

## 新しい抗凝固薬について

東邦大学医療センター大橋病院循環器内科教授

杉 薫

(聞き手 池脇克則)

新しい抗凝固薬についてご教示ください。

<東京都勤務医>

**池脇** 杉先生、2010年は抗凝固薬に関して新薬が出る、あるいは出る予定があるという、節目の年になりまして、そういったことに関連した質問をいただきました。まずは抗凝固薬全般について教えていただけますか。

**杉** 簡単にお話しさせていただきます。日本で使用できる抗凝固薬として経口薬はワーファリンと今回使用できるようになったダビガトランがあり、注射薬はヘパリンなどがあります。抗凝固薬は血液が停滞してフィブリンが析出してできるフィブリン血栓に対して使う薬と思っていただければ良いと思います。心房細動による血栓塞栓症、深部静脈血栓症などに抗凝固薬が使われます。

一方、抗血小板薬は動脈硬化でプラークが破裂して、そこを流れている血液中の血小板が集まってできる血小板

血栓には有効です。ですが、心房にできる血栓、または静脈血栓は、血液の停滞によるものですから、抗凝固薬が適用になります。

**池脇** 確かに、使いやすいということで、バイアスピリン等々を使いますが、そのあたりはきちっと病態によって使い分ける必要があるということですね。

**杉** お分けになったほうが良いと思います。

**池脇** 特に今回の抗凝固薬に関しては、心原性の脳梗塞の予防に関してエビデンスがあるということでしょうか。

**杉** 1990年代の初めから、世界的にもワーファリンとアスピリンのどちらが心原性の血栓塞栓症を予防できるかというスタディがあって、大半はワーファリンが有効という成績が報告されました。ガイドラインではワーファリ

ンが使いにくいときには抗血小板薬も可能とあったのですが、2008年の日本の心房細動による薬物治療ガイドラインには抗血小板薬は消えました。

それは日本のJAST研究で、脳梗塞の危険性の軽い心房細動の患者さんに抗血小板薬を使ったところ、プラセボと比べて脳梗塞予防にまったく効果がなかったというのがわかりましたので、日本では心原性の血栓塞栓症予防には抗凝固薬を使用しようということになりました。

**池脇** 心原性の脳塞栓の場合には、圧倒的に心房細動が原因として多いのでしょうか。

**杉** そうですね。動脈壁に付着した血栓、それから心機能が悪くて、左心室の心尖部または右心室の心尖部にできた血栓が飛ぶという血栓塞栓症もあります。一般的には心房細動による血栓塞栓症による脳梗塞が圧倒的に多く、高齢化に伴って心房細動も多発しておりますので、ぜひ抗凝固薬で血栓塞栓症を予防するということが大事だと思っております。

**池脇** その意味では、繰り返しになりますけれども、心原性の脳塞栓の予防ということに限っていいますと、抗血小板薬ではなくて、やはり抗凝固薬ですね。

**杉** はい。ワーファリンは、用量が個人個人によってまったく違います。その効果はトロンボテスト、またはプ

ロトロンビン時間で見るのですが、施設間によってプロトロンビン時間の表し方に非常に差ができてしまうのです。ですから、ある程度統一基準でこの効果を見ようというときには、プロトロンビン時間による国際標準化率、INRを見て、ワーファリンの投与量を決めているというのが実情です。

私自身はだいたいINRは2.0前後でコントロールするように心掛けております。

**池脇** ある程度量が決まって、比較的安定している方はいいのですけれども、場合によっては変動したりとか、薬の相互作用ということもあって、なかなかそのあたりが使いにくくしている理由なののでしょうか。

**杉** そうだと思います。ワーファリンは、ビタミンKに依存した凝固因子を抑制しますので、ビタミンKが含まれているもの、またはそれを産生するものを摂取したり、服用したりしますと、効果が減弱します。よくいわれるのが納豆、それから緑の野菜、本当は健康には非常にいい食べ物なのですが、そこは注意していただきたいと思います。

