

— 症例報告 —

ワルファリンとアミオダロンを併用している僧帽弁形成術後患者において、レモン果皮を含有する水の常用により出血傾向を繰り返したと考えられた一例

近藤 康生^{1),2)}, 白石 昭一郎^{1),2)}, 高島 範之²⁾, 鈴木 友彰²⁾

1) 大津赤十字病院 心臓血管外科

2) 滋賀医科大学 心臓血管外科

抄録: 今回レモン果皮を用いた水を常用したことで出血傾向を繰り返したと考えられる症例を経験したため報告する。症例は61歳女性で、僧帽弁狭窄症に対して11年前と4年前に僧帽弁形成術を施行された。発作性心房細動再発および軽度僧帽弁狭窄症に対してワルファリンおよびアミオダロンを処方し外来加療を続けていた。1年前に腹痛、下痢、血便、皮下出血を主訴に近隣病院の救急外来を受診され、感染性腸炎の診断で入院加療を受けた。入院時の血液検査でプロトロンビン時間 国際標準比 (PT-INR) が 6.35 と異常な延長を認めていた。退院後は当科外来へ通院再開したが、PT-INR の延長傾向が1ヶ月ほど続いた。今回、腹痛、下痢、血便、皮下出血が再発し当科外来を受診となった。血液検査にて PT-INR 4.14 と延長を再度認めた。健康食品や嗜好品、生活習慣を含む生活歴を聴取したところ、1年前から初夏にレモン果皮を用いて飲用水を作成し頻回に飲んでいることが判明した。PT-INR が異常延長していた時期とレモン果皮が含まれる飲用水を常用していた時期が同じであったため、レモン果皮を用いた飲用水の常用により PT-INR が異常延長し、出血傾向となったと考えられた。直ちにレモン果皮が含まれる水の飲用を中止させ、PT-INR は約1ヶ月のうちに治療域で安定した。以後 PT-INR の異常延長および出血傾向は認められなくなった。

キーワード: ワルファリン、アミオダロン、レモン果皮、フラノクマリン、僧帽弁形成術

はじめに

ワルファリンとアミオダロンは弁膜症性心房細動患者に併用される。両者ともヒトチトクローム P450 で代謝される薬剤であり、両者の相互作用で抗凝固作用の増強に注意を要することは広く知られている。またグレープフルーツと薬剤の相互作用^[1]も広く知られている。

今回我々は患者がレモン果皮を含有させた水を常用し、プロトロンビン時間 国際標準比 (PT-INR) 過延長をきたし、出血傾向をきたしたと考えられる一例を経験したため報告する。

症例

患者: 61歳女性

主訴: 腹痛、下痢、血便、皮下出血

既往歴: リウマチ性僧帽弁狭窄症 (50歳時に僧帽弁形成術施行。57歳時に僧帽弁狭窄症再発に対して再開胸にて僧帽弁形成術を施行)、発作性心房細動

現病歴: 軽度僧帽弁狭窄症および発作性心房細動に対して外来にてワルファリンによる抗凝固療法およびアミオダロンによる抗不整脈薬治療を行っていた。内服

調整はほとんど必要とせずプロトロンビン時間 国際標準比 (PT-INR) およびアミオダロン血中濃度は安定していた。

1年前の初夏に腹痛、下痢、血便、皮下出血を主訴に近隣病院の救急外来受診し、感染性腸炎の疑いと PT-INR 6.35 と過延長を認めて同院にて入院加療を受けた。入院後は消化器症状が軽快し、PT-INR 2.61 と治療域となったため入院7日目に同院を退院となった。退院日より6日後に当院外来受診したが、その際の採血検査にて PT-INR 5.61 と再度過延長を認めた。ワルファリンを減量し、頻回の採血で PT-INR を測定しながら、綿密にワルファリンの調整を行い、前医退院の一ヶ月後に以前と同量のワルファリンにて PT-INR は治療域内で安定した。

今回、再度腹痛、下痢、血便および皮下出血を主訴に当院受診された。

薬剤歴: ワルファリンカリウム 3mg、アミオダロン塩酸塩 100mg、ビソプロロール fumarate 2.5mg、スピロラクトン 25mg、エソメプラゾールマグネシウム水和物 20mg (いずれも一日投与量を示す)

Received: January 10, 2023 Accepted: January 23, 2023 Published: February 3, 2023

