

Warfarin 服用患者における PT-INR 高値を示す危険因子に関する検討¹

林 誠^{*2}, 岡田守弘², 高橋 朗², 入谷 健², 鈴木達男², 福岡敏雄³

国立病院機構名古屋医療センター薬剤科²

名古屋大学大学院医学研究科救急集中治療医学³

Study on Risk Factors for Excessive Prolongation of International Normalized Ratio of Prothrombin Time in Patients Receiving Warfarin¹

Makoto Hayashi^{*2}, Morihito Okada², Akira Takahashi², Ken Iritani²,

Tatuo Suzuki² and Toshio Fukuoaka³

Department of Pharmacy, National Hospital Organization Nagoya Medical Center²

Department of Emergency and Intensive Care Medicine Graduate School of Medicine Nagoya University³

[Received March 1, 2005
Accepted September 22, 2005]

With warfarin there are many factors that reduce or enhance the anticoagulant effect. We retrospectively studied the risk factors of prolongation of International Normalized Ratio (PT-INR) of prothrombin time for patients receiving warfarin by the pharmacoepidemiological method.

We targeted patients whose PT-INR was 4.5 or more from a review of medical charts. For each of these patients, we selected two control patients who were matched in terms of age (± 5 years), sex, duration of taking warfarin, diagnosis and department prescribing the warfarin. We compared patient backgrounds, clinical laboratory test result and the concomitant drugs prescribed between the cases and the controls.

Of the 740 patients taking warfarin during the investigation period, 39 (5.27%) had a PT-INR of 4.5 or more and were selected as the cases. Between the cases and the controls, no statistically significant differences were seen in dosage, duration of taking warfarin, or prescribing reason. In the case group, serum albumin levels were significantly lower than in the control group ($P < 0.05$). The drug amiodarone was a significant risk factor for PT-INR prolongation with an odds ratio of 11.32 (95% confidence interval 1.27-100.64).

Thus, low serum albumin and concomitant administration of amiodarone were significant risk factors for PT-INR prolongation.

Key words — warfarin, prothrombin time, international normalized ratio, case-control study, pharmacoepidemiology

緒 言

Warfarin は古くからさまざまな疾患に使用されており^{1,2)}, その凝固能の効果判定には PT-INR (International Normalized Ratio) が使用されている³⁾. この PT-INR が各疾患の推奨されているガイドラインの値よりも高値を示すことは出血を起こすリスクが極めて高いことを意味す

る. 実際の臨床で使用されている患者を対象とし, PT-INR を延長させる危険因子を検討した薬剤疫学的研究は行われていない. そこで2003年4月から2004年3月までの間に, 国立病院機構名古屋医療センターで Warfarin が処方された患者を対象として PT-INR が高値を示した症例をレトロスペクティブに調査し, その危険因子について薬剤疫学的に検討したので報告する.

本研究は国立病院機構名古屋医療センターの倫理審査

¹ 本論文の内容は第14回日本医療薬学会年会にて発表した.

^{*} 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1; 4-1-1, Sannomaru, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi, 460-0001 Japan

委員会にて承認された。

方 法

1. 調査期間と対象

調査期間は2003年4月から2004年3月までの1年間とした。調査対象者はこの調査期間中に国立名古屋病院(現国立病院機構名古屋医療センター)にて、Warfarinが処方された患者とした。

2. PT-INR 高値の定義

本調査ではPT-INR4.5以上をPT-INR 高値と定義した。各疾患のガイドラインで示されているPT-INRの推奨値⁴⁾において最も大きい値は心臓弁膜症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、機械人工弁置換術後、反復性大循環系塞栓症がいずれも3.0-4.5であり、PT-INRが4.5以上を示すこと出血の頻度が極めて高くなると考えられ、これ以上を示す症例をPT-INR 高値とした。

3. ケース群およびコントロール群の抽出

本調査で定義したPT-INR4.5以上を調査期間中一度でも認めた患者をケース群とした。患者をWarfarin服用期間(1週間未満, 1週間以上1カ月未満, 1カ月以上1年未満, 1年以上)ごとに4つの層に分け、年齢(±5歳)、性別、Warfarin処方診療科を2例ずつマッチングさせ、無作為に抽出しコントロール群とした⁵⁾。

