●特集／薬物間相互作用

5. 循環器領域

浜松医科大学臨床薬理学講座

渡 邊 裕 司

1. はじめに

薬物療法の進歩は患者に多くの恩恵をもたらし、治療効果の向上や薬物有害反応の軽減を目的としての多剤併用も広く行われている。とくに循環器領域では、高血圧や高脂血症、肥満、糖尿病などのリスクが重複する場合が多く、最終目標である心血管イベント抑制のためには、重複するリスク因子に対する多面的な治療が必要となる。また高血圧単独の場合であっても、病態をよりよくコントロールする目的で積極的に多剤併用療法が行われている。薬物の併用は、多くの成果を挙げていることは事実であるが、一方、薬物間相互作用に起因する有害反応の事例も少なくない。米国において HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）セリバスタチンとフィブラート系高脂血症治療薬ゲムフィプロジルの併用による横紋筋融解症の事例が報告され、ゲムフィプロジルが市販されていないわが国でも、セリバスタチンが回収される事態となった。また循環器薬での組合せではないが、テルフェナジンとイトラコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬、あるいはエリスロマイシンなどのマクロライド系抗菌薬との併用により QT 延長が惹起され、致死的不整脈の出現例が報告されている。薬物を適正に使用するためには、併用薬との薬物間相互作用によって起こりうる薬理作用の増強や減弱、薬物有害反応の可能性など常に最新の情報を得て、対処することが必要である。

本稿では、高血圧および高脂血症に対し近年急速に使用頻度が増加し、かつ併用される機会の多いアンジオテンシン II 受容体拮抗薬とスタチンを中心に薬物相互作用を概説したい。

2. 循環器領域の薬物間相互作用

薬物間相互作用は、その発現機序から薬物動態学的

相互作用と、薬力学的相互作用に分類される。薬物動態学的相互作用は、体内での薬物吸収、分布、代謝、排泄のいずれかの過程が、他の薬物により影響を受け、その結果、薬物血中濃度が変動することにより、薬理作用が増強あるいは、減弱するものである。薬力学的相互作用の場合は、薬物の体内動態（血中濃度）には変化がないが、作用部位においてレセプターへの結合などの相互作用により、薬理作用が変化する¹⁻³⁾。循環器領域で临床上問題となる薬物間相互作用は薬物動態学的変化が原因となる場合が多く、薬力学的相互作用はむしろその相互作用をあらかじめ予想して積極的に利用されることが多い。

吸収における薬物間相互作用は、胃内 pH の変化、吸着・キレート形成、胃内容排出速度の変化などによって生じるが、循環器系治療薬では、陰イオン交換樹脂であるコレステラミンにより、酸性薬物であるワルファリンが吸着され、ワルファリンの吸収低下が生じることが知られている。分布における薬物間相互作用は、薬物の血漿蛋白結合率が極めて高い薬物や、臨床使用量が多く、安全域が狭い薬物が問題となり、キニジンがジゴキシンの組織への結合を阻害し、さらにジゴキシンの腎クリアランスを減少させることによりジゴキシンの血中濃度を増加させる事例や、フェニルブタゾンや非ステロイド系酸性抗炎症薬が、ワルファリンの血清アルブミンへの結合を干渉し、ワルファリンの血中遊離濃度を増加させる事例が挙げられる。

循環器領域の薬物動態学的相互作用はおもに代謝過程で生じ、多くは薬物代謝酵素チトクロム P450 (CYP) が関与する。Table 1 に CYP 各分子種とその基質となる循環器薬、また各分子種に対する阻害薬、誘導薬（要因）を挙げた⁴⁾。親薬物に薬理活性を有する場合、その代謝が阻害されると薬理作用は増強し、逆に代謝誘導が生じると、消失が促進し薬理作用

