

最終講義



## 人工弁置換術後の抗凝固療法 Anticoagulant Therapy After Cardiac Valve Replacement

工藤 龍彦  
Tatsuhiko KUDO

東京医科大学八王子医療センター 前センター長  
東京医科大学外科学第二講座 前教授  
東京医科大学名誉教授

### 1. はじめに

心臓弁膜症の外科治療の中でも、人工弁置換術の治療成績は安定しており、わが国では年間約1万件の手術が行われている。とくに最近では、人工弁のデザインや材質をはじめ、手術方法や体外循環など外科領域での技術革新が進んだこともあって、それが人工弁置換術の手術成績をさらに向上させる要因となっている。しかし、術後の管理面で、人工弁とくに機械弁に合併するといわれている血栓塞栓症が問題となり、その予防対策として経口的抗凝血薬による抗凝固療法が必要になっている。

ここでは、わが国で実施されている人工弁置換術後の抗凝固療法を中心に、現状について分析するとともに問題点についても検討する。

### 2. 人工弁の種類とその特徴について

人工弁は現在のところ、ヒトや動物からの生体材料を主体とした生体弁と、金属や化学物質を素材とした機械弁とに大別されている。

生体弁には、ヒトからの同種生体弁や Ross 手術の際に使用される自己生体弁と、動物からの異種生体弁

とがあるが、実際に入手が容易なのは異種生体弁のほうである。異種生体弁には、ブタの弁膜を処理した Hancock 弁と、ウシの心膜を加工した Carpentier-Edwards 弁とがあるが、最近ではステントハウジング構造のないステントレス生体弁が注目されている(図1)。

ステントレス生体弁は、手術手技が難しいといわれているが、耐久性が良く血行動態の上でも有利とされている<sup>1)</sup>。

一方、機械弁では古くから使用されてきたボール弁や disc の一葉弁がほとんど使われなくなり、二葉弁が

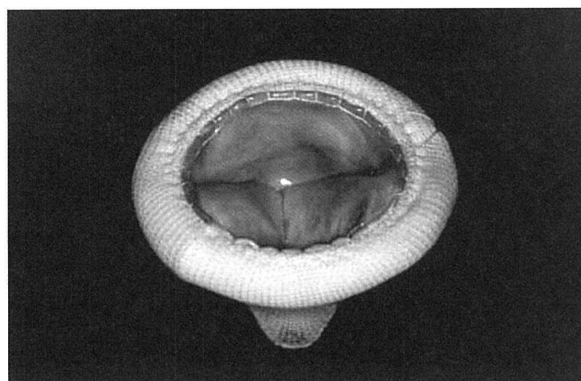


図1 生体弁、Hancock 弁

※本論文は 2009 年 1 月 16 日に行われた最終講義の要旨である。

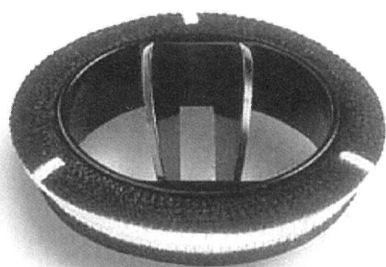


図2 機械弁、Carbomedics 弁

表1 生体弁と機械弁の比較

		抗凝固療法	耐久性	妊娠希望
人工弁	生体弁 ……	(-)	良	適
	機械弁 ……	(+)	優	不適

主流となっている。二葉弁としては、世界的に見て使用頻度の高い St. jude medical 弁が良く知られているが、わが国では抗血栓性に優れているという理由から Carbomedics 弁の使用量が増えてきている〈図2〉。

一般に機械弁は生体弁と比較して、耐久性は優れているが、術後長期間にわたって厳重な抗凝固療法が必要になる。したがって、抗凝固療法のコントロールがやりにくいとされる小児や高齢者をはじめ、ワルファリンが禁忌とされる妊娠を希望する女性においては生体弁の使用が推奨される〈表1〉。

