

〈報告〉

ワルファリン服用患者における抗菌薬投与中の PT-INR 上昇要因の解析

武田 龍馬¹⁾・山田 和範¹⁾・星 貴薫²⁾*Analysis of Factors Contributing to PT-INR Elevation during Antimicrobial Therapy in Patients Taking Warfarin*Ryoma TAKEDA¹⁾, Kazunori YAMADA¹⁾ and Takanobu HOSHI²⁾¹⁾Department of Pharmacy, Nakamura Memorial Hospital, ²⁾Division of Clinical Pharmacy, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University of Science

(2023年8月1日受付・2023年11月22日受理)

要 旨

ワルファリン服用患者の抗菌薬治療中にプロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio : PT-INR) が上昇することは少なくない。PT-INR を上昇させやすい抗菌薬として、広域スペクトルの薬剤や N-メチルチオテトラゾール側鎖を有する薬剤などがある。本研究では抗菌薬の種類や抗菌薬投与中の患者背景が PT-INR の変動に及ぼす影響について後方視的に検討した。対象は 2013 年から 2017 年までにワルファリン服用中に抗菌薬が投与された患者で、PT-INR 上昇群 33 名、PT-INR 非上昇群 35 名とした。単変量解析による PT-INR 上昇要因の探索では、欠食、肺炎、抗菌薬使用総数の項目において有意差を認め ($p < 0.05$)、抗菌薬の種類で有意差を認めなかった。多変量解析においても PT-INR 上昇因子は同様な結果が得られ、そのオッズ比 (95% 信頼区間) はそれぞれ、欠食 5.33 (1.47-19.30)、肺炎 4.17 (1.28-13.60)、抗菌薬使用総数 3.53 (1.32-9.43) であった。これら結果より、特定の種類の抗菌薬が PT-INR 上昇要因となるわけではなく、複数の要因が抗菌薬投与中の PT-INR 上昇に関与している可能性が考えられた。

Key words : ワルファリン, PT-INR, 抗菌薬

序 文

ワルファリンは古くから血栓塞栓症の予防・治療薬として使用されており、その凝固能の効果判定にはプロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio : PT-INR) が使用されている¹⁾。PT-INR がそれぞれの疾患で推奨されている値より高値を示すことは出血を起こすリスクが高いことを意味する。感染症治療中に PT-INR が上昇することは少なくなく^{2,3)}、PT-INR を上昇させやすい抗菌薬として、広域スペクトルの薬剤や胆汁移行率の良い薬剤、N-メチルチオテトラゾール (N-methyl tetrazole thiol : NMTT) 側鎖を有する薬剤などが挙げられる⁴⁾。抗菌薬が PT-INR を上昇させる機序としては、生体内のビタミン K 供給に関与する *Bacteroides* 属などの嫌気性菌を

中心とした腸内細菌叢への影響が報告されている^{5,6)}。

ワルファリンは抗菌薬の他にも薬物相互作用が多く、さらに肝・腎機能の低下や高齢者、下痢など患者側の PT-INR 上昇要因も多岐に渡る⁴⁾。本研究では、抗菌薬治療中における PT-INR 上昇要因を抗菌薬の種類だけでなく、患者背景も含め後方視的に検討・解析した。

材料と方法

対 象

調査期間は 2013 年 1 月から 2017 年 12 月とした。対象は中村記念病院 (以下、当院) の入院患者でワルファリン服用中に抗菌薬が投与された患者として、PT-INR 上昇群と PT-INR 非上昇群に割付けして比較検討を行った。

