

学位論文内容要旨

氏名 長沼 美代子

題目

「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」

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QOL (Quality of Life) を大きく落とす。このため心房細動患者における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(WF)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 (NVAf) 患者に対するWF療法は、脳卒中危険因子によるCHADS₂スコア (脳卒中または一過性脳虚血発作 (TIA) の既往、うっ血性心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病) 2点以上に投与を推奨、1点は考慮可とされている。

WF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WFは直ちに、血漿アルブミンと結合 (99%) し、遊離型のWF(1%)が肝臓に移行し、WFのターゲット蛋白であるVKOR(VitaminK epoxide reductase)と反応し、活性型ビタミンK依存性凝固因子を抑制し抗凝固作用を示す。尿中未変化体排泄率は2%未満であり、ほとんどが肝代謝が受ける²⁾。WF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-WFが関与する。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。S-体の代謝は主に肝でのチトクロムP450(CYP)2C9が関与する³⁾。そのため、個人間変動の原因に関わる肝クリアランスの大半はCYP2C9分子種の活性の変動に依存し、種々の薬剤と薬物相互作用を来することが知られている⁴⁾。

WFの抗凝固効果は個体間変動および個体内変動があることから、固定用量では管理が困難である。WF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。抗凝固効果は一般的に末梢血を用いたプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 検査でモニタリングされる。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値を維持することが必要となる。しかし、日本人、特に高齢者におけるWF治療での至適PT-INRには十分なエビデンスはなく、実臨床では経験的な指標でコントロールされている。また、心不全や心筋症などに合併した心房細動に対し抗不整脈薬としてアミオダロン(AMD)が第一選択薬であるが、AMDをWFに併用するとPT-INRが高くなることから、その臨床応用の制限にもなっている。

一般的に欧米ではWF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、これが本当に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する抗不整脈薬としてAMDが第一選択とされ、心房細動患者でWFとAMDの併用例は多い。しかし、AMDはWFの抗凝固効果を増強するとAMDの複雑な薬物動態が関係するためWFの用量設定が難しい。特にWFを狭い治療域で管理するためにはその相互作用の機序を知り、PT-INRを確認して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。

2. 高齢者非弁膜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

2.1. 背景・目的

日本循環器学会心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)では、70歳未満の場合はPT-INR 2.0～3.0の範囲でのコントロールを推奨し、70歳以上的高齢者にはPT-INR 1.6～2.6でのコントロールが勧めている⁵⁾。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を目標と定めており、70歳以上的高齢者にはPT-INR 1.6～2.6を目標とするのは本邦のみである。その根拠は脳梗塞に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強度をみた報告による^{6,7)}。しかし、この報告は少数例であり、一次予防例については明らかとなっていない。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現のリスクが高まる可能性は否定できない。そこで今回、心房細動に対しWFが投与された患者を対象とし、実臨床で的高齢者(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WF治療時の至適PT-INRに関して検討を行った。

2.2. 方法

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WFが処方された70歳以上の非弁膜性心房細動(NVAF)患者を対象とした。中等度以上の僧帽弁狭窄を有する、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。観察期間は2006年12月31日までとし、死亡例は死亡日を、中止例は中止日を打ち切りとした。患者背景、イベント、PT-INR等について、保存診療録を用い後向きに調査を行った。イベントは血栓塞栓症(脳梗塞、一過性脳虚血発作、その他の全身性塞栓症)と出血合併症(頭蓋内出血、輸血または入院治療を必要とする出血)とし、イベント発生例でのPT-INRはその発生直後または発生直近の値とした。リスク評価に関しては脳梗塞のリスク評価にはCHADS₂スコアを用い、出血リスクに関してはHAS-BLEDスコア(高血圧[>収縮期圧160mmHg]、腎障害あるいは肝障害、脳卒中、出血の既往、PT-INRが不安定、高齢者[≥65歳]、薬物あるいはアルコールの併用)を用いた。イベントの発生とPT-INRおよび患者背景からその関係を検討した。本研究は、東京女子医科大学倫理委員会において承認されている。

