

心臓・血管病から道民の健康と明るい生活を守ります

すこやか ハート



No.144

2022・2月



1/20

一般財団法人 北海道心臓協会

静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法 ：最近の考え方

手稲溪仁会病院 循環器内科 主任部長
湯田 聡 氏

はじめに

肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism; PTE) と深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis; DVT) は、一連の病態と考えられており、静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism; VTE) と総称されています。

PTEは、深部静脈にできた血栓が肺動脈に詰まる致死的な病態で、急性PTEと慢性PTEに分けられます。急性PTEは新鮮血栓が塞栓として肺動脈を閉塞する病態、慢性PTEは器質化した血栓により肺動脈が狭窄、閉塞している病態を言います。急性PTEの塞栓源の大部分は、下肢や骨盤内の静脈にできた血栓とされ、肺動脈を閉塞する血栓の量や患者の心肺予備能によっては、血圧が低下し、心肺停止をきたす場合があります。

DVTは、深部静脈に血栓ができた病態で、その多くは下肢に認め、左側の発症が右側に比べ多いとさ

れます。膝窩静脈から中枢側に血栓がある近位型(図1)と、血栓が膝窩静脈より末梢側にとどまっている遠位型に分類されます。DVTの多くは下腿にある、ひらめ静脈からできるとされています(図1)。静脈血栓は、なぜできるのか?

その原因としては、血流の停滞、血液の凝固亢進、血管の内皮障害、の3つが考えられています(表1)。

代表的な例として、長時間の旅行で形成されることが知られています(以前は“エコノミークラス症候群”と呼ばれていました)が、表1から分かる様に、静脈血栓は様々なことが原因でできることがわかっています。近年VTEと悪性腫瘍(がん)との関連が注目されており(表1)、VTEに遭遇した場合、背景に“がん”が隠れている可能性を考えて、大腸や肺など全身の精査を行うことが必要となっています。

VTEは、どのように診断するのか?

PTEは非特異的な症状を示すことが多く、“PTEかも”と疑うことが、その診断にとっても大事です。特に手術後、安静解除後の最初の歩行時や排便時、体位変換時に、突然呼吸困難や胸痛、血圧低下を認めた場合、PTEを強く疑います。まずは心エコー図検査で右室の拡大や壁運動低下の有無を確認します。さらに造影CTを行い、肺動脈内に血栓がないか評価します(図2)。

一方、DVTは下肢のむくみ

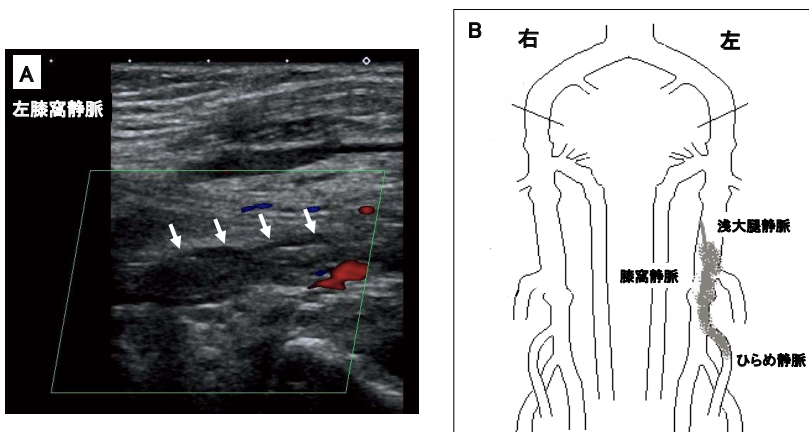


図1 深部静脈血栓症の下肢静脈エコー(A)と模式図(B):左膝窩静脈内(白矢印)に血栓を認める(A)。血栓は、ひらめ静脈から膝窩静脈、浅大腿静脈まで存在していた(B)。

