小児ワルファリン使用患者における 抗菌薬使用による凝固系への影響因子に関する検討 —単施設症例集積研究—

高橋 勇人, 齊藤 順平*, 齋藤 裕里奈, 文 靖子, 岩橋 香奈, 山谷 明正
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 薬剤部

Warfarin Interactions with Antibiotics in Children; a Single-center Case Series Study

Hayato Takahashi, Jumpei Saito*, Yurina Saito, Seiko Bun, Kana Iwahashi and Akimasa Yamatani
Department of Pharmacy, National Center for Child Health and Development Hospital

〔 Received November 1, 2019 〕
〔 Accepted May 16, 2020 〕

Warfarin suppresses the formation of coagulation factors by inhibiting vitamin K. This action is enhanced by the antibiotics on the intestinal flora. The intestinal flora of children matures as they grow and the effects of antibiotics on warfarin anticoagulation may change with the growth of children. In this study, an alteration of prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) before and after antibiotic treatment in children younger than 4 years old receiving warfarin was reviewed retrospectively using medical charts of patients from January 2013 to March 2019. Records for 12 patients (median age; 2 years and 3 months) receiving 14 therapeutic courses of antibiotics under warfarin treatment were included for analysis. All of the 12 cases showed PT-INR prolongation after antibiotic administration, and the median (range) rate of change in PT-INR was 1.25 (1.04 to 2.25). Four patients reduced their warfarin dosage due to antibiotic administration. The incident of PT-INR prolongation tended to be higher in younger patients. Other patient backgrounds such as the types of antibiotics, delivery methods and the status of nutrition, which impact on the intestinal flora, were not associated with the PT-INR prolongation by antibiotic treatment. This study was a small case series and further investigation is required to clarify the factors of the change in PT-INR and optimize the warfarin dosage for children during antibiotic treatment.

Key words — warfarin, antibiotics, microbiota, pediatric

緒 言

ワルファリン (warfarin: WF) は、ビタミン K キノンレダクターゼとビタミン K₂, 3 エポキシドレダクターゼを阻害し、血液凝固因子の γ -カルボキシル化を抑制することで抗凝固作用を示し、¹⁾ 血栓塞栓症の治療や予防に使用される。小児領域においても、巨大または拡大動脈瘤を伴う川崎病や機械弁置換術後の血栓予防等で使用される。^{2,3)} また、治療上の作用・副作用のモニタリングを行ううえで、プロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio: PT-INR) の使用

が推奨されている。⁴⁾ WF は様々な相互作用が報告されている医薬品であり、シトクロム P450 2C9 (CYP2C9) による影響や抗血小板薬との併用による作用増強、⁵⁾ 抗菌薬との併用による抗凝固作用の増強が知られている。抗菌薬併用に伴う出血、PT-INR 延長リスクの増加は成人のみならず小児においても認められ、⁶⁻⁸⁾ 機序として、生体内におけるビタミン K 供給に関与する *Bacteroides* などの嫌気性菌を中心とした腸内細菌叢への影響が報告されている。^{9,10)} 特に小児においては、抗菌薬投与による WF の抗凝固作用への影響は、成長に伴い変化することや、抗菌薬投与後 10 日以内に

*〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

PT-INR の変動が強く認められることが報告されている。¹¹⁾ さらに抗菌薬の種類によっても腸内細菌叢への影響は異なる。¹²⁾ また、乳児期に腸内細菌叢に影響を及ぼす因子として、母乳の摂取状況や出生児の分娩方法などが報告される。¹³⁻¹⁶⁾

