F-02

薬物代謝に関連する相互作用

鎌滝哲也

北大・薬・代謝分析

Drug Interactions in Drug Metabolism

Tetsuya Kamataki

Div. Drug Metabolism, Fac. Pharm. Sci., Hokkaido Univ.

薬物相互作用と臨床

薬物代謝における薬物相互作用は大きな注目を集めている。薬物相互作用は十分な知識をもって処方が行われれば未然に防げるものであり、薬物相互作用によって医療事故が起こったとすれば、それは人災以外の何物でもない。特に薬物相互作用で最近注目されているチトクローム P 4 5 0 は CYP3A である。CYP3A はマクロライド系抗生物質をはじめ、イミダゾール系の抗真菌薬などの代謝に関わる。抗生物質の抗菌スペクトルの拡大、それに伴う菌交代、さらに日和見感染などで真菌症対策がますます重要になっており、イミダゾール系の抗真菌薬は他の薬物と併用投与されることが多い。臨床の場における薬物相互作用の実例が多数報告されており、注目すべきことと思われる。

薬物相互作用の定義

薬物代謝に関連する薬物相互作用の解釈には未だ議論の余地がある。従来、薬物相互作用という言葉は併用した薬物同士が生体内でお互いに作用を及ぼし合って薬効や毒性の変動を起こす場合に限って用いられてきた。確かにこの定義に当てはまる例は多い。しかし、薬物代謝に関する薬物相互作用についてみると、ある薬物が一方的に他の薬物の代謝に変化を及ぼし、薬効や毒性を変化させることも多い。たとえば、酵素誘導の場合、酵素誘導は誘導剤が酵素の量を増加させ、後から投与した薬物の代謝を促進させる。このことを薬物相互作用と考える研究者は少ないかも知れない。しかし、誘導剤を投与したために他の薬物の代謝が変化するのであるから、こういう例も薬物代謝における薬物相互作用に分類したほうがよいと思われる。同様に、ある薬物を投与したために蛋白合成が抑制されるなどして活性な酵素の量が減少し、結果として薬物代謝の能力が減少した場合にも薬物相互作用の一部と考えるべきである。このように薬物が酵素の量を変化させるなどして間接的

に他の薬物の代謝を変化させる場合を著者は「間接的薬物相互作用」と呼び、薬物が代謝の場に存在し相互に、あるいは一見一方的に代謝を変化させる場合を「直接的薬物相互作用」と呼ぶことを提案している。

直接的薬物相互作用による薬効の増大

現在注目されている薬物相互作用の中心は、ソリブジン事件以来何と言っても上の分類による直接的な相互作用である。この場合、併用する薬物が多数の酵素によって代謝されるのか、比較的限られた少数の酵素によって代謝されるかが問題となる。多数の酵素によって代謝される場合には、その個々の酵素全ての代謝の場で併用薬物が競合的に阻害することは確率的にほとんどありえないから、問題にならない。一方、限られた少数の酵素、単純には同一の、ほとんど一種類の酵素によって代謝される薬物同士を併用すると併用薬によって代謝が阻害されるから、相互作用が発現する。直接的な薬物相互作用は併用薬物の両方が代謝に関わる酵素の周辺に存在することが前提となる。したがって、どうしても両方の薬物を患者に投与する必要があるときは、両者を同時に投与するのではなく、交互に間を置いて投与するなどの工夫が必要である。

代謝に遺伝的な多型を示す薬物の場合には併用による相互作用が出ることが予想される。たとえばCYP2D6で主として代謝される薬物同士を併用すると、これらの薬物は本来CYP2D6で主として代謝されるものであるから、当然CYP2D6を相互に競り合い相互作用が現れることが予想される。実際、CYP2D6で主に代謝されるか否かの検定にin vitro代謝試験が行われている。

間接的薬物相互作用による薬効の増大

間接的な薬物相互作用は直接的な相互作用と比較して、難しい面がある。間接的な薬物相互作用の例として代謝産物によるチトクロームP 450の不活性化がある。代謝産物による不活性化のメカニズムも単純ではなく、1) 代謝産物がチトクロームP 450分子の蛋白質部分に共有結合する場合、2) 代謝産物がチトクロームP 450分子のヘム部分に配位してチトクロームP 450を不活性化してしまうなどの例が知られている。後者に関してはヘムへの配位が可逆的である場合、可成り不可逆的と考えられる場合などある。いずれにせよ、代謝産物が結合した酵素分子が正常な機能を持つように復帰できるか否か、復帰できないときはその酵素蛋白質の生合成速度によって何時正常なレベルの酵素量が存在できるようになるかなど問題が多い。