ワーファリン の　話

　1933年２月、米国北部の牧場主であったEd Carlsonは発酵したスイートクローバーを給餌されたウシが原因不明の出血のために次々と死んで行くのに困り果て、牧草とウシを馬車に積み、調査を依頼しようとしてウィスコンシン大学を訪れました。担当主任が不在であり、取り次ぎもままならない状況でしたが、強引に・たまたま面談したのがここの生化学者 K. P. Linkでした。たぶん、 Ed Carlsonは丁寧に、かつ、強引にK. P. Linkに原因の調査をする依頼し、その結果、シブシブとK. P. Linkは引き受けたのではなかったのではないでしょうか。当時の米国は不況の真っ直中で、優秀な研究者といえども物価の安い地方に転出しているような状況であったこと、さらに、当時のウィスコンシン大学には農場試験場があったことなどが、ワーファリンの発見につながったと考えられます。

　さて、生化学者であった K. P. Linkはコツコツと調査を始めました。やがて、クローバーの中から毒性成分の注出に成功し、これがジクロマールであることを見出しました。彼はその後誘導体として、ワーファリンの合成にも成功しました（1943）。

　雑学15） ： ワーファリン（Warfarin）と言う語は、発見されたウィスコンシン大学農場試験場に敬意を表してWisconsin Agricultural Research Foundationの頭文字と、クマリン(Coumarin）の合成語です。また、化学的構造分類から、ジクロマール、およびその誘導体はクマリン系とも称されます。

　ジクロマール、およびその誘導体は、最初は毒物として扱われ、殺鼠剤として使用されました。しかし、ある時、自殺のために大量に使用した人が蘇生する現象が発生しました。それまでは人体に対しても毒物として扱われたために臨床に応用されることはなかったのですが、これにより1954年に至ってAmerican Heart Associationによって心筋梗塞患者を対象に臨床治験が進められることになりました。

American Heart Associationによって抗凝固薬としての臨床応用がなされた結果、ワーファリンは治療薬として知られるようになりました。特に、有名になったのは、アメリカ大統領アイゼンハワーの急性心筋梗塞の治療において、I.S.W.right医師がワーファリンを使用し、これに成功したためです。

 D－２ ビタミンＫの作用

　ビタミンＫ（ ＫはKoaglationのＫ ）は、脂溶性ビタミンであり、天然にはＫ１とＫ２があります。Ｋ１は植物由来で緑黄野菜・豆類に多く含まれます。Ｋ２は腸内細菌藪で合成されます。特に、納豆には多量に含まれます。１日に必要なビタミンＫは1.5μｇ／Ｋｇとされます。体内動態としてのビタミンＫの吸収経路には種々の報告がありますが、主として胆汁・膵液の存在下で小腸上部消化管で吸収され、リンパ系で運ばれて肝臓に達し、蓄積されます。肝臓では体内の約６０％のビタミンＫがプールされ、その量はＫ１で５～10μｇ、Ｋ２で50～100μｇであるとされます。したがって、吸収されたビタミンＫは、常に代謝されていると考えて良いでしょう。

　ビタミンＫ依存性蛋白質と呼ばれる一群の蛋白質があります。これには、凝固第Ⅱ因子、Ⅶ因子、Ⅸ因子、Ⅹ因子、プロテインＣ、プロテインＳなどが挙げられますが、これらの蛋白質はＣaを介してりん脂質膜（ＰＦ３？）に結合した状態で反応をおこなう必要があます。そのため、蛋白構造の一部に結合部位＝γ-カルボキシグルタミン酸残基（Gla基）を持っておかなければなりません。このγ-カルボキシグルタミン酸残基を持つ完全な（or正常）な形の凝固蛋白質を作るのに、ビタミンＫは不可欠です。

詳細には3-D-3にて述べますが、ここではワーファリンの作用概略の述べると以下のようになります。つまり、ビタミンＫ依存性蛋白質は生成過程で、一旦前駆体蛋白質が形成されます。これは、ＰＩＶＫＡと称されます（Protein Induced by VitaminＫ　Absence or Antagonistsの略）。ＰＩＶＫＡ蛋白質は、Ｎ末端近傍に３～１３個のグルタミン酸残基（Glu基）を持ち、これらがビタミンＫの存在下において酵素作用によってγ-カルボキシグルタミン酸残基（Gla基）に変わります。このことによって、ビタミンＫ依存性凝固蛋白質はＣaを介した結合能を得、正常な凝固活性を有するようになる訳です。

