

薬物相互作用 (20—経腸栄養剤の薬物相互作用)

平 健太郎*, 松永 尚, 千堂年昭

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (20. combination with enteral nutrition formulas)

Kentaro Taira*, Hisashi Matsunaga, Toshiaki Sendo
Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

経腸栄養剤とは生体の維持に必要な栄養素を、残存する消化管機能を利用して消化・吸収できるように工夫された製剤のことである。近年、栄養状態が各種疾患の治療成績に大きな影響を及ぼし、治療の根底をなす栄養療法の重要性が再認識されてきた。その栄養療法の大原則の一つが「腸管が機能している場合には経腸栄養法を行う」であり、この原則に則って摂食・嚥下機能障害をもつ患者においても、様々な投与経路で経腸栄養剤による栄養療法が行われている。しかし、経腸栄養剤の使用量が増えると同時に様々な合併症が出現しており、その中には薬との相互作用により引き起こされている合併症も存在する¹⁾。

現在、国内で販売されている経腸栄養製剤は、医薬品扱いの製品が9種類、食品扱いの製品では100種類を大きく超えている。その全ての経腸栄養剤と薬剤との相互作用を正確に把握しておくのは困難であるが、経腸栄養剤も基本的に普段摂取してい

る食事と栄養成分としては同じものであり、薬剤との相互作用を考える際には食事の場合と同様に分類して把握すると容易である²⁾。

今回、経腸栄養剤と薬剤との相互作用は、両者の服用時間による相互作用、および経腸栄養剤に含まれる成分と薬剤との相互作用の2つに分けてまとめた。また、間接的ではあるが、経腸栄養剤と薬剤が影響しあう事例とその対策を報告する。

経腸栄養剤と薬剤の服用時間の相互作用

薬剤の服用時間とは、食物と薬剤の関係で、薬剤の吸収が食物の影響によって減弱したり、増強されたりする問題を回避するために設定されている場合がある。特に食直前、空腹時に服用しなければならない薬剤は、食物が薬効に大きく関与している可能性が高い。一般的に、日本人の食事摂取は朝昼晩の3回であるが、経腸栄養剤を使用する場合は合併症を回避するために4回以上の分割投与、または持続投与を行うことも少なくない。このような経腸栄養剤特有の投与方法に合わせた内服薬の注意点をまとめた^{3,4)}。

1. 分割投与時の内服薬

経腸栄養剤が1日3分割投与であれば、通常の食事と同様に用法通りの内服薬投与でよい。1日4回以上

の分割投与を行う際には、なるべく内服薬の服用間隔が均等になるように投与する。

2. 持続投与時の内服薬

経腸栄養剤の持続投与を行うと、患者の腸管内には常に栄養剤が存在することになり、内服薬の用法で言うところの食前内服、空腹時内服が施行できなくなる。薬物の中には空腹時に内服することで十分な効果を発揮するものもあり、それらの薬剤を経腸栄養剤の持続投与時に投与する方法を以下に述べる。

1) 空腹時に服用する薬剤

添付文書に空腹時服用の記載がある主な薬について表1に示した。また使用頻度が高い空腹時服用の薬について、空腹時投与の理由と経腸栄養剤の持続投与時にできる投与方法を以下に示す。

テトラサイクリン系抗生物質はカルシウム、マグネシウム、その他の金属イオンと難溶性キレートを形成して、腸管からの吸収が著しく低下する。効果が減弱される恐れがあるために、投与の前後2時間は経腸栄養剤の投与を避ける。持続投与を止めるのが難しい場合は、経静脈投与にするか他の抗菌剤への変更を検討する。

ビスホスホネート系骨粗鬆治療薬はカルシウムやマグネシウムと錯体を形成し、腸管からの吸収が著しく

平成23年1月受理

*〒682-0192 鳥取県東伯郡三朝町山田827
岡山大学病院三朝医療センター薬剤部
電話：0858-43-3967
FAX：0858-43-3967
E-mail：me8728@hp.okayama-u.ac.jp

