

平成21年6月16日

平成21年度誠愛リハビリテーション病院勉強会

第3回

薬の併用と薬物相互作用

誠愛リハビリテーション病院内科

渡邊 義将

くすりとは

- 生体に作用し、何らかの生体反応を引き起こす物質
- 病的状態からの回復を目的として用いられる物質
- 身体に良い作用を持つ物質とは限らない
- くすり=リスク
- 生体にとって異物

薬は毒でもある

- 副作用:

主作用以外の作用≡薬物有害反応

(主作用=ある薬物の作用の中で、その薬物を使用する主目的となっている作用)

- 薬物有害反応:

疾病の予防, 診断または治療の目的で用いる
投与量の範囲内で生ずる有害かつ意図しない
薬物反応.

- 副作用被害, 「健康被害」

- 薬害

薬物有害反応の原因

(1) 薬の作用によるもの

– 過量投与

– 薬物相互作用

(2) アレルギー反応

(3) 「特異体質」

薬物相互作用とは

- くすりの「のみ合わせ」
- 二種類以上の薬物を同時期に用いること(多剤併用療法)により, 薬物の作用に変化(主作用の増強や減弱, 副作用)が発生すること.

多剤併用療法の増加の背景

- より良い治療効果を得つつ、副作用の軽減をはかる目的で用いる。
- 薬の選択肢の増加
- 高齢化により複数の疾患をあわせもつ患者の増加
- 複数科受診の増加（重複処方危険）
- 医師・患者それぞれの薬に対する考えかた

ソリブジン事件

- 1993年，帯状疱疹の治療薬であるソリブジンを，フルオロウラシル系抗ガン剤と併用して服用した患者15人が死亡（ソリブジン市販後約1ヶ月の間）。
- 開発段階でのデータが明らかにされていなかった：
 - 動物実験における死亡例の多発
 - 臨床試験において併用者に死亡例（3人）
- 添付文書には両薬の併用に注意すべきとの記載。しかし，一部の死亡患者には同じ担当医から両薬が処方されていた。

ソリブジン事件は新しいタイプの 薬害事件であった

- ソリブジンとフルオロウラシルは、それぞれ**単独**で使用すれば、**有効性と安全性**が認められていた。
- ガンと皮膚の疱疹性疾患という、一見**異なる領域の疾患**に対する治療薬の**組み合わせ**（薬物相互作用）により発生した。

（異なる領域とはいうものの、抗がん剤と、抗ウイルス薬が併用される可能性は十分に考えられる）

薬物相互作用の種類

- 薬力学的相互作用

それぞれの薬物の作用が直接的に関与しあった結果生じる効果.

- 薬物動態学的相互作用

「薬物を体内に取り込み最終的に排泄する」という一連の過程において、複数の薬物が影響を及ぼしあい、結果として作用する薬物の量が過剰あるいは不十分な状態となること.

薬物相互作用の種類

- 薬力学的相互作用

それぞれの薬物の作用が直接的に関与しあった結果生じる効果.

- 薬物動態学的相互作用

「薬物を体内に取り込み最終的に排泄する」という一連の過程において、複数の薬物が影響を及ぼしあい、結果として作用する薬物の量が過剰あるいは不十分な状態となること.

薬力学的相互作用

(1) 主作用の増強

クエン酸シルденаフィルとニトログリセリン:

ともに血管を拡張させる作用



異常な血圧の低下, 心筋梗塞を誘発.

(2) 副作用の増強

キノロン系抗菌薬と非ステロイド性抗炎症薬:

ともに中枢神経系に働いて痙攣を起こす副作用



併用により痙攣が起こりやすくなる.

薬物相互作用の種類

- 薬力学的相互作用

それぞれの薬物の作用が直接的に関与しあった結果生じる効果.

- 薬物動態学的相互作用

「薬物を体内に取り込み最終的に排泄する」という一連の過程において、複数の薬物が影響を及ぼしあい、結果として作用する薬物の量が過剰あるいは不十分な状態となること.

薬物動態の各過程

- 吸収（胃腸→全身の血液循環へ）
- 分布（血液中→各臓器・組織へ）

血液中では、血漿タンパクと結合-遊離の平衡状態にあり、遊離型の薬物が組織へ到達し作用する。

- 代謝（肝臓）
- 排泄（腎臓→尿，肝臓→胆汁）

吸収過程における薬物相互作用

例) 金属を含有する胃腸薬(酸化マグネシウム, 水酸化アルミニウムなど)や鉄剤

と,

レボフロキサシン(抗菌剤)を同時に内服



金属イオンとの結合により難溶性となり,
レボフロキサシンの吸収が阻害される.