ワルファリン服用患者の選定

PT-INR が安定して推移している患者を対象とするた

¹⁾中村記念病院薬剤部, ²⁾北海道科学大学薬学部薬学科

めに、ワルファリンが4週間以上投与され、かつ投与量が抗菌薬開始前から1週間以上不変、かつ抗菌薬開始時PT-INRが抗菌薬開始前1ヶ月以内のPT-INRと比較して $\pm 33\%$ 以内の患者を選定した。ワルファリンの投与が4週間以上という条件の理由は、ワルファリン投与開始3~4週間後は維持量が決定し血液凝固能が安定するとされており、PT-INRの検査も1ヶ月に1回が推奨されるためである¹⁾。また、PT-INRが4.0以上のとき出血の頻度が極めて高くなるという報告から⁷⁾、PT-INR適正域上限である3.0の $+33\%$ は3.99となり4.0未満になるため $\pm 33\%$ を推移の幅の基準とした。

PT-INR 上昇・非上昇の定義

PT-INR 上昇は、PT-INRが4.0以上、または抗菌薬開始時PT-INRと比較して2倍以上になった場合とした。2倍以上という条件はPT-INR適正域下限2.0が2倍以上のとき4.0以上となることを基準として追加した。また、PT-INR非上昇を治療終了までワルファリン投与量が不変で、かつ抗菌薬開始時・治療中・治療終了時・治療終了から2週間以内のPT-INRの変動がそれぞれ抗菌薬開始時PT-INRと比較して $\pm 33\%$ 以内にあるものと定義した。

調査項目

年齢、性別、体重、抗菌薬開始時PT-INR、ワルファリン投与量、ワルファリン使用目的、既往、albumin (Alb)、aspartate transaminase (AST)、alanine transaminase (ALT)、blood urea nitrogen (BUN)、serum creatinine (Scr)、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、C-reactive protein (CRP)、白血球数、欠食の有無、感染症種類、抗菌薬種類(ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、ニューキノロン系、アミノグリコシド系、胆汁移行性の良好な薬剤、蛋白結合率の高い薬剤、嫌気性菌カバーのある薬剤、NMTT基を含む薬剤)、抗菌薬使用総数、抗菌薬投与日数をカルテより後方視的に調査した。欠食は経口からの食物摂取を中止した経静脈栄養の場合とし、胆汁移行性の良好な薬剤は科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン⁸⁾から引用し、蛋白結合率の高い薬剤は70%以上のものとした。抗菌薬使用総数と抗菌薬投与日数はPT-INR上昇群ではPT-INR上昇まで、PT-INR非上昇群は抗菌薬終了までのカウントとし、抗菌薬使用総数は切り替えや併用を含む使用された全ての抗菌薬の総数とした。

除外基準

本研究では治療途中の転院症例、死亡症例は除外とした。

統計学的処理

統計解析にはEZR ver1.61を使用して、量的データは正規分布の有無と両群の母分散が等しいかにより、スチューデントのt検定、ウェルチのt検定、マンホイッ

トニーのU検定を、質的データは χ^2 検定を用いて2群間の差を検定した。有意差のある項目を多重ロジスティック回帰分析を用いて解析した。いずれも有意水準5%未満を統計学的に有意とした。

倫理的配慮

本研究は当院の臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(倫理審査番号2018060801)。

結 果

患者背景、投与された抗菌薬

全対象例は68名、PT-INR上昇群33名、PT-INR非上昇群35名であった。PT-INR上昇群、PT-INR非上昇群における患者背景、投与された抗菌薬を表1に示す。各群において年齢、性別、体重、抗菌薬開始時PT-INR、ワルファリン投与量、ワルファリン使用目的、既往、臨床検査値、抗菌薬投与日数に有意差は認められなかった。欠食については、PT-INR上昇群16名(48.5%)、PT-INR非上昇群5名(14.3%)となり有意差を認めた($p < 0.05$)。感染症種類においては、肺炎の割合がPT-INR上昇群23名(69.7%)、PT-INR非上昇群12名(34.3%)と有意差を認めた($p < 0.05$)。肺炎以外の感染症種類は有意差を認めなかった。

両群において使用した抗菌薬の種類に有意差は認められなかった。抗菌薬使用総数については、PT-INR上昇群2 [1-2]、PT-INR非上昇群1 [1-1]となり有意差を認めた($p < 0.05$)。

