

## ワルファリンとDOAC

聖路加国際病院心臓血管外科医長

阿部 恒平

(聞き手 山内俊一)

心臓手術（人工弁置換術）後、抗凝固薬ワルファリン投与中です。ワルファリンを中止して、DOAC（ドアック）投与に替えてみようと思いますが、心臓外科医はワルファリンのほうがよいとの意見です。INR値は同じです。血液凝固の部位は作用が異なりますが、どうしてでしょうか。

<福岡県開業医>

**山内** 阿部先生、現在、DOACは非常に広く使われているようですが、ワルファリンと比べてDOACのほうがかなりシェアは増えてきているとみてよいのでしょうか。

**阿部** 人工弁ということに限らなければ、シェアとしては急上昇しているのが現状です。

**山内** この質問では人工弁ということですが、そうしますと人工弁は例外と考えてよいのでしょうか。

**阿部** そうですね。厄介なものでして、なかなかこのDOACという薬では十分な効果が発揮できないことが知られているのです。

**山内** その理由ですが、まず最初に臨床的なエビデンスの世界になります

か。

**阿部** これはリアライン試験というものがあります。この試験の結果、DOACを使った群がワルファリンを使った群に比べて、出血性合併症と血栓性の合併症の両方が増えてしまって、試験が中断されているという結果です。

**山内** それはなかなか大きな結果ですね。

**阿部** はい。

**山内** それに対抗する試験や成績はあまり出てこなかったのでしょうか。

**阿部** このとき使われている薬がダビガトランという、一番初めに出た抗トロンビン薬です。この薬を使用して研究していて、この薬を作ったメーカーがバックアップして行った研究なの

ですが、結果としてネガティブな結果が出てしまって、それに追従する試験がなくなってしまったというのが現状です。

**山内** かなり大規模だったのですね。

**阿部** そうですね。人数的には数百人規模なのですが、前向きには大きな試験を計画していたということです。

**山内** その理由は何かわかっているのでしょうか。

**阿部** 抗トロンビン薬に問題がありました。抗トロンビン薬というのは凝固カスケードの最下層で凝固系を抑制するという問題点があります。この最下層というのは、ピラミッドで考えると最底辺になりますから、より多くのものに対して対応しなくてははいけない。トロンビン1に対してダビガトラン1分子が対応しなくてははいけないことになり、かなり高濃度のダビガトランが必要になってきます。

**山内** そうしますと、今使われている量では足りなくなると考えてよいのでしょうか。

**阿部** そうですね。In vitro試験のデータがありまして、このvitro試験ではワルファリンで、INR 2 という値が一般的に人工弁の凝固を抑制する値になってくるのですが、これと同等の効果を維持するために最低でもダビガトランで1,200mgが1日量です。今認められている用量ですと、300mgが最大限

なので、この4倍の量が必要になってくるということです。

**山内** それだけやってしまうと出血が増えるって見てよいのでしょうか。

**阿部** そのとおりです。欠点が利点を上回る状況になってしまいます。

**山内** 一方で心房細動などでは広く使われているようですが、こちらはあまり問題がないのでしょうか。

**阿部** 心房細動が一番多いのは左心耳に血栓ができてしまう状況なのですが、こういう流速の遅いところでできる血栓は、実は心房細動が発生してからだいたい6時間が経過した時点で形成の危険が高まるといわれています。ですから、6時間以内であれば、薬が効かない時期があっても大丈夫というような、少しあいまいな効き方でも抑制できるのが利点というか、それをうまくこのDOACがカバーしているところだと思います。

**山内** 少ない量でも大丈夫ということになりますと安全性も高まるといえますね。

**阿部** そうですね。用量が少ないので安全性が高いですね。

**山内** というわけで、少し使い分けが出てきているのですね。

**阿部** はい。

**山内** 人工弁ですと、すべての人工弁で同じことがいえるのでしょうか。

**阿部** 人工弁でも、今お話に出てきているのはおそらく機械弁という弁で

す。生体弁というのは抗凝固がいらない弁ですので、機械弁一般的にというお話なのです。実は、機械弁の中でもいろいろ種類がありまして、その中でON-X弁というものは表面加工をより精巧にして抗凝固性能を高めたといわれていて、一時期、PROACT試験というもので抗血小板薬単剤で様子を見ていく研究がありました。これも塞栓合併症が多かったのですが、こういう弁に関してDOACを使ってみるのは研究として面白いと思います。

