

歯科医療において 知っておきたい薬物相互作用

大阪歯科大学 薬理学講座
主任教授 大浦 清



はじめに

今日、薬物療法において薬物が単独で投与されることは稀であり、通常は2種類以上の薬物が同時に投与される。2種類以上の薬物を併用した場合、生体内においてある薬物の作用が他の薬物により、増強されたり、減弱されるなどの影響をうけることがあり、薬物の単独投与では考えられない作用が出現するなどの薬物相互作用が起こる可能性が少なからずある。

また、超高齢化社会の現在、他科において受診、投薬を受けている高齢者が歯科を受診する機会が年々増加している。その場合、他科で使用している薬物と歯科で投薬しようとする薬物との間の相互作用も考慮しなければならない。

薬物を併用した場合、一方の薬物が他方の薬物の薬効を増強したり、減弱したりする場合を薬物相互作用という。有害反応の発現率は多剤併用のときに高くなる(表1)。¹⁾

また、飲酒、喫煙、興奮なども、相互作用の発生を誘発する要因であることも忘れてはならない。²⁻⁷⁾

高齢者における薬物相互作用による副作用が多い原因として、①若年者に比較して高齢者における薬物生体内動態は大きく変化している。加齢に伴う生理学的変化が、薬物の吸収、分布、代謝、排泄に影響してくる。この影響のため、高齢者で

は予想のつかない薬物相互の微妙なバランスがくずれ副作用が現れる。一旦、副作用が表面化すると高齢者はそれを克服する防御力が弱いため、より重篤になりやすいと考えられる。②高齢者は慢性疾患あるいは既往疾患を多くもつため、2種類以上の薬物を長期間服用することが多い。このことは薬物相互作用発現の機会を増大させる要因にもなる。

薬物相互作用による副作用を高頻度に引き起こす薬物は、新薬や成人患者で一般的に副作用がよく出ると知られている薬物などではなく、比較的古くから繁用され、安心して成人患者に使用されている薬物などである。これらの薬物は、長期間安易に投与されている場合が多く、その間に投与された種々の他の薬物との間で薬物相互作用が起こり、副作用の発現に至る。

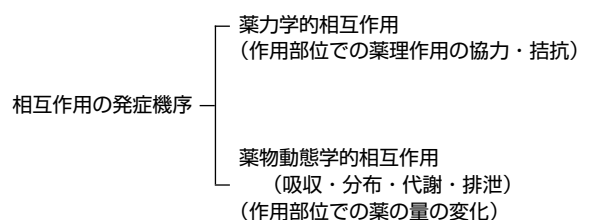
薬物相互作用は、薬物間だけで起こると考えられがちであるが、喫煙、飲酒、その他の嗜好品、環境物質との間で起こることも報告されている⁸⁾。薬物相互作用には、多くの報告例があり、そのすべてを扱うのは不可能であるが、最低限知ってほしいと考えられるものに対して紹介する。

薬物の併用による相互作用

薬物の併用による相互作用の発症メカニズムは、薬力学的相互作用と薬物動態学的相互作用の2種類に分けられる⁹⁻¹⁵⁾。これらの中で代謝部位における相互作用が最も多い(図1)。

表1 多剤併用と有害反応の発現率¹⁾

併用薬物数	有害反応発現率 (%)
1~5	4
6~10	10
11~15	28
16~20	54



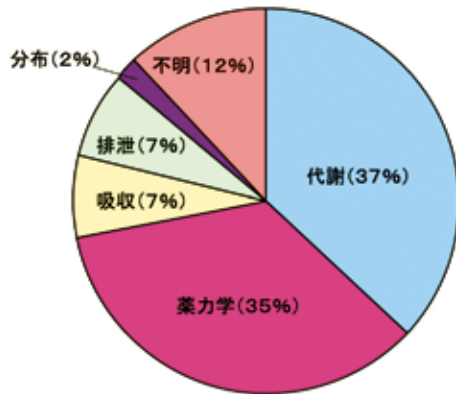


図1 薬物相互作用の生じる割合
(千葉 寛：ファルマシア 31；992、1995)

1. 薬力学的相互作用

2種類以上の薬物を併用した場合、各々の薬物を単独で用いた場合より薬物の効果が増強される場合を協力作用といい、一方、減弱あるいは消失する場合を拮抗作用という。薬力学的な相互作用は主に薬物の作用点で起こるものである。

1) 協力作用

併用したそれぞれの薬物がもつ効果の和と同じ場合を相加作用といい、それぞれの薬物がもつ効果の和よりも大きな場合を相乗作用という。

(1) 相加作用

2種類の薬物が類似した作用機序で働き、同様の作用を現す薬物の場合に見られる。(例：亜酸化窒素とセボフルラン-全身麻酔作用の増強)

(2) 相乗作用

2種類の薬物が異なった作用機序で働いている場合に見られる。一方の薬理作用が増強され

る。(例：リドカイン塩酸塩とアドレナリン-局所麻酔作用時間の延長、チオペンタールナトリウムとクロロプロマジン塩酸塩-全身麻酔作用時間の延長)

