

絶対覚えておきたい

疾患別 *Drug interaction in Common Diseases*

薬物相互作用

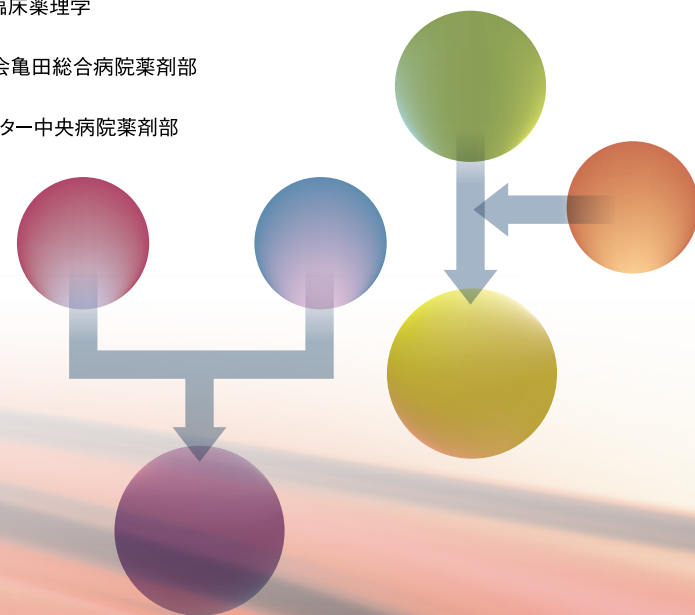
藤村昭夫 編著
自治医科大学臨床薬理学教授

熊崎雅史 共著
自治医科大学臨床薬理学

小林瑛子
自治医科大学臨床薬理学

前川友宏
医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤部

前田章光
愛知県がんセンター中央病院薬剤部



日本医事新報社

I 総論

1 はじめに

高齢化が進むとともに複数の疾患を合併した患者が増え、それとともに多くの薬物を併用する機会も増えてきた。一方、併用する薬物の数が増えると有害反応の出現頻度も増加するが、これら多剤併用時の有害反応のうち約7%は薬物相互作用に基づくものとされている¹⁾。

ソリブジンとの併用によって5-フルオロウラシル系抗がん薬(5-FU)による死亡が多発した。図I-1にその相互作用の機序を示す。体内に吸収された5-FUはジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼ(DPD)の働きで約80%は代謝され、残りの約20%は未変化体として抗がん作用を示す。一方、ソリブジンの一部は腸内細菌の働きでプロモピニルウラシル(BVU)となり、体内に吸収された後、DPD活性を阻害する。したがって、ソリブジンと5-FUを併用することによってBVUが5-FUの代謝を阻害し、その結果、5-FUが生体内に

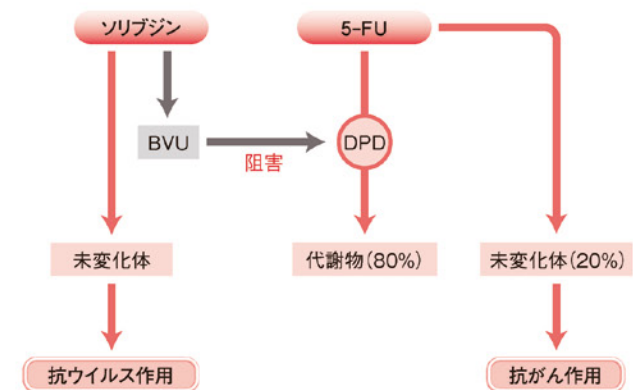


図 I-1 ソリブジンと5-FUの相互作用

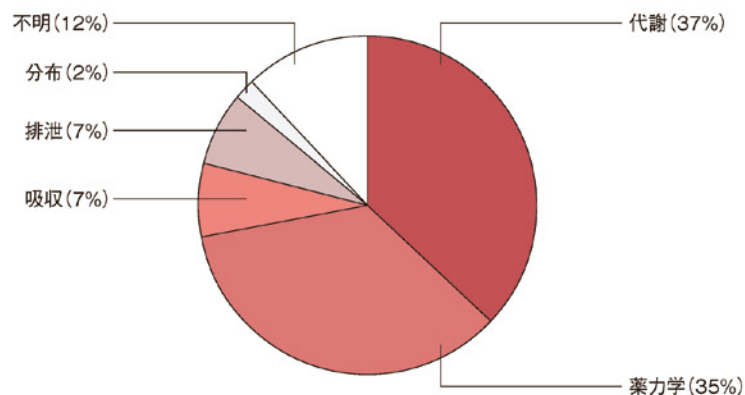


図 I-2 薬物相互作用の生じる部位
(千葉 寛:ファルマシア 31:992, 1995より)

蓄積して、致死的な有害反応を誘発したものと考えられる。このように、稀ではあるが薬物相互作用によって重篤な有害反応が生じることがあり、薬物を併用する際には注意を要する。

薬物相互作用は、血中薬物動態の変化を伴う薬物動態学的相互作用と血中薬物動態の変化を伴わない薬力学的相互作用に分けることができる。薬物動態学的相互作用は生じる部位(吸収、分布、代謝、排泄)によってさらに細分化されるが、これらのうちで代謝部位における相互作用が最も多い(図 I-2)。

