

のはそれほど困難でない場合が多い。

## 5. 治療方法

医薬品の副作用による出血が疑われた場合には、速やかに疑われた医薬品の投与を中止する。また、血液専門医と相談しながら以下の治療を行う。

ワルファリン： ビタミンKの投与（経口投与が有効でない場合は経静脈的投与）、あるいはより緊急性が高い場合は新鮮凍結血漿の輸血を行う。

t-PA： トラネキサム酸が有効な場合もある。

アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、ベラプラストナトリウム等の血小板機能抑制薬： 致命的出血例では血小板輸血が必要となる。

粘膜障害： 粘膜保護剤の投与

頭蓋内出血： 手術、減圧剤の投与

## 6. 典型的症例概要

### 【症例1】70歳代、男性

ワルファリンの副作用により脳出血を来した示唆に富む症例報告<sup>5)</sup>を紹介する。

患者は、7ヶ月前に重症の大動脈弁狭窄症に対して人工弁置換術が行われ、INR 3~4を目標にワルファリンによる抗凝固療法が行われていたが、ある日突然右半身の脱力および構語障害が出現し入院となった。この時のINR 3.6であった。頭部CTにより、左脳内出血が明らかになった。

入院当初は、INR 2.0にまでワルファリンコントロールを減弱させる方針となったが（血栓症誘発を懸念して完全に中和することは考えなかった）、院内症例検討会での討論の結果、ヘパリン治療への切り替えへと方針が変更された。しかし、第38病日に構語障害が悪化したため（この時のAPTT 105秒と延長）頭部CTの再検を行ったところ、2ヶ所の新たな脳内出血が明らかになった。そのため、抗凝固療法は新鮮凍結血漿（FFP）で中和され、6週間は抗凝固療法が行われなかった。その後、90病日に退院となったが、新たな血栓、出血ともに見られなかった。

(解説)

本症例のように血栓症のリスクを継続して有している患者で、ワルファリンの副作用による出血(特に致命的な出血)をきたした場合の対処は大変判断に苦慮する。また、個々の症例毎あるいは専門家によっても意見が分かれる場合がありうる。この症例報告<sup>8)</sup>に関して著者らは、人工弁置換術後患者の脳塞栓などの血栓症は4%/年、人工弁部位での血栓による弁機能不全は1.8%/年であり、両者あわせても0.016%/日であるとしている。そのため6週間の抗凝固療法を中断しても血栓症のリスクは、0.67%/6週間であり、抗凝固療法の継続により血栓を予防するメリットはそれほど大きくなく、むしろ出血の悪化を阻止するためすみやかにFFPや濃縮プロトロンビン複合体製剤などでワルファリンを中和すべきと考察している。

いずれにしても、個々の症例において各領域(血液内科、神経内科、脳神経外科、循環器科など)の専門家と充分議論の上、適切な対処がなされるべきと考えられる。

### 【症例2】30歳代、女性

心房細動と僧帽弁狭窄症がある妊婦に対して、血栓予防のために低分子ヘパリン(エノキサパリン)が投与された。モニターには抗Xa活性が測定された。抗Xa活性は0.5 単位/mLかそれよりやや高いが、1.05 単位/mLを超えることはなかった。妊娠約35週目で、子宮に亜急性の巨大な血腫ができたため筋膜の破裂を起し、帝王切開が行われた。

(解説)

低分子ヘパリンといえども出血のリスクがあることが示唆された<sup>9)</sup>。

### 【症例3】80歳代、女性

2型糖尿病があり、以前より虚血性心疾患の既往があり、アスピリン75mgの投与を受けていた。胸部中央に鈍痛が出現し、両腕に痛みが放散した。心電図でSTの上昇があり、心筋梗塞と診断された。Retepase 10 IU、ヘパリン5000 IUが投与され、さらにレテプラーゼ(reteplase) 10 IUとヘパリンの投与が続けられた。その後、患者は突然視力の低下を訴え、眼科受診により、上絨膜出血

と診断された。このため、reteplase とヘパリンは中止された<sup>10)</sup>。

#### 【症例4】10歳未満、女性

急性リンパ性白血病 (ALL) の患者に対し、アスパラギナーゼ、ステロイド、ビンクリスチン、ダウノルビシンの併用投与を行った。その後、患者は腹痛、嘔吐を訴えて、ICUに転科した。急性腹症、腹満、血圧低下、頻脈などの他覚所見があり、超音波エコーにて、脾臓の拡大、腹水、為嚢胞が認められ、アミラーゼ、リパーゼの増加がみられた。CTにより、脾出血と診断された。その後、SIRSの所見を呈し、ヘモグロビンは著しく低下した。安静、輸液、鎮静薬などの保存的療法で、脾出血は改善を示した<sup>11)</sup>。

## 7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

出血、特に頭蓋内出血は急激な経過を取ることが多く、重篤な臓器障害を併発することも多いので、常に出血副作用の発症を警戒して診療にあたる必要がある。また、出血の部位により原因となる医薬品、発症機序、臨床症状が異なるため、使用医薬品の副作用を熟知して、診療にあたる必要がある。