小児集団を対象とした抗菌薬使用による WF の抗凝固作用への影響を検討した報告は少なく、成人と小児の間で比較を検討した報告はあるが、腸内細菌叢の変動が大きくかつビタミン K 供給細菌の未成熟な 4 歳未満について、多くの症例を対象とした詳細な検討は行われていない。低年齢児は身体的な成長が著しく、リスクの高い医薬品の 1 つである WF の低年齢における作用の変動は、治療設計や副作用モニタリングにおいて重要である。本研究では、4 歳未満の症例について、抗菌薬による WF の抗凝固作用への影響の有無、年齢による差異、母乳栄養による影響について、乳幼児を対象に検討を行った。

方 法

1. 対象

2013 年 1 月～2019 年 3 月に国立成育医療研究センターにてワルファリン（ワーファリン顆粒 0.2%, 0.5 g 中ワルファリンカリウム 1 mg を含む；エーザイ（株）、東京）を服用した患児のなかで、抗菌薬投与時点において 4 歳未満かつ、WF 投与時点から定常状態に達するまでの期間として 1 カ月以上経過し、抗菌薬投与後 10 日以内に PT-INR の検査値があった症例を対象とした。抗菌薬投与前に WF の休薬、投与量の変更、あるいは WF と相互作用の報告がある薬剤（ワーファリン顆粒 0.2%, 添付文書 2019 年 1 月 10 日改定、第 9 版）の開始、または中止をした症例は除外した。

2. 調査項目

調査項目は、年齢、体重、投与された抗菌薬の種類、体重あたりの WF の投与量、抗菌薬投与前の PT-INR、抗菌薬投与後の PT-INR、抗菌薬投与開始後からの経過日数とした。

3. 評価方法

得られた抗菌薬投与後の PT-INR に対する抗菌

薬投与前の PT-INR 比を PT-INR 変動率と定義した。抗菌薬投与前の PT-INR は抗菌薬投与開始日の値とし、抗菌薬投与開始日に検査が行われていない場合は、抗菌薬投与前 3 日以内までの検査値を採択した。抗菌薬投与後の PT-INR は、抗菌薬投与日の 1～10 日後以内の検査値を採択した。期間内に複数回の検査が行われていた場合には、副作用発現リスクが高い点を抽出することを目的に最大値となる値を採択した。抗菌薬投与による PT-INR への影響は、PT-INR 変動率の比較により行った。抗菌薬投与開始から抗菌薬投与終了後の PT-INR の経時的な変化について評価するために、全症例において、抗菌薬投与日（PT-INR 値が検査されていない場合は投与日直近の検査日）から、WF の投与量変更を行う直前までの日、あるいは抗菌薬投与後から投与前の PT-INR 値に減少するまでの日の検査値について、PT-INR 変動率の推移をスパイダープロットで図示した。

4. 倫理的配慮

診療情報の取り扱い、成育医療研究センター倫理審査委員会承認後、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した（承認番号 2019-029、令和元年 10 月 31 日承認）。

結 果

1. 患者背景

調査期間内に WF を服用した全患児 263 名のうち、対象である 4 歳未満の患児は 195 名であった。このうち WF 服用から 1 カ月以上経過し、かつ抗菌薬が投与された 29 名のうち、組み入れ基準を満たした患児 12 名（男児 9 名、女児 3 名）の、抗菌薬治療 14 コース（男児 11 コース、女児 3 コース）を解析対象とした。そのなかに WF と相互作用の報告がある薬剤の開始、または中止をした症例はなかった。抗菌薬投与時点での年齢中央値（範囲）は 2 歳 3 カ月（3 カ月～3 歳 8 カ月）、WF 平均投与量（標準誤差）は 0.086 mg/kg（0.007）であった。WF の投与目的は、人工弁置換術後の血栓予防が 7 例、生体肝移植後の門脈血栓予防が 3 例、補助人工心臓の血栓予防が 2 例であった。解析対象と