4. 調査項目

年齢、性別、Warfarin投与量、処方理由、臨床検査値

(AST, ALT, ALP, γ -GTP, LDH, 血清総蛋白, 血清アルブミン, BUN, 血清クレアチニン値), 併用薬剤をカルテよりレトロスペクティブに調査した。

5. 試験方法

ケース群・コントロール群別に対象者の患者背景、臨床検査値、併用薬剤を比較し、PT-INR 高値を示す危険因子かどうかについて検討するケース-コントロールスタディとした。

6. 統計解析

検定は患者背景および臨床検査値の比較として等分散の場合は対応のないt検定、分散に差がある場合はWelch検定を使用し、5%の危険率をもって有意な差とした。また、処方理由、併用薬剤についてはオッズ比および95%信頼区間を求めた。

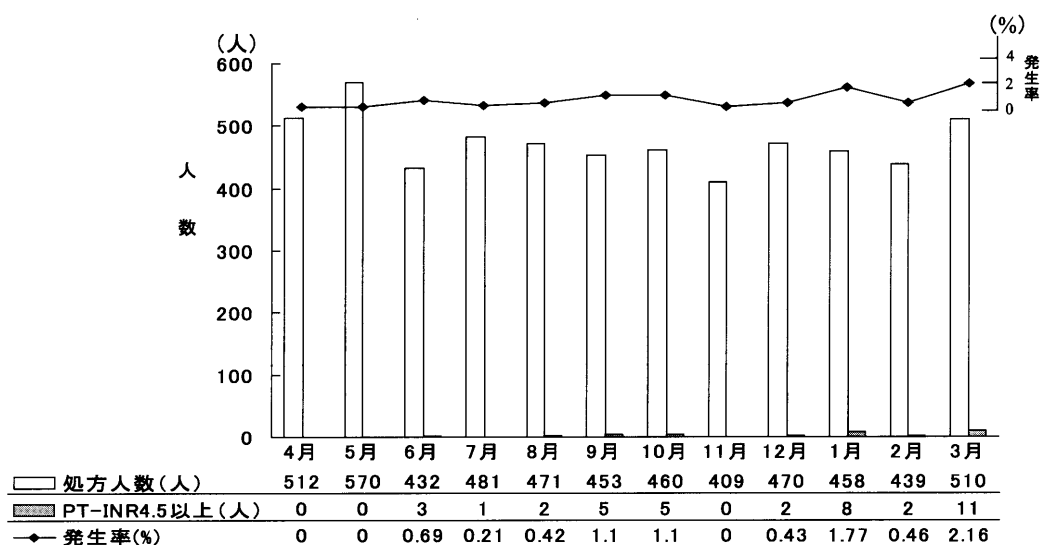
結 果

1. PT-INR が4.5以上を示した症例

調査期間中のWarfarin処方件数は7,932件であり、740人の患者に投与されていた。そのうち39人の患者が調査期間中にPT-INR4.5以上の高値を示していた。PT-INR 4.5以上を示した症例のWarfarin処方月によるケース群発生率の差は見られなかった(Fig. 1)。

2. 患者背景

患者背景において、ケース群・コントロール群はマッチングを行ったため、年齢、性別、処方診療科、Warfarin



年累計; Warfarin服用人数740人 PT-INR4.5以上: 39人 発生率: 5.27%

Fig. 1. PT-INR4.5以上を示した症例数

投与期間に差は認められなかった。また、2群間の Warfarin 投与量についても差はなかった (Table 1)。

3. 処方理由

ケース群・コントロール群において処方理由による PT-INR 高値を示すリスクに対するオッズ比 (95%信頼区間) を Table 2 に示した。2群間で有意な差は認められなかった。

4. 臨床検査値

ケース群、コントロール群においての臨床検査値の結果を Table 3 に示す。ケース群の臨床検査値は PT-INR 4.5以上を示した同月の値を示し、コントロール群の臨床検査値はマッチングを行ったケース群の症例が PT-INR 4.5以上であった月の前後2カ月間に測定された値を示した。調査した臨床検査項目のうち血清アルブミン値は、ケース群 3.6 ± 0.7 (g/dL)、コントロール群 $3.9 \pm$

