

あなたも名医!

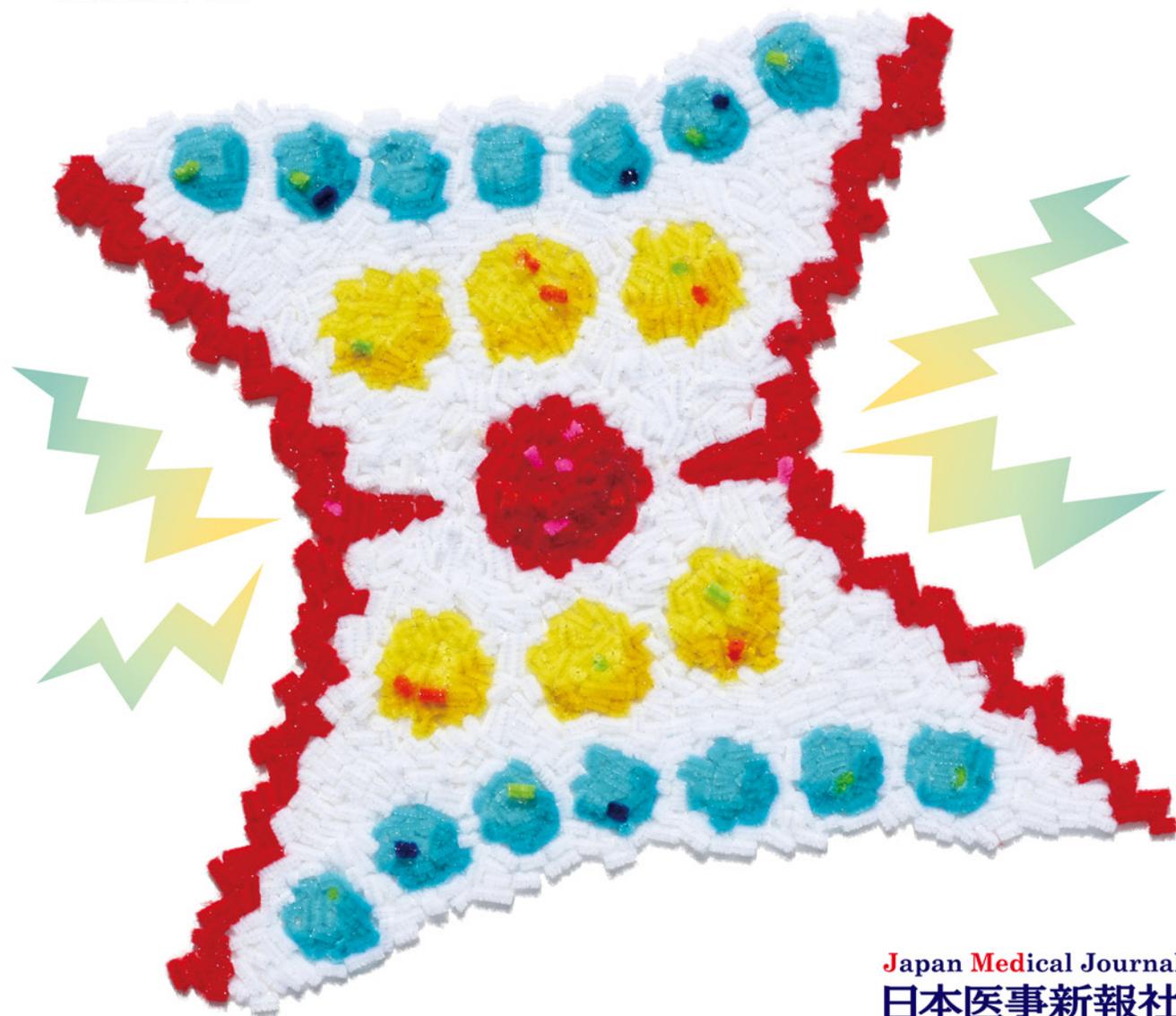
jmed  
[ジェイメド]

21

# 経口抗凝固薬、 新しい どう使う?

心房細動を診るジェネラリストのために

東海大学医学部内科学系(循環器内科学)教授  
後藤信哉 [編]



