UFT並びにS-1のワルファリンとの 相互作用による血液凝固能変動に関する比較検討

高瀬尚武^{*1}, 藤原聡子², 中田日早枝¹, 三木育子¹, 千崎昭輝¹, 樋本繭子¹
松永 尚², 千堂年昭², 室井延之¹
赤穂市民病院薬剤部¹, 岡山大学病院薬剤部²

Investigation of Drug Interaction between Warfarin and UFT or S-1

Naotake Takase^{*1}, Satoko Fuziwar², Hisae Nakata¹, Ikuko Miki¹, Shoki Senzaki¹, Mayuko Himoto¹,
Hisashi Matsunaga², Toshiaki Sendo² and Nobuyuki Muroi¹
Department of Pharmacy, Ako City Hospital¹,
Department of Pharmacy, Okayama University Hospital²

〔 Received July 3, 2012
Accepted October 22, 2012 〕

Fluoropyrimidines (FU) in combination with warfarin (WF) are reported to increase prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) and bleeding. In the present study, we investigated retrospectively the timing of expression of blood coagulation abnormality in 11 patients treated with WF and UFT or S-1 concomitantly in Okayama University Hospital and Ako City Hospital. In 11 patients, 6 were UFT in combination with WF (UFT group), 5 were S-1 in combination with WF (S-1 group). In all patients, PT-INR was significantly increased after combination with UFT or S-1. The PT-INR elevated rate of the S-1 group was 214.5% and its rate of the UFT group was 178.2%. The PT-INR elevated rate was higher in the S-1 group than in the UFT group. The PT-INR was increased 2.8 times after four months in the UFT group. These results suggest that the careful monitoring of PT-INR elevation and bleeding is necessary in patients receiving UFT in combination with WF as well as S-1 in combination with WF.

Key words — warfarin, UFT, S-1, prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR)

緒 言

フルオロウラシル系抗がん剤 (FU) とワルファリン (WF) との併用においては, WF の抗凝固作用が増強されることが知られており, prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) の上昇や出血症状に注意が必要である. FU と WF との併用による PT-INR 上昇の発現時期および程度についての報告は, FU の種類により異なっており, 相互作用の発現機序の詳細も明らかではない. カペシタビンと WF との併用においては, PT-INR 上昇や出血症状は併用開始数日後から投与中止後 1 カ月以内の期間に発現し,

死亡に至った例も報告されている.¹⁾ また, 5-fluorouracil (5-FU) の代謝経路に関与している dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の阻害作用を有する DPD-inhibitory fluoropyrimidine (DIF) であるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1) は, 胃がん, 結腸・直腸がん, 頭頸部がん, 非小細胞肺癌, 手術不能または再発乳がん, 膀胱がん, 胆道がんに適応を有し, 現在, 幅広く使用されているが, WF 併用時における相互作用に注意が必要である.

S-1 と WF 併用では, PT-INR 上昇は, 複数の報告で, 併用約 2 週間後より認められ, PT-INR 最高値は 1.6~2.6 倍に増加することが示されてい

* 兵庫県赤穂市中広1090

る.^{2,3)}しかし、同じ DIF で、頭頸部がん、胃がん、結腸・直腸がん、肝臓がん、胆のう・胆管がん、膀胱がん、肺がん、乳がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮頸がんに適応をもち、結腸・直腸がんにおいてはホリナートとの併用療法としても広く使用されているテガフル・ウラシル配合剤（UFT）においては、今までに WF との相互作用の発現時期について調べた報告はない。

今回、UFT 並びに S-1 の WF との相互作用による血液凝固能変動の違いを明らかにするために、UFT 並びに S-1 服用患者において比較検討した。

方 法

1. 対象患者

岡山大学病院および赤穂市民病院において、2008 年 4 月～2009 年 3 月の期間に WF と UFT または S-1 を併用した全ての患者 12 名を抽出した。FU 投与前から WF を投与していた 11 名を解析対象とし、S-1 投与中に WF を追加投与した 1 名を解析対象から除外した。そして、解析対象の 11 名を、WF と UFT の併用患者 6 名（UFT 群）、WF と S-1 の併用患者 5 名（S-1 群）の 2 群に分類した。なお本研究は、岡山大学病院倫理委員会および赤穂市民病院倫理委員会の承認を得て実施した。

