

ワルファリンとDOAC

出血の副作用のパターンの違いについて

以前勤務していた病院で、どの DOAC を正式採用にすればよいかについての議論があり、私も若干調べていた関係で 6 月 21 日に、あるメーカーさんの講演会を聞きに行きました。今回は 2 つあった演題の 1 つに注目した話になります。『演者：三田村秀雄氏（国家公務員共済組合連合会立川病院院長）、演題：変わった！超高齢社会における AF 患者への抗血栓療法～アピキサバンへの期待～』。そう、これはエリキュース®のメーカーさん主催の学術講演会なのでした。

1) 抗血栓治療薬のおさらい（以下、商品名で表示）

①製品ラインナップ

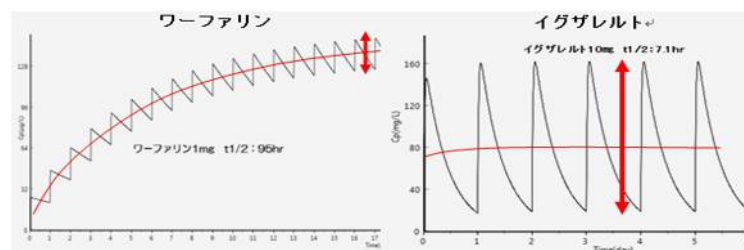
現在、ビタミンK拮抗薬としてワーファリン、直接経口抗凝固薬(DOAC)としてプラザキサ、イグザレルト、エリキュース、リクシアナの4製品が発売されています。

②作用機序の違い

- ・ワーファリン：ビタミン K 依存の凝固因子 II、VII、IX、X の合成阻害
- ・プラザキサ：凝固因子 IIa（トロンビン）の直接阻害
- ・イグザレルト、エリキュース、リクシアナ：凝固因子 Xa の直接阻害

③抗凝固作用の相違（下図参照）→抗凝固作用は血中濃度に依存します。

- ・ワーファリン：半減期が長く、定常状態があり、血中濃度の上下動が少ない。
↳常に抗凝固作用が働いている（**持続的**）。
- ・DOAC：半減期が短く、定常状態がないか、あっても血中濃度の上下動が大きい。
↳効いている時間帯と効いていない時間帯の存在がありそうなパターン（**間欠的**）。



2) 抗凝固薬の臨床効果

①心房細動における脳卒中および全身性塞栓症発症抑制

各 DOAC ともワーファリンと非劣性もしくは優越性を示しています。つまり、間欠的な抗凝固作用であっても臨床効果は持続的なワーファリンと変わらないというのが現段階での考えです。

但し、例外もあります。**人工弁手術後の急性期**では脳卒中発症と大出血発症がワーファリンより DOAC で頻度が高くなるため、術後など急性期状態には間欠的な作用では不十分とされています。

②出血に関する副作用

DOAC はワーファリンと比べて**頭蓋内出血を半減**させますが、**消化管出血は多くなる**という報告があります。PMID：28071818(2017 年)によると、脳内出血 **0.31 倍**[95%CI(0.28-0.34)]、消化管出血 **1.6 倍**[95%CI(1.47-1.75)]。なお、PMID とは PubMed 検索時のコード番号です。文末※参照。