2) 拮抗作用

反応様式の違いにより化学的拮抗、機能的拮抗、競合的拮抗などがある。

(1) 化学的拮抗

薬物同士が化学反応を起こして不活性化するもの。(例：硝酸銀と食塩水-塩化銀の生成)

(2) 機能的拮抗 (生理学的拮抗)

生体内で逆の薬理作用を現す2種類の薬物の相互反応である。(例：お茶やコーヒーに含まれている中枢神経興奮作用のカフェインと催眠薬-催眠薬の効果が低下)

(3) 競合的拮抗

化学構造の類似した薬物が、同一の受容体を可逆的に競合する場合をいう。薬物治療学的に重要である。(例：ヒスタミンと抗ヒスタミン薬、アセチルコリンとアトロピン硫酸塩水和物あるいはd-ツボクラリン、アドレナリンと α あるいは β 遮断薬など)

2. 薬物動態学的相互作用

薬物動態の変化を介する薬物相互作用は、薬物の輸送と代謝に関係し、相互作用が起こる場所により、吸収、分布、代謝、排泄の各過程により分類される。これらの変化は作用部位での薬物濃度の増減を引き起こすことにより、薬理作用が変化する(図2)。

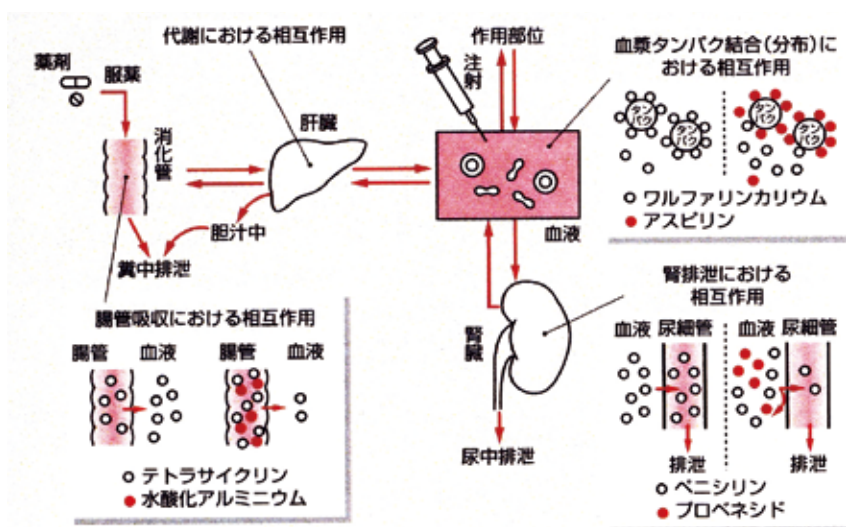


図2 薬物相互作用の機序 (野村隆英 他編：シンプル薬理学 2008³⁾ 一部改変)

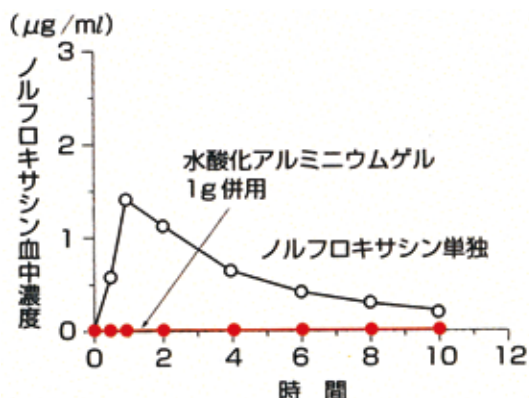


図3 ノルフロキサシン単独投与時と水酸化アルミニウムゲル併用時の血中濃度の差¹⁵⁾

1) 薬物の吸収過程における相互作用

吸収過程における具体例としてはテトラサイクリン系抗菌薬と Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Al^{3+} などを含んだ制酸剤あるいは鉄剤を併用すると難溶性のキレート化合物を形成し、このキレートは吸収されにくいので、結果としてはテトラサイクリン系抗菌薬の吸収が低下する。また、テトラサイクリン系抗菌薬を牛乳で服用することが好ましくないといわれるのは、牛乳中の Ca^{2+} によりキレート化合物を形成し吸収が低下するためである。近年、歯科領域においてもよく使用されてきているニューキノロン系抗菌薬のオフロキサシン（タリビッド®）、トスフロキサシントシル酸塩水和物（オゼックス®、トスキサシン®）、ロメフロキサシン塩酸塩（ロメバクト®、パレオン®）、スパルフロキサシン（スパラ®）、レボフロキサシン水和物（クラビット®）、シタフロキサシン水和物（グレースビット®）も Al^{3+} 、 Mg^{2+} 含有の制酸剤との併用により吸収が低下し、効果が減弱されることがある。

