

## トラマドールの併用がワルファリン服用患者の PT-INR の変動に及ぼす影響

細野智美,<sup>a</sup> 近藤愛子,<sup>a</sup> 神林泰行,<sup>a</sup> 本間真人<sup>\*,a,b</sup>**Effects of Tramadol Coadministration on Prothrombin Time-International Normalized Ratio in Patients Receiving Warfarin**Tomomi Hosono,<sup>a</sup> Aiko Kondo,<sup>a</sup> Yasuyuki Kambayashi,<sup>a</sup> and Masato Homma<sup>\*,a,b</sup><sup>a</sup>Pharmacy Department, University of Tsukuba Hospital; 2-1-1 Amakubo, Tsukuba, Ibaraki 305-8576, Japan:and <sup>b</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, University of Tsukuba; 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan.

(Received December 21, 2016; Accepted April 6, 2017)

Several case studies have reported a possible drug interaction between warfarin and tramadol where tramadol coadministration enhanced the antithrombotic effects of warfarin. To assess this drug interaction, changes in prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) before and after tramadol coadministration were investigated in patients receiving warfarin. For this study, we examined 54 patients (male/female: 22/32, 68.4±12.7 years) who were being treated with warfarin for deep vein thrombosis, atrial fibrillation, arteriosclerosis obliterans, congestive heart failure, and other vascular diseases. Significant increases in PT-INR were observed 9.5 (1–118) d after coadministration of tramadol (1.81±0.56 vs. 2.47±1.10,  $p<0.01$ ). Twenty-eight patients (PT-INR increased group) with PT-INR elevation of greater than 0.5 or dose reduction of warfarin after coadministration of tramadol were compared with other groups of patients to find drug interaction risk factors. Logistic regression analysis revealed that lower levels of albumin (3.5 g/dL or less) [odds ratio (OR) 22.1; 95% CI 2.9–169.9]; lower eGFR (50 mL/min or less) (OR 7.7; 95% CI 1.4–42.0); and PT-INR before tramadol coadministration (OR 38.2; 95% CI 3.7–397.6) were characteristic of the PT-INR increased group. These results suggest that tramadol coadministration enhanced the antithrombotic effects of warfarin in patients with higher PT-INR, lower albumin levels and decreased renal function as the risk factors for this drug interaction.

**Key words**—warfarin; tramadol; drug interaction; prothrombin time-international normalized ratio; risk factor

## 緒 言

ワルファリン (warfarin; WF) は、血液のうっ滞や凝固系の関与が強い静脈血栓に対して用いられる抗凝固薬であり、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞の二次予防、心房細動における血栓塞栓症の予防、人工弁置換術後の血栓塞栓症などに用いられる。<sup>1)</sup> WF は多くの薬物との相互作用が知られており、作用の増強による出血や、作用の減弱による血栓塞栓症などの重篤な合併症との関連が指摘されている。<sup>1)</sup> WF を安全かつ効果的に使用するためには、その抗凝固作用をプロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio; PT-INR) で評価し、用量を調節することが重

要である。<sup>1)</sup>

トラマドール (tramadol; TR) は、オピオイド受容体に結合するとともにモノアミン再取り込み阻害作用によって鎮痛効果を発揮する非麻薬性の中枢性鎮痛薬であり、<sup>2)</sup> 治療困難ながん性疼痛、慢性疼痛の緩和に汎用されている。<sup>3)</sup> WF と TR は、上記の循環器系疾患を有する患者が慢性疼痛を訴えたときに併用される機会が多く、主として整形外科疾患を合併した場合にみられる。WF と TR の薬物相互作用は、これまでに海外での症例がいくつか報告されており、両剤の併用により PT-INR の延長、斑状出血等、WF の抗凝血作用の亢進が指摘されている。<sup>4-6)</sup> このことは両剤の添付文書でも注意喚起されているが、<sup>1,2)</sup> その発症要因や発現機序は明らかでない。

