

ワルファリンと抗菌薬

先日、抗菌薬の症例検討をしていた際に、別件としてワルファリン投与中の患者さんに抗菌薬を投与する際には何がベスト(ベター?)かという歯科医からの質問を受けた薬剤師がいました。抗菌薬の添付文書には抗菌薬がビタミンKを産生する腸内細菌を死滅もしくは減少させるためビタミンK不足になる可能性があるとの注意書きにとどめている抗菌薬もあればワルファリンとは併用注意との相互作用を掲載している抗菌薬も少なくありません。今回はこの周辺の話題になります。

1) ワルファリンとビタミンKの関係(復習)

今さら言うまでもない常識ですが、体内には血液凝固系が存在しており、様々な凝固因子と呼ばれる蛋白質がその反応系に関与しています。その凝固因子のうち第II因子(プロトロンビン)、第VII因子、第IX因子、第X因子が肝臓でビタミンKを利用して生合成されます。血栓症など血液の凝固が関連する疾患では凝固因子の活性を阻害する薬が利用されていますが、代表的な薬がワルファリンでビタミンKと拮抗することで前述した4つの凝固因子の肝臓での生合成を阻害します。

ビタミンKにはK₁とK₂の2種類がありますが生理活性は同等とされています。K₁は主に植物の葉緑体で合成され、K₂は微生物により合成されますから、K₁は青物野菜(パセリ、春菊、モロヘイヤ、ホウレンソウ、ブロッコリーなど)に多く含まれており、K₂は納豆菌が関わる納豆製品に多いという具合になります。これらの食材の量やビタミンKを産生する腸内細菌の数が多ければ、ワルファリンの抗凝固作用が阻害され治療効果を減じてしまう結果となります。ビタミンKの産生量は個人で大きく差が出そうです。それがワルファリンのPT-INR 依存の投与量設定にもつながっているのかもしれませんが。

また経口摂取の不良な患者さんや非経口栄養(ビタミンK配合されていない注射や経管栄養)の患者さんや全身状態の悪い患者さん、さらに高齢患者さんではビタミンK欠乏になりがちと言われ多くの抗生剤添付文書でも注意喚起されています。

2) ワルファリンの作用を増強する抗菌薬と想定される相互作用の機序

ワルファリン(ワーファリン®: エーザイ)の添付文書を見てみますと、ワルファリンの出血傾向を助長するため併用注意となっている抗菌薬は作用機序別に次の①~⑥に分けられます。

① ビタミンKを産生する腸内細菌を抑制する

* ビタミンK産生を抑制することで血液凝固因子(II、VII、IX、X)の生成量が減じるためワルファリンの出血傾向が助長される。

対象抗菌薬: ペニシリン系、セフェム系、テトラサイクリン系、アミノグリコシド系、クロラムフェニコール系。

② 肝臓でワルファリンを代謝する酵素(CYP2C9、1A2、3A4)の抑制

* ワルファリンのS異性体はほぼCYP2C9で、R異性体は主にCYP1A2で代謝された後CYP3A4で代謝が進みます。またS異性体はR異性体の約5倍の抗凝固作用を持っているため、CYP2C9の阻害薬が特に注目されることとなります。肝臓におけるCYPの存在量比は3A4が28%、2C9が20%、1A2が12%と報告されており、S異性体を代謝するCYP2C9の量が比較的多いため、この酵素を阻害する薬剤の影響をワルファリンは受けやすいと考えられます。ただしCYP2C9の阻害薬としてはフルオロ

ウラシル系抗がん薬、ミコナゾール等のアゾール系抗真菌薬が有名で今回対象とする抗菌薬は主として CYP3A4 や CYP1A2 の阻害薬になります。

対象抗菌薬

・ **マクロライド系**：主として CYP3A4 阻害：エリスロマイシン(エリシシ)、クラリスロマイシン(クラリッド)、ロキシスロマイシン(ルット)

☛ロキシスロマイシンの CYP3A4 阻害作用は他の 2 成分より弱い。またアジスロマイシン(ジスマック)はワルファリンとは併用注意だが機序は不明⑥となっている。

・ **キノロン系**：シプロフロキサシン(シプロキサシ;添付文書では 1A2 阻害)、レボフロキサシン(クレビット)、モキシフロキサシン(アベロックス)

☛ワルファリンの添付文書では言及されていないが各キノロン系薬の相互作用に記載されている。ただシプロフロキサシン以外いずれのキノロン系薬も CYP への関与はほとんどないと考えられている(併用注意になっていないがプルリフロキサシンとシタフロキサシンには軽度の CYP1A 阻害があるとインタビューフォームでは紹介されている)。