2. 調査方法

対象患者の背景（年齢、性別、疾患、FU 投与目的、FU 投与量、WF 投与量、PT-INR、Aspartate aminotransferase（AST）、Alanine aminotransferase（ALT）、血清クレアチニン値（Scr）、その他の併用薬）および併用後の PT-INR 上昇の発現時期と程度について診療録よりレトロスペクティブに調査し、UFT 群と S-1 群を比較解析した。

3. 統計学的解析

2 群間の比較は、性別については Fisher の正確確率検定、その他は Mann-Whitney の U 検定を用い、各群での WF 投与量と PT-INR の併用前後の比較は、対応のある *t*-検定を用いて実施した。有意水準は危険率 5%未満とした。

結 果

1. 患者背景

対象患者の背景を表 1 に示す。UFT 群が 6 名、S-1 群が 5 名の計 11 名で、年齢、性別とも両群間に有意な差は認めなかった。FU の投与量は、UFT 群が 333.3 ± 51.6 mg/日、S-1 群が 96.0 ± 16.7 mg/日と、両群とも投与量は適正範囲内であった。また、UFT 群の大腸がんの 2 名においてはホリナートとの併用療法であったが、ほかの 9 名は FU 単独療法であった。併用開始時の WF 投与量は、UFT 群が 3.29 ± 1.83 mg/日、S-1 群が 2.70 ± 0.76 mg/日であり、両群間に差はなかった。併用前の ALT において両群間で有意差が認められたが、正常値の範囲内であった。WF の作用を増強する可能性が添付文書に記載されている薬剤を併用していた症例は 9 例（UFT 群 5 例、S-1 群 4 例）で、服用薬剤としてはアスピリン、オメプラゾール、ロキソプロフェンなどであった。しかし、調査期間中、全ての症例において、WF の作用を増強する可能性がある薬剤の追加や用量変更はなく、肝機能（AST, ALT）および腎機能（Scr）にも異常はみられなかった。

2. 併用後の血液凝固能の変動について

UFT 群、S-1 群で WF を併用開始後、全ての症例において PT-INR の上昇が認められた。図 1 に示すように、UFT 群では併用前の PT-INR は 1.66 ± 0.71 に対して併用後の最高値は 4.09 ± 1.47 ($P = 0.0098$)、S-1 群では併用前の PT-INR は 1.87 ± 0.67 に対して併用後の最高値は 4.77 ± 1.86 ($P = 0.026$) で、両群とも有意に上昇した。

表 2 に PT-INR 上昇率と併用開始から WF の減量または休薬までの期間および PT-INR 最高値に達するまでの期間を示す。UFT 群と S-1 群の PT-INR 上昇率を比較すると、UFT 群が $178.2 \pm 155.0\%$ 、S-1 群が $214.5 \pm 250.0\%$ で、UFT 群の方が低値であったが有意差は認められなかった。併用開始から WF の減量または休薬までの期間については、UFT 群、S-1 群の全ての症例で WF の減量または休薬が行われており、UFT 群が 107.2 ± 97.2 日、S-1 群が 17.4 ± 12.4 日で、UFT 群の