2.3. 結果

対象患者は845名で、登録時の平均年齢は74歳(70-91歳)、平均観察期間は27カ月(4-9月)であった。塞栓症の発生は67名72例(3.8%pt/yr)に、出血合併症は36名40例(2.1%pt/yr)に認められた(表1)。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 2.5以上で発生してい

た。血栓塞栓症、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2）。

表 1. 塞栓症および出血合併症

Event	Number
Thromboembolism	72 (67patients)
Fatal ischemic stroke	4
Non-fatal ischemic stroke	48
TIA	18
Systemic embolism	2
Major bleeding	40 (36patients)
Fatal intracranial hemorrhage	2
Non-fatal intracranial hemorrhage	10
Gastrointestinal hemorrhage	26
Other	2

TIA, transient ischemic attack

血栓塞栓症、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3)。COX比例ハザード回帰分析を用い、脳梗塞リスク因子と血栓塞栓症の関連について検討したところ、脳梗塞、TIAの既往、糖尿病を有する例で有意($p<0.05$)に関連があった。出血合併症はHAS-BLEDスコア3以上の例で有意($p<0.001$)に高率であり、抗血小板薬併用例のうち1/3が出血イベント（主に消化管出血）

を起こしていた。WFの適応のあるCHADS₂スコア2点以上例（618例）におけるイベントの発生は、塞栓症はPT-INR1.5未満が最も多く、出血合併症はPT-INR2.5以上、特にPT-INR3.0以上で増加した（表4）。

2.4.考察

本試験でのWFを服用中の日本人高齢NVAF患者において以上のことが明らかとなった。

1) 塞栓症および出血合併症の年間発症率はそれぞれ3.8%と2.1%であった。2) 塞栓症または出血合併症の発生率は、より高齢で高頻度になることはなかった。3) 塞栓症はCHADS₂スコア3点以上、脳梗塞/一過性脳虚血発作の既往、糖尿病の罹患が独立したWFを服用している患者の独立した危険因子であった。4) 出血合併症のハザード比はHAS-BLEDスコア3点以上で有意に高かった。5) CHADS₂スコア2点以上の例において、PT-INR 1.50～2.49 が塞栓症、出血合併症ともに低率であった。ガイドライン上では、70歳以上のNVAFに対し、PT-INR 1.6～2.6でのコントロールを推奨しているが、本試験での塞栓症の発生の傾向からもPT-INR1.5以上にすることが望ましいと考えられた。アジア人は白人に比しワーファリン治療中に頭蓋内出血の頻度が高いこと⁸⁾、また中国人においても至適PT-INRが1.8～2.4という報告がある⁹⁾。一方、欧米人であっても最もNVAF患者でイベントが最も低いのは- 2.0～2.5とされ¹⁰⁾、このPT-INR域はアジア人、欧米人とも共通であるが、日本人は欧米人よりすこし低いPT-INR値が望ましいかもしれない。この理由として出血合併症の発生はPT-INR 2.5以上となると高頻度になることから、日本人高齢心房細動患者においてWF治療の至適PT-INRは1.5～2.5が望ましいと思われる。

2.5.結語

NVAFを有する高齢者に対するWF療法は、PT-INR 2.0を目標にし、1.5～2.5の範囲内にコントロール

表 2. 年齢別のイベント発生率

Age	Patient -year	Thromboembolism			Major bleeding		
		Rate/Patients-year (%)	RR (95%CI)	pValue	Rate/Patients-year (%)	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)	N.S.	2.9 (19)	1.5(0.8-2.6)	N.S.
≥80	368	4.9 (18)	1.3(0.8-2.0)	N.S.	1.1 (4)	0.5(0.3-1.1)	N.S.