Correspondence: 大津赤十字病院 心臓血管外科 近藤 康生

〒520-0046 滋賀県大津市長等1丁目1-3 5

mamimumemoritani@yahoo.co.jp

ワルファリンとアミオダロンを併用している僧房弁形成術後患者において、レモン果皮を含有する水の常用により出血傾向を繰り返したと考えられた一例

血液検査：WBC 5,100/ μ l, Hb 11.9 g/dl, Hct 35.6%, Plt 298,000/ μ l, AST 14 U/l, ALT 8 U/l, LDH 160 U/l, T-Bil 0.49 mg/dl, BUN 14.3 mg/dl, Cre 1.18 mg/dl, BNP 112.4 pg/ml, PT 秒 >30, PT% 14, PT-INR 4.14, アミオダロン 515 ng/ml, モノデスエチルアミオダロン 389 ng/ml
経過：アミオダロンの血中濃度は治療至適域ではあったが、3ヶ月前の血中濃度はアミオダロン 378 ng/ml, モノデスエチルアミオダロン 249 ng/ml であり軽度上昇していた。しかしながら、アミオダロンとの相互作用だけでは抗凝固作用の増強の説明がつかなかった。薬剤の追加や変更もない中で、毎年同時期に PT-INR の過延長をきたしていたため、再度病歴および生活歴の聴取を行った。患者は4月から6月にかけて、レモン果皮を漬けた水を作成し、一日約1L 飲用していたことがわかった。その習慣は昨年からはじめており、昨年の入院時期と一致していることがわかった。直ちにレモン果皮を漬けた水の飲用を中止するように説明し、症状が軽かったため外来にてワルファリンの処方調整を行うこととした。一ヶ月間綿密に採血フォローを行い、一ヶ月後の外来にて以前と同様のワルファリン量で治療域の PT-INR を得られた。

考察

ワルファリンとアミオダロンは弁膜症性心房細動患者に併用されることが多い。両者ともヒトチトクローム P450 で代謝される薬剤である。両者を併用した際、ワルファリンの光学異性体で活性が高い S-ワルファリンが CYP2C9 で代謝されるが、アミオダロンが CYP2C9 を阻害することで、ワルファリンの抗凝固作用が強くなる^[2]。このアミオダロンによるワルファリンの抗凝固作用の増強は、血中のワルファリン濃度の上昇ではなく、アミオダロンによる用量依存的に引き起こされるワルファリンのクリアランス低下によるものと報告されている^[3]。

ワルファリン製剤は R 体および S 体の一対の光学異性体を等量含有するラセミ体であり、S-ワルファリンは R-ワルファリンより3倍から5倍ほど抗凝固作用が強いが、R-ワルファリンにも抗凝固作用は存在している^[4]。活性が低い R-ワルファリンは CYP3A4 によって代謝される^[5]。

薬剤と食物の相互作用ではグレープフルーツと降圧薬の報告^[1,6]が広く知られている。これはグレープフルーツ中のフラノクマリン骨格を持つ、ベルガモチン (BG) やデヒドロベルガモチン (DHB) に代表されるフラノクマリン類が小腸上皮細胞に存在する薬物代謝酵素 CYP3A4 を不可逆的に阻害することで、小腸内で薬剤が不活化されず薬剤の血中濃度が上昇するために起こると報告された^[7]。最近の研究で、BG および DHB は CYP3A4 や CYP2C19 に加えて CYP2C9 活性も時間依存で不可逆的に阻害することがわかった

表1. 柑橘類の果汁および果皮に含まれるフラノクマリン類のジヒドロベルガモチン換算量

柑橘名	DHB換算量 (μ g/mL)	
	果汁	皮
グレープフルーツ	13.0	3600.0
スウィーティー	17.5	2400
メロゴールド	12.5	3400
バンベイユ	12.5	75
レッドボメロ	6.4	240
ダイダイ	3.2	72
ブンタン	2.3	660
ハッサク	0.9	20
サワーボメロ	1.0	1000
メキシカンライム	1.0	35
甘夏ミカン	0.6	1040
パール柑	0.9	20
サンボウカン	0.4	40
レモン	0.05	180
日向夏	0.12	28.5
ネーブルオレンジ	0.05	0.24
スウィートオレンジ	0.01	16
ウンシュウミカン	N.D.	N.D.
ボンカン	N.D.	0.08
イヨカン	N.D.	0.2
デコボン	N.D.	N.D.
ユズ	0.01	0.4
カボス	0.01	1.44
スタチ	N.D.	0.14
キンカン	N.D.	0.02

DHB:ジヒドロベルガモチン N.D.:Not Detectable 文献 [8] より引用

[8].

フラノクマリン類は一般に市販されている柑橘類に広く含まれているが、特に果汁より果皮に多い。グレープフルーツ果汁には DHB 換算量で 13.0 μ g/mL 含まれているが、果皮には 3600.0 μ g/mL と 300 倍近く含まれている。本症例において問題となったレモンにおいては果汁に 0.05 μ g/mL と少量であるが、果皮には果汁の 3600 倍となる 180.0 μ g/mL が DHB 換算量で含まれており、レモン果皮はグレープフルーツ果汁より含有量が 10 倍程度多い(表 1)^[9]。