### 3. 抗凝固療法の実際

抗凝固療法は抗凝血療法ともいわれるが、ビタミン K に拮抗する経口薬のワルファリンが主体となって血液凝固能を低下させる薬物療法である。生体弁に関しては、原則として抗凝固療法は不要とされているが、例外的に血栓塞栓症のリスクが高い心房細動や心肥大を合併した症例では、生体弁であってもワルファリンを投与する場合がある<sup>2)</sup>。

抗凝固療法を的確にしかも安全に実施するための検査として、5、6年前まではトロンボテストが使われていたが、現在では施設間をはじめ国際的にも比較が可能である PT-INR を使用する施設が増えてきた。わが国における PT-INR の治療域は、機械弁の場合には大動脈弁置換術で 1.5-2.5、僧帽弁置換術で 2.0-3.0 とされている。僧帽弁置換術のほうがやや高いのは、血栓塞栓症のリスクとなる心房細動や心肥大の合併率が高いためである<sup>3)</sup>。

PT-INR 値	
欧米	日本
1.0	1.0
1.5	1.5
2.0	2.0
2.5	2.5
3.0	3.0
3.5	3.5
4.0	4.0

図3 機械弁の PT-INR 治療域

一方、欧米では PT-INR の治療域が通常で 2.0-3.5、血栓塞栓症のリスクの高い症例では 2.5-4.5 とかなり高く設定されている〈図3〉。

その理由としては、わが国と比べて欧米のほうが血栓塞栓症の発生率が高いことがあげられており、ある程度は人種の差があると考えられている<sup>4)5)</sup>。

抗凝固療法の弱点としては、ワルファリンが効きすぎて出血傾向のある合併症を引き起こすことである。PT-INR が 3.5 以上になると、軽症では皮下出血、鼻出血、血尿など、重症では消化管出血、脳出血などの出血性合併症が発生する危険性がある。とくに高齢者では、ワルファリンの服薬量を間違えて飲み過ぎてしまい出血性合併症を起こしてしまうことが多いので注意が必要である。

血栓塞栓症を的確に予防するために、臨床的にはワルファリンの補助役として抗血小板薬を使用することがある。抗血小板薬としては、安価で少量でも効果がある aspirine 80-100 mg/日が最もよく使われているが、そのほかには ticlopidine 200 mg/日、dipyridamole 200-300 mg/日がワルファリンと併用で使用されている<sup>6)7)</sup>。

### 4. 抗凝固療法の注意点

抗凝固療法のポイントは、PT-INR 値を定められた

治療域内に維持して、それを長期間にわたり安定させることである。人工弁置換術後ではPT-INRが1.5以下に低下すると血栓塞栓症が発生しやすくなり、反対に3.5以上に上昇すると出血性合併症の危険性が出てくる。まさに、両刃の剃刀にたとえられる所以である。

したがって、PT-INRを治療域内に安定、維持させるためには、ワルファリンの作用に影響を及ぼすような様々な因子に注目し、その効果についても熟知しておかなければならない<sup>8)</sup>。

まず薬剤については、ワルファリンの作用を増強させる痛風治療薬のbucolome [パラミジン<sup>®</sup>]とbenzobromarone [ユリノーム<sup>®</sup>]とが良く知られている。これらの薬剤を併用すると、ワルファリンの投与量を従来の半量にまで減量できるほど相乗効果が強い。しかし残念なことに、benzobromaroneによって肝機能が低下する症例が多くでたことで、現在ではbucolomeのみが使用されるようになった。そのほかには、高脂血症の治療薬であるclofibrate [アモトリール<sup>®</sup>]、begafibrate [ベザトールSR<sup>®</sup>]や、鎮痛薬のmefenamic acid [ポンタール<sup>®</sup>]、真菌感染症の治療薬であるmiconazole [フロリード<sup>®</sup>]などが知られている。

