

学位論文

日本人心房細動患者におけるワルファリン治療と
抗凝固コントロールに関する検討

東京女子医科大学病院

臨床研究支援センター

長沼 美代子

略号および用語の定義一覧	3
1. 研究の背景	4
2. 高齢者非弁膜症性心房細動患者を対象とした抗凝固療法の至適治療域に関する検討	8
2.1. 序論	8
2.2. 方法	10
2.2.1. 対象	10
2.2.2. 調査方法および調査期間	10
2.2.3. 調査項目	10
2.2.4. イベント判定	12
2.2.5. 統計解析	12
2.3. 結果	14
2.3.1. 患者背景	14
2.3.2. 血栓塞栓症および出血合併症イベントの発生	15
2.3.3. 血栓塞栓症および出血合併症の発生率とPT-INR強度との関係	19
2.4. 考察	20
2.5. 本研究の限界	23
2.6. 結語	24
3. アミオダロンとワルファリンの併用における抗凝固効果へのデスエチルアミオダロンの役割	25
3.1. 序論	25
3.2. 方法	27
3.2.1. 対象	27
3.2.2. 観察および検査項目	28
3.2.3. 血漿中薬物濃度測定	28
3.2.4. 統計解析	28
3.3. 結果	30
3.4. 考察	32
3.5. 結語	33
4. 総括	34
5. 謝辞	37
6. 参考文献	38

略号および用語の定義一覧

略号	英語	日本語
ACC	American College of Cardiology	アメリカ心臓病学会
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AF	Atrial Fibrillation	心房細動
AHA	American Heart Association	アメリカ心臓協会
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
AT ₁ -blocker	Angiotensin II subtype 1 blocker	アンジオテンシンⅠ型受容体拮抗薬
CHADS ₂	Scoring system used to identify subjects in need of anticoagulation	抗凝固療法が必要な患者の発見・診断に使用するスコア化システム
CI	Confidence Interval	信頼区間
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450	チトクロムP450
HAS-BLED	Scoring system used for assessing major bleeding	ワルファリンによる抗凝固療法中の心房細動患者における出血リスクのスコア化システム
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	Hazard Ration	ハザード比、危険率
ICD	Implantable Cardioverter-Defibrillator	植え込み型除細動器
LV	Left Ventricular	左心室
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants	非ビタミンK阻害経口抗凝固薬
OR	Odds Ratio	オッズ比
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio	プロトロンビン時間国際標準比
QOL	Quality of Life	生活の質
RR	Relative Ratio	相対比
SD	Standard Deviation	標準偏差
TIA	Transient Ischemic Attack	一過性脳虚血発作
TTR	Time in Therapeutic Range	INR至適範囲内時間
VKOR	Vitamin K epoxide Reductase	ビタミンKエポキシドレダクターゼ
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 研究の背景

心房細動は日常臨床において経験する頻度の高い頻脈性不整脈である。心房細動が生じると左房の壁運動低下（痙攣性の動き）や拡張から血流のうっ滞を招き、血栓を生じやすくなる。この心内血栓が原因となる心原性脳塞栓は、脳の主幹動脈を閉塞することから障害が広範囲におよび、死亡あるいは生存しても後遺症のために生活の質（Quality of Life, QOL）を大きく落とす。このため心房細動患者において心原性脳塞栓予防は重要である。心房細動患者の年間脳卒中発生率は平均5%と報告されており、心房細動のない患者と比較すると、その発生リスクは2〜7倍、死亡率は2倍前後に上昇することが明らかにされている¹⁾。従来、心房細動による塞栓症の予防にはワルファリンによる抗凝固療法がおこなわれてきた。本邦での非弁膜症性心房細動患者に対するワルファリン治療は、脳卒中危険因子によるCHADS₂スコア(表1) 2点以上に投与を推奨、1点は考慮可とされている²⁾。

表1．CHADS₂スコア

リスク因子	ポイント
心不全（Congestive heart failure）	1
高血圧（Hypertension）	1
高齢者（Age≥75歳）	1
糖尿病（Diabetes mellitus）	1
脳梗塞/一過性脳虚血発作の既往（Stroke）	2

ワルファリンはビタミンK依存性の凝固因子の合成を抑制することによりトロンビンの生成を抑制し、血栓の形成を抑制する経口抗凝固薬である。消化管吸収はほぼ100%で、吸収されたワルファリンは直ちに血漿アルブミンと結合（99%）し、遊離型のワルファリン（1%）が肝臓に移行して、ワルファリンのターゲット蛋白であるVitamin K epoxide reductase（VKOR）と反応し、活性型ビタミンK依存性凝固因子を抑制することで抗凝固作用を示す（図1）。尿中未変化体排泄率は2%未満であり、そのほとんどが肝臓で代謝

Figure 1 displays the chemical structures of Walfarin and its metabolites. The structures are arranged in two rows. The top row shows Walfarin (ワルファリン), S-Walfarin (S-ワルファリン), R-Walfarin (R-ワルファリン), and Walfarinol (ワルファリンアルコール). The bottom row shows 6-hydroxy-Walfarin (6-水酸化ワルファリン), 7-hydroxy-Walfarin (7-水酸化ワルファリン), 8-hydroxy-Walfarin (8-水酸化ワルファリン), and 10-hydroxy-Walfarin (10-水酸化ワルファリン). Each structure is a benzofuran derivative with a 10-acetyl group and a 10-hydroxyl group. The structures are labeled with numbers 1 through 10 indicating specific positions on the molecule.

図1,2ともにワーファリン®インタビューフォームより抜粋

ワルファリンは一对の光学異性体を等量含有するラセミ体であり、抗凝固作用には主にS-ワルファリンが関与し、S-体はR-体よりも3～5倍抗凝固作用が高いことが知られている⁴⁾。S-体の代謝には、主に肝でのチトクロムP450 (Cytochrome P450, CYP) 2C9が関与する⁵⁾。そのため、肝クリアランスの個人間変動の大半はCYP2C9分子種の活性の変動に依存し、また種々の薬剤と薬物相互作用を来すことが知られている⁶⁾。

ワルファリンの抗凝固効果には個体間変動および個体内変動が顕著であることから、固定用量では管理が困難である。ワルファリンが過剰投与となると出血リスクが上昇し、反対に不十分だと血栓塞栓症のリスクが上昇する事になるため、抗凝固効果をモニタリングしながら投与量を調整することが必要となる。抗凝固効果は、末梢血を用いたプロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio、PT-INR) 検査でモニタリングされ、臨床現場では、併用薬の影響や食事の影響、加えて患者の服薬アドヒアランスを考慮し、目標のPT-INRを維持することが必要となる。

一方、日本人、特に高齢者におけるワルファリン治療での至適PT-INRには十分なエビデンスがなく、実臨床では経験的な指標でコントロールされている。

欧米では、一般にワルファリン治療における至適PT-INRは2.0～3.0とされている。しかし、日本人、特に70歳以上の高齢者では至適PT-INRが経験的に1.6～2.6とされてきたが、これが妥当であるかについては検証されていない。また、心不全や肥大型心筋症に伴う心房細動に対しては抗不整脈薬としてアミオダロンが第一選択とされ、心房細動患者でワルファリンとアミオダロンの併用例は多い。しかし、アミオダロンによるワルファリンの抗凝固効果の増強には、アミオダロンの複雑な薬物動態が関係するため、ワルファリンの用量設定が難しくなる。特にワルファリンを狭い治療域で管理するためには、その相互作用機序を知り、PT-INRを確認しながらワルファリンの用量を調節するタイミングを予測しておかなければ、有害事象が発現しかねない。

そこで本研究では、70歳以上の日本人心房細動患者のワルファリン治療における至適

PT-INR値を確立することを目的とした。さらに、ワルファリンとアミオダロンの併用時の相互作用機序を明らかにすることで、より安全に併用する方策を示した。

2. 高齢者非弁膜症性心房細動患者を対象とした抗凝固療法の至適治療域に関する検討

Clinical outcome in Japanese elderly patients with non-valvular atrial fibrillation taking warfarin: a single-center observational study.

