

ホスピタリスト

# Hospitalist

Vol.7 No.3 2019

患者全体を見すえた内科診療のスタンダードを創る

特集

## 抗血小板薬, 抗凝固薬のすべて

編集 ● 山田 悠史, 筒泉 貴彦

あなたの血栓治療を変える19のヒント



JHospitalist  
Network

メディカル・サイエンス・インターナショナル

# 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\* TAKADA, Shimon

筒泉 貴彦\*\* TSUTSUMI, Takabiko

**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。

### ワルファリンの歴史<sup>1,2)</sup>

ワルファリンの開発の歴史には他の薬剤と違い、開発までにとっても興味深いエピソードがある。

1920年頃、カナダや米国北部で若く元気で食欲も旺盛な牛が、急に出血が止まらなくなってバタバタと死んでいくということが起こり始め、牛に新しい病気が発生したという噂が広がった。牧場主達は今までに聞いたこともない新しい伝染病ではないかと恐怖に駆られていたところ、1922年、カナダの獣医師 Schofield は、牛が食べた腐ったスイートクローバーがこの奇妙な病気の原因であると突き止めた。

スイートクローバーは成育が良く、収量も豊かで、牧草としては優れたものであった。当時この地方では牛の飼料が、それまでの牧草からスイートクローバーに変えられつつあったことがこの病気を広げさせる原因の1つでもあったのである。

その後、1929年には米国ノースダコタの獣医師 Roderick が、トロンビン不足によってこの病気が発生することを突き止め、さらにプロトロンビンが関係していること、ムサラキウマゴヤシ（この中にビタミンKが含まれていた）を食べさせると出血が止まることなどが次第にわかってきた。しかし、腐敗したスイートクローバーがなぜこの病気を引き起こしたのかは、依然として謎のままであった。

1930年代のある日、Ed Carlson という農夫が、牛が全滅しそうだといって Wisconsin 大学の生化学者 Karl Paul Link のところに助けを求めて駆け込んだ。その時農夫は、腐ったスイートクローバーを食べて死んだ若い雌牛と、その雌牛の固まらないままの血を入れたミルク缶、それに腐ったスイートクローバー100ポンドをトラックに積んでいた。これを受けた Link は研究を重ね、1941年、牛の「スイートクローバー病」の原因物質として、4-ヒドロキシクマリンの代謝産物であるビスヒドロキシクマリンを同定し、

その同族体として1943年、warfarin（ワルファリン）を合成することに成功した。warfarin の名は、特許所有者である Wisconsin 大学同窓会研究財団（Wisconsin Alumni Research Foundation）の頭文字に、coumarin の“arin”をつけて名付けられた。

そのワルファリンは当初、殺鼠剤として使用されていたが、1951年、米陸軍でワルファリンを服用して自殺を試みた者がビタミンKの投与で一命を取りとめる事件が発生した。この一件でワルファリンは毒物としてだけでなく抗凝固薬として病気の治療にも使えることがわかり、血栓予防として有効であることが証明され、やがて臨床への応用が進められるようになった。

そして1954年には、AHA<sup>\*1</sup>により心筋梗塞患者を対象とした臨床試験が開始され、その抗凝固効果が臨床面でも確認された。ヒトへの臨床応用が確立されたのはプロトロンビン時間の測定方法が1960年代に標準化されてからであるが、米国において薬剤として認可され、日本でも1962年に販売が開始され、最近まで経口投与可能な唯一の抗凝固薬として長期にわたって使用されてきたのである。

### ワルファリン使用の実際

\* 西の京病院 内科  
\*\* 愛仁会高槻病院 総合内科

\*1 AHA: American Heart Association

表1 ビタミンK依存性凝固因子の半減期

ビタミンK依存性凝固因子	半減期 (hr)
第VII因子 (FVII)	6
プロテインC	8
第IX因子 (FIX)	24
プロテインS	30
第X因子 (FX)	36
第II因子 (FII: プロトロンビン)	50