Table 1 CYP 各分子種とその基質となる循環器薬

薬の副作用と相互作用

代謝酵素 (CYP) サブファ ミリー	総酵素量 に対する 割合	個人間差	基質となる薬物名 (太字は薬物分 類カテゴリー)	CYP 分子種阻害薬	CYP 分子種 誘導薬・要因
CYP1A2	約 13%	約 40 倍	メキシレチン, プロパフェノン, プロプラノロール	ニューキノロン系抗菌薬 (エノキサシン, シプロフロキサシンなど), フルボキサミ ン, エストラジオール含有経口避妊薬な ど, アナストロゾール, イブリフラボン, ベグインターフェロンアルファ-2a	喫煙, オメプラゾー ル, セントジョーン ズ・ワート (西洋オ トギリソウ)
CYP2C8	<3%	?	アミオダロン, ベラパミル, ピオ グリタゾン	トリメトプリム, キニジン	
CYP2C9	約 15~ 18%	25~100 倍	抗凝固薬 : ワルファリン 経口糖尿病薬 : トルブタミド, グ リベンクラミド, グリメピリド, ナテグリニド AT1 受容体遮断降圧薬 : ロサル タン, カンデサルタン, バルサ ルトン 利尿薬 : トラセミド	サルファフェナゾール, フルコナゾール, チクロピジン, リトナビル, フルバスタチ ン, ペンズプロマロン, プロコーム, デラ ビルジン, エファビレンツ, ザフィルルカ スト, フルボキサミン, バルプロ酸, アミ オダロン, スルファメトキサゾール, イブ リフラボン, ミコナゾール, レフルノミ ド, カペシタビン, ザフィルルカスト	フェノバルビタール, カルバマゼピン, リ ファンピシン
CYP2D6	約 1.5~ 2%	>1,000 倍	β 受容体遮断薬 : メトプロロール, チモロール, プロプラノロール, カルベジロール, ビソプロロール 抗不整脈薬 : フレカイニド, メキ シレチン, プロパフェノン, シ ベンゾリン	キニジン, テルビナフィン, リトナビル, ソマトスタチン, デラビルジン, チクロピ ジン, イマチニブ	知られていない
CYP3A4	約 30~ 60%	20~40 倍	Ca 拮抗薬 : フェロジピン, ニカ ルジピン, ニソルジピン, ニモ ジピン, ジルチアゼム, ベラパ ミル, アゼルニジピン 抗不整脈薬 : リドカイン, ジソピ ラミド, ペブリジル, アミオダ ロン, シベンゾリン, キニジン 抗高脂血(HMG-CoA 阻害)薬 : シンバスタチン, アトルバスタ チン	トレアンドマイシン, エリスロマイシ ン, クラリスロマイシン, イトラコナゾー ル, グレープフルーツジュース, シメチジ ン, ケトコナゾール, リトナビル, メチラ ボン, ソマトスタチン系薬, デラビルジ ン, イソニアジド, クロラムフェニコー ル, アタザナビル	カルバマゼピン, フェノバルビター ル, フェニトイン, リファンピシン, デ キサメタゾン, アン ブレナビル, エファ ビレンツ, セント ジョーンズ・ワート (西洋オトギリソウ)

(文献4より引用)

は減弱する。一方、薬物がプロドラッグでありその代謝物に薬理活性がある場合には、代謝が阻害されると薬理作用は減弱し、代謝誘導が生じると活性代謝物生成が促進することにより薬理作用が増強する。このように、代謝阻害/誘導により生じる薬理作用の変化は、薬物の特性により決定される。

CYP1A2 は、解熱鎮痛薬であるフェナセチンを代謝する酵素として報告され、その後、テオフィリンなどのキサンチン系化合物の代謝やメキシレチン、プロパフェノンなどの抗不整脈薬や β 遮断薬プロプラノロールの代謝などへの関与が明らかとなった。また、

喫煙により誘導される P450 分子種である。

CYP2C8 は、アミオダロンやベラパミル、さらに糖尿病治療薬であるピオグリタゾンを基質とし、キニジンがその代謝を阻害する。

CYP2C9 は、トルブタミド、フェニトインの代謝や、ジクロフェナック、イブプロフェンやメフェナム酸などの抗炎症薬の代謝、さらにワルファリンや、アンジオテンシンII受容体拮抗薬であるロサルタン、カンデサルタン、バルサルタンの代謝に関しても重要な酵素である。