Naganuma M, Shiga T, Sato K, Murasaki K, Hashiguchi M, Mochizuki M, Hagiwara N
Thromb Res, 2012 Jul;130(1):21-6.

2.1. 序論

心房細動は日常臨床において経験する最も頻度の高い頻脈性不整脈であり、その有病率は加齢とともに増加する^{7,8)}。心房細動は脳卒中、心不全および死亡の危険因子と考えられ⁹⁻¹¹⁾、患者のQOLを大きく損なう¹²⁾。心房細動は脳卒中の主要な危険因子であり、心房細動のない人と比較してその発症率は5倍に上昇することが報告されている⁹⁾。さらに加齢は心房細動患者における脳卒中の重要な危険因子と考えられる¹³⁻¹⁵⁾。

心房細動患者の治療目標は、心房細動に伴う自覚症状を改善し、重篤な合併症の予防を行うことにある¹⁶⁾。心房細動が原因となる脳梗塞（心原性脳塞栓）は、血栓が脳の主幹動脈を閉塞することから、梗塞部位が大きく、傷害が広範囲となる。このため、死亡あるいは生存しても後遺症による生活の質が悪化する。心房細動に伴う血栓塞栓予防としてワルファリンによる抗凝固療法は重要であり、心房細動に関連した死亡および脳卒中のリスクを低下させると認識されている¹⁷⁾。

高齢者におけるワルファリン治療は出血合併症のリスクが高いと考えられており、日本循環器学会心房細動治療(薬物)ガイドラインでは、70歳未満の場合はPT-INR2.0～3.0の範囲でのコントロールを推奨し、70歳以上の高齢者にはPT-INR 1.6～2.6でのコントロールを勧めている¹⁸⁾。しかし、その根拠となる日本人を対象とした大規模試験の結果はない。欧米での大規模試験の結果によると、高齢者であっても出血のリスクの増加なく有効であったと判断されたのは、PT-INR2.0～3.0の範囲であった¹⁹⁻²¹⁾。このため、欧米のガイドラインでは高齢者であってもPT-INR 2.0～3.0を目標と定めている^{16,22)}。

70歳以上の高齢者にはPT-INR 1.6～2.6を目標とするのは本邦のみである²³⁾。その理由として、ワルファリン内服中の日本人患者を対象にした観察研究において、PT-INRが1.6を切ると重篤な脳梗塞や全身塞栓症が増加し、PT-INRが2.6を超えると重篤な出血合併症の増加したことが観察され、その多くが70歳以上の高齢者であったことによる^{24,25)}。これらの研究は、脳梗塞の既往のある日本人心房細動患者を対象に、二次予防としてのワルファリンとPT-INR強度をみた報告であり^{24,25)}、70歳以上のみを対象とした試験ではなかった。現状では70歳以上の日本人心房細動患者のワルファリン治療における有効性と安全性に関するデータは不十分である。従って、目標PT-INR 1.6～2.6が至適かどうかは検討されていない。高齢者であっても、治療域を低くすることは血栓塞栓症発症のリスクが高まる可能性がある。そこで今回、心房細動に対しワルファリンが投与された患者を対象とし、実臨床での高齢者（70歳以上）における治療成績を調査し、日本人高齢心房細動患者におけるワルファリン治療の至適PT-INRに関して検討を行った。

2.2. 方法

2.2.1. 対象

東京女子医科大学病院循環器内科において、2001年5月1日から2006年12月31日の期間にワルファリン（ワーファリン®）が処方された70歳以上の非弁膜症性心房細動患者を対象とした。中等度以上の僧帽弁狭窄、大動脈弁置換術/形成術後、甲状腺機能亢進症の患者は除外とした。

2.2.2. 調査方法および調査期間

調査対象期間は2001年5月1日から2006年12月31日とし、医事課データベースの処方歴より対象期間にワルファリンが処方された連続症例を抽出し、除外基準に該当する者、心房細動が確認されていない者、PT-INRの測定記録のない者を除外した。対象期間内における70歳以上でのワルファリン服用開始日（登録日）の患者背景、ワルファリン治療を導入した経緯、観察期間中の全てのPT-INRを、保存診療録を用い後向きに調査をおこなった。死亡例は死亡日まで、中止例は中止日まで、生存例は対象期間内の最終外来日もしくは最終退院日までの観察を行った。

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会において、その計画内容について審査され承認を受けている。

2.2.3. 調査項目

対象患者の年齢、性別、併存疾患、脳卒中危険因子、併用薬について調査をおこなった。高血圧は収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上が確認されている、あるいは薬物による治療がおこなわれている場合と定義し、糖尿病は医師により糖尿病と診断され、食事療法あるいは薬物療法（インスリン、経口血糖低下薬）がおこなわれている場合と定義した。器質的心疾患は明らかな心臓の異常を有する場合とし、左室収縮機能

不全、左室の著しい拡張（重度の心臓弁閉鎖不全による二次的なものを除く）、左心室肥大、虚血性心疾患、中等度～重度の右心室の拡張を伴う右心系疾患および先天性心疾患が含まれる。虚血性心疾患は冠動脈造影にて75%以上の狭窄がある場合、アセチルコリン負荷試験により診断された冠攣縮性狭心症、心筋梗塞もしくは血行再建術の既往と定義した。非虚血性心筋症は冠動脈疾患・高血圧・弁膜症・先天奇形によるものではない、構造的・機能的異常を伴う心筋疾患と定義し、心不全はアメリカ心臓病学会/アメリカ心臓協会（ACC/AHA）の分類²⁶⁾に従い、ステージC（症候性心不全）もしくはステージD（治療抵抗性心不全）の心不全と定義した。左心室機能不全は心臓超音波検査もしくは左心室造影もしくは核医学検査で確認された左室収縮率40%以下と定義した。塞栓症のリスク評価は、CHADS₂スコアを用い、出血のリスク評価はHAS-BLEDスコア(表2)を用いた。

表2. HAS-BLEDスコア

リスク因子	ポイント
高血圧（ H ypertension）〔収縮期血圧>160mmHg〕	1
腎機能異常、肝機能異常（ A bnormal renal/liver function）1点ずつ	1or2
脳卒中の既往（ S troke）	1
出血の既往または出血傾向（ B leeding history or predisposition）	1
INRコントロール不良（ L abile INR）〔>3.0〕	1
高齢者（ E lderly）〔≥65歳〕	1
抗血小板薬や非ステロイド性抗炎症薬の併用、アルコール依存（ D rugs）1点ずつ	1or2

当施設における心房細動患者に対するワルファリンを用いた抗凝固療法は、一般にその効果を診察の度にPT-INRでモニタリングし、PT-INR 2.0を目標に1.5～2.5の範囲になるようにその用量が調整されていた。PT-INR検査は導入後目標範囲に入るまではほぼ週1回、安定している場合は1～3ヶ月に1度行われた。