Ageno W, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): e44S-88S より作成

ワルファリンは、ビタミンK依存性凝固因子であるプロトロンビンおよび第VII, IX, X因子の肝臓での生成を阻害し、凝固活性のない蛋白質 (PIVKA<sup>\*2</sup>) を生成することで強い抗凝固活性を示す抗凝固薬である。細胞性凝固反応における開始期の第VII因子、増幅期の第IX因子、増大期の第X因子を阻害することでトロンビン産生速度を遅くし、トロンビンの材料であるプロトロンビンを減らすことでトロンビン産生総量を減少させる。ワルファリンの薬理作用のうちプロトロンビン阻害が最も強く、プロトロンビンの血中半減期が約2日間と長いこと、その効果発現に3~4日、効果消失に4~5日かかるとされる。ビタミンK依存性凝固因子の半減期は表1のとおりである<sup>3)</sup>。第II, IX, X因子が正常値の10~35%の平衡状態に達するには約1週間を要するため、急性血栓性疾患 (静脈血栓症、ヘパリン起因性血小板減少症) においては、経静脈抗凝固療法を4, 5日併用する必要がある。

ワルファリンは、世界共通の指標であるプロトロンビン時間 (PT) の国際標準比 (INR) で用量を調節することが、世界保健機関 (WHO) のほか全世界的に推奨されており、日本を含む各種血栓症のガイドラインでも推奨されている。

表2 ワルファリンの適応 (ACCP 推奨グレード)

下肢静脈血栓症, 肺塞栓症*	初発例 (1B) 悪性腫瘍併存 (1B) 抗リン脂質抗体症候群 (2B) 再発例 (1B)
心房細動, 心房粗動	中等度 (CHADS <sub>2</sub> スコア1点) から高度 (CHADS <sub>2</sub> スコア2点以上) の脳梗塞発症リスク** (1B) 待機的カルディオバージョン (1B) 僧帽弁狭窄症 (1B) 冠動脈ステント留置後かつ脳梗塞発症高リスク (2C)
冠動脈疾患	心筋梗塞高リスク症例で冠動脈ステント未留置*** (1B) 心筋梗塞高リスク症例で冠動脈ステント留置後*** (2C)
弁膜症	リウマチ性僧帽弁疾患 (心房細動合併例もしくは全身性塞栓症の既往があれば1A, 心房内血栓症であれば1A, 洞調律で心房径>55mmであれば2C) 機械弁 (大動脈弁: PT-INRのゴールにより1Bもしくは2C, 僧帽弁: 2C) 僧帽弁の生体弁 (2C)
整形外科手術における静脈血栓塞栓症予防	待機的股関節もしくは膝関節置換術, 股関節骨折の手術 (1B)

ACCP: American College of Chest Physicians

グレード1: 対象症例のほとんどに対する強い推奨, グレード2: 弱い推奨

グレードA: 良質のエビデンスにより証明されている, グレードB: 手法が不完全あるいは結果に統一性がない無作為化比較試験をもとに推奨されている, グレードC: より弱いエビデンスにより推奨されている

\* 非経口抗凝固薬 (未分画ヘパリン, 低分子ヘパリン, フォンダパリヌクス) とともに第1病日より開始する (1B)

\*\* CHADS<sub>2</sub>スコア0点の際はアスピリン (75~325mg/日) を代替薬として考慮する (2B)

\*\*\* 広範囲前壁心筋梗塞があり, 左室内血栓あるいはそのリスク (左室収縮能<40% もしくは前部から心尖部にかけての壁運動異常) (1B)

Wigle P, et al. Updated guidelines on outpatient anticoagulation. Am Fam Physician 2013; 87: 556-66をもとに作成

