

## レクチャー

## 薬物の併用と相互作用

加藤 裕久

岩手医科大学歯学部口腔病因病態制御学講座歯科薬理学分野

(主任：加藤 裕久 教授)

実際の臨床の場合、複数の薬物が同時に手渡されるケースはかなりあり、また高齢者の場合、何らかの疾患を合併している場合も多く、複数の薬物を服用しているケースが想定される。

現在日本の糖尿病患者は800万人、予備軍を含めるとその倍になるという報告もある。高血圧の治療薬を服用している患者も多い。成人病だけでなく、若年者においても、例えば、気管支喘息薬との相互作用などはよく話題にあがっている。

一方、薬物間で相互作用があり有害事象が起こりうるとされているものは、厳密に論じると大変な量にのぼり、それを全部網羅しその機序まで述べると1冊の本にまでなる。非常に煩雑であるし、1人の人間の手に余る仕事でもある。また、網羅的にすることで本質を損なうことも考えられる。添付文書をみれば、単に一つの薬物の場合でも併用注意となっている薬物が沢山列挙されていることがある<sup>1)-4)</sup>。

本稿では歯科医療の際によく使用される抗菌薬と酸性非ステロイド性抗炎症薬（酸性NSAID）に話を限定し、しかも、代表的な組合せを中心に紹介する。絶えず新薬が開発され、副作用情

報も更新するので、実際の使用にあたっては薬物の添付文書などの情報・併用注意・併用禁忌に注意する必要がある。医薬品の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページからインターネットを介して手に入れることができる<sup>5)</sup>。

## A 抗菌薬との相互作用 (表1)

## 1. 吸収阻害により抗菌薬の効力が低下する場合

## 組合せ例

テトラサイクリン系と金属含有製剤ニューキノロン系と金属含有製剤

テトラサイクリン系、ニューキノロン系抗菌薬はMg, Fe, Al, Caなどと複合体を形成し水に不溶性となり、そのため消化管からの吸収が悪くなることが知られている。その場合、抗菌薬の効果が期待できないことが考えられる。金属を含有している薬物としては、制酸剤、胃腸薬、貧血用鉄剤等があげられる。

## その他の組合せ例

セフェム系と金属含有製剤

その他の組合せとしてセフェム系のセフジニル（セフゾン<sup>®</sup>）、エステル型セフェムのセフカ

Drug interactions in dental medicine

Hirohisa KATO

Division of Dental Pharmacology, Department of Pathogenesis and Control of Oral Diseases,

School of Dentistry, Iwate Medical University

1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020-8505)

Dent. J. Iwate. Med. Univ. 33 : 70-73, 2008

ペンピボキシル（フロモックス®）、セフジトレンピボキシル（メイアクト®）セフテラムピボキシル（トミロン®）セフロキシムアキセチル（オラセフ®）は金属含有製剤と併用することで吸収阻害をうけることが知られている。

## 2. 薬物代謝酵素シトクローム P-450 の活性を阻害し、併用薬の効果が増強する場合

### 組合せ例

#### マクロライド系と気管支喘息薬テオフィリンなど

マクロライド系は薬物代謝酵素シトクローム P-450 の活性を阻害するため、併用薬が代謝されなくなり、併用薬の体内濃度が上昇し副作用が生じることがある。テオフィリン（テオロング®、スローピッド®）は気管支喘息の治療薬であるが、安全有効濃度が狭いため、テオフィリン中毒に注意する必要がある。

### 組合せ例

#### マクロライド系とその他種々の薬物

マクロライド系は副作用が少ないということがいわれるが、この系列に属する抗菌薬には併用注意を必要とするものがある。併用薬で注意を要するものの種類は非常に多い。エルゴタミン、ピモジド、シサプリドなど、多くの組合せがあり、なかには併用禁忌のものもある。テオフィリンとの組合せで紹介したものと本質的に同じであるが、これはマクロライド系抗菌薬がシトクローム P-450（特に 3A4）を阻害することによるものがほとんどである。薬物代謝酵素を阻害するため併用薬の濃度が上昇することが理由なので、数多くの薬物がその注意の対象となる。例えばワルファリン、イトラコナゾール、ジゴキシシン、シクロスポリン、タクロリムス水和物、カルシウム拮抗薬、ミダゾラム、シンバスタチン、グリベンクラミド、テルフェナジン（発売中止）、カルバマゼピンなどがあげられる。同じマクロライド系に属しても薬物により大きく違うので個々の添付文書情報を参照されたい。

