◆原 著◆

痛風治療薬 benzbromarone の warfarin に対する相互作用の検討

工 藤 龍 彦, 首 藤 裕

Enhancement of Anticoagulant Effect of Warfarin by Benzbromarone, an Uricosuric Drug

Tatsuhiko KUDO, Hiroshi SUDO

Key words: warfarin, benzbromarone, gout, anticoagulant therapy, thrombotest

Recently a rapid decline of thrombotest values in several patients on warfarin therapy with benzbromarone was observed. Since combination therapy with benzbromarone appeared to give rise to a bleeding tendency, both drugs were investigated for interactions.

The study subjects included 8 patients who had been treated with warfarin for cardiovascular disease and were also given benzbromarone for gout. The doses of warfarin averaged 1.94 mg, with a range of 1.0 to 3.0 mg/day, and the average dose of benzbromarone was 62.5 mg, with a range of 50 to 100 mg/day. While keeping the patients on warfarin therapy, benzbromarone was withdrawn for one week only, and changes in the blood coagulation systems were determined before and after withdrawal of benzbromarone.

The mean thrombotest value was increased from 22.3% (PT-INR 2.0) to 43.0% (1.4) after drug withdrawal, coagulation factor II increased from 57.3% to 74.5%, PIVKA-II decreased from 11.5 AU/ml to 7.0 AU/ml, and the blood concentration of warfarin decreased from 656.5 ng/ml to 563.6 ng/ml. All the changes were statistically significant ($p < 0.05$). These results indicate that benzbromarone strongly potentiates warfarin. When both drugs are to be combined clinically, patients should be carefully observed for a bleeding tendency.

はじめに

循環器領域で行われる抗凝固療法は、抗凝固薬 warfarin を投与し、トロンボテストを長期間、治療域内に安定させることが重要である。

したがって、warfarin の効果に影響を与える薬剤の併用には十分に注意しなければならない。

われわれは最近、痛風治療薬である benzbromarone (以下 BzB と略す) Urinorm® の併用により、warfarin の抗凝固作用が著しく増

強した症例を経験した。そこで、自験例を中心に warfarin と BzB の相互作用について検討した。

症 例

まず、warfarin 投与中に BzB を併用し、トロンボテストの急激な低下と出血傾向をきたした症例について報告する。症例は58歳の男性で、11年前に当科にてSJM弁による僧帽弁置換術を受けた。術後は、血栓塞栓症、出血傾向などの合併症も無く、毎月1回の割合で外来に通院していた。抗凝固療法はwarfarin 4 mg/日の投与で、トロンボテストは20% (PT-INR 1.8)前後に安定していた。しかし、1994年1月に痛風の発作があり、1月10日からBzBの50 mg/日の投与が開始された。主治医の判断で、warfarin はBzB 開始時に4 mg から2.5 mg に減量された。1月17日にはトロンボテストが8%に低下したため、warfarin は1.5 mg に減量され、さらに、24日にはトロンボテストが5%に低下したため、warfarin とBzB 両剤とも投与が中止された。26日の早期に突然の吐血がみられ、当院に緊急入院となった。入院時のトロンボテストは5%以下にまで低下していた (Fig. 1)。入院後、直ちに内視鏡検査を行ったところ、胃噴門部に小さな潰瘍があり、同部からの出血が認められた。Sengstaken-Blakemore

チューブを挿入し、局所的な止血につとめる一方、ビタミンK製剤、その他の止血剤の点滴を行った。28日にはトロンボテストも100%に上昇し、吐血も改善したので、2月1日からwarfarin を再開した。そして、胃潰瘍の治療が終了し、トロンボテストが治療域内に安定した2月15日に無事退院した。

われわれは本症例の経験から、BzB に warfarin に対する強力な相乗作用を認めたため、両剤の相互作用について検討することにした。

対象と方法

対象は今回の検討に同意が得られた8例で、男性6例、女性2例、年齢は39歳から70歳、平均で61.4歳であった。診断は弁膜症が4例、冠動脈疾患が4例で、内訳は、僧帽弁置換術後が3例、大動脈弁置換術後が1例、冠動脈バイパス術後が3例、陳旧性心筋梗塞が1例であった。全例が外来通院中で、痛風を合併していた。warfarin の投与量は1日量で1 mg から3 mg、平均で1.94 mg、一方、BzB の投与量は50 mg から100 mg、平均で62.5 mg であった (Table 1)。各症例ごとに、痛風発作のない時期を選び、warfarin は継続したまま BzB を1週間中止し、その後に再開した。

warfarin と BzB の併用中と、BzB を1週間中止した時点の2点について、血液凝固系の

Fig. 1 A clinical course of a case presented with hematemesis.

Table 1 Patient profile

	Sex	Age	Status	Warfarin mg/day	BzB mg/day
H.M.	F	64	MVR	1.25	50
S.S.	M	69	MVR	1.50	50
N.O.	M	62	MVR	1.00	100
M.U.	M	39	AVR	3.00	100
T.H.	M	61	CABG	1.75	50
H.Y.	F	70	CABG	1.50	50
T.N.	M	68	CABG	2.50	50
M.T.	M	58	old MI	3.00	50

Abbreviations: MVR mitral valve replacement,
CABG coronary artery bypass grafting,
AVR aortic valve replacement,
MI myocardial infarction.