表1 UFT 群と S-1 群の患者背景

	UFT 群 (n = 6)	S-1 群 (n = 5)	P 値
年齢 (歳)	71.2 ± 9.8	67.2 ± 10.8	0.52 ^{a)}
性別 (男 / 女)	5/1	5/0	0.55 ^{b)}
FU 投与量 (mg/日)	333.3 ± 51.6	96.0 ± 16.7	
FU 投与目的			
進行再発	4	5	
術後補助	2		
がん種			
胃がん		1	
大腸がん	3		
胆管がん	1	1	
食道がん		1	
尿管がん		1	
膀胱がん	1		
肺がん	1	1	
併用抗がん剤			
ホリナート	2		
併用前 WF 投与量 (mg/日)	3.29 ± 1.83	2.70 ± 0.76	0.71 ^{a)}
WF 投与目的			
静脈血栓塞栓症	2	3	
心房細動	3	1	
閉塞性動脈硬化症	1	1	
WF 作用に影響する併用薬			
アスピリン	1	1	
アロプリノール	1		
オキシコドン	1		
オメプラゾール	1	1	
グリメピリド	2		
グリベンクラミド	1		
ジクロフェナク		1	
パロキセチン		1	
レボチロキシシン	1		
ロキソプロフェン	1	2	
併用前			
AST (IU/L)	15.5 ± 4.14	36.2 ± 15.3	0.07 ^{a)}
ALT (IU/L)	14.3 ± 5.57	31.2 ± 12.3	0.02 ^{a)} *
Scr (mg/dL)	1.60 ± 1.29	0.80 ± 0.19	0.27 ^{a)}
併用後			
AST (IU/L)	16.8 ± 4.96	30.4 ± 15.6	0.20 ^{a)}
ALT (IU/L)	12.2 ± 3.87	20.6 ± 9.91	0.14 ^{a)}
Scr (mg/dL)	1.43 ± 0.95	0.87 ± 0.20	0.27 ^{a)}

Mean ± SD

* $P < 0.05$ ^{a)}Mann-Whitney *U*-test^{b)}Fisher's exact test

UFT 群と S-1 群の患者背景として、年齢、性別、FU 投与量、FU 投与目的、がん種、併用抗がん剤、併用前 WF 投与量、WF 投与目的、WF 作用に影響する併用薬、併用前後の AST、ALT、Scr について人数、平均値 ± 標準偏差および 2 群間の比較を示す。

2 群間の比較は、性別については Fisher's exact test、その他は Mann-Whitney *U*-test を用い、有意水準は危険率 5% 未満とした。

方が有意に長かった ($P = 0.011$)。また、併用開始から PT-INR 最高値に達するまでの期間を比較すると、UFT 群が 117.2 ± 89.8 日、S-1 群が 20.8 ± 13.0 日で、WF の減量後も PT-INR は上昇し続け、UFT 群のほうが有意に長かった ($P = 0.006$)。

減量後の WF 投与量は、UFT 群が 2.08 ± 1.45 mg、S-1 群が 1.20 ± 1.15 mg で、UFT 群と S-1 群の WF 減量率を比較すると、UFT 群が $39.2 \pm 18.0\%$ 、S-1 群が $59.3 \pm 37.8\%$ で両群間に有意差は認められなかった。

図1 PT-INRの併用前と併用後最高値の比較

UFT群とS-1群におけるPT-INRの併用前と併用後最高値の比較を示す。

併用前と最高値の比較は、対応のあるt検定を用いて実施し、有意水準は危険率5%未満とした。

表2 PT-INR上昇率と併用開始からWF減量または休薬までの期間およびPT-INR最高値に達するまでの期間

	UFT群 (n = 6)	S-1群 (n = 5)	P値
PT-INR上昇率 (%)	178.2 ± 155.0	214.5 ± 250.0	0.855 ^{a)}
WF減量または休薬までの期間 (日)	107.2 ± 97.2	17.4 ± 12.4	0.011 ^{a)} *
PT-INR最高値に達するまでの期間 (日)	117.2 ± 89.8	20.8 ± 13.0	0.006 ^{a)} **
Mean ± SD			* P < 0.05, ** P < 0.01

^{a)}Mann-Whitney U-test

併用前から併用後最高値までのPT-INR上昇率と併用開始からWFの減量または休薬までの期間およびPT-INR最高値に達するまでの期間と2群間の比較を示す。

2群間の比較は、Mann-Whitney U-testを用い、有意水準は危険率5%未満とした。

UFT群の1症例を図2に示す。併用29日目にPT-INRの上昇と鼻出血によりWF休薬、その後ビタミンKの投与が行われ、UFTの投与は中止となった。

S-1群においては、S-1開始前からWFを投与していた症例を解析対象としたが、今回、解析対象から除外したS-1投与中にWFを追加投与した1症例においては、併用開始直後に急激なPT-INRの上昇が認められ、併用7日目にWF休薬、そして減量によってもコントロールが困難となり、ビタミンKの投与が行われた(図3)。

