

【5】 インシデント事例からの注意喚起

過去の院内インシデント報告事例の中から、医薬品を安全に使用するために注意すべき事例などを挙げています。2012年8月1日よりワーファリン錠5mgが採用となりましたので、ワーファリン投与時の注意についてまとめています。

ワーファリン投与時の注意について

ワーファリン（商品名：ワーファリン）は血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防に対して使用される薬剤であり、その投与における血液凝固能には個人差が大きく、血液凝固能検査等により管理を十分に行いつつ使用する必要があります。

また、手術前後の休薬では手術の種類に応じて休薬方法も異なります。ワーファリンの取り扱いについて、十分ご理解いただき、取り扱いには注意をしてください。下記にワーファリン投与時に注意していただきたい情報を掲載しました。ご参考ください。

【血液凝固能が不安定な時（原因と対応）】

ワーファリン維持療法中に患者のプロトロンビン時間またはトロンボテストの値が変動し、不安定となってコントロールがうまくいかない場合があります。

(1) 原因と対応

	原因	対応
①	患者のワーファリンに対する適応力に余裕がない場合。	少量の用量変更でも血液凝固能が大きく変動する場合、さらに微量の用量調節を考慮する。なお、CYP2C9の遺伝子多型などを把握できる患者の場合は、その背景情報は重要と考えられる。
②	患者の病態が変化した。	患者の病態の変化も考えて、肝、腎、甲状腺の機能、発熱、体重の変化の有無などもチェックする。
③	ワーファリンの投与量の変更が頻繁すぎる。	ワーファリンの効果は投与直後には現れず、経口投与後12～24時間で発現し、48～72時間まで持続する。 したがって、その日その日のプロトロンビン時間、トロンボテスト値に応じてすぐ投与量を変更することを避け、少なくとも2～3日間は投与量を一定にして経過を見た方が投与量の方針が立て易く、早く安定した治療域に到達できることが多い。
④	ワーファリンと薬物相互作用のある薬剤を投与または中止した。	ワーファリンと薬物相互作用のある薬剤には、他院でもらった薬や、患者自身が服用している一般薬も含まれるので、これらのすべてを聞き出す必要がある。
⑤	ビタミンK含有量の多い野菜類の過量摂取や納豆の摂取、あるいはビタミンKの吸収障害がある。	ワーファリンと拮抗するビタミンKの多い食物の過量摂取または消化不良（下痢など）によるビタミンKの吸収障害は、血液凝固能コントロール不良の原因となる。
⑥	患者の飲み忘れによるコンプライアンスの不良がある。	ワーファリンを1日2～3回に分服している場合にこのようなケースが考えられる。 ワーファリンは1日1回の服用で効果があるので、飲み忘れを防ぐためにも毎日決まった時刻に服用することが望ましい。

(2) 確認事項と対処

まず①～③の項目をチェックする。

	確認事項	対処
①	飲み忘れはなかったか。	入院患者でも、服用を目視で確認していない場合は、コンプライアンスの状況に注意する。
②	併用薬、食事内容に変化はなかったか。	ビタミンK含有量の多い食品やいわゆる健康食品などの摂取を十分にチェックする。患者自身が正直に申し出にくい場合や無意識に摂取している場合も考えられるので注意する。
③	患者の状態に変化はなかったか。(下痢、発熱、肝機能、腎機能、甲状腺機能など)	たとえばクリアランスが低下するとトロンボテスト値は下降(ワルファリンの作用は増強)する。肝炎、心不全によるうっ血肝、甲状腺機能亢進症などでは、病態が改善するとトロンボテスト値は上昇(ワルファリンの作用は減弱)する。 逆にネフローゼや甲状腺機能低下症などでは、病態が改善するとトロンボテスト値は下降する。

次に④～⑦の項目をチェックする。

	確認事項	対処
④	血液凝固能検査を点検する。	測定法やキットに変更はなかったかについてもチェックする必要がある。
⑤	血液凝固能検査を組み合わせる。	たとえばトロンボテストでモニタリングしていて異常値が出た場合、プロトロンビン時間を追加して見る方法もある。さらに第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子等を直接測定することも有用である。
⑥	ワルファリンの投与量と凝固能の変化をグラフ化する。	併用薬、食事や病態の変化、他の臨床検査値などをグラフの中に記入していくと影響しているものをみつけやすい。(『抗凝血薬療法手帳』(エーザイ作成)にはこの血液凝固能記入表がある。)
⑦	投与量を変更する場合には?	患者がワルファリンに対する適応力に余裕の無い場合には、2日ないし3日に一度0.5mg単位の少量の増減量による細かな調整が必要である。ワルファリンが効かない場合は、血液凝固能検査値の信頼性が確保されていて、他の要因について一通り確認済みであれば、増量して調節する。