## 適応疾患

血栓症の予防に関しては、最も有名な心房細動はもちろん、機械弁置換術後、抗リン脂質抗体症候群、低心機能などが、血栓症の治療に関しては、深部静脈血栓症、肺動脈血栓塞栓症、心室内血栓症などが知られている<sup>2)</sup>。我々ホスピタリストがワルファリンなどの抗凝固薬を使用する際にかかわるのはたいていこれらの疾患であろう。他の適応疾患としては表2のものが挙げられる。

## 導入方法

初期に大量投与する loading 法と、最初から維持量を投与する daily dose 法の2種類が知られている。導入の際にはワルファリンがビタミンK拮抗薬であることから、ビタミンKの動態に依存する他の因子にも影響を与える。それは半減期の短いものから順に効果が表れてくるため、ワルファリン導入の最初の2~3日間では、まだその抗凝固作用は主に第VII因子の減少によるもので部分的にしか

起こらない。逆に線維素溶解系の因子であるプロテイン C/S の活性が抑制されるため、ワルファリン導入期にはむしろ過凝固状態による血栓傾向が出現し得ることには注意が必要であり、特にプロテイン C/S 欠損症の患者では顕著なため、血栓塞栓症の家族歴がある場合は注意が必要となる。このような患者や重篤な血栓症の既往歴のある患者では、入院でのヘパリンブリッジの使用を考慮する<sup>2)</sup>。

loading 法は、海外のガイドラインではワルファリン 5~10 mg で開始し、INR の値を投与 2~3 日後より（ワルファリンの効果発現までに最低 2~3 日以上かかるため）、連日フォローしながらアルゴリズムにのっとって投与量を調節していく方法である（表 3）<sup>4~6)</sup>。loading 法は早期に治療域に達するという利点があるが、連日採血が必要なため外来で行うのは現実的ではなく、入院患者に対して治療を開始する際に行うことが多い。また、既知の血栓症またはそのリスクがある患者に対しては過凝固の可能性を考慮して、ヘパリン併用で治療を開始することもある。

また、daily dose 法は 1~5 mg で開始しながら最初は 1~2 週ごとにフォローし、投与量を調節していく方法で、日本ではこちらのほうが一般的である<sup>7)</sup>。初期投与量は外来でフォローできるほど健康な患者においては高用量（10 mg）を検討してもよい。通常は最大でも 5 mg 以下より開始することが多い。また、栄養状態、肝機能、腸管吸収能、遺伝子、基礎疾患、他薬剤摂取などの要素がある場合は低用量より開始することが推奨されている。

開始量に関しては具体的な初期量の推奨を記したものはないものの、日本の心房細動患者を集めた J-RHYTHM 試験では、平均のワルファリン維持量は 2.9 ± 1.2 mg/日であり<sup>7)</sup>、日本人の場合はそれよりも少なめの 2 mg 前後で開始、維持量とするのが妥当と考えられる。

高齢であればあるほどワルファリンの

表 3 loading 法による投与開始時のワルファリン用量調節アルゴリズムの一例

	日数	PT-INR	ワルファリン投与量 (mg)
通常：投与開始量 5 mg の場合	1		5
	2		5
	3	<1.5	10
		1.5~1.9	5
		2~3	2.5
		>3	0
	4	<1.5	10
		1.5~1.9	7.5
		2~3	5
		>3	0
	5	<2	10
		2~3	5
		>3	0
	6	<1.5	12.5
		1.5~1.9	10
2~3		7.5	
>3		0	
高齢者：投与開始量 4 mg の場合	1, 2		4
	3	<1.3	5
		1.3~1.49	4
		1.5~1.69	3
		1.7~1.89	2
		1.9~2.49	1
2.5~	0*		

\* 4 日目以降はその時点での投与量がそのまま維持量となる。PT-INR < 2.5 まで投与を中止し、その後 1 mg/日 で投与を再開

PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比

Holbrook A, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): e152S-84S, Kovacs MJ, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 714-9, および Siguret V, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. Am J Med 2005; 118: 137-42 を参考に作成