③血漿蛋白質からの遊離促進

*ワルファリンの血漿蛋白質アルブミンとの結合率は 90~99%と高いため、他のアルブミンとの結合率の高い薬品との併用はワルファリンの遊離を促しワルファリンの出血傾向を助長する。

対象抗菌薬

・ **キノロン系**：レボフロキサシン(クレビット)、モキシフロキサシン(アベロックス)

☛ワルファリン添付文書での記載はないが各キノロン系薬には記載されている。代謝阻害と血漿蛋白質からの遊離促進の二つの機序があるとされている。②項で示したようにこれらのキノロン系の CYP 阻害作用はほぼ無いので代謝阻害は CYP 以外で起きているかもしれない。

☛レボフロキサシンの血漿蛋白質結合率は 26~36%、モキシフロキサシンは 50%と決して高くはないためワルファリンの血漿蛋白質からの遊離促進への寄与は少ないのではないかと考えられる。

④Caイオンとキレート形成

*ミノサイクリンとテトラサイクリンの添付文書での記載から血液凝固に必要な Ca イオンがこれらの抗菌薬とキレートを形成するため血液凝固系のプロトロンビンなどの Ca イオン依存性の反応が抑制され凝固が遅れ、ワルファリンの出血傾向を増強する。

対象抗菌薬

・ **テトラサイクリン系**：ミノサイクリン(ミノイシ)、テトラサイクリン(アコマイシ V)

☛ドキシサイクリン(ビブラマイシ)には該当する記載はない。

⑤血小板機能の抑制

***ユナシン**®の添付文書では「ペニシリンが血小板凝集抑制作用を持つ」としている。ワルファリンの抗凝固作用を別の機序から増強するという意味になる。その一方でビタミン K 欠乏症状の副作用も記載されているのでビタミン K 産生細菌の抑制①もあると考えられる。

☛ペニシリンの血小板凝集抑制作用は血小板受容体への凝集素の結合阻害説(グッドマン・ギルマン薬理書)があるようですがあまり一般的ではなく、骨髄毒性に伴う血小板減少が重大な副作用として添付文書に掲載されています。従ってワルファリンとの相互作用を考える上では特殊すぎる印象がありますので、ビタミン K 産生細菌の抑制①で考えるべきでしょう。

⑥機序不明

*添付文書では「ワルファリンと併用注意」になっているが機序不明となっている抗菌薬。

対象抗菌薬

・マクロライド系：アジスロマイシン(ジスロマック)

- ☛アジスロマイシンは血漿蛋白質との結合率が 12.2～20.3%と低いいため蛋白質遊離促進は考えにくいですが、CYP3A4 での代謝が一部で推測されておりワルファリンの代謝と競合している可能性を否定できない。

・キノロン系：ノルフロキサシン(パックスール)、ガレノキサシン(ジエナック)

- ☛血漿蛋白質結合率ではノルフロキサシンは 2.2～6.4%、ガレノキサシンは 79～80%とあったことから、少なくともガレノキサシンは蛋白質遊離促進の機序が関与している可能性が考えられたが、ノルフロキサシンの機序は蛋白結合率も低く CYP の関与もないため不明である。

⑦ワルファリンとの相互作用記載無し

*今回調べた抗菌薬 34 成分中、17 成分でワルファリンとの相互作用の記載はなかった。

対象抗菌薬

- ・βラクタム系薬：アンピシリン、アンピシリン/クロキサシリン、セファレキシン、セファクロル、セフカペン-ピホキシル、セフトラム-ピホキシル、セフポドキシム-プロセチル、セフロキサジン、セフロキシム-アセチル、ファロペネム、テビペネム-ピホキシル
- ・マクロライド系薬：ジョサマイシン
- ・リンコマイシン系薬：クリンダマイシン
- ・キノロン系薬：ロメフロキサシン、プルリフロキサシン、シタフロキサシン、トスフロキサシン

3) まとめ

ざっと内服抗菌薬の添付文書をながめていても様々な機序でワルファリンの出血傾向を増強する抗菌薬があるのだと分かります。以下、調査した 34 成分(別表)についてのまとめになります。