0.6 (g/dL) とケース群のほうが有意に低い値を示した ($P < 0.05$)。

5. 併用薬剤

ケース群とコントロール群で Warfarin の併用薬剤ごとのオッズ比 (95%信頼区間) を Table 4 に一覧として示した。内服の併用薬剤のうちアミオダロンはオッズ比 11.3 (95%信頼区間 $1.27-100.64$) と有意にケース群で多かった。今回調査した 7,932 件 (740 人) のうち、調査期間中に Warfarin とアミオダロンが併用された全患者 18 人の患者背景を Table 5 に示した。有意差はないものの、このうち PT-INR 4.5 以上を示した患者で、Warfarin とアミオダロンの併用期間 1 年以上の割合が多く認められた。Warfarin 投与量に差は認められなかった。

注射薬に関しては今回の調査では Warfarin との併用によりケース群に頻度の高い使用薬剤は認められなかった。

Table 1. 患者背景

	ケース群	コントロール群	P
年齢(歳)	67.1±12.8	66.1±12.1	NS
男/女	22/17	44/34	
処方診療科			
循環器科	18	36	
心臓血管外科	4	8	
神経内科	11	22	
総合内科	6	12	
投与期間			
1週間未満	6	12	
1週間以上-1月未満	10	20	
1月以上-1年未満	1	2	
1年以上	22	44	
Warfarin投与量(mg)	2.67±1.56	2.63±1.03	NS

年齢、Warfarin投与量: Mean±S.D 検定: 対応のないt検定

Table 2. 処方理由による分類

	ケース群	コントロール群	オッズ比	95%信頼区間
脳梗塞再発予防	12	25	0.94	0.41-2.16
心房細動の二次予防	16	22	1.77	0.79-3.97
心臓弁置換術後	4	13	0.57	0.17-1.88
冠動脈バイパス術後	1	4	0.49	0.05-4.51
深部静脈血栓症予防	2	5	0.79	0.15-4.26
心不全による血栓予防	3	9	0.66	0.17-2.58
肺高血圧症	1	0	—	—
合計	39	78		

Table 3. 臨床検査値の比較

(施設基準値)	ケース群	コントロール群	P	検定
AST(IU/L) (13~33)	39.9±32.1	30.2±15.9	NS	A
ALT(IU/L) (6~27)	29.2±22.2	29.7±16.6	NS	A
ALP(IU/L) (115~359)	283.1±139.5	231.4±82.7	NS	A
γ GTP(IU/L) (10~47)	65.6±60.9	68.6±108.8	NS	A
LDH(IU/L) (119~229)	356.5±252.2	270.1±105.4	NS	A
総蛋白(g/dL) (6.3~8.3)	7.0±0.6	7.0±0.6	NS	B
血清アルブミン(g/dL) (3.8~4.8)	3.6±0.7	3.9±0.6	0.024	B
BUN(mg/dL) (8~22)	20.3±12.7	17.9±8.2	NS	A
SCr(mg/dL) (0.4~1.1)	1.40±1.65	0.96±1.0	NS	A

検定A: Welch検定 検定B: 対応のないt検定
臨床検査値: Mean±SD(施設基準値)

考 察

薬剤疫学とは「人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問」と定義され⁶⁾、医療現場で用いられる医薬品の使用実態について研究し、有効性と安全性を評価するために適用されており、今回の研究に適した方法である。特にケース-コントロールスタディは発生頻度が低い希なケースを調査する場合に適した手法と考えられている。

調査期間中 Warfarin 処方数は7,932件であり、服用患者は740人であった。そのうち39人、5.27%の患者がPT-INR4.5以上を示していた。PT-INR4.5以上を示したケース群の患者において3例の消化管出血と1例の鼻出血が認められていたが、いずれも適切な処置と Warfarin の中止、ビタミンK製剤の投与により軽快していた。HorstkotteらのPT-INRと出血のリスクに関する報告^{7,8)}では、PT-INR3.0-4.5%で2.2%/年、PT-INRが4.0-6.0%で3.6%/年とPT-INRが大きくなれば出血の頻度は高くなっており、改めてPT-INR4.5以上を示すということは出血のリスクが高いと考えられた。

