

Warfarin と S-1 併用患者における血液凝固能異常の発現時期に関する検討

山田孝明,* 渡邊裕之, 矢野貴久, 野中敏治, 高田敦史,
園田正信, 窪田敏夫, 江頭伸昭, 大石了三

The Timing of Expression of Blood Coagulation Abnormality in Patients Treated with Warfarin and S-1 Concomitantly

Takaaki YAMADA,* Hiroyuki WATANABE, Takahisa YANO, Toshiharu NONAKA,
Atsushi TAKADA, Masanobu SONODA, Toshio KUBOTA,
Nobuaki EGASHIRA, and Ryozo OISHI
*Department of Pharmacy, Kyushu University Hospital, 3-1-1 Maidashi,
Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan*

(Received February 10, 2010; Accepted April 15, 2010; Published online April 16, 2010)

Although S-1 is frequently used in cancer chemotherapy, the drug interaction with warfarin, an anticoagulant agent, is not fully paid attention. In the present study, we investigated retrospectively the timing of expression of blood coagulation abnormality in nine patients treated with warfarin and S-1 concomitantly. In five patients, the dose of warfarin was reduced or interrupted after concomitant use of S-1. The International Normalized Ratio (INR) was significantly increased after combination with S-1 compared with the former value. In all patients, the INR was increased in three weeks after combination with S-1. On the other hand, serum creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase or serum albumin was not different before and after combination with S-1. These results suggest that the careful monitoring of the blood coagulation ability is necessary in all patients receiving warfarin and S-1 concomitantly.

Key words—warfarin; S-1; drug interaction; blood coagulation ability

緒 言

フッ化ピリミジン系抗がん剤が warfarin (WF) の作用を増強することはよく知られており,¹⁾ 5-fluorouracil (5-FU) 及びそのプロドラッグの添付文書にはいずれも WF とは併用注意との記載がある。特に capecitabine は警告として WF との相互作用が挙げられており、血液凝固能検査を定期的に行うこととされている。

S-1 は tegafur, 5-chloro-2,4-dihydropyridine, potassium oxonate を配合した抗がん剤で,²⁾ 胃がん、直腸がん、非小細胞肺癌など様々な固形がんに対して幅広く用いられている。しかし、わが国で開発された薬剤であることもあり、WF との相互作用に関する報告はまだ少なく詳細な検討も不十分である。そこで当院において 2007 年 1 月からの 2 年間

において WF と S-1 が同時に投与された患者を対象として血液凝固能の推移を検討した。

データ解析中の 2009 年 10 月、同様の研究が五十嵐ら³⁾によって報告された。彼らは、S-1 と WF を同時に服用した患者 11 名を対象とした後ろ向き調査を行い、S-1 併用前と比較して併用後に WF 投与量が有意に減少することや INR が有意に上昇することを報告している。しかしながら、S-1 の併用によって WF の抗血液凝固能がいつから亢進するかについては、頻繁に INR を測定することが難しくデータは十分ではない。WF と S-1 はともに経口薬であるため、入院だけではなく外来での使用が多くなる。さらに S-1 は、2-4 週間連日投与し、その後 1-2 週間休薬する薬剤であるため、S-1 投与のタイミングに合わせて外来を受診する患者も多い。そのため自宅での自己管理が必要となるが、副作用の発現が重大な事態となることもある。S-1 併用によって WF の抗血液凝固能が亢進し始める時期につい

九州大学病院薬剤部

*e-mail: yamada-t@pharm.med.kyushu-u.ac.jp

での検討は、副作用を未然に回避する上で非常に重要であるため、本研究の成果を報告することとした。

WF は肝代謝型の薬剤であり血漿中タンパク結合率は 97% である。WF 投与中の患者において肝疾患や腎疾患、低アルブミン血症は出血のリスクファクターであることが報告されている。^{4,5)} WF と S-1 の相互作用の要因として、S-1 投与による肝機能、腎機能の低下及び血清アルブミン値の減少が二次的に WF の抗血液凝固能に影響している可能性があるが、これについても報告が少ないため、S-1 併用に伴う肝機能、腎機能及び血清アルブミン値の変化と抗血液凝固能の変化についても検討を行った。

