



予防には経口抗凝固薬である warfarin が用いられます。

### warfarin の基礎

凝固カスケードは多くの反応を経る複雑な過程です。そのうち (第 II, VII, IX, X 因子) は、ビタミン K 依存性凝固因子といわれています。これら因子は活性化したビタミン K に反応してそれぞれが活性化され、凝固カスケードを進めます。warfarin はこのビタミン K 依存性凝固因子に作用します。

作用理解のために重要なことは

(I) warfarin は①ビタミン K が非活性型から活性型になり②ビタミン K 依存性凝固因子が活性化する二つのカスケードの第一段階をブロックすること。

(II) warfarin の作用部位は肝臓であり、凝固因子に対する血液中での直接作用でないこと。

(III) warfarin はビタミン K 依存性凝固因子の生合成を抑制するが分解速度には影響を及ぼさないので、血中に存在している凝固因子が代謝されるまでの時間差が生じることです。

その結果 warfarin の経口投与後の抗凝固効果は 12~24 時間目に発現し、十分な効果は 36~48 時間後に得られ、その作用は 48~72 時間持続します。

### warfarin の導入法

緊急の抗凝固療法の導入を必ずしも必要としない場合は、3 日間 1 日量 3-5 mg を毎日一回投与し、3 ないし 4 日目に INR (または TT) を測定して大体 2-3 mg の投与を予定します。以降、凝固能の測定値をみながら投与量を調節します。

緊急の抗凝固効果の確立が必要な場合は、warfarin が治療域に入るまではヘパリンを併用

します。治療域に入ったら 2 日程様子を見たくうえで中止します。

より低リスク患者に外来で導入する場合は、少量維持量からの導入法が便利です。(日本人の warfarin 維持量の最少量は通常 1 mg。INR が治療域に達した時の warfarin 必要量は平均 2.4 mg との報告があります。) 1-2 mg から開始し、凝固能を見ながら徐々に増量します。凝固能の測定間隔は安定するまでは 1-2 週毎に行います。

### warfarin のモニター法

1. TT での治療域 (10~25%)
2. INR での治療域 (1.6-2.8)

\* INR : PT 時間の測定の際に使用するトロンボプラスチンの試薬毎のばらつきを補正し、標準化を図るため WHO が標準品としたヒト脳トロンボプラスチンを用いた場合の PT 比に換算した値 (International Normalized Ratio)

$$\text{INR} = \left[ \frac{\text{患者血漿の PT (秒)}}{\text{正常血漿の PT (秒)}} \right]^{\text{ISI}}$$

$$\text{ISI} = (\text{International Sensitivity Index})$$

本邦では TT を warfarin 治療のモニターとして長く使用してきました。TT・INR とともに利点・欠点がありますが、国際的に標準化の努力が進んでおり、今後 INR でのモニタリングが広く行われるようになると予想されます。

欧米で推奨されている、大半の疾患の目標 INR は 2.0-3.0 で、機械弁による心臓弁置換術後や抗リン脂質抗体症候群による静脈血栓症では 2.5-3.5 です。しかし本邦での TT に於ける一般的な治療域の 10-25% は INR でほぼ 1.6-2.8 程度に相当し、本邦ではこの治療域で欧米と変わらない良好な血栓塞栓症予防効果と少ない出血性合併症の成績を得ております。血栓塞栓症のリスクが高い例では INR 1.6-2.8 の後半の 2.2-2.8 を、リスクが比較的低い例や出血のリスクのより高い高齢者などではその前半の INR

表1 抗凝固・抗血小板薬の作用時間・休業期間

	効果発現時間	中止後作用時間	休業期間	
			手術*	低危険内視鏡手技**
ワルファリン	4-5日	4-5日	3-5日前	3-4日前
ヘパリン	即効性	2-4時間	術前4-6時間	記載なし
アスピリン	1時間	5-7日	7日前	3日前***
チクロピジン	3-5日	10-14日	10-14日前	5日前***
シロスタゾール	6時間	48時間	3日前	記載なし

\* 日本循環器学会ガイドライン

\*\* 日本消化器内視鏡学会指針

\*\*\* 両者併用の場合7日間の休業

1.6-2.2 を目標としてよさそうです。今後本邦でも独自の大規模臨床試験・臨床成績を基にした至適 INR の検討がなされると考えられます。

### warfarin の休業法

warfarin 内服中の患者が手術や内視鏡処置を受ける場合は、warfarin の休業に伴う血栓塞栓症のリスクと手術による出血リスクの両面を十分に吟味する必要があります。日本循環器学会の抗凝固・抗血小板療法に関するガイドラインや内視鏡治療時の抗凝固薬、抗血小板薬使用に関する指針によりますと、

- ① 出血のリスクや、出血時の対応が比較的容易と考えられる抜歯や体表の小手術では warfarin 継続下での実施が望ましいとされています。
- ② 出血性合併症発症時の対応が困難と考えられる手術で、休業に伴う血栓塞栓症のリスクが比較的低い患者では術前 3-5 日前より warfarin を休業、術後止血確認後より再開します。
- ③ 出血性合併症発症時の対応が困難と考えられる手術で、血栓塞栓症のリスクが高い患者（弁膜症を合併する心房細動、僧帽弁機械弁置換後、機械弁置換後の血栓塞栓症の既往等）では術前 3-5 日前より warfarin を休業し未分画ヘパリンに切り替え、術前

4-6 時間前にヘパリンを中止するか、手術直前にプロタミンでヘパリンの効果を中和します。術後は可及的速やかにヘパリンを再開、病態が安定したら warfarin を再開し、INR が治療域に入ったら 2 日程度様子を見てヘパリンを中止します。

### その他

warfarin 適正使用に当たって、その他知っておくべき事項を加えます。

#### ① 相互作用について

warfarin は他薬や食品との相互作用が非常に多い薬剤です。自科の処方・他科の処方以外にも多くの診療施設を併診している患者が多く、十分な薬歴聴取が重要です。食品面でも納豆・クロレラ以外にも近年の健康志向を反映し、青汁やサプリメント（ビタミン K を多く含有するものもあります）など健康補助食品の摂取も増えています。これらは医療サイドから問いかけないと情報が聴取されないことが多く注意が必要です。

#### ② 服薬方法について

warfarin は INR 等を参考に内服量を決定・変更する薬剤です。指示した内服量を正確に服薬するために、高齢者では一包化の指示や第三者の協力等の配慮を行うこ

とも必要です。また、内服時間を朝でなく夕方にする工夫も有効です。日中測定したINRを基に、内服量の変更を同日の夕方から実施することが出来ます。

③ 禁忌について

出血中の患者、重篤な肝・腎障害のある患者のほか、妊婦・妊娠の可能性のある患者への使用は催奇形性があり禁忌です。warfarin内服中は妊娠を控えるよう指導が必要です。一方、授乳に関しては、日本循環器学会、米国心臓協会/心臓病学会いずれの指針とも乳児には悪影響はないとしています。

warfarinの適正使用につき解説しました。warfarinを有効に・かつ安全に使用する上での参考としていただけましたら幸いです。

文 献

- 1) 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：循環器病の診断と治療に関するガイドライン、2002-2003年度合同研究班報告。Circulation Journal **68** : 1153-1219, 2004.
- 2) 内視鏡治療時の抗凝固薬、抗血小板薬使用に関する指針：日本消化器内視鏡学会リスクマネジメント委員会：Gastroenterol Endosc **47** : 2691-2695, 2005.
- 3) American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol. **41** : 1633-1652, 2003.
- 4) Warfarin 適正使用情報-第3版-：エーザイ株式会社, 2006.