Jpn. J. Hosp. Pharm.
(25(1) 60 — 64 (1999))

ワルファリンによると考えられる薬剤性肝機能障害の一例

橋本博史*†¹, 上野和行†¹, 平木精一†¹, 高田充隆†¹, 松尾汎†², 柴川雅彦†¹

国立循環器病センター薬剤部†¹, 同内科†²

A Case of Hepatic Failure Due to the Administration of Warfarin

HIROSHI HASHIMOTO*†¹, KAZUYUKI UENO†¹, KIYOKAZU HIRAKI†¹, MITSUTAKA TAKADA†¹

HIROSHI MATSUO†² and MASAHICO SHIBAKAWA†¹

Department of Pharmacy†¹ and Internal Medicine†², National Cardiovascular Center

(Received July 24, 1998
Accepted November 11, 1998)

A 61-year-old woman weighting 57.9 kg was hospitalized with deep vein thrombosis. She received warfarin therapy. At first 2 mg/day of warfarin was administered for five days while from the 6 th day the dose was increased to 3 mg/day. From the 8 th day the dose was increased to 4 mg/day. Although the GOT and GPT value was within the normal range before the warfarin therapy was started, on the 5 th day after the therapy was started the GOT and GPT levels were 68 and 61 lu/l, respectively, while on the 12 th day the GOT and GPT had increased even more (99 and 212). We consider such hepatic evidence to be due to the administration of warfarin and its administration was thus stopped. On the 4 th day after warfarin was stopped the GOT and GPT levels decreased to 55 and 128, respectively, and after that it decreased even more. Both the GOT and GPT decreased to the normal range within one month. On the other hand, in order to evaluate an allergy to warfarin, a patch test of warfarin was examined, however, the results of the test was negative. No reports of hepatic failure due to the administration of warfarin could be found on Medline from 1966 to February 1998. These results suggest this case to be a very rare one, however, further study is called for in the future.

Key words — warfarin, side effect, hepatic failure

緒 言

経口抗凝血薬であるワルファリン (WF) は、抗凝固療法として心筋梗塞、一過性脳虚血の治療を主とする短期療法、あるいは再発予防を目的とした長期療法、それらの血栓塞栓症の予防などに幅広く使用されている。WF の副作用としては、

血液凝固系の異常に基づいて出現するもの、つまり出血に関するものが報告されている¹⁻⁹⁾。また、他の薬剤との併用による相互作用で、作用の増強や減弱がみられたとの報告がなされている⁶⁻¹⁶⁾。しかしながら、WF による肝機能障害についての報告は非常に少ない¹⁸⁻²²⁾。今回、深部静脈血栓塞栓症の抗凝固療法として、WF が投与されたが徐々にグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トラン

†^{1,2} 大阪府吹田市藤白台5-7-1; 5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka, 565-8565 Japan

図1. ワルファリン投与量と GOT および GPT の関係
 ● GOT ○ GPT

スアミナーゼ (GPT) の上昇がみられ、10日後に顕著な上昇を呈したため、WF の投与を中止せざるを得なくなった症例を経験した。かつ本症例の肝機能障害は、投与直後から急激な GOT, GPT の上昇を伴うアレルギー性というより、WF の血中濃度依存的とも考えられたため、WF によるアレルギー反応の評価のためにパッチテストも行ったのでその詳細を報告する。

症 例

症例は、61歳女性。97年11月25日から左下腿が腫脹、医療機関にて静脈疾患を疑われて12月1日～12月12日入院し、抗生剤とアルガトロパンの点滴静注を受け一時的に軽快していたが、98年1月から腫脹が再発し、98年1月7日当センター受診し、1月8日入院した。入院時身長162cm、体重57.9kg、血圧110/60mmHg、脈拍70。心肺雑音な

し。左下腿に浮腫と軽度の熱感を認めるが、色素沈着や静脈瘤を認めなかった。入院精査の結果、深部静脈血栓症および血栓症 (腸骨、大腿、膝窩、下腿の静脈) の診断がされた。リスク要因、高血圧 (－)、糖尿病 (－)、高脂血症 (－)、たばこ (－)、酒 (－)。入院からの GOT, GPT の検査データ、WF の投薬歴を図1に示した。入院時1月9日 GOT 20IU/l、GPT 17 IU/l と正常値であった。深部静脈血栓症の治療として1月9日よりアルガトロバン10mg×2/日の治療が始められ1月14日からヘパリンナトリウム12000u/日に切り替えられた。また翌日1月15日より WF 2 mg/日が開始され、1月20日より WF 3 mg/日に増量になった。この時点で GOT 68IU/l、GPT 61IU/l と入院時1月9日に比べ軽度の上昇をみた。1月22日よりさらに WF 4 mg/日の増量になった。増量5日後1月26日の血液検査結果では、GOT