**山内** そのあたりはまだこれからも少し研究の余地があるとみてよいのでしょうか。

**阿部** そうですね。おそらく抗トロンビン薬の一つ上流のXa阻害薬である他の3剤に関しては、より低用量で効くということが予想されるので、この3剤を使って行ってみるのは一つのアイデアだと思います。

**山内** DOACに関してもう少しお聞かせ願いたいのですが、DOACの長所でもあり、短所でもあるのですが、至適量のモニタリングが不要というかできないということですね。これはまだ相変わらずでしょうか。

**阿部** 研究レベルでは調べられるのですが、実臨床では調べることができないのです。実際、研究レベルで血液濃度が明らかになったとして、その同じ濃度だと同じ効果かも明らかではないです。

**山内** ただ、作用の力がそこまで強くないという意味では、ワルファリンよりは安全性がやや高いと考えてもよいのでしょうか。

**阿部** 実際、複数の試験で、出血性と塞栓合併症、どちらもワルファリンよりもいいというデータが出ていますので、そういったことが裏づけているのだと思います。

**山内** もう一つ、確かにINRを測定する煩わしさはないのですが、一方で腎機能に注意するということがありますね。

**阿部** そうですね。

**山内** 具体的にはどのあたりのレベルの腎機能になったら注意すべきと考えておられますか。

**阿部** eGFRで45を切ってくると要注意で、30を切ってきたら中止を検討しなければいけないというレベルです。

**山内** この減量法はなかなか面倒くさいところもあるようなので、添付文書に沿ってというかたちになりますね。

**阿部** そうですね。

**山内** 次に、DOAC使用中に出血があった場合、これはピンからキリまでですが、そこそこ大きな出血があった場合の対応はどうなっているのでしょうか。

**阿部** ダビガトランという先行薬、抗トロンビン薬、この薬に関しては拮抗薬がありますので、その薬を使用すれば即座に効果を減弱することができ

ます。ただ、残りの3剤は拮抗薬がありませんので、効果が切れるまで待つしかないということです。

**山内** 救急の処置をした後、DOAC、あるいはワルファリンに替えるとか、そのあたりはどうなっているのでしょうか。

**阿部** これは非常に難しい問題で、個々の状況、もともとDOACを投与しなくてはいけなかった理由によって変わってきますし、例えば差し迫った左房内血栓や左室内血栓、そういう血栓症がある場合は、やめることができないので、比較的早い時期に抗凝固を検討していく。そういう症例では低用量のヘパリンから始めて、全く効かない時期がないように努力するというところですが、やはり出血が、死に直面してくると、そういったこともいえないので、このあたりはバランス感覚が非常に重要だと思います。

**山内** 最後に、循環器の医師でよくワルファリン、あるいはDOAC、これにさらにアスピリンを併用しているケースがありますが、これはどういった観点からなのでしょう。

**阿部** これは非常に面白いというか、我々の思考が複雑なためともいえるのですが、血液の流れがゆっくりなところは抗凝固薬、血液の流れが速いところは抗血小板薬という考えがあるので

す。つまり左房内とか、そういう血液の流れがゆっくりなところの血栓を予防するためにはDOAC、静脈血栓症もそうですが、一方で冠動脈とか脳血管、動脈系の血栓予防にはアスピリン、抗血小板薬ということになっていて、どこに問題があって、何を予防したいか、治療したいかによって薬が2剤になったり、3剤になったりします。

**山内** この場合、特に冠動脈がらみになりますと、こういった複雑な投与法がより多く出てくる可能性があるのでしょうか。

**阿部** そうですね。冠動脈ステント治療は非常に一般的に行われていますが、投与初期は確実にDAPTという2剤の抗血小板薬を服用しなくてはなりません。ただ、これに左房内血栓、いわゆるAF、心房細動があった場合は、2剤+DOACというかたちになってしまふのです。出血性の合併症が増えてきていますし、だんだん研究が進んだ結果、DAPT、2剤の抗血小板薬を使わなくてはいけない時間が短くなってきていて、従来だったら生涯だったのが1年、半年、3カ月、最近では1カ月というように短くなっています。このようにだんだん少なくなっているのが現状です。

**山内** どうもありがとうございました。