図3はノルフロキサシン（バクシダール®）と制酸剤の水酸化アルミニウムゲルを併用した時の血中濃度の差を現したものである。吸収が著しく減少しているのがわかる。また、消化管内のpHを変化させる薬物は、使用薬物の溶解や吸収を変化させる結果、効果の増減を引き起こす。アスピリンと制酸剤を併用すると溶解が促進される結果として吸収が良くなる場合はその例である。歯科領域においては、抗菌薬と非ステロイド性抗炎症薬を併用して投与することが多く、ニューキノロン系抗菌薬と非ステロイド性抗炎症薬との併用により痙攣発作を起こしたという報告があり注意が必要である。

2) 薬物の分布過程における相互作用

薬物は、吸収されて血中に入ると血漿蛋白（アルブミン）と結合した形で存在するものと血漿蛋白と結合しない遊離の形で存在するものがある。血漿蛋白と結合した薬物は、蛋白自体が高分子物質であるため、生体膜を通過できず、薬理作用が発揮できない。すなわち作用部位に到達して薬理作用を現すのは遊離型の薬物だけである。

ワルファリンカリウム（ワーファリン®）、トルブタミド（ヘキストラステノン®）、インドメタシン（インダシン®）などは各々90%以上が血漿蛋白と結合しており、残りの10%以下が遊離型である。この結合しているところへ他の薬物を併用すると蛋白結合部位で相互に追い出し（置換）を行い、遊離型の濃度が高くなり、急激な組織移行が起こり副作用を起こす場合がある。例えば、治療域の血中濃度において抗凝血薬のワルファリンカリウムは98%が血漿蛋白と結合しているが、インドメタシン、アスピリンなどを併用した場合には、結合率が97%、96%に低下することがある。その結果、非結合型ワルファリンカリウムが1.5倍、2倍と増加するため凝固時間が著しく延長され出血傾向も助長されてくる。このような相互作用は、経口糖尿病薬のトルブタミド、抗がん薬のメトトレキサート（メソトレキサート®）、抗マラリア薬のキニーネ塩酸塩水和物（塩酸キニーネ®）、 β -アドレナリン受容体遮断薬のプロプラノロール塩酸塩（インデラル®）などにも見られる。

3) 薬物の代謝過程における相互作用

吸収された薬物は、主として肝ミクロゾームに存在している薬物代謝酵素（チトクロームP-450：CYPという）により、酸化や抱合などの代謝をうけて不活性物質となるものが多い。CYPは40種類以上の多くの分子種があり、CYP3Aが最も多く、次いでCYP2C、CYP1A2で分子種の60%以上を占めている。中でも消化管上皮のCYP3A4が数10種類の薬物代謝に関する酵素であり重要視されている¹⁶⁾。

ある種の薬物は生体に投与することにより、肝ミクロゾームの薬物代謝酵素量の増大を引き起こすことがあり、これを酵素誘導という。この場合、この酵素により代謝される他の薬物の代謝は促進されるので、その薬物の作用が減弱する。

また薬物代謝誘導薬のフェノバルビタールと抗凝血薬のワルファリンカリウムを併用するとワル

ファリナカリウムの代謝は促進され、その結果、抗凝血作用は減弱する。

一方、ある薬物を投与することにより薬物代謝酵素活性が阻害される場合があり（酵素阻害）、他の薬物の代謝は抑制され、したがってその薬物の血中濃度が高くなり作用が増強し、中毒を起こすことがある。例えば、一般に喘息の治療に使われる気管支拡張薬であるテオフィリンは、その有効血中濃度が中毒域と接近しており至適血中濃度を保つのは容易ではない。このテオフィリン（テオドール®）を服用中の患者が消化性潰瘍を併発し、抗潰瘍薬として広く用いられているシメチジン（タガメット®）を服用した場合テオフィリンの代謝は阻害され、テオフィリンの血中濃度は上昇し、中毒域に達してしまうことがある。

4) 薬物の排泄過程での相互作用

生体内に取り込まれた薬物は、そのままか、あるいは代謝物の形で主に腎臓から尿中に排泄されるが、この過程においても併用薬物による変動が起こりうる。腎排泄は糸球体濾過、尿細管分泌、再吸収の過程で行われる。

腎臓で能動的に分泌される薬物が2種類以上併用されると、分泌部位で競合することにより相互作用が発現する。代表的なものとして、ペニシリンと痛風治療薬のプロベネシド（ベネシッド®）の併用がよく知られている。ペニシリンの尿細管分泌をプロベネシドが抑制する結果、ペニシリンの血中濃度が単独使用よりも増大するとともに（図2）、ペニシリンの排泄が遅れ、作用が持続する。

医薬品と食品や嗜好品との相互作用（表2）

相互作用でもっとも報告の多い食品や嗜好品は、アルコールとタバコである。その他、高蛋白質、牛乳、お茶・コーヒー（カフェイン含有飲料）、チラミンを多く含む食物（チーズ・ワイン・ビール・コーヒー・カジキ・ニンシ・タラコ・スジコ・そら豆・鶏レバー・イチジクなど）、魚、ビタミン剤などのサプリメントなどがある。医薬品は、中枢神経用薬（全身麻酔薬、催眠鎮静薬・抗不安薬、抗てんかん薬、非ステロイド性抗炎症薬、興奮剤・覚せい剤、抗パーキンソン薬、精神神経用薬、総合感冒剤）が最も多く、次いで循環器用薬（強心薬、不整脈用薬、利尿薬、血圧降下薬、血管補強薬、血管収縮薬、血管拡張薬、高脂血症用薬）、および抗菌薬で全体の7割近くを占める。