- ①ワルファリンと相互作用で「禁忌」の抗菌薬はなく、「併用注意」が 34 成分中 17 成分(50%)で、相互作用の記載がない抗菌薬も 50%だった。
 - ☛併用注意扱いなので、患者さんの状況にもよりますがワルファリンと併用されていたとしても疑義照会までする必要は無いと思われます。患者さんへの注意喚起と経過観察扱いでしょうか。
- ②βラクタム系薬(ペニシリン系、セフェム系、ペネム系、カルバペネム系)でワルファリンとの相互作用記載があったのは 16 成分中 5 成分(約 30%)程度だったが、ビタミン K 欠乏に関する注意喚起があった成分は 100%だったのでβラクタム系薬は潜在的に腸内細菌に影響を与えやすい抗菌薬だと思われた。
- ③マクロライド系薬はワルファリンとの相互作用記載があったのは 5 成分中 4 成分(80%)と多かったが、ビタミン K 欠乏に関する記載はすべてにおいて無かった。これは出血傾向に関わる機序が主にワルファリンの代謝遅延によるためと思われた。
- ④テトラサイクリン系薬は調査した 3 成分中すべてにワルファリンとの相互作用が記載されており、かつビタミン K 欠乏に関する注意が記載されていたので、テトラサイクリン系薬もβラクタム系薬と同様に腸内細菌に影響を与えやすい抗菌薬と思われた。
- ⑤キノロン系薬はワルファリンとの相互作用記載は 9 成分中 5 成分(56%)であったが、いずれもビタミン K 欠乏に関する注意喚起記載はなく腸内細菌への影響が少ないのではないかと思われた。
 - ☛下痢、軟便などの副作用があるのであくまでもビタミン K 産生腸内細菌への影響が少ないと解釈すべきでしょう。

そこで、冒頭で紹介したワルファリン治療中への歯科診療での抗生剤投与には何がベターかという問

いかけへの回答になりますが、担当薬剤師が調べた範囲内ではセフェム系ならばフロモックス[®]、マクロライド系ならばジスロマック[®]だったそうです。それらを検証してみましょう。

1. **フロモックス**：ビタミンK欠乏への注意はあるもののワルファリンの相互作用の記載はない。血漿蛋白質結合率は45%でワルファリンの90%以上と比べても少なくワルファリン遊離促進も少なそうだというので、選択肢になりそうです。後は歯科領域への適応症の問題になりますが、歯周組織炎、歯冠周囲炎などがありますから大丈夫のような気がします(歯科報酬については知識がないのですが)。
2. **ジスロマック**：ワルファリンとの相互作用記載はあるものの、他のマクロライドと比べてCYPとの関係性が明確でないこと、また他のマクロライドと比べて血漿蛋白質結合率が20%未満と低いことから、選択肢になりそうです。適応症には歯周組織炎、歯冠周囲炎があるので歯科領域でも十分利用できそうです。

(終わり)

次頁以降に保険薬局で処方を受けそうな抗菌薬とワルファリンとの相互作用を調べた結果を表にして示しておきます。実際に応用される場合はその時の添付文書を十分に調べてから応用してください(転記ミスもあると思われます)。

各項目の意味は以下のとおりです。

系統：PC系；ペニシリン系、Cephem系；セフェム系もしくはセファロスポリン系、Penem系；ペネム系、CP系；カルバペネム系、MC系；マクロライド系、LCM系；リンコマイシン系、TC系；テトラサイクリン系、NQ系；ニューキノロン系もしくはキノロン系

相互作用：相互作用の項目で併用注意にワルファリンが掲載されている分について記載。ユナシンの抗凝血薬は抗血小板薬を含む表現とみた。

慎重投与：ビタミンK欠乏になりやすい人とは「経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者」をいう。

高齢者：添付文書の高齢者の項目で「高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある」の記載があった抗菌薬を意味する。

副作用：添付文書のその他の副作用で「ビタミンK欠乏症(低プロトロンビン血症、出血傾向等)」の記載のある抗菌薬を意味する。なおアジスロマイシンはプロトロンビン時間(PT)延長の記載のみだった。

血漿蛋白質結合率：各抗菌薬のインタビューフォームや添付文書より引用した。ワルファリンの血漿蛋白質結合率は90%以上と高いので、その値に近い抗菌薬ほど併用した場合にワルファリンの遊離が促進されると考えられる。

相互作用機序：本文の①～⑦を引用したが概略は以下のとおり。

- ①ビタミンK産生腸内細菌の抑制
- ②ワルファリンを代謝する酵素の阻害
- ③ワルファリンが結合している血漿蛋白質からの遊離促進
- ④Caと抗菌薬がキレートを形成するため、Ca不足からの血液凝固抑制
- ⑤血小板機能を抑制することでワルファリン効果を増強する(ユナシンのみの記載)
- ⑥ワルファリンとの併用注意記載があるものの、その機序が不明のもの
- ⑦ワルファリンとの相互作用記載が無いもの

