

知っておきたい 薬物相互作用データ

[illegible]

小原 伸樹 ~ 15a 新GM

1234 • LISA VOL.11 NO.1 2004-1

徹底分析
シリーズ

添付文書：わかったつもりから本当の理解へ

14a ロダカイン

14a ロダカイン

の静脈内投与後、2 mg/kg/hr リドカインの持続静脈内投与は、標準的な挿管量のロクロニウムによって誘発される神経筋遮断の時間経過に影響を与えなかった。この投与計画について筆者が薬物動態シミュレーションした結果では、リドカイン投与開始後12時間以内の血中濃度は2.5～3.5 μg/mL程度で推移し、有効治療域(1～5 μg/mL)範囲内である。区域麻酔においては短時間に比較的多量のリドカインが投与される可能性があるが、これは血管内誤注入がなく、緩徐に吸収され血中濃度が上昇することを前提として許容されている。一例として、2%リドカイン15 mL(300 mg)を、体重57±15 kg(平均72歳)の患者に対して両側閉鎖神経ブロックに用いると、最高血中濃度到達時間は20±5.5分、最高血中濃度は3.8±0.8 μg/mLであった⁹⁾。

これらの知見をまとめると、確かに薬力学的相互作用は存在するが、標準的なリドカイン投与を行う限りでは、ロクロニウムの効果への影響は臨床的には大きくないと考えられる。

相互作用の実例2:
ワルファリン

ワルファリンカリウムは、凝固因子のプロトロンビンなどの産生に関与するビタミンKが体内で再利用されるサイクルにおいて、ビタミンKエポキシド還元酵素を阻害することで抗凝固作用を示す。

ワルファリン×ロピオン 色ベタ
ワルファリンは血漿タンパク(主にアルブミン)への結合率が非常に高く、

約97～99%が結合型で遊離型は1～3%程度とされている。薬理学的に実際に作用するのは遊離型であるため、この比率の変化が臨床的に重要である。非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)には血漿アルブミンと高い割合で結合する薬物が多い。麻酔科医が頻用するフルビプロフェンアキセチル静注薬(ロピオン[®])のタンパク結合率は99.9%であり、ほかのNSAIDsも90%以上の概して高い値を示す。したがって、NSAIDsがアルブミンと結合しているワルファリンを追い出し、ワルファリンの遊離型が増加して一時的に抗凝固作用(PT-INR)の上昇を引き起こす可能性がある。ロピオンの添付文書には「クマリン系抗凝固剤(ワルファリン)の作用を増強するとの報告があるので、用量を調節するなど注意すること」とある。フェンプロクモン(欧州で使用されているクマリン系経口抗凝固薬)服用患者にフルビプロフェン150mg/日を併用したところ、わずかにプロトロンビン時間が延長し、19例中2例で出血症状を伴ったものの、フルビプロフェンと抗凝固薬との相互作用は少なく、臨床的意義はないと考えられるとされている⁷⁾。なお、フルビプロフェンはフルビプロフェンアキセチルの代謝産物であり、内服薬(フロベン[®])や貼付薬(フルビプロフェンテープ)が販売されている。

ワルファリン×アセリオ

アセトアミノフェンそのものはワルファリンの代謝や消失に影響しないが、CYP2E1による代謝産物であるN-acetyl-para-benzoquinone imine

(NAPQI)が、ビタミンKサイクルにおけるいくつかの段階を阻害することで、薬力学的相互作用を起こす⁸⁾。製薬企業の提供情報(https://faq-medical.eisai.jp/print/faq/1629?category_id=73&site_domain=faq)をまとめると、ワルファリン服用患者に比較的時間や多量のアセトアミノフェンが投与された際に、抗凝固効果が増強したとの報告がある。ビタミンK拮抗薬を服用している患者を対象に、アセトアミノフェン(1.3～4 g/日)とプラセボで比較した際の最大PT-INR変化量の平均差を調べた7件のランダム化比較試験(RCT)のメタアナリシスによると、大出血の報告はなかったものの、アセトアミノフェンは1日1 gあたり0.17の用量依存的なPT-INR上昇を引き起こし、平均PT-INR上昇は0.62であった⁹⁾。緊急手術などでワルファリンが休業できず、術後鎮痛に区域麻酔を回避してアセトアミノフェンを用いる状況は想定しやすく、このような場合は潜在的な出血リスクを認識しておく必要はあるだろう。