考 察

近年、S-1とWFの相互作用によるPT-INR上昇の症例が報告されているが、²⁻⁴⁾ 同じDIFのUFT

とWFとの報告はない。FUとWFとの併用によるPT-INR上昇の発現時期および程度についての報告は、FUの種類により異なっており、相互作用の発現機序の詳細も明らかではない。そこで、UFTにおいてもWFとの相互作用が起こるのか、また、相互作用の発現経過がS-1と同様なのかを調べるために、WFとUFT並びにS-1併用患者において血液凝固能変動を比較検討した。

今回の調査では、UFT群6例、S-1群5例の11例全ての症例でPT-INRの上昇が認められた。S-1については、今回の調査症例の5例において、平均約3週間でPT-INRが約3.1倍上昇した。一方、UFTについては、今回の調査症例の6例において、併用開始2週間ごろより相互作用が発現し、S-1より遅いものの、平均約4カ月でPT-INRが約2.8倍上昇し、WFの減量後もPT-INRは上昇し続け、

図2 WFにUFTを追加した症例のPT-INRの変化

UFTの中止に至った症例のUFTとWFの投与状況とPT-INRの変動状況を示す。

図3 S-1にWFを追加した症例のPT-INRの変化

S-1にWFを追加した症例のS-1とWFの投与状況とPT-INRの変動状況を示す。

S-1と同様、リスクは非常に高いことが確認された。

WFは一对の光学異性体を等量含有するラセミ体であり、抗凝固作用に参与するのは主としてS-体である。遊離型S-体WFの体内動態は、血漿蛋白結合率の変化に依存しない肝固有クリアランス、つまり肝代謝にかかわる肝代謝酵素活性に依存している。cytochrome P-450 (CYP) 2C9は

S-体WFの主要代謝経路である7位および6位の水酸化反応の80%以上を担うとされており、WFの薬効の個人間変動の原因にかかわる肝クリアランスの大部分はCYP2C9の活性の変動に依存するとされている。⁵⁾

ヒトにおけるFUとWFの相互作用の発現機序は、5-FUあるいは5-フルオロヌクレオチドなど

による CYP2C9 の DNA 合成阻害作用や RNA 機能障害により、肝酵素蛋白の合成が減少し、WF 代謝酵素量減少により、WF の作用が増強すると考えられている。⁶⁾ また、S-1 の配合成分であるギメラシルは、UFT の配合成分であるウラシルに比べて 5-FU の分解を約 200 倍強く拮抗阻害し、S-1 では UFT に比べて生体内 5-FU 濃度が著明に上昇しかつ長時間持続する。⁷⁾

これらのことから、今回の我々の調査において、UFT が S-1 に比べて相互作用の発現時期が遅かったのは、5-FU の血中濃度と持続時間の違いが、WF 代謝における CYP2C9 活性へ影響しているものと推察される。また、ラットの肝ミクロソームを用いた検討において、5-FU の 120 mg/kg 単回腹腔内投与と 24 mg/kg/日の 5 日間連続腹腔内投与後の CYP2C11 および CYP3A の発現量を比較した結果、単回投与では投与 7 日後までに CYP の発現量に変化は認められなかったが、連続投与では投与終了 4 日後、7 日後に CYP の発現量が減少したことが報告されている。⁸⁾ 5-FU のプロドラッグである UFT においても、長期間の連続投与により WF 代謝酵素量が減少し、WF との相互作用が増強したものと推察されるが、今後、薬物動態学的な視点からも検証する必要があると考える。

また、S-1 投与中に WF を追加投与した症例は今までに報告されていなかったが、今回の症例では、併用開始直後に急激な PT-INR の上昇が認められ、WF コントロールが困難であった。WF と同じく CYP2C9 で代謝されるフェニトイン (PHT) と S-1 の相互作用発現における報告では、S-1 が先行投与されていた患者に PHT が併用された場合は、PHT を先行投与されていた患者に S-1 を併用した場合に比べ、早期に PHT 濃度が中毒域に達したとされている。⁹⁾ これらのことから、S-1 を先行して服用していた場合は、すでに WF 代謝阻害が生じているおそれがあり、WF 投与量を予定より減量して開始することが望ましいと思われる。