1) アルコール

「百薬の長」と言われることもあるが「酒に呑まれる」と言う慣用句もある。よく知られているのは酒で風邪薬や睡眠薬を飲むと「薬が効きすぎることや、逆に常習飲酒者で「麻酔が効きにくい」というものだ。アルコールとの相互作用はもっとも多く報告されている。

アルコールは中枢神経抑制作用を持っているため精神安定薬や催眠鎮静薬などとの併用で中枢神経抑制作用が増強され、降圧薬では血圧降下が強く起こることがある。また、アルコールは薬物代謝酵素に対し阻害と亢進の両方向に作用し、代謝酵素を阻害すると薬物の作用を増強させる。アルコール常飲者については代謝酵素自体が亢進しているため、他の薬物に対しても代謝を促進し薬効

表2 食品や嗜好品と医薬品の相互作用

（薬の正しい使い方 日本医師会編：飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用）

食品・嗜好品	医薬品	相互作用
アルコール	インスリン・トルブタミド・グリベンクラミドなどの糖尿病薬 トリアゾラムなどのベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬	血糖降下作用が強くなる可能性がある 作用が強まり、ふらつき、めまい、記憶障害などが起こることがある
煙草	テオフィリンなどの喘息薬	テオフィリンの代謝を亢進させ、血中濃度の低下が起こり作用が弱くなる可能性がある
高蛋白質	レボドパなどの抗パーキンソン氏病薬	蛋白質の消化分解によって生じたアミノ酸と競合して、レボドパの腸管での吸収を低下させ作用を弱めることがある
牛乳などの高脂肪食品	グリセオフルビン・エトレチナートなどの抗真菌薬	脂溶性薬品のため、食事の脂肪によって吸収が増加し血中濃度も上昇、作用や副作用が強くなる可能性がある
	腸溶性（腸で溶けるように設計された）製剤	牛乳によって胃酸の酸度が低下し、胃で溶解してしまい腸での吸収が減少したり、胃を刺激して吐き気を催すことがある
粉ミルク	メナテレン（ビタミンK2）・インドメタシメナルネシル（消炎鎮痛薬）	脂肪とミセル（コロイド状の集合粒子）を形成し、リンパ経路での吸収が増大し、血中濃度が上昇することがある
	セフジニル（セファム系抗生物質）	粉ミルクの中の鉄分と反応して赤色を呈するが、効果には影響がないといわれている
グレープフルーツジュース	ニフェジピンなどのカルシウム拮抗剤といわれる高血圧治療薬	グレープフルーツ中のある種の物質が薬物代謝酵素の働きを阻害し、薬品の濃度を高め作用が増強される。それによって血圧が上がったり、ぼてり、頭痛などの副作用が起こることがある
チーズなどチラミンを多く含む食物	サフラジン（抗うつ薬） イソニアジド（抗結核薬）	薬によりチラミンの代謝が阻害され、体内のチラミン濃度が上昇し、頭痛、腰痛、血圧上昇が起こることがある
カフェイン含有飲料（コーヒー・緑茶・紅茶など）	テオフィリンなどの喘息薬	テオフィリンはカフェイン類似の中枢神経興奮作用を持ったため、作用が増強され頭痛、不眠などが起こることがある
コーヒー・コーラ	ニコチンガム	口腔内が酸性に傾き、ニコチンの吸収が減少することがある
マグロなどの赤身魚	イソニアジド（抗結核薬）	魚肉中のアミノ酸であるヒステジンが細菌によってヒスタミンに変化する。次にイソニアジドがヒスタミンの代謝を阻害し体内にヒスタミンが蓄積することで、顔面紅潮、発汗、悪心嘔吐など起こることがある
食物繊維の多い食品	ジゴキシシン（強心薬）	吸収を妨げ、作用を減弱させることがある
カルシウム・マグネシウム・アルミニウム・鉄などミネラルを多く含む食物	テトラサイクリン系抗生物質・ニューロキニン系抗菌剤	金属イオンとキレート（構造の隙間に金属イオンが結合）を形成し、吸収が阻害され、作用が減弱することがある
納豆・ほうれん草・ブロッコリー・クローラなどビタミンKを多く含む食品	ワーファリン（血栓症予防・治療薬）	納豆は腸内でビタミンKを産生し、野菜類にはビタミンKが含まれる。血液凝固因子に働くビタミンKが、抗凝固作用を持つワーファリンの作用を減弱させることがある

表3 市販ドリンク剤に含まれるアルコール量¹⁷⁾

(医薬品 1日1ビン用量表示が義務づけられている。炭酸飲料水、清涼飲料水は表示がない。)