臨床的に見て、ワルファリンの作用を増加させる薬剤の種類は多く、日ごろよく使用するものが多いので十分な注意が必要である。

一方、ワルファリンの作用を減弱させる薬剤としては、鎮静剤のbarbital [フェノバルル<sup>®</sup>]のほか、ビタミンK製剤であるケーワン<sup>®</sup>、ケートー<sup>®</sup>、グラケー<sup>®</sup>などがあるが、それほど薬剤の種類は多くない<sup>9)</sup>。

さらに薬剤ではないが、健康食品といわれているクロレラや青汁にはビタミンKが豊富に含まれているので、気をつけなければならない。納豆は20年前からワルファリンと拮抗することが知られているが、それは納豆に含まれる納豆菌が体内で多量のビタミンKを合成するからと言われている<sup>10)</sup> (表2)。

以上のように、ワルファリンには他の薬剤や食料品に対して意外なほどの相互作用があるために、それが抗凝固療法の円滑な実施を難しくしている理由である。

相互作用の問題のほかにも、患者によってワルファリンの効果が微妙に異なることから、個人差を追求した遺伝子分析の研究もスタートした。しかし、近年の血栓関連疾患の増加に伴い、ワルファリンの使用量が年々増えてきていることも確かであり、今後効果的

増強作用	抑制作用
ユリノーム	フェノバルル
パラミジン	ケーワン
アモトリール	ケートー
ベザトールSR	グラケー
フロリード	クロレラ
ポンタール	納豆

表2 ワルファリンの作用に影響を及ぼす薬物と食品

安全な抗凝固療法を実施するためにも、ワルファリンに関しての多くの情報を集め、医師のみならず看護師、薬剤師、栄養士が協力して患者教育にあたってもらいたい<sup>11)</sup>。

## 5. 人工弁と抗凝固療法の今後について

歴史的にみて人工弁は10年ごとに新しいモデルが登場してきた。最近では、ステントレス生体弁が話題となっている。この生体弁の特徴は、弁尖に縫合固定部位がないため機械的なストレスがかかりにくく、それが耐久性の向上につながっているといわれてきた。人工弁の耐久性は、生体弁よりも機械弁のほうが優れているものであるが、ステントレス生体弁の耐久性が証明されれば、人工弁の選択基準に変化が出る可能性もある。

機械弁の中でも、現在最も多く使用されている二葉弁については、手術成績も良く抗凝固療法が徹底されていれば、血栓塞栓症の発生率も1%患者年以下に低く抑えられている。しかしなんとといっても一生涯続けなければならない抗凝固療法は大変な負担であり、ともすれば経過中に出血性合併症に見舞われる危険性もある。機械弁でもワルファリンではなく、抗血小板薬の投与程度で血栓がコントロールできるような新しい機械弁の開発を期待したい。

つぎに、ワルファリンのことであるが、この薬剤は60年以上の歴史がある古くからのものであり、そろそろ新しいタイプの薬が登場してきて良いと思う。

実現は困難かと思われるが、新ワルファリンの条件としては、1) 一定量の投与でPT-INRが2.0で維持されること、2) 抗血小板作用を持つか、抗血小板薬との合剤、3) 他の薬剤や食料品などとの相互作用がないことという条件を満たせば十分である。