## その他の組合せ例

### ニューキノロン系と気管支喘息薬テオフィリン、アミノフィリンなど種々の薬物

一部のニューキノロン薬はシトクローム P-450 の活性を阻害することでマクロライド系と同様の結果をもたらすことが知られている。

マクロライド系と同じように併用薬の薬物濃度が上昇することが考えられるが、併用注意となっている薬物の数はマクロライド系ほどは多くないようである。しかし、クラリスロマイシン、スパルフロキサシン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシンは併用注意となっているものが多数ある。なかには併用禁忌のものもあり、注意を要する。

## 3. ニューキノロン薬と酸性非ステロイド性抗炎症薬（酸性 NSAID）の組合せについて

### 組合せ例

#### ニューキノロン系と酸性 NSAID

この組合せは特に最近話題になっている。ニューキノロン系単独でも中枢神経症状（めまい、けいれん）の副作用をもたらす場合が知られている。抑制性の神経伝達物質 GABA は中枢神経系に存在することで知られているが、GABA の受容体への結合をニューキノロン薬が阻害することで異常興奮をもたらすと説明されている。そして、酸性 NSAID はこの過程を促進することで、異常興奮をもたらし、けいれんに到ると考えられる。

ニューキノロン薬としては、ノルフロキサシン（バクシダール®）、シプロフロキサシン（シバスタン®）、ロメフロキサシン（ロメバクト®）等は併用禁忌となっているが、レボフロキサシン（クラビット®）、ガチフロキサシン（ガチフロ®）、オフロキサシン（タリビット®、タツミキシン®）は併用注意となっている。

酸性抗炎症薬は、フェンブフェン（発売中止）、フルピプロフェン（フロベン®）、アンフェナクナトリウム（フェナゾックス®）、ロキソプロフェンナトリウム（ロゼオール®）、その他が注意すべきものであるが、メフェナム酸（ポンター

表 1 本文で取り上げた抗菌薬と併用薬の相互作用例

抗菌薬	抗菌薬との併用薬（有害反応）
テトラサイクリン系	金属含有製剤（吸収阻害による抗菌薬効力低下）
ニューキノロン系	金属含有製剤（吸収阻害による抗菌薬効力低下）
セフェム系	金属含有製剤（吸収阻害による抗菌薬効力低下）
マクロライド系	テオフィリン（テオフィリン中毒）
マクロライド系	種々の薬物（シトクローム P450 阻害により併用薬の濃度上昇）
ニューキノロン系	テオフィリン（テオフィリン中毒）種々の薬物（マクロライドと同様）
ニューキノロン系	酸性 NSAID（痙攣）
エステル型セフェム	H2 ブロッカー（吸収阻害による抗菌薬効力低下）

ル®), アセトアミノフェン（解熱鎮痛薬, カロナール®), ロルノキシカム（ロルカム®), メロキシカム（モービック®), ピロキシカム（アルピラック®), アンピロキシカム（アンピローム®）などは併用注意となっていない。

併用禁忌となっていないニューキノロン薬と、併用注意と書かれていない酸性抗炎症薬の組合せでは、比較的安全な効果が期待できると思われる。しかし、他の抗菌薬を選ぶほうが煩雑でなく危険が少ないかもしれない。また添付文書情報や副作用情報は時事変化することが多いので、最新の情報に注意する必要がある。

#### 4. その他のもの

##### 組合せ例

##### エステル型セフェムと H2 ブロッカー

ヒスタミンには、アレルギー反応を起こす作用の他に、胃酸分泌を促進することが知られている。H2 ブロッカーは、ヒスタミンの数多い作用のうち、胃酸分泌促進作用をブロックする薬物である。H2 ブロッカーのシメチジン（タガメット®、アストロフェン®）、ラニチジン（ザンタック®）、ファモチジン（ガスター®）は胃潰瘍の治療薬として用いられている。