分布過程における薬物相互作用

血漿タンパク(アルブミンなど)との結合力の弱い薬物
(ワルファリン, SU剤(血糖降下薬)など)

に,

血漿タンパクとの結合力の強い薬物(NSAID(アスピリン, ロキソプロフェンなど)やフィブラート系薬)を併用



結合力の弱い薬物が, 結合力の強い薬物で置換され,
血中に遊離して作用が増強する.

重要な薬物代謝酵素：チトクロムP450

- 多くは**肝臓**に存在（その他、**小腸**など）
- 数多くの種類があり、ヒトにおいて薬物代謝に重要な働きを果しているものが約10種類ある。

代謝過程における薬物相互作用

(1) チトクロムP450酵素の誘導(酵素量の増加)

例) フェニトイン, フェノバルビタール, カルバマゼピン

複数種のチトクロムP450酵素が増加し,
様々な薬物の代謝が亢進する



チトクロムP450酵素で代謝されるさまざまな薬物の
効果が減弱する.

代謝過程における薬物相互作用

(2) チトクロムP450酵素の阻害

例) シメチジン

チトクロムP450酵素の種類に関係なくその活性を阻害



チトクロムP450で代謝される薬物の作用を増強する。

代謝過程における薬物相互作用

ソリブジン(抗ウイルス薬):

代謝物(ブロモビニルウラシル)が核酸塩基を代謝する酵素(ジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼ)を阻害

- 抗がん薬であるフルオロウラシルはこの酵素により代謝・不活性化される.
- ソリブジンとの併用により, 体内のフルオロウラシルが異常に増加⇒致死的副作用

排泄過程における相互作用

腎臓からの排泄過程における例

プロベネシド(痛風治療薬)による
薬物輸送担体(トランスポーター)の阻害



インドメタシン(非ステロイド性抗炎症薬)や
トルブタミド(血糖降下薬)
の排泄が抑制され、作用が増強される。

食物の影響

- 牛乳:
カルシウムによる吸収阻害
例) テトラサイクリン (抗生物質)
- グレープフルーツ (ジュース):
含有成分が、小腸に存在する
チトクロームP450酵素を阻害.
例) ニフェジピン (降圧薬)
トリアゾラム (催眠薬)

嗜好物などの影響

- アルコール
- 喫煙
- セントジョンズ・ワート
(抗うつ効果のあるハーブ)

肝臓のある種のチトクロームP450酵素を誘導



その酵素により代謝される薬物の効果の減弱

ワルファリンのお話

歴史

1920年： 米国北部の農家の飼い牛に新しい出血性伝染病？

1922年： シナガワハギを食べた牛がこの病気にかかり，ムラサキウマゴヤシを食べると出血が止まることが判明.

1939年： シナガワハギに含まれる出血誘発物資として，**ビスヒドロキシクマリン(ジクマロール)**が単離された.

1943年： ジクマロールをもとに，**ワルファリン**が合成された.

Wisconsin Alumni Research Foundation + coumarin = WARFARIN

1951年： 自殺目的にワルファリンを大量に服薬しても死亡しない事例あり，抗凝固薬としてヒトに適用されるように.

薬物動態

吸収： 胃および上部小腸からほぼ完全に吸収される。

分布： 血液中の90－99%のワルファリンは，血中のアルブミンと結合する。

代謝： チトクロームP450酵素（おもにCYP2C9）により，不活性化される。

排泄： 肝臓で不活性代謝物にほぼ完全に変換された後，尿中（約1/3）または糞便中に排泄される。

薬力学的相互作用

ワルファリンの作用増強

- クロピドグレル, シロスタゾール: 血小板凝集抑制作用による出血傾向の助長
- アスピリン, ロキソプロフェン: 血小板凝集抑制作用や胃粘膜病変による出血傾向の助長
- 各種の抗生物質: ビタミンK産生腸内細菌の減少.

ワルファリンの作用減弱

- ビタミンK製剤(骨粗しょう症治療薬)
- 納豆, クロレラ, 青汁によるビタミンKの過剰摂取.

薬物動態学的相互作用

<吸収過程>

- コレスチラミン, スクラルファート: 腸内でワルファリンを吸着.

<分布過程>

- バルプロ酸, フェニトイン: 結合型ワルファリンの遊離.

<代謝過程>

- フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン: CYP2C9誘導.
- シメチジン, アロプリノール, ベンズブロマロン: CYP2C9阻害.
- グリベンクラミド, グリメピリド: 代謝酵素 (CYP2C9) の競合.

くすい=リスク

正しい知識と良好なコミュニケーション



リスクの低減