や痛み（特に片側性）をきっかけに病院を受診し、採血のDダイマー上昇からDVTが疑われ、下肢静脈エコー（図1）や造影CTにて診断されることが多いです。

VTEは、どのように治療するのか？

VTE治療の基本は、抗凝固療法になります（但し、急性PTEで、血圧が低下している場合には、血栓溶解療法や外科的もしくはカテーテル的血栓摘除も行います）。VTEを有する患者では、血管内の凝固活性が高まっています（“血が固まりやすい”）。抗凝固療法で、その凝固活性を抑えることにより、血管内の線溶系を亢進させ、血栓を溶解します。

本邦では、これまでVTEの抗凝固療法として、未分画ヘパリンとワルファリンを組み合わせ使用してきましたが、ワルファリンの効果が安定するまで数日要することが問題でした。2011年より皮下注射製剤ですが、採血で薬剤の効き具合をみること（モニタリング）が不要な間接的Xa阻害薬（フォンダパリヌクス）が使用可能になりました。さらに2014年より経口内服が可能な直接作用型Xa阻害薬である、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンが順次承認され、VTEの治療に使用可能となりました。

これらの薬剤は直接作用型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant; DOAC）と呼ばれています。これらの薬剤（特にDOAC）の登場で、VTEの治療戦略が変わってきました。

DOACの利点として、①出血性合併症（頭蓋内出血など）が少ない、②効果発現は早い（服用して1～2時間で安定した効果が期待できる）、③モニタリングが不要、④食事や薬剤との相互作用が少ない（例えば、ワルファリン服用中は摂取できない納豆が摂取可能）点などがあげられます。一方、高度に腎機能が低下した例（表2）には使用できないことに留意する必要があります。また、薬価が高いこと

表1 静脈血栓塞栓症（VTE）のおもな原因

血流の停滞	血液の凝固能亢進	血管の内皮障害
長期臥床	悪性腫瘍(がん)	喫煙
長時間座位(旅行、災害時)	妊娠	手術、外傷、骨折
肥満	脱水	カテーテル検査
妊娠	薬剤(経口避妊薬など)	中心静脈カテーテル留置
心肺疾患(うっ血性心不全など)	手術、外傷、骨折	静脈炎
下肢麻痺	感染症	VTEの既往
下肢静脈瘤	ネフローゼ症候群	高ホモシステイン血症
下肢ギプス包帯固定	抗リン脂質抗体症候群	抗リン脂質抗体症候群

日本循環器学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)より.

も問題点としてあげられます。

現在、本邦ではVTEの内服治療として、ワルファリンに加え、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンが使用可能です。日本循環器学会から発表された“肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）”では、PTE/DVTの治療については、class Iの推奨でこれらの薬剤の使用が勧められています（表3）。VTEの治療にどの薬剤を選択するかは、出血の起こしやすさ、併存疾患、費用、使いやすさなどを考慮して決めることになります。最近では、より早期に効果発現が期待でき、一定の内服量で管理が可能なおことから、高度な腎機能低下など禁忌に該当しない場合、従来の未分画ヘパリンとワルファリンの併用ではなく、DOACを選ぶことが多くなってきました。