方 法

1. 対象患者 2007 年 1 月から 2008 年 12 月の期間に九州大学病院において WF と S-1 が同時に投与された患者 14 名 (男性 7 名, 女性 7 名) を対象とした。なお本研究は、九州大学医学系地区部局臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した (許可番号 21-62)。

2. 調査方法 電子カルテシステムより、対象患者の背景 (年齢, 性別, 体重, 疾患), S-1 投与量, S-1 投与期間, WF 投与量, INR 値, 血清クレアチニン値 (serum creatinine; Scr), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 血清アルブミン値 (serum albumin; Alb) を抽出した。上記検査値の調査期間は、S-1 併用前, 併用中, 併用終了後 2 週間とした。S-1 併用前の INR 値を $INR_{baseline}$, 併用後の INR 最大値を INR_{max} と定義した。INR の上昇については、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 を用いてグレードの分類を行った。 $INR_{baseline}$ の 1-1.5 倍未満の増加をグレード 1 の上昇, 1.5-2.5 倍未満の増加をグレード 2 の上昇, 2.5 倍以上の増加をグレード 3 の上昇として評価した。

3. 統計解析 S-1 併用前後の検査値の比較には、Wilcoxon signed-rank test を用いた。解析は、Dr. SPSS II for Windows (SPSS INC.) を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 対象患者 調査期間中、S-1 服薬患者は 1122 名であり、14 名 (1.25%) の患者が S-1 と

WF を同時期に併用していた。S-1 と WF 併用患者のうち、S-1 併用前から WF を内服していた患者は 11 名であった。11 名のうち 1 名は、S-1 併用後に WF が増量となっていたが、その理由については診療録に記載はなく不明であった。また、他院にて WF を処方されており、S-1 併用後の WF 投与量について調査できなかった患者が 1 名いた。S-1 併用による INR の変化が、WF 増量による影響であることを排除するため、以下の検討では WF 増量となった 1 名並びに WF 投与量が不明であった 1 名は除外し、9 名を解析対象とした。解析対象患者 9 名の患者背景を Table 1 に示す。S-1 併用後の WF の投与が減量又は中断となった患者は 5 名、投与量に変更がなかった患者は 4 名であった。解析対象患者における WF 投与量は、 2.08 ± 0.26 mg/d (Mean \pm S.E.) であった。また、併用患者すべてにおいて S-1 の投与は初回投与であり、期間中 S-1 以外の内服薬において、WF と相互作用が報告されている薬剤の追加、変更はなかった。

Table 1. Characteristics of the 9 Patients

Variable	n=9
Age (years)	
Median (range)	76.0(55-88)
Sex	
Male/Female	3/6
Weight (kg)	
Mean \pm S.E.	46.7 \pm 2.7
Inpatient/outpatient	
Inpatient only	5
Outpatient only	2
Inpatient and outpatient	2
Dose of S-1 (mg/d)	
Mean \pm S.E.	80.0 \pm 7.5
Chemotherapy	
S-1 monotherapy	4
+ radiation	3
+ docetaxel	1
+ cisplatin	1
Indication for WF therapy	
Atrial fibrillation	4
Pulmonary embolism	2
Myocardial infarction	1
Deep vein thrombosis	1
After aortic valve replacement	1

WF: warfarin.

2. S-1 併用による血液凝固能, 各検査値の変化

調査期間中の INR 測定回数の中央値は 2 回 (範囲: 1-5 回) であり, 外来にて投与された全患者の併用後の測定回数は 1 回のみであった. また, S-1 併用から INR_{max} までの日数の中央値は 16 日 (範囲: 11-34 日) であり, INR_{baseline} を基準とした際の INR の平均上昇率は 1.63 倍であった. Figure 1 に示すように, S-1 併用後の INR_{max} は, 併用前の INR_{baseline} と比較して有意に上昇した ($p < 0.01$). 一方, S-1 併用前後の Scr, AST, ALT, Alb には有意な変化は認められなかった (Fig. 2).