99 Iu/1, GPT 212 Iu/1 と薬物性肝機能障害を疑わせる更なる GPT 優位の高度な上昇をみた。そこで WF による肝機能障害を疑い、1 月 26 日投与中止となった。中止 4 日後 1 月 29 日の血液検査結果は GOT 55 Iu/1, GPT 128 Iu/1 と下降をみせた。1 月 30 日より退院後の治療に備え、同じヘパリン製剤であるヘパリンカルシウムの 6000u×2/日の自己注射に変更となった。2 月 3 日の血液検査結果では GOT 44 Iu/1, GPT 77 Iu/1 と更なる下降をみせた。2 月 4 日シロスタゾール 100mg×2/日が追加され 2 月 6 日退院となった。投与中止 1 カ月後の血液検査結果は、GOT 22 Iu/1, GPT 19 Iu/1 と入院前に回復していた。

方 法

1. メッドラインによる検索

今回、本症例を経験し、WF による肝機能障害の報告例を検索するべく、メッドラインを使って検索した。検索期間は、1966～1998 年 2 月とした。検索キーワードは、① warfarin, ② adverse effect, ③ side effect, ④ liver disease, ⑤ liver failure, ⑥ hepatic disease, ⑦ hepatic failure とした。

2. パッチテスト

本症例の肝機能障害は、WF の投与時期、投与量から判断し WF の血中濃度依存的とも考えられた。しかし、アレルギー反応による肝機能障害への

副作用を調べるためパッチテストを実施した。実施に際して、パッチテストの意義とその安全性を書面にて説明し、パッチテストの同意を得た。パッチテスト実施は、退院後 2 カ月の 4 月 6 日に行った。方法は、WF を種々の濃度に調製した溶液に濾紙にてしみ込ませ、これを被験者の下腕部に貼付し、48 時間後の皮膚症状を観察した。WF 濃度は一般に経口時最高血中濃度は約 10 $\mu\text{g/ml}$ であること、蛋白結合率は 97～99%であることを考慮¹⁷⁾して、10, 100, および 1000 $\mu\text{g/ml}$ に調製した。調製法は、WF 原末を局方エタノールに溶解しエタノール濃度 10% になるように精製水で希釈、各濃度の溶液を調製した。一方、WF は、S と R の光学異性体が知られているので、溶液は S および R 体を調製した。また、WF 錠の賦形薬の影響も調べるべく、WF 錠より調製した溶液についても検討を行った。対照は生理食塩液および 10% エタノール溶液を用いた。なお、本研究に用いた試薬類は、すべて特級試薬（和光純薬）を用い、また WF の原末についてはエーザイ株式会社より提供を受けた。

結 果

1. メッドラインによる検索結果

WF に関するメッドライン検索の結果を表 1 に示した、1966 年より 1998 年 2 月まで 6352 件の報告

表 1. メッドラインによる検索結果

調査期間(年.月)	キーワード			
	①	① and (② or ③)	① and (④ or ⑤)	① and (⑥ or ⑦)
'66～'82	2221	3	8	1
'83～'89	1490	8	21	2
1990	259	1	0	0
1991	269	2	2	1
'92～'96	1577	13	11	1
'97.1～'97.9	337	0	0	1
'97.10～'98.1	164	1	0	0
'98.1～'98.2	35	1	0	0
検索キーワード	① warfarin	② adverse effect	③ side effect	④ liver disease
	⑤ liver failure	⑥ hepatic disease	⑦ hepatic failure	

があったが、① warfarin and (② adverse effect or ③ side effect) で29件、① warfarin and (④ liver disease or ⑤ liver failure) 42件、① warfarin and (⑥ hepatic disease or ⑦ hepatic failure) で6件であった。これら77件の報告を調査することで、今回の肝機能障害を検証した。77件の報告は、WF 併用による薬物相互作用、体内動態への影響が7件¹⁰⁻¹⁶⁾、それに伴う出血報告が4件⁶⁻⁹⁾、WF 投与中の出血報告が5件¹⁻⁵⁾であった。残りの61件の報告は、検索キーワードに掛かったが肝機能障害とは無関係であった。メッドラインによる検索結果では、WF 単独によると考えられる薬物性肝機能障害の報告はなかった。