商品名	分類	アルコール量 (g/瓶)
サモンローヤルゼリー内服液	医薬品	1.57
大正胃腸薬内服液	医薬品	0.70
グロンサン強力内服液	医薬品	0.60
エスカップE100	医薬品	1.27
新グロモント	医薬品	0.80
リボピタンDスーパー	医薬品	0.59
ユンケルD	医薬品	0.96
ユンケル黄帝液	医薬品	0.64
オロナミンCドリンク	炭酸飲料	0.91
ワインスカッシュ	炭酸飲料	1.63
バイオミンX	炭酸飲料	0.51
リアルゴールド	炭酸飲料	0.12
コココーラ	炭酸飲料	0.02
アルギンZ	清涼飲料水	0.15
ポカリスエット	清涼飲料水	0.16
タフマン	清涼飲料水	0.64

を減弱させることがある。しかし、脂肪肝などの肝障害がみられる大量飲酒者では薬物代謝能力は低下している。アルコールについては酒類以外にも市販のドリンク剤（サモンローヤルゼリー内服液）にアルコール量として一本あたり1.6gを含むものもあり、ビールに換算するとコップ半分くらいに相当する（表3）。（アルコール濃度4%（v/v）のビールグラス100mLでは比重0.8で、グラス中アルコールは3.2gとなる。）アルコールがまったく飲めない人は特に注意を要する。薬を服用中であればアルコールの摂取は控えるか中止する方が望ましい。

2) タバコ（煙草）

現在は禁煙については啓蒙がかなりすすんでおり、各所で分煙も図られてきている。タバコの毒性については言うに及ばず。その最たるものは精神的依存性である。タバコの煙には約4,000種類の化学物質が含まれ、特に、ニトロソ化合物やベンツピレン及びその代謝産物には発がん性が知られている。妊婦であれば胎児への影響は避けられず危険性も大きい。タバコは単独であらゆる病気へ直接・間接に悪影響を及ぼすといっても過言ではない。高血圧、狭心症、脳血管疾患、消化性潰瘍、呼吸器疾患、歯周疾患などがある。そして、タバコに含まれるニコチンなどの化学物質と他の薬物との相互作用は様々な影響が考えられている。主に薬物代謝酵素を活性化させることで薬物の作用は減弱する。表2では喘息治療薬を例に挙げている。

3) カフェイン含有飲料

緑茶、紅茶、ウーロン茶など茶葉中のタンニンは鉄と不溶性の塩を形成し鉄の吸収を妨げると言われてきた。タンニンは野菜や薬草など植物中に広く含まれるものであるが、現在では鉄の吸収に影響はないとされ、医学・薬学の教科書や添付文書からも鉄剤と緑茶の併用禁止は削除されつつある。

茶葉、コーヒー、栄養ドリンク、清涼飲料水、市販の風邪薬などはカフェインを含有し、各々10g中、玉露で160mg、煎茶で20mg、番茶で10mg、紅茶50mg、コーヒー40mg、栄養ドリンクで1本あたり50mg含有している。医薬品としてのカフェインの常用量は1日200～300mgであり、玉露2杯で1日分を超えてしまう。これらの飲料を多量に摂取すると他の中枢神経興奮薬との併用で作用が増強されることがある。精神安定薬や睡眠薬などを服用中の場合、カフェインを含有する飲料は控えるか中止するほうが望ましい。カフェインの過剰投与による副作用として不眠、不安、精神興奮、感覚障害、骨格筋緊張、振戦、頻脈、呼吸促進がみられ、妊婦であれば分子量が小さいため容易に胎盤を通過し、胎児に移行する。胎児のカフェイン代謝能力は母体に比べ未熟であるため、体内に蓄積され副作用も増幅される。

4) ビタミンK含有食品

歯科治療で抜歯、歯肉切除など出血を伴う処置をする場合、注意が必要な薬物であるワルファリンカリウム（ワーファリン[®]）という薬は血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防のために用いられる。蓄積性の血液凝固阻止作用があり、血液の凝固因子であるビタミンKの働きを阻害することで血液の凝固を防ぎ、使用量が増せば出血を引き起こす。これと納豆、野菜などを併用するとビタミンKが増え、ワルファリンカリウムの薬効が減弱することがある。納豆の摂取を禁止するケースが多く、ビタミンKを多く含むブロッコリー、ほうれん草、キャベツなどの野菜については適量が許可される。またクロレラなどのサプリメントも効果を減弱させる。逆に、漢方薬などとの併用では出血傾向が増すことがある。ワルファリンカリウムは多くの薬物や食品と相互作用をもつ（表4）。