相互作用の実例3:
エフェドリン

エフェドリンは、麻酔管理中に最も用いられる昇圧薬の一つであるため、この使用を躊躇する状況が生じてしまうとすれば、悩ましい事態である。添付文書には数多くの併用禁忌・注意が記載されているが、懸念される臨床症状は循環変動(カテコールアミン、吸入麻酔薬など)や血清K値の変化(キサンチン誘導体、ステロイド、利尿薬)であり、麻酔科医がモニタリングをしながら使用する限りにおいては、制御

可能なものも多いように感じられる。

エフェドリン×デキサメタゾン

合成糖質コルチコイドに分類されるデキサメタゾンは、麻酔中には制吐効果(厳密には適応外使用)や気道浮腫(喉頭浮腫に適応有)の予防・治療効果を期待して頻用される。添付文書には「併用注意」として、エフェドリンにより「副腎皮質ホルモン剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するとの報告がある」とされており、肝血流量増加による機序が考えられている¹⁰⁾。気管支喘息の治療としてエフェドリン100 mg/日を3週間投与した場合、血漿中デキサメタゾン半減期は36%短縮し、代謝クリアランス率は42%増加した¹¹⁾。麻酔科医の視点では、心拍出量増加があればデキサメタゾンの代謝が亢進し、(そもそも定量化しにくい)効果が減弱する可能性があるという解釈でよいであろう。

その他

ミダゾラム×カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬は、CYP3A4に対する競合的阻害作用によりミダゾラムの血中濃度が上昇し、中枢神経系抑制作用が増強、遅延することがあり、添付文書上は併用注意とされている。ボラントニアを対象とした研究で、ベラパミルやジルチアゼムの投与後にミダゾラム15 mgを経口投与した場合、最高血中濃度は約2倍になり、消失半減期や鎮静効果も遅延していた¹²⁾。現在臨床的に使用されるミダゾラム静脈投与量についてのデータは見当たらないが、潜在的なリスクかもしれない。

麻酔科医が全身麻酔に準じた環境で術後モニタリングも含めた管理を行うのであれば大きな問題とは考えにくい、手術室外での鎮静などで慣れない医療スタッフにより管理される場合は注意が必要であろう。

オピオイド×リファンピシン

リファンピシンは結核、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症などの抗酸菌感染症に用いられる抗菌薬である。肝のCYP3A4などの誘導をはじめとした種々の機序により、多くの薬物との相互作用が報告されている。併用注意として、ベンゾジアゼピン系薬物やオキシコドン、メサドン、ブプレノルフィンなどの代謝を促進し、これらの薬物の血中濃度が低下して麻酔効果が減弱する可能性がある。肺結核によりリファンピシン投与を受けていたがん性疼痛患者で、経皮フェンタニルでは鎮痛不十分であったが、等力価のモルヒネで治療が成功した症例が報告されている。機序として、モルヒネの主たる代謝経路がO-グルクロン酸抱合であり、リファンピシンによる酵素誘導を受けない点が考察されている¹³⁾。したがって理論上は、リファンピシンの長期投与を受けた患者が術後フェンタニル持続静注を受ける場合には、増量やオピオイドの変更を必要とする可能性がある。

● ● ● 色ベタ 50%
頻用される麻酔関連薬物に関して、添付文書に記載された相互作用やその機序、および関連する研究や症例報告について概説した。執筆にあたり、添付文書の記載の根拠となったと推定される文献を主にPubMedを用いて検

