

TS-1과 Warfarin의 약물상호작용에 의한 연부조직출혈 1예

충남대학교 의과대학 내과학교실

천재민 · 박남숙 · 박남환 · 윤각원 · 양영준 · 윤환중 · 조덕연 · 김삼용

A Case of Soft Tissue Bleeding Due to a Possible Drug Interaction between Warfarin and TS-1

Jae-min Chun, M.D., Nam-Sook Park, M.D., Nam-Hwan Park, M.D.,
Gak-Won Yun, M.D., Young-Joon Yang, M.D., Hwan-Jung Yun, M.D.,
Deog-Yeon Jo, M.D. and Samyong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Warfarin is one of the most commonly used oral anticoagulant. It is well established that a wide range of drugs, including the anticancer drug 5-fluorouracil, interact with warfarin; this results in altered coagulation parameters and bleeding sequelae. To date, any drug interaction between warfarin and TS-1 has not been reported on. A 58-yr old woman visited emergency department with gross hematuria and soft tissue swelling involving her left thigh and buttock. She had been diagnosed as having advanced colon cancer (Duke's classification D); she had undergone right hemicolectomy and partial hepatectomy, and she had received 5-FU/leucovorin chemotherapy two years prior to admission. Recurrent disease was revealed in the liver and lungs, and so 6 cycles of FOLFIRI (5-FU, leucovorin and irinotecan) chemotherapy were given. Follow-up abdominal CT scan showed progressive disease and then TS-1 oral chemotherapy was started. She took warfarin 2mg per day because of partial thrombosis in the lower inferior vena cava and left ovarian vein. The initial laboratory tests revealed a prothrombin time of 120 seconds and an international normalized ratio of 35. Fresh frozen plasma and a parenteral vitamin K injection were given. After resorption of the subcutaneous hematoma, warfarin was restarted at a dose of 1mg per day. This case shows the significant increased bleeding tendency following the combined administration of warfarin and TS-1. Because of the potential severity of this interaction, close monitoring of the coagulation parameters is recommended for patients receiving warfarin together with TS-1. (*Korean J Hematol 2005;40:271-273.*)

Key Words: Warfarin, TS-1, Prothrombin time

접수 : 2005년 10월 19일, 수정 : 2005년 11월 21일

승인 : 2005년 12월 6일

교신저자 : 김삼용, 대전광역시 중구 대사동 640

☎ 301-721, 충남대학교병원 내과

Tel: 042-220-7153, Fax: 042-220-7153

E-mail: frkim@cnuh.co.kr

Correspondence to : Samyong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University

640 Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: +82-042-220-7153, Fax: 042-220-7153

E-mail: frkim@cnuh.co.kr

서 론

Warfarin은 가장 흔히 사용되는 항응고제로 다양한 약물과의 상호작용이 알려져 있다. Warfarin은 간의 미세소체에서 비타민 K epoxide의 환원을 막아 비타민 K 결핍증과 유사한 상태를 유발한다. 간 미세소체의 대사에 영향을 미치거나 알부민 결합부위와 결합하는 여러 종류의 약물들이 warfarin의 효능에 변화를 초래한다.¹⁾ TS-1은 3세대 fluoropyrimidine으로 5-fluorouracil (5-FU)의 전구물질인 tegafur에 효소 억제제인 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP)과 potassium oxonate (Oxo)를 첨가하여 점막에 대한 부작용을 줄이면서 효과를 높인 경구용 항암제이다.²⁻⁴⁾ 5-FU와 warfarin의 상호작용에 의한 출혈성 경향에 대한 보고들은 많이 있었으나 현재까지 warfarin과 TS-1의 약물 상호작용에 의한 합병증은 보고된 바 없다. 저자들은 warfarin과 TS-1을 동시에 투여받던 진행성 대장암 환자에서 약물 상호작용에 의한 것으로 판단되는 출혈성 합병증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남○○, 58세, 여자

