

1

経口抗凝固薬の「使用上の注意」 の改訂（急性腎障害）について

1. はじめに

厚生労働省では、令和5年11月21日に経口抗凝固薬（アピキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、リバーロキサバン、ワルファリンカリウム）の使用上の注意の重大な副作用に「急性腎障害」の追記を指示する通知を発出しました¹⁾。これは、経口抗凝固薬との因果関係が否定できない「抗凝固薬関連腎症（Anticoagulant-Related Nephropathy）」を含む急性腎障害の国内副作用報告症例が集積したことによるものです。

抗凝固薬関連腎症については、国内の関連学会のガイドライン中にその定義や解説等がなく、一般的な認知度は高くないと考えられることから、本稿では、現在得られている公表文献等の情報を参考に抗凝固薬関連腎症の疾患概念等を紹介するとともに、改訂にあたっての検討内容についても紹介します。

なお、改訂内容及び症例経過は、本紙『3. 重要な副作用等に関する情報』もご参照ください。

2. 抗凝固薬関連腎症について

（1）疾患概念

抗凝固薬関連腎症は、経口抗凝固薬の投与を受けた患者で認められる過剰な抗凝固作用による急性腎障害の一つとされています²⁻⁴⁾。2009年にワルファリン投与中の急性腎障害として文献報告がなされ、当初はワルファリン関連腎症（Warfarin-Related Nephropathy）として呼ばれていました。その後、他の経口抗凝固薬でも同じ特徴（血尿、腎生検では尿細管内に多量の赤血球円柱等）を有する急性腎障害が報告がされたことから、近年は抗凝固薬関連腎症と総称されています。

（2）疫学

抗凝固薬関連腎症の発生頻度は、分かっていません。これは、抗凝固薬関連腎症は医療現場における認知度が低いことに加え、抗凝固療法施行中は出血しやすい状態であるために腎生検等の実施が困難な場合が多く、診断が難しいことがこの一因として考えられています³⁾。

抗凝固薬関連腎症は生命予後及び腎予後の悪化に寄与する可能性が示唆されており、抗凝固薬関連腎症を適切に管理することの重要性が指摘されています^{2, 5)}。

(3) 原因

抗凝固薬関連腎症の発生機序は、未だ解明されていません。ヒトでの腎生検所見や動物実験の結果に基づき、抗凝固作用により糸球体性出血が発生し、その結果、尿細管内部で赤血球円柱による尿細管の閉塞や尿細管上皮細胞の障害がおきると推察されています^{2,3)}。

また、抗凝固薬関連腎症の危険因子としては、慢性腎臓病（特にIgA腎症を基礎疾患として有していることが多い）、高齢、糖尿病、心不全、高血圧等が報告されています^{3,6)}。

(4) 診断

抗凝固薬関連腎症の確立した診断基準はありません。文献によると、経口抗凝固薬の投与を受けた患者で急性腎障害を認め、急性腎障害の他の要因が特定できない場合、抗凝固薬関連腎症を疑うとされています⁴⁾。急性腎障害の他の要因が特定できず、血尿（顕微鏡的又は肉眼的）を認める場合、抗凝固薬関連腎症の可能性が高いが、血尿を認めない場合も抗凝固薬関連腎症の可能性を除外すべきではないとされています⁴⁾。ワルファリンでの抗凝固薬関連腎症については、治療域を超えるPT-INR（多くの報告で3を超える場合）も抗凝固薬関連腎症を疑う所見とされていますが、治療域内のPT-INRを示す抗凝固薬関連腎症と考えられる症例の報告⁷⁾もあることから、PT-INRが治療域内であっても、抗凝固薬関連腎症の診断にあたっては慎重な判断が必要と考えられます。

また、抗凝固薬関連腎症の確定診断には腎生検が必要とされており、抗凝固薬関連腎症の組織学的特徴として赤血球円柱による尿細管の閉塞等が認められます。しかし、腎生検の実施については、経口抗凝固薬の投与中の患者では出血リスク等もあるので、ベネフィットリスクを勘案して慎重に検討すべきとされています⁸⁾。

(5) 治療

抗凝固薬関連腎症の確立した治療はありません。文献によると、過剰な抗凝固状態を是正する目的で、原因と考えられる経口抗凝固薬の減量・中止、拮抗薬の使用等が提唱されています^{2,3)}。

3. 検討内容について

改訂の要否を検討するにあたり、抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害症例を評価しました。症例の因果関係評価及び使用上の注意の改訂要否について、専門家の意見も聴取した結果、以下の点から、全ての経口抗凝固薬の使用上の注意を改訂し、重大な副作用に「急性腎障害」を追加することが適切と判断しました⁹⁾。

- 経口抗凝固薬のうち、ワルファリンカリウム及び複数の直接阻害型経口抗凝固薬（エドキサバントシル酸塩水和物、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、リバーロキサバン）について、抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害との因果関係が否定できない国内症例が集積したこと（本紙『3. 重要な副作用等に関する情報』参照）。

なお、アピキサバンについては、抗凝固薬関連腎症を含む急性腎障害との因果関係が否定できない国内症例はなかったものの、文献において、抗凝固薬関連腎症との因果関係が否定できない海外症例が報告されています¹⁰⁾。

また、抗凝固薬関連腎症に関する一般的な認知度は高くないと考えられることから、重大な副作用に

記載する副作用名は「急性腎障害」とし、説明文として、公表文献や副作用報告症例で認められている抗凝固薬関連腎症の特徴的な所見（血尿、尿細管内の赤血球円柱等）を記載することとしました（本紙『3. 重要な副作用等に関する情報』参照）。

4. おわりに

医療関係者の皆様においては、経口抗凝固薬投与に関連する急性腎障害の発現に十分にご注意いただくとともに、経口抗凝固薬内服中に急性腎障害を認めた場合には、抗凝固薬関連腎症の可能性も念頭に置き、適切にご対応いただきますようお願いいたします。

<参考文献>

- 1) 「使用上の注意」の改訂について（医薬安発1121第1号 令和5年11月21日付）
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001169267.pdf>
- 2) Brodsky S, et al.: J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2787-2793
- 3) Zakrocka I, et al.: Adv Clin Exp Med. 2022; 31: 165-173
- 4) Wheeler D, et al.: J Thromb Haemost. 2016; 14: 461-467.
- 5) Brodsky S, et al.: Kidney Int. 2011; 80: 181-189.
- 6) Trujillo H, et al.: Kidney Int Rep. 2022; 7: 831-840.
- 7) Brodsky S, et al.: Kidney Res Clin Pract. 2014; 33: 174-180.
- 8) 平野ら.: 日内会誌. 2021; 110: 2593-2600.
- 9) PMDA調査報告書
<https://www.pmda.go.jp/files/000265464.pdf>
- 10) Brodsky S, et al.: Kidney Res Clin Pract. 2017; 36: 387-392