2.2.4. イベント判定

血栓塞栓症と出血合併症のイベントに関しては、全てのイベントについて、3人の研究者（M.N.、T.S. および K.S.）が評価をおこない診断について確認した。血栓塞栓症は、死に至るもしくは死に至らない脳梗塞、一過性脳虚血発作、その他の全身性塞栓症と定義した。脳梗塞は脳血管以外の原因（脳腫瘍または外傷など）がなく、新規に突然発症し24時間以上症状が持続する神経障害と定義し、一過性脳虚血発作は24時間未満に症状が消失した場合と定義した。2例を除いた全ての症例で、コンピュータ断層撮影（Computed Tomography、CT）あるいは磁気共鳴画像（Magnetic resonance imaging、MRI）による画像の確認が行われた。他の全身性塞栓症はCTもしくは血管造影にて塞栓像が確認され、血栓除去後にアテローム性動脈硬化が基礎にないことを確認された場合と定義した。出血合併症は、画像もしくは手術で確認された脳内出血、視覚の欠損を伴う眼内出血、2単位以上の輸血が必要あるいは外科的あるいは内視鏡的に止血が必要な入院治療を必要とする出血と定義した。当院で確認された脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳内出血に関しては、神経内科医により診断の確認がおこなわれた。これらのイベントで他の病院に入院となり、死亡もしくは当院に現れなかった患者については搬送された医療機関から情報を入手した。

2.2.5. 統計解析

開始時の患者背景に関するデータは、中央値とその範囲もしくは患者数とした。PT-INRは予定来院、予定外来院のいずれも解析対象とした。ワルファリンのコントロール状況を示すINR至適範囲内時間（Time in Therapeutic Range、TTR）はRosendaal法²⁷⁾を用いて、PT-INRが目標治療域（本検討では1.50～2.49）を達成した時間的な割合を算出した。血栓塞栓症と出血合併症の発生率（%/pt-year）を算出し、年齢別の相対リスクおよび95%信頼区間（Confidence Interval、CI）を算出した。イベントの発生率は個々のグループ毎に χ^2 乗検定を用い比較した。CHADS₂スコア別（0、1、2および3点以上）の血栓塞栓症および

出血合併症の発生率（%/pt-year）および95%CIを算出し検討をおこなった。また、血栓塞栓症と脳卒中の危険因子（女性、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往、心不全、左室機能不全、高血圧、糖尿病および虚血性心疾患）との関連について、Cox比例ハザードモデルを用い検討をおこなった。サブグループ解析として、各種出血危険因子から出血を予測するスコアであるHAS-BLED出血リスクスコアの1～2点と3点以上の2群比較、ワルファリン用量2 mg未満と2 mg以上の2群比較、抗血小板薬の併用の有無での2群比較を χ^2 二乗検定にて検討した。PT-INRの範囲ごとの治療期間については、2点の測定日の間を2等分し、前半の期間を前回のPT-INRでの治療期間、後半の期間を次回のPT-INRでの治療期間とし、これらの全調査対象の全治療期間をPT-INRを範囲ごと（1.50未満、1.50～1.99、2.00～2.49、2.50～2.99および3.0以上）に積算し、各範囲での血栓塞栓症と出血合併症のイベント発生率（%/pt-year）および95%CIを算出した。統計解析にはSPSS®11.5Jを使用し、有意水準は5%とした。

2.3. 結果

2.3.1. 患者背景

登録時の患者背景を表3に記す。登録時の年齢の中央値は74歳（70-91歳）、対象患者845名の30.5%が女性であり、30.9%が心不全を合併し、71.0%が高血圧、35.9%が糖尿病に罹患していた。また62.0%で基礎心疾患を有していた。平均TTRは73.9%であり、目標INR値1.50～2.49より低値だった例が15.9%、高値であった例が10.2%であった。予告なく来院しなくなり、経過観察ができなくなった者は36名（4.3%）で、そのうちCHADS₂スコア2点以上が29名で、0～1点が7名であった。

表3. Baseline characteristics of the patients

Number	845
Median age (range), years	74 (70-91)
Female	254 (30.5%)
Patients-years	1900
Permanent AF	341 (40.4%)
Heart failure	261(30.9%)
LV dysfunction (LVEF<40%)	54 (6.4%)
Hypertension	600 (71.0%)
Diabetes mellitus	303 (35.9%)
History of TIA/Stroke	251(29.7%)
Structural heart disease	
Coronary artery disease	333 (39.4%)
Idiopathic dilated cardiomyopathy	50 (5.9%)
Hypertrophic cardiomyopathy	64 (7.6%)
Other cardiomyopathies	8 (0.9%)
Hypertensive heart disease	42 (5.0%)
Congenital heart disease	27 (3.2%)
Implantation of pacemaker/ICD	175 (20.7%)

CHADS ₂ score	
0	54 (6.4%)
1	173(20.5%)
2	264(31.2%)
3	190 (22.5%)
≥ 4	164(19.4%)
HAS-BLED bleeding risk score	
1	92(10.9%)
2	254(30.1%)
≥ 3	499(59.1%)
Concomitant medications	
Aspirin	256 (30.3%)
ACE inhibitor/ARB	524 (64.0%)
Beta-blocker	353 (41.8%)
Calcium channel blocker	400 (47.3%)
Digoxin	333 (39.0%)
Statin	154 (18.2%)
Amiodarone	60 (18.2%)
Other antiarrhythmic drugs	93 (7.1%)
Bucolome	23 (2.7%)

Values are n (%) or means ± SD.

ACE: angiotensin-converting enzyme, AF: atrial fibrillation, ARB: angiotensin II receptor blocker, ICD: implantable cardioverter-defibrillator, LV: left ventricular, TIA: transient ischemic attack, SD: standard deviation

2.3.2. 血栓塞栓症および出血合併症イベントの発生

平均観察期間は27カ月（4～69ヶ月）であり、塞栓症の発生は67名72例（3.8%/pt-year）に、出血合併症は36名40例（2.1%/pt-year）に認められた（表4）。イベントによる死亡は脳梗塞による4名、脳出血による2名であった。72例の血栓塞栓症のうち33例がPT-INR 1.50未満で発生していた。また、40例の出血合併症のうち11例がPT-INR 2.50以上で発生していた。血栓塞栓症および出血合併症の発生はともに加齢による増加は認められなかった（表5）。血栓塞栓症および出血合併症の発生率は、ともにCHADS₂スコア3点以上で高

率であった（表6）。多変量解析をおこない、脳卒中危険因子と血栓塞栓症との関連について検討したところ、脳卒中もしくはTIAの既往（オッズ比1.7、95%CI 1.0-2.7、 $p<0.05$ ）、糖尿病を有する例（オッズ比1.7；95%CI,1.0-2.8、 $p<0.05$ ）で有意に関連があった（表7）。出血合併症については、イベント発現時の詳細についてPT-INR以外の情報のない1名を除いた35名において、HAS-BLEDスコア3点以上は3点未満に比しリスクが有意に高く（ハザード比 2.8、95% CI 1.7-4.6、 $P<0.001$ ）、ワルファリンの継続投与量の少ない例（2mg/日未満）および抗血小板薬の併用は、出血合併症と明らかな関連は認められなかった（表8）。

表4. Thromboembolic and major bleeding events

Event	Number
Thromboembolism	72
Fatal ischemic stroke	4
Non-fatal ischemic stroke	48
TIA	18
Systemic embolism	2
Major bleeding	40
Fatal intracranial hemorrhage	2
Non-fatal intracranial hemorrhage	10
Gastrointestinal hemorrhage	26
Other	2

