

ワルファリン投与外来患者に於いてビタミンK注を必要とする INR 上昇の要因

小嶋文良^{*1}, 橘 英忠², 久保田 功², 仲川義人¹

山形大学医学部附属病院薬剤部¹

山形大学医学部附属病院第一内科²

Factors in INR Elevation Requiring Injection of Vitamin K in Outpatients Prescribed Warfarin

Fumiyoshi Ojima^{*1}, Hidetada Tachibana², Isao Kubota² and Yoshito Nakagawa¹

Division of Pharmacy, Yamagata University Hospital¹

Internal Medicine I, Yamagata University Hospital²

[Received April 17, 2006
Accepted December 16, 2006]

A very important instruction given to patients prescribed warfarin potassium (Wf) is to seek urgent medical help if bleeding occurs. However, it is a good idea for patients to seek help and ensure that they are being adequately treated with vitamin K (VK) injection before bleeding actually occurs. We retrospectively investigated the causes of enhanced international normalized ratio (INR) in outpatients prescribed Wf and using VK injection from 2000–2004. Owing to a higher INR, nine outpatients (mean age : 72.3) were injected with VK in this period. Two of them were injected with VK at the first consultation after hospitalization during which Wf therapy had been started, and the remaining 7 had appetite loss due to various causes, exacerbation of their underlying disease, overwork or drinking. Therefore, patients prescribed Wf should be instructed to seek immediate medical help when they have appetite loss of various causes before actual bleeding occurs and pay attention to bleeding, especially soon after the dose of Wf is determined.

Key words — bleeding, warfarin, vitamin K2, INR, appetite loss

緒 言

抗凝固剤であるワルファリンカリウム(以下, Wf と略す)は心臓弁置換術後のみならず, 種々の疾患に汎用され, 効果を上げている¹⁻³⁾. しかし, その使用に関しては, 日常生活上の注意も含めていくつかの注意事項があり, 納豆, クロレラの摂取禁止, 歯科を含む他の医療機関を受診する際には Wf を使用していることを伝える必要性などを患者に指導する必要がある. さらに, 何らかの原因で Wf の効果が強く発現した時に, 脳内出血や消化管出血が起されれば命に関わる危険性があり, 皮下出血等の出血傾向が認められたときの対応も重要な指導項目である⁴⁻⁶⁾. しかし, 内出血に気付いた時はすぐに受診するなどの対応が必要であるが, どのような状況において出血傾向が認められるか, 具体的な報告はほとんど

ない. 内出血等の徴候が認められる前に Wf の効果が増強されることが予想できれば, 出血に至る前に医療機関を受診して検査するなどの適切な対応が可能である. そこで Wf の量が決定したと考えられる外来患者において, 実際にビタミン K₂(VK)注を使用した患者をリストアップし, VK 注使用の前後における Wf 処方量, 併用薬の処方変更, INR(International Normalized Ratio), 血清タンパクや肝機能検査値等の検査値, 食事摂取, さらに出血の有無をカルテより調査し, Wf の効果が増強される患者背景について検討を行った.

方 法

1. 調査対象

当院のオーダーリングシステムより, 薬剤部のサーバーに取り込んである処方歴から, 2000年1月1日から2004

* 山形市飯田西 2-2-2 ; 2-2-2, Iida-Nishi, Yamagata-shi, 990-9585 Japan

年12月31日までの5年間におけるWf処方患者とVK注の使用患者を抽出し、併用患者を選択した。両剤を併用した患者の中で、Wfを導入する際の用量設定時、ペースメーカー埋め込みなどの処置前、手術前、歯科受診時等でVK注を使用した患者を除き、外来通院時に定期的しくは緊急受診してVK注を使用した患者について診療録の調査を行った。

2. 調査内容

調査内容はVK注使用時、およびその前後のWf処方量、INR(PT-INR)、出血の有無、さらにWfの効果に影響を与える要因として可能性が考えられる併用薬の変更の有無とした。また、検査値として血清総タンパク、血清アルブミン、肝機能検査値、腎機能検査値を調査し、VK注使用時、ならびにほぼその1カ月前後の調査結果を比較した。