最後に、検査法の簡便化については、最近わが国で

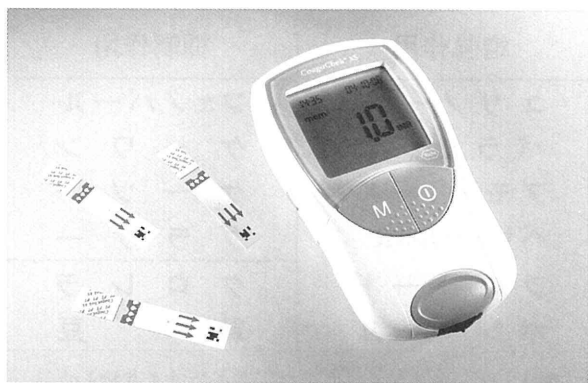


図4 簡便な測定器

も PT-INR の簡便な測定キットが発売されて、ようやく実現されたといってもよい。欧米では、10 年前から PI-INR を患者の自宅で測定するキットが売り出されていたが、わが国では 2 年前にようやく導入された<sup>12)</sup>。まだ、高価であるためにさほど普及したわけではないが、検査の簡便化という点においては一歩前進であった〈図 4〉。

## 6. おわりに

人工弁置換術後の抗凝固療法について、現状と問題点、合わせて将来像について検討した。わが国では現在、人工弁置換術の手術成績も安定し、術後の抗凝固療法もスムーズに実施されており、血栓塞栓症の発生率も低い。しかし、人工弁や抗凝固療法にはまだ改善されなければならないいくつかの課題が残されている。人工弁と抗凝固療法のさらなる発展を期待して、今後の研究成果を見守っていきたいと思う。

## 謝 辞

この場をおかりして、私の最終講義で司会の労をとられ、6 年間にわたり八王子医療センターにて副センター長として私を補佐して下さった外科学第五講座の長尾 桓主任教授と、長年にわたり八王子医療センターの心臓血管外科をご支援いただいた外科学第二講座の重松 宏主任教授に感謝します。

## 文 献

- 1) 林 純一：人工弁。人工臓器 **32**：202-203, 2003
- 2) 岩出和徳、青崎正彦：抗凝固療法の臨床。診断と治療 **90**：1895-1899, 2002
- 3) 北村昌也、小柳 仁、工藤龍彦、川田志明、細田泰之、黒澤博身、竹内靖夫、川瀬光彦、鰐淵康彦：二葉ディスク機械弁置換術後の至的な抗凝血薬療法。胸部外科 **52**：1001-1004, 1999
- 4) Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, Nishizawa J, Yoshida K, Tokuda Y, Mastuo T: Anticoagulant therapy in Japanese patients with mechanical valves. *Circ J* **66**: 668-670, 2002
- 5) Ionesu A, Payne N, Fraser AG, Giddings J, Grunkemeier GI, Butchart EG: Incidence of embolism and paravalvular leak after St. Jude Silizone implantation: experience from Cardiac Embolic Risk Factor Study. *Heart* **89**: 1055-1061, 2003
- 6) Koertke H, Minami K, Boething D, Breyman Th, Seifert D, Wogner N, et al.: PT-INR serf-management permits lower anticoagulation levels after mechanical valve replacement. *Circulation* **108** [suppl 2]: 75-78, 2003
- 7) Mori T, Asano M, Ohtake H, Bitoh A, Sekiguchi S, Mastuo Y, Aida M, Yamada M, Kawada T, Takada T: Anticoagulant therapy after prosthetic valve replacement-optimal PT-INR in Japan. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* **8**: 83-87, 2002
- 8) 天谷和貴、山科 章：循環器領域におけるアスピリンとワルファリンの使い分け。循環器科 **56**：97-102, 2004
- 9) 前川 正、細田瑛一、斎藤英彦：ワーファリン。91-120, メディカルジャーナル社、1998
- 10) 工藤龍彦、内堀陽二、渥美和彦、沼尾嘉時、三浦勇、設楽正登、橋本明政：抗凝固療法中の納豆によるワーファリン拮抗作用。医学のあゆみ **104**：36, 1978
- 11) Eckman ME, Rosand J, Greenberg SM, BF: Cost-Effectiveness of Using Pharmacogenetic Information in Warfarin Dosing for Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Int Med* **150**：73-83, 2009
- 12) Absher RK, Moore ME, Parker MH: Patient-specific factor predictive of warfrin dosage requirement. *Ann Pharmacother* **36**：1512-1517, 2002