した14コースで投与された抗菌薬は cefazoline (CEZ) 4 例, ceftazidime (CAZ) 2 例, cefepime (CFPM) 2 例, cefotaxime (CTX) 2 例, ampicillin-sulbactam (ABPC-SBT) 2 例, cefmetazole (CMZ) 1 例, clindamycin (CLDM) 1 例 (表 1), 抗菌薬の投与期間の中央値 (範囲) は, 4.5 日 (3~22 日) であった。また, WF 減量に至った例は 4 例 (29%) であり, 全例 PT-INR 延長に対する減量であった。

2. 抗菌薬投与による PT-INR への影響

算出した抗菌薬投与後 10 日後以内の PT-INR

変動率を示した (表 1)。PT-INR の延長は全例に認められ, PT-INR 変動率の中央値 (範囲) は, 1.25 (1.04~2.25) であった。PT-INR 変動率が 20% 未満の上昇は 6 例, 20% 以上 50% 未満の上昇は 5 例, 50% 以上の上昇は 3 例であり, 低年齢の症例において変動率が大きい傾向にあった。解析対象とした 12 症例 14 コースの抗菌薬治療実施後の PT-INR 変動率のスパイダープロットを示した (図 1)。1 例において抗菌薬投与後, 10 日目を経過した後も PT-INR の延長がみられた。

表 1 患者背景

性別	年齢	薬剤	体重 (kg)	WF 投与量 (mg/kg)	投与前 PT-INR	投与後 PT-INR	PT-INR 変動率	検査後 WF 減量	投与開始後経過日数
男	0 歳 8 カ月	CEZ	6.7	0.119	1.14	2.57	2.25	なし	4
男	1 歳 9 カ月	CLDM	9.6	0.146	1.40	2.13	1.52	なし	6
男	0 歳 6 カ月	ABPC/SBT	7.3	0.096	1.38	2.08	1.51	なし	7
女	1 歳 0 カ月	CTX	9.2	0.087	2.12	3.01	1.42	あり	5
女	2 歳 5 カ月	CFPM	12.2	0.066	2.38	3.18	1.34	あり	9
男	2 歳 9 カ月	CTX	10.5	0.086	1.31	1.68	1.28	なし	7
男	0 歳 3 カ月	CEZ	4.7	0.104	1.67	2.12	1.27	なし	2
男	3 歳 8 カ月	CEZ	14.0	0.071	2.20	2.70	1.23	あり	4
男	1 歳 3 カ月	CFPM	9.9	0.061	1.75	2.03	1.16	あり	3
男	3 歳 0 カ月	ABPC/SBT	12.0	0.058	1.38	1.57	1.14	なし	3
男	3 歳 2 カ月	CAZ	11.6	0.078	3.44	3.87	1.13	なし	6
男	2 歳 3 カ月	CEZ	10.9	0.064	2.03	2.17	1.07	なし	6
女	2 歳 3 カ月	CMZ	9.0	0.089	1.33	1.39	1.05	なし	7
男	2 歳 4 カ月	CAZ	12.3	0.073	2.87	2.98	1.04	なし	1

PT-INR 変動率降順で示す。warfarin: WF, prothrombin time-international normalized ratio: PT-INR, ceftazidime: CAZ, ampicillin/sulbactam: ABPC/SBT, cefotaxime: CTX, cefmetazole: CMZ, cefazoline: CEZ, clindamycin: CLDM, cefepime: CFPM.

図 1 抗菌薬投与後の各症例における PT-INR 変動率の推移

抗菌薬投与中の検査値より算出した PT-INR 変動率の推移を実線, 抗菌薬投与終了後の検査値より算出した PT-INR 変動率の推移を破線で示した。prothrombin time-international normalized ratio: PT-INR.