3. S-1 併用による WF の抗血液凝固能亢進の発現時期 S-1 と WF 併用期間別の INR の推移を Fig. 3 に示す. 調査期間中, 全患者においてグレード 1 以上の INR 上昇が認められ, S-1 の併用終了後に, INR が上昇したケースもあった. 一方, 該当患者を S-1 併用期間と, INR 上昇の程度により分類した結果, S-1 併用後 1 週間以内に INR 測定を実施された 5 名中 2 名にグレード 1, 1 名にグレード 2 の INR 上昇が認められ, 併用開始から 2 週間経過後に INR 測定を実施された 6 名中, 2 名にグレード 1, 2 名にグレード 2 の INR 上昇が認め

られた (Table 2). また, S-1 併用から 3 週間経過後には, すべての患者において INR 測定が実施されており, 9 名中 4 名にグレード 1, 5 名にグレード 2 の INR 上昇が認められた (Table 2).

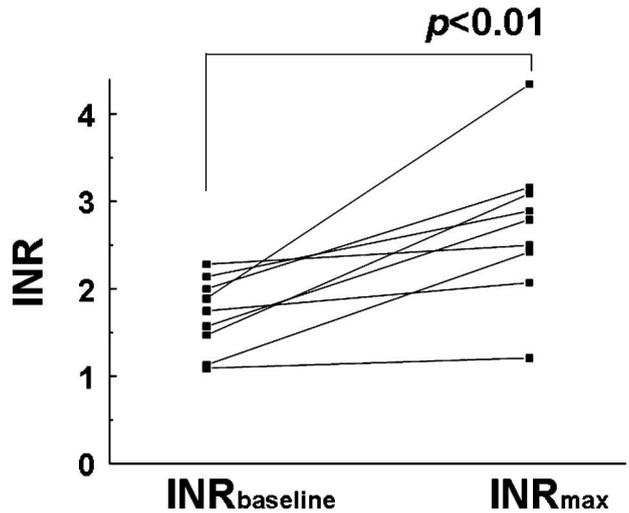


Fig. 1. Changes of International Normalized Ratio (INR) before and after Combination with S-1 ($n=9$)