TIA: transient ischemic attack

表5. Rate of thromboembolism and major bleeding events in relation to age

Age	Patient -years	Thromboembolism			Major bleeding		
		Rate (n)	RR (95%CI)	pValue	Rate (n)	RR (95%CI)	pValue
70-74	870	3.8 (33)	1.0		2.0 (17)	1.0	
75-79	662	3.2 (21)	0.8 (0.5-1.3)	0.5	2.9 (19)	1.5 (0.8-2.6)	0.2
80+	368	4.9 (16)	1.3 (0.8-2.0)	0.2	1.1 (4)	0.5 (0.3-1.1)	0.1

(RR: relative ratio, CI: confidence interval)

表6. Incidence rate per patient-year of thromboembolism and major bleeding events in relation to CHADS₂ score of 0,1,2 and ≥ 3

CHADS ₂ score	Patient -year	Thromboembolism		Major bleeding	
		Rate/Patient-year		Rate/Patient-year	
		N	% (95%CI)	N	% (95%CI)
0	109	1	0.9 (0.0-1.5)	1	0.9 (0.0-1.5)
1	396	10	2.5 (1.2-4.6)	6	1.5 (0.6-3.3)
2	592	17	2.9 (1.7-4.6)	6	1.0 (0.4-2.2)
≥ 3	803	39	4.8 (3.5-6.6)	23	2.9 (1.8-4.3)

CI: confidence interval

表7. The relationship of risk factor to thromboembolic events.

Condition	OR (95%CI)	pValue
Prior Stroke or TIA	1.7 (1.0-2.7)	<0.05
Diabetes Mellitus	1.7 (1.0-2.8)	<0.05
Hypertension	0.9 (0.5-1.5)	N.S.
Sex category (Female)	1.2 (0.7-2.1)	N.S.
Coronary artery disease	0.8 (0.5-1.4)	N.S.
Heart failure	1.0 (0.6-1.8)	N.S.
LV systolic dysfunction	1.0 (0.3-3.3)	N.S.

OR: odds ratio, CI: confidence interval, N.S.: not significant

表8. Bleeding risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving warfarin

Risk	n	Rate (n)	HR (95% CI)	pValue
HAS-BLED score				
1-2	346	2.0 (7)		
≥3	499	5.6 (28)	2.8 (1.7-4.6)	<0.001
Warfarin daily dose				
<2mg	647	4.3 (28)		
≥2mg	198	3.5 (7)	0.8 (0.4-1.9)	0.75
Concomitant antiplatelet				
No	552	3.8 (21)		
Yes	293	4.8 (14)	1.3 (0.6-2.5)	0.44

HR: hazard ration, CI: confidence interval

2.3.3. 血栓塞栓症および出血合併症の発生率とPT-INR強度との関係

ワルファリンの適応のあるCHADS₂スコア2点以上(618例)におけるイベントの発生は、血栓塞栓症はPT-INR1.50未満が最も多く、出血合併症はPT-INR2.50以上、特にPT-INR3.00以上で増加した(表9)。

表9. Incidence rate per patient-year of thromboembolism and major bleeding events according to PT-INR in patients with CHADS₂ score of ≥ 2

PT-INR	Patient-year	Thromboembolism		Major bleeding	
		Rate/Patient-year		Rate/Patient-year	
		N	%(95%CI)	N	%(95%CI)
≤ 1.49	237	30	12.6 (8.7-17.6)	4	1.7 (0.5-4.3)
1.50-1.99	663	18	2.7 (1.6-4.3)	12	1.8 (0.9-3.1)
2.00-2.49	399	11	2.8 (1.4-4.9)	6	1.5 (0.6-3.2)
2.50-2.99	117	1	0.9 (0.0-4.7)	4	3.4 (0.9-8.5)
≥ 3.00	35	1	2.9 (0.1-14.9)	7	20.0 (8.4-36.9)

CI: confidence interval

2.4. 考察

本研究から日本人高齢非弁膜症性心房細動患者におけるワルファリン治療において、以下のことが明らかとなった。1) 血栓塞栓症および出血合併症の年間発生率はそれぞれ3.8%/pt-yearと2.1%/pt-yearであった。2) 血栓塞栓症または出血合併症の発生率は、高齢になるに従い頻度が高くなることはなかった。3) ワルファリン服用者においてもCHADS₂スコア3点以上、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往、糖尿病の罹患が血栓塞栓症の独立したリスク因子であった。4) 出血合併症のハザード比は、HAS-BLEDスコア3点以上の例は3点未満に比しリスクが有意に高かった。5) CHADS₂スコア2点以上の例において、PT-INR 1.50～2.49 が血栓塞栓症、出血合併症ともに発生率が低かった。

比較臨床試験におけるワルファリン治療のTTRは、概ね60～65%と報告されているが、“実臨床”でのコホート試験におけるTTRはそれより低いことが報告されている¹⁶⁾。

ACTIVE-W (the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events) 試験では、ワルファリン治療のベネフィットを得るためにTTRは最低でも58%にすべきであると報告されているが²⁸⁾、我々の観察研究でのTTRは73.9% (目標PT-INR1.5～2.5) と良好であった。

SPAF-II (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II) 試験では、75歳以上例における血栓塞栓症の年間発生率は3.6%と報告され²⁹⁾、BAFTA(the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study)試験では、同じく75歳以上例における脳卒中および一過性脳虚血発作の年間発生率は3.1%と報告されている¹⁹⁾。ATRIAコホート研究では、同じく75歳以上の例における脳梗塞または全身塞栓症の年間発生率は1.5～1.8%であったが²⁰⁾、我々の研究での患者背景は、心不全 (30.9%)、糖尿病 (35.9%) と脳卒中/一過性脳虚血発作の既往 (29.7%) と、SPAF-IIでの患者背景 (心不全26%、糖尿病13%、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往9%) ²⁹⁾、BAFTAでの患者背景 (心不全20%、糖尿病14%、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往13%) ¹⁹⁾、ATRIAコホートでの患者背景 (心不全34.6%、糖尿

病18.9%、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往12.3%)²⁰⁾と比べるといずれも高い罹患率であった。Hylekらは、ワルファリン服用中に脳梗塞を発症した例では、アスピリン服用中あるいは抗血栓薬未服用で脳梗塞を発症した例に比し、脳梗塞を発現した例に糖尿病、心不全および脳卒中/一過性脳虚血発作の既往の罹患率が高かったと報告している¹⁷⁾。我々の研究では、糖尿病の罹患および脳卒中/一過性脳虚血発作の既往がワルファリン服用例における血栓塞栓症の独立した危険因子であることが明らかとなった。しかし、血栓塞栓症例の半分以上が目標PT-INR強度内あるいはそれ以上で発症していた。その理由として、ワルファリン服用中に発症した脳梗塞の病型として心原性脳塞栓のみならずアテローム血栓性脳梗塞が含まれている可能性がある。

出血合併症の発生率は、CHADS₂スコア3点以上の例で高かった。心房細動患者における出血を予測するスコアであるHAS-BLEDスコアは、3点以上の場合出血合併症の高リスクとされている。このスコアは高齢心房細動患者のワルファリンによる抗凝固療法に有用であるが^{16,30)}、我々の結果でもHAS-BLEDスコア3点以上の高スコア例では、出血合併症の頻度が高かった。CHADS₂スコアとHAS-BLEDスコアのリスク因子には重複があるので¹⁶⁾、この結果は妥当である。ワルファリン治療中の出血合併症予防には、薬剤特有のリスク因子を考慮する必要がある。英国の研究ではワルファリンの維持量が低い例は出血合併症のリスクが増加するとの報告があるが³¹⁾、本研究では低用量（2.0mg/日未満）と出血合併症の発症に関連はなかった。これは、日本人のワルファリン維持量そのものが低い（白人患者での用量の30～40%以下）ため、明らかな差が認められなかったと思われる。なお、日本人でワルファリン維持量が低い理由の一つとして、日本人と白人でCYP2C9とVKORの遺伝的背景の違いがある³²⁾。