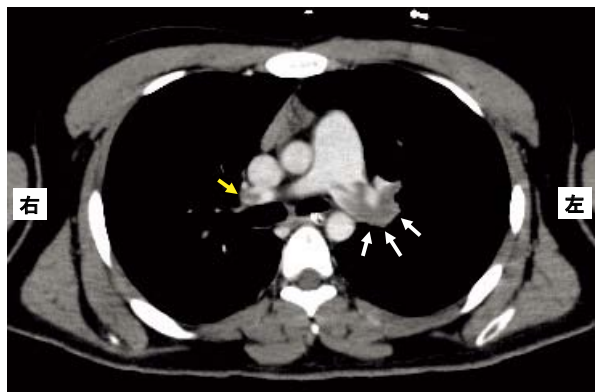


図2 肺血栓塞栓症の造影CT:血栓は左肺動脈内(白矢印)だけでなく、右肺動脈内(黄矢印)にも認められる。

VTEに対するDOACはどのように使用されるか？

VTEに使用可能なDOACの特徴を表2に示します。抗凝固薬による治療期間は、初期治療期、維持治療期（初期治療後～3ヵ月）、および延長治療期（3ヵ月以降）に分けます。DOACは内服後1～2時間程度で効果が期待できることから、従来のワルファリンのように注射薬剤（未分画ヘパリン、ファオンダパリヌクスなど）を併用することは必須ではありません。リバーロキサバンとアピキサバンは、注射薬剤を使用せずに単剤抗凝固療法が可能で、初期治療期（それぞれ3週間、7日間）は高用量の投与を行い、維持治療期は常用量で治療します。エドキサバンは、急性期にヘパリンなどの注射薬剤により適切な初期治療を行った後に投与開始となります。またエドキサバンは、DOACの中で唯一整形外科手術（膝関節・股関節人工関節置換術および股関節骨折手術）時、VTEの発症予防に使用可能です。

VTEに対するDOACはいつまで使用するか？

VTEに対する抗凝固療法の継続期間は、1) 危険因子が一過性・可逆性の場合には3ヵ月間、2) 誘因のない場合には少なくとも3ヵ月間で、それ以降は血栓塞栓症の再発を減らすことと、逆に出血性合併症（消化管出血など）を増やす可能性を勘案して期間を決定、3) がん患者もしくは再発をきたした場合には、より長期間の抗凝固療法が考慮されます。

がん関連VTEに対するDOAC

がん患者では、しばしばVTE（がん関連VTE）を発

症します。従来、がん関連VTEは、急性期は注射薬剤（未分画ヘパリン、ファオンダパリヌクスなど）で治療し、その後、ワルファリンによる治療が行われてきました。しかし、ワルファリンによる治療中でも、VTEの再発がしばしば起こり、さらには出血性合併症も多く起きてしまうことが問題でした。

最近、がん関連VTEに対する、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンの治療効果について世界的な大規模臨床研究が行われ、これらの薬剤の有効性および安全性が示されつつあります。今後、がん関連VTEに対するDOACをどのように使用すべきか、ガイドラインなどで明らかにされることになると思います。

表2 静脈血栓塞栓症に使用可能なDOACの特徴

	エドキサバン	リバーロキサバン	アピキサバン
最高血中濃度到達時間	1～3時間	0.5～4時間	2～4時間
用量・用法	60mg 1日1回 (急性期ヘパリン等による適切な初期治療後に投与開始)	初期:15mg 1日2回 (3週間) 維持期:15mg 1日1回	初期:10mg 1日2回 (7日間) 維持期:5mg 1日1回
減量基準	あり 以下は30mg/日へ減量 1) 体重 60kg以下 2) CCr15～50mL/min 3) P糖蛋白阻害薬の併用	なし	なし
禁忌	腎:CCr<15mL/min など	腎:CCr<30mL/min など	腎:CCr<30mL/min など

CCr: クレアチニンクリアランス。
各社適正使用情報を参照に作成

表3 静脈血栓塞栓症の薬物治療に関する推奨とエビデンスレベル

		推奨クラス	エビデンスレベル
PTE	急性PTEの初期治療期、維持治療期に非経口抗凝固薬とワルファリンを投与して、非経口抗凝固薬はワルファリンの効果が安定するまで継続する。	I	B
PTE	急性PTEの血行動態が安定している例に、初期治療期、維持治療期に非経口抗凝固薬あるいはDOACを投与する。エドキサバンは非経口抗凝固薬による適切な初期治療後に投与する。リバーロキサバンおよびアピキサバンは、高用量による初期治療後に常用量にて投与する。	I	A
DVT	中重症DVTの初期治療期、維持治療期に非経口抗凝固薬（ヘパリン、フォンダパリヌクス）とワルファリンを投与して、非経口抗凝固薬はワルファリンの効果が安定するまで継続する。	I	B
DVT	中重症DVTの初期治療期、維持治療期に非経口抗凝固薬あるいはDOACを投与する。エドキサバンは非経口抗凝固薬による適切な初期治療後に投与する。リバーロキサバンおよびアピキサバンは、高用量による初期治療後に常用量にて投与する。	I	A