がん患者は、静脈血栓症の発症頻度が高く、¹⁰⁾ 我が国では静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳血栓症等の血栓塞栓症の治療および予防に WF が抗凝固療法として広く使用されている。出血は WF 治療で最も多い合併症であり、大出血の発生

は年におよそ 5% と報告されているが、¹¹⁾ 抗凝固治療の不十分な管理や WF との薬物相互作用が危険性を増大させるといわれている。¹²⁾

5-FU と WF の併用における WF の用量調節の報告としては、Chlebowski らは、併用開始 3 日目に WF の用量調節を行い、用量が安定したら週 1 回モニターしながら、必要時 WF の用量を調節している。¹³⁾ また、Carabino らは、併用時には WF を 20~70% 減量する必要がある、また 5-FU 投与終了後 30 日以内はプロトロンビン時間を標準域に維持するため、逆に WF を増量するとしている。¹⁴⁾

今回の調査より、WF 併用時の UFT 投与においても PT-INR の上昇を認め、血液凝固能の変動と出血症状の副作用モニタリングが必要であることが明らかとなった。FU である 5-FU、カペシタビン、S-1 のみならず、UFT においても WF との併用にあたっては、WF の減量も考慮し、血液凝固能の変動および出血傾向に注意してモニタリングを頻回に行うことが必要である。

引用文献

- 1) Saif MW, An adverse interaction between warfarin and fluoropyrimidines revisited, *Clin Colorectal Cancer*, 2005, **5**, 175-180.
- 2) 五十嵐弘幸, 前田康裕, 笠松依子, 福山公美子, 寺下朋江, 伊藤妃佐子, 水野賀夫, 佐野正毅, 高嶋孝次郎, S-1 とワルファリンの薬物相互作用についての検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2009, **45**, 1321-1324.
- 3) 山田孝明, 渡邊裕之, 矢野貴久, 野中敏治, 高田淳史, 園田正信, 窪田敏夫, 江頭伸昭, 大石了三, 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, 薬学雑誌, 2010, **130**, 955-960.
- 4) 安井友佳子, 西口智子, 山本明紀, 藤井千賀, 藤野美佐子, 柘植麻紀子, 大野雅子, 東 純一, 松村多恵, 大里浩樹, 阿南節子, 古河 洋, S-1 と Warfarin の併用により出血傾向となった 1 症例, 癌と化学療法, 2008, **35**, 1367-1370.
- 5) Kaminsky LS, Zhang ZY, Human P450 metabolism of warfarin, *Pharmacol Ther*, 1997, **73**, 67-74.
- 6) Brown MC, An Adverse Interaction between Warfarin and 5-Fluorouracil, *Chemotherapy*, 1999, **45**,

- 392-395.
- 7) 白坂哲彦, 島本雄司, 加藤利幸, 福島正和, Biochemical Modulationを応用した腫瘍選択毒性の高い新規5-Fluorouracil系抗癌剤S-1の基礎的研究, 癌と化学療法, 1998, **25**, 371-384.
  - 8) Stupans I, Richards DA, McClure MT, Effects of 5-Fluorouracil treatment on rat liver microsomal enzymes, *Xenobiotica*, 1995, **25**, 1-8.
  - 9) 井出貴之, 勝山善彦, 小川由則, 酒井圭一, 本郷一博, 松永民秀, 大森 栄, S-1によるフェニトイン中毒の早期発現症例, 日本病院薬剤師会雑誌, 2010, **46**, 789-791.
  - 10) Prandoni P, How I treat venous thromboembolism in patients with cancer, *Blood*, 2005, **106**, 4027-4033.
  - 11) Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD, Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy, *Mayo Clinic Proceedings*, 1995, **70**, 725-733.
  - 12) ベネット, ブラウン, ローレンス臨床薬理学, 西村書店, 東京, 2006, pp.469-472.
  - 13) Chlebowski RT, Gota CH, Chan KK, Weiner JM, Block JB, Bateman JR, Clinical and pharmacokinetic effects of combined warfarin and 5-fluorouracil in advanced colon cancer, *Cancer Res*, 1982, **42**, 4827-4830.
  - 14) Carabino J, Wang F, International Normalized Ratio fluctuation with warfarin-fluorouracil therapy, *Am J Health Syst Pharm*, 2002, **59**, 875.