表4 併用によりワルファリンカリウムの作用に影響を及ぼす薬物

薬効分類	作用が増強する	作用が減弱する
催眠鎮静薬	抱水クローラル、トリクロホスナトリウム	バルビツール酸誘導体
抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム、	カルバマゼピン、プリミドン
鎮痛解熱消炎薬	アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ジフルニサル、スリンダク、ピロキシカム、フェノプロフェン、ブコロム、フルビプロフェン、メフェナム酸等	
精神神経用薬	メチルフェニデート塩酸塩、三環系抗うつ薬、パロキセチン、フルボキサミン、モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬	トラゾドン塩酸塩
抗不整脈薬	アミオダロン塩酸塩、プロパフェノン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物	
脂質異常症治療薬	フィbrate系薬 (フェノフィbrate、クリノフィbrate、クロフィbrate、ベザフィbrate)、シンバスタチン、デキストラン硫酸ナトリウム、フルバスタチンナトリウム、ロスバスタチンカルシウム	コレステラミン
消化性潰瘍治療薬	オメプラゾール、シメチジン	
ホルモン製剤	抗甲状腺薬、甲状腺製剤、ダナゾール、タンパク同化ステロイド*	
痔疾患治療薬	トリベノシド	
抗血栓薬	血液凝固阻止薬 (ヘパリン、アルガトロバン水和物等)、血小板凝集抑制作用薬 (アスピリン、クロピドグレル硫酸塩)、血栓溶解薬 (ウロキナーゼ、モンテプラナーゼ等)、プロテインC、トロンボモジュリン、バトロキソピン	
痛風治療薬	アロプリノール、プロベネシド、ベンズプロマロン	
酵素製剤	プロナーゼ、プロメライン	
糖尿病治療薬	スルホニル尿素系糖尿病薬 (クロプロバミド、トルブタミド等)	
抗リウマチ薬	レフルノミド、オーラノフィン (急性毒性増強)	
抗悪性腫瘍薬	タモキシフェンクエン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、フルオロウラシル系製剤 (テガフル、フルオロウラシル等) フルタミド、ゲフィチニブ、イマチニブ、アザチオプリン、メルカプトプリン	アザチオプリン、メルカプトプリン
抗アレルギー薬	ザフィルルカスト、トラニラスト、オザグレル	
抗生物質製剤	アミノグリコシド系、クロラムフェニコール系、セフェム系、テトラサイクリン系、ペニシリン系、マクロライド系	
抗結核薬	アミノサリチル酸類、イソニアジド	リファンピシン
化学療法薬	キノロン系 (シプロフロキサシン、オフロキサシンなど) サルファ薬	
抗真菌薬	イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール	グリセオフルビン
抗HIV薬	プロテアーゼ阻害薬	プロテアーゼ阻害薬
抗原虫薬	キニーネ、メトロニダゾール	
ビタミン製剤		ビタミンK含有薬
抗ウイルス薬	サキソナビル、リトナビル、アンブレナビル、デラビルジン	
その他の医薬品	イプリフラボン、インターフェロン、ジスルフィラム	ボセンタン水和物
飲食物	アルコール	アルコール、セイヨウオトギリソウ、セントジョーンズ・ワート、ビタミンK含有食品 (納豆、クロレラ食品、青汁)

(今日の治療薬2011 浦部晶夫 他編 南江堂 p541 一部改変引用)

まとめ

以上、薬物を併用した場合の相互作用について述べたが、まだ不明な点も多く、安易な多剤併用は避けるとともに歯科外来を受診する患者の全身疾患の病態を把握し使用薬物の情報を十分調べたうえで、治療方針をたてることが必要不可欠である。

以下、歯科診療で使用頻度の高い抗菌薬(表5)、非ステロイド性抗炎症薬(表6)、抗不安薬・睡眠薬、消化性潰瘍治療薬(表7)などと相互作用のある主な薬物についてまとめたので参考にされたい。