【高齢者への使用】

一般に、高齢者は成人と比べ体内薬物動態(吸収、分布、代謝、排泄)に多くの相違が見られます。それに伴って血漿蛋白の減少、肝での薬物代謝および腎排泄の遅延、肝でのビタミンK依存性凝固因子合成能の低下などの加齢による生理的現象も生じており、高齢者でのワルファリンの投与量は一般成人と比べ、少なくなると考えられます。

(1) 体内動態

上記の傾向は種々の文献においても報告されています。Crooksらは、一般成人に比べ高齢者でのワルファリンの血中半減期は延長していたと報告しています。

	半減期	分布容積	血漿クリアランス
若年者(20～40才)	37時間	193mL/kg	3.80mL/kg/hr
高齢者(65～94才)	44時間	200mL/kg	3.26mL/kg/hr

(2) 加齢によるワルファリンの投与量の変化

上記の理由によりワルファリンの投与量は高齢者では減少傾向にあります。

① Redwoodらは中・長期ワルファリン療法で安定している患者群および標準のワルファリン投与量によりワルファリン療法を開始した患者群で、年齢とワルファリン投与量の関係を検討したところ、高齢者ではワルファリンの必要量が若干少なくなりますが、ワルファリン療法の導入は同じプロトコルでよいと考えられるとされています。

② Gurwitzらも同様な報告をしています。（下表参照）

年齢群	50才未満	50～59才	60～69才	70才以上
平均投与量 (mg/日)	6.4	5.1	4.2	3.6
平均プロトロンビン時間比	1.49	1.52	1.52	1.45
人数 (人)	97	107	149	177
男性の割合 (%)	70.1	61.7	51.0	46.3
平均治療日数	468	610	522	465
平均体重 (kg)	82.0	80.0	76.2	68.8

③ 永川らは、高齢者（60才以上：平均70才）と若壮年者（59才以下：平均48才）ではトロンボテストの平均値では両群において差は認められませんでした（高齢者の平均トロンボテスト値：17.5%、若壮年者の平均トロンボテスト値：18.5%）、平均投与量は高齢者群が減少傾向を示したとしています（高齢者群：2.75mg/日、若壮年群：3.58mg/日、 $p < 0.001$ ）。また、高齢者の理想トロンボテスト値は出血のリスクを防ぐため、10～20%が望ましいとされています。

(3) 注意事項

一般成人以上に血液凝固能検査値の変動に注意し、定期検査は1～2回/月毎に必ず実施し、臨床症状の変化にも注意する必要があります。

【効果発現時間と持続時間】

ワルファリンの効果は、ビタミンK依存性エポキシドレダクターゼとビタミンKキノノンレダクターゼの阻害によりカルシウム結合ドメイン形成にビタミンK依存性の γ -グルタミル化反応が必要である血液凝固因子の生成量が低下することにより発揮されます。このため、ワルファリンの抗凝固効果は血中濃度の時間推移よりも遅れて発現します。ワルファリンはビタミンK依存性凝固因子の生合成を抑制しますが分解速度には影響を及ぼさないため、すでに血中に存在している凝固因子が代謝されるまでには各凝固因子の分解速度に依存して（下表参照）時間がかかります。ワルファリンの経口投与後の血中濃度は1～12時間で最大となり、健康成人では半減期は 36.3 ± 3.5 時間で消失します。一方、臨床的に意義のある抗凝固効果は投与後12～24時間目に初めて発現し、十分な効果は36～48時間後に得られます。また、その作用はその後48～72時間持続します。なお、CYP2C9遺伝子多型がS-ワルファリン代謝に影響する報告や、消失半減期、全身クリアランスなどの薬物動態パラメータの血中濃度依存性を示唆する報告があり、効果発現時間や持続時間にも影響する可能性を考慮する必要があります。

凝固因子	II	VII	IX	X
半減期	2.8～4.4日 (67～106時間)	1.5～5時間	20～24時間	1～2日 (24～48時間)

【大手術の時の投与方法】

ワルファリンの投与を中止して、凝固能が正常化したことを確認した上で行うのが原則となります。

大手術時の代表的な方法

①	手術5日前にワルファリン療法を中止し、プロトロンビン時間を毎日測定する。
②	もし手術前日か当日にプロトロンビン時間比が40%以下なら、ビタミンK ₂ （上限20mg）をゆっくり静注し、術前のプロトロンビン時間比が40%以上になるようにする。