我々の研究では抗血小板薬の併用が出血合併症の相対リスクを増加させていたが（HR 1.3）、イベント数が少ないために、統計的には有意でなかった。しかし、ワルファリンと抗血小板薬の併用例の3分の1では、PT-INR2.50未満で出血合併症、特に消化管出血を起

こしていた。これまでの大規模試験から、ワルファリンと抗血小板薬の併用療法は心房細動患者の出血リスクを増加させることが知られている³³⁻³⁵。ワルファリンとアスピリンなど抗血小板薬の併用は、高齢心房細動患者においては避けるべきであろう。更に高齢者特有のワルファリン治療に伴う要因として、高血圧、貧血、腎不全、脳血管もしくは消化管疾患の既往、悪性腫瘍、薬物乱用、アドヒアランスの低下などが知られている³⁶。心房細動患者を対象とした12試験のメタ解析では、加齢とともに血栓塞栓症および出血のリスクが増加することを示している³⁷。しかし、80歳以上においても良好なTTR（71%）の例では出血合併症の発生率が必ずしも高くないことが前向き観察研究から報告されている³⁸。我々の研究においても、出血合併症の発生はより高齢のグループで増加することはなかった。いずれにしろ、ワルファリンを服用する高齢者心房細動患者において出血合併症予防のためにもPT-INR強度の管理が重要であると考え³⁹。

日本人高齢非弁膜症性心房細動患者における至適PT-INRはまだ確定されていない。我々の結果では、CHADS₂スコア2点以上の心房細動患者における長期ワルファリン治療において、血栓塞栓症と出血合併症が少ないPT-INRは1.50～2.49であった。以前の報告では、日本人心房細動患者においては、PT-INR1.6未満では血栓塞栓症のリスクが増加し、PT-INR2.6以上では大出血のリスクが増加することが報告されていた^{23,24,39,40}。また、Youらは、ワルファリン治療中の中国人においても血栓塞栓症および出血合併症が最も少ない至適PT-INRは1.8～2.4と報告している⁴¹。その理由は不明だが、アジア人は白人に比しワルファリン治療中に頭蓋内出血の頻度が高いこと⁴²⁻⁴⁶、また、欧米人であっても、非弁膜症性心房細動患者で脳卒中および死亡のリスクが最も低いPT-INRレベルは2.0～2.5と報告されている⁴⁷。このPT-INR2.0～2.5の抗凝固強度は、若年および高齢患者の双方、アジア人および欧米人の双方に適切なレベルと思われる。しかし、この狭い範囲に入るようワルファリン治療を管理し、維持していくのは現実的には難しい。以上のことから、日本人患者におけるワルファリン治療のPT-INR目標は、欧米人の治療域（2.0～3.0）よりやや低くすべ

きではないかと考える。これらの問題を明らかにするためには、より多くの日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした大規模研究が必要である。

2. 5. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。初めに、本研究は後ろ向きの調査研究であることである。また、全体の4.3%の患者が追跡不能であった。数名の患者では、診療記録の内容からはイベントを判断することができなかった。さらに、血栓塞栓症および出血合併症時のPT-INRおよび他の臨床的データが不完全なものもあった。加えてワルファリンの投与量の調整、心房細動のレートおよびリズムコントロール治療、心疾患もしくは他の疾患のための併用薬による治療は各医師の判断によって行われており、治療バイアスがある。

次に、本研究は単施設のコホート研究であり、我々の患者では脳卒中/一過性脳虚血発作、心不全および糖尿病の割合が高かった。当施設は大学病院であるため、対象患者の臨床背景が、一般的な日本人心房細動患者を反映していない可能性がある。また、対象数が少ない。よって、我々の結果を日本人心房細動患者の治療管理に対して一般化するには限界がある。

3 番目に、ワルファリン治療中のすべての事象は検出できていない。実際には、小出血などの事象に対して医師が抗凝固療法の強度を意図的に変更していた可能性がある。

2. 6. 結語

我々の結果から、非弁膜症性心房細動を有する高齢日本人患者には、PT-INR 2.00をワルファリン治療時の目標とし、1.50～2.49の範囲内に管理することがイベント抑制のうえで望ましいと思われる。また、脳卒中/一過性脳虚血発作の既往、糖尿病の罹患はワルファリン治療中であっても塞栓症のリスク因子となり、HAS-BLEDスコア3点以上は出血合併症のリスクであった。

3. アミオダロンとワルファリンの併用における抗凝固効果へのデスエチルアミオダロンの役割

書式変更: グリッドへ配置しない

Role of Desethylamiodarone in Anticoagulant Effect of Concurrent Amiodarone and Warfarin Therapy.

Naganuma M, Shiga T, Nishikata K, Tsuchiya T, Kasanuki H, Fujii E.

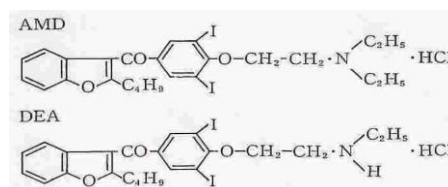
J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2001 Oct;6(4):363-7.

3. 1. 序論

Vaughan Williams分類Ⅲ群抗不整脈薬であるアミオダロンは、上室性および心室性不整脈に対して強力な抗不整脈作用を有している^{48,49)}。一方、心房細動など心血管疾患患者では血栓塞栓症の予防としてワルファリンによる抗凝固療法が広く用いられており⁵⁰⁾、アミオダロンとワルファリンが併用される機会は少なくない。アミオダロンとワルファリンの相互作用により、プロトロンビン時間が延長し、出血のリスクが高くなることが報告されている⁵¹⁻⁵⁵⁾。ワルファリンの抗凝固作用は、主にその光学異性体であるS-ワルファリンが担っている^{4,50)}。アミオダロンとワルファリンの相互作用の機序としては、アミオダロンがS-ワルファリンから7-hydroxywarfarinへの代謝を担うCYP2C9を抑制することでS-ワルファリンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されると従来考えられてきた^{56,57)}。一方、アミオダロンは体内で活性代謝物であるデスエチルアミオダロンに変換され(図3)、近年両者のCYPに対する酵素阻害効果に違いがあることが示された⁵⁸⁾。しかし、アミオダロンとワルファリンの相互作用において、アミオダロンとデスエチルアミオダロンの違いを明確にした報告はない。

アミオダロン (AMD)

デスエチルアミオダロン (DEA)



書式変更: インデント : 最初の行 : 1 字

図3. アミオダロンおよびデスエチルアミオダロンの構造式

3.2. 方法

3.2.1. 対象

東京女子医科大学病院循環器内科において、1999年1月から2000年6月の期間で難治性不整脈治療を目的に入院した患者のうち、既にワルファリンが維持用量で投与されている基礎心疾患を有する患者で、新規にアミオダロンを導入する25名を対象とした（表11）。非ステロイド性消炎鎮痛剤やジルチアゼム、シメチジン、ベンズブロマロン等のワルファリンの薬物動態に影響を与える薬の併用例は除外した。本研究は東京女子医科大学循環器内科の研究企画委員会で審議され、対象者全員より本研究への参加同意を得ておこなったが、「臨床研究に関する倫理指針」施行前に実施されたもので研究機関における倫理審査委員会での審査はなされていない。