一般名	先発薬名	系統	相互作用 併用注意	慎重投与	高齢者注意	副作用	血漿蛋白結合率	相互作用 機序
アンピシリン	ビクシリン	PC系	無し	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	8~20%	⑦
アンピシリン /クロキサシリン	ビクシリンS	PC系	無し	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	クロキサシリン94%	⑦
スルタミシリン (アンピシリン/スルバクタム)	ユナシン	PC系	抗凝血薬	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	アンピシリン：31.8% スルバクタム：28.8%	⑤
アモキシシリン	サワシリン	PC系	ワルファリン	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	13.9~30.3%	①
アモキシシリン /クラブラン酸	オーグメンチン	PC系	ワルファリン	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	クラブラン酸12.1~ 17.0%	①
セファレキシン	ケフレックス	Cephem系	無し	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	15%	⑦
セファクロル	ケフラール	Cephem系	無し	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	23.1%	⑦
セフジニル	セフゾン	Cephem系	ワルファリン	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	73.1%	①
セフィキシム	セフспан	Cephem系	ワルファリン	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	70.2~72.0%	①
セフカペン-ピホキシル	フロモックス	Cephem系	無し	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	45%	⑦
セフテラム-ピホキシル	トミロン	Cephem系	無し	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	74.6%	⑦
セフポドキシム-プロキサセリン	バナン	Cephem系	無し	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	30%	⑦

一般名	先発薬名	系統	相互作用 併用注意	慎重投与	高齢者注意	副作用	血漿蛋白結合率	相互作用 機序
セフロキシジン	オラスポア	Cephem系	無し	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	8.5%	⑦
セフロキシム-アセチル	オラセフ	Cephem系	無し	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	35.0%	⑦
ファロペネム	ファロム	Penem系	無し	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	86.4~90.7%	⑦
テピペネム-ピポキシル	オラペネム	CP系	無し	ビタミンK欠乏 になりやすい人	無し(適応外?)	無し	67.0%	⑦
アジスロマイシン	ジスロマック	15員環MC系	ワルファリン	無し	無し	PT延長	12.2~20.3%	⑥
クラリスロマイシン	クラリシッド	14員環MC系	ワルファリン	無し	無し	無し	42~50%	②
エリスロマイシン	エリスロシン	14員環MC系	ワルファリン	無し	無し	無し	64.5%	②
ロキシスロマイシン	ルリッド	14員環MC系	ワルファリン	無し	無し	無し	94.3~98.4%	②
ジョサマイシン	ジョサマイシン	16員環MC系	無し	無し	無し	無し	15%	⑦
クリンダマイシン	ダラシン	LCM系	無し	無し	無し	無し	60%	⑦
ドキシサイクリン	ビブラマイシン	TC系	ワルファリン	ビタミンK欠乏 になりやすい人	無し	ビタミンK欠乏	93.3~94.4%	①
ミノサイクリン	ミノマイシン	TC系	ワルファリン	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	76%(沢井のGE)	①④
テトラサイクリン	アクロマイシン	TC系	ワルファリン	ビタミンK欠乏 になりやすい人	ビタミンK欠乏	ビタミンK欠乏	資料無し	①④
シプロフロキサシン	シプロキサ	NQ系	ワルファリン	無し	無し	無し	20~40%	② (1A2)
ガレノキサシン	ジェニナック	NQ系	ワルファリン	無し	無し	無し	79~80%	⑤
ロメフロキサシン	バレオン	NQ系	無し	無し	無し	無し	資料無し	⑦

一般名	先発薬名	系統	相互作用 併用注意	慎重投与	高齢者注意	副作用	血漿蛋白結合率	相互作用 機序
レボフロキサシン	クラビット	NQ系	ワルファリン	無し	無し	無し	26～36%	②③
モキシフロキサシン	アベロックス	NQ系	ワルファリン	無し	無し	無し	50%	②③
ノルフロキサシン	バクシダール	NQ系	ワルファリン	無し	無し	無し	2.2～6.4%	⑥
プリルフロキサシン	スオード	NQ系	無し	無し	無し	無し	50.9～52.1%	⑦
シタフロキサシン	グレースビット	NQ系	無し	無し	無し	無し	46～55%	⑦
トスフロキサシン	オゼックス	NQ系	無し	無し	無し	無し	15.5～37.4%	⑦

【追加】

なお、本表で掲載しなかった内服薬の**アミノグリコシド系**(カナマイシン)と**グリコペプチド系**(バンコマイシン)では

カナマイシン：ワルファリンとの相互作用記載は無いが、ビタミンK欠乏に関する慎重投与、高齢者注意、副作用の記載はある。

バンコマイシン：ワルファリンとの相互作用記載、ビタミンK欠乏に関する諸注意のいずれの記載もない。