B 抗凝固薬の特徴

# 2 ワルファリン

結論から先に

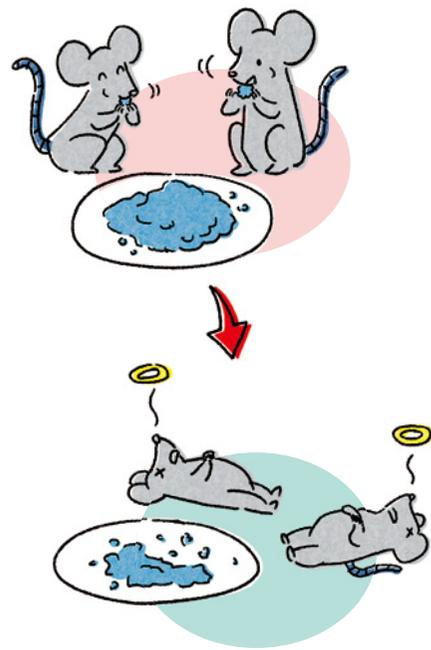
- ★ワルファリンは1943年に合成されて以来、世界で汎用されている抗凝固薬である。
- ★ワルファリンは、併用薬や食事の影響を受けやすく、個人差が大きいため、薬効モニタリングを要し、個々の症例に対して微調整する必要があるが、非常に強力な薬である。

## 1 ワルファリンの発見

□→ 1920年代にカナダでスイートクローバーを食べたウシが次々に出血が止まらなくなり死んでいく病気が流行し、スイートクローバー病と名づけられました。後にウィスコンシン大学で腐ったスイートクローバーからジクマロールが精製・単離され、この物質がスイートクローバー病の原因であることが突き止められました。

□→ ワルファリンはこのジクマロールの構造をもとにして合成され、当時は殺鼠薬として使用されていました。ワルファリンを食べてもすぐには効果が出ませんが、数日続けて食べさせることによってその作用が現れてきます。このため、周りのネズミも警戒せず、同じエサを食べさせることができ、一網打尽にできたのです。

□→ この毒性に目をつけ、自殺目的にワルファリンを大量服用する事件が起きました。しかし、その人が無事に蘇生したのを見て、ワルファリンの実験が始まり、抗凝固薬として製剤化されたのです。



## 2 ワルファリンの作用機序

- ワルファリンは、ビタミンK類似構造のクマリン誘導体であり、血液中の凝固因子に対して直接作用するのではなく、ビタミンK依存性凝固因子の機能的完成を阻害し、凝固活性を有しない凝固因子 (protein induced by vitamin K absence or antagonist; PIVKA) を増加させることにより効果が現れます。
- ワルファリンは *in vitro* で血液に対する直接の抗凝固作用はないので、既に形成された血栓は溶解しません。血小板に対しても直接的な作用は持たないので、血小板の関与が強い動脈血栓の形成初期段階では、血栓形成に対して抑制効果は少ないとされています。
- ワルファリンの抗凝固作用は、血液のうっ滞や凝固系の関与が強い静脈血栓に対して効果的です。しかし、主として塞栓症の場合には、凝血塊の発育・成長が生じて塞栓症が発症することを防止する目的で、静脈血栓症だけでなく末梢動脈塞栓症や脳動脈塞栓症に対しても用いられることがあります。
- ワルファリンの大部分は十二指腸で吸収され、3～9時間で最高血中濃度に達しますが、その吸収速度は個人差が大きいことが知られています。
- 吸収されたワルファリンの97%はアルブミンと結合し、実際に薬効を発揮するのは、アルブミンに結合していない3%分にすぎません<sup>1)</sup>。さらに、肝臓に達したワルファリンはチトクロムP450 (CYP2C9) により代謝され活性体となり、ビタミンK還元酵素複合体に作用します。
- 抗凝固機能を有するワルファリン活性代謝物の産生には前述のCYP2C9とビタミンK代謝サイクルの律速酵素であるビタミンKエポキシド還元酵素 (VKORC) 阻害の影響が大きいとされています<sup>2)</sup>。
- 日本人はワルファリンの代謝能力の低い遺伝子型が多いことで知られています<sup>3)</sup>。

ここがポイント

- ワルファリンの代表的な適応疾患には、心房細動(脳卒中予防)、深部静脈血栓症、人工弁の血栓予防、肺塞栓症等がある。
- ワルファリンは個人差が大きく、遺伝子多型がワルファリンの至適投与量の個人差を規定している要素になっている。
- 日本人では有効濃度に必要なワルファリン量が欧米人に比較して少ないことが多い。