維持量は少なくすむことが報告されており、最近ではワルファリンを代謝する CYP2C9 などの遺伝子変異を調べて必要量を推定するという研究もなされているが、まだ推奨までには至っていない<sup>3)</sup>。

PT-INR のゴールは通常 2~3 を目標とするが、機械弁置換術後の患者や高齢者

の心房細動患者の場合には目標値が変わってくる。前者の場合は出血のリスクが低い患者では 2.5~3.5<sup>8)</sup>を、後者の場合は『循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン』で提唱されているとおり、1.6~2.6<sup>9)</sup>を目標とする。

- \*3 time in therapeutic range
- \*4 「抗凝固薬をいつどうやって使うのか」(475 ページ) を参照。
- \*5 fresh frozen plasma
- \*6 prothrombin complex concentrate

表4 維持期のワルファリンの用量調節(目標値 PT-INR 2~3)

PT-INR	1週間ごとのワルファリン用量調節
<1.5	15% 投与量増量
1.5~2	10% 投与量増量
2~3	変更なし
3~4	10% 投与量減量
4~5	一時投与中止し, 10% 投与量減量して再開
5~9	PT-INR 2~3 になるまで中止し, 15% 投与量減量して再開

PT-INR: プロトロンビン時間国際標準比

Van Spall HG, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2012; 126: 2309-16 より

## 調節方法

調節方法としては前述のように入院もしくは外来での方法があり, 入院時には毎日 PT-INR をチェックし, 治療域に2日連続入ったならば週に2~3回程度チェックを行い, 1~2週間安定していたらさらにフォロー頻度を減らすようにしていく。外来時には少なくとも初期は2日ごとにチェックを行い, 治療域に入ったら週に2~3回程度のフォローを1~2週間継続し, 安定していたら毎月チェックに変更していく。

また, ワルファリンのコントロールの指標として TTR<sup>\*3</sup> があり, これは外来において PT-INR がどれだけ治療域内に入っているかという指標で, TTR が 65~70% であれば良いコントロールの指標になるとされており<sup>10, 11)</sup>, 60% 以下でワルファリンの有益性が失われるとされている<sup>12)</sup>。また, 12週ごとと4週ごとのチェックを比較した研究では, TTR に差はなく, 塞栓症出血や死亡率

表5 ワルファリン過剰効果への対応

PT-INR	出血	対応
<4.5	なし	ワルファリンの投与量を減量 or 次回内服をスキップ ビタミンKの投与は必要なし。投与量が適切になるまで PT-INR の測定頻度を増やす
4.5~10	なし	1~2日ワルファリン内服をスキップ。ビタミンK: 1~2.5 mg 経口投与を考慮* PT-INR を頻回に測定し, 治療域になった段階よりワルファリンを減量して再開
>10	なし	ワルファリンを中止し, ビタミンK: 2.5~5 mg を経口投与。PT-INR を1~2日ごとに測定し, 必要時にはビタミンKを追加投与。治療域になってからワルファリンを減量して再開
関係なし	あり	ワルファリンを中止し, ビタミンK: 10 mg を20~60分かけて静脈投与。PT-INR が上昇し続けるなら12時間ごとに投与を繰り返す。病態により FFP, PCC, 第VII因子製剤を投与

FFP: 新鮮凍結血漿, PCC: プロトロンビン複合体製剤, PT-INR: プロトロンビン時間国際標準比

\* Witt DM, et al. *Blood Adv* 2018; 2: 3257-91 では使用を推奨されていない。Holbrook A, et al. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e152S-84S ではオプションとしての記載あり。

Witt DM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018; 2: 3257-91, および Holbrook A, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e152S-84S より作成