表1 空腹時に服用する薬剤とその理由

薬剤名	空腹時投与の理由
アルギン酸ナトリウム (消化性潰瘍治療剤)	消化管粘膜に直接接触することで保護作用を発揮する。食後では消化管粘膜に接触しづらいため、効果不十分になると考えられる。
D-ペニシラミン (抗リウマチ薬、金属解毒剤)	金属イオンと結合し吸収が妨げられる。食物摂取の1時間前後に服用する。
リファンピシン (抗結核薬)	食物により薬物吸収の抑制が考えられる。朝食前の投与が望ましい。
硫酸インジナビルエタノール製剤 (HIV プロテアーゼ阻害剤)	高脂肪、高タンパク食後に本薬剤を投与すると空腹時と比較してAUC, Cmaxが大幅に低下することが認められている。
ジダノシン (抗ウイルス化学療法剤)	胃酸によって分解する。食事の影響によって吸収量が変化するので食間に投与する。
エンテカビル (抗ウイルス化学療法剤)	食事の影響を受け、薬の吸収率が低下する。
テモプロミド (抗悪性腫瘍剤)	食事の影響を受け、薬の吸収率が低下する。なるべく空腹時の投与が望ましい。
テトラサイクリン系抗生物質	カルシウム、マグネシウムと難溶性錯体を形成して薬物吸収が低下するため、効果減弱が予想される。
ビスホスホネート系骨粗鬆治療薬	カルシウム、マグネシウムと錯体を形成し、薬物の吸収が阻害される。

阻害されることが確認されている。服用前2時間は経腸栄養剤の投与を避け、投与後少なくとも30分は水以外の摂取を避ける。また腸管への刺激性が高いために注入時の水の量はなるべく多くすることが望ましい。

2) 食直前に服用する薬剤

食直前に内服する薬剤は、食物が体に与える影響に対して、何らかの効果を示す薬物が多い。よく利用される薬物の食直前服用である理由と、経腸栄養剤の持続投与時の使用について以下に示す。

α グルコシダーゼ阻害薬は二糖類加水分解酵素を阻害し、糖質の消化吸収を遅延させることで食後の高血糖を防ぐ働きをする。本薬剤の効果は用量依存的で、腸管に食物がない状態で、高濃度で酵素と接触させる必要がある。また、作用時間が短いために食事の直前に服用する必要がある。以上の理由から、経腸栄養剤

の持続投与を行っている場合では効果が期待できない可能性が高い。また、本薬剤は副作用として、下痢、軟便、腹部膨満感が高頻度に起こるので、経腸栄養剤の合併症を助長する可能性も考えると、持続投与時の血糖コントロールを目的に使用することは推奨されない。

速効型インスリン分泌促進薬は服用後、速やかにインスリン分泌を促し、血糖降下作用が出現する。また、食事の影響で薬剤の吸収が低下することが確認されているため食直前の服用となっている。薬剤の半減期は約1時間であり効果時間も短いため持続投与時の血糖コントロールには不向きであると考えられる。

高リン酸血症治療剤のセベラマー塩酸塩は、食物中のリン化合物と結合し、そのまま糞便中に排泄されることで、血清リン濃度を抑制する働きを持つ。食直前に服用する薬では

あるが、飲み忘れた場合には食後速やかな服用をすることで効果があるとされている。このことから、経腸栄養剤の持続投与時に使用しても、ある程度の効果は発揮されるものと考えられる。ただし、本薬剤は吸湿性が高く、水分を吸収して膨潤する性質を有しているため、栄養チューブの閉塞には十分注意する必要がある。

経腸栄養剤の成分と薬剤の相互作用

経腸栄養剤に含まれる成分は、日常の食事と似た標準的な栄養組成の製品が多いが、少ない量で高カロリーを摂取できる高濃度経腸栄養剤や、特定の成分を強化した疾患別経腸栄養剤では偏った栄養組成になっており、薬剤との相互作用に注意する必要がある^{5,6)}。