## 3

## ワルファリンのモニタリング

- 薬剤の代謝に個人差があること、薬効の代謝が食事や併用薬により大きく影響を受けることから、ワルファリンには定期的なモニタリングが必要です。
- 現在では、プロトロンビン時間をもとにしたINRで評価するのが世界標準となっています。
- プロトロンビン時間(PT)は用いる試薬により、施設により、また同一検体の計測でもばらつきが多いことから<sup>4)</sup>、試薬による差を最小限とするために、1977年にWHOが標準品としたヒト脳トロンボプラスチン試薬と比較した指数である国際感度指数(international sensitivity index; ISI)が各試薬につけられています。このISIで補正して得られるのが、PT-INRです<sup>1)</sup>。

## ここがポイント

→ワルファリンの薬効のばらつきの多くは遺伝子型により規定されるため、安定している症例では数カ月をわたってPT-INRは安定しているが、不安定な症例では診察期間を短くすることが必要である。

## 4

## ワルファリンの開始について

- ワルファリン投与開始後、安定した抗凝固効果を発揮するまでには数日かかります。投与方法としては、初回5~10mgの大量投与から開始して、2、3日後にトロンボテスト、プロトロンビン時間などを確認して、維持量を投与するloading dose法と、初回から一定量を毎日投与して治療域にもっていくadjusted dose法が一般的です。
- 日本人では少量のワルファリンが適切であること、プロテインCやプロテインSへの急激な影響が少なくすむことから、adjusted dose法を勧める傾向にあります。
- 緊急時には、ワルファリン内服とヘパリンを併用し、ワルファリンが治療域で落ちついたところでヘパリンを中止する方法もあります。
- 前述の通り、ワルファリンはビタミンK依存性凝固因子だけでなく、凝固阻害因子であるプロテインC、プロテインSの産生も阻害します。凝固第Ⅷ因子とプロテインCの体内寿命が短いため、ワルファリン単独療法では一時的に血栓性の亢進が起こるリスクがあり、血栓リスクの高い症例ではワルファリンの開始時にプロテ

ンC、プロテインSに影響を与えないヘパリンを併用したほうが理論的には安全と言えます。

- ワルファリンの血中濃度半減期については多くの報告がありますが、平均すると40時間前後であると考えられます。

## 5

## ワルファリンの副作用

- ワルファリンの最大の副作用は出血です。皮下出血、血尿、鼻出血、歯肉出血、吐血、下血など症状は様々ですが、やはり一番の問題は頭蓋内出血です。
- また、皮膚の壊死は局所血栓に関係すると思われ、一般に抗凝固薬療法開始から数日以内に生じます。壊死発生の原因としてワルファリンが疑われる場合にはワルファリン療法を中止する必要があるが、その際には抗凝固薬療法としてヘパリンの使用を検討します。壊死に対し各種の治療が試みられていますが、有効な治療法はみられていません。

## ここがポイント

→出血の対応としては、まずワルファリンの減量、中止が必要であり、場合によっては新鮮凍結血漿、ビタミンK製剤の補給などの手段が必要となる。

## 6

## 他の経口抗凝固薬

- モニタリングが必要で標準化が難しいワルファリンに代わり、経口抗トロンビン薬、抗Xa薬が開発されています。
- ワルファリンは確かに扱いにくい薬剤ではありますが、有効な薬です。長い歴史があり、安価であり、弁膜症性心房細動に使用可能であること、拮抗方法が存在すること、モニタリングが可能であるという長所もあります。

## ここがポイント

→どの薬を選ぶか、またはそもそも抗凝固薬が必要か、1症例ずつ検討し、患者さんとメリット、デメリットについて相談しながら決定していくことが重要である。

◀文献▶

- 1) 血栓症—やさしく・くわしく・わかりやすく. 後藤信哉 他編, 南江堂, 2004.
- 2) The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium: N Engl J Med 360:753-764, 2009.
- 3) Takahashi H, et al: Blood 103:3055-3057, 2004.
- 4) Eckman MH, et al: N Engl J Med 329:696-702, 1993.