#### 【ワルファリン関連遺伝子多型について】

心臓弁膜症術後、静脈血栓症などでは、ワルファリンによる抗凝固療法が必須となるが、ワルファリン療法の効果には個人差があり、少量投与でもワルファリンが効き過ぎる場合と大量投与でも効果が弱い場合がある。このため、厳格なワルファリン服用ならびに食事指導がされていても、ワルファリンの効果が弱い場合やコントロールの指標であるプロトロンビン時間 (PT) の国際標準化比 (INR) が大きく変動する場合がある。これらの場合、血栓症発症のリスクが高くなり問題となっている。近年、ビタミンK依存性凝固蛋白の生成に関与するビタミンKエポキシド還元酵素 (VKORC1)<sup>1)</sup> とチトクロームP450 2C9 (CYP2C9)<sup>2)</sup> の2種類のワルファリン療法に関連する遺伝子多型が報告され、この遺伝子多型によりワルファリン療法の効果が異なることが明らかにされた。すなわち、VKORC1 のハプロタイプH1 とH2 を有する患者はワルファリンの治療効果が良く、ハプロタイプのH7、H8、H9 を有する患者はワルファリンの治療効果が悪い傾向にある。一方、CYP2C9 の変異型を有する患者はワルファリン

の治療効果が良く、野生型を有する患者では治療効果が弱い傾向にある。

また、CYP2C9 は今日使用されている約 2 割の医薬品の代謝に関与しているとされており、フェニトイン、トルブタミド、イブプロフェン、ジクロフェナクなどとの併用療法時には、ワルファリンの代謝が遅れ、単独投与の時よりも血中濃度が増加する。このため、CYP2C9 の変異型を有するワルファリン投与患者では、CYP2C9 が代謝に関与する医薬品の併用時に出血傾向をきたす恐れがある。

このワルファリン遺伝子多型には人種差が知られているが、近年日本人でも VKORC1 ならびに CYP2C9 遺伝子多型とワルファリン感受性の関係が検討され始めている。

数施設のみでの検討成績ではあるが、ワルファリン感受性の良い VKORC1 の変異の出現頻度は、他人種に比べて日本人で高い傾向にあり、CYP2C9 の変異の出現頻度は日本人では他人種に比べて低いという成績がある。このため、日本人は他人種に比べて、ワルファリン感受性は高いとされている。

以上のことから、VKORC1 ならびに CYP2C9 遺伝子多型を調べることにより、ワルファリンの治療効果を予測することが可能になり、将来的には INR の測定を頻回に行わなくても至適ワルファリン投与量を決定することが可能になると考えられる。

表 ワルファリン関連遺伝子多型とワルファリン感受性

遺伝子	ハプロタイプ等	ワルファリン感受性
VKORC1	H1、H2	高
	H7、H8、H9	低
CYP2C9	変異型	高
	野生型	低

#### ○ワルファリン関連遺伝子多型に関する引用文献

- 1)Rost T et al: Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. Nature., 427: 537-541 (2004)
- 2)Bodin L et al: Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. Blood., 106: 135-140 (2005)

## 8. 引用文献・参考資料

- 1) 笹田昌孝：薬剤と血液、三輪血液学、浅野茂隆、池田康夫、内山 卓編、文光堂、1855-1866、(2006)
- 2) Rost T et al: Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature.*, 427: 537-541 (2004)
- 3) Bodin L et al: Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood.*, 106: 135-140 (2005)
- 4) Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, et al.: MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke : Outcome and Symptomatic Bleeding Complications of Intravenous Thrombolysis within 6 Hours in MRI-Selected Stroke Patients. Comparison of a German Multicenter Study with the Pooled Data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA Trials. *Stroke.*, 37:852-858. (2006)
- 5) Warren BL, Eid A, Singer P, et al: High-dose antithrombin in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 286: 1869-1878 (2001)
- 6) 櫻川信男、長谷川淳、真木正博、他：汎発性血管内凝固症 (DIC)に対する低分子ヘパリン (FR-860) の臨床評価－ヘパリンを対照とした多施設共同二重盲検比較試験－, *臨床医薬* 8: 423-452 (1992)
- 7) 安永幸二郎、小川暢也、森 和夫、他：DICに対するダナパロイドナトリウム(KB-101) の臨床効果の検討－二重盲検比較試験－, *薬理と治療* 23: 2815-2834 (1995)
- 8) Crawley F, Bevan D, Wren D: Management of intracranial bleeding associated with anticoagulation: balancing the risk of further bleeding against thromboembolism from prosthetic heart valves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 69: 396-398 (2000)
- 9) Lee RH, Goodwin TM: Massive subchronic hematoma associated with enoxaparin. *Obstet Gynecol.*, 108: 787-789 (2006)
- 10) Barsam A, Heartley C, Herbert L: Spontaneous suprachoroidal hemorrhage secondary thrombolysis for the treatment of myocardial infarction. *Clin. Experiment Ophthalmol.* 34: 177-179 (2006)
- 11) Lamelas RG, Chapchap P, Magalhães AC, Filho JOP, Mendes WL, de Camargo B: Successful management of a children with asparaginase induced hemorrhagic pancreatitis. *Med Pediatr Oncol.*, 32: 316 (1999)