3. 統計処理

VK注使用前、使用時および使用後の各調査結果の比較は対応のある3群であるため、3点揃っている患者の結果を用いてOne-way Repeated-Measures ANOVAを用いて解析を行い(Stat view for Macintosh, Ver. V)、危険率0.05以下を有意差ありとした。

結 果

1. Wf処方ならびにVK注使用患者内訳

5年間でWfを処方された患者は1,028名(男性648名、女性380名)であり、平均年齢は65.5歳であった。また、同期間でVK注を使用した患者は541名(男性314名、女性227名)であり、平均年齢は35.7歳であった。これらの

患者の中でWfとVK注を併用した患者は男性60名、女性19名の79名であり、平均年齢は68.1歳であった(表1)。

2. Wfを処方されている外来通院患者の中でVK注を使用した患者

2000年から2004年の5年間において、INR上昇のために緊急にVK注を投与した外来患者は男性6名、女性3名の計9名であった。当院でWfを処方された患者は年間ほぼ400名であり、VK注を使用した患者は多いときは1年間に3名であったが、いずれの年もINR上昇のためにVK注を必要とした患者の割合は1%未満であった(表2)。

3. 緊急にVK注を使用した患者の内訳

INR上昇のためにVK注を使用した患者9名の中で実際に出血が認められた患者は7名であり、残り2名は出血のための受診ではなく、基礎疾患悪化のための受診であった(表3)。

4. 併用薬の処方変更の有無とINR、Wf処方量の比較

処方内容に関しては、VK注を使用する前の時点での併用薬の変更は認められず、併用薬との相互作用によるWfの効果増強とは考えられなかった。INRに関しては、VK注使用時に測定限界値(6.0)を超えた患者が4名おり、測定結果のある5名で比較したところ、VK注使用前と使用時、また使用時と使用後ではVK注使用時のINRは有意に上昇しており、VK注使用前と使用後の比較では有意差は認められなかった(表4)。Wfの処方量に関しては、VK注使用前と使用時では有意に減量されており、VK注使用前と使用後と比較しても有意に少なくなっていた。なお、1名は処方量の変更はなく、VK注

表1. 5年間におけるWfおよびVK注単独、ならびに併用した患者数と平均年齢

薬 剤	男 性	女 性	全 体
Wf	65.6 ± 16.5	65.2 ± 18.0	65.5 ± 17.1
	(0-93)	(3-105)	(0-105)
	n = 648	n = 380	n = 1,028
VK	39.2 ± 34.2	30.9 ± 34.1	35.7 ± 34.4
	(0-93)	(0-85)	(0-85)
	n = 314	n = 227	n = 541
Wf & VK	67.9 ± 14.9	68.8 ± 15.3	68.1 ± 14.9
	(18-92)	(32-84)	(18-92)
	n = 60	n = 19	n = 79

年齢：平均 ± S.D., (範囲), n: 患者数

表2. 年間のWf処方患者数, ならびにINR上昇のためにVK注を緊急に使用した外来患者数

年	Wf処方患者数	INRが高くてVK注を必要とした患者数	VK注を投与した割合 (%)
2000	409	0	0
2001	398	3	0.75
2002	438	2	0.46
2003	411	1	0.24
2004	434	3	0.69

表3. INR上昇のためにVK注を緊急に使用した9名の外来患者情報

患者	性別	年齢	出血	出血部位	症状, 原因
A	女性	70	+	胃	吐き気, 黒色物嘔吐, 食欲不振
B	女性	80	+	結膜出血	食欲不振
C	男性	60	+	胃潰瘍, 十二指腸出血	泊まり込みの宴会, 法事, 仕事で過労, 食欲不振
D	男性	65	—		基礎疾患悪化, 意識消失, 摂食不能
E	男性	73	+	唾液赤い	Wf効き過ぎ(退院直後)
F	女性	74	—		基礎疾患悪化, 吐き気, 食欲不振, 疲労, 脱水症状
G	男性	62	+	皮下出血, 鼻出血	基礎疾患悪化, 意識消失, 摂食不能
H	男性	75	+	口腔内, 左足踝	Wf効き過ぎ(退院直後)
I	男性	92	+	気管内, 胃腸管	体調不良による食欲不振, 飲酒, 肺炎
平均 ± S.D.		72.3 ± 9.8			