にも差がなかったことが示されており, 安定している患者では12週ごとのフォローが推奨されている<sup>3, 12)</sup>。

ワルファリンの投与量に関しては, PT-INR の数値に応じて表4のように適宜増減していく<sup>13)</sup>。また, ワルファリン効果が過剰のため PT-INR > 4.5 となり, 出血のリスクを考えなければならない際の対応や用量調節に関しては, 他稿<sup>\*4</sup>を参照されたい。

## ワルファリン内服の副作用と対応法

ワルファリン内服による副作用としては出血, 皮膚壊死 skin necrosis, 妊娠時使用における催奇形作用, コレステロール塞栓, 血管の石灰化, アレルギー反応, 肝障害などがある。

### 出血

このなかでは最もみる機会が多い副作用

であろう。多くはワルファリンの過剰効果により過延長を起こしたことが多い。PT-INR が 4.5 以上に遷延していた場合と出血がある場合の対応を表5にまとめる<sup>4, 12)</sup>。出血を認めた際にはワルファリンを中止し, ビタミンK 10 mg 静脈投与を20~60分かけて行う。また, 病態により新鮮凍結血漿 (FFP<sup>\*5</sup>), プロトロンビン複合体製剤 (PCC<sup>\*6</sup>), 第VII因子製剤 (recombinant human factor VIIa) も投与する<sup>3, 14, 15)</sup>。

### 皮膚壊死

ワルファリンによるものの報告は散見され, 投与開始から比較的早い時期(数日以内)に起こるといわれる<sup>16)</sup>。原因としてワルファリン導入期の一過性過凝固による局所の微小血栓形成が考えられ, アンチトロンビン欠損, プロテインCあるいはSの欠損, 抗リン脂質抗体症候群など基礎疾患との関連も指摘されてい



る。性差としては女性により多く、好発部位として皮膚と脂肪組織に多いとされ、乳房・大腿部・腎部・四肢での発現が報告されている。頻度は非常に低いが、非常に重篤であり、壊死した組織や器官を切除したり、場合によっては切断せざるを得ない場合もあるため、注意が必要である。早期発見を心掛け、発見したらすぐにワルファリンの中止とヘパリン化を行う必要がある。

### 妊娠時使用における催奇形性\*7

古くから報告され、オーストラリア医薬品評価委員会によるオーストラリア基準ではD、すなわち、ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度を増す、または増すと疑われる、またはその原因と推測される薬である。これらの薬にはまた有害な薬理作用があるかもしれない、とされている<sup>17)</sup>。FDAにおいては、妊娠時使用はカテゴリーXとされている。ワルファリンは胎盤移行性が高く、胎児に影響する<sup>18, 19)</sup>。この原因は骨形成にかかわるビタミンK依存性蛋白(オステオカルシン)がワルファリンにより欠乏することから、骨形成異常や鼻形成不全が起こるとされる<sup>19)</sup>。臨界期は妊娠初期(6~9週)といわれ、それ以降は出血・中枢神経系の異常が認められている<sup>18, 20)</sup>。胎児の子宮内胎児発育遅延・死亡があり、自然流産が30~40%とされる。妊娠可能な女性についてはこの問題をきちんと認識教育する必要がある、妊娠時あるいは妊娠希望の場合は対応について主治医と相談することを勧める必要がある。海外のガイドラインでは抗凝固療法が必要な際は低分子ヘパリンを妊娠期間を通じて使用することが推奨されている。日本においては未分画ヘパリンの使用が望ましいと考えられる<sup>21)</sup>。

### コレステロール塞栓

ワルファリンによる抗凝固作用により、コレステロールを血管壁に附着させてい

たフィブリンが除去されることから起こるといわれている。血管内カテーテル操作や血栓溶解療法(t-PA療法)でも起こるとされており、血管外科医への迅速なコンサルトが必要とされる。

### 血管の石灰化

ワルファリンを代表とするビタミンK阻害薬は石灰化抑制因子であるマトリックスG1a蛋白を阻害する作用があると報告されており、その作用によりワルファリンの長期投与下では動脈壁石灰化のリスクが高まると報告されている。