また、夏の気温・湿度の上昇による食欲低下、摂取量の減少や脱水などによる Warfarin の効果増強が考えられた。しかし、今回の調査ではPT-INRが4.5以上を示した症例の処方月による発生件数、発生率に違いはなかったことから、季節によるPT-INR上昇のリスクに差はなく1年を通して常に注意していく必要があることが示された。

抗凝固療法を行っている患者における出血の危険因子は高血圧、重篤な腎不全、肝疾患などの合併、年齢などが報告されている⁹⁻¹¹⁾。本調査での患者背景は年齢、性別、診療科、投与期間をマッチングの条件に挙げており、これらの因子によるPT-INR4.5以上を示すリスクについては検討できなかった。高血圧に関しては併用薬剤にお

いて高血圧治療薬服用患者がケース群27人コントロール群42人と差はなかったことから、高血圧はPT-INR4.5以上を示す危険因子ではないと考えられた。著しい腎不全、肝疾患を合併している例はいずれの群においても認められなかった。Warfarin投与期間に関しては、抗凝固療法開始からの出血の頻度が最初の1カ月は3%/月に対し、最初の1年0.8%/月、さらに長期0.3%/月と出血の頻度が低下するとされ、導入期の方が安定期より出血のリスクが高いと考えられている¹²⁾。今回の調査では投与期間に関してもマッチングを行っており、投与期間のPT-INR4.5以上を示すリスクに対する影響についての検討は行っていないが、Warfarin開始初期には注意が必要であると思われる。Warfarin投与量はケース群において平均2.67mgと特に多いわけではなく、2群間で差は認められなかった。投与量はPT-INR延長の危険因子になっていないことが明らかとなった。今回の調査はレトロスペクティブな調査であり、薬剤師が直接患者に対してコンプライアンスを調査していないが、ケース群・コントロール群いずれもノンコンプライアンスが問題となるカルテの記載は見られなかった。

処方理由によるPT-INR4.5以上を示す発生率を比較したが、そのオッズ比に有意な差は認められなかった。各疾患による目標とするPT-INRが違うものの、今回の調査では差はなかった。マッチングの項目に処方診療科を挙げたことが一つの原因であると考えられた。

臨床検査値の比較では血清アルブミン値においてのみケース群で有意に低い値を示した。Warfarinは血清アルブミン値が低下すれば作用が増強することが報告されている¹³⁻¹⁵⁾。これらは食事摂取不良による Warfarin 代謝酵素の合成不全が一つの原因であると考えられている¹⁶⁾。今回の血清アルブミン値の差はケース群3.6mg/dL、コントロール群3.9mg/dLと小さいもののPT-INR延長のリスクが有意に示された。ケース群の患者において、食

Table 4-1. 併用薬剤(内服)

	ケース群	コントロール群	オッズ比	95%信頼区間
血圧降下剤	27	42	1.93	0.86-4.35
マレイン酸エナラプリル	7	8	1.91	0.64-5.73
カルベジロール	4	8	1	0.28-3.55
ベシル酸アムロジピン	4	6	1.39	0.36-5.25
バルサルタン	2	6	0.66	0.17-3.42
ベラパミル	2	4	1	0.18-5.71
ジルチアゼム	2	12	0.3	0.06-1.42
カンデサルタンシレキセチル	1	4	0.49	0.05-4.51
塩酸イミダプリル	1	1	2.03	0.12-33.29
利尿剤	16	38	0.73	0.34-1.56
フロセミド	15	32	0.9	0.41-1.97
スピロノラクトン	9	13	1.5	0.58-3.89
アゾセミド	4	3	2.86	0.61-13.46
トラセミド	4	7	1.16	0.32-4.23
消化性潰瘍剤	19	25	2.01	0.92-4.43
ファモチジン	12	21	1.21	0.52-2.81
スクラルファート	6	4	3.34	0.89-12.71
デプレノン	5	3	3.68	0.83-16.27
マレイン酸イソグラジン	1	2	1	0.09-11.38
ラニチジン	1	5	0.38	0.04-3.41
シメチジン	1	1	2.03	0.21-33.29
スルピリド	1	1	2.03	0.21-33.29
強心剤	15	34	0.81	0.37-1.77
メチルジゴキシン	12	18	1.48	0.63-3.50
ジゴキシン	2	16	0.23	0.05-1.05
ピモペンダン	2	1	4.16	0.37-47.39
下剤	13	19	1.14	0.48-2.70
酸化マグネシウム	11	17	1.41	0.47-2.80
センノシド	4	6	1.37	0.36-5.18
ピコスルファート	0	1	-	
抗血小板剤	11	20	1.14	0.48-2.70
アスピリン	10	19	1.07	0.44-2.60
ペラプロストナトリウム	1	2	1	0.09-11.38
痛風治療剤	8	7	2.62	0.87-7.85
アロプリノール	6	7	1.84	0.57-5.92
催眠鎮静・抗不安剤	9	12	1.65	0.63-4.34
ゾピクロン	3	2	3.17	0.51-19.79
プロムワレリル尿素	1	1	2.03	0.12-33.29
エスタゾラム	1	1	2.03	0.12-33.29
不整脈用剤	9	10	2.04	0.75-5.53
アミオダロン	5	1	11.32	1.27-100.64
酢酸フレカイニド	1	4	0.49	0.05-4.51