戸田恵理, 後藤信哉



B 抗凝固薬の特徴

3

経口抗トロンビン薬

結論から先に

- ★ 50年以上続くワルファリン治療単独の時代から新たな抗凝固薬時代を開いたのが経口抗トロンビン薬のダビガトランである。
- ★ 食事の影響がなく, 他の薬剤相互作用も少ない, 毎月の採血は不要などのメリットは大きい, 腎機能は定期的にモニターする必要がある。

1 経口抗トロンビン薬とは？

- ワルファリンがビタミンK依存性の凝固因子を減少させることにより二次的に抗凝固作用を発揮するのに対し, 血液凝固因子の中のトロンビンを直接拮抗的に阻害する薬剤が抗トロンビン薬です(図1)<sup>1)</sup>。
- キシメラガトランが21世紀初めに開発されましたが, 重篤な肝機能障害がワルファリンに比べて6倍高く承認されませんでした。日本では2011年3月にダビガトランが使用できるようになりました。

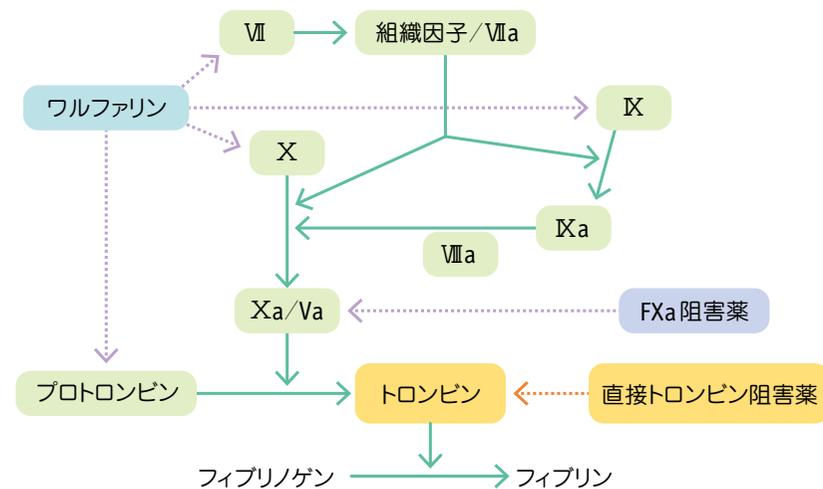


図1 ▶ 血液凝固カスケードにおける経口抗凝固薬の作用点

(文献1より改変)

- 服用するダビガトランエテキシラートはプロドラッグで、腸管からの吸収率が低く、それを克服するために特殊な製剤が工夫されています。pHが低いことが吸収率を上げる条件となるため、服用するダビガトランのカプセルにはダビガトランエテキシラートのコアに酒石酸を持つ小さな粒々が詰められています。
- RE-LY試験という国際共同第Ⅲ相試験で、ダビガトランがワルファリンと同等あるいはそれ以上の脳卒中予防能力があること、頭蓋内出血は明らかに少ないこと、大出血合併症はワルファリンと同等あるいはそれより少ないこと、ワルファリンに比べて多い副作用としては、上腹部痛、腹部痛、上腹部不快感、消化不良などの消化器症状があることが示されました<sup>2)</sup>。おそらくこの上腹部を中心とした副作用は特殊製剤によるものと考えられます。
- 一方、その後のサブ解析で、消化管出血が300mg/日ではワルファリンに比べて1.5倍高く、中でも下部消化管出血が多いことが示されました(図2)<sup>3)</sup>。また、高齢者、腎機能低下(クレアチニンクリアランス30~50mL/分)、抗血小板薬併用により大出血は増加することが明らかとなりました<sup>3)</sup>。

ここがポイント

→ワルファリンと比べての大きな利点は、服用したその日から抗凝固作用を発揮すること、食事の影響がないこと、併用禁忌や併用注意薬は比較的少ないこと、月1回の定期的な抗凝固作用モニタリングは必要ないことである。

2 なぜ頭蓋内出血は少ないのか？

- ワルファリンに比べて頭蓋内出血はダビガトラン300mg/日で59%、220mg/日で70%少ないことが報告されています。この頭蓋内出血の発生頻度はアスピリンの頭蓋内出血の頻度に匹敵します。
- そのメカニズムとして、1つは第Ⅶ因子の関与が指摘されています。体の中でも脳と子宮は組織因子が特に多い場所です。止血機転が働く最初のスタートは組織因子と第Ⅶ因子の反応です。ワルファリンは、ビタミンK依存性の凝固因子、Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子を減少させるため、頭蓋内で出血が始まった際、最初の機転である組織因子と第Ⅶ因子の反応が十分生じない可能性があります。
- 一方、ダビガトランでは凝固因子が減少することはないため、第Ⅶ因子と局所の組織因子の反応は通常通り起こると考えられます。凝固カスケードの反応が進んで局所にトロンビンがある程度できれば、拮抗的に働くダビガトランの抗トロンビン作用を凌駕する可能性があります。