③	出血が多くなく、また予想されそうもない場合に限り、術前のプロトロンビン時間比が40%以上あれば血液凝固因子濃縮剤の投与は必要としない。しかし、凝固因子はいつでも投与できるよう用意しておく。
④	ワルファリン中止によりプロトロンビン時間比が40%以上になれば、手術前よりヘパリンの投与を開始する。活性化全血凝固時間 (Activated Clotting Time) または活性化部分トロンボプラスチン時間 (Activated Partial Thromboplastin Time) を測定しながらコントロールする。
⑤	術直前に、硫酸プロタミンでヘパリンを中和する。
⑥	術後12～24時間頃よりヘパリンを少量にて持続投与再開し、活性化全血凝固時間150秒前後または活性化部分トロンボプラスチン時間比1.5～2倍で管理する。あるいは抗凝固薬療法が不可欠である場合（たとえば僧帽弁置換術後）は、ジピリダモール100mg/日を静注する。
⑦	経口投与可能となった時点でワルファリン療法を再開する。
⑧	ワルファリンを4～5日続けてプロトロンビン時間比が治療域に戻った時、ヘパリン療法を中止する。

【緊急手術（外傷を含む）の時の投与方法】

緊急手術時の代表的な方法	
①	ワルファリン投与の中止。
②	プロトロンビン活性が40%以下なら積極的に③④に移行する。
③	ビタミンK ₂ を10～20mgを緩徐に静注する。
④	4～6時間以内に手術を予定されている場合、新鮮血や新鮮凍結血漿などの凝固因子を含む製剤を至急準備し投与する。
⑤	大量出血があった場合、ビタミンK ₂ や凝固因子を再投与する。
⑥	もし抗凝固薬がどうしても必要となる場合（例えば、僧帽弁置換術後）、ワルファリンを中止しヘパリン療法（初め2500単位を静注し、1日あたり2万単位を持続静注する）を開始、術中のみ活性化全血凝固時間（ACT）などの凝固機能検査が正常になるようヘパリンを硫酸プロタミンにて中和する。術後24時間から止血状態に応じてヘパリン療法を再開する。ヘパリンによるコントロールの目安として全血凝固時間（WBCT）又はACTを1日2回測定し、WBCTが正常の約2倍、ACTが130～150秒（血漿中のヘパリン濃度が0.15から0.50単位/mL）になるようにヘパリンを投与する。ジピリダモール100mg/日の点滴静注法も行われている（術当日）。
⑦	経口投与可能となった時点でワルファリン療法を再開する。
⑧	ワルファリンを4～5日内服し、プロトロンビン時間が治療域に達したとき、ヘパリン療法を中止する。

【小手術の時の投与中止方法】

手術時の対応については、術式による出血の可能性、出血した場合の止血の難易度、そして患者の血栓塞栓症のリスクなどを総合的に把握する必要があります。出血が比較的生じにくく、止血が比較的容易に行える抜歯などの小手術については、ワルファリンの投与を継続して実施することが可能となります。また、ポリペクトミー、内視鏡や腹腔鏡などのように侵襲部位が体内の場合は止血が難しい場合があるため注意が必要です。一方、ワルファリンの絶対適応例（機械弁置換例、再発性肺塞栓症、脳梗塞症の既往歴例、リウマチ性心疾患、再発性血栓塞栓症など）ではワルファリンの減量でさえ注意が必要となります。

予定小手術では手術の4～5日前よりワルファリンの投与量を若干減量し、凝固能の抑制を一般に治療域の下限近くまで緩和して行います。手術に際してもワルファリンの投与を続けます。出血が多い場合は、ワルファリン療法の中止、ビタミンK静注などを考慮します。ただし、抗凝固薬療法が不可欠で、ワルファリン療法を中止する場合は、十分なヘパリン投与を行います。

海外では、小手術及び診断法について最適治療域が示されているので、下表に参考として示します。

診断法	I N R
骨髄穿刺 腹水穿刺 経管式血管形成術 (transluminal angioplasty) Seldinger 法血管造影 (大腿動脈)	≦2.5
Seldinger 法血管造影 (頸動脈) 筋肉生検 生検なしの腹腔鏡検査 生検を伴う内視鏡 (気管支鏡) 検査 骨髄生検 胸腔穿刺 (診断用) 腰椎穿刺 脊髄腔造影 筋電図検査	≦2.0
実質性臓器の盲目針生検 上部消化管内視鏡的ストリップ・バイオプシー ポリペクトミー 腹腔鏡下生検 経皮経肝胆道造影 内視鏡的逆行性膵胆管造影 (ERCP) 胸腔鏡検査 胸腔穿刺 (治療用) 関節鏡検査/生検	≦1.5
小手術	I N R
抜歯	≦2.5
ペースメーカーの植え込み	≦1.5

参考：ワーファリン適正使用情報 第3版 (エーザイ株式会社)