表4. VK注を緊急に使用した9名のINR値の変化

患者	INR		
	前	VK注使用時	後
A	2.02	4.82	1.45
B	2.68	5.83	1.62
C	1.77	4.25	1.21
D	2.23	5.43	2.71
E	1.65	5.17	1.78
平均 ± S.D. (n = 5)	2.07 ± 0.41	5.10 ± 0.60 *	1.75 ± 0.57
F	1.81	> 6.0 ††	1.90
G	2.20	> 6.0 ††	2.17
H	2.77	> 6.0 ††	1.65
I	1.74	> 6.0 ††	1.31
平均 ± S.D. (n = 9)	2.10 ± 0.41		1.76 ± 0.46

* : VK注使用時 vs 前, 後(n = 5, p < 0.0001), †† : > 6.0 : 測定限界値(6.0)を超えている

使用後では、VK 注使用時よりさらに減量された患者、変更のない患者と、一定の傾向はみられなかった(表5)。

5. 各種検査値の変動

血清総タンパク、血清アルブミン、AST、ALT、BUN、血清クレアチンはいずれも患者F以外、多少の変動はあるものの、統計学上VK 注使用前と使用時、VK 注使用時と使用後、VK 注使用前と使用後を比較してもいずれの場合も有意な差は認められなかった(表6)。

考 察

Wfの抗凝固効果を変動させる因子はさまざまあるが、食品の中では納豆やクロレラは効果を減弱させるものとして、さらに最近では健康食品であるセント・ジョーンズ・ワートも摂らないように患者指導を行う必要がある⁴⁻⁷⁾。また、VKはWfと拮抗するため、食事よりのVK摂取量が少ないときは出血傾向が、逆にVK摂取量が多いときは血栓症が起きる危険性が出てくる。さ

らにWfの効果を増強し、INRの上昇を引き起こすものも報告されており、多くの薬剤が相互作用を有している⁸⁾。生活面に関してはケガをしやすい作業を行わない、もし出血した場合には早めに受診するよう指導することも重要である^{5,6)}。しかし、内出血等の出血傾向が現れてから受診するより、どのような状況で出血傾向が起きやすいか事前に判明していれば、皮下出血等が起きなくても早めに受診することで適切に対応することが可能となり、実際に出血してしまう危険性を回避できる。

今回調査した5年間でWfを処方された患者は1,028名であり、その中で実際にVKを注射した患者は79名と約12%であった。しかし、その大部分は入院中にWfの量を設定する際や、手術、処置、歯科受診時等で、意図的にWfの作用を減弱させる目的であり、外来通院患者の中でINRの上昇が認められたために、VK注を使用した患者は9名であった。Wfの効果に影響を及ぼす因子は、併用薬、血清アルブミン、肝機能障害、腎機能障害、食事、健康食品、とさまざまである^{5,6)}。この中で併用薬については特にブコロームやアミオダロンが代謝阻害

表5. VK注を緊急に使用した9名のWf投与量の変化

患 者	W f 投与量 (mg/day)		
	前	VK注使用時	後
A	2.5	0.5	0.5
B	2.8	2.0	2.8
C	3.0	3.0	3.0
D	2.5	1.8	1.8
E	1.3	1.0	0.8
F	3.0	1.5	2.0
G	3.0	1.5	2.5
H	3.5	2.0	2.0
I	2.5	1.5	1.5
平均 ± S.D. (n = 9)	2.7 ± 0.6 *	1.6 ± 0.7	1.9 ± 0.8 **