PT-INR 上昇要因の多変量解析

単変量解析で有意差を認めた項目を多変量解析した結果を表2に示す。欠食はオッズ比5.33(95%信頼区間1.47-19.30)、肺炎はオッズ比4.17(95%信頼区間1.28-13.60)、抗菌薬使用総数はオッズ比3.53(95%信頼区間1.32-9.43)となり有意差を認めた($p < 0.05$)。

考 察

抗菌薬による腸内細菌叢への影響がPT-INR上昇に関与しており、種類によって腸内細菌叢への影響は異なるため⁹⁾、抗菌薬治療中に特定の抗菌薬がPT-INR上昇の主要因になると考えられている。本研究ではPT-INRを上昇させやすいとされる抗菌薬の使用がPT-INR上昇要因として明らかな結果にはならなかった。また、NMTT基を含む薬剤は他の抗菌薬とは異なり、ビタミンK依存性凝固因子の合成を阻害し、PT-INRを上昇させることが報告されているものの¹⁰⁾、NMTT基を含む薬剤もPT-INR上昇要因として明らかなにはならなかった。従って、抗菌薬の種類に関係なく全ての抗菌薬においてPT-INRを上昇させる可能性がある。ただし、本研究における抗菌薬のカウントは、種類、胆汁移行性良好、蛋白結合率が高い、嫌気性菌カバー、NMTT基を含むといっ

表 1 患者背景, 投与された抗菌薬

	抗菌薬開始時		p 値
	PT-INR 上昇群 n=33	PT-INR 非上昇群 n=35	
年齢 (歳)	80.3±10.8	80.3±12.1	0.961*
性別 (男/女)	14/19	16/19	0.977****
体重 (kg)	61.7±11.4	56.6±10.9	0.068*
PT-INR	1.7±0.4	1.7±0.4	0.496*
ワルファリン投与量 (mg)	1.8 [1.5-2.0]	1.8 [1.3-2.0]	0.637***
ワルファリン使用目的			
心原性脳梗塞の予防, n (%)	28 (84.8)	26 (74.2)	0.440****
心房細動, n (%)	2 (6.1)	3 (8.6)	1.000****
弁膜症, n (%)	1 (3.0)	2 (5.7)	1.000****
その他, n (%)	2 (6.1)	4 (11.4)	0.725****
既往			
高血圧, n (%)	25 (75.8)	23 (65.7)	0.521****
心房細動, n (%)	25 (75.8)	21 (60.0)	0.259****
心不全, n (%)	8 (24.2)	9 (25.7)	1.000****
糖尿病, n (%)	8 (24.2)	11 (31.4)	0.697****
臨床検査値			
アルブミン (g/dL)	3.0±0.4	3.0±0.6	0.864**
AST (U/L)	28.0 [21.0-37.0]	29.0 [19.5-41.0]	0.773***
ALT (U/L)	22.0 [15.0-31.0]	22.0 [16.0-32.0]	0.951***
尿素窒素 (mg/dL)	27.2 [16.8-70.8]	22.3 [15.6-29.3]	0.169***
血清クレアチニン (mg/dL)	0.9 [0.7-1.2]	0.8 [0.6-1.1]	0.377***
eGFR (mL/min/1.73m ²)	60.7±34.0	67.5±35.6	0.426*
CRP (mg/dL)	8.1 [4.6-10.8]	6.6 [2.7-11.6]	0.308**
白血球数 (×10 ³ /μL)	112.0 [80.0-139.0]	109.0 [87.0-126.5]	0.844**
欠食, n (%)	16 (48.5)	5 (14.3)	p<0.05****
感染症種類			
肺炎, n (%)	23 (69.7)	12 (34.3)	p<0.05****
尿路感染症, n (%)	8 (24.2)	17 (48.6)	0.067****
血流感染症, n (%)	1 (3.0)	2 (5.7)	1.000****
その他, n (%)	1 (3.0)	4 (11.4)	0.390****
抗菌薬			
ペニシリン系, n (%) ^{a)}	20 (60.6)	16 (45.7)	0.324****
セフェム系, n (%) ^{b)}	12 (36.4)	21 (60.0)	0.088****
カルバペネム系, n (%) ^{c)}	2 (6.1)	3 (8.6)	1.000****
ニューキノロン系, n (%) ^{d)}	6 (18.2)	1 (2.9)	0.093****
アミノグリコシド系, n (%) ^{e)}	0 (0)	1 (2.9)	1.000****
胆汁移行性の良好な薬剤, n (%) ^{f)}	33 (100.0)	34 (97.1)	1.000****
蛋白結合率の高い薬剤, n (%) ^{g)}	8 (24.2)	10 (28.6)	0.897****
嫌気性菌カバーのある薬剤, n (%) ^{h)}	25 (75.8)	20 (57.1)	0.172****
NMTT 基を含む薬剤, n (%) ⁱ⁾	2 (6.1)	5 (14.3)	0.484****
抗菌薬使用総数 ^{j)}	2 [1-2]	1 [1-1]	p<0.05**
抗菌薬投与日数 ^{k)}	7.6±3.5	8.1±3.9	0.573*