表11. Clinical characteristics of the patients

No. of Patients	25
Male/Female	20/5
Age (Yr) (mean±SD)	50±17
Underlying heart disease	
Coronary artery disease	7
Idiopathic dilated cardiomyopathy	12
Hypertrophic cardiomyopathy	2
Valvular disease	2
Others	2
Arrhythmia	
Atrial tachyarrhythmia	12
Ventricular tachyarrhythmia	21
Left ventricular ejection fraction(%)(mean±SD)	30±17
Concomitant drug	
Digoxin	13
Diuretics	17
Beta-blocker	15
ACE inhibitor/AT ₁ -blocker	22

ACE: angiotensin-converting enzyme, AT₁: angiotensin II subtype 1

3.2.2. 観察および検査項目

患者は、アミオダロン開始の少なくとも1週間以内にプロトロンビン時間が安定していることを確認した。アミオダロンの経口薬としてアンカロン®錠を用い、1日1回、300 mgもしくは400 mgの初期負荷投与を14日間行った後、200 mg/日の維持投与を行った。抗凝固強度のモニタリングのために毎朝PT-INRを測定し、PT-INR2.0～2.5の範囲⁶⁰⁾ でコントロールされるようワルファリンの用量調整を行った。また、アミオダロン投与開始後7日目の朝、服用前に採血をおこない、アミオダロンおよびデスエチルアミオダロンのトラフ血漿中濃度を測定した。抗凝固効果の指標はPT-INR/ワルファリン1日用量 (INR/DOSE) で示し⁶¹⁾、アミオダロン投与開始直前と開始7日目のINR/DOSEの差を Δ INR/DOSEとし、開始7日目のアミオダロンあるいはデスエチルアミオダロン血漿中濃度と Δ INR/DOSEとの関係を検討した。

3.2.3. 血漿中薬物濃度測定

アミオダロンとデスエチルアミオダロンの血漿中濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography, HPLC) を用い、Flanagan's method⁶²⁾ を一部改変した方法で行った。ヘパリン処理された血漿1 mLに、内部標準物質 trifluoperazine dihydrochloride、1.0M CH₃COONH₄・3H₂O Buffer(pH5.5) 0.5 mL、n-hexane 5 mLを加え、30分間混合の後、5分間遠心分離し、有機相を分取し留去した。残渣にメタノール150 μ Lを加えて再溶解し、HPLCに注入した。カラムはCAPCELLPAK C₁₈ UG120A (5 μ m, 4.6 mm i.d. x150 mm L) を用い、流速1.0 mL/min、カラム温度を40℃、検出波長を240 nmとした。

3.2.4. 統計解析

患者の臨床データの相関は最小二乗法による線形回帰分析にて算出し、有意水準は5%と

した。

3.3. 結果

アミオダロン投与開始後7日目のアミオダロン血漿中濃度と、抗凝固効果の指標である Δ INR/DOSEとの間には相関は認められなかった ($r=0.16$, $P=0.47$)。一方、デスエチルアミオダロン血漿中濃度と Δ INR/DOSEの間には有意な相関が認められた ($r=0.45$, $P=0.02$) (図4)。

代表例として、特発性拡張型心筋症に心室頻拍を合併した例におけるアミオダロン導入時のINR/DOSE、アミオダロン血漿中濃度およびデスエチルアミオダロン血漿中濃度の推移を示す (図5)。INR/DOSEの推移はアミオダロン血漿中濃度の推移とは並行せず、デスエチルアミオダロン血漿中濃度の推移と並行していることが明らかとなった。

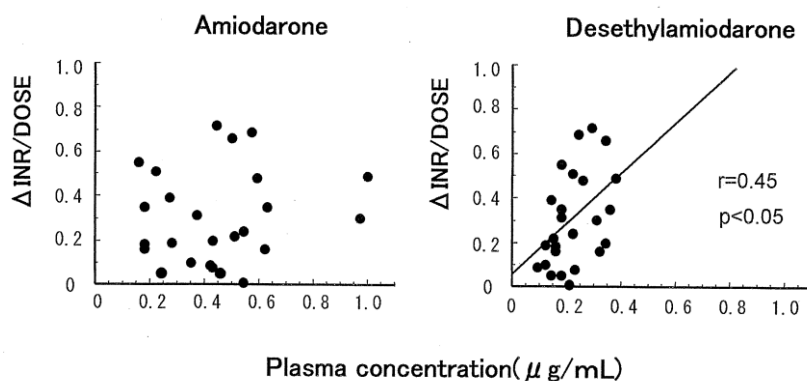


図4. Relationship between the plasma concentration of either amiodarone or desethylamiodarone and the difference in INR/dose before and after amiodarone (Δ INR/DOSE), on day after starting concurrent administration of amiodarone and warfarin.

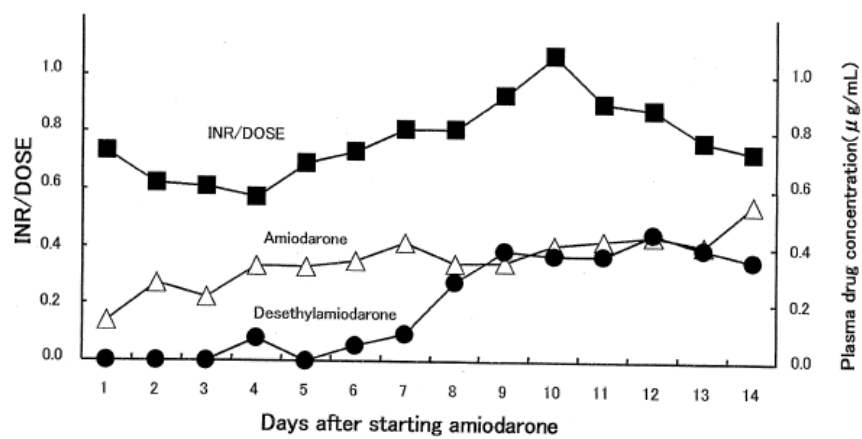


Fig. 5. Change in the plasma concentration of amiodarone and desethylamiodarone and INR/DOSE after initiation of amiodarone administration ; a case of ventricular with idiopathic dilated cardiomyopathy.

3.4. 考察

ワルファリンは光学異性体の混合物（ラセミ体）であり、S-ワルファリンはR-ワルファリンの3～5倍の抗凝固効果を有していることから、ワルファリンの抗凝固作用にはS-ワルファリンが重要な役割を果たしていると考えられる^{4,50)}。S-ワルファリンは主としてCYP2C9により7位が水酸化されるが、R-ワルファリンはCYP1A2により6位と8位が水酸化され、CYP3A4により10位が水酸化されるとともに、カルボニル還元酵素によりアルコール体に代謝される⁶³⁾。in vitroの研究により、アミオダロンはCYP2C9、CYP2D6およびCYP3A4を弱く不活性化する。一方、デスエチルアミオダロンはCYP1A1、CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19およびCYP3A4を比較的強く不活性化することが明らかとなった。ワルファリンのS-体およびR-体両方の代謝に関与するCYP2C9、CYP3A4は、アミオダロンとデスエチルアミオダロンにより阻害されるが、その阻害能はデスエチルアミオダロンのほうがアミオダロンより高いと報告されている⁵⁷⁾。

ワルファリンとアミオダロンの相互作用の機序に関する検討は、薬物動態学的相互作用上での検討のみで薬力学的検討を加えた報告はない。また、アミオダロンとともにデスエチルアミオダロンがワルファリンの代謝に関連していることを示唆した報告はあるが⁵⁶⁾、実際にデスエチルアミオダロンの薬物動態と関連づけた報告はない。今回の検討は、通常の臨床で行われているアミオダロンの連続投与スケジュールでアミオダロンとワルファリンの相互作用の検討を行ったことと、アミオダロンとデスエチルアミオダロンの薬物動態の差異から各血漿中濃度とPT-INRの変化を関連づけたことに臨床的意義がある。