VK使用時との比較で有意差有り, *: p<0.01, **: p<0.05

表6. VK注を緊急に使用した9名の各種検査値の変化

検 査 項 目		検 査 値 (平均 ± S.D.)		
		前	VK注使用時	後
血清総タンパク	(g/dL)	6.3 ± 1.2	5.9 ± 1.3	5.9 ± 1.5
血清アルブミン	(g/dL)	2.9 ± 1.2 [†]	3.1 ± 0.9 ^{††}	2.9 ± 1.0 ^{†††}
AST	(IU/L)	35.9 ± 33.9	65.9 ± 126.2	28.0 ± 13.3
ALT	(IU/L)	22.7 ± 22.1	47.9 ± 102.8	19.1 ± 12.7
BUN	(mg/dL)	26.3 ± 15.0	38.3 ± 17.7	27.1 ± 13.0 ^{††}
血清Cr	(mg/dL)	1.28 ± 0.51	1.43 ± 0.63	1.16 ± 0.48 ^{††}

いずれの検査項目においても、VK注使用時、およびその前後の比較で有意差無し

([†]: n = 5, ^{††}: n = 8, ^{†††}: n = 6, 他は全て n = 9)

を起こし、INR 上昇を引き起こすこと⁹⁻¹¹⁾、また Wf はアルブミン結合率が高いことが知られているが、今回調査を行った9名に関しては、VK 注使用前に併用薬の変更は認められなかった。さらに、肝機能障害が起きた場合、Wf の代謝阻害による INR 上昇が考えられる。また、腎機能障害は通常は Wf の効果に影響を及ぼさないとされるが、排泄阻害が INR の上昇を引き起こす可能性がある。しかし、本調査では各種検査値の大きな変動は認められず、肝機能障害や腎機能障害に起因する INR の上昇とは考えられなかった。9名中2名は Wf 導入直後であり、他の7名について、カルテ記載事項より推定される原因の内訳は7名とも摂食不振、もしくは摂食不能であった。その原因は基礎疾患の悪化による吐き気、嘔吐等の消化器症状発現、また中には過労や飲み過ぎによる食欲不振も認められた。退院直後に INR 上昇が認められた2名は VK 注射後に Wf が減量されており、入院中に設定した Wf が過量であったことになる。Wf による抗凝固療法開始直後は出血の頻度が高いことはこれまでも指摘されており¹²⁾、特に導入直後は出血への注意が必要である。当院では、入院中の服薬確認は看護師が行っており、特に Wf は投与量を頻繁に変更する可能性があるため、毎回投与量をチェックし、内服したことを確認している。そのため、この退院直後の INR 上昇は、退院後にコンプライアンスが良くなったとは考えられない。入院中は栄養士により作成された献立に基づいた食事が提供されるが、退院後では入院中ほどバランスの良い食事を摂ることは難しく、特に緑色野菜の摂取が少なくなれば、経口摂取する VK の量が低下し、すなわち VK の欠乏が起き、Wf の効果が増強する可能性が考えられる。そのため、Wf 服用患者の食生活に関しては、納豆やクロレラの禁止だけでなく、バランスの良い食事を心がけること等、食生活の面でもきめ細かい指導が必要である。食欲不振の原因はさまざまであるが、食事が低下したことによって、VK の欠乏が起き、Wf の効果が増強され、INR の上昇が引き起こされたと考えられる。すなわち、何らかの原因で食事が摂れなくなったときに、経口摂取する VK が欠乏し、INR が上昇する危険性が大きくなると考えられる。そのため、たとえ内出血などが認められなくても食事が摂れなくなったような時にはなるべく早期に受診し、体調不良を改善するように、また場合によっては VK の投与や一時的な Wf の減量など、適切な処置を受けるように患者指導を行う必要がある。

本調査では INR が高値を示して VK 注を使用した患者の割合は1%以下であるが、INR が4.5以上の患者の割合は約2%以上と本調査結果より多い報告も認められる¹¹⁻¹⁴⁾。本調査では Wf と VK 注の併用患者のみを調査しており、出血しないまでも実際に INR が高値を示した患者は他にもいた可能性がある。しかし、Wf の効果が

