からなる硫酸化グリコサミノグリカンの1つである。ヘパリンは、多糖類が線状の立体構造をもつという珍しい特性をもっているが、その構造は配列とサイズの両方の不均一性により、非常に複雑である。ヘパリンが発見されて100年以上経つが、直接経口抗凝固薬（DOAC）が開発された現代であっても、ヘパリンが必要とされる状況は数多く存在する。

本稿では、DOAC時代におけるヘパリンの立ち位置について考える。

【コラム⑥】非弁膜症性心房細動に対する抗凝固療法に際してのスコアリング：誕生の背景をひもとき、DOAC時代の活用を考える

- 松本 朋弘 練馬光が丘病院 総合診療科
- 山田 悠史
<ダイジェスト>

心房細動の発症リスクおよび心房細動に伴う脳梗塞の発症率は、年齢とともに上昇する。また、心原性脳塞栓症は脳梗塞の他の病型より重篤化しやすいことが知られており、予後が不良である。しかし1990年代までは予防法はワルファリンのみであり、その管理の難しさと重篤な出血のリスクを考慮すると、安易に治療できるものではなかった。また、抗凝固療法を必要とする心房細動患者のリスクを適正に層別化する必要があったが、さまざまなスコアリングが乱立していた。

本稿では、それらのうち、代表的なリスクスコアが誕生した原著論文をひもとき、このDOAC（直接経口抗凝固薬）時代にどう活用すべきかについて考察する。

【コラム⑦】入院中の静脈血栓塞栓症（VTE）予防：薬物的予防、理学的予防をすべての入院症例で丁寧に検討

- 鈴木 康大・山田 悠史 埼玉医科大学 総合診療内科
<ダイジェスト>

静脈血栓塞栓症venous thromboembolism（VTE）は、欧米では虚血性心疾患、脳血管障害の次に位置する三大致死性の血管疾患の1つと認識されていたが、日本ではこれまで比較的頻度は少ないと考えられていた。しかし、近年の高齢化に伴う長期臥床患者の増加や悪性腫瘍罹患率の増加、診断精度の向上などにより、VTE患者は日本でも増加傾向と考えられている。

5 血小板機能異常、凝固異常時に使用する検査：適切な選択とその結果の解釈

- 片桐 尚子 慶應義塾大学病院 臨床検査科
- 涌井 昌俊 慶應義塾大学医学部 臨床検査医学教室
<ダイジェスト>

止血と血栓は表裏一体の事象であり、止血血栓検査は血栓形成のメカニズムや止血凝固反応の複雑かつ緻密な様相を反映する。出血傾向とは、何らかの原因により正常止血機構が障害された結果生じる易出血状態をいう。血栓傾向とは、何らかの原因により血管内に止血機転を惹起することであり、日本の死因の上位を占めている。

本稿では、血小板機能異常や凝固機能異常時にどのような検査が適切であるか、またその結果報告および解釈、さらに関連検査の選択方法について概説する。また、検査におけるChoosing Wiselyの考え方、直接経口抗凝固薬（DOAC）のモニタリングの現状と課題についても論じる。

6 抗血小板薬、抗凝固薬の投与をいつ控えるべきか：血小板減少、肝障害、腎障害など出血のリスクがある場合に考慮すべきこと

- 恒光 綾子・笹木 晋 愛仁会高槻病院 総合内科
<ダイジェスト>

循環器内科医に限らず、一般内科医でも抗凝固薬や抗血小板薬を新規に処方する機会は多い。しかし、血小板減少、肝障害、腎障害など出血のリスクとなるような合併症のため、薬剤の投与がためられることは臨床 upstairs しばしば遭遇する。また、薬物の相互作用や服薬アドヒアランスについても、新規処方する際に問題となる。

本稿では、我々が日常診療で直面し得るシチュエーションを例に挙げ、それぞれにおいてどのようなことを考慮して抗血小板薬や抗凝固薬を選択し、導入するかについて解説する。

7 周術期、侵襲的処置時の抗血小板薬、抗凝固薬のマネジメント：リスク評価に応じた中止と再開、その判断とタイミング

- 野木 真将 The Queen's Medical Center Hospitalist Group
<ダイジェスト>

患者の高齢化および診断技術の向上に伴い、心房細動や静脈性血栓症の罹患数および診断数は増加している印象がある。それに伴い、抗凝固療法が実施されている患者は増加しているのではないだろうか。また、経カテーテルによる大動脈弁置換術などの新技術により、これまで対象ではなかった高齢患者にも抗凝固薬を処方するケースが増えてきたのではないだろうか。

急性出血の際に抗血小板薬や抗凝固薬を中止することには誰も異論はないが、拮抗の方法に関しては施設間での方針の違いがあるかもしれない。また、周術期における抗血小板薬、抗凝固薬両方のマネジメントなどは主科と関係診療科と要相談である。