索したが、Google検索からも製薬会社のページなどを中継して到達できなかった。日本語検索のみでは見つけれない場合、英語による検索で、根拠となる文献を詳細に示したDRUGBANK online(<https://go.drugbank.com/>)などを参照した。時間があれば、製薬会社の担当者に直接確認するのも有効かもしれない。なお、残念なことに、この分野に関しては、2025年1月時点でChatGPTにより生成された情報には間違いが多く、正しさの確認のために多くの時間がかかるというのが筆者の印象である。

添付文書の相互作用の項目では、麻酔科医が日常的に行う投薬の組み合わせが併用禁忌や注意とされており、現実と乖離していると感じる例がある。例えば、エフェドリンとカテコールアミンは併用禁忌であるが、低血圧に対して最初はエフェドリンで対処し、続いてカテコールアミンの持続投与を開始したからといって、その後のエフェドリンの投与を完全に禁じる麻酔科医はまれであろう。本当に避けたほうがよい組み合わせと、それほどでもないものの重みづけは、実臨床を長く行っている人間が、その経験をもとにリスクと利益を考慮し責任をもって判断をするしかないのが現状である(裁量に関する責任に関しては他稿参照のこと)。このような添付文書を文字どおりにとらえない使い方は、文字情報にされにくく、昨今は発言内容に制限の多い講演などでも言及しにくい。この点に関して筆者は、信頼関係にもとづく現場の医師同士の対面による情報交換や、直接的な教育の重要性を認識している。

文献 13a 見出し MB 31

1. 吉成浩一. 化合物を医薬品にするために必要な薬物動態試験 (その3) 代謝⑤ チトクロム P-450 の阻害に基づく薬物相互作用. 日薬理誌 2009 ; 134 : 285-8.
2. 新谷知久, 成松英智, 並木昭義. 特殊な状態・病態におけるロクロニウムの使い方と留意点—肝臓・腎臓障害および移植術—. 日臨麻会誌 2008 ; 28 : 858-64.
3. 野中明彦, 菅原 健, 鈴木聡美ほか. リドカインはベクロニウムの筋弛緩作用発現時間を短縮する. 麻酔 2002 ; 51 : 880-3.
4. Braga Ade F, Carvalho VH, Braga FS, et al. Influence of local anesthetics on the neuromuscular blockade produced by rocuronium: effects of lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine on the neuromuscular junction. Rev Bras Anesthesiol 2009 ; 59 : 725-34.
5. Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N, et al. Intravenous lidocaine has no impact on rocuronium-induced neuromuscular block. Randomised study. Acta Anaesthesiol Scand 2012 ; 56 : 474-81.
6. Fujita Y, Kimura K, Furukawa Y, et al. Plasma concentrations of lignocaine after obturator nerve block combined with spinal anaesthesia in patients undergoing transurethral resection procedures. Br J Anaesth 1992 ; 68 : 596-8.
7. Marbet GA, Duckert F, Walter M, et al. Interaction study between phenprocoumon and flurbiprofen. Curr Med Res Opin 1977 ; 5 : 26-31.
8. Leong D, Wu PE. Warfarin and acetaminophen interaction in a 47-year-old woman. CMAJ 2020 ; 192 : E506-8.
9. Caldeira D, Costa J, Barra M, et al. How safe is acetaminophen use in patients treated with vitamin K antagonists? A systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2015 ; 135 : 58-61.
10. 林 瑠子, 名和秀起, 北村佳久ほか. 薬物相互作用 (29—ステロイドの薬物相互作用). 岡山医会誌 2014 ; 126 : 59-63.
11. Brooks SM, Sholiton LJ, Werk EE Jr, et al. The effects of ephedrine and theophylline on dexamethasone metabolism in bronchial asthma. J Clin Pharmacol 1977 ; 17 : 308-18.
12. Backman JT, Olkkola KT, Aranko K, et al. Dose of midazolam should be reduced during diltiazem and verapamil treatments. Br J Clin Pharmacol 1994 ; 37 : 221-5.
13. Morii H, Chiba M, Konishi H, et al. Failure of pain control using transdermal fentanyl during rifampicin treatment. J Pain Symptom Manage 2007 ; 33 : 5-6.

11 1/2 A.D.