しかし、ビタミンＫ欠乏状態では様々のＰＩＶＫＡ蛋白質が作られ、凝固活性を阻害します。一般的にビタミンＫ依存性蛋白質が持つ９～１３個のγ-カルボキシグルタミン酸残基（Gla基）の内、１個欠けると凝固活性は50％に低下し３個以上欠けると75％以上の凝固活性が失われると言われています。

　　雑学16） ： 一般に“ＰＩＶＫＡ－Ⅱ”と示される蛋白質はプロトロンビン（第Ⅱ因子）の前駆蛋白質であり、 その測定キットであるＰＩＶＫＡ－Ⅱモノクロナル抗体は３個以上のGla残基欠損蛋白質に反応すると言われています。

　本邦で注目されたのは、ビタミンＫ不足によって新生児が出血死したことが大きい。

　新生児出血性疾患（通称メレナ、Hemorrhagic Disease of the Newborn）は生後０～６日頃に見られる後天性凝固障害症です。新生児は肝が未熟であること、また、腸内細菌藪が発達していないために、吐血・下血などの消化管出血を主徴とする症状が起こります。新生児メレナでは凝固因子の低下は極端でなく、正常成人の２０～３０％に低下している場合が多い。ビタミンＫ２シロップを薄めて投与することで治療・予防ができます。予防をしなかった母乳栄養児の５％にメレナが発生すると言われますが、加齢と共に解消されます。

　乳児ビタミンＫ欠乏症は生後１～２ヶ月の母乳栄養児に頭蓋内出血で発症します。特発性乳児ビタミンＫ欠乏症では頭蓋内出血のある場合、ビタミンＫ依存性凝固因子は正常成人の３～４％に激減していることが多い。ビタミンＫを１～２ｍｇ静脈注射すると１５分後には出血も止まり、３時間後には異常検査値も正常化してきます。１／1700で発生しますが、予防処置で１／10以下に激減します。経口摂取量の上昇と腸内細菌藪の発達で解消されます。なお、治療に供されるビタミンＫは、メナキノン（menaquinone）のあとのイソプレノイド基の数（Ｎ）よって分けられ、ＭＫ４～ＭＫ７と称されています。摂食により投与されます。

 D－３ ワーファリンの作用

体内に取り込まれたビタミンＫ（キノン型ＶＫ）は、一旦、ビタミンＫレダクターゼによって還元されてヒドロキノン型ＶＫ（ＶＫＨ2）とな

ります。ＶＫＨ2はγ-グルタミルカルボキシラーゼのcofactorとして働き、前駆体蛋白質のＮ末端近傍に存在するグルタミン酸残基（Glu残基）をγ-カルボキシグルタミン酸残基（Ｇla残基）に変えます。この時、ＶＫＨ2は酸化されてＶＫ－２,３－エポキシドとなりますが、ミクロソーム上のビタミンＫエポキシドレダクターゼにより還元されて再びキノン型ＶＫに戻ります。

 　ワーファリンはビタミンＫレダクターゼ、およびビタミンＫエポキシドレダクターゼの活性を阻害し、ＶＫサイクルを止める作用を持ちます。この結果、ＶＫ欠乏状態を作り出し、凝固活性を有する蛋白質は生成されないことになります。

 D－４ ワーファリンによる治療

　抗血栓療法としては、抗血小板療法、抗凝固療法、線溶療法が挙げられます。抗凝固療法はその１つで、ワーファリンやヘパリンが使用されます。ワーファリン投与法は長期に簡便に治療できる特徴があります。出血傾向を助長する薬効作用があるため、投与時には出血傾向を防止するためのモニタリングが必要です。モニタリングの方法としてはＷＨＯはＰＴによるＩＮＲ値を指標とするよう推奨していますが、本邦ではトロンボテスト（ＴＴＯ）と併用されることが多い状況です。ＷＨＯの推奨するモニタリング領域はＩＮＲでは2.0～4.5とされていますが、国内の状況では、治療域は1.5～2.5とされます。