表5 主な抗菌薬と相互作用のある薬物

抗菌薬		併用薬		相互作用
一般名	商品名	一般名	商品名	
ペニシリン系 アンピシリン水和物 アモキシシリン水和物 バカンピシリン塩酸塩	ピクシリン サワシリン、パセトシン ペングッド	ワルファリンカリウム (血栓塞栓症治療薬、 経口抗凝血薬)	ワーファリン	併用薬の抗凝血作用増強 (出血)
セフェム系 セフジニル	セフゾン	ワルファリンカリウム 鉄剤 (硫酸鉄、 クエン酸第一鉄ナトリウム)	ワーファリン フェロ・グラデュメット フェロミア	併用薬の作用増強 併用薬の吸収低下
カルバペネル系 ファロベナムナトリウム水和物	ファロム	バルプロ酸ナトリウム (抗てんかん薬) フロセミド (降圧薬、ループ 利尿薬)	デパケン ラシックス、オイテンシン	併用薬の作用減弱 (てんかん発作 再発) 腎毒性の増強
マクロライド系 エリスロマイシン ロキシロマイシン クラリスロマイシン アジスロマイシン水和物	エリスロシン ルリッド クラリシッド、クラリス ジスロマック	ジギタリス テオフィリン ワルファリンカリウム	ジゴキシシン テオドール、テオロング ワーファリン	併用薬の作用増強 (中毒症状発現) 併用薬の作用増強 (中毒症状発現) 併用薬の作用増強 (抗凝血作用増 強→出血)
ケトライド系 テリスロマイシン	ケテック			
クロラムフェニコール系 クロラムフェニコール	クロロマイセチン、 クロマイ	ワルファリンカリウム インスリン シクロスポリン メトトレキサート	ワーファリン サンディミュン、ネオオー ル メトトレキサート	併用薬の作用増強 (抗凝血作用増 強→出血) 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強
テトラサイクリン系 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩 ドキシサイクリン塩酸塩 水和物	アクロマイシン ミノマイシン ピブラマイシン	ジギタリス Al、Mg、Caを含む制酸薬	ジゴキシシン マーロックス、 太田胃酸 キャベジンコーワ	併用薬の作用増強 (毒性増強) 抗菌薬の吸収が低下し、作用減弱
ニューキノロン系 オフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩 ロメフロキサシン塩酸塩 スパルフロキサシン レボフロキサシン水和物 シタフロキサシン水和物	タリビッド オゼックス、トスキザシン パレオン、ロメバクト スバラ クラビット グレースビット	ワルファリンカリウム テオフィリン (気管支拡張薬) Al、Mgを含む制酸薬・ 消化性潰瘍治療薬 非ステロイド性抗炎症薬 ロキソプロフェンナトリウム ジクロフェナクナトリウム フルルピロフェン	ワーファリン テオドール、テオロング マーロックス、大田胃酸 キャベジンコーワ錠 アルサルミン、コランチル ロキソニン ボルタレン フロベン、アップノン	併用薬の作用増強 (出血) 併用薬の作用増強 (中毒症状) ニューキノロン薬の吸収が低下 し、効果減弱 痙攣発作 痙攣発作 痙攣発作 (ロメフロキサシン塩酸 塩とは併用禁忌)
アミノグリコシド系 ベカナマイシン硫酸塩 リボスタマイシン硫酸塩	カネンドマイシン ビスタマイシン	フロセミド (ループ利尿薬) 末梢性筋弛緩薬 全身麻酔薬 (吸入)	ラシックス、オイテンシン	聴器毒性、腎毒性の増強 呼吸抑制の延長、無呼吸 呼吸抑制の増強、神経-筋遮断作 用の延長
アムホテリシンB	ファンギゾン	ジギタリス (心不全治療薬)	ジゴキシシン	併用薬の作用増強による中毒の 危険性、QT延長、心室性不整脈 催不整脈作用を増強
ポリミキシンB		末梢性筋弛緩薬		呼吸抑制の延長、無呼吸

表6 主な非ステロイド性抗炎症薬と相互作用のある薬物

非ステロイド性抗炎症薬		併用薬		相互作用
一般名	商品名	一般名	商品名	
サリチル酸系 アスピリン	アスピリン、パファリン	トルブタミド（経口糖尿病薬） クリベンクラミド（経口糖尿病薬） グリクラジド（経口糖尿病薬） インスリン（糖尿病薬）	ヘキストラステノン ダオニール、オイグルコン グリミクロン ヒューマリン、ベンフィル	血糖降下作用を増強（低血糖）
アントラニル酸系 メフェナム酸 フルフェナム酸アルミニウム	ボンタール オバイリン	ワルファリンカリウム	ワーファリン	
アリール酢酸系 インドメタシン	インダシン、インテバン	トリアムテレン（降圧薬） トルブタミド（経口糖尿病薬） プロベネシッド（高尿酸血症治療薬・痛風治療薬） トリクロルメチアジド（チアジド系利尿薬・降圧薬） フロセミド（ループ利尿剤） プロプラノロール塩酸塩（β遮断性抗狭心・抗不整脈薬） カプトプリル（ACE阻害・降圧薬） メトトレキサート ワルファリンカリウム ジギタリス	トリテレン、ジウテレン ヘキストラステノン、ジアベン ベネシッド フルイトラン、アニスタジン ラシックス、オイテンシン インデラル カプトリル メトトレキサート ワーファリン ジゴキシン	急性腎不全（併用禁忌） 血糖降下作用の減弱 インドメタシンの作用増強 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強（毒性増強） 併用薬の作用増強（出血） 併用薬の作用増強（毒性増強）
ジクロフェナクナトリウム	ボルタレン、レクトスウム	ニューキノロン薬 トリアムテレン 炭酸リチウム（抗躁薬） ジギタリス（強心薬） メトトレキサート（抗癌薬） アスピリン フロセミド（降圧利尿薬） チアジド系の利尿薬 副腎皮質ステロイド薬 クマリン系抗凝固薬 シクロスポリン（免疫抑制薬）	トリテレン、ジウテレン リーマス ジゴキシン メトトレキサート ラシックス、オイテンシン フルイトラン、アニスタジン メドロール ワーファリン サンディミュン、ネオラール	痙攣発作 急性腎不全（併用禁忌） 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強 相互に作用減弱 併用薬の作用減弱 併用薬の作用減弱 胃腸障害の増強 併用薬の作用増強（出血） 腎毒性の増強
アンフェナクナトリウム水和物	フェナゾックス	ニューキノロン薬		痙攣発作
プロピオン酸系 ロキソプロフェンナトリウム水和物 ケトプロフェン ナブロキセン イブプロフェン フルルビプロフェン	ロキソニン カピステン、アネオール ナイキサン ブルフェン フロベン	ニューキノロン薬		痙攣発作 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強（ロメフロキサシン塩酸塩とは併用禁忌）
オキシカム系 ピロキシカム アンピロキシカム ロルノキシカム テノキシカム	バキソ、フェルデン フルカム ロルカム チルコチル		ワルファリンカリウム	
ピラノ酢酸系 エトドラク	ハイベン、オステラック	ワルファリンカリウム ヒドロクロロチアジド メトトレキサート	ワーファリン ダイクロトライド メトトレキサート	併用薬の作用増強（出血） 併用薬の作用減弱 併用薬の作用増強