本研究では、WF と TR を併用した患者を対象に、両剤の投与量や併用期間、投与患者の背景が

<sup>a</sup>筑波大学附属病院薬剤部, <sup>b</sup>筑波大学医学医療系臨床薬剤学

\*e-mail: masatoh@md.tsukuba.ac.jp

Table 1. Patient Characteristics

	Total	Increased	Non-increased
Sex (Male/Female)	22/32	12/16	10/16
No. of patients with TR/AP	46	26	20
Age (year)	68.4±12.7	71.3±10.1	65.2±14.6
Body weight (kg)	53.7±12.9	53.2±13.2	54.2±12.7
Indication for WF therapy			
Venous thrombosis	20	10	10
Atrial fibrillation	9	3	6
Arteriosclerosis obliterans	8	5	3
Heart failure	7	5	2
Others	10	5	5
AST (IU/L)	26.0±22.1	26.7±23.6	25.2±20.8
ALT (IU/L)	22.4±20.1	22.9±21.4	21.8±19.1
BUN (mg/dL)	19.9±10.1	22.7±10.5	16.9±8.8**
Scr (mg/dL)	1.09±1.11	1.36±1.48	0.80±0.28
eGFR (mL/min)	54.6±23.2	47.9±22.7	62.8±21.6**
ALB (g/dL)	3.3±0.7	3.1±0.7	3.6±0.6*
Coadministration period (d) <sup>a</sup>			
	9.5 (1-118)	7 (1-118)	17 (1-63)
No. of patients in Coadministration			
NSAIDs	23	14	9
Antibiotics	9	7	2
CYP2D6 inhibitor	14	6	8

Significant difference was observed between increased and non-increased group. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ . Data are represented as the mean  $\pm$  S.D. or median (range). <sup>a</sup> Coadministration period refers to the days from the starting tramadol coadministration to the measuring of PT-INR.

PT-INR の変動に及ぼす影響を調査したので報告する。

## 方 法

2010年9月から2015年12月に、WF内服中にTR錠若しくはTR/アセトアミノフェン (acetaminophen; AP) 配合錠を開始した患者54名 (男/女: 22/32名, 年齢 68.4±12.7歳, 体重 53.7±12.9kg) を対象とし, 併用前後のPT-INRの変動とWFの投与量で補正したPT-INR/投与量比 (PT-INR/D) を調査した。WFの投与量とPT-INRの変動は, TR併用後最大120日まで調査した。PT-INR測定までのWFとTRの併用期間は9.5(1-118)日であり (Table 1), TRを頓用のみで内服している患者は除外した。対象患者54名のうち46名は, TR/AP配合錠を服用していた。対象患者の疾患は, 静脈血栓症20名 (37.0%) が最も多く, ついで心房細動9名 (16.7%), 閉塞性動脈硬化症

8名 (14.8%), 心不全7名 (13.0%), その他10名 (18.5%) であった。患者背景 (年齢, 性別, 体重, 疾患など), WF投与量, TR/AP配合錠又はTR錠の投与量, PT-INR, 及び併用薬 (NSAIDs: アスピリン, エトドラク, ジクロフェナク, セレコキシブ, ロキソプロフェン, 抗菌薬: セファゾリン, セフカペン, セフトジジム, ティコプラニン, ドリベネム, バンコマイシン, メロペネム, レボフロキサシン, CYP2D6阻害薬: アミオダロン, セレコキシブ, チクロピジン, パロキセチン, デュロキセチン), 各種臨床検査値 (肝機能, 腎機能を含む) などは診療録を用いて調査した。TR併用後にPT-INRが0.5以上の上昇又はWFの減量を要した患者をPT-INR上昇群, その他を非上昇群とし, 上記調査項目をPT-INR上昇群と非上昇群で比較した。

統計解析には, IBM SPSS Statistics 22を使用した。Shapiro-Wilk検定により, 各群の値の分布に正規性のある場合は $t$ 検定又はWelch検定を, 正規性のない場合はMann-Whitneyの $U$ 検定を用いて2群間の差の検定を行った。頻度の偏りの検定には $\chi^2$ 検定を用いた。PT-INR上昇に関連する要因の解析は, 多重ロジスティック回帰分析を用いた。PT-INR上昇の有無を従属変数とし, 併用前のPT-INR値, TR服用量と, 腎機能低下 (eGFR  $\leq$  50 mL/min), 低ALB (ALB  $\leq$  3.5 g/dL) 及びNSAIDsの併用の有無を独立変数として, 調整オッズ比 (OR) と95%信頼区間 (CI) を求めた。

本研究は, 筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

## 結 果

TRの併用によりPT-INRが0.5以上の上昇, 又はWFを減量した患者28名 (51.9%) を上昇群とし, その他の26名 (48.1%) を非上昇群として (Table 1), PT-INRの変動 (Table 2 and Fig. 1) とその変動要因 (Table 3) について検討した。