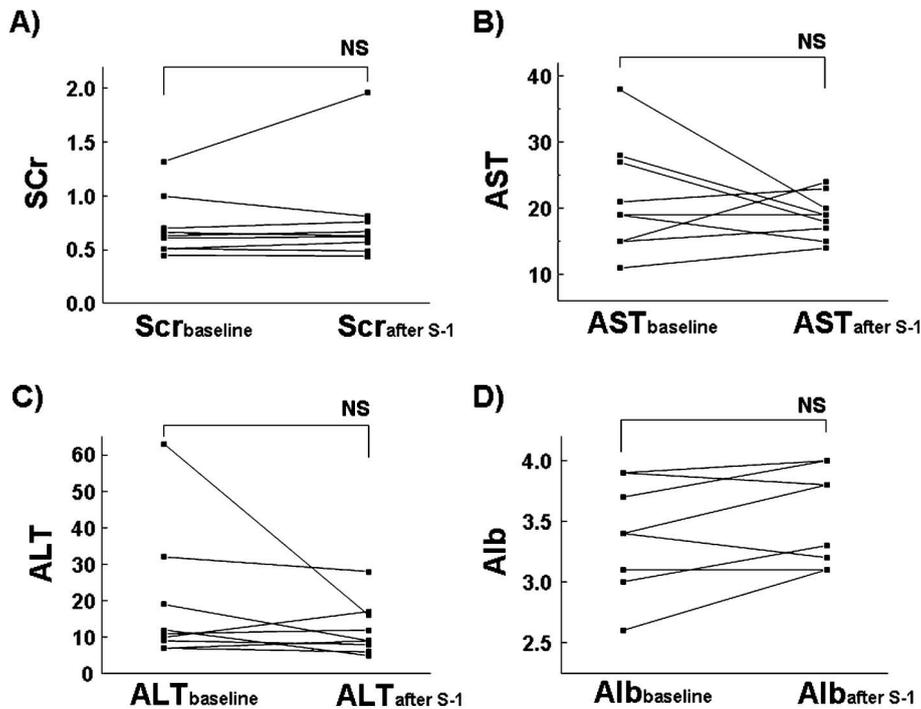


Fig. 2. Changes of (A) Serum Creatinine (Scr), (B) Aspartate Aminotransferase (AST), (C) Alanine Aminotransferase (ALT) and (D) Serum Albumin (Alb) before and after Combination with S-1 ($n=8-9$)
NS: not significant.

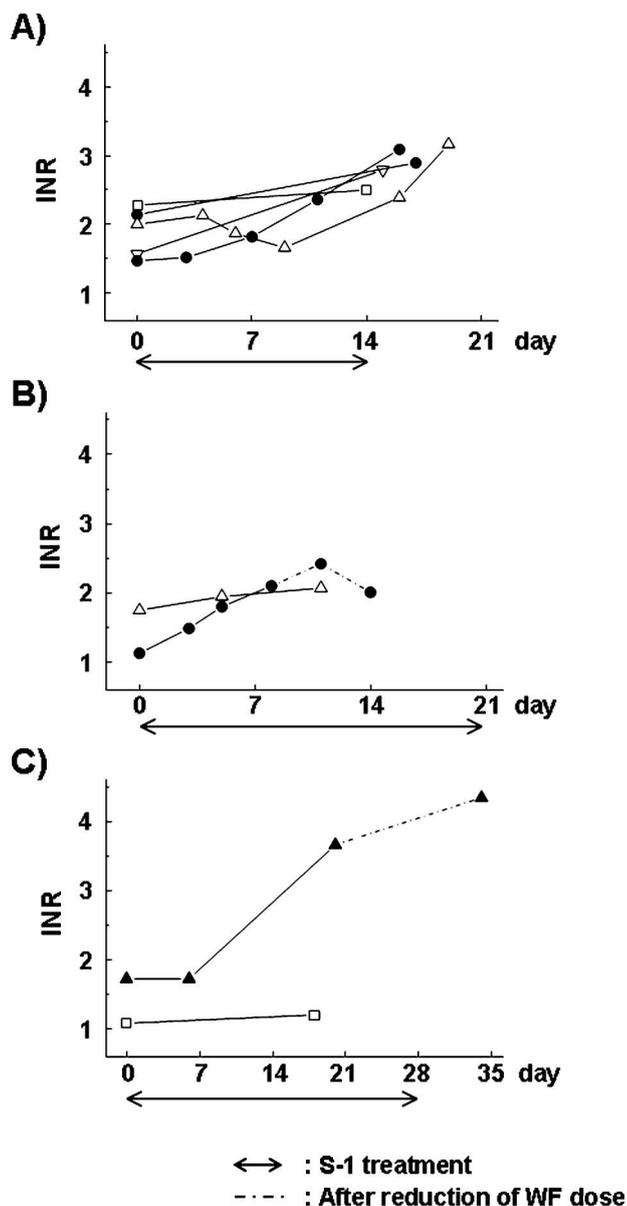


Fig. 3. Time Course of International Normalized Ratio (INR) after Combination with S-1

(A) Five patients treated with warfarin (WF) and S-1 for 2 weeks. (B) Two patients treated with WF and S-1 for 3 weeks. (C) Two patients treated with WF and S-1 for 4 weeks.