주 소: 의식수준의 저하

현병력: 입원 2년 전 간전이와 동반된 대장암 4기로 진단을 받고 우측대장절제술 및 간 부분절제술을 시행 받았다. 이후 5-FU와 leucovorin으로 6차례의 항암치료와 5-FU, leucovorin 및 irrinotecan (FOLFIRI)으로 6차례의 항암치료를 받았다. 2004년 8월에 추적 관찰한 복부전산화단층촬영에서 질병이 진행하여 경구항암제 TS-1을 1일 100mg씩 복용하기 시작하였으며, 이때 하행대정맥과 좌측난소정맥에 혈전증이 발견되어 warfarin을 1일 5mg 함께 복용하였다. 투약한 지 4일 후에 INR이 15까지 상승하고 변동이 심하여 일시적으로 중단하였고, INR이 안정화된 후에 다시 warfarin을 2mg으로 용량을 줄여서 사용하였다. 내원 일주일 전부터 육안적 혈뇨가 있었고 3일 전부터 좌측 대퇴부에 비해서 우측 대퇴부의 굵기가 현저히 증가하고 자반이 동반되었으며, 내원 3시간 전부터는 의식수준의 저하가 있어 응급실로 내원하였다. 특이한 식이를 섭취한 일이 없었으며 병원에서 처방해준 약 이외의 투약력도 없었다.

과거력: 대장암 이외 다른 병력은 없었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 활력 증후는 혈압이 80/50 mmHg, 심박수 97회/분, 호흡수 32회/분, 체온 36.0°C 이었고 급성병색이었다. 결막 및 구순은 창백하였고 동공반사는 양쪽 모두 정상이었다. 흉부 검사에서 특이 소견은 없었다. 복부검사서 전중 쇄골 선상의 늑골하연에서 1.5cm 정도로 간이 만져졌다. 우측 대퇴부와 둔부에 걸쳐 자반과 함께 대퇴부의 굵기가 좌측에 비해 현저히 증가되어 연부조직 내 출혈로 판단되었다.

검사실 소견: 완전혈구계산에서 백혈구 13,000/mm³, 혈소판 207,000/mm³, 혈색소 3.6g/dL이었다. 10일 전에 외래에서 검사한 혈색소는 10.5g/dL였다. 혈액화학검사서 BUN 45.1mg/dL, creatinine 2.1mg/dL이었으며 AST 42 IU/L, ALT 23 IU/L, 총 bilirubin 1.2mg/dL이었다. PT와 aPTT는 모두 120초 이상으로 측정되었다. 소변은 육안적으로 질은 혈뇨였다.

방사선 검사소견: 응급실에 내원 시 의식수준의 저하가 있어서 시행한 뇌전산화단층촬영에서 출혈의 증거는 없었다.

치료 및 경과: 우선 생리식염수와 농축적혈구 수혈을 하였다. Warfarin 복용을 중단시키고 비타민 K와 신선 동결혈장을 수혈하였다. 혈압이 상승하면서 의식은 정상으로 회복되었다. 입원 3일째부터 혈뇨는 더 이상 없었으며 우측 대퇴부의 굵기는 점차 감소하였다. INR이 정상범위로 회복된 후 warfarin은 1mg으로 용량을 줄여서 복용하였으며 INR이 2~3으로 유지되는 것을 확

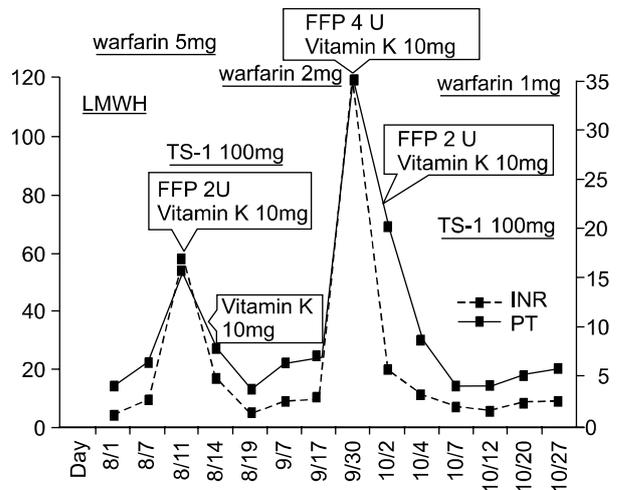


Fig. 1. Change of prothrombin time (PT) and International Normalized Ratio (INR) with time. FFP = fresh frozen plasma; LMWH = low molecular weight heparin.