事摂取不良に関するカルテ記載が10例に認められており、これらが原因により血清アルブミン値が低下しPT-INRが延長したと考えられた。また、食事摂取不良はビタミンKの摂取不良も招くと考えられ、このこともWarfarin作用が増強された一つの原因であると考えられた。著しい血清アルブミン値の低下ではなく正常下限、あるいはわずかに正常値を下回る値でもPT-INRの上昇

が起こることが示された。Warfarin服用患者の臨床検査値において血清アルブミン値に注意することは改めて重要であることが疫学的にも示された。

併用薬剤においては、内服薬の不整脈治療薬であるアミオダロンのみPT-INR4.5以上を示すケース群で多く処方されていた。Warfarinとアミオダロンとの相互作用は、アミオダロンがWarfarinの薬物代謝酵素であるP450

Table 4-2. 併用薬剤(内服)

	ケース群	コントロール群	オッズ比	95%信頼区間
高脂血症用剤	3	15	0.35	0.09-1.29
アトルバスタチン	1	6	0.32	0.04-2.72
シンバスタチン	1	2	1	0.09-11.38
抗生物質	3	3	2.08	0.40-10.84
解熱鎮痛消炎剤	2	4	1	0.18-5.71
ロキソニン	2	1	4.16	0.37-47.39
糖尿病用剤	1	7	0.27	0.03-2.25
グリクラジド	1	3	0.66	0.07-6.54
ボグリボース	0	2	-	
グリメピリド	0	1	-	
メトホルミン	0	1	-	
アカルボース	0	1	-	
その他				
精神神経用剤	6	5	2.65	0.76-9.32
ビタミン剤・無機質製剤	5	4	2.72	0.69-10.77
鎮咳去たん剤	3	3	2.08	0.40-10.84
止しゃ剤・整腸剤	3	3	2.08	0.40-10.85
総合感冒剤	2	2	2.05	0.28-15.16
アレルギー用剤	1	4	0.49	0.05-4.51
抗てんかん剤	1	1	2.03	0.12-33.29
抗パーキンソン剤	1	1	2.03	0.12-33.29
消化管運動賦活剤	1	1	2.03	0.12-33.29

Table 4-3. 併用薬剤(注射)

	ケース群	コントロール群	オッズ比	95%信頼区間
維持液3号	8	11	1.57	0.58-4.30
ソリタT3	4	3	2.86	0.61-13.46
ソルデム3A	4	8	1	0.28-3.55
抗生物質	7	7	2.22	0.72-6.85
セフトリアキソンナトリウム	3	1	6.42	0.64-63.84
その他				
生理食塩液	7	9	1.68	0.57-4.90
ヘパリンナトリウム	4	2	4.34	0.76-24.84
フロセミド	3	4	1.54	0.33-7.26
アミノ酸・糖・電解質	1	1	2.03	0.12-33.29
ファモチジン	1	1	2.03	0.12-33.29