### アレルギー反応

頻度はまれであるとされているが、症例報告に関しては古くは1959年より散見されている<sup>22)</sup>。米国からの症例報告ではワルファリンの染料がアレルギーを起こしたものがあり、この場合は10mgの染料を使用しないワルファリンを用いることで解決されている<sup>23)</sup>。アレルギー反応が疑われるときには薬剤リンパ球刺激試験が陽性となることが多く、検査を行う価値はあるだろう。しかし結果に日数を要するため、疑えば即中止することを考えておかなければならない。ワルファリンアレルギーのある患者に対しては、抗血小板薬への変更もしくは低分子ヘパリンの皮下注が一般的と考えられていたが、直接経口抗凝固薬(DOAC)はワルファリン・ヘパリン療法に対する非劣性を示す試験が次々報告されていることから、適応のある病態であればDOACを使用するのがよいだろう。

### 肝障害

投与開始から比較的早期に血清トランスアミナーゼ(AST, ALT)の上昇が認められ、中止することですみやかに改善する。用量や投与期間に依存しないため、直接的な肝毒性というよりはアレルギー機序が考えられている<sup>24)</sup>。なかには発熱や黄疸が出現し、血漿交換を必要とした

重篤な例(劇症肝炎)も報告されている<sup>25)</sup>。そのため、PT-INRのモニタリングとともに血清トランスアミナーゼも一緒に採血して確認しておくことよい。またワルファリン維持療法が安定している例でも、定期的に血清トランスアミナーゼなど肝機能を確認することが望まれる。

### ワルファリンによる相互作用

ワルファリン治療の問題点として、食物の影響を受けやすいことや相互作用のある薬剤の多さがよく知られている。ワルファリンは、①体内のビタミンK動態、②ワルファリンの代謝酵素活性、③ワルファリンとアルブミンとの結合、④凝固機能の変化、といった要因によって抗凝固効果が影響を受ける。主にこれらのため、多数の薬物および食物に影響を受けてしまうのである。そこで、適切な投与量を患者個々の状況に合わせて設定するために、血液凝固能のモニタリングが必要となる<sup>3)</sup>。

ワルファリンは90%以上が消化管から吸収され、肝臓でビタミンK代謝の主要酵素である、Vitamin K<sub>1</sub> 2,3-epoxide reductase (VKOR)を阻害することで、その効力を発揮すると考えられている。ワルファリンの消化管からの吸収にはアポリポ蛋白Eが介在する<sup>26)</sup>。VKORはビタミンKを活性化し、さらにγ-glutamylcarboxylase (GGC)が介在して、ビタミンK依存性凝固因子である第II・VII・IX・X因子を活性化する。また、ワルファリンは一对の光学異性体(S-ワルファリンおよびR-ワルファリン)の等量混合物であるラセミ体であり、S-ワルファリンはR-ワルファリンに比べ、約5倍の抗凝固作用を有しているため、薬効のほとんどはS-ワルファリンによると考えられている。R-ワルファリンはCYP3A4やCYP1A2などの複数の酵素で代謝されるが、S-ワルファリンはほぼCYP2C9のみで代謝される<sup>27)</sup>。こ

のS-ワルファリンの代謝速度を規定するSYP2C9の活性の差異がVKOR抑制効果に最も影響を与えることになる。その結果として、凝固活性作用を有するビタミンK依存性凝固因子を低下させることにより抗凝固作用を発揮する。

### 相互作用のある食物

ワルファリンの作用に影響を与える食物としては、ビタミンKの含有量が多いものが挙げられ、代表的なものとしては、納豆、グレープフルーツ、青汁、モロヘイヤ、ひじき、ブロッコリー、ほうれん草などがある。これらに関しては摂取制限、もしくは摂取量を安定させておかないてはならない。

