(Jpn. J. Hosp. Pharm.,
26(2) 207—211 (2000))

ミコナゾール・ゲルとワルファリンとの重篤な相互作用

五十嵐正博*†¹, 黒岩朝子†¹, 林 昌洋†¹,
灰田美知子†², 峯村信嘉†³, 高木英爾†³, 西山信一郎†³, 百村伸一†³
国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部†¹, 同循環器センター†³
医療法人社団茂恵会 半蔵門病院†²

Serious Interaction between Miconazole Gel and Warfarin

MASAHIRO IGARASHI*†¹, ASAKO KUROIWA†¹, MASAHIRO HAYASHI†¹,
MICHIKO HAIDA†², NOBUYOSHI MINEMURA†³, EIJI TAKAGI†³,
SHINICHIROU NISHIYAMA†³ and SHINICHI MOMOMURA†³
Department of Pharmacy†¹ and Division of Cardiology, Cardiovascular Center†³,
Toranomon Hospital
Hanzoumon Hospital†²

(Received June 14, 1999)
(Accepted January 5, 2000)

We experienced a serious interaction between miconazole gel and warfarin. The patient had just undergone an aortic and mitral value replacement and thus was medicated with warfarin at a dosage according to the International Normalized Ratio (INR) of about 2.0—2.5. He was prescribed miconazole gel 400 mg/day for thrush induced by steroid for asthma. About two weeks later, he showed bleeding in the mouth and underwent a medical examination. His INR was higher than the upper of measurement limit and so he was immediately hospitalized. Vitamin K was given, miconazole gel and warfarin were stopped. Two weeks later, his INR was less than 3.0 and thus the warfarin was restarted. But his warfarin dose was less than one third of dose that had been given before hospitalization.

The interaction between miconazole gel and warfarin that we experienced by our patient while was as serious as the reports from abroad.

Key words — miconazole gel, warfarin, drug interaction, human, case report

緒 言

ミコナゾール・ゲルは、体内にほとんど吸収さ

れないため安全性が高い¹⁾とされているが、添付文書にはミコナゾール・ゲルとワルファリンとの併用は慎重投与と記載されている^{2,3)}。文献を調査したところ、ミコナゾール・ゲルとワルファリンとの併用により相互作用が発現した症例が海外では複数報告されていたが⁴⁻¹³⁾、本邦では報告されていなかった。

†^{1,3} 港区虎ノ門 2-2-2; 2-2-2, Toranomon, Minato-ku, Tokyo, 105-8470 Japan

†² 千代田区麹町1-10-5; 1-10-5, Koujimachi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102-0083 Japan

今回われわれは、ワルファリン服用患者がミコナゾール・ゲルを経口服用後、相互作用を起こし緊急入院となった症例を経験した。本症例の臨床経過を中心にミコナゾール・ゲルとワルファリンの相互作用について報告する。

症 例

症例は、弁置換術後ワルファリンを服用していた52歳男性。うっ血性心不全と気管支喘息などに対し、ジゴキシン0.25mg/日、ジピリダモール150mg/日、トリアムテレン50mg/日、フロセミド20mg/日、アズレンスルホン酸ナトリウム・Lグルタミン2g/日、ベラパミル120mg/日、ベタメタゾン0.5mg隔日を服用していた。ワルファリンのコントロールはInternational Normalized Ratio (INR) の治療域が2.0—2.5のところ、測定INRが2.0付近と安定していた (Fig. 1)。

3月18日、喘息に対して服用していたステロイド剤による口腔カンジダ症に対し、ミコナゾール・ゲル300—400mg/日の服用を開始した。3月19日の外来では、INRは2.2と治療域であったが、4月1日夜から口腔内の出血が止まらなくなった。このため4月2日に来院したところ、INRは測定

不能 (10以上) であることが判明した (Fig. 1)。このため、ただちにビタミンKを10mg静注、相互作用の疑われたミコナゾール・ゲルとワルファリンを中止し緊急入院となった。入院時、血液凝固系以外の検査値には特に異常は認められなかった (Table 1)。

入院2日目、INRは2.1まで低下したため、入院前の約半量であるワルファリン3mgを開始した。ところが、INRは入院3日目4.9、4日目8.6と上昇し、4日目以降ワルファリンを再度中止した。

入院13日目 (4月14日) にINRは3未満となったため、ワルファリンを再開した。その後、入院前の約1/3の量である1日2mgの処方で26日目に退院となった (Fig. 1)。退院日はミコナゾール・ゲル中止後約4週間経過していたが、ワルファリンの投与量は併用前の3分の1以下であったため、退院後も外来での慎重な経過観察を行うこととなった。

