

ワーファリンの副作用と外傷後の対応

自治医科大学附属さいたま医療センター長

百村 伸一

(聞き手 池脇克則)

79歳男性、心房細動にてワーファリン3.5mg/日を約4年間投与していますが、骨粗鬆症や表皮の形成に影響はないかご教示ください。

<福島県開業医>

ワーファリン使用中の外傷についてご教示ください。

ワーファリンの長期内服中（糖尿病＋高血圧）の高齢者で、転倒して顔面、その他に皮下出血がかなりある場合、ワーファリンを中止すべきでしょうか。また、結膜出血などのときはいかがでしょうか。

<東京都開業医>

池脇 百村先生、新しい抗凝固剤が出てきていますけれども、今回はワーファリンの使い方あるいは副作用について2人の先生から質問をいただきました。ワーファリンは中和できるという安心感があるので、使用する医師が多い中で、実際に副作用に関してどう考えたらいいかということです。

最初は、心房細動で4年近くワーファリンを内服されている場合の骨粗鬆症への影響についてですが、どうなのでしょう。

百村 ワーファリンは、ご存じのよ

うに、ビタミンKの作用をブロックするわけですが、ビタミンKは凝固因子だけではなくて、骨蛋白の活性化に関与するグルタミン残基の γ カーボキシレーションに関与しているということです。それを阻害するワーファリンの投与が骨の代謝に影響を与えて骨粗鬆症を促進して骨折を増やすのではないかという懸念があったようです。

池脇 そうすると、理論上はビタミンKの影響があってもおかしくない。実際にも臨床的に何かそういったものを検討した研究はありますか。

百村 幾つもありますが、代表的なものをご紹介します。まず、ワーファリンの長期投与と骨粗鬆症の関係については、関連があるというものと、ないというものと両方に分かれます。

まず、あまり関係がないというほうですが、これはかなり以前、ジャーナルに大規模の解析結果が出ています。1998年に「アナルス・オブ・インターナル・メディシン」というわりと有名な雑誌に、ジャマルという方が前向き試験の結果を発表しています。65歳以上の閉経後の女性、6,201人を対象として、3.5年間の追跡を行った臨床試験です。その中でワーファリンを使っている人は149例で、ワーファリンを使っていない残りの6,052人との比較をしています。骨密度の変動や骨折の罹患率を見ていますが、両群間でワーファリンのあるなしで全く差がなかった、有意差はなかったという結果です。

池脇 一方で、関係がある、影響するという論文もあるということですね。

百村 そうなのです。今お話ししました試験は高齢の女性、閉経後の女性のみを対象としていたのですが、一方、男性、女性、両方含んだ、かなりの人数の患者さんを対象とした臨床試験の結果、これはある程度関連があったという臨床試験です。これは2006年のArchives of Internal Medicineに掲載されています。セントルイスのワシ

トン・ユニバーシティのゲイジという方の論文ですが、対象となった患者さんは、ワーファリンを投与されている人が4,461人、投与されていない人が7,587人の比較。1年以上の長期のフォローアップをしています。結果としては、骨粗鬆症による骨折がワーファリン投与群で有意に増加した。オッズ比が1.25。単純に言いますと、25%増えたということだと思います。

池脇 症例数は最初のものに比べて多いですので、それだけ信頼性は高いように思いますが、オッズ比でいうと、それほど大きなリスクではないようですね。

百村 そうなのです。

池脇 そうすると、例えばこういう患者さんではちょっと気をつけたほうがいいよとか、そういう骨粗鬆症ハイリスクの患者さんに対して、何か浮き彫りになるのでしょうか。

百村 骨粗鬆症といいますと、高齢女性ということになると思うのですが、ただし、このあとの論文では、男女別で見ると、実際には女性では差がなかったということです。男性におけるオッズ比が1.63で、女性のオッズ比は1.05でした。ですから、非常にハイリスクの高齢女性に関してはワーファリン投与の有無で骨粗鬆症に基づく骨折のリスクに差がなかった。結局はあまり心配しなくてよろしいのではないのでしょうかという結果だと思います。

池脇 今後、そのあたりのデータの積み重ねが必要だとしても、それほど心配するところではないと。

百村 はい。

池脇 続きますして、表皮の形成ですが、どういうことなのでしょう。

百村 私も日常診療で多くの患者さんにワーファリンを処方していますが、皮膚壊死については経験がありませんでした。なぜ皮膚壊死が起きるかということですが、ワーファリンを投与することによって、ビタミンK依存性の抗凝固因子のプロテインCが急激に産生抑制されるらしいのです。それが抑制されるために皮膚の壊死が起きることのようです。

