

2025 年 6 月 30 日

関係各位

一般社団法人 日本心臓血管麻酔学会
一般社団法人 日本胸部外科学会
特定非営利活動法人 日本心臓血管外科学会
一般社団法人 日本体外循環技術医学会

アンデキサネット アルファの周術期投与に関する提言

アンデキサネット アルファ(オンデキサ®)は、アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンなどの直接作用型第 Xa 因子阻害薬(以下、Xa 阻害薬)を服用中の患者において、生命を脅かす出血または止血困難な出血が発現した際の抗凝固作用の中和を適応として、2022 年 5 月より国内で販売が開始されました。

しかしながら、ヘパリンを用いる心臓血管外科手術の術前または術中にアンデキサネット アルファを投与した後、著明なヘパリン抵抗性を呈し、手術遂行に重大な支障を来した症例が複数報告されています。これを受け、日本心臓血管麻酔学会は 2023 年 9 月に「アンデキサネット アルファの周術期投与に関する注意喚起」を発出いたしましたが、その後も類似の症例が継続して報告されています。

このような状況を踏まえ、日本心臓血管麻酔学会、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、ならびに日本体外循環技術医学会の 4 学会は、本剤の投与により生じうるヘパリン抵抗性について、医療現場への一層の周知が必要であるとの認識で一致し、下記の通り提言を発出することといたしました。

【提言】

1. アンデキサネット アルファの投与は、高度なヘパリン抵抗性を惹起する可能性がある。
Xa 阻害薬を内服中の患者に対してアンデキサネット アルファを投与した後、ヘパリン抵抗性によって人工心肺装置の使用が困難となった症例が多数報告されている。アンデキサネット アルファの投与は、結果として患者に必要な治療の実施を妨げる可能性がある。したがって、Xa 阻害薬内服中の患者に対する緊急処置に際しては、本剤を安易に第一選択とせず、緊急手術を含む治療全体の方針を多角的かつ総合的に検討した上で、その適応を慎重に判断することを強く推奨する。

2. アンデキサネット アルファの使用に際しては、多職種による協議を経て適応を決定することが望ましい。

使用の可否は単一の診療科のみで判断するのではなく、治療に関与する他の診療科医師、臨床工学技士、薬剤師など、多職種による協議を経た上で決定されるべきである。

3. アンデキサネット アルファを人工心肺中に投与することは避け、人工心肺離脱後の止血困難に対する投与判断も慎重な検討を要する。

人工心肺装置稼働中の投与は、装置の使用に著しい支障をきたす可能性があるため避けるべきである。また人工心肺離脱後の止血困難に対して本剤を一律に投与することは推奨されない。血算、凝固検査、血液粘弾性検査等の結果をもとに Xa 阻害薬以外の凝固障害の原因を除外し、さらに、再度人工心肺を導入する可能性がないことを確認した上で判断することが推奨される。

4. アンデキサネット アルファによって惹起されるヘパリン抵抗性への対応法は確立されていない。

ヘパリンの追加投与のみでは活性化凝固時間 (ACT) の延長を得られないことが多い。現時点では、アンチトロンビンの単独投与またはヘパリンとの併用、あるいはナファモスタットの投与が、ACT 延長に一定の効果を示す可能性がある。

5. 本提言は、各医療機関内での共有と体制整備を通じて活用されるべきである。

アンデキサネット アルファの使用およびそれに伴うヘパリン抵抗性への対応法を、各医療機関の診療科・診療部門間で共有し、院内での運用体制をあらかじめ策定しておくことが推奨される。

【補足資料】

本提言を発出するにあたり、表 1 に示す検索語を用いて、2019 年 1 月から 2024 年 12 月までに日本から報告されたアンデキサネット アルファの周術期投与に関する文献を PubMed および医学中央雑誌にて検索した。該当文献は英文 19 編、邦文 16 編であり、うち心臓血管外科周術期に関連するものは英文 18 編、邦文 4 編であった (1-22)。これら 22 編に含まれる 25 症例の臨床経過について検証を行った。