連続変数は検定により, 平均値±標準偏差値もしくは中央値 [四分位範囲] で示した。

PT-INR : prothrombin time-international normalized ratio, AST : aspartate transaminase, ALT : alanine transaminase, eGFR : estimated glomerular filtration rate, CRP : C-reactive protein, NMTT : N-methyl tetrazole thiol

a) ampicillin (ABPC), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)

b) cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), cefozopran (CZOP), ceftazidime (CAZ), ceftriaxone (CTRX), flomoxef (FMOX), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ)

c) imipenem/cilastatin (IPM/CS), meropenem (MEPM)

d) ciprofloxacin (CPFX), gatifloxacin (GFLX), levofloxacin (LVFX), pazufloxacin (PZFX)

e) isepamicin (ISP)

f) ABPC, CAZ, CEZ, clindamycin (CLDM), CMZ, CPFX, CTM, CTRX, FMOX, IPM/CS, MEPM, PIPC, PZFX, SBT/ABPC, SBT/CPZ, TAZ/PIPC

g) CEZ, CLDM, CMZ, CTRX, minocycline (MINO), SBT/CPZ

h) CLDM, CMZ, MINO, SBT/ABPC, SBT/CPZ, TAZ/PIPC

i) CMZ, SBT/CPZ

j) PT-INR 上昇群 : PT-INR 上昇までの使用総数, PT-INR 非上昇群 : 治療終了までの使用総数

k) PT-INR 上昇群 : PT-INR 上昇までの投与日数, PT-INR 非上昇群 : 治療終了までの投与日数

*Student's t-test **Welch's t-test ***Mann-Whitney U-test ****Chi-squared test

表2 PT-INR 上昇に対する多変量ロジスティック回帰分析

要因	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値
欠食	5.33 (1.47-19.30)	p<0.05
肺炎	4.17 (1.28-13.60)	p<0.05
抗菌薬使用総数	3.53 (1.32-9.43)	p<0.05

抗菌薬使用総数：抗菌薬開始時から PT-INR 上昇時と抗菌薬開始時から終了時までの抗菌薬の使用総数

た項目において1つの薬剤が重複してカウントされることから交絡バイアスとなる可能性もあるため、正確な評価は難しいと推察される。また、抗菌薬使用総数は有意差を認め、PT-INR 上昇要因として考えられた。多くの種類の抗菌薬の使用は腸内細菌をより減少させるなどビタミン K の産生を低下させる大きな要因となる可能性がある。