考 察

WFは5-FUを始めフッ化ピリミジン系抗がん剤との併用による抗血液凝固能作用の亢進が報告されており、¹⁾適切な血液凝固能の管理が重要である。今回、WFとS-1を併用した患者においてINR値は併用前と比較して有意に上昇しており、S-1併用によってWFの抗血液凝固能が亢進していることが確認された。また、9名中5名の患者においてはWFの減量又は中止がなされていた。さらに、INR

Table 2. The Number of Patients with an Increased INR in Each Period after Combination with S-1

	Day 1-7	Day 1-14	Day 1-21
The number of patients	<i>n</i> =5	<i>n</i> =6	<i>n</i> =9
INR increased			
No increase	2	2	0
Grade 1 ($1-1.5 \times \text{INR}_{\text{baseline}}$)	2	2 ^{*1}	4 ^{*3}
Grade 2 ($1.5-2.5 \times \text{INR}_{\text{baseline}}$)	1	2 ^{*2}	5 ^{*4}

INR: International Normalized Ratio. ^{*1} INR was measured in one patient at day 8-14 for the first time after combination with S-1. ^{*2} INR was increased in one patient from grade 1 during day 8-14. ^{*3} INR was measured in two patients at day 15-21 for the first time after combination with S-1. ^{*4} INR was measured in one patient at day 15-21, and INR was increased in two patients from grade 0 during day 15-21.

が上昇しているにもかかわらずWF投与量が変更されていない患者も4名存在した。WF投与量が変更されなかった理由は不明であるが、WFとS-1の相互作用が添付文書において併用注意であるため認識が低かった可能性もある。

今回の調査において、cisplatin並びにdocetaxelとの併用療法がそれぞれ1名ずつ含まれていた。S-1併用によるWFの抗血液凝固能の亢進がこれらの抗がん剤の影響であることも考えられるが、両患者ともS-1とWFの併用後、1週間以上経過後にcisplatin, docetaxelが投与されており、それ以前にINRの上昇も認められていることから、cisplatin及びdocetaxelのみによるWFの作用増強の可能性は低いと考えられた。また、放射線療法によるWFの抗血液凝固能の亢進の報告はなく、S-1併用前後においてWFと相互作用が報告されている薬剤の追加、変更もないことから、本検討で得られたINRの上昇は、S-1併用によるものであると考えられた。

五十嵐ら³⁾は、WFとS-1の併用により全症例においてINRの上昇が認められ、INRが最大となるまでの経過日数は29.2日(12-77日)と報告している。本検討においても、全9例においてグレード1以上のINRの上昇が認められ、S-1併用後もINRが上昇する症例が認められるなど同様の結果が得られた。この結果は、S-1の併用終了後もINRの上昇を認めることを示しており、休薬期間中も適切なWF投与量の調節が重要であることを示唆している。一方、本検討におけるINR_{max}までの日数は16日(11-34日)であり、かなり早い時期となってい

た。この日数の相違は、両調査とも電子カルテを用いた後ろ向き調査であることから、患者毎の INR 測定回数や測定間隔が異なっているためであると考えられる。

近年、がん化学療法は外来へと移行しており、なかでも S-1 は経口抗がん剤であることから、外来で用いられることが多い薬剤の 1 つである。実際に、S-1 と WF を併用した患者のうち、外来で投薬があった患者は 57.1% と半数以上を占めていた。しかし、外来患者の S-1 併用後の INR 測定回数は 1 回のみと非常に少なかった。五十嵐ら³⁾の調査結果では、S-1 併用後 1 週間以内に INR の測定があった 2 名には INR の上昇が認められず、12-22 日目の間に 9 名中 8 名で INR の上昇が認められていた。一方、本検討結果では、S-1 と WF の併用開始後 1 週間以内に INR 測定を実施された 5 名中 2 名にグレード 1、1 名にグレード 2 の INR 上昇が認められた。また、S-1 と WF の併用開始から 2 週間経過後には、6 名の患者に INR 測定が実施されていたが、2 名にグレード 1、2 名にグレード 2 の INR 上昇が認められた。加えて、併用開始から 3 週間経過後には、すべての患者において INR 測定が実施されていたが、9 名中 4 名がグレード 1、5 名がグレード 2 と、全 9 名において INR が上昇し、上昇の程度も増悪していた。したがって、S-1 による WF の抗血液凝固作用の亢進は、併用開始後 2-3 週目において発現する危険性が最も高いことが考えられた。本検討では、患者毎に INR の測定回数や初回の測定時期が異なっており、調査期間中の INR 測定が 1 回のみ患者も含まれている。したがって、一部の患者においては、初回の INR 測定を実施するまでの間に、既に S-1 と WF の相互作用が発現していた可能性も考えられることから、S-1 と WF の相互作用の発現開始時期を明確にするには至らなかった。しかしながら、本検討により、WF の抗血液凝固作用の亢進は、S-1 併用後 1 週目から発現する可能性があり、S-1 と WF の併用開始から少なくとも 2 週間以内には INR を測定し、WF 投与量の調節を行う必要があることが明らかとなった。