WFとTRの併用によりPT-INRは有意に上昇した (併用前 vs. 併用後: 1.81±0.56 vs. 2.47±1.10,  $p < 0.01$ ) (Table 2)。WFの投与量はTRの併用前後で差はなかった (2.48±1.31 vs. 2.45±1.29 mg/d) が, PT-INR/DはTRの併用により有意に上昇した (0.95±0.62 vs. 1.30±1.00,  $p < 0.01$ ) (Table 2)。

Table 2. Comparing Warfarin Dose and Changes in PT-INR before and after Coadministration of Tramadol

	Total	Increased	Non-increased
Tramadol dose (mg/d)	112.5 (25–300)	112.5 (75–300)	100.0 (25–150)
Warfarin dose (mg/d)			
Before	2.48±1.31	2.44±1.08	2.53±1.54
After	2.45±1.29	2.36±1.13	2.56±1.47
PT-INR			
Before	1.81±0.56	2.02±0.62	1.58±0.38*
After	2.47±1.10†	3.33±0.80†	1.55±0.42*
Δ	0.66±1.00	1.31±0.99	-0.04±0.29
PT-INR/D			
Before	0.95±0.62	1.02±0.68	0.88±0.54
After	1.30±1.00†	1.78±1.13†	0.78±0.43*
Δ	0.35±0.70	0.76±0.67	-0.10±0.39

Significant difference was observed between increased and non-increased group, \* $p<0.01$ . Significant difference was observed between before and after coadministration of tramadol, † $p<0.01$ . Data are represented as the mean±S.D. for warfarin dose and PT-INR or median (range) for tramadol dose.

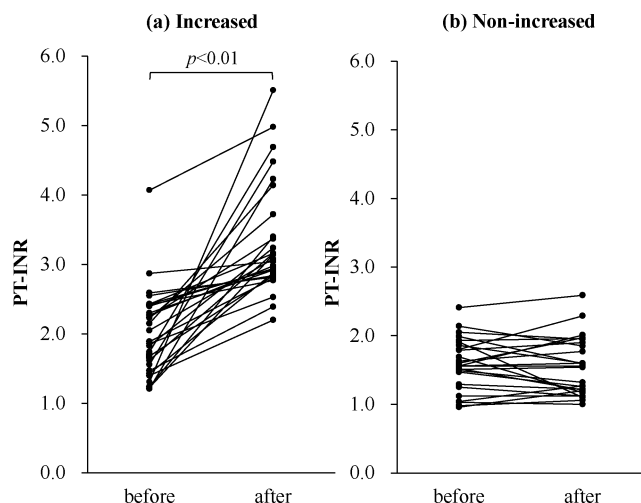
併用した TR の投与量は、上昇群の方が非上昇群に比べて高い傾向にあったが、明らかな差は認められなかった (112.5: 75–300 vs. 100.0: 25–150 mg/d) (Table 2). 上昇群の PT-INR は TR の併用により有意に上昇し (2.02±0.62 vs. 3.33±0.80,  $p<0.01$ ), WF 投与量は減少傾向を示した (2.44±1.08 vs. 2.36±1.13 mg/d) (Table 2). 上昇群の PT-INR/D は、TR 併用により有意に上昇した (1.02±0.68 vs. 1.78±1.13,  $p<0.01$ ) (Table 2). 非上昇群では TR 併用によるこれらの変動はみられなかった (Table

2). また、上昇群では非上昇群と比較して TR 併用前の PT-INR が有意に高く (2.02±0.62 vs. 1.58±0.38,  $p<0.01$ ), PT-INR/D (1.02±0.68 vs. 0.88±0.54) も高い傾向にあった (Table 2).

PT-INR 上昇群と非上昇群の患者背景を比較したところ、上昇群では eGFR (47.9±22.7 vs. 62.8±21.6 mL/min,  $p<0.01$ ) と血清アルブミン (ALB) (3.1±0.7 vs. 3.6±0.6 g/dL,  $p<0.05$ ) が、非上昇群より有意に低値であった (Table 1). 年齢、性別、体重、疾患、肝機能検査値については両群で差はなかった (Table 1). WF の効果に影響する抗菌薬と NSAIDs の併用患者は上昇群で多い傾向を示した (抗菌薬: 7 名 vs. 2 名, NSAIDs: 14 名 vs. 9 名) が有意差はなかった (Table 1). また、TR の代謝に影響する CYP2D6 阻害薬の併用も両群で差はなかった (Table 1). TR 併用後に肝機能の低下を示した患者を 1 名 (上昇群) 認めたが、播種性血管内凝固症候群を発現した患者はいなかった.