考 察

本研究により、乳幼児期において、WF 使用時の抗菌薬併用に伴い PT-INR は延長し、低年齢でより影響を受けやすい傾向が認められた。過去の新生児から 21 歳までの WF 服用患者 23 例（年齢中央値 7 歳、範囲 0.3～20 歳）を対象とした検討では、抗菌薬の影響は年齢と負の相関を示すことが報告されていたが、¹¹⁾ 4 歳以下に対象を限定した本検討においても、年齢が低いほど、抗菌薬投与による PT-INR 変動率が大きくなる可能性が示唆され、特に 3 カ月から 1 歳 0 カ月の 4 症例では、1 歳より高齢の症例と比較し、PT-INR 変動率が高い傾向にあった。PT-INR の変動に関与する凝固因子や WF の代謝酵素は、児の発達に伴い変化する。ビタミン K 依存性凝固因子のうち第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子は、正期産では生後 6 カ月頃までに成人量に達するのに対し、早産児の第Ⅶ因子の成熟はやや遅れて発達するなど、妊娠週数によって成熟は変動することが報告される。¹⁶⁻¹⁹⁾ また代謝酵素 CYP2C9 は、量および活性ともに生後 5 カ月までに成人と同等になることが報告されているが、発現の個人差がほかの代謝酵素と比較し大きいことも示されている。^{20, 21)} このことから、より低年齢において、抗菌薬投与による PT-INR 変動への影響が大きい要因として、凝固因子や代謝酵素が未熟であることが関与していることは否定できない。また PT-INR 変動の影響が年齢によって異なる要因の 1 つとして、腸内細菌叢の変化も考えられる。本検討で使用された抗菌薬を含め、多くの抗菌薬はビタミン K の供給に関与する *Bacteroides* に影響を及ぼさないが、¹²⁾ 腸内細菌叢の多様性が失われる結果、抗菌スペクトラムに含まれない構成菌へも影響を与える可能性があることが示されている。²²⁾ また小児の腸内細菌叢は、生後から 4 歳程度の間に急激な変遷を遂げ、4 歳を超えると比較的成人と同様の状態に成熟するが、²³⁾ 乳児期は幼児期または成人期と比較して、腸内細菌叢のビタミン K を供給する構成菌が少ないことが知られている。^{10, 23)} 抗菌薬投与によって抗菌スペクトラム非依存的に腸内細菌叢の構成に影響を与えること、乳児期においてビタミン K 供給菌が少数

であることが、より低年齢の症例で PT-INR 変動が大きかった要因である可能性が考えられる。

また、腸内細菌叢の構成に影響を及ぼすことが報告される、児の分娩方法および母乳栄養状況について、当院出生例の 5 例を対象に確認を行ったが、PT-INR 変動率との関連は認められなかった。

新生児および小児の WF の体内動態および薬力学的作用に関与する因子（凝固因子および代謝酵素）、および腸内細菌叢に影響を与える因子には、年齢および患児背景によって大きな個人差があり、それぞれの因子を考慮した検討を行うためには、各年齢群または背景ごとに、解析に耐えうる十分な症例数をそろえて検討することが必須であると考えられる。

今回 WF の減量を臨床上必要とした症例は 4 例に認められ、特に治療目的で使用している患児において、出血傾向を危惧した減量が実施されていた。PT-INR の目標値は人種および投与目的により異なるが、機械弁置換術後の血栓予防を目的に WF を投与された日本人成人患者 102 名を対象とした検討では、PT-INR を 2.5～3.5 で管理した場合、有意に出血リスクが上昇すると報告される。²⁴⁾ 今回、抗菌薬投与前に PT-INR を 2.5 未満で管理されていた 12 例中 3 例において、抗菌薬投与後に 2.5 の超過が認められた。PT-INR 変動率はより低年齢で高値を示す傾向があることから、出血が危惧される PT-INR の延長に注意が必要であると考えられる。

今後は、症例の蓄積に加え、WF 服用患児における抗菌薬使用時の年齢や投与量を考慮したりリスク評価や副作用発現時期の予測、WF 投与量調整を行う際の至適なタイミングの設定についてさらなる検討が必要である。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Fasco MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW, Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities, *J Biol Chem*, 1982, **257**, 11210-

