

DOACとトラネキサム酸を併用しても良いか？

普段から下肢の静脈血栓再発予防のためにリバーロキサバン(DOACの一つ)を服用していた私はある日微熱(37℃台)と喉の強い痛みの症状が出始め、当初は一般用感冒薬ルルを服用していましたがなかなか改善しなかったため病院を受診しました。微熱があったため発熱外来扱いとなり病院の隔離室で待機しコロナとインフルエンザの検査をしたところコロナ陽性、インフルエンザ陰性と判明したため以下の薬が処方されました。いわゆる隠れコロナで、いつどこで感染したか全く不明です。

ラゲブリオ錠400mg	1回2錠(1日4錠)	1日2回	朝夕食後	5日分
トラネキサム酸錠250mg	1回1錠(1日3錠)	1日3回	朝昼夕食後	
レバミピド錠100mg	1回1錠(1日3錠)	1日3回	朝昼夕食後	5日分
アセトアミノフェン錠500mg	1回1錠(10錠)	発熱時・疼痛時		10回分

処方意図をざっくり推論するとコロナウイルスに対する抗ウイルス薬ラゲブリオ錠、コロナウイルス感染による炎症性の咽喉痛に対するトラネキサム酸錠、処方意図が全く不明のレバミピド錠、微熱や咽喉痛に対するアセトアミノフェン錠の頓用と考えられます。

人によってはアセトアミノフェン錠の代わりにNSAIDsが処方されるケースがあるかもしれません。今回は自分のこの処方に関する自己分析になります。

トラネキサム酸は止血薬として利用されると共に今回のように咽喉痛等に対する抗炎症薬としても利用されます。そして私は抗凝固薬のリバーロキサバンも服用しています。この2剤の併用は私にとってなにか影響がないのでしょうか？

1) 薬理作用上の問題の整理

a. リバーロキサバン：血液凝固因子Xa 因子阻害薬

血液凝固因子Xaの役割：血液凝固カスケードの中の因子の一つで上流から反応の流れを受けてXa因子はさらに複合体を形成してプロトロンビンをつロンビンに変化させ、さらにトロンビンはフィブリノゲンをフィブリンに変化させて血液を凝固させていきます。端的に言うと

Xa因子の阻害で血栓を作らせない。出血の方向に作用する。

b. トラネキサム酸：抗プラスミン薬(プラスミンの阻害薬)

プラスミンの役割：傷害を受けた血管内皮から組織プラスミノゲンアクチベーター(tPA)が放出され血漿タンパク質のプラスミノゲンがプラスミンに変化され、そのプラスミンは凝固しているフィブリン塊を分解していく。端的に言うと

プラスミンの阻害で既に出来た血栓は溶かさない。止血の方向に作用する。

以上のように両薬を併用すると作用の方向が真逆で各々の作用を減弱して問題が生じそうなので疑義照会が必要なのでは無いかと思ってしまう。

そこで疑義照会の根拠を探すべく添付文書を見てみました。

2) 添付文書の記載から疑義照会の対象となるかの判断

a. リバーロキサバンから：重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用の項目のいずれにも両薬の併用に関する注意は掲載されていません。

b. **トラネキサム酸**から：相互作用では**トロンビン**との併用が**禁忌**や**エプタコグアルファ**等との併用が注意となっていますが、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用の項目のいずれにも両薬の併用に関する注意は掲載されていません。

以上、両薬の添付文書を見る限り**各々の作用を減弱する**方向に働くため「**併用には注意する**」という項目すら**ありません**でした。つまり**併用しても問題は無さそう**なのですが、その理由や根拠は皆さんに分かりますか？それとも私が理解不足なだけなのでしょうか？

3) 凝固因子Xaとプラスミンの役割を再度考える

おそらく最初の出血方向と止血方向という大まかな作用だけをみていたのが問題だったと思うので振り返ります。リバーロキサバンは**凝固系**に作用して**新しい血栓**を作らせない薬で、トラネキサム酸は**線溶系**に作用して**既に出来た血栓**を溶かさないようにする薬でした。これらを下表にまとめました。

	凝固系	線溶系
各系の作用	新しい血栓を作る	既に出来た血栓を溶かす
リバーロキサバン	新しい血栓を作らせない	関与しない
トラネキサム酸	関与しない	既に出来た血栓を溶かさない

上表のように両薬剤の作用する系が異なり、**作用点も重複しない**ため併用してもリバーロキサバンの新たな血栓を作らせない作用にトラネキサム酸の作用は関与しませんし、トラネキサム酸の既に出来た血栓を溶かさない作用にリバーロキサバンの作用は関与しません。これらの**独立した作用**を1) 項では一緒にして考えて判断を誤らせたと思われます。この理解で良いかは正直私にも分かりませんが、とにかく両薬剤を併用しても問題は無いと言え、**疑義照会をする必要は無い**と言えます。長期間の併用の影響は分かりませんが、少なくとも5日間という短期間の併用は問題なしと考えて良さそうです。

4) その他：日常的にDOAC服用の人の推奨される解熱鎮痛薬

アセトアミノフェンには抗炎症作用が無い(もしくは弱い)ので炎症性の咽喉痛には効果が弱い可能性のあるものの微熱や痛みの緩和には効果が期待できます。もし**DOAC**服用中の患者へ解熱鎮痛消炎作用を期待して**NSAIDs**を利用すると**消化管出血**などの出血を引き起こす可能性があり「併用注意」扱いですがより安全なアセトアミノフェンへの変更提案が妥当な場合があるでしょう。

5) その他：トラネキサム酸の抗炎症作用と止血作用の知見

1. **インタビューフォーム**から：トラネキサム酸の抗炎症作用は動物実験においてヒスタミン、キニン、カラゲニン等による炎症性浮腫を臨床用量に近い量で抗炎症作用を示す。

☛ **プラスミン**が炎症物質のキニン等の分泌を促進することが知られておりトラネキサム酸でプラスミンの作用を抑えると抗炎症作用が現われます。

2. **添付文書**から：トラネキサム酸(1日1. 5日g分3)の168例の耳鼻咽喉科疾患における**疼痛、腫脹、発赤の抑制効果**は二重盲検比較試験により有効以上がプラセボ26. 2%に対しトラネキサム酸は52. 4%(P<0. 05)で**抑制効果に有意差**があった。

3. **添付文書**から：国内一般臨床試験の各種出血へのまとめた**止血効果**は73. 6%で認められた。

4. **論文(PMID: 30585835)**から：トラネキサム酸血中濃度が10~15 μ g/mL で十分な止血効果を示した。

☛ 以上からトラネキサム酸の止血効果と抗炎症効果は再確認できましたが抗炎症効果を示す血中濃度のデータはありませんでした。添付文書では同じ用量用法で止血作用と抗炎症作用に利用されていますから、おそらく血中濃度10~15 μ g/mL で抗炎症作用も期待できると考えられます。

※ちなみに私の咽喉痛へのトラネキサム酸の効果は服用開始後5回分(1日間と翌朝昼)で治まりました。あくまで個人としての効果ですが、その速効性に驚きました。(終わり)