エステル型のセフェムと H2 ブロッカーを併用すると、セフェムの吸収が悪くなり、抗菌効果が低下すると言われている。この理由としては胃内 pH の上昇によりセフェムの溶解が抑制され吸収が低下するようである。

#### B 酸性非ステロイド性抗炎症薬（酸性 NSAID）の薬物間相互作用

数多くの併用注意があり、列挙すると大変な量であるが、その中で有名なものを何例かとりあげてみる（表 2）。相互作用のあるものうち、ほとんどのものは併用注意であり慎重に投与することで済むが、このうちの少数は併用禁忌のものがあるので、注意を要する。

##### 1. ニューキノロン薬と酸性 NSAID との併用

これは歯科では併用する機会が充分に考えられる組合せであるので注意を要する。しかし、これは前項の A3 で取り上げたので、ここでは省略する。

##### 2. ワルファリンカリウムと酸性 NSAID との組合せ

ワルファリンカリウムの作用が増強され、出血傾向が強まる。ワルファリンの一部は血中ではアルブミンと結合し、一種の不活性状態にあるが、酸性 NSAID の方がアルブミンとの結合性が強く、置換される。その結果、遊離型のワルファリンの血中濃度が増え、ワルファリンの薬理活性が増強するようになる。また、それだけではなく、酸性 NSAID には多少とも血小板凝集阻害作用があることから、出血傾向が増強される。

表2 酸性抗炎症薬との併用で有害となる薬物

併用薬物	有害作用, メカニズムなど
ニューキノロン系抗菌薬*	痙攣, 中枢神経症状, フルルビプロフェン, ケトプロフェンなどの酸性 NSAID とで併用禁忌の組合せがある。
ワルファリン*	ワルファリンの作用増強で出血傾向となる。
トルブタミドなど(スルホニル尿素系)*	経口糖尿病薬トルブタミドの作用が増強され低血糖となる。他の糖尿病薬にクロルプロパミド, グリベンクラミドがある。
炭酸リチウム	躁病治療薬, 作用増強で振戦, 痙攣などのリチウム中毒
ジゴキシン	強心薬ジゴキシンの副作用が増強される。
利尿薬(ループ系, チアジド系)	これら利尿薬の作用が減弱する。
ステロイド薬	双方に胃腸障害の副作用があり, 互いに増強する。
酸性 NSAID	相互に胃腸障害を増強するなど
HIV 感染症治療薬	リトナビル, ジドプジンと酸性 NSAID の組合せで併用禁忌, 併用注意のものがある。
降圧薬	$\beta$ 遮断薬, ACE 阻害薬などの作用が減弱する。
メトトレキサート	抗癌薬メトトレキサートの副作用が増強する。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇し作用が増強される。

\*:本文中に解説

### 3. 経口糖尿病薬トルブタミドと酸性 NSAID との併用

トルブタミド(スルホニル尿素系)と併用すると, トルブタミドの作用が増強され, 低血糖の副作用が生じる場合がある。副作用として意識障害が生じる場合があるので高所作業, 自動車の運転などの際特に注意が必要である。メカニズムは, 前記ワルファリンと同じで, アルブミンからトルブタミドが遊離することによる。

### 4. その他

それ以外の組合せで有害反応が知られているものは表2の中に示した。

## 文 献

- 1) 佐々木次郎ら編: 歯科におけるくすりの使い方 2003~2006, 初版, デンタルダイヤモンド社, 東京, 2002.
- 2) 五十嵐正男: 疾患別にみた禁忌薬と併用禁忌, 初版, 医学書院, 東京, 273-319 ページ, 2000.
- 3) 松田重三編: この薬の多剤併用副作用, 第2版, 医歯薬出版, 東京, 2000.
- 4) 長田薫編: これだけは知っておきたい医療禁忌, 初版, 羊土社, 東京, 2004.
- 5) 医薬品情報提供システム(<http://www.info.pmda.go.jp>)