今回、アミオダロン投与開始後7日目のPT-INRの延長は、アミオダロンではなくアミオダロンの活性代謝物であるデスエチルアミオダロン血漿中濃度と有意な相関を認めたことから、その相互作用は主にデスエチルアミオダロンが関与していることが示唆された。ただし、それが弱い相関であったことの理由は、デスエチルアミオダロンの肝臓への分布の個人差、親化合物であるアミオダロンによるCYP2C9とCYP3A4の阻害、またデスエチルア

ミオダロンによるCYP1A2とCYP3A4の阻害、S・ワルファリンとは異なる薬物動態プロファイルをとるR・ワルファリンの薬物動態の変化も影響している可能性がある。以前の報告では アミオダロンがS・ワルファリンおよびR・ワルファリン両方のクリアランスを低下させることが報告されている⁶⁴⁾。さらにCYP3A4を選択的に阻害するエリスロマイシン⁶⁵⁾、クラリスロマイシン⁶⁶⁾ などがワルファリンの抗凝固作用を増強させる事実から、生体内ではR・ワルファリンもその抗凝固作用に一部寄与していると思われる。

今回の検討でワルファリン、特にS・ワルファリンとR・ワルファリンあるいはその非結合型の血中濃度を測定しなかったことは、相互作用の機序を証明するうえで限界がある。しかし、ワルファリンは投与開始後数日遅れて最大抗凝固効果が得られるといわれており^{67,68)}、血中濃度と抗凝固効果の発現が一致しないことは知られている⁶⁸⁾。そのため、ワルファリンの血中濃度とPT-INRの延長との間には必ずしも直接的な相関が認められない。その原因はいまだ不明だが、今回実施したスケジュール（アミオダロン初期負荷投与期間）は、アミオダロンおよびデスエチルアミオダロンの薬物動態プロファイルが大きく変化することやCYPに対する効果の差異、主たるS・ワルファリンの薬物動態のみならず、活性が低いながらもR・ワルファリンの薬物動態が変化することが考えられ、ワルファリンの光学異性体の薬物動態と薬力学を組み合わせた推定は困難と考えた。そのため、ワルファリンについては薬物動態の検討を行わなかった。

3.5. 結語

ワルファリンとアミオダロンの薬物間相互作用では、アミオダロンの活性代謝物であるデスエチルアミオダロンによるCYP2C9の阻害が重要な役割を呈していることが示唆された。特にアミオダロンの初期導入時や、投与量変更時にはアミオダロンのみならず、デスエチルアミオダロンの薬物動態にも留意が必要である。

4. 総括

ワルファリンは抗凝固薬として約60年の長い歴史を有しているが、その薬物動態およびビタミンK依存性凝固因子への作用機構が複雑であるため投与量と薬効との関係に個人差があり、標準化が難しい薬剤である。ワルファリン治療の最大の問題点は、過剰投与から生じる出血合併症であるが、出血合併症を恐れるあまり投与量を減じると血栓塞栓症の発現も起こりうる。このため、ワルファリン治療では血栓塞栓症および出血合併症双方を起さない管理が求められる。血栓塞栓症予防が必要な患者の多くは高齢者であるため、高齢であることを考慮したワルファリン治療を常に念頭に置かなければならない。

従来、高齢者日本人非弁膜症性心房細動患者への抗凝固強度は、欧米のものよりも弱い強度でおこなわれてきた。「心房細動治療（薬物）ガイドライン2008年改訂版²³⁾」では、ワルファリン治療の適応がある70歳以上の非弁膜症性心房細動患者へのPT-INR1.6～2.6でのコントロールは、クラスⅡa、エビデンスレベルCと、エビデンスレベルは低いが、欧米とは異なる目標PT-INR値が設定されていた。しかしその根拠となる日本のエビデンスは乏しく、経験的治療の実態に基づくものであった。本研究が日本人高齢心房細動患者を対象としたワルファリン治療における臨床アウトカムとPT-INRの関係を示した最初の報告であった。その後、日本心電学会主催の多施設前向きコホート研究であるJ-RHYTHM Registryが行われ、2年間の観察ではあるが、高齢者へのワルファリン治療ではPT-INR1.6～2.6が有用であるとの報告がなされ⁶⁹⁾、この範囲のPT-INRでのコントロールは、「心房細動治療（薬物）ガイドライン2013年改訂版²⁾」では、クラスⅠ、エビデンスレベルBとそのエビデンスレベルは上昇した。

2011年に発売となったダビガトランをはじめとする新規抗凝固薬である非ビタミンK阻害経口抗凝固薬（Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants、NOAC）が使用可能となったことから、これまでのワルファリン治療を検証する報告がいくつかなされている。本研究の結果は、ブリティッシュ・メディカル・ジャーナル（BMJ）およびヨーロッパ心

臓学会のEUROPACE誌のsystematic review^{70,71)}に引用され、日本人（アジア人）におけるワルファリン治療の至適治療域に関するエビデンスとして掲載されている。

ワルファリンとアミオダロンの相互作用の機序については1980年代より検討されてきたが、我々は、この相互作用における活性代謝物（デスエチルアミオダロン）の役割を明らかにした。その後、それ以外の相互作用メカニズムは示されていない。

NOACが使用可能となった今でも、出血合併症のない抗凝固薬は存在せず、抗凝固薬の一番の問題点は出血合併症である。NOACには腎臓での排泄の割合が大きい薬剤が多いが、承認を目的としたRCTにおいては高度腎機能低下例（クレアチニンクリアランス25 mL/min未満）の組み入れはおこなわれておらず、腎機能低下患者への有用性については確立されていない。NOACは、その効果をワルファリン治療におけるPT-INR検査のように数値でモニタリングすることが出来ない。そのため、NOACを高齢者や腎機能低下患者へ使用する場合は、小出血等の有害事象の発現をモニタリングし、現在の投与量での抗凝固強度が至適か否かを常に考慮する必要がある。ワルファリン治療はPT-INR検査でその効果をモニタリングできるため個別化治療が可能であり、複雑な病態や薬物動態の変化にも対応が可能である。NOACが使用可能となった現在でも、個別化治療の可能なワルファリンは非常に重要な薬剤である事は間違いない。今後、NOACの長期成績の検討とともに、ワルファリン治療の位置付けが再評価されていくと思われる。

一般臨床における薬物治療は、生理機能、アドヒアランス、併用薬等様々な因子により影響を受ける。どんな時にどんな事が影響を及ぼしているのか細かく観察をおこなうことが、日常臨床における研究の一步である。臨床薬理学は、薬物とヒトとの関係のあらゆる側面に関係する科学と定義されるが、1970年の世界保健機関（WHO）報告では、個々の病院や医療機関のレベルで、その地域に特有な状況を考慮しつつ、臨床医と薬剤師が厳密な薬物評価の原則を実践することなくしては、限られた資源を効果的かつ安全に使用することはできないと述べられている⁷²⁾。臨床薬剤師という言葉が一般的になってきた今日では