인 후에 퇴원하였다(Fig. 1).

고 찰

본 증례는 TS-1로 치료 중인 암 환자에서 경구용 항응고제를 사용 시에 약물 상호작용에 의해 심각한 출혈 합병증이 발생 가능함을 경고하고, 암 환자의 혈전증 치료에서 경구용 항암제의 사용에 신중한 경과관찰의 필요성을 제시하고 있다.

Warfarin을 복용하는 암 환자에서 항암제로 5-FU를 사용하는 경우에 혈중농도를 증가시켜 출혈의 위험성이 증가하는 것은 잘 알려져 있으며, 5-FU의 유도체인 UFT, capecitabine에서도 보고되어 있다.^{5,6)} 따라서 5-FU의 약물전구체인 TS-1에서도 5-FU와 유사한 효과가 있으리라고 예측할 수 있으나 아직까지 보고된 바는 없었다. 본 증례에서 TS-1과 warfarin과의 상호작용에 의한 출혈성 합병증의 기전은 정확히 알려지지 않았으나, 5-FU가 간의 cytochrome CYP2C9의 합성을 억제하여 warfarin대사를 방해하여 혈중 농도가 상승한다고 알려져 있어,⁷⁻¹¹⁾ 본 증례에서도 이런 추정이 가능할 것으로 판단된다.

향후 TS-1을 사용하는 환자에서 warfarin을 병용 투여할 경우 혈액응고검사를 자주 모니터링하여 출혈 부작용을 피해야 할 것으로 판단된다. 또한 warfarin과 5-FU의 약물상호작용의 기전을 연구하여 이러한 상호작용이 발생할 수 있는 환자를 선별할 수 있는 지표를 고안할 수 있기를 기대해 본다.

참 고 문 헌

- 1) Deitcher SR. Antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic therapy. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw Hill Co, 2004:687-693.
- 2) Shirasaka T, Tsukuda M, Inuyama Y, Taguchi T. New oral anticancer drug, TS-1 (S-1) from bench to clinic *Gan To Kagaku Ryoho* 2001;28:855-64.
- 3) Sulkes A. From 5 fluorouracil to the new oral fluoropyrimidines: a brief overview of four decades of clinical investigations. *Isr Med Assoc J* 2001; 3:278-81.
- 4) van Groeningen CJ, Peters GJ, Schornagel JH, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral S-1 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:2772-9.
- 5) Saif MW. An adverse interaction between warfarin and fluoropyrimidines revisited. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5:175-80.
- 6) Copur MS, Ledakis P, Bolton M, et al. An adverse interaction between warfarin and capecitabine: a case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer* 2001;1:182-4.
- 7) Brown MC. An adverse interaction between warfarin and 5-fluorouracil: a case report and review of the literature. *Chemotherapy* 1999;45:392-5.
- 8) Scarfe MA, Israel MK. Possible drug interaction between warfarin and combination of levamisole and fluorouracil. *Ann Pharmacother* 1994;28:464-7.
- 9) Brown MC. Multisite mucous membrane bleeding due to a possible interaction between warfarin and 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy* 1997;17:631-3.
- 10) Wajima T, Mukhopadhyay P. Possible interactions between warfarin and 5-fluorouracil. *Am J Hematol* 1992;40:238.
- 11) Kolesar JM, Johnson CL, Freeberg BL, Berlin JD, Schiller JH. Warfarin-5-FU interaction- a consecutive case series. *Pharmacotherapy* 1999;19:1445-9.

1) Deitcher SR. Antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic therapy. In: Kasper DL, Braunwald E,