25 症例すべてが緊急手術であり、人工心肺装置 (以下 CPB) を使用しなかった症例は 3 例 (腹部大動脈瘤破裂 2 例、内腸骨動脈瘤破裂 1 例)、使用した症例が 22 例であった。非 CPB 症例では全例において、ヘパリン 170~220 U/kg を投与しても ACT は 150 秒未満であり、うち 2 例では新鮮凍結血漿 (以下 FFP) を投与したが ACT は延長しなかった。全例 ACT 150 秒未満のまま手術が施行され、1 例で内腸骨動脈血栓が認められた。

CPB を使用した 22 例のうち、18 例は Stanford A 型大動脈解離であり、アンデキサネット アルファの投与タイミングは、CPB 前 15 例(手術室入室前 11 例、入室後 4 例)、CPB 中 2 例、CPB 離脱後 5 例であった。CPB 前投与 15 例では、ヘパリン 300~500 U/kg の投与にもかかわらず、全例で ACT が 400 秒未満であり、顕著なヘパリン抵抗性を示した。本剤の術前投与が救命または予後の改善に寄与したとの明確な根拠は示されていない。

CPB 中投与の 2 例では、投与直後から ACT が 400 秒未満に低下し、いずれも CPB 回路内に血栓を生じ回路交換を要した。1 例では術後に脳梗塞を合併していた。CPB 中のアンデキサネット アルファ投与は臨床的意義が乏しく、ヘパリン投与中の使用は避けるべきと考えられる。

CPB 離脱後の止血困難に対して投与された 5 例(手術室内 4 例、ICU 1 例)では、全例で止血改善が報告されているが、1 例で脊髄梗塞が発生している。CPB 離脱後の出血には、低フィブリノゲン血症、血小板減少、線溶亢進など複数の因子が関与しており、血算、凝固検査、血液粘弾性検査などを適切に実施し、これらの要因を十分に評価・除外し、さらに再度 CPB を導入する可能性が低いことを十分に確認したうえで、本剤の投与可否を慎重に検討すべきである。

アンデキサネット アルファは、Xa 阻害薬の中和作用に加えて、組織因子経路阻害因子(tissue factor pathway inhibitor: TFPI)も阻害することから、凝固能を亢進させる可能性が報告されている(23)。直接的因果関係は証明されていないものの、CPB 離脱後に本剤を投与し術後に広範な脳梗塞を来した症例や(24)、CPB 非使用患者の脳出血に対する本剤投与後に内頸動脈閉塞を生じた症例も報告されており(25)、安易な使用は避けるべきである。

アンデキサネット アルファによるヘパリン抵抗性の原因として、本剤がアンチトロンビン(以下 AT)に結合し、AT による Xa 阻害作用を妨げる機序が報告されている(26)。CPB 前投与 15 例中、4 例はヘパリン追加のみで CPB 導入したが、ACT > 400 秒を達成したのは 1 例のみであった。2 例は ACT < 400 秒で CPB 導入し、貯血槽内に血栓を認めた(1 例は ACT の記載なし)。

残りの 11 例では、ヘパリンが追加(7,000~70,000 U)され、さらに追加治療として FFP(1 例)、AT 単独(5 例)、AT+ヘパリン(1 例)、ナファモスタット単独(2 例)、AT+ナファモスタット(1 例)、AT+ナファモスタット+アルガトロバン(1 例)が投与された。FFP を除くすべての追加治療で ACT > 400 秒を達成していたが、FFP 投与例では ACT < 300 秒のまま CPB が継続され、術後脳合併症で死亡に至っている。