あるが、これからの薬剤師は、積極的に薬物治療に参画し、臨床データを細かく解析し、次なるエビデンスにつなげることを実践することが求められている。

5. 謝辞

本研究に際し、終始御指導、御鞭撻を賜りました東京女子医科大学循環器内科学 志賀剛准教授に謹んで感謝の意を表します。

貴重な研究の場を提供して頂き、終始御指導、御助言を賜りました東京女子医科大学循環器内科学 萩原誠久教授、笠貫 宏名誉教授に心より御礼申し上げます。

本研究に際し、貴重な御意見を賜りました東京女子医科大学病院元薬剤部長 藤井恵美子先生に心より感謝致します。

6. 参考文献

- 1) Fuster V. et al, ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation).developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology., Circulation, 104, 2118-2150(2001).
- 2) JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013)-Digest version-. Circ J 2014; 78:1997-2021.
- 3) Kelly J,G.,et al.:Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. Clin.Pharmacokinetics.4: 1-15, 1979
- 4) O'Reilly RA. Studies on the optical enantiomorphs of warfarin in man. Clin Pharmacol Ther 16:348-354,1974
- 5) Kaminsky L.S.and Zhang Z-Y:Human P450 metabolism of warfarin. Pharmacol.Ther.,73: 67-74, 1997.
- 6) Takahashi H, Sato T, Shimoyama Y, Shioda N, Shimizu T, Kubo S, et al. Potentiation of anticoagulant effect of warfarin caused by enantioselective metabolic inhibition by the uricosuric agent benzbromarone. Clin Pharmacol Ther 66:569-581, 1999
- 7) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995;155:469-73.
- 8) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370-5.
- 9) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Heart Study. Stroke 1991;22:983-8.
- 10) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998;98:946-52.

書式変更: 行間 : 倍数 1.15 li

- 11) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920–5.
- 12) Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303–9.
- 13) Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–57.
- 14) Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295–304.
- 15) Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–54.
- 16) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
- 17) Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26.
- 18) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257–354.
- 19) Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin

versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.

20) Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297–305.

21) Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomized Controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151–6.

22) Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133: 546S–92S.

23) JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008)-Digest version-. *Circ J* 2010;74:2479–500.

24) Yamaguchi T, for Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 2000;31:817–21.

25) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001;40:1183–8.

26) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;119:e391–479.

27) Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236–9.

28) Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and

- countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118: 2029–37.
- 29) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687–91.
- 30) Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: Implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:827–37.
- 31) Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717–9.
- 32) Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1-Rationale and perspectives. *Thromb Res* 2007;120:1–10.
- 33) Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117–24.
- 34) Lane DA, Kamphuisen PW, Minini P, Büller HR, Lip GY. Bleeding risk in patients with atrial fibrillation: The AMADEUS Study. *Chest* 2011;140:146–55.
- 35) Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004;35:2362–7.
- 36) Tay KH, Lip GY, Lane DA. Bleeding rates in elderly patients on vitamin K antagonist therapy for nonvalvular atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:392–3.
- 37) van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009;40:1410–6.
- 38) Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:999–1002.
- 39) Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD, et al. Accumulation of

risk factors increases risk of thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2006;70:651–6.

40) Suzuki S, Yamashita T, Kato T, Fujino T, Sagara K, Sawada H, et al. Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2007;71:761–5.

41) You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation? *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:582–7.

42) Shen AY-J, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309–15.

43) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982;13:62–73.

44) Ayala C, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Donehoo RS, Giles WH, et al. Racial/ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995–1998. *Am J Epidemiol* 2001;154:1057–63.

45) Fang J, Foo SH, Jeng JS, Yip PK, Alderman MH. Clinical characteristics of stroke among Chinese in New York City. *Ethn Dis* 2004;14:378–83.

46) Klatsky AL, Friedman GD, Sidney S, Kipp H, Kubo A, Armstrong MA. Risk of hemorrhagic stroke in Asian American ethnic groups. *Neuroepidemiology* 2005;25:26–31.

47) Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006;117:493–9

48) Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995;122:689-700,

49) Singh BN. Current antiarrhythmic drugs: An overview of mechanisms of action and potential clinical utility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:283-301

50) Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Pollar L, Bussey H. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. 1995;108(suppl):231S-246S

51) Martinowitz U, Rabinovich J, Goldfarb D, Many A, Bank H. Interaction between

warfarin sodium and amiodarone. *N Engl J Med* 1981;304:671-672

52) Rees A, Dalal JJ, Reid PG, Henderson AH. Dangers of amiodarone and anticoagulant treatment. *Br Med J* 1981;282:1756-1757

53) Serlin MJ, Sibeon RG, Green GJ. Dangers of amiodarone and anticoagulant treatment. *Br Med J* 1981;283:58-59

54) Hamer A, Peter T, Mandel WJ, Scheinmann MM, Weiss D. Potentiation of warfarin anticoagulation by amiodarone. *Circulation* ,1982;65:1025-1029

55) Kerin NZ, Blevins RD, Goldman L, Faitel K, Rubenfire M. The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction. *Arch Intern Med* 1988;148: 1779-1781

56) Heimark LD, Wienkers L, Kunze K, Gibaldi M, Eddy AC, Trager WF, O'Reilly RA, Goulart DA. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:398-407

57) Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL, Lawrence RF, Eddy AC, Aoyama T, Gelboin HV, Gonzalez FJ, Trager WF. Hydroxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450: a role for P-4502C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. *Chem Res Toxicol* 1992;5:54-59

58) Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: Prediction of in vivo drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49: 244-253,

59) Roden DM. Pharmacokinetics of amiodarone: Implications of drug therapy. *Am J Cardiol* 1993;72:45F-50F

60) Uetsuka Y, Hosoda S, Kasanuki H, Aosaki M, Murasaki K, Ooki K, Inoue M, Akiyama E, Kitada M. Optimal therapeutic range for oral anticoagulants in Japanese patients with prosthetic valves: a preliminary report from a single institution using conversion from thrombotest to PT-INR. *Heart Vessels* 2000;15:124-128

61) Takahashi H, Sato T, Shimoyama Y, Shioda N, Shimizu T, Kubo S, et al. Potentiation of anticoagulant effect of warfarin caused by enantioselective metabolic inhibition by the uricosuric agent benzbromarone. *Clin Pharmacol Ther* , 1999; 66: 569-581

- 62) Flanagan RJ, Storey GC, Holt DW. Rapid high-performance liquid chromatographic method for measurement of amiodarone in blood, plasma or serum at the concentrations attained during therapy. *J Chromatography* 1980;187:391-398
- 63) Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* , 1997;73:67-74
- 64) O'Reilly RA, Trager WF, Rettie AE, Goulart DA. Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:290-294
- 65) Sato RI, Gray DR, Brown SE. Warfarin interaction with erythromycin. *Arch Intern Med* 1984;144:2413-2414
- 66) Oberg KC. Delayed elevation of international normalized ratio with concurrent clarithromycin and warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 1998;18:386-391
- 67) Holford NHG. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin: understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:483-504
- 68) Chan E, McLachlan A, O'Reilly R, Rowland M. Stereochemical aspects of warfarin drug interactions: Use of a combined pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:286-294
- 69) 小谷英太郎、新博史、奥村謙、他. 心房細動に対するワルファリン療法における日本人の至適INR—J RHYTHM Registryからの報告—. *心電図* 2013;33:25-31.
- 70) Mearns ES, Hawthorne J, Song JS, Coleman CI. Measures of vitamin K antagonist control reported in atrial fibrillation and venous thromboembolism studies: a systematic review. *BMJ Open*. 2014 Jun 20;4(6):e005379.
- 71) Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace*. 2013 Jun;15 (6):787-97
- 72) Clinical Pharmacology. Scope, Organisation, Training. Report of aWHO Study group. World Health Organ. Tech. Rep. Ser 1970;446:5-21