PT-INR の上昇要因 (併用前の PT-INR 値、腎機能低下、低 ALB、TR 服用量、NSAIDs の併用) について多重ロジスティック解析を行った (Table 3). 独立変数のオッズ比 (OR) より、PT-INR 上昇に関連する要因として低 ALB (ALB≤3.5 g/dL) (OR 22.1; 95%CI 2.9–169.9), TR 併用前の PT-INR 値 (OR 38.2; 95%CI 3.7–397.6), 腎機能低下

## (A) PT-INR



## (B) PT-INR/D

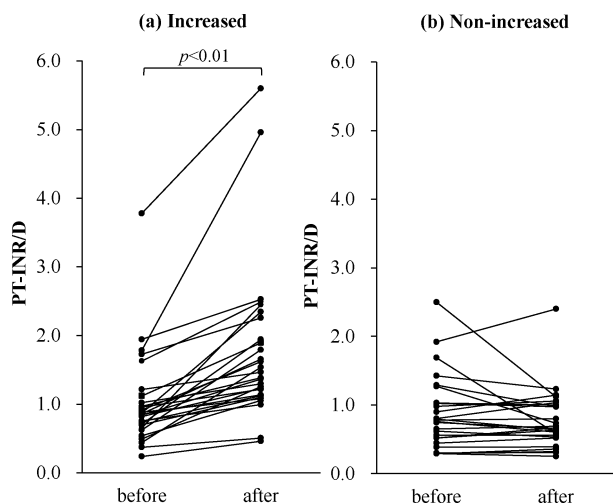


Fig. 1. Change in the PT-INR (A) and PT-INR/D (B) before and after Coadministration of Tramadol in Patients Receiving Warfarin

The patients possessing PT-INR elevation of greater than 0.5 or dose reduction of warfarin after coadministration of tramadol were defined as increased group (a) and the other, non-increased group (b). Significant difference was observed between before and after coadministration of tramadol in increased group.

Table 3. Adjusted Odds Ratios for PT-INR Elevation after Coadministration of Tramadol

	Partial regression coefficient	<i>p</i> value	Odds ratio (95% CI)
PT-INR (before)	3.642	<0.01	38.2(3.7–397.6)
Lower albumin (ALB≤3.5 g/dL)	3.095	<0.01	22.1(2.9–169.9)
Lower eGFR (eGFR≤50 mL/min)	2.045	<0.05	7.7(1.4–42.0)
Coadministration of NSAIDs	1.227	0.16	3.4(0.6–18.7)
Tramadol dose	0.006	0.63	1.0(0.9–1.0)

(eGFR≤50 mL/min) (OR 7.7; 95% CI 1.4–42.0)の影響が強いことが示された (Table 3)。これら要因について Hosmer-Lemeshow の適合度は  $p = 0.063$  と有効で、判別的中率は 77.8%であった。

### 考 察

本研究によって、WF を服用している約半数の患者 (51.9%) において TR の併用により薬物相互作用によると考えられる PT-INR と PT-INR/D の上昇がみられることが明らかとなった (Fig. 1)。また、薬物相互作用による PT-INR の上昇は、 $1.31 \pm 0.99$  であり (Table 2 and Fig. 1)、WF の投与量補正に影響する程度であることも確認された。したがって、この薬物相互作用のリスク要因を明らかにし、起こり得る患者を識別することは、WF の適正使用にとって重要なことと考えられた。

本薬物相互作用には、併用する TR の投与量の影響は少ないと考えられるが (Table 2)、PT-INR 上昇群では、低 ALB、腎機能低下及び TR 併用前の PT-INR が相対的に高いことが特徴的であった (Table 3)。WF は血中では 90–99% がタンパク結合をしており、その主要な結合タンパクはアルブミンである。<sup>1)</sup> したがって低 ALB 血症では、WF の作用は高まる状態であり、この状況で TR を併用すると PT-INR の上昇が起こり易いと考えられる。このことは、上昇群において TR 併用前の PT-INR/D が高いことと矛盾しない。

併用前の PT-INR が低い患者でも、併用後に 3 以上の値まで上昇する例があり、このような患者では、全例で低 ALB 血症を認め、また TR 併用から PT-INR 測定までの間隔が長い場合 (21 日以上) に、その上昇がより顕著であった。したがって、併