DOAC: 直接作用型経口抗凝固薬、DVT: 深部静脈血栓症、PTE: 肺血栓塞栓症。

日本循環器学会、肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)より。

第69回日本心臓病学会学術集会

北海道大学大学院医学研究院

循環病態内科学教室

大学院生 千葉 泰之 氏

第69回日本心臓病学会学術集会が2021年9月17日から3日間の日程で開催されました。昨今のCOVID-19感染症拡大という状況を受けて、現地（鳥取県米子市）とWeb形式を組み合わせたハイブリッド開催となり、私はWeb形式で参加させて頂きました。

私はこの学術集会において、慢性心不全患者において予後との関連が示されている右室機能の評価法に注目し、体循環と肺循環の特徴の違いから検討した結果を報告させて頂きました。

心仕事量と心拍数の積で表されるcardiac power output (CPO) は心臓のポンプ機能を表す指標であり、左室CPOの低下は様々な病態の心不全の予後不良因子として知られています。左室と右室が直列回路を形成しているという観点から、右室のCPOも同様に心不全における予後と関連することが予想されますが、その意義は明らかではありません。

一方、心不全における左房圧上昇は、肺循環への受動的伝播とそれによる肺血管障害により肺高血圧を生じ、過剰な右室後負荷とその後の右室機能不全を経て心不全の予後と関連することが知られています。

本研究ではこれらに着目し、左室および右室のCPOと右室後負荷、ならびにこれらの組み合わせによる予後予測能の評価と、心エコーにより求める

これらの指標の予後予測における付加的価値を検討することを目的としました。

結果として、左室CPOの低下や右室後負荷の上昇に伴い心不全入院などの心血管イベントは増加しましたが、右室のCPOは心血管イベントと関連していませんでした。また心エコーにより求めた左室CPOと右室後負荷を組み合わせることにより、心血管イベントのリスクの層別化が可能であり、これらの指標が既存の臨床指標への付加的価値を有することが明らかとなりました。

体循環のポンプを担う左室では、心不全の病期の進行に伴い末梢血管の調節機能の低下も関連してCPOは直線的に低下することが予想されます。

しかしながら右室のCPOは肺動脈圧の上昇に伴い一時的な上昇を認めますが、病態が進行するにつれて右室の心仕事量が低下して右室CPOは低下すると考えられ、このような逆U字型の変化のため右室CPOによる心血管イベントの予測が困難であると考えられました。

一方で右室後負荷は左房圧上昇や肺血管リモデリングの進行から右室機能へ影響し、次第に上昇すると考えられます。これらの結果から、イベント予測としては右室のポンプ機能を示すCPOよりも右室後負荷指標が有用であると考えられました。

この結果は、心不全パンデミックと呼ばれる現代の循環器診療において、心不全患者のリスク評価に役立ち、日常臨床における一助となると考えます。

末筆ではございますが、本学会の参加にあたり研究開発調査助成を賜りました一般財団法人北海道心臓協会に心より厚く御礼申し上げます。

編集委員長	竹中 孝 (北海道医療センター副院長)
副委員長	土田 哲人 (札幌南一条病院院長)
委員	石森 直樹 (北海道大学病院臨床研修センター准教授)
同	神谷 究 (北海道大学循環病態内科学助教)
同	武田 充人 (北海道大学病院小児科講師循環器グループチーフ)
同	松井 裕 (斗南病院副診療部長循環器内科科長)
同	蓑島 暁帆 (旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科学分野助教)
同	矢野 俊之 (札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講師)
同	湯田 聡 (手稲溪仁会病院心臓血管センター循環器内科主任部長)

「元気になる健康長寿のヒント」

旭川医科大学名誉教授 心血管再生先端医療開発講座特任教授
長谷部 直幸 氏



今年の北海道心臓協会市民フォーラムは、コロナ禍のために皆さんに直接お集まりいただくことができないので、ウェブ動画で「元気になる健康長寿のヒント」というお話をお届けします。

さて、元気になる長寿の方にはどのような特徴があるのかを調べると一つ目は、肥満の方はいない、二つ目は、たばこを吸われる方はいない、三つ目は、血圧は低めの方が多く、四つ目は、運動している方が多い、五つ目に、老後も働いている方が多いということがわかりました。