CI, confidence interval

表 3. CHADS₂ スコア 別の塞栓症および出血合併症の年間発生率

CHADS ₂ score	Patient -year	Thromboembolism		Major bleeding	
		N	Rate/Patients-year (95%CI)	N	Rate/Patients-year (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 4. イベント発生時の INR 分布

PT-INR	Patient -year	Thromboembolism		Major bleeding	
		N	Rate/Patients-year (95%CI)	N	Rate/Patients-year (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

することがイベント抑制のうえで望ましいと思われる。脳梗塞/一過性脳虚血発作の既往、糖尿病の罹患は塞栓症の危険因子であり、HAS-BLEDスコア3点以上は出血合併症の危険因子である。

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

3.1. 背景・目的

AMDはⅢ群抗不整脈薬で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^{11,12)}。AMDとWFを併用するとPT-INRが延長することが知られている¹³⁻¹⁷⁾。WFの抗凝固作用は主にその光学異性体であるS-WFが担っており¹⁸⁾、AMDとWFの相互作用の機序としてAMDがS-WFの代謝酵素であるCYP2C9の代謝活性を阻害することでS-warfarinの血中濃度が上昇することから抗凝固作用が増強すると考えられてきた^{19,20)}。一方、AMDには活性代謝物であるデスエチルアミオダロン(DEA)を有しており、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²¹⁾。しかし、AMDとWFの相互作用においてデスエチル体の役割を明らかにした報告はない。

WFによる抗凝固効果が安定している患者にAMDを導入するとその抗凝固効果が増大することが報告されている¹⁴⁻¹⁷⁾が、この時期はAMDのみならずDEAの薬物動態が大きく変化することから抗凝固効果の変化に係わっている可能性がある。このため、WFによる抗凝固療法中の患者にAMDを導入する際に、AMDあるいはDEAの血漿中濃度とWFの抗凝固効果に関係があるのか否かを検討した。

3.2. 方法

東京女子医科大学病院循環器内科に難治性不整脈治療を目的に入院し、既にWFが維持量で投与され、新規にAMDを導入する患者25名を対象とした。WFの薬物動態に影響を与える薬の併用例は除外し、対象者全員より本試験への参加同意を得て行った。

アミオダロンの経口摂取はアンカロン®錠(ANC)を用い、1日1回、300mgもしくは400mgの初期負荷投与を14日間行った後、200mg/日の維持投与を行った。抗凝固効果は毎朝PT-INRを測定し、PT-INR 2.0～2.5の範囲でコントロールされるようWFの用量調整を行った。また、ANCの服用前に採血をおこない、AMDおよびDEAトラフ血漿中濃度を測定した。開始直前と開始7日目のPT-INR/WF用量(INR/DOSE)の差を Δ INR/DOSEとし、開始7日目のAMDおよびDEA血漿中濃度とそれぞれ最小二乗法による回帰分析をおこない検討した。

3.3. 結果

ANC開始後7日目のAMD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($r=0.16, P=0.47$)。DEA血漿中濃度と Δ INR/DOSEとの間には有意な相関が認められた($r=0.45, P=0.02$) (図1)。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AMD導入時のINR/DOSE、AMD血漿中濃度、DEA血漿中濃度推移を示す(図2)。この例では、INR/DOSEがAMD血漿中濃度ではなくDEA血漿中濃度と平行して上昇していた。