その後1—2週間おきの外来受診によりワルファリンの投与量は徐々に増量され、7月2日の外来受診時に、入院前とほぼ同じワルファリン1日6mgに戻った。したがって、この症例においてミコナゾールゲル中止からワルファリン投与量が

Fig. 1. ワルファリン服用量および併用薬剤と INR の推移

- 1) 1日, 6mg, 7mg のくり返しで服用
- 2) 1日, 6mg, 6mg, 7mg のくり返しで服用

Table 1. 入院時所見

診断名
#1口腔内出血
#2大動脈弁および僧帽弁人工弁置換術後(1997年手術)
#3気管支喘息
身体所見
52歳男性、体重65kg、身長166cm
血圧:152/88mmHg、心拍数:84/min、不整
口腔粘膜出血+
検査所見
WBC: 8900 / μ l, RBC: 437 $\times$ 10 ⁴ / μ l, Hb: 13.9 g/dl, Ht: 41.2%, Plt: 19.3 $\times$ 10 ⁴ / μ l
TP: 7.8 g/dl, T-Bil: 0.6 mg/dl, BUN: 17 mg/dl, SrCr: 1.2 mg/dl, Na: 143 mmol/l,
K: 4.0 mmol/l, CL: 103 mmol/l, Ca: 4.6 mEq/l, AST: 37 IU/l, ALT: 22 IU/l,
LDH: 478 IU/l, AMY: 141 SU/dl, CK: 628 IU/l, BS: 97 mg/dl, CRP: 0.0 mg/dl
INR: 測定不能(>10), PT: >120 秒, TT: >200 秒, APTT: 163.4 秒

併用前の投与量で安定するまでの期間は、約3カ月であった。

考 察

海外ではミコナゾール 522mg 経口投与でのピーク濃度は370ng/mLと報告されており¹⁴⁾、バイオアベイラビリティは約27%程度と報告されている¹⁴⁾。本邦での報告では、この報告の約1/5の投与量であるミコナゾール・ゲル100mg 投与で、血漿中に薬物は検出されていない¹⁾。これは検出限界が100ng/mLの測定法¹⁾を用いたためと考えられる。したがってミコナゾール・ゲルとワルファリンとの相互作用をミコナゾール・ゲルの吸収率から否定することはできないと考えられた。

一方、健康人6人を対象にしたミコナゾールとワルファリンの相互作用に関する検討では、ミコナゾール錠150mg/日を3日間服用したところ全員においてプロトロンビン時間は延長し、併用前の約5倍相当(平均)となっている¹³⁾。最終服用24時間後6人のミコナゾール血漿中濃度は3, 4, 5, 7, 20, 26ng/mLであり¹³⁾、本邦での吸収率の報告¹⁾における検出限界以下のミコナゾール濃度でワルファリンと相互作用を起こす可能性が考えられた。さらに、この報告でのミコナゾール

錠150mg/日という投与量は、本邦でのミコナゾール・ゲルの投与量200mg—400mg/日²⁾の下限以下の投与量である。したがってこの報告は、ミコナゾール・ゲルを本邦での投与量で経口投与しても、ミコナゾール錠と同様にワルファリンと相互作用が起きる可能性があることを示している。実際に、ミコナゾール・ゲルとワルファリンとの重篤な相互作用は海外にて複数報告されており⁴⁻¹⁰⁾、本邦での投与量よりも少ない100mg/日での症例報告もある⁹⁾(Table 2)。これらの症例報告は、前述の報告¹³⁾と一致するものと考えられた。

この相互作用発現機序はワルファリンの代謝を行う肝ミクロゾームの代謝阻害によるものとされており、ワルファリンのクリアランスはミコナゾール併用によって約1/3になる¹³⁾。特にワルファリンの活性体の1つであるS体の代謝を担うCYP2C9を阻害し、S-ワルファリンのクリアランスを約80%減少させると報告されている¹³⁾。

今回報告した症例については、ミコナゾール・ゲルの併用後約2週間でINRが上昇し、中止約2週間後にINRは3.0以下に低下した。また入院前後に服用していたミコナゾール・ゲル以外の薬剤については、INRの変動を起こす可能性のある薬剤は認められず¹⁵⁻¹⁷⁾、INRが上昇した時期に処方変更された薬剤もなかった。したがってこの