本稿では日米のガイドラインをふまえ、現状入手可能なエビデンスを吟味して解説したい。

8 triple therapy, double therapy : 心房細動を合併したPCI症例の治療戦略に関する最新の知見

- 平山 敦士・野口 暉夫 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 冠疾患科

<ダイジェスト>

超高齢社会を反映して、日常診療のなかで心房細動を合併する虚血性心疾患患者と遭遇する機会は増えている。心房細動症例においては、塞栓症予防のために抗凝固療法を用いることが必要であり、冠動脈疾患（CAD）、特に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を実施した症例には抗血小板療法が必要である。それぞれの疾患に対するエビデンスに基づいて処方薬剤を増やすと必然的に多剤併用となるが、抗血栓薬の併用療法では併用薬剤数が増えるほど出血のリスクが上昇することは自明である。特に、抗凝固薬+抗血小板薬2剤併用療法からなるtriple therapyでは出血合併症が相当に多いことが知られており、心房細動合併CADに対して抗凝固薬+抗血小板薬単剤からなるdouble therapyの有用性がこの数年で検討されてきた。

本稿では最新のエビデンスに基づいてtriple therapy, double therapyの在り方について概説する。

9 フレイルな高齢者における心房細動での抗凝固療法：臨床倫理4分割のフレームワークで適応を考える

- 坂井 智達 飯塚病院 総合診療科
- 関口 健二 信州大学医学部附属病院 総合診療科/市立大町総合病院 総合診療科

<ダイジェスト>

「高齢だから」と、年齢のみを理由として抗凝固薬が中止となっていたり、あるいは予後の限られた患者の抗凝固薬が適切かどうか悩んだりすることは、日常臨床において少なからずあるのではないだろうか。本稿では老年医学の観点から、高齢者の抗凝固療法について考える。皆様の日常のモヤモヤを少しでも解消できれば幸いである。

10 妊婦・授乳婦に対する抗血小板薬、抗凝固薬の使い方：一律に禁止ではなく、有益性が上回る場合には適切な薬物治療を

- 小澤 梨紗子 聖路加国際病院 女性総合診療部

<ダイジェスト>

産婦人科診療、特に周産期診療において抗凝固薬を使用する場面は少なくない。妊婦は生理的に過凝固状態にあり、全妊娠期間において深部静脈血栓症（DVT）、肺血栓塞栓症（PE）の発症リスクが高い。加えて、近年の女性のライフスタイルの変化から妊婦の高齢化が進み、合併症妊婦の割合が増加、妊娠中に何らかの薬物治療が必要となるケースも増えている。女性が妊娠を計画する段階から、妊娠・出産し授乳を行う産褥期まで、内科医が診療にかかわる機会も多くあるであろう。

本稿では、抗凝固薬や抗血小板薬のなかで、我々産婦人科医が妊娠・産褥期に一般的に使用する薬剤と内科医の先生が使用し得る薬剤、それぞれの妊婦・授乳婦に対する安全性のエビデンスを、国内外のガイドラインもふまえて提示する。

妊娠中、授乳中の薬物治療は、一律に禁止するのではなく、有益性が上回る場合には適切に行うことが重要であると考えます。

11 抗血小板薬、抗凝固薬内服中の出血への対応：出血の同定から拮抗薬の使用まで

- 小畑 礼一郎 Department of medicine, Mount Sinai Beth Israel

<ダイジェスト>

冠動脈疾患に対するアスピリン、ADP/P2Y₁₂受容体阻害薬の使用、非弁膜性心房細動や静脈血栓症に対する直接経口抗凝固薬（DOAC）など、種々の疾病に対して抗血小板薬、または抗凝固薬を使用している患者をみない日はないかもしれない。

抗血小板薬、抗凝固薬のいずれの薬剤の使用中でも、抗血栓効果の反面、当然ながら出血のリスクが伴う。さらに両者の併用ではより出血のリスクが増すことも知られている。加えて、出血性合併症が死亡率を上昇させ、その要因として貧血で臓器への酸素供給が低下することによる臓器不全の進行、続発する致死的不整脈の発症などが挙げられており、出血を迅速に認識し対応することも求められる。

本稿では、抗血栓薬使用下での出血の同定から拮抗薬の使用までを中心としたアプローチを考える。

12 抗血小板薬、抗凝固薬投与中の消化管出血予防：リスクを理解しエビデンスをふまえ、適切にプロトンポンプ阻害薬の併用を行う

- 吉岡 翼 東京ベイ・浦安市川医療センター 消化器内科
- 山田 徹 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 総合診療医学分野

<ダイジェスト>

近年、世界的に抗血小板薬、抗凝固薬の処方・使用頻度は増加している。背景には、高齢化に伴う冠動脈疾患や心房細動の有病率の増加、一次予防・二次予防としての抗血小板薬、抗凝固薬の処方の増加、DOACなどの新規薬剤の普及がある。これに伴い、出血性イベントや消化管出血リスクの増加が問題となっている。

アスピリン使用時の胃・十二指腸潰瘍予防などに関しては知見も多く、ある程度推奨も定まっているが、直接経口抗凝固薬（DOAC）使用時の小腸出血のマネジメントなど、エビデンスが固まっていない領域もある。日常臨床においても、消化器内科・循環器内科の双方で、抗血栓薬使用時の消化管合併症に悩まされることが多いのではないだろうか。

本稿では、抗血栓薬使用時の消化管出血予防と対策に関して、各種ガイドラインでの推奨を概観しつつ、実際

の臨床現場での対応策を考えていきたい。