まず、元気になる長寿の方には肥満の人はいないというお話です。

日本人は肥満に向かっているとされます。メタボ、メタボと言われるが、内臓肥満、内臓脂肪がたまってくると、これを背景にして高血圧、糖尿病、脂質代謝異常が起こりやすくなり、動脈硬化が進むことが知られています。これら四つを全て持っている方は、何も無い方に比べると、30倍、動脈硬化が進みやすいというデータがあります。

2番目の特徴は、元気になる長寿の方にたばこを吸っている方はいないということです。日本人は何で亡くなるのかという何といても、たばこであります。たばこは、がんの問題があります。そして、心血管病のリスクを高め、肺が壊れる肺気腫になり在宅酸素療法になるなど、合わせると年間12万人ぐらの日本人がたばこで亡くなると言えます。

三番目は、血圧は低めの人が多いということです。高血圧、血圧が高いという状態が続くと、脳卒中や心筋梗塞、腎不全が起きやすいと言われますが、その大元にあるのは動脈硬化です。血圧が高い状態が続くと、動脈硬化が進みます。そのために、脳卒中、心筋梗塞、腎不全が起きてくるということになります。高血圧のない方が心臓や血管の病気を発症するリスクを1とします。そのときに、高血圧のある方が治療を十分に受けられなくて、つまり血圧のコントロールができていないという状態にあると、2倍、心臓や血管の病気が起きやすいことを表しています。

もう一つ、日本人は塩分を取り過ぎていることです。高血圧は、動脈硬化を進めて、脳卒中、心筋梗塞、腎不全を起こしますよという話をいたしました。この高血圧は、塩分を取り過ぎると起きてきます。塩分の取り過ぎは高血圧につながります。日本人の食塩摂取量、僅かには右肩下がりなのでありますが、平成21年でもまだ10グラムを超えていました。

高血圧の方の減塩の目標値として、医師は6グラム未満にすることをとを勧めているのです。減塩をすると、1日1グラム、2グラム、3グラムの減塩で年間の心筋梗塞や脳卒中の発症リスクが3%、6%、9%減少することが知られており、減塩は極めて重要です。

減塩をするとそれだけで血圧も下がりますが、DASH食を摂ること、減量すること、運動すること、お酒を控えることで、上の血圧は3から5ぐらい、下の血圧も2から3ぐらい必ず低下する、生活習慣の修正で血圧を下げるすることができます。

DASH食とは、飽和脂肪酸を控えて、果物や野菜をたくさん摂る食事です。

さらに、カリウム、カルシウム、マグネシウムというミネラルですが、これはDASH食が圧倒的に高く、1.5倍から2倍含まれていることになりますし、食物繊維も豊富なので、果物や野菜を摂ることを勧めています。

マグネシウムは、天然のカルシウム拮抗薬と呼ばれています。カルシウム拮抗薬というのは、血圧を下げるお薬で、飲んでいる方もたくさんいるのではないかと思います。この血管平滑筋という血管をつくっている筋肉に働き、収縮を抑制します。緊張を緩めることができるわけです。だから、マグネシウムには血圧を下げる方向に向かわせる働きがあることがわかります。

さらには、交感神経の終末というところからノルアドレナリンという物質が出てますが、これは心臓を頑張らせる物質で、この物質が出てくるのをマグネシウムは抑制するので、心臓を穏やかにしてくれる、ストレスを取ってくれるという働きがマグネシウムに期待できます。

さらには、副腎からアルドステロンというホルモンが出てきますが、このホルモンの分泌を抑制する働きもマグネシウムにはあるので、このアルドステ

ロンは、水やナトリウムを体にためて、血圧を上げる方向に向かわせるホルモンなので、血圧を落ち着ける方向に働いてくれるということがあり、全てを合わせると、マグネシウムというのは心臓や血管を保護する大変優れた物質の一つです。

4番目が、元気な長寿の方には運動している人が多いということです。運動は心臓や血管にいいというのは、皆さんご承知のとおりです。代謝に効き、減量にももちろん効きます。骨や筋肉を丈夫にしてくれ、ストレスの解消に有効です。