WF と S-1 の相互作用の発現メカニズムはよくわかっていないが、S-1 の CYP2C9 代謝阻害が要因の 1 つであると考えられている。Camidge ら⁶⁾は WF と capecitabine の併用によって WF の AUC が増加

することを示している。今回 WF の血中濃度は測定していないが、S-1 も capecitabine 同様に tegafur を配合していることから、S-1 が CYP2C9 の代謝を阻害することによって WF の血中濃度が上昇し抗血液凝固能を亢進したことが考えられる。一方、WF 投与中の患者において肝疾患、腎疾患及び低アルブミン血症は出血のリスクファクターであることが報告されている。^{4,5)}そこで今回、われわれは、S-1 投与による血清アルブミン値、肝機能及び腎機能の変化について検討を行ったが、S-1 併用前と併用後においてこれらの測定項目において有意な変化は認められなかった。これらのことから、血清アルブミン値、肝機能及び腎機能の変化の影響はないと考えられた。また、本検討において S-1 併用による INR 上昇の程度は患者によって異なっていたが、肝機能、腎機能、血清アルブミン値に相違はなく、INR 上昇の程度と S-1 投与量に相関は認められなかった。S-1 併用に伴う WF の抗血液凝固能亢進の程度の違いについては、今後更なる検討が必要である。

外来化学療法では入院中のように頻繁に INR を測定し WF の投与量を調節することは難しく、INR が上昇していたが、出血が起きずに相互作用が見逃されている可能性もある。さらに、WF は化学療法を行う診療科ではなく、他科や他院から処方されているケースも多い。したがって、S-1 化学療法を実施する患者に対しては、薬剤師が WF 服薬の有無を確認し、併用がある場合には、S-1 投与開始後 2 週間以内に INR を測定し、WF 投与量の調節を行う必要があることを医師及び患者に説明することが極めて重要であることが考えられた。加えて、外来化学療法患者に対しては、薬剤師が出血のセルフチェックを指導することも、安全な S-1 化学療法の実施に必要であることが考えられた。

REFERENCES

- 1) Saif M. W., *Clin. Colorectal Cancer*, **5**, 175-180 (2005).
- 2) Shirasaka T., Shimamoto Y., Ohshimo H., Yamaguchi M., Kato T., Yonekura K., Fukushima M., *Anticancer Drugs*, **7**, 548-557 (1996).
- 3) Igarashi H., Maeda Y., Kasamatsu Y., Fukuyama K., Terashita T., Ito H., Mizuno Y.,

-
- Sano M., Takashima K., *J. Jpn. Soc. Hosp. pharm.*, **45**, 1321–1324 (2009).
- 4) DiMarco J. P., Flaker G., Waldo A. L., Corley S. D., Greene H. L., Safford R. E., Rosenfeld L. E., Mitrani G., Nemeth M., *Am. Heart J.*, **149**, 650–656 (2005).
- 5) Abdelhafiz A. H., Myint M. P., Tayek J. A., Wheeldon N. M., *Clin. Ther.*, **31**, 1534–1539 (2009).
- 6) Camidge R., Reigner B., Cassidy J., Grange S., Abt M., Weidekamm E., Jodrell D., *J. Clin. Oncol.*, **23**, 4719–4725 (2005).