本患者においてはもともと存在していたアミオダロンによる用量依存的な CYP2C9 阻害に加えて、レモン果皮に含まれるフラノクマリン類により CYP2C9 の不可逆的阻害が加わり、活性が高い S-ワルファリンのクリアランス低下が生じ抗凝固作用の増強を認めたものと考えられる。同時にレモン果皮に含まれるフラノクマリン類による小腸上皮細胞内の CYP3A4 への不可逆的阻害が生じ、アミオダロンの血中濃度の上昇ならびにワルファリンの光学異性体で活性が低い R-ワルファリンの抗凝固作用の増強が生じたと考えられる。

本症例では抗凝固作用が増強していた際に患者のワルファリンの血中濃度を測定できておらず、また患者が作成したレモン果皮を含んだ水に含まれるフラノクマリン類の計測も行えていないため推測の域は出ていないが、これらの測定は臨床の現場においては用いることはできないのが現状である。そのためアミオダロンとワルファリンを併用している患者に、薬剤用量の変更や、薬剤変更などの誘因なく PT-INR が過延長した際には患者の食事や健康食品を含む嗜好品、生活

歴を改めて聴取し、フラノクマリン類が含まれている食品を常用していないかを念頭に置き、確認することは重要だと考えられた。

結語

ワルファリンとアミオダロンを併用している患者において、レモン果皮が含まれる水の常用により出血傾向を繰り返したと考えられた一例を経験したので文献的考察を加えて報告した。薬剤歴のみではなく、患者の食事や嗜好歴から、フラノクマリン類を含んだ食品がないか聴取することは重要であると考えられた。

文献

- [1] Takanaga H, Ohnishi A, Murakami H, Matsuo H, Higuchi S, Urae A, Irie S, Furuie H, Matsukuma K, Kimura M, Kawano K, Orii Y, Tanaka T, Sawada Y. Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 67 (3):201-214, 2000.
- [2] 日本循環器学会, 日本 TDM 学会. 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン. 日本循環器学会. 2015-9. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2015_aonuma_d.pdf (参照 2022-12-31)
- [3] サノフィ・アベンティス. アンカロン注 150 臨床概要. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 2007-1-26.
- https://www.pmda.go.jp/drugs/2007/P200700007/78006900_21900AMX00049_K103_2.pdf (参照 2022-12-31)
- [4] O'Reilly RA. Studies on the optical enantiomorphs of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther* 16(2):348-354, 1974.
- [5] Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 73: 67-74, 1997.
- [6] Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, Brown MB, Guo W, Watkins PB. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest*. 99(10):2545-2453, 1997.
- [7] Paine MF, Widmer WW, Hart HL, Pusek SN, Beavers KL, Criss AB, Brown SS, Thomas BF, Watkins PB. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice-felodipine interaction. *Am J Clin Nutr*. 83(5):1097-1105, 2006.
- [8] Akiyoshi, T, Uchiyama M, Inada R, Imaoka A, Ohtani H. Analysis of inhibition kinetics of three beverage ingredients, bergamottin, dihydroxybergamottin and resveratrol, on CYP2C9 activity. *Drug Metabolism And Pharmacokinetics*, 42, [100429], 2022.
- [9] 齋田哲也, 藤戸 博. 酵素免疫測定法による食物・生薬中のフラノクマリン類含量のスクリーニング. *医療薬学*. 32:693-699, 2006.

A case of repeated hemorrhagic diathesis due to frequent drinking of water containing lemon peel in a patient who was co-administered with warfarin and amiodarone after mitral valvuloplasty.

Yasuo Kondo^{1),2)}, Shoichiro Shiraishi^{1),2)}, Noriyuki Takashima²⁾, Tomoaki Suzuki²⁾

1) Division of Cardiovascular Surgery, Japanese Red Cross Otsu Hospital

2) Department of Cardiovascular Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstract We report a case of repeated bleeding tendencies due to regular use of lemon peel water. A 61-year-old woman underwent mitral valvuloplasty 11 and 4 years ago for mitral stenosis. She had recurrent paroxysmal atrial fibrillation and mild mitral stenosis after second surgery, and been administered with warfarin and amiodarone and continued outpatient treatment. One year ago, she visited the emergency department of a nearby hospital with chief complaints of abdominal pain, diarrhea, bloody stools, and subcutaneous bleeding, and she was hospitalized with a diagnosis of infectious enteritis. A blood test revealed the extremely elevated PT-INR value of 6.35. After she was discharged from the hospital, she returned to our outpatient clinic. The PT-INR prolongation trend had been continued for a month. This year, she visited our outpatient clinic because of recurrence of abdominal pain, diarrhea, bloody stools, and subcutaneous bleeding. A blood test showed the elevated PT-INR value of 4.14. Her social history was revealed that she had started to make water containing lemon peel and drunk it frequently in early summer for about one year. Since the time of extremely elevated PT-INR value and the time when she had started to drink the water with lemon peel frequently was the same, it was suspected that there was a causal relationship between them. After we stopped her from drinking the water with lemon peel immediately, the PT-INR value was normalized within a month. Since then the extremely elevated PT-INR value has never been observed.

Keyword: Warfarin, Amiodarone, Lemon peel, Furanocoumarin, Mitral valvuloplasty