検査を行った。

検査項目は, (1) トロンボテスト, (2) 血液凝固第 II 因子 (プロトロンビン), (3) PIVKA-II, (4) 血液凝固第 VIII 因子, (5) warfarin 血液濃度の 5 項目である。検査方法は, トロンボテストは Owren 氏法, 血液凝固第 II 因子活性は発色性 PT 法, PIVKA-II は enzyme immunoassay 法, 血液凝固第 VIII 因子は発色性 APTT 法, warfarin 血中濃度は HPLC 法を用いた。なお, 併用時と中止後との両者間の有意差検定には, 対応のある Wilcoxon 試験を用い, 危険率 0.05 未満を有意な差と認めた。

結 果

1) トロンボテスト

warfarin と BzB の併用時, トロンボテストは 5~30%, 平均で $22.3 \pm 9.2\%$ (平均 $\pm$ SD), BzB 中止後は, 13~105%, 平均で $43.0 \pm 29.4\%$ と有意に上昇した ($P < 0.05$)。

一方 PT-INR 換算では平均で, 2.1 ± 1.1 から, BzB 中止後は, 1.4 ± 3.9 と有意に低下した ($P < 0.05$) (Fig. 2)。

2) 血液凝固第 II 因子

両剤併用時の血液凝固第 II 因子は, 16~81%, 平均で $57.3 \pm 20.5\%$ であった。BzB 中止後は, 38~108%, 平均で $74.5 \pm 26.6\%$ と有意に上昇した ($P < 0.05$) (Fig. 3)。

3) PIVKA-II

両剤併用時の PIVKA-II は, 5.2~34.6 AU/ml, 平均で 11.5 ± 9.6 AU/ml であった。BzB

Fig. 2 Changes in the thrombo test value after discontinuance of BzB in patients concurrently treated with warfarin and BzB.

$\bar{x}$: mean $\pm$ SD, $P < 0.05$ by Wilcoxon test

Fig. 3 Changes in the activity of coagulation factor II after discontinuance of BzB in patients concurrently treated with warfarin and BzB.

$\bar{x}$: mean $\pm$ SD, $P < 0.05$ by Wilcoxon test

中止後は, 2.5~15.2 AU/ml, 平均で 7.0 ± 4.2 AU/ml と有意に低下した ($P < 0.05$) (Fig. 4)。

4) 血液凝固第 VIII 因子

ビタミン K 非依存因子である凝固第 VIII 因

Fig. 4 Changes in the PIVKA-II after discontinuance of BzB in patients concurrently treated with warfarin and BzB.
 $\pm$: mean $\pm$ SD, $P < 0.05$ by Wilcoxon test

Fig. 5 Changes in the activity of coagulation factor VIII after discontinuance of BzB in patients concurrently treated with warfarin and BzB.
 $\pm$: mean $\pm$ SD, N.S. by Wilcoxon test

子は、両剤併用時は 76~167%, 平均で $117.1 \pm 35.9\%$ であった。しかし、BzB 中止後は、63~153%, 平均で $114 \pm 32.5\%$ であり、併用時と比べてほとんど変化がみられなかった (Fig. 5)。

5) warfarin 血中濃度

両剤併用時の warfarin 血中濃度は 316~1,216 ng/ml, 平均で 650 ± 296.9 ng/ml であった。BzB 中止後は、255~1,032 ng/ml, 平均で

Fig. 6 Changes in the total plasma warfarin concentration after discontinuance of BzB in patients concurrently treated with warfarin and BzB.
 $\pm$: mean $\pm$ SD, $P < 0.05$ by Wilcoxon test

563.6 ± 253.5 ng/ml と有意に低下した ($P < 0.05$) (Fig. 6)。

考 察

臨床的見地からみて、BzB に warfarin の相乗効果があることは明らかであり、われわれも「症例」で報告した患者以外にも、両剤の併用により出血傾向をきたした症例を数例経験している。しかし、両剤の相互作用についての報告は少なく、葉玉ら¹⁾が、人工弁置換術後の症例で、両剤の併用による出血傾向を報告しているに過ぎない。BzB は現在、痛風治療薬として広く臨床に用いられているが、BzB 自体には抗凝固作用が無いといわれている²⁾。

薬剤の相互作用として、warfarin の抗凝固作用を増強するといわれている薬剤の種類は多く、蛋白同化ホルモン、鎮痛解熱剤、甲状腺製剤、抗生物質、制癌剤など 30 種以上の薬剤が知られている³⁾。心臓外科関係に限っても、bucolome⁴⁾、clofibrate⁵⁾、danazol⁶⁾ が報告されており、warfarin との併用については、すでに

十分な注意が払われている。これらの薬剤が warfarin の効果を増強する作用機序としては、①蛋白結合能が warfarin と競合するために warfarin の蛋白結合を阻害する、②肝臓における warfarin の代謝能を抑制し、warfarin の蓄積量を増加させる、③腸内細菌に影響を与えて、ビタミン K の産生を低下させる、④ビタミン K エポキシド還元酵素を協同的に抑制する、⑤その他の機序などがあげられている⁴⁾。作用機序の面からは、bucolome と clofibrate は①、danazol は⑤と考えられている。