用前の PT-INR が低い場合でも TR を併用する場合には、早めの検査を促す必要があると考える。

TR は、肝代謝と腎排泄によって体内から消失する薬剤であり、消失過程の変動が血中濃度に影響することがわかっている。<sup>2)</sup> すなわち、TR は腎障害や肝機能低下 (肝硬変患者) によって、クリアランスが低下し、血中濃度の半減期が 1.5–2.6 倍に上昇する。<sup>2,7,8)</sup> 今回の対象症例では、明らかな肝機能低下例は 1 名であり、上昇群に含まれていた。一方、腎機能の低下 (eGFR<30 mL/min) は 7 名であり、そのうち 6 名 (85.7%) が上昇群であった。腎クリアランスの寄与が少ない (15%程度) TR において、腎機能低下による血中濃度上昇の程度は明らかでないが、腎機能低下例の多くは (85.7%) は同時に低 ALB 血症も有していたことから、これらの両者が WF との薬物相互作用に影響した可能性が考えられる。

TR は薬物代謝酵素の主に CYP2D6 によって M1 に代謝変換されることが知られており、<sup>9)</sup> したがって TR の血中濃度は、CYP2D6 遺伝子多型 (酵素活性が欠損型)、あるいは CYP2D6 阻害薬の併用によって上昇する。海外で報告された、WF と TR との相互作用症例でも<sup>10)</sup> CYP2D6 遺伝子多型 (酵素活性が欠損型) あるいは CYP2D6 阻害薬との併用による TR の血中濃度上昇が、その一因として指摘されている。日本人では CYP2D6 の活性欠損者の割合は 1%未満<sup>11)</sup> と、欧米人 (5–10%)<sup>12)</sup> と比べて低いことから、CYP2D6 遺伝子多型で説明できる相互作用症例は極めて少ないと考えられるが、リスク因子としては検証する価値はあると考える。

TR の併用は WF の作用を増強することがあるため、併用注意とされているが、その作用機序は不明であり、発生頻度も明らかになっていなかった。本研究でもその機序を明らかにすることはできなかったが、少なくとも、両剤の併用患者の約半数に WF の増強作用がみられること、また、そのリスク因子として低 ALB 血症、腎機能低下、併用前の高い PT-INR 値が関与している可能性が明らかとなった。CYP2D6 遺伝子多型解析も含めて、これらのリスク因子を有する患者において両剤を併用する場合は、PT-INR を頻回に測定し、WF 投与量を調整する必要があると考えられた。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

#### REFERENCES

- 1) Package Insert of Warfarin®: ([http://www.eisai.jp/medical/products/di/PI/PDF/WF\\_T\\_PI.pdf](http://www.eisai.jp/medical/products/di/PI/PDF/WF_T_PI.pdf)), Eisai Co., Ltd., cited 9 November, 2016.
- 2) Package Insert of Tramcet® Combination Tablets: (<http://www.janssenpro.jp/cs/Satellite?pagename=jpro/BlobDspBody&c=simage&cid=1402063818364>), Janssen Pharmaceutical K.K., cited 9 November, 2016.
- 3) Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. “Iryoyou Mayaku Tekiseishiyou Guidance.”: ([http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/dl/2012iryo\\_tekisei\\_guide.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/dl/2012iryo_tekisei_guide.pdf)), cited 9 November, 2016.
- 4) Sabbe J. R., Sims P. J., Sims M. H., *Pharmacotherapy*, **18**, 871–873 (1998).
- 5) Dumo P. A., Kielbasa L. A., *Pharmacotherapy*, **26**, 1654–1657 (2006).
- 6) Juel J., Pedersen T. B., Langfrits C. S., Jensen S. E., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **69**, 291–292 (2013).
- 7) Zapater P., Lasso de la Vega M. C., Horga J. F., Such J., Frances R., Esteban A., Palazòn J. M., Carnicer F., Pascual S., Pérez-Mateo M., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **20**, 29–36 (2004).
- 8) Prescott L. F., Speirs G. C., Critchley J. A., Temple R. M., Winney R. J., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 291–297 (1989).
- 9) O’Reilly R. A., Aggeler P. M., Leong L. S., *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **11**, 1–22 (1964).
- 10) Hedenmalm K., Lindh J. D., Säwe J., Rane A., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **60**, 369–372 (2004).
- 11) Chida M., Yokoi T., Kosaka Y., Chiba K., Nakamura H., Ishizaki T., Yokota J., Kinoshita M., Sato K., Inaba M., Aoki Y., Gonzalez F. J., Kamataki T., *Pharmacogenetics*, **9**, 601–605 (1999).
- 12) Chida M., Yokoi T., Kosaka Y., Chiba K., Nakamura H., Ishizaki T., Gonzalez F. J., Kamataki T., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **27**, 59–60 (1996).