1. 高脂肪食

少量で高エネルギーの摂取ができる高濃度の経腸栄養剤や、呼吸不全患者向けの経腸栄養剤では、他の製品に比べて脂肪の配合比率が高くなっている。これらの製品は脂肪の含有量がカロリーベースで30%を超えているものが多く、一般的な食事の基準で考えると高脂肪食に分類される。薬物の中にも高脂肪食と同時に摂取することで、薬物の吸収が増加、もしくは減少するものがあるため注意する必要がある。高脂肪食との併用に注意する薬剤の一部を表2に示した。

2. 高蛋白食

術後や広範囲熱傷、炎症性腸疾患など窒素平衡が負に傾く消耗性疾患の場合には、筋蛋白質の減少を防ぐためにも、摂取蛋白質量を通常よりも増やすことが望ましい。経腸栄養剤にも蛋白質・アミノ酸を強化した製品があり、また後から経腸栄養剤に蛋白質を添加できる製品も発売されている。

数は少ないが高蛋白食と同時に摂

取することにより、薬物動態が変化
する薬剤を表3に示す。

3. 食物繊維

食物繊維は腸管内での便容積を増
大させ、内容物の拡散速度や移動速
度を遅くさせる効果があるため、経
腸栄養剤の主な合併症である下痢・
便秘の予防や、糖やコレステロール

の吸収を遅らせる目的であらかじめ
添加されている製品も多い。近年で
は、乳酸菌やビフィズス菌といった
有用な腸内細菌を増殖させて腸内環
境を整える目的で使用されることも
ある。

先に述べた通り、食物繊維は糖や
コレステロールの吸収速度を下げる

効果があるが、同様の効果が薬物吸
収にも起こる。現在報告されている
薬剤は強心薬のジゴシン、ジゴキシ
ンで、吸収総量は変わらないが吸収
速度が遅くなることが知られている。

4. ビタミンK

抗凝固薬であるワルファリンカリ
ウムは食物中のビタミンKによって
効果が抑制されることが知られてい
る。ワルファリンの薬効に対するビ
タミンKの摂取量に関する詳細なデ
ータは無いが、1日摂取量が1,000 μ g
を超えると凝固系への影響が明らか
であるとされており、200~300 μ g程
度であればほとんど影響を与えない
とされている⁷⁾。

医薬品の経腸栄養剤に含まれるビ
タミンKの量を表4にまとめた。表
からもわかるように、ラコール[®]、ツ
インライン[®]を用いて平均的な成人
の1日の必要熱量をすべてまかなう
と、含有するビタミンKの量から考
えてワルファリンの薬効に影響を与
える可能性がある。逆にハーモニッ
ク[®]M、ハーモニク[®]Fはビタミン
Kを含有しておらず、これらの経腸
栄養剤で長期管理を行う場合にはビ
タミンKの欠乏に注意する必要がある。

表2 高脂肪食による薬への影響

薬剤名	高脂肪食による影響
エムトリシタビン・テノホビル (HIV治療薬)	テノホビルの吸収率が増加し、AUC・Cmaxと もに上昇する。
エベロリムス(抗悪性腫瘍薬)	吸収遅延が起き、AUCが低下する。
リバピリン(抗ウイルス化学療法剤)	吸収遅延が起きTmaxは延長するが、AUC・ Cmaxは上昇する。
ラパチニブ(抗悪性腫瘍薬)	AUC・Cmaxともに大幅に上昇する。
ソラフェニブ(抗悪性腫瘍薬)	AUCが低下する。
ボリコナゾール(深部真菌症治療薬)	AUCが低下する。

表3 高蛋白食による薬への影響

薬剤名	高蛋白食による影響
テオフィリン (気管支拡張薬)	血漿中の半減期を低下させ、効果が減弱するこ とがある。
アンピシリン (ペニシリン系抗生物質)	吸収率が低下する。
プロプラノロール(降圧薬)	吸収率が増加し、効果が強く出る可能性がある。
レボドパ(パーキンソン病治療薬)	吸収率が低下する。

