ワーファリン用量とPT-INR値の変動

東京慈恵会医科大学循環器内科准教授
川　井　　真
（聞き手　池脇克則）

ワーファリンを血栓症の予防に処方する場合、PT-INRを指標にしてワーファリンの用量調整をしますが、納豆、青汁、クロレラなど禁忌食品はいっさい食べず、今までと同様の食品を摂取しており、併用薬（他院を含めて）もなく、全く変更していないのに、PT-INRが大きく変動する症例（例えば前月が2.1だったのが今月は3.6など）があります。この場合、PT-INRが変動する要因は何が考えられるのでしょうか。

＜新潟県開業医＞

池脇　ワーファリンの質問をいただきました。今や、DOACの時代になって、ひところほどワーファリンは使われなくなってはいますが、腎障害などでDOACが使えずワーファリンを使わないといけない方もやはりいます。改めてワーファリンについて、どこに効いているのか、またどう管理していくかということをまず最初にうかがった後、今回の質問に移りたいと思います。基本的なところからまず教えてください。

川井　ワーファリンの歴史は非常に古くて、日本ですと、私が医師になった30年以上前にもうすでに存在していた薬で、おそらく50年ぐらい前から使われていると思います。抗凝固薬としていろいろな病態が対象になりますが、循環器領域では心房細動において血栓をつくらないよう、脳梗塞、脳の血栓塞栓症を抑えるために使います。ワーファリンはビタミンKに類似の形をしており、ビタミンK依存性の凝固因子である２番、７番、９番、10番がビタミンKで活性化する仕組みに拮抗して抗凝固作用を示します。

池脇　ワーファリンは凝固因子の幾つかのところに効くということですが、実際にこれはどのようにして使っていったらいいのですか。

川井　もし抗凝固薬を行わなければいけないという病態になると、一昔前はローディングといって、初めに多めのワーファリンをのんでいただいて、その後、それこそ今回話題のPT-INRを見ながらメンテナンスの量を変更していくことを行っていました。最近の実臨床ではある程度当たりをつけて、例えば実際の用量でいうと、２㎎あるいは３㎎といった１日量を内服して、１～２週間以内ぐらいまでにPT-INRを測定して、どこのレンジにおさまっているか再検査を行い、ワーファリンの用量を増やすのか、減らすのかを決めています。

池脇　PT、後半のINRはどういう意味なのでしょうか。

川井　PT、プロトロンビン時間自体は測定する施設によって変動するので、それを標準化するために、International normalized ratioとして、標準化させるための補正をしています。このため、基本的にはPT-INRはどこの検査機関で測っても標準化された値で比較することが可能になっています。

池脇　ちなみに、ワーファリンは小腸で吸収されますね。

川井　そうですね。胃および小腸からほぼ完全に吸収されるといわれています。

池脇　血中では、ほかの薬もそうですが、アルブミンにくっついているのですね。

川井　そうです。蛋白質としてほとんどがアルブミンに結合します。

池脇　ワーファリンの効果が変動するというのは、最終的にはそのあたりの濃度が変動することによって、それが効き具合、すなわちPT-INRに影響してくるのですね。

川井　はい。

池脇　目指すPT-INRというのは、私の理解では欧米は2.0～3.0ぐらい、日本はちょっと低めの1.6～2.6と聞いていますが。

川井　最近は年齢によって目標値を分けるということが一般的かと思います。70歳未満の方は、今おっしゃったように、PT-INRで2.0～3.0の間に納める。逆にご高齢の70歳以上の方の場合には1.6～2.6の間に、少し低めの設定で維持することが推奨されています。

池脇　心房細動の方も高齢化していますので、そういう方の場合には、従来よりもちょっと低めのところにということですね。

川井　PT-INRが1.6以上であれば、血栓症はかなり予防できるというデータもありますので、せめて1.6は超すようにということを日常では努めています。

池脇　質問の医師がお困りなのは、拮抗するビタミンKを取らないようにきちんと指導しています。また、相互作用という意味で併用薬もないので、同じぐらいのPT-INRを予想している