先ほど来お話ししたメタボですが、メタボの解消には1日1万歩歩くことを勧めます。もう少し早く歩く、これを速歩というのですが、2,000歩を10分間で歩くようなスピードだと、毎日10分以上歩くことで十分と言われています。歩くというのは基本です。

最後に、元気な長寿の方は老後も働いている方が多いということです。日野原先生のスケジュール帳を一度見せていただいたことがあります。3年先までびっしりスケジュールが埋まっていた。3年先までのスケジュールをこなさなければいけないという気持ち、その意識が元気を生み出すのです。その発想は極めて重要だと思います。

今日は、元気が出る健康長寿のヒントということでウェブ動画をつくらせていただきました。一つか二つでも皆さんの参考になることがあれば幸いです。

まだないくすりを
創るしごと。

明日は変えられる。

 **astellas**
アステラス製薬株式会社
www.astellas.com/jp/

 **Abbott**

CREATING
THE FUTURE OF
HEALTH TECHNOLOGY

心疾患治療分野のリーディングカンパニーとして、心臓疾患と共に生きる人々の身体的負担の軽減をめざし、人々が人生のあらゆるステージにおいて最高の人生を送ることができるようサポートしていきます。

製造販売業者
アボットメディカルジャパン合同会社

本社: 〒105-7115 東京都港区東新橋一丁目5番2号 汐留シティセンター
お問い合わせ: VASCULAR事業部
〒108-6304 東京都港区三田3-5-27 住友不動産三田ツインビル西館4F
Tel: (03)4560-0780 Fax: (03)4560-0781
www.cardiovascular.abbott.jp ©2021 Abbott. All rights reserved. (MAT-2115872 v1.0)

第32回伊藤記念研究助成金贈呈式 加藤喜哉氏(市立釧路総合病院)、青沼達也氏(旭医大)に

第32回伊藤記念研究助成金の贈呈式が令和3年10月28日(木)札幌グランドホテルにおいておこなわれました。今年度の受賞者は加藤喜哉氏(市立釧路総合病院心臓血管内科医長)と青沼達也氏(旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科学分野助教)です。

加藤氏の研究テーマは「心不全患者における肝臓MRIを用いた非侵襲的右房圧推定による予後リスク層別法の開発」、青沼氏は「Onco-cardiologyの新展開：トラスズマブ関連心毒性におけるlong noncoding RNAの役割に関する検討」です。

贈呈式では一般財団法人北海道心臓協会伊藤理事長から褒状と助成金75万円が両氏に贈られました。

同研究助成事業は、心臓血管病の基礎、臨床、予防に関する優れた研究に対し、北海道心臓協会が北海道在住の研究者を対象に毎年助成しているものです。

第32回 伊藤記念研究助成金贈呈式



前列左から畠山鎮次北海道大学医学部長、島本和明日本医療大学総長、加藤喜哉氏、伊藤理事長、青沼達也氏、菅原淳北海道新聞事業局長、安斉俊久北海道大学教授、後列左から渡辺明彦日本赤十字北海道支部事務局長、當瀬規嗣札幌医科大学教授、三浦哲嗣札幌医科大学名誉教授、傳法公麿藤女子大学名誉教授、上田順子北海道看護協会会長

北海道心臓協会のご案内とお願い

一般財団法人北海道心臓協会は予防啓発や研究、調査に対する研究助成などの活動を通して、心臓血管病の予防、制圧に努めています。本協会は1981年に創設され、一貫して皆様の賛助会費やご寄付により運営されています。ご協力をお願いします。何口でも結構です。

賛助会費(口/年額) 一般会員 1,000円 個人会員 3,000円 法人会員 10,000円

心臓・血管病を防ぎ、健康と明るい生活を守ります

一般財団法人 北海道心臓協会

〒060-0004 札幌市中央区北4条西4丁目1番地 (株)伊藤組内
TEL 011-241-9766 FAX 011-232-4678
mail: sinzoukyukai@aurora-net.or.jp
URL: <http://www.aurora-net.or.jp/life/heart/>

北海道心臓協会

検索 ←

表紙

「雪の終着駅」

藤倉 英幸