他にサプリメントの類も注意が必要である。サプリに関しては一般的に健康に良いことをしていると信じている人が多いために、こちらからclosed questionにして聞かないと摂取している情報を入力できないことがあるので注意が必要である。ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼすとされるサプリとして、グルコサミン、飛天ゴールド（納豆キナーゼを含む）、イチヨウ葉エキス、レスベラトロール含有のもの、酢しょうがを含有するものが抗凝固作用増強に作用するといわれ、ウコンや緑茶などを含む減糖茶、高麗人参を含む栄養ドリンクが抗凝固作用減弱に作用するといわれている。これらのものは注意が必要である。

### 相互作用のある薬剤

薬剤に関しては、前述したようにCYP2C9に対する影響を考える必要がある。CYP2C9の作用を阻害し、ワルファリンの効果を増強するものとしてはフルオロウラシル系抗がん薬、アゾール系抗真菌薬、アセトアミノフェン、アロプリノール、ステロイド、アスピリン、プラビックス、アミオダロン、抗菌薬全般、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、インフルエンザワクチン、プ

## Summary

- ワルファリンは最近まで、経口投与可能な唯一の抗凝固薬として長期にわたって使用されてきた。DOACが使用される機会が増えているが、DOACにはないメリットがあり、今後も一定のニーズはあると考えられる。
- 適応疾患として、血栓症の予防に関しては、最も有名な心房細動はもちろん、機械弁置換術後、抗リン脂質抗体症候群、低心機能などが、血栓症の治療に関しては、深部静脈血栓症、肺動脈血栓塞栓症、心室内血栓症などが知られている。
- 導入方法として初期に大量投与するloading法と、最初から維持量を投与するdaily dose法の2種類があり、日本ではdaily dose法が一般的である。またワルファリンのコントロールの指標としてtime in therapeutic range (TTR)がある。
- 出血、皮膚壊死、妊娠時使用における催奇形作用、コレステロール塞栓、血管の石灰化、アレルギー反応、肝障害などの副作用がある。
- ワルファリン治療の問題点は、食物の影響を受けやすいことや相互作用のある薬剤の多さである。作用に影響を与える食物としては、ビタミンKの含有量が多いものが挙げられ、薬剤に関してはCYP2C9に対する影響を考える。PT-INRの検査値に異常を認めた際には、常に食事内容や内服薬をチェックする習慣が必要である。

ロトンポンプ阻害薬(PPI)、甲状腺ホルモンなどが挙げられ、またCYP2C9の作用を誘導し、ワルファリンの効果を減弱するものとしては、アザチオプリン、抗甲状腺薬、カルバマゼピン、ハロペリドール、抗菌薬、経口避妊薬、フェノバルビタール、リファンピシン、ビタミンKなどが挙げられる。

ワルファリンと相互作用をきたす薬剤は非常に多く、ある研究ではワルファリンの使用患者の約1/3において、相互作用をきたすことがよく知られている薬剤を併用していたともいわれており、ここに挙げたものもワルファリン相互作用薬剤リストの一部の代表的なものである。PT-INRの検査値に異常を認めた際には、常に内服薬をチェックする習慣が必要と意識しておくことが重要である。

### 遺伝的相互作用

また、遺伝的相互作用も存在し、人種の違いによっては治療域に必要なワルファ

リン内用量が倍以上異なることもある。ある研究では、アフリカ系アメリカ人ではワルファリン内用量が多くなる傾向があり、アジア系アメリカ人ではワルファリン内用量が比較的少ない量で治療域に到達する<sup>28)</sup>とされている。

## ワルファリンの今後の展望

現在ワルファリンに替わる代表的なものとして、ダビガトラン、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンといったDOACとよばれるものがあり、ワルファリンのように治療域の薬効モニタリングが必要なく、薬物相互作用もワルファリンと比較するとかなり少ないため、こちらの薬剤がより重用されているという状況が存在する。