ワルファリンは上部消化管から吸収され、血液中心に血漿蛋白アルブミンと結合した 90~99% が薬理的に不活性な結合型として、1~10% が薬理効果を発揮する遊離型として存在している¹⁾。遊離型は主として肝細胞にあるチトクローム P450 (CYP) により代謝され、不活性な代謝体に変換された後に尿中および胆汁を介して糞便中に排泄される¹⁾。この代謝機序から腎障害はワルファリンの体内動態に影響がないと考えられる。しかし、腎障害による尿中の Alb 排泄増加や尿毒症物質による Alb の結合阻害が要因となり、ワルファリンの遊離型の割合が増加することが報告されている^{11,12)}。このことから抗菌薬治療開始後の腎機能や Alb の観察が PT-INR 上昇リスクを測る指標となる可能性はある。本研究において抗菌薬治療開始後の腎機能や Alb の変化についての比較が考慮されるが、本研究は後方視的調査のため、各症例における重症度等を加味した比較時点の設定ができず検討は不可能であった。

欠食が PT-INR 上昇のリスク因子となりうるのは、食事からのビタミン K 補給不足が原因とされている⁴⁾。本研究の結果からも欠食であることが PT-INR 上昇要因と考えられる。その一方で、感染症種類が肺炎であることにも有意差を認め、肺炎は PT-INR 上昇要因として考えられた。肺炎の患者が経口摂取困難となり欠食となる可能性は高く、本研究では PT-INR 上昇群の肺炎患者 12/23 (52.2%)、PT-INR 非上昇群の肺炎患者 3/12 (25.0%) が欠食であり、この結果からも肺炎と欠食の関連性があることが推察される。さらに、欠食による低栄養や感染症による蛋白異化亢進を原因とする Alb 低下も考えられ、これらは密接に関連していることが示唆されるが、いずれかの項目が PT-INR 上昇の直接的なリスク因子であるかの言及は難しい。

また、感染症による炎症反応や発熱が PT-INR の上昇要因であることも報告されている^{13,14)}。抗菌薬の投与に

関係なく、感染症である時点で PT-INR の上昇が起こりやすい状況であることが推察される。ただし、抗菌薬自体に PT-INR 上昇リスクがあることはこれまでの研究からも明らかである¹⁵⁾。感染症であること、抗菌薬治療をすることは PT-INR 上昇リスク因子が同時多発しやすい状況であることが示唆される。

本研究の限界として、PT-INR 値が安定して維持されたと定義するために、抗菌薬開始時とそれ以外の時点の差を±33% 以内と設定したが、この範囲内で PT-INR が上昇していた可能性はある。しかし、維持量が決定して血液凝固能が安定するまでの期間とされているワルファリン投与開始から 3~4 週間以上が経過して、さらに投与量も抗菌薬治療 1 週間以上前から治療終了まで不変であるという条件も付加して本研究ではその定義の意味をより強めた。また、本研究では抗菌薬との相互作用を調査する目的のため、CYP に関して相互作用のある薬剤との関連性については調査しておらず言及はできていない。さらに、本研究の全症例数は 68 名であるため、これまでの研究結果などからリスク因子に関して類似した結果になると予想されるが、さらに症例数を集積し、前向き研究にて多岐に渡るリスク因子を考慮した研究方法を吟味し、新たな知見が得られることも含め再評価する必要がある。

結 語

本研究はワルファリン投与中の抗菌薬治療における PT-INR 上昇要因を抗菌薬の種類、患者背景も含め明らかにすることを目的とした。本研究結果より、抗菌薬治療開始時に欠食、肺炎を有し、治療中に複数の抗菌薬を使用することは PT-INR 上昇要因となる可能性があると考えられた。ワルファリン投与中の抗菌薬治療においては抗菌薬種類だけでなく、様々な要因を考慮した上で患者状態を総合的に判断した評価が重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 青崎正彦, 岩出和徳, 越前宏俊監修: Warfarin 適正使用情報 改訂版 (本編), エーザイ, 東京, 2020.
- 2) 木村 充, 亀谷真実, 梶丸弘幸, 園山裕靖: NMTT 基を有するセフェム系抗生物質の使用後に発生した血液凝固障害の 1 例. 医学検査 2019; 68(4): 781-5.
- 3) 中野貴文, 中村智美, 仲村佳彦, 入江圭一, 佐藤啓介, 松尾宏一, 他: テイコプラニン併用がワルファリン服用感染症患者の PT-INR に及ぼす影響. 薬誌 2017; 137(7): 909-16.
- 4) 青崎正彦, 岩出和徳, 越前宏俊監: Warfarin 適正使用情報 改訂版別冊 (相互作用各論編): https://medicaleisai.jp/products/wf/wf_t1: 2023 年 7 月 31 日現在.
- 5) Shevchuk YM, Conly JM: Antibiotic-associated hypoprothrombinemia: a review of prospective studies, 1966-1988. Rev Infect Dis 1990; 12: 1109-26.
- 6) Ramotar K, Conly JM, Chubb H, Louie TJ: Production of