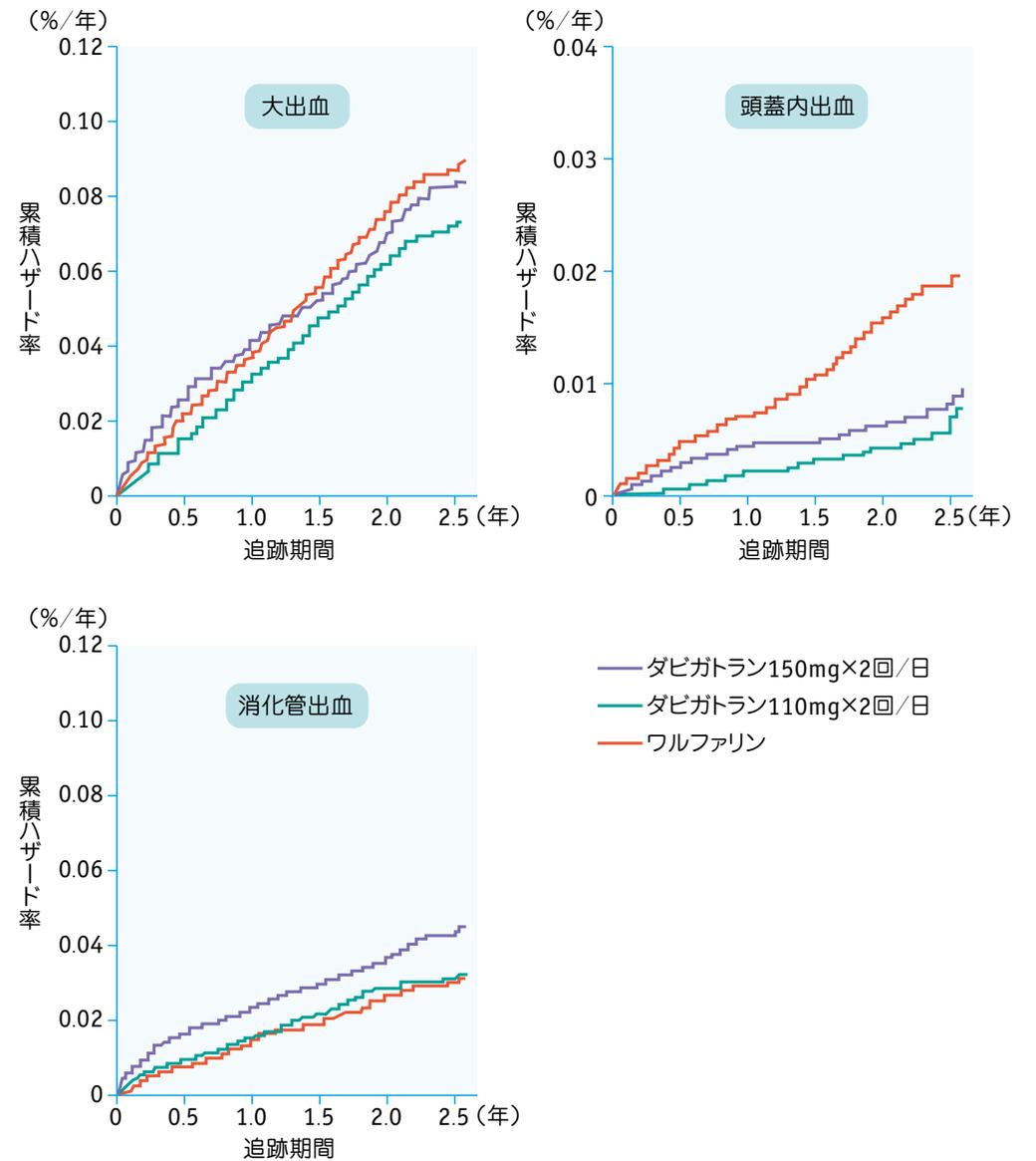


図2 ▶ 出血性合併症累積ハザード率 (文献3より改変)

- もう1つの機序としては、ダビガトランの血中濃度およびその効果が服用後ピーク、トラフとphasicに変化することです。ワルファリンでは1日中その効果はほぼ一定であるため、1日中抗凝固作用が一定で、出血のリスクもほぼ一定です。一方、ダビガトランでは服薬後約2時間でピーク、半減期は12時間であるため、1日の中でも効果に強弱があります。効果が弱まったときに止血しやすい機転が働く可能性があります。