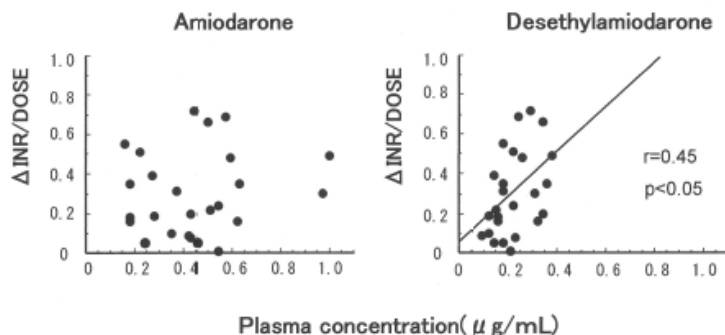


図1. AMDとWFの併用開始7日目におけるAMDあるいはDEAと Δ INR/Doseとの関係

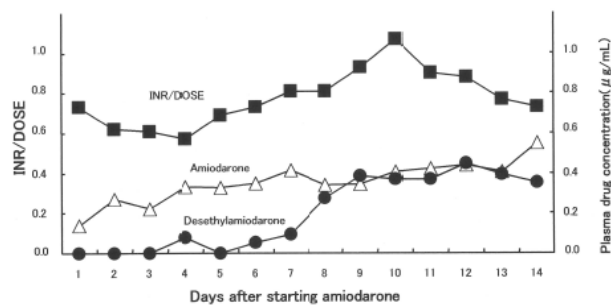


図2. AMD開始後のAMDおよびDEA血漿中濃度とINR/Doseとの推移

3.4. 考察

WFの抗凝固作用は、S-WFが重要な役割を果たしている¹⁸⁾。S-WFは主としてCYP2C9により7位が水酸化され、他方のR-WF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。WFの代謝酵素に関与するCYP2C9、CYP3A4は、AMDとDEAにより酵素阻害を受けるが、その阻害能はDEAのほうがAMDより高いと報告されている²¹⁾。

WFとAMDの相互作用の機序に関する臨床薬理的検討は、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少ない。また、AMDとともにDEAがWFの代謝に関連していると示唆した報告はあるが実際にDEA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AMDの連投下でWFの相互作用の検討を行ったことと、AMDとDEAの薬物動態の差異から各血漿中濃度とINRの変化を関連づけたことに臨床意義がある。

今回、AMD投与開始7日目のAMDとDEAの血漿中濃度には一定の関係が認められていなかった。この時点でのPT-INRの延長はAMDではなく、DEA濃度との関係に有意な相関があったことより、その相互作用は主にDEAが関与していることが示唆された。

3.5. 結語

WFとAMDの薬物間相互作用では、AMDの活性代謝物であるDEA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AMDの初期導入時や、投与量変更時にはAMDのみならず、DEAの薬物動態も留意が必要である。

4. 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) Kelly J.G., et al.: Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. Clin. Pharmacokinetics. 4: 1-15, 1979
- 3) Kaminsky L.S. and Zhang Z-Y: Human P450 metabolism of warfarin. Pharmacol. Ther., 73: 67-74, 1997.
- 4) 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
- 5) JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013)-Digest version-. *Circ J* 2014; 78:1997-2021.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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.
 - 11) Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 122:689-700, 1995
 - 12) Singh BN. Current antiarrhythmic drugs: An overview of mechanisms of action and potential clinical utility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10:283-301, 1999
 - 13) Martinowitz U, Rabinovich J, Goldfarb D, Many A, Bank H. Interaction between warfarin sodium and amiodarone. *N Engl J Med* 304:671-672, 1981
 - 14) Rees A, Dalal JJ, Reid PG, Henderson AH. Dangers of amiodarone and anticoagulant treatment. *Br Med J* 282:1756-1757, 1981
 - 15) Serlin MJ, Sibeon RG, Green GJ. Dangers of amiodarone and anticoagulant treatment. *Br Med J* 283:58-59, 1981
 - 16) Hamer A, Peter T, Mandel WJ, Scheinmann MM, Weiss D. Potentiation of warfarin anticoagulation by amiodarone. *Circulation* 65:1025-1029, 1982
 - 17) Kerin NZ, Blevins RD, Goldman L, Faitel K, Rubenfire M. The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction. *Arch Intern Med* 148:1779-1781, 1988
 - 18) O'Reilly RA. Studies on the optical enantiomorphs of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther* 16:348-354, 1974
 - 19) 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* 51:398-407, 1992
 - 20) 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* 5:54-59, 1992
 - 21) Ohya 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* 49:244-253, 2000

以上