表7 主な抗不安薬・睡眠薬、消化性潰瘍治療薬と相互作用のある薬物

薬		併用薬		相互作用
一般名	商品名	一般名	商品名	
抗不安薬・睡眠薬 ジアゼパム ニトラゼパム トリアゾラム	セルシン、ホリゾン ベンザリン、ネルボン	リファンピシン シメチジン	アプテシン タガメット	抗不安薬の作用増強
	ハルシオン	抗真菌薬：ミコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール HIVプロテアーゼ阻害薬 (リトナビル) アルコール エリスロマイシン クラリスロマイシン	フロリード ジフルカン イトリゾール ノービア エリスロシン クラリス、クラリシッド	睡眠薬の作用増強 (併用禁忌) 睡眠薬の作用増強 (併用禁忌) 睡眠薬の作用増強 (併用禁忌) 睡眠薬の作用増強 (併用禁忌) 睡眠薬の作用増強 睡眠薬の作用増強 睡眠薬の作用増強
消化性潰瘍治療薬	マーロックス アルサルミン	ニューキノロン薬		ニューキノロン薬の吸収低下
ヒスタミン受容体拮抗薬 (シメチジン)	タガメット	ワルファリンナトリウム テトラサイクリン系抗菌薬 テオフィリン プロカイナムイド	ワーファリン テオドール アミサリン	抗凝血作用を増強、出血 併用薬の吸収を減少 併用薬の作用増強 併用薬の作用増強
ファモチジン	ガスター	抗真菌薬：ミコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール	フロリード ジフルカン イトリゾール	併用薬の吸収を減少

参考文献

- May F. F., et al : Drug interactions and multiple drug administration. Clinical Pharmacology Therapeutics. 22 : 322-328. 1977.
- 五十嵐治義 編著. 池田正弘、大浦 清、関口善太、前川理人、吉田和子 : 歯科医院必携. くすりの完全ガイド. 東京、医歯薬出版 : 60-77. 2005.
- 藤村昭男 編著 : 疾患別 これわかる薬物相互作用 [第3版]. 東京、日本医事新報社 : 3-16. 2006.
- 野村隆英、石川直久編 : シンプル薬理学 改訂第4版. 東京、南江堂 : 27-28. 2008.
- 浦部晶夫、島田和幸、川合眞一 編 : 今日の治療薬 2011. 東京、南江堂 : 2011.
- 川口 充、大浦 清、大谷啓一、戸苅彰史、加藤有三、篠原光子 : 新歯科衛生士教本薬理学 第2版. 東京、医歯薬出版 : 41-47. 2011.
- 山本勝彦、山中克己 : 食と薬の相互作用. 東京、幸書房 : 107-126. 2009.
- 日本医師会 編 : 日本医師会生涯教育シリーズ 薬の正しい使い方 : 1996.
- 杉山正康 編著 : 薬の相互作用としくみ 第9版. 東京、医歯薬出版 : 2010.
- 千葉 寛 : チトクロームP450を介した薬物相互作用. ファルマシア 31 : 992-996. 1995.
- 藤井 彰 : 歯科適応薬の相互作用. 東京、ヒョーロン : 10-16. 2008.
- 古泉秀夫、荒 義昭 : 飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用研究班編 : 飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用、改訂3版. 東京、じほう : 2002.
- 鎌滝哲也、高橋和彦、山崎浩史 編 : 医療薬物代謝学 東京、医学評論社 : 128-135. 2010.
- 大西憲明 編著 : 目でわかる 医薬品と飲食物・サプリメントの相互作用とそのマネージメント. 大阪、フィジメディカル出版 : 7-18. 2003.
- Shiba K. et al. : Effect of aluminum hydroxide, an antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in humans. 薬物動態. 3 : 717. 1988.
- Shimada T. et al. : Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals : studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. J Pharmacol Exp. Ther.. 270 : 414 - 423. 1994.
- 澤田康文 : 薬と食の相互作用 上巻. 東京、医薬ジャーナル社 : 177. 2005.