Table 5. Warfarin と Amiodarone 併用患者の背景

Warfarin, Amiodarone併用患者 18人		
	PT-INR4.5以上(5人)	PT-INR4.5未満(13人)
平均年齢(歳)	68.2±5.26	66.5±9.78
男/女	3/2	11/2
Warfarin, Amiodarone併用期間		
1年以上	4	8
1年未満	1	5
Warfarin投与量(mg)	2.6±0.89	2.6±0.96
Amiodaron投与量		
100mg		4
200mg	4	6
300mg		1
400mg	1	2

の CYP2C9 を阻害することにより Warfarin の血中濃度が上昇し効果を増強させると考えられている^{17,18)}。今回の調査でも Warfarin 内服中の患者においてアミオダロンの併用により Warfarin の効果が増強され PT-INR が延長することが示された。症例数が少なく信頼区間が大きいものの、そのオッズ比は11.3倍であった。調査期間中の Warfarin とアミオダロン併用全患者を調査したが、有意に PT-INR に影響を及ぼしていると考えられる因子は認められなかった。Warfarin 投与量にも差はなかった。しかし、PT-INR4.5以上を示した群では併用期間が1年以上の患者が多かった。これはアミオダロンの P450CYP2C9 阻害作用はアミオダロンの代謝物である N-モノデスエチルアミオダロン(DEA)がより多く関与されているといわれており、またアミオダロンおよび DEA の半減期はそれぞれ13.4±2.4hr, 60.3±15.88hr¹⁹⁾と長いため、併用直後には影響が少ないが、逆に Warfarin とアミオダロンの併用が長期化すると PT-INR が延長する危険性は高くなり、その効果は持続することが考えられた。櫻井らは、Warfarin とアミオダロンを併用する場合における Warfarin 投与量の調節の必要性を報告²⁰⁾している。Warfarin とアミオダロンを併用する場合は特に注意し頻回に PT-INR を測定し Warfarin 投与量を調節していく必要がある。

注射薬においては PT-INR に影響を及ぼす薬剤は認められなかった。Warfarin と注射薬の併用に関しては特に抗生物質が問題となると報告されている²¹⁻²³⁾。今回の調査では PT-INR4.5以上を示した患者で抗生物質を併用していたのは7人、そのうち3人はセフトリアキソンナトリウムが併用されていた。報告によると構造に methyltetrazolethiol(NMTT)基を有する抗生物質は、ビタミン K 依存性凝固因子合成過程でビタミン K 利用障害を起こすことにより凝固系異常をきたすとされているが、今回の調査ではコントロール群との差は認められなかつ

た。注射薬の抗生物質を投与する患者は入院患者が多く、入院患者の場合は頻回に血液検査を行うため、PT-INR が異常値を示しても、4.5以上という高値を示す前に減量・中止やビタミン K の投与など適切な処置が行われていた可能性が高い。そのため PT-INR4.5以上を示す有意な危険因子にはならなかったと考えられた。

今回、Warfarin 服用患者において PT-INR4.5以上を示した症例をケース発生というエンドポイントとし、レトロスペクティブにケース・コントロール研究を行った。PT-INR4.5以上を示した症例の発生率は1年間で5.27%であり、血清アルブミン値が低い患者、アミオダロンを併用している患者は特に PT-INR4.5以上を示す危険性が高いため、これらの患者には PT-INR を注意深くモニタリングし、出血合併症の発生への注意がより必要であると考えられた。

引用文献

- 1) 青崎正彦, 経口抗凝血薬, 循環器科, **10**, 218-228 (1981).
- 2) E.W. Davie, K. Fujikawa, W. Kiesel, The coagulation cascade: Initiation, Maintenance, and Regulation, *Biochemistry*, **30**, 10363-10370 (1991).
- 3) 風間睦美, 安部英, 経口抗凝固療法ガイドライン British Committee for Standardization in Haemostasis and Thrombosis Task Force の報告(1984.5)に基づく国際血液学標準化委員会, 血液と脈管, **16**, 431-440 (1985).
- 4) L. Poller, Therapeutic ranges for oral anticoagulation in different thrombotic disorders, *Ann. Hematology*, **64**, 52-59 (1992).
- 5) J. B. cologne, Y. Shibata, Optimal case-control matching in practice, *Epidemiology*, **6**, 271-275 (1995).
- 6) 藤田利治, 楠正, 薬剤疫学への第一歩, 日本 RAD-AR 協議会編, エルゼビア・サイエンス株式会社ミ