それから、先ほどご指摘があった薬の併用でワーファリンの効果が強く出てしまうということがあります。特に、風邪のときに使う抗炎症薬、抗生剤、抗癌剤などを併用しますと、ワーファリンの効果が強くなって、出血が非常

に起きやすくなるので要注意です。

**池脇** 新しい抗凝固薬についてうかがいます。トロンビン阻害薬のダビガトラン（商品名プラザキサ）は、ワーファリンのような食事制限やモニタリングが必要なくて、ワーファリンと同等あるいはそれ以上の効果がある薬ということのようですが。

**杉** 日本の患者さんも含めたダビガトランとワーファリンを比較する大規模なRE-LY研究が行われ、心房細動による血栓塞栓症の予防について検討されました。その結果、ダビガトランの150mgを2回（1日300mg）服用しますと、ワーファリンを投与した例よりも有意に血栓塞栓症を減少しました。さらに、ダビガトランの110mg 2回（1日220mg）服用は、ワーファリンとほぼ同じような効果を示したということで、ともに非常に効果のあることが報告されました。

ダビガトランというのは、ビタミンKに依存せず、直接的なトロンビン阻害薬なものですから、食べ物の影響も受けず、併用薬の影響もほとんど受けないという利点があります。ですが、腎排泄なので、ワーファリンと少し違って、70歳以上の高齢者、または腎機能障害のある方には、少ない量の110mgを2回服用というのが指標といわれております。

**池脇** 確認ですが、モニタリングの必要がないというのは、ワーファリン

の場合はいろいろな要素で血中濃度が動く、治療域が狭いということに対して、この薬の場合には治療域が比較的広いので、モニタリングの必要がない、こういう理解でよろしいのでしょうか。

**杉** そうですね。要するに、ワーファリンの場合には、人によって効いたり効かなかったりというのがありますが、この薬はほとんどそういうことはないだろうといわれていますので、ある程度一定の条件で服用していただければ、危険もなく、出血性の合併症もなく、また効果も落ちることなく服用できるといわれます。

やはり一番の問題は、先ほどの70歳以上の高齢者、それから腎機能障害、そしてP糖蛋白阻害薬といわれるような薬があるのですが、それが不整脈の薬でいいますと、ベラパミル、アミオダロン、キニジンは。あとは免疫抑制剤が少し入ります。こういうものと併用するときには効果が増強するので要注意ということになります。

**池脇** 心房細動の場合には、rate controlでベラパミルのような薬をお使いのこともあるので、その場合、ちょっと注意されたほうがいいですね。

**杉** そうですね。注意していただいたほうがいいと思います。

**池脇** この薬は1日2回ということですから、半減期がやや短いという理解ですね。

**杉** そうです。服用して、2時間で

ピークになります。だいたい半減期は、12～14時間です。1日2回服用という方法がRE-LY研究の中で用いられたので、朝晩のんでいただきたいといわれています。

**池脇** アドヒアランスという点では心配ですが、一方で、内視鏡検査や手術前のウォッシュアウトが比較的短くてすむという利点にもなりますね。

**杉** おっしゃるとおりです。この薬の利点は、内視鏡検査、手術、それから抜歯、そういう点において、とめてすぐに効果がなくなるという点と、また終わってから服用すればすぐに効果が出る。ですから、電気ショックを行

う場合にも、あるいは薬で除細動を行う場合にも有利だというふうに考えております。

**池脇** 現在は2週間投与という投与期間の制限がありますが、実力も十分な薬で、今後、十分に期待される薬ということでしょうか。

**杉** そのように考えております。先生方で丁寧に使っていただいて、この薬を育てていただければと思っております。また、これ以外にも、ファクターXa阻害薬も出てまいります。これも同じように、丁寧に使っていただければ、非常に強い武器になるのではないかと考えております。

**池脇** ありがとうございます。