にもかかわらず、2.1だったり、3.6だったり、大きく変動する。これはどうしてなのでしょうかということで、確かに私もそんな患者さんがいた記憶があるのです。どう考えたらいいのでしょう。

川井　原則的にはワーファリンの代謝というものはかなり個人個人で遺伝子的に異なるというのがまず大前提にあります。加えて、その方の生活のスタイル、あるいはその日のコンディションによっても、ワーファリンの吸収から代謝、さらには効果発現が変動する可能性があります。外来診察では断片的にその瞬間しか見ていませんので、実は長期にPT-INRの変動を見るとかなりばらついているというデータがあります。それはワーファリン治療におけるPT-INRの治療域内時間割合というものですが、低い方ですと４割ぐらいしか適切なレンジの治療領域の中におさまっていないというデータもあるぐらいなのです。

池脇　逆に同じぐらいのPT-INRを予想することのほうが生理的なものではなくて、今の2.1と3.6ぐらい変動するかは別にしても、日常生活、食事など、いろいろな状況で変動することを前提に考えたほうがいいということですね。

川井　それが原則だと思います。

池脇　高齢化していると言いましたが、若い方でワーファリンを使われる方もいる。そういう意味では、若い方と高齢者とで背景は違いますか。

川井　薬に対しての代謝能力が、どうしても高齢の方の場合では低下していることや、そもそもワーファリンの肝臓内の代謝酵素、CYP2C9ですか、そういったものの作用も個人間でだいぶばらつきがあるでしょう。また、生活スタイル自体が若い方と高齢の方は異なりますので、いろいろ日々の生活の中で変動の激しい若い方の場合には、知らず知らずのうちに食生活がいろいろな状況で変動して、PT-INRが変わってしまう場合もあるかと思います。

池脇　高齢者は、小腸での吸収の状況、あるいは血中のアルブミン濃度、このあたりが直接ワーファリンの血中濃度に影響しますよね。

川井　アルブミンに関してもかなり影響すると思います。そもそもビタミンK自体の吸収から始まり、ワーファリン自体の吸収、そしてそれが吸収された後にどれぐらいの濃度で血中に存在しているか。これはアルブミンの濃度にもよります。このために、関連しうるすべての物質の吸収状態が統轄されて、最終的にPT-INRの値が決まるという状況ですので、食事でビタミンKを含んだものを取っていなくても、例えば腸管内の状態の変化で吸収の状態が変わったりすれば、当然ワーファリンの効きぐあいは大きく変動する可能性があることになります。

池脇　質問の患者さんが心不全があるかどうかわかりませんが、当然心不全による腸管浮腫では吸収が落ちますし、そういったことも関係してくるのですね。

川井　肝臓のうっ血なども非常に肝機能に影響を及ぼすので、それも強く代謝系に影響を及ぼすと思います。また、海外旅行は気をつけないといけない因子だと思います。海外に行かれると食生活が極端に変わることが多いので、実はその間のPT-INRは高いにしろ低いにしろ、変動していると考えざるを得ないと思っています。

池脇　ワーファリンは、もちろん今はやりのDOACに比べてメリットもありますが、変動は覚悟しなければいけない。でも、覚悟するにしても、ここまで変動するとなると、なかなか管理することが難しい、DOACのほうがいいということもいえますか。

川井　腎臓の機能に注意しなければいけませんが、DOACはやはりそういう意味で一定用量の薬をのめば、確実な効果があることがわかっていますので、価値が高いと思います。ただし、薬価だけは少々高くなりますので、そこは少し問題かと考えています。

池脇　最後に、ワーファリン内服中は納豆、青汁、クロレラなどは質問に書いてありますが、一般的な野菜にも注意を払ったほうがいいのでしょうか。食生活の指導で何かプラスアルファはありますか。

川井　基本的に、極端に緑黄色野菜を取られたり、あと海藻類も意外とビタミンK含有量が多いですので、そういったものの摂取量は若干注意したほうがいいかもしれません。

池脇　高齢者の場合はあまり食を細くしてしまうと問題ですから、若い方が中心なのかもしれませんね。

川井　そのとおりです。

池脇　ありがとうございました。