3) 何故、出血傾向のパターンがワーファリンとDOACで違うのか

①ワーファリンで頭蓋内出血が多い理由

- ・DOAC が出血を少なくするのではなく、ワーファリンが出血を多くしていると考えべき。

- ・詳細に分析すると、PT-INR が平均 2.27 で脳出血事象が最も高い事実が分かりました。これはまさに治療域であり、出血するとは考えにくい数値なわけですが、では、何が原因なのでしょう？
- ・脳ドッグのデータによると 4.4%の人に脳血管に微小出血が見られるという事実があり、この頻度は高齢者ほど高くなります。微小出血は自然に止血してしまうため無自覚の場合が多くあります(可能性の高い症状としては、多少足がふらついたり、認知機能に変化があったり)。微小出血は主に高血圧やアミロイドアンギオパチーが誘因とされています(糖尿病もありかと筆者は思いますが)。
- ・PT-INR が正常でも既に脳血管の一部に微小出血が存在していると、ワーファリンの持続的効果が作用して大出血につながると考えられます。
- ・では同じ条件なのに DOAC は何故、脳内出血を起しにくいのか？**Ⅶ因子への関与の有無**が影響しているようです。**Ⅶ因子**は血管内を巡って傷が無い**パトロール**をしています。そして傷があると**組織因子**と結合し活性化され(**Ⅶa**)、凝固反応が開始されます。**ワーファリン**は最初の**Ⅶ因子の生成自体を持続的に止めます**が、DOAC は**Ⅶ因子を見逃して**、下流にある**Xa**や**トロンビン**を**間欠的に**阻害します。この作用の違いが頭蓋内出血の少なさとなって現れるのでしょうか(この部分「薬局で使える実践薬学」から一部を引用)。

②DOAC で消化管出血が多い理由

- ・メタ解析では**海外**のデータが多く集積されます。詳細に分析すると**アジア人**では DOAC≒ワーファリン、**欧米人**では DOAC>ワーファリンという結果がでて、**人種間の違い**がありました。
 - 欧米人は食生活の相違等から大腸に何らかの疾患(アデノーマや鼓室など)を抱えている場合が多く、大腸に潜在的に微小出血があり、それを DOAC が助長している可能性が指摘。
- ・18 歳～64 歳、65 歳～75 歳、76 歳～の 3 群に分けて分析したところ、76 歳以上で DOAC>ワーファリン、75 歳以下で DOAC<ワーファリンという結果がでて、**年齢の違い**もあった。
 - 高齢者は大腸に何らかのトラブルを抱えていることが多く、また心房細動も高齢者に多いため DOAC を利用する機会も増えて、消化管出血の頻度多につながった可能性が指摘
- ・では同じ条件なのにワーファリンは何故、消化管出血が DOAC より少ないのか？ワーファリンは吸収されて肝臓でビタミン K 依存型のⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹの合成を阻害する薬なので、吸収されず消化管に残った**ワーファリンは消化管微小出血に直接悪さをしません**。一方、吸収されずに消化管に残った DOAC は Xa やトロンビンを阻害して**消化管微小出血を直接助長することができます**。ワーファリン、DOAC とも吸収されて血管内部から作用する機序も当然ありますが、**DOAC は消化管内からの直接作用**も加わるため、消化管出血の頻度が高くなった可能性が高いというわけです。

③最後にエリキュースの宣伝？も付け加わっていました。

DOAC で多い消化管出血でしたが、エリキュースは他の DOAC と比べると、その頻度が少ないという臨床結果がでています。その理由の詳細は分からないそうです。

④私の疑問

エリキュースはある程度腎機能が低下(Ccr25～50mL/分)していても他の DOAC に比べて出血リスクが少ないという報告があります「PMID:26836922 (2016 年)」。この理由をエリキュースの排泄経路が腎臓、肝臓以外に**腸管排泄**(動物実験 PMID:23386703(2013 年))があるためとも説明されています。で、腸管排泄されるのであれば3)-②の検討結果から、むしろ**エリキュースでは消化管出血が増える**のではないかと疑問です。人では腸管排泄は極めて微量なのかもしれません。

4) おまけ：フロアからの質問から

Q：脳卒中が朝方に起きやすい傾向があると思うが、DOAC を夕食後や寝る前に飲ませて予防効果があるというエビデンスはあるか？

A：脳卒中は出来た**血栓が剥がれた**後で起こる病気で、どのタイミングで血栓が剥がれるかの機序や詳細が分かっていない。従って、服用時間と脳卒中予防効果の関係はまだ分からないのが現状である。

【終わり】

※)PMID の 8 桁数字を PubMed の検索欄に入力してエンターすると目的の文献が表示されます。