これまでに報告された本剤に関連したヘパリン抵抗性の機序および臨床経過を踏まえると、AT の補充が ACT 延長に有効である可能性が示唆される。しかしながら、標準的な投与量は確立されておらず、検証した症例においても投与量は 12.5~57 U/kg と幅があった。基礎研究では、AT 50~60 U/kg およびヘパリン 400~600 U/kg の併用がヘパリ

ン抵抗性への有効な対応策となり得ることが示されているが、臨床での検証はなされていない(27)。また、ナファモスタットはヘパリン投与後の追加療法として、単独または AT との併用により ACT > 400 秒を達成しており、ACT 延長に有効である可能性がある。ただし、検証症例における投与量は 30~120 mg/時間と幅があり、現時点で基準となる投与量は明確ではない。

ヘパリン抵抗性に対しては、ヘパリンへの反応性 (ACT の延長) が回復するまで待機するという選択肢もありうる。健常人を対象とした試験ではアンデキサネット アルファの投与中止後、3-5 時間程度でプラセボ群と同程度まで抗 Xa 活性が再上昇することが示されており(28)、ヘパリン反応性も経時的に回復すると考えられる。ただし、ヘパリン反応性が本剤投与前のレベルに回復するまでの時間は明確ではない。

表 1 検索用語一覧

英語文献	日本語文献
andexanet alfa	アピキサバン
andexanet alpha	アンチトロンビン
anticoagulant	アンデキサネット アルファ
antithrombin	エドキサバン
aortic aneurism	活性化第 X 因子
aortic dissection	拮抗
aortic surgery	緊急
apixaban	血液凝固異常
bleeding	血管外科
cardiac surgery	血栓
cardiopulmonary bypass	抗凝固
cardiovascular surgery	出血
coagulopathy	人工心肺
direct oral anticoagulant	心臓外科
DOAC	心臓血管外科
edoxaban	生命を脅かす出血
embolization	塞栓症
emergency	大動脈
factor Xa	大動脈解離
factor Xa inhibitor	中和
heparin	直接作用型経口抗凝固薬
heparin insensitive	Xa 阻害剤

heparin resistance	DOAC
heparin unresponsive	ヘパリン抵抗性
heparinization	リバーロキサバン
neutralization	
obstruction	
occlusion	
reversal	
rivaroxaban	
thrombosis	
urgent	
vascular surgery	

【文献】

1. A&A Practice 2019; 13271-3.
2. Clin Pract Cases Emerg Med 2019; 3: 390-4.
3. Pharmacotherapy 2019; 39: 861-5.
4. J Cardiothorac Vasc Anesth 2021; 35: 262-4.
5. J Cardiothorac Vasc Anesth 2021; 35: 904-7.
6. A&A Practice 2022; 16: e01636.
7. J Cardiovasc Electrophysiol 2023; 34: 593-7.
8. Ann Vasc Dis 2023; 16: 273-6.
9. Cureus 2023; 15: e44003.
10. Cureus 2023; 15: e50856.
11. Eur J Cardiothorac Surg 2023; 63: ezad100.
12. JA Clin Rep 2023; 9: 126.
13. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2024; 32: 213-4.
14. Cureus 2024; 16: e62370.
15. JA Clin Rep 2024; 10: s40981.
16. J Cardiothorac Vasc Anesth 2024; 38: 1727-9.
17. J Cardiothorac Vasc Anesth 2024; 38: 780-3.
18. Perfusion 2024; 25: 2676591241268390.
19. 胸部外科 2024; 77: 454-6.
20. 日心臓血管外会誌 2024; 53: 127-30.
21. 麻酔 2024; 73: 98-102.
22. 愛媛医学 2024; 43: 105-8.
23. Nat Commun 2024; 15: 3912.

24. Cardiovasc Anesth 2024; 28(Suppl): 295.
25. 臨床神経 2024; 64: 730-5.
26. Eur J Cardiothorac Surg 2023; 64: ezad340.
27. Br J Anaesth 2024; 132: 1204.
28. N Engl J Med 2015; 373: 2413-24.