では、今後ワルファリンはこれらの薬剤に完全に取って代わられてしまうのだろうか？ まずワルファリンは古い薬だが、その分データやエビデンスが多数存

在する。そして、腎不全の患者や中等度以上の僧帽弁狭窄症、また機械弁置換術後には DOAC を使いにくい、ワルファリンはこれらの患者にも良い適応である。

また、ワルファリンは薬効モニタリングを定期的に行うことから、多種の薬剤を内服していたり、合併症も多い高齢者にはこの薬効モニタリングがむしろ強みとして使いやすくなる側面もみられ、肝代謝のため腎不全患者にも使いやすい。また、効果を迅速にリバースすることができることも強みといえるだろう。そして、薬価も DOAC の薬剤と比較すると非常に安価である。何より、これまで長年ワルファリンを使用し、問題なくワルファリン治療が行えてきた患者において、あえて新薬の DOAC に変更するメリットはあまりないと思われる。

...

これらのことをふまえると、おそらく今後シエアはかなり減少するかもしれないが、ワルファリンが減ぶことはなく、常にある一定割合のニーズはあるのではないかと考えられる。今後、臨床医には、この古き良き薬剤を適切に使用するセンスが問われるのではないだろうか。

#### ●文献

1. ウィントローブ MM 著, 柴田昭監訳. 血液学の源流 II. 東京: 西村書店, 1982: 578-636.
2. 白幡 聡. 経口抗凝固薬. *Medical Technology* 2007; 35: 1434-42.
3. Ageno W, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e44S-88S. PMID: 22315269
4. Holbrook A, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e152S-84S. PMID: 22315259

5. Kovacs MJ, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 714-9. PMID: 12729425
6. Siguret V, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med* 2005; 118: 137-42. PMID: 15694897
7. Atarashi H, et al. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM registry. *Circ J* 2011; 75: 1328-33. PMID: 21467664
8. Eikelboom JW, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-14. PMID: 23991661
9. 堀 正二ほか. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告). 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版). <[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_hori\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf)> Accessed Aug. 20, 2019.
10. Kaatz S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 61-6. PMID: 17906916
11. Phillips KW, et al. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 57-70. PMID: 18095907
12. Witt DM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018; 2: 3257-91. PMID: 30482765
13. Van Spall HG, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2012; 126: 2309-16. PMID: 23027801
14. O'Shaughnessy DF, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126: 11-28. PMID: 15198728
15. Leissinger CA, et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008; 83: 137-43. PMID: 17729241
16. Comp PC, et al. Warfarin-induced skin necrosis. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 293-8. PMID: 2281319
17. Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. Prescribing medicines in pregnancy database. <<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> Accessed Jun. 27, 2019.
18. Hirsh J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-711. PMID: 12668507
19. Pauli RM. Mechanism of bone and cartilage maldevelopment in the warfarin embryopathy. *Pathol Immunopathol Res* 1988; 7: 107-12. PMID: 3222201
20. Hall JG, et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-40. PMID: 6985765
21. 村崎かがり. 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版). *日臨* 2011; 69 (増刊号 9): 567-71.
22. Sheps SG, et al. Urticaria after administration of warfarin sodium. *Am J Cardiol* 1959; 3: 118-20. PMID: 13606072
23. Bogart MA, et al. Warfarin allergy: an easy solution. *Clin Cardiol* 2010; 33: E31-2. PMID: 20112234
24. Adler E, et al. Cholestatic hepatic injury related to warfarin exposure. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1837-9. PMID: 3753126
25. 上塚芳郎ほか. 開心術後に Warfarin<sup>®</sup> によると思われる劇症肝炎を併発し血漿交換療法により救命し得た 1 例. *ICU と CCU* 1987; 11: 971-6.
26. Kohnke H, et al. Warfarin dose related to apolipoprotein E (APOE) genotype. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 381-8. PMID: 15952022
27. Kaminsky LS, et al. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 1997; 73: 67-74. PMID: 9014207
28. Rieder MJ, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-93. PMID: 15930419