- クス, 東京, 2001, pp. 10-89.
- 7) J.N. Saour, M.R.C.P., J.O. Sieck, M.R.C.P., L.A. Rahim Mamo, A.S. Gallus, F.R.G.P.A., TRIAL OF DIFFERENT INTENSITIES OF ANTICOAGULATION IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES, *New Engl. J. Med.*, **322**, 428-432 (1990).
 - 8) D. Horskotte, H.D. Schulte, W. Bircks, B.E. Strauger, Lower intensity anticoagulation therapy result in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **107**, 1136-1145 (1994).
 - 9) C.S. Landefeld, M.W. Rosenblatt, B.S. Cleveland, O.L. Goldman, Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin : Relation to the Prothrombin Time and Important Remediable Leisons, *Am. J. Med.*, **87**, 153-159 (1989).
 - 10) C.S. Landefeld, O.L. Goldman, Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin : Incidence and Prediction by Factors Known at the Start of Outpatient Therapy, *Am. J. Med.*, **87**, 144-152 (1989).
 - 11) C.S. Landefeld, E.F. Cook, M. Flatley, O.L. Goldman, Identification and Prelimininary Validation of Predictors Major Bleeding in Hospitalized Patients Starting Anticoagulant Therapy, *Am. J. Med.*, **82**, 703-713 (1987).
 - 12) M.N. Levine, MSc, S. Landefeld, J. Hirsh, Hemorrhagic Complcations of Anticoagulant Treatment, *Chest*, **108**, 276-290 (1995).
 - 13) H.G.M. Shetty, A.G. Fennerty, P.A. Routledge, Clinical Pharmacokinetic Considerations in the Control of Oral Anticoagulant Therapy, *Clin. Pharmacokinetics.*, **16**, 238 (1989).
 - 14) R.A.O'Reilly, P.M. Aggeler, L.S. Leong, Studies on the Coumarin Anticoagulant Drugs : A Comparison of the Pharmacodynamics of Dicumarol and Warfarin in Man, *Thromb. Diahtes. Haemorr*, **1**, 1-22 (1964).
 - 15) 前川正, 催守日出海, クマリン製剤とビタミン K 依存性凝固因子の代謝, *Biomedical Sciences*, **1**, 160-169 (1980).
 - 16) E. Tincani, HYPOALBUMINEMIA AS A RISK FACTOR OVER-ANTICOAGULATION, *AM. J. Med.*, **112**, 247-248 (2002).
 - 17) L.D. Heimark, L. Wienkers, K. Kunze, M. Gibaldi, A. C. Eddy, W.F. Trager, R.A.O' Reilly, D.A. Goulart, The mechanism of the interaction between aniodarone and warfarin in humans, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **51**, 398-407 (1992).
 - 18) A. Sanoski, J.L. Bauman, Clinical Observations With the Amiodarone/Warfarin Interaction Dosing Relationships With Long-term Therapy, *Chest*, **121**, 19-23 (2002).
 - 19) 大正製薬(株), アンカロン錠インタビューフォーム, 22-23 (1997).
 - 20) 櫻井健二, 平井忠和, 水牧功一, 能沢孝, 藤木明, 麻野英次, 井上博, 抗凝固療法中の amiodarone 追加投与と warfarin の調節, *Prog. Med.*, **23**, 3092-3097 (2003).
 - 21) 中村和夫, 仮屋蘭子, 田中紘輝, 豊平均, 石部良平, 平明, 術後栄養管理時の抗生物質投与の血液凝固系に及ぼす影響について, *外科と代謝・栄養*, **28**, 43-50 (1994).
 - 22) 永井忠之, 道下一郎, 嘉門信雄, 五十嵐豊, 滝本弘明, 上坂敏弘, 堀上健幸, 亀谷富夫, 加藤正義, 第3世代セフェム系抗生剤の血液凝固能に及ぼす影響, *新薬と臨床*, **36**, 154-166 (1988).
 - 23) 安岡彰, 迎寛, 木下明敏, 田中光, 渡辺講一, 道津安正, 林敏明, 河野茂, 山口敬三, 原耕平, 第3世代セフェム系抗生物質における凝固異常の検討, *Chemotherapy*, **37**, 1473-1485 (1989).