が過剰に発現しても、実際に皮下出血等が認められなければ気付かないことも考えられる。また受診して、INR が高値であったとしても Wf の一時的な減量や、経口の VK 製剤で対応することも考えられるが、今回の調査では経口の VK 製剤との併用は認められず、Wf と VK 注との併用患者のみを対象とした。なお、本調査では、VK 注を併用した患者は腎機能検査値が高い患者が多く、その影響も考えられた。しかし、腎機能検査値が高い患者は他にもおりすべての患者で INR の上昇が認められたわけではないこと、さらに、9名の患者に繰り返し INR の上昇が認められたわけではないことを考慮すると、もともとの腎機能低下が Wf の効果を増強させる要因とは考えにくい。これは、Wf を導入する際にその点を考慮して投与量を設定しているため、さらには外来受診ごとに INR を測定し、必要であれば主治医が処方量を変更しているためと考えられる。本調査では、肝機能障害や腎機能障害発現による Wf の効果の過剰発現は認められなかったが、今後肝障害や腎障害が発現するか、悪化すれば代謝障害や排泄遅延によって Wf が効果増強する可能性もあり、これまで通りの注意が必要である。さらに、それらの注意事項に加えて、原因の如何に関わらず、食事が摂れなくなった時には、経口摂取する VK が欠乏する可能性があり、実際に出血が起きる前に早めに受診し、その治療を行うとともに、検査結果によっては VK の投与や一時的な Wf の減量など、適切な処置を受けるように指導する必要があると考えられる。

引用文献

- 1) 松岡松三、血栓症の治療, *Geriatr. Med.*, **15**, 505-512 (1977).
- 2) 青崎正彦、岩出和徳監修, “Warfarin の適正使用情報, 第2版”, エーザイ株式会社医薬品情報研究部, 東京, 1996, pp.21-37.
- 3) A.E. Schussheim, V. Fuster, Thrombosis, antithrombotic agents, and the antithrombotic approach in cardiac disease, *Prog. In Cardiovasc. Dis.*, **40**, 205-238 (1997).
- 4) 板谷幸一、抗血栓薬の適正使用, 抗凝固剤, 薬局, **52**, 1686-1698 (2001).
- 5) 前川正、細田瑤一、斎藤英彦編集, “ワーファリン”, V. 生活管理-食事, 薬物相互作用など-, メディカルジャーナル社, 東京, 1998, pp.91-120.
- 6) 山村恵子、長谷川雅哉、鍋島俊隆、薬剤師によるファーマシューティカルの実践, 薬事, **46**, 1661-1670 (2004).
- 7) Q-Y. Yue, C. Bergquist, B. Gerdén, Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*), *Lancet*, **355**, 575-577 (2000).
- 8) 仲川義人編, “医薬品相互作用 第2版, 血液凝固阻止剤”, 医薬ジャーナル社, 東京, 1998, pp. 684-728.
- 9) 高橋晴美、越前宏俊、賀嶋俊孝、木村壮介、前田升,

- 高場利博, 森下清文, 安倍十三夫, 岩出和徳, ワルファリンとブコロームの相互作用機序の解明, 臨床薬理, **29**, 267-268 (1998).
- 10) C.A. Sanoski, J.L. Bauman, Clinical observations with the amiodaron/warfarin interaction, dosing relationships with long-term therapy, *Chest*, **121**, 19-23 (2002).
- 11) 林誠, 岡田守弘, 高橋朗, 入谷健, 鈴木達男, 福岡敏雄, 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, 医療薬学, **31**, 978-986 (2005).
- 12) C.S. Landefeld, 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).
- 13) J.N. Saour, J.O. Sieck, L.A.R. Mamo, Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves, *New Engl. J. Med.*, **322**, 428-432 (1990).
- 14) M.N. Levin, Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment, *Chest*, **108**, 276s-290s (1995).