今回の検討において、ビタミン K に依存する第 II 因子および PIVKA-II に有意差が認められたが、ビタミン K に依存しない第 VIII 因子は変化しなかったため、warfarin と BzB の併用により warfarin の効果が増強されたと考えられる。作用機序については、BzB も血漿蛋白に結合し易く、99%以上が結合しているといわれているため⁷⁾、warfarin 遊離型濃度の変動についても検討したが、併用時 2.0 ± 0.7 ng/ml、BzB 1 週間中止後 1.9 ± 0.7 ng/ml と BzB 中止前後に有意な差は認められなかった。このため、①の機序の可能性は少ないと思われる。一方、痛風治療薬の中にも warfarin 相乗作用を有する薬剤は多く、bucolome のほかにも、sulphinpyrdzone⁸⁾、allopurinol⁹⁾ などが知られている。そして、この 2 剤の作用機序は②の理由といわれている。本剤においても、BzB 中止後に warfarin の血中濃度が有意に低下したことから②の可能性が考えられる。また、痛風治療薬の多くが warfarin 相乗作用を有することから、尿酸、プリン代謝に関連した相互作用の可能性も示唆されるが、今後の検討が待たれるところである。

一方、warfarin との相乗作用を利用して、bucolome は人工弁置換術後の症例によく使用されている。とくに、warfarin の投与量が大量の場合、トロンボテストの変動が激しい場合に効果がある¹⁰⁾。bucolome 300 mg/日を投与すると、warfarin は 1.5 mg/日とかなり少量で、トロンボテスト値が治療域内に維持され、しかも変動が少ないため、現在では warfarin + bucolome 療法として定着している。

BzB の場合も、今回の調査から 62.5 mg/日の投与で、warfarin は 1.94 mg/日と少量でトロンボテストが非常によくコントロールされていた。したがって、bucolome と同様の理由から、warfarin + BzB 療法の可能性も考えられる。しかし、現在は、BzB の warfarin 相乗作用が十分に知られておらず、臨床的にはむしろ、warfarin との併用で発生する危険性の強い出血傾向の予防に注意を払う必要がある。

まとめ

痛風治療薬 BzB を warfarin と併用すると、ビタミン K 依存性の血液凝固因子が低下し、warfarin の抗凝固作用が増強されることを確認した。抗凝固療法中の患者に BzB を併用する場合には、出血傾向の予防に十分注意する必要がある。

謝 辞: 本研究に御協力頂いた八王子薬剤センター、下平秀夫氏、高橋清恵氏、内田 寛氏、東京医大八王子医療センター検査室、中洞昌佳氏、下津浦 誠氏、エーザイ株式会社学術部、北島行雄氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 葉玉哲生, 高崎英巳, 森 義顕, 岡 敬二, 重光 修, 藤島公典, 辛島賢士, 田中康一, 調 亟治: 人工弁置換例における Warfarin と抗血小板剤による至適凝固能に関する検討. 日心血外会誌 19: 1264-1266, 1990.
- 2) Van der Klauw MM, Houtman PM, Stricker BH: Hepatic injury caused by benzbromarone. J. Hepatol. 20: 376-379, 1994.
- 3) 前川 正, 細野達一, 斉藤英彦: ワーファリン. メディカル・ジャーナル社. 80-91, 1990.
- 4) 真島 正, 細野耕爾, 河辺明彦: Bucolome 併用による Warfarin 抗凝血療法. 新潟医学会誌 88: 95-119, 1974.
- 5) 工藤龍彦, 北村信夫, 岡村健二, 入山 正, 青崎正彦, 阿部光樹, 小柳 仁, 橋本明政, 今野草二: 人工弁置換術後の抗血栓療法. 脈管学 18: 479-484, 1978.
- 6) 浅井康文, 山岸真理, 阿部十三夫, 小松作蔵: 人工弁置換後の抗凝血薬療法の問題点. 薬理と治療 12: 277-283, 1984.
- 7) Walter-Sack, I., Vries, J.X., Ittensohn, A., Kohl-

- meir, M., Weber, E. : Benzbromarone disposition and uricosuric action. Evidence for hydroxylation instead of debromination to benzarone. *Klin Wochenschr* **66** : 160-166, 1988.
- 8) Miners, J.O., Foenander, T., Wanwimolruk, A.S., Gallus, A.S., Birkett, D.J. : Interaction of Sulphinpyrazone with warfarin. *Eur.J. Clin. Pharmacol.* **22** : 327-331, 1982.
- 9) Barry, M., Feely, J. : Allopurinol influences aminophenazone elimination. *Clin. Pharmacokin.* **19** : 167-169, 1990.
- 10) 坂下 勲, 中村千春, 大谷信一, 橋本良一, 鷲尾正彦, 浅野献一 : 人工弁置換症例における抗凝固療法としての warfarin, bucolome 併用療法の臨床的意義. *心臓* **10** : 400-406, 1978.
-