- menaquinones by intestinal anaerobes. *J Infect Dis* 1984; 150: 213-8.
- 7) Labaf A, Sjalander A, Stagmo M, Svensson PJ: INR variability and outcomes in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Thromb Res* 2015; 136: 1211-5.
 - 8) 高田忠敬：急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会編，科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン，医学図書出版，東京。
 - 9) Sullivan A, Edlund C, Nord CE: Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101-14.
 - 10) 岩田 敏：抗生剤投与中の腸内細菌叢及び血液凝固系の変動に関する検討. *感染症誌* 1984; 58(9): 903-20.
 - 11) Doi K, Katagiri D, Negishi K, Hasegawa S, Hamasaki Y, Fujita T, *et al.*: Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 82: 1114-20.
 - 12) 齋藤秀之, 乾 賢一：腎疾患時における薬物投与計画. *臨薬理* 2002; 33(2): 25-36.
 - 13) Clark NP, Delate T, Riggs CS, Witt DM, Hylek EM, Garcia DA, *et al.*: Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 409-16.
 - 14) 齊藤竜平, 赤尾浩慶, 粕野健一, 野村祐介, 北山道彦, 津川博一, 他：尿路感染による食欲低下に伴い急激な PT-INR の延長を認めた後期高齢者慢性心房細動の 1 例. *日老医誌* 2009; 46(6): 541-4.
 - 15) Wang M, Zeraatkar D, Obeda M, Lee M, Garcia C, Nguyen L, *et al.*: Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 4051-100.

〔連絡先〕〒060-8570 北海道札幌市中央区南 1 条西 14 丁目 291 番地 190
 社会医療法人医仁会中村記念病院薬剤部 武田龍馬
 E-mail: r-takeda@nmh.or.jp]

Analysis of Factors Contributing to PT-INR Elevation during Antimicrobial Therapy in Patients Taking Warfarin

Ryoma TAKEDA¹⁾, Kazunori YAMADA¹⁾ and Takanobu HOSHI²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Nakamura Memorial Hospital, ²⁾Division of Clinical Pharmacy, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University of Science

Abstract

It is common for the prothrombin time-internationally normalized ratio (PT-INR) to increase during antimicrobial therapy in patients taking warfarin. Antimicrobial agents that are likely to increase PT-INR include broad-spectrum agents and those that contain N-methylthiotetrazole side chains. In this study, we retrospectively examined the effects of the type of antimicrobial agent and the background of patients receiving antimicrobial agents on changes in the PT-INR. The subjects were patients who received antimicrobial agents while taking warfarin from 2013 to 2017. There were 33 patients in the group with elevated PT-INR and 35 patients in the group with nonelevated PT-INR. In the univariate analysis for the search for factors contributing to PT-INR elevation, there were significant differences in missed meals, pneumonia, and the total number of antibacterial agents used ($p < 0.05$), but not in the type of antimicrobial agent. The results for PT-INR elevation factors were similar to those of the univariate analysis in the multivariate analysis. The odds ratios (95% confidence interval) were 5.33 (1.47-19.30) for missed meals, 4.17 (1.28-13.60) for pneumonia, and 3.53 (1.32-9.43) for the total number of antibacterial agents used, respectively. These results suggest that no specific type of antimicrobial agent is responsible for the increase in PT-INR; however, multiple factors may be involved in the increase in PT-INR during antimicrobial therapy.

Key words: warfarin, PT-INR, antimicrobial agent