2. パッチテストによる結果

48時間後、各種 WF 濃度調製溶液、対照液のパッチはともに未変化で判定は陰性であった。また、GOT、GPT には変化はなかった。

考 察

薬剤性肝障害には、発生機序よりアレルギー性のものつまり患者側の因子に起因するものと、薬剤自体あるいは、その代謝産物によって肝細胞障害が起こる直接肝障害に分けられる。本症例は WF 投与後徐々に GOT、GPT の上昇がみられ、WF の血中濃度の定常に達する約1週間頃に顕著な上昇を呈し WF の投与を中止せざるを得なくなった症例であった。併用薬剤は、ヘパリンのみであったが WF 投与の前から使用されヘパリン単独では、GOT、GPT の上昇は認められなかった。かつ WF 中止後もヘパリンは継続されたが GOT、GPT は、徐々に下降し正常域に戻った。また、他の血液検査結果等過敏諸因子による異常が認められなかったことにより特異的な肝機能障害は考えにくい。一方、パッチテストの結果をも考慮すれば、本症例の肝機能障害はアレルギー反応というよりもむしろ WF の血中濃度依存的と考えられた。また、WF 4 mg に増量5日後の INR 値が1.27であることから WF の代謝異常による血中濃度の異常上昇による可能性も考えにくい。し

たがって、本症例は、WF 単独による肝機能障害と示唆される。一般に WF 単独による副作用として肝機能障害の報告は非常に少なく、かつ今回、メッドラインによる検索を行ったが報告は認められなかった。しかし、従来の報告¹⁸⁻²²⁾はすべて WF 投与による経時的な GOT、GPT の上昇が認められることを考えれば WF による肝機能障害は、血中濃度依存的な副作用と考えられる。本症例は、非常にまれな症例である。しかし今後 WF による肝機能障害に関しても、十分注意しなければならないことが示唆された。

引用文献

- 1) Albers-GW, *Am. J. Cardiol.*, **23**, 75, 34 B-38 B (1995).
- 2) Avent-ML, Canaday-BR, Sawyer-WT, *Clin Pharm.*, **11**, 632-635 (1992).
- 3) Carter-BL, Jones-ME, Waickman-LA, *Clin. Pharm.*, **4**, 279-296 (1985).
- 4) Friedland-ML, Wittels-EG, *Postgrad. Med. J.*, **58**, 39-40 (1982).
- 5) Landefeld-CS, Beyth-RJ, *Am. J. Med.*, **95**, 315-328 (1993).
- 6) Yip-AS, Chow-WH, Tai-YT, Cheung-KL, *Postgrad. Med. J.*, **66**, 367-369 (1990).
- 7) Preyer-S, Luckhaupt-H, *Laryngol Rhinol Otol Stuttg.*, **66**, 107-109 (1987).
- 8) Renzi-R, Finkbeiner-S, *Am. J. Emerg. Med.*, **9**, 551-552 (1991).
- 9) Davey-PG, *J. Antimicrob. Chemother.*, **22** Suppl C, 97-107 (1988).
- 10) Powell-JR, Donn-KH, *J. Clin. Gastroenterol.*, **5** Suppl 1, 95-113 (1983).
- 11) Bell-J, *ANNA J.*, **20**, 187-188 (1993).
- 12) Sauvet-P, Schouler-L. *Rev. Med. Interne.*, **13**, 359-363 (1992).
- 13) Furst-DE, *Am. J. Med.*, **13**, 77, 51-56 (1984).
- 14) Urien-S, Albengres-E, Tillement-JP, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **19**, 319-325 (1981).
- 15) Landes-BD, Petite-JP, Flouvat-B, *Clin. Pharmacokinet.*, **28**, 458-470 (1995).
- 16) Albengres-E, Urien-S, Kusmirek-J, Tillement-JP, *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.*, **5**, 87-97 (1982).
- 17) Porter RS, Sawyer WT, "Warfarin" In Applied

- Pharmacokinetics. 3rd ed., by Evans WE et al Applied Therapeutics Inc., Vancouver, 1992, pp 31-1 - 31-46.
- 18) Rehnqvist, N. Serafimerlasarettet, *Acta. Med. Scand.*, **204**, 335-336 (1978).
- 19) 高瀬幸次郎, 淵田則次, 青沼宏深, 小林道生, 山田昌信, 山本真由美, 為田鞆彦, 中野赳, 小坂義種, “肝臓” 1986, 27-12, 1728-1732.
- 20) 上塚芳朗, 高田誠, 溝部宏毅, 田中直秀, 栗原毅, 広沢弘七郎, *ICU と CCU*, **11-10**, 971-976 (1987).
- 21) Adler, E. *Louisville, Univ. Arch. Intern. Med.*, **146**, 1837-1839 (1986).
- 22) Kojiro Takase, Hiromichi Fujioka, Makoto Ogasawara, Hiromi Aonuma, Yukihiro Tameda, Takeshi Nakano, *三重医学*, **40-1**, 27-32 (1990).