CYP2D6 は、降圧薬であるデブリソキンや、子宮

Table 2 CYP 分子種を阻害する各 ARB の IC₅₀ 値 (単位は μ M)

	ロサルタン	イルベサルタン	エプロサルタン	バルサルタン	カンデサルタン	参照阻害薬
CYP 1A2	524	483	>1000	>1000	>600	0.4
CYP2A6	>1000	>1000	>1000	>1000	>600	0.7
CYP2C9	81	172	>1000	340	>600	1
CYP2C19	138	>1000	>1000	>1000	>600	67
CYP2D6	>1000	>1000	>1000	>1000	>600	0.41
CYP2E1	>1000	>1000	>1000	>1000	>600	2.8
CYP3A4	210	224	>1000	>1000	>600	0.35

参照阻害薬として CYP1A2 にはフラフィリン, CYP2A6 にはメトキサレン, CYP2C9 にはサルファフェナゾール, CYP2C19 にはオメプラゾール, CYP2D6 にはキニジン, CYP2E1 にはピリジン, CYP3A4 にはケトコナゾールを使用。イルベサルタンおよびエプロサルタンは日本では市販されていない。

(文献 5 より引用)

収縮薬であるスバルテインの代謝における遺伝的多型現象から見出された P450 分子種であり, メトプロロールやプロプラノロールなどの β 遮断薬や, エンカイニド, フレカイニド, プロパフェノンなどの抗不整脈薬, さらに多くの向精神薬の代謝に関与する。またキニジン, チクロピジンは CYP2D6 を阻害し, 基質薬物の血中濃度を増加させる。

CYP3A4 は, P450 分子種の中で, 最も含量が高い酵素である。カルシウム拮抗薬やマクロライド系抗生物質, シンバスタチンやロバスタチン, ベンゾジアゼピンや免疫抑制薬であるシクロスポリンなど, 最も多くの薬物代謝に関与する。また, グレープフルーツジュースが, 上部消化管での CYP3A4 を阻害し, 多くの薬物の代謝に影響を及ぼすことも知られる。このほか, フェノバルビタール, リファンピシン, カルバマゼピンにより酵素誘導が生じることも重要である。

3. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬と薬物間相互作用

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RA) 系は血圧調節や体液調節, 組織の線維化や心血管系のリモデリングに重要な役割を果たし, 高血圧の発症や進展さらに心不全の病態にも深く関わっている。RA 系を抑制する薬物として, すでにアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が広く用いられているが, キマーゼなど ACE 以外の経路からのアンジオテンシン II (AII) 産生を抑制することはできない。また ACE がブラジキニン代謝に関与するキナーゼ II と同一酵素であることから, ACE 阻害薬使用時には, ブラジキニン蓄積に基づくと考えられる副作用として空咳などが発現する。このような背景から, AII の働きを受容体レベルで阻害し, ブラジキニン代謝に直接

影響を及ぼさない RA 系降圧薬として AII 受容体拮抗薬 (ARB) が登場した。

わが国では, ロサルタンカリウム (ニューロタン®), カンデサルタンシレキセチル (プロプレス®), バルサルタン (ディオバン®), テルミサルタン (ミカルディス®), オルメサルタンメドキシミル (オルメテック®) の 5 種類の ARB が現在市販されている。ARB が CYP に及ぼす影響について, ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* のスクリーニング試験の結果が報告されている⁵⁾。この報告ではテルミサルタンとオルメサルタンについては検討されていないが, ロサルタンが CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2 に対して阻害作用を有し, また非常に弱いながらもバルサルタン, カンデサルタンが CYP2C9 に対して阻害作用を持つことが示されている (Table 2)。しかし, 最も影響が大きい CYP2C9 に対するロサルタンの作用でも, その IC₅₀ はロサルタンを 50 mg 単回経口投与した際の最高血漿中濃度の 100 倍以上の濃度である。In vitro の結果をヒトの薬物動態にそのまま外挿することは困難だとしても, ロサルタンを含む ARB が CYP 活性に影響を及ぼすことは, 臨床的にほとんど問題にならないと考えられる。