適応となる循環器疾患には以下のようなものが挙げられます。

　　①　心筋梗塞症（急性期の冠動脈再閉塞の予防、心室内血栓の予防、再梗塞の予防）

　　②　弁膜症や心房細動による塞栓症の予防、

　　③　冠動脈バイパス手術後、

　　④　人工弁置換術後、

　　⑤　肺塞栓症

　　⑥　深部静脈血栓症の予防と治療

　処方では１ｍｇ錠と５ｍｇ錠の２種類のワーファリンカリウムが使用されます。夕食後などに服用時間を一定にしておきます。10～30ｍｇを最初に投与し、その後２～４日目からその半量（２～９ｍｇ／日）を服薬するようにします。投与されたワーファリンは上部消化管から急速に吸収され、血中濃度は２～４時間でピークに達します。肝細胞に取り込まれ、ミクロソームで分解されます。血中での半減期は３７時間程度とされます。

　次の疾患ではワーファリン療法は禁避となります。

　　①　薬剤投与が計画的に行えない精神異常者、非協力的患者　←　酵素阻害による増強

　　②　アルコール中毒症、アスピリン常用者　　　　　　←　酵素阻害による増強

　　③　高血圧症：BPs＞180mmHg、BPd＞110mmHg　←　降圧剤が増強させる

　　④　腎疾患：腎不全　　　　　　　　　　　　　　　　←　排泄障害

　　⑤　肝疾患：非代償性肝硬変　　　　　　　　　　　　←　肝障害による増強

　　⑥　出血性素因：血小板減少症、凝固因子欠乏症　　　←　出血の危険性があるため

　　⑦　消化性疾患：消化性潰瘍、食道静脈瘤　　　　　　←　出血の危険性があるため

　　⑧　妊婦　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　←　胎児への催奇形性

　　⑨　手術を受ける患者

　　　　ＩＮＲ法による経口抗凝固療法のコントロール値

　　　　　　　　ＩＮＲ　　　　　病 態

　　　　　　　 2.0 ～ 2.5　　 　深部静脈血栓症の予防（高リスク外科侵襲を含む）

　　　　　　　 2.0 ～ 3.0　　 　腰部・大腿骨骨折手術

　　　　　　　　　　　　　　 深部静脈血栓症の治療

　　　　　　　　　　　　　　 　肺栓塞、ＴＩＡ

3.0 ～ 4.5　　 　反復性の深部静脈血栓症、肺栓塞

　　　　　　　　　　　　 　　　心筋梗塞を含む動脈疾患

　　　　　　　　　　　　　 　　移植動脈、人工弁

 D－５ モニタリング

　血小板機能や凝固機能を代表とする止血機構は生理的に予備能をもつシステムであり、ある程度の範囲内で制御すれば、大出血を起こすことなく血栓の発現を防止できます。ワーファリン投与における抗凝血療法においては、病態に応じて凝固活性を制御することが重要ですが、欧米では血液自体が血栓傾向にあるためにワーファリン投与も強度に実施される（上表参照）傾向にあり、本邦では血液自体が出血傾向にあるために弱く投与される傾向があります。また、欧米ではＰＴで投与量を決定していますが、本邦ではＰＴ、またはＴＴＯ（トロンボテスト）、またはその両方でモニターしています。

　本邦でのワーファリン投与による制御範囲は正常値の２倍＝約２５％程度で実施されると考えられ、病態によって４０～１５％の範囲を取ります。トロンボテスト（TTO）では６０～２０％と考えられ、ＩＮＲ値では２．０前後と考えられます。５％以下の場合には出血の危険性が高いので注意が必要です。治療範囲内においても致命的な頭蓋内出血・消化管出血・泌尿器系出血が発生する場合があり、また、軟部組織（舌下・食道・後腹膜など）への出血に対しても注意しておく必要があります。また、ワーファリンは種々の薬剤と相互作用を引き起こすので、薬剤の併用に対しては慎重に選択する必要があります。

　投与前、およびワーファリンの初回大量投与、および安定期（１～２週間）までの確認においては毎日測定します。その後は１回／週、または１回／月の検査でも良いでしょう。

 設問（26）： ビタミンＫは脂溶性である、か？

 Yes or No

 設問（27）： 母乳にはビタミンＫが不足がちであるため、日本では新生児突然死症候群の予防のため、ビタミンＫ２シロップを服用させる病院が多い、か？

 Yes or No

 設問（28）： ＰＩＶＫＡとは凝固蛋白質合成段階でビタミンＫが不足したものである、か？

 Yes or No

 設問（29）： ワーファリンは当初は殺鼠剤として使われた、か？

 Yes or No

 設問（30）： アル中とワーファリン療法は無関係である、か？

 Yes or No