表4 医薬品扱い経腸栄養剤のビタミンK含有量

	薬剤名	ビタミンK含有量 (μ g/100kcal)
成分栄養剤	エレンタール [®] P	4.6
	エレンタール [®]	2.9
	ヘパンED [®]	14.2
消化態栄養剤	ツインライン [®]	63.0
半消化態栄養剤	アミノレバン [®] EN	2.6
	ハーモニク [®] M	0
	ハーモニク [®] F	0
	エンシュア・リキッド [®]	7.0
	ラコール [®]	65.2

間接的な相互作用

経腸栄養剤と薬剤の直接的な相互
作用ではないが、併用する際に治療
の妨げになりうる事例として、制酸
薬との相互作用、合併症による薬物
吸収の抑制、栄養チューブの閉塞等
の問題がある。

1. 制酸薬との相互作用

制酸剤、もしくはH₂ブロッカー、
プロトンポンプインヒビターを投与
中の患者では胃内のpHが上昇して
おり、胃酸による殺菌効果が期待で
きないため、通常以上に経腸栄養剤
の細菌汚染には気を配る必要があ
る。一般的に、混合調製などを行っ

て無菌性が維持できていない経腸栄養剤を使用する際は、粉末タイプでは6時間、液状タイプでは8時間で容器ごと交換する必要があるとされている。

2. 下痢による薬の吸収障害

経腸栄養剤の合併症として頻度が高いものの一つに下痢が挙げられる。下痢の原因は様々であるが、下痢によって投与された薬物の吸収率が低下し、薬効が十分に発揮されない可能性がある。実際に、経腸栄養剤による下痢を繰り返しているてんかん患者において、下痢の改善と同時に抗てんかん薬の血中濃度が安定した例も報告されている⁸⁾。

3. 薬剤による栄養チューブの閉塞

栄養チューブの閉塞は頻度の多い薬剤との相互作用の一つである。チューブ閉塞を予防するには、薬剤と経腸栄養剤が直接混合しないように、なるべく薬剤を単独で液状にしてから注入する。その後、十分にフ

ラッシュを行い、薬剤がチューブ内から洗い流せたことを確認してから次の操作に移ることが大切である。

最後に

経腸栄養剤と薬物の相互作用について概説した。本文でも述べたように、近年の栄養療法の変遷により、経静脈栄養の頻度は減少し、経腸栄養を中心に栄養管理を行う事例が増加している。しかし同時に、経腸栄養を施行している高齢の患者では内服薬剤も多く、その投与方法についての質問が多くなってきた様に感じる。我々薬剤師は、薬物療法と栄養療法が共に効率よく実施できる様に、適切な情報の収集、配信に努めるべきであろうと考えている。

基本的な内容をまとめた記事ではあるが、お読みいただいた諸先生方の日常診療の一助になれば幸いです。

文 献

- 1) 東口高志：栄養療法の基礎と実践，照林社，東京（2005）。
- 2) コメディカルのための静脈経腸栄養ハンドブック，静脈経腸栄養学会編，南江堂，東京（2008）。
- 3) 薬剤師のための静脈経腸栄養管理の基礎知識．薬局（2005）56。
- 4) 澤田康文：消化管吸収と相互作用．薬局別冊（2004）55。
- 5) 飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用，「飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用」研究班編，じほう（2000）。
- 6) 医薬品相互作用ハンドブック，堀美智子監修，じほう（2002）。
- 7) 崎山恵子，大谷壽一，山田安彦，小滝一，伊賀立二，澤田康文：抗凝固薬とビタミンK含有食品．臨床栄養（1996）89，635-641。
- 8) 小松仁美，増満えみ，坂本八千代，伊野英男，平健太郎，松永 尚，名倉弘哲，千堂年昭：下痢の改善によりバルプロ酸の血中濃度が安定した一症例．てんかん懇話会（2010）。