一方, 各 ARB の代謝経路については, ロサルタンカリウムはそれ自身活性を有するが, CYP2C9 と CYP3A4 によって 10~40 倍活性の高い代謝物であるカルボン酸体 (E-3174) に代謝される。また, カンデサルタンシレキセチルはプロドラッグであり, 小腸カルボキシエステラーゼによって活性代謝物カンデサルタンに代謝され, さらにカンデサルタンの一部が CYP2C9 によって代謝される。バルサルタンもその一部が CYP2C9 によって代謝される。オルメサルタンメドキシミルはプロドラッグであり, 加水分解後,

Table 3 スタチン系薬物の薬物動態

CYP代謝 による分類	薬物	性質 (Log P)	CYP代謝	活性代謝物	排泄形態	BA (%)	尿中排泄 (%)	半減期 (hr)
非代謝型	プラバスタチン	水溶性 (-0.47)	ほとんどなし	—	未変化体	18	20	1~2
	ピタバスタチン	脂溶性 (1.49)	ほとんどなし	—	未変化体	60*	<2	11
代謝型	フルバスタチン	脂溶性 (1.73)	CYP2C9	なし	代謝物	10~35	<6	1.2
	シンバスタチン	脂溶性 (4.40)	CYP3A4	あり	代謝物	<5	13	1~2
	アトルバスタチン	脂溶性 (1.53)	CYP3A4	あり	(データなし)	12	2	14

*初回通過代謝モデルを用いた推定値

活性代謝物オルメサルタンに変換されるがCYPによる代謝は受けないとされる。テルミサルタンもCYPによる代謝は受けず、大部分がUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼによるグルクロン酸抱合によって代謝される。

ARBの薬物間相互作用として、ロサルタンと同じくCYP2C9の基質であるフェニトインとの併用は、フェニトインの薬物動態には影響を与えないが、ロサルタンの薬物動態を変化させ、CYP2C9によって生成する活性代謝物E-3174の血中濃度が低下する。

ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタンの代謝に関与するCYP2C9には遺伝子多型が存在し、359位のイソロイシンからロイシンへの変異(CYP2C9*3)によってCYP2C9活性が低下することが報告されている^{6,7)}。日本人でCYP2C9の遺伝子変異(*3)をホモ型で有する頻度は0.04%と少ないが、ヘテロ型の頻度は約4%と比較的多い。これらの遺伝子多型を有する患者では、CYP2C9に関わる薬物間相互作用がさらに増幅されることに注意しなければならない。

4. スタチンと薬物間相互作用

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)還元酵素阻害薬(スタチン)は、強力なLDLコレステロール(LDL-C)低下作用を有することから高コレステロール血症治療の第一選択薬として世界中で広く使用されている。海外で行われた冠動脈疾患患者を対象とした二次予防試験では、スタチン投与によってLDL-Cレベルが低下するとともに、心血管イベント発生率や冠動脈疾患死亡率、さらに総死亡率が有意に低下することが示されている。また2005年に発表されたMEGA Studyによって、日本人の軽度から中等度に相当するTC 220~270 mg/dLの高脂血症患者においてプラバスタチン治療が虚血性心疾患の一次予防に有効であることが示され、今後スタチンの使用はさらに拡大するものと思われる。高脂血症は、高

血圧や糖尿病とともに慢性疾患であり、治療薬は長期連続投与されることとなるため、併用薬ばかりでなく食品との相互作用にも留意しなければならない。

スタチン系薬物は、水溶性スタチンと脂溶性スタチンに大別される。水溶性の高いプラバスタチンやロスバスタチンはCYPによる影響を受けにくく、脂溶性の高い薬物では、一般的にCYPにより代謝される場合が多い。しかし、脂溶性であってもピタバスタチンの場合には代謝を受けにくく、代謝クリアランスが小さいことが示されている(Table 3)。