Table 2. ワルファリン服用患者におけるミコナゾール・ゲル併用による INR の変化(文献報告)*

ミコナゾール・ゲル 1日投与量	併用期間	ワルファリン 1日服用量	併用前 INR	併用後 INR	併用中止後 INR安定までの期間	Reference
500 mg	14 days	1~3 mg	1.5	>10	14 days	Ariyaratnam, et al ⁴⁾
-	7 days	2~4 mg	2.3~3.5	>15	-	Ezsias, et al ⁵⁾
500 mg	10 days	1 mg	2.5	17.9	-	Colquhoun, et al ⁶⁾
500 mg	10 days	6 mg	3.4	>17	17 days	Pemberton, et al ⁷⁾
500 mg	14 days	1~3 mg	1.5	>10	30 days	
500 mg	14 days	constant dose	stable	significantly elevated	several weeks	
-	11 days	7~8 mg	2~3.3	13.1	14 days	Shenfield, et al ⁸⁾
100 mg	7 days	10 mg	2~3	10	-	Pillans, et al ⁹⁾
-	15 days	5 mg	1.7	9.7	-	
-	13 days	3.5 mg	2.2	18	-	
-	7 days	4 mg	stable	12	-	
-	14 days	1 mg	stable	7.5	-	
-	14 days	-	stable	20	-	Evans ¹⁰⁾
-	7 days	-	stable	11.4	-	

* - は元文献に数値が記載されていない

症例は、海外の症例報告⁴⁻¹²⁾と同様にミコナゾール・ゲルとワルファリンとの相互作用の結果、INR が上昇したものと考えられた。なお、ミコナゾール・ゲルを服用開始した翌日である3月19日に測定したINRには、変化が見られていない。これは、相互作用の機序がワルファリンの代謝阻害であるため、1日経過しただけではワルファリンの蓄積に至っていないためと考えられた。

また、この症例では、ワルファリン投与量がミコナゾール・ゲル併用前の投与量で安定するまで約3カ月の期間が必要だった。海外の症例報告でも併用中止後、INR が安定するまでに数週間の期間を要することが報告されており^{4,7,8)} (Table 2), この症例も相互作用が発現しつづけていた可能性があると考えられた。

以上のように、この症例の臨床経過は、「ミコナゾール・ゲルとワルファリンによる相互作用は発現率が高く¹³⁾, 重篤で⁴⁻¹³⁾, 数週間持続する^{4,7,8)}」という海外の文献報告と一致した。このため、ミコナゾール・ゲルとワルファリンは併用を避けるべきであると考えられた。

引用文献

- 1) 大西明弘, 大澤伸雄, 井田圭一, 中井康博, 基礎と臨床, **27** (1), 195-201 (1993).
- 2) フロリッドゲル経口用添付文書, 1998. 3月改訂版.
- 3) ワーファリン錠添付文書, 1998. 7月改訂版.
- 4) S.Ariyaratnam, N.S.Thakker, P Sloan, MH, *BMJ*, **314**, (1), 349 (1997).
- 5) A. Ezsias, F.Wojnarowska, R.Juniper *Dent. Update*, **24**, 421-422 (1997).
- 6) M.C.Colquhoun, M.Daly, P Stewart, L.Beeley, *Lancet*, **1**, 695-696 (1987).
- 7) M.N. Pemberton, P.Sloan, S.Ariyaratnam, N. S.Thakker, M.H.Thornhill, *British Dental Journal*, **184**, (2), 68-69 (1998).
- 8) G.M.Shenfield, M.Page, *Aust. NZ J Med.*, **21**, (6), 928 (1991).
- 9) P. Pillans, DJ Woods, *New Zealand Medical Journal*, **346** (1996).
- 10) Jonathan Evans, David S Orme, Mertin L Sedgwick, Giles R Youngs, *British Dental Journal*, **182**, (12), 452 (1997).
- 11) Elaine Long, Warfarin-Miconazole Interaction, *Arch. Intern. Med.*, **143**, 2214-2215 (1983).
- 12) P.G. Watson, R.G.Lochan, V.J.Redding, *BMJ*, **285** (9), 1045-1046 (1982).
- 13) Robert A. O'Reilly, Darklis A. Goulart, Kent L.Kunze, John Neal, Milo Gibaldi, Craig

-
- Eddy, William F. Trager, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **51**, 656-667 (1992).
- 14) T.K. Daneshmend, D.W. Warnock, *Clinical Pharmacokinetics*, **8**, 17-42 (1983).
 - 15) Philip D. Hansten, John R. Horn, "Drug interactions. Analysis and management", Applied Therapeutics, Inc., Vancouver, 1997.
 - 16) Ivan H. Stockley, "Drug Interactions", third edition, Blackwell Scientific Publications, Inc., Cambridge, 1994.
 - 17) 厚生省薬務局企画課, "医薬品相互作用ハンドブック", 薬業時報社, 東京, 1994.