- 11212.
- 2) Sugihara Y, Ishii M, Muta H, Iemura M, Matsuishi T, Kato H, Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease, *Pediatr Cardiol*, 2008, **29**, 398-401.
- 3) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, *Circulation*, 2017, **135**, 1159-1195.
- 4) Loeliger EA, International Committee for Standardization in Haematology, International Committee on Thrombosis and Haemostasis: ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control, *Thromb Haemost*, 1985, **53**, 155-156.
- 5) Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J, Interactions of warfarin with drugs and food, *Ann Intern Med*, 1994, **121**, 676-683.
- 6) Panneerselvam S, Baglin C, Lefort W, Baglin T, Analysis of risk factors for over-anticoagulation in patients receiving long-term warfarin, *Br J Haematol*, 1998, **103**, 422-424.
- 7) Abdel-Aziz MI, Ali MA, Hassan AK, Elfaham TH, Warfarin-drug interactions: An emphasis on influence of polypharmacy and high doses of amoxicillin/clavulanate, *J Clin Pharmacol*, 2016, **56**, 39-46.
- 8) Moffett BS, Kim S, Bomgaars LR, Readmissions for warfarin-related bleeding in pediatric patients after hospital discharge, *Pediatr Blood Cancer*, 2013, **60**, 1503-1506.
- 9) Shevchuk YM, Conly JM, Antibiotic-associated hypoprothrombinemia: a review of prospective studies, 1966-1988, *Rev Infect Dis*, 1990, **12**, 1109-1126.
- 10) Ramotar K, Conly JM, Chubb H, Louie TJ, Production of menaquinones by intestinal anaerobes, *J Infect Dis*, 1984, **150**, 213-218.
- 11) Johnson MC, Wood M, Vaughn V, Cowan L, Sharkey AM, Interaction of antibiotics and warfarin in pediatric cardiology patients, *Pediatr Cardiol*, 2005, **26**, 589-592.
- 12) Sullivan A, Edlund C, Nord CE, Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora, *Lancet Infect Dis*, 2001, **1**, 101-114.
- 13) Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R, Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**, 11971-11975.
- 14) Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, Kawashima K, Nagata S, Nomoto K, Yamashiro Y, Sensitive Quantitative Analysis of the Meconium Bacterial Microbiota in Healthy Term Infants Born Vaginally or by Cesarean Section, *Front Microbiol*, 2016, **7**. doi: 10.3389/fmicb.2016.01997.
- 15) Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskyj AL, Microbial programming of health and disease starts during fetal life, *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015, **105**, 265-277.
- 16) Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T, The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants, *Microbiol Immunol*, 1984, **28**, 975-986.
- 17) Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P, Development of the human coagulation system in the full-term infant, *Blood*, 1987, **70**, 165-172.
- 18) Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P, Development of the human coagulation system in the healthy premature infant, *Blood*, 1988, **72**, 1651-1657.
- 19) Andrew M, Paes B, Johnston M, Development of the haemostatic system in the neonate and young infant, *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1990, **12**, 95-104.
- 20) Hines RN, Ontogeny of human hepatic cytochromes P450, *J Biochem Mol Toxicol*, 2007, **21**, 169-175.
- 21) Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, Stevens JC, Rettie AE, McCarver DG, Hines RN, Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19, *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, **308**, 965-974.
- 22) 赤川翔平, 赤川友布子, 辻 章志, 金子一成, 乳児期における腸内細菌叢の形成とその乱れ, 小児科臨床, 2019, **72**, 109-113.
- 23) Mitsuoka T, Establishment of intestinal bacteriology, *Biosci Microbiota Food Health*, 2014, **33**, 99-116.
- 24) Mori T, Asano M, Ohtake H, Bitoh A, Sekiguchi S, Matsuo Y, Aiba M, Yamada M, Kawada T, Takaba T, Anticoagulant therapy after prosthetic valve replacement – optimal PT-INR in Japanese patients –, *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, **8**, 83-87.