CYP3A代謝を受けるスタチンでは、CYP3A4阻害作用を有するイトラコナゾールやエリスロマイシンとの併用、あるいはグレープフルーツジュースの飲用によって血中濃度が上昇することが報告されている。またCYP2C9で代謝されるフルバスタチンは、それ自身CYP2C9阻害作用を有しており、併用した場合にトルブタマイド、グリベンクラミド、ロサルタンの経口クリアランスを低下させる。

われわれは、ともにCYP3A4の基質となるシンバスタチンと降圧薬・抗狭心症薬であるジルチアゼムの併用によってHMG-CoA還元酵素阻害物質濃度が上昇し、コレステロール低下作用が増強することを認めた(Fig. 1)⁸⁾。一方、ジルチアゼム濃度はシンバスタチンとの併用によりむしろ低下しており(Fig. 2)⁸⁾、この要因について現在検討を行っている。

近年、薬物代謝酵素を介した薬物間相互作用ばかりでなく薬物トランスポーターを介した相互作用も重要であると認識されるようになった。シクロスポリンとの併用により、水溶性スタチンであるロスバスタチンやCYP代謝を受けにくいとされるピタバスタチンの血中濃度が増加するが、この機序として、シクロスポリンがトランスポーターであるOATP-Cを阻害することにより、これらスタチンの肝への取り込みを阻害することが示唆されている。さらに、スタチン系薬物のアシッド体ばかりでなくラクトン体がCYP3A4/5

Fig. 1 シンバスタチンとジルチアゼム併用時の HMG-CoA 還元酵素阻害物質濃度 (A) と総コレステロール値の変化 (B) (文献 8 より引用)

Fig. 2 シンバスタチンとジルチアゼム併用時の血中ジルチアゼム濃度の変化 (文献 8 より引用)

および MDR1 に対し阻害活性を有することが注目されている⁹⁾。

5. おわりに

理想的な多剤併用療法とは、併用により薬物の有効性がさらに生かされ、それぞれの薬物の持つ薬物有害反応が軽減されるような薬物治療である。高血圧、虚血性心疾患や心不全などの循環器領域では、多剤併用療法により、単独薬物では得られない効果を挙げている。しかし、このような多剤併用療法においても、なんらかの薬物相互作用は常に生じうることを認識しなければならない。

薬物代謝酵素活性には大きな個人差が存在し、年齢や性別、肝機能や腎機能など多くの因子によって、同じ薬物を投与された場合でも、薬物間相互作用の出現頻度や表現型も異なる。複数の薬物を投与する際には、常にそのメリットとデメリットを勘案し、症状の経過や検査値を注意深くモニターすることで、有害反応の発生を未然に防ぐことが重要である。

文 献

- 加藤 隆一 (編). 臨床薬物動態学—臨床薬理学・薬物療法の基礎として. 南江堂, 1992: 97-138.
- 小林真一, 松本直樹. 日本臨床薬理学会 (編). 薬物相互作用. 臨床薬理学第 2 版. 医学書院, 2003: 188-201.
- Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M (Eds). *Metabolic Drug Interactions*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (USA), 2000.
- 越前宏俊, 渡邊裕司. 薬物の副作用と相互作用. 今日の治療指針 2006. 医学書院, 2006: 1273-351.
- Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O. In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; **56**: 135-40.
- 山添康, 永田清. 薬物代謝酵素の遺伝多型の研究現状 Cytochrome P450 を中心に. *日本臨床* 2001; **59**: 1614-23.
- 千葉寛, 加藤隆一, 鎌滝哲也 (編). 薬物代謝の個体差, 遺伝的多型, 年齢差, 性差, 人種差および種差. 薬物代謝学. 東京化学同人, 1995: 159.
- Watanabe H, Kosuge K, Nishio S, Yamada H, Uchida S, Satoh H, Hayashi H, Ishizaki T, Ohashi K. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Life Sciences* 2004; **76**: 281-92.
- Sakaeda T, Fujino H, Komoto C, et al. Effects of acid and lactone forms of eight HMG-CoA reductase inhibitors on CYP-mediated metabolism and MDR1-mediated transport. *Pharm Res* 2006; **23**: 506-12.