ただし、これはワーファリンの投与開始時に大量に投与するとき起こりやすい。ご存じのように、ワーファリンを開始するときに、最初ローディングでかなりの高用量を使って、維持量に持っていくことが多いのですが、投与開始後の3～6日目ぐらいに一番起こりやすいといわれています。

池脇 そうすると、質問の患者さんは4年間ということですから、この時点ではそれほど気にしなくても。

百村 例えば、急に用量がすごく増えたとかいうことがないかぎり、あまり心配はいらぬのではないかと思います。

池脇 骨粗鬆症、皮膚の壊死に関しても、一応頭の中に入れることは大事

だということですね。

最後の質問ですけれども、ワーファリン内服中の外傷について、長期の内服中で、糖尿病と高血圧がある高齢の患者さんが転倒して顔面、その他の部位に皮下出血がかなりある場合に、ワーファリンを中止すべきかどうか。けっこう高齢者でワーファリンをのんでいる方で転倒というのも多いですから、重要な質問かなと思います。これはいかがでしょう。

百村 ワーファリンを中止するかどうかというのは、脳梗塞の予防効果と出血のリスクのバランスで考える必要があると思うのです。基本的には、現在はよほどの出血のリスクがないかぎり、ワーファリンは中止しない方向でいくということです。

この患者さんについて、ワーファリンの適応は当然あるわけですが、よく脳梗塞のリスク評価に使われるCHADS₂スコアがありますが、それで見ますと、この方はすでに糖尿病と高血圧がありますので、それでCHADS₂スコアは最低2点ということになります。詳細な年齢は記載されていませんが、もし高齢の方で75歳以上ということになりますと、CHADS₂スコア3点ということになりますから、かなり心原性脳梗塞のハイリスク群です。したがって、多少表面から見えるような出血があったからといっても、基本的にはワーファリンを中止すべきではな

と思います。

池脇 表面の出血に関しては、場合によっては皮膚科の先生あるいは形成外科の先生にコンサルトすれば、おそらくはコントロールが可能だということで、原則続けると。

百村 そうですね。

池脇 一方で問題なのは、外傷によって頭蓋内の出血を心配される先生方が多いのではないかと思うのですけれども、この質問の症例で頭蓋内の出血のリスクがどのくらいあるかわからないですけれども、それを疑う場合には一般的にどういうふうに対処したらいいのでしょうか。

百村 先生が今おっしゃいましたように、特に高齢の方ですと転倒のリスクが高いので、そのときに顔面だけではなくて、頭部を打撲している可能性もあります。そうすると、硬膜外血腫ですとか外傷性の脳内出血が起こりうると思うのです。ですから、頭部に外傷がないかどうか、まずチェックしていただくこと。それと問診で頭をぶつけていないかどうか。あとは、できましたら神経学的所見も一応見ていただいて、頭蓋内出血のリスクがありそうでしたら、CT等でチェックされたほうがいいと思います。

池脇 CTも、日本は撮り過ぎという面もあるかもしれませんが、一応撮っておいたほうが安心ですよ。

百村 はい。

池脇 あとは、これはどの程度フォローアップ、少なくとも1日程度は外傷の当時からフォローアップしたほうがよろしいのでしょうか。

百村 慢性硬膜下血腫ですと、かなり遅れて出てくることもありますので、その後、1～2カ月の範囲で一応注意しながら見ていただくということになるかと思います。

池脇 ワーファリン内服中の患者さんで出血のリスクが高い方、そうではない方、そういったことの評価というのはどういうふうになっているのでしょうか。

百村 心原性脳梗塞のリスクはCHADS2スコアが普及してきました。一方で、抗凝固療法に伴う出血のリスクをチェックするスコアとしまして、HASBLEDスコアというものが最近ヨーロッパの心臓病学会などで提唱されています。抗凝固療法を受けている患者さんで、どういう方が出血を起こしやすいか。項目が7つありまして、まず高血圧です。収縮期血圧が160mmHg以上あるような高血圧、これはHです。次にAですが、abnormal renal and liver function、腎臓や肝臓の機能が悪いこと。それからS、stroke、脳卒中の既往がある。B、bleeding、出血の既往がある。それからL、labile INR、つまりワーファリンのPT-INRが乱高下して治療域に入りにくい人。それからE、elderly、高齢者で65歳以上。

池脇 この質問の患者さんの場合は65歳以上ですね。

百村 はい。CHADS2 スコアは75歳以上でした。それからD、drugs or alcohol、つまり出血を誘発するような薬物、例えば抗血小板薬とかNSAIDsを使っている。あるいは、アルコール依存症がある。そういうものをスコア

化しまして、3点以上あれば出血のリスクがかなり高いということになります。

池脇 臨床的にも使えるスコアということで、ぜひこういったスコアを参考にしながら、患者さんのリスクを事前に評価するということになりますね。ありがとうございました。