

総説

日本人におけるワルファリンの 抗凝固効果について

—序 論—

岸 田 浩*

従来、日本人における抗凝固療法は、出血性合併症の恐れや体格の差から欧米よりも弱いレベルでコントロールされていることが多い。一方、ワルファリンの使用頻度は低く、近年、心房細動に合併する血栓塞栓症の予防にワルファリン療法が推奨されているが、日本における使用状況は4~5年前で、約16%程度であった¹⁾。心源性脳塞栓に対する治療対策の重要性が指摘され、その原因の過半数は非弁膜症性心房細動であり、その予防にはアスピリンよりもワルファリンの有効性が極めて高いことがメタ解析で報告された。したがって、非弁膜症性心房細動患者における抗凝固療法の選択基準として、リスク評価を行い、一過性脳虚血発作や脳梗塞の既往、高血圧や糖尿病の既往、および冠動脈疾患や心不全を合併する心房細動例には抗凝固薬の使用が奨められる²⁾。このようなガイドラインの勧告によって以前よりも本剤の使用頻度は増加している。

最近、ワルファリン継続下でも重篤な出血性合併症を伴わずに抜歯できるため、本邦の歯科医師より抜歯時に抗凝固薬を中止しないように勧告されている。抗凝固療法を突然中止すると、リバウンド現象として一過性に凝固系が亢進し、血栓塞栓症を誘発する可能性があるためである。今後、十分な情報提供を行って本剤内服下での抜歯を依頼することが重要である。ワルファリンのモニタリングとして従来より長く使用されていたトロンプオテストからPT-INRでのモニタリングが広く使用されるようになった。このようなことから、ワ

ルファリン使用の必要性は理解できても、手間のかかる検査を必要とし、安心して使用できる状況ではなかった。また、一般的にワルファリン療法を行っている患者では、安定した用量反応を示すが、時に、変動を来すことがある。その原因として、食事内容の変化、併用薬の影響などがあるが、特に緑野菜、納豆、海草による食事性ビタミンKの影響が大きい。

最近になって、ワルファリン代謝、特に抗凝固効果を発揮する、ワルファリンS体代謝に関係するCYP2C9の遺伝子多型が本剤投与中の出血事故と関連があると指摘された。本邦でも本剤における遺伝子レベルでの検討が進んでおり、本剤の用量と個体差との関係について、ワルファリンの血中濃度にはCYP2C9遺伝子変異が寄与し、感受性の個人差にはビタミンKエポキシド還元酵素活性が重要であることが明らかにされつつある。今後、抗凝固治療において、これらの遺伝子検査がワルファリンの初期投与量の設定に必須となることが予想される。本剤による抗凝固療法を安全にかつ適正に服用でき、正確にモニタリングすることが重要であるが、本日の講演内容は我々にとって有益な情報をもたらすことが期待される。

文 献

- 1) 藤中祐美子ら. 心房細動における Warfarin 療法の現状. *Ther Res* 2002; 23: 895-7.
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1999-2000 年度合同研究班報告)心房細動治療(薬物)ガイドライン. *Jpn Circ J* 2001; 65(supple V): 931-79.

*日本医科大学内科学