以下に薬物相互作用の機序をまとめる。

2 薬物動態学的相互作用

1) 吸収部位における相互作用

① 消化管内pHの変化

弱酸性および弱塩基性薬物のイオン化率はpHの影響を大きく受け、弱酸性薬物ではpHが低ければ低いほど(より酸性)、一方、弱塩基性薬物ではpHが高ければ高いほど(よりアルカリ性)、非イオン型薬物の占める割合は大きく

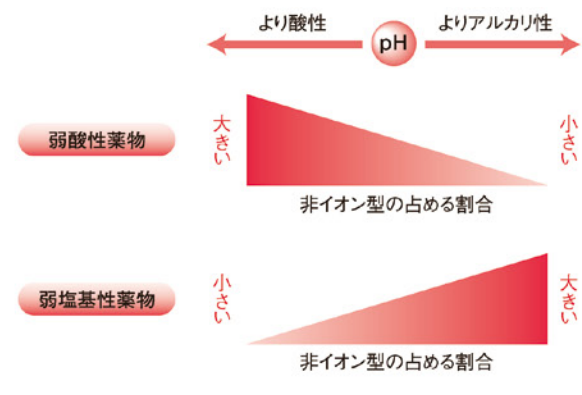


図 I-3 非イオン型薬物の割合に及ぼす pH の影響

なる(図 I-3)。非イオン型薬物のほうがイオン型薬物よりも脂溶性は高いために腸管から吸収されやすい。したがって、制酸薬によって消化管内pHをよりアルカリ性にしたときには、弱酸性薬物の吸収は低下し、弱塩基性薬物の吸収は亢進することがある。

② 胃内容排泄速度の変化

多くの薬物は主として小腸から吸収されるために、胃内にとどまる時間が短いほど(胃内容排泄速度が大きい)速やかに吸収され、血中薬物濃度が高くなる可能性がある。たとえばメトクロプラミドは消化管運動を亢進させるが、この薬物とテオフィリンを併用した場合、血中テオフィリン濃度が著しく上昇し有害反応の出現頻度が3倍に増加したことが報告されている²⁾。一方、β遮断薬やモルヒネは胃内容排泄速度を小さくするために併用薬の血中濃度を低下させることがある。

③ 複合体形成

イオン交換樹脂であるコレステラミンは多くの薬物と複合体を形成し、併用薬の吸収を低下させる。また、テトラサイクリン類やキノロン系抗菌薬はアルミニウム、鉄、マグネシウムなどと複合体を形成するために吸収が低下する。たとえばキノロン系抗菌薬であるオフロキサシン・エノキサシンあるいはノル

II-6 不整脈

1	ジソピラミド × マクロライド系抗菌薬	PP 104 頁
2	ジソピラミド × クラリスロマイシン	PP 110 頁
3	ワルファリン × 抗菌薬	PP 115 頁
4	ジゴキシン × 抗菌薬	PP 120 頁
5	ジゴキシン × 抗真菌薬	PP 124 頁
6	ワルファリン × アミオダロン	PP 127 頁
7	抗不整脈薬 × リファンピシン	PP 130 頁
8	抗不整脈薬 × シメチジン	PP 136 頁
9	β 遮断薬 × I 群抗不整脈薬	PP 138 頁
10	ソタロール × オセルタミビル	PP 141 頁
11	ワルファリン × 選択的 COX-2 阻害薬	PP 142 頁

1 ジソピラミド × マクロライド系抗菌薬

Point① ジソピラミドはQT間隔を延長させる

Point② エリスロマイシンはQT間隔を延長させる

Point③ マクロライド系抗菌薬はジソピラミドの代謝を阻害する

1 使用上の注意

ジソピラミドが投与されている患者に対して抗菌薬を併用する場合には、エリスロマイシンやクラリスロマイシンはできるだけ避ける。また、表II-6-1に示す薬物はジソピラミドの代謝を阻害する可能性があるために、併用する場合には十分注意する。また、やむをえず併用する場合には有害反応を早期に見

表II-6-1 ジソピラミドの代謝を阻害する可能性のある薬物

マクロライド系抗菌薬	トリアセチルオレアンドマイシン*
	エリスロマイシン
	クラリスロマイシン
	ジョサマイシン
	ミデカマイシン
アゾール系抗真菌薬	イトラコナゾール
	ミコナゾール
	フルコナゾール
	クロトリマゾール
H ₂ 受容体拮抗薬	シメチジン
卵胞ホルモン	エチニルエストラジオール

*：国内販売中止

出すために、①頻回に心電図検査を行いQT間隔延長の有無を確認する、②血中電解質の異常に留意する、③定期的に血中ジソピラミド濃度を測定することなどが必要である。失神などの症状を認めた場合には直ちに心電図をモニターし、ジソピラミドの投与を中止する。必要であれば硫酸マグネシウム、 β 遮断薬の投与、心室ペーシングなどを行う。

●服薬指導

患者には定期的に受診させ、動悸、立ちくらみ、めまい、ふらつきなどの症状を自覚した場合には医師に連絡する、あるいは受診するように指導する。また、他の診療科や医療機関を受診する場合には、必ずジソピラミドを服薬中であることを伝えるように指導する。

2 相互作用の機序

1) ジソピラミドはQT間隔を延長させる

ジソピラミドは心筋細胞のNa⁺チャネルを抑制して急速なNa⁺の流入を抑制し、その結果、活動電位の0相の急速な脱分極を阻害して伝導速度を遅延させる。このような機序によって、刺激伝導系(His-Purkinje系)、心室筋および心房筋における活動電位持続時間と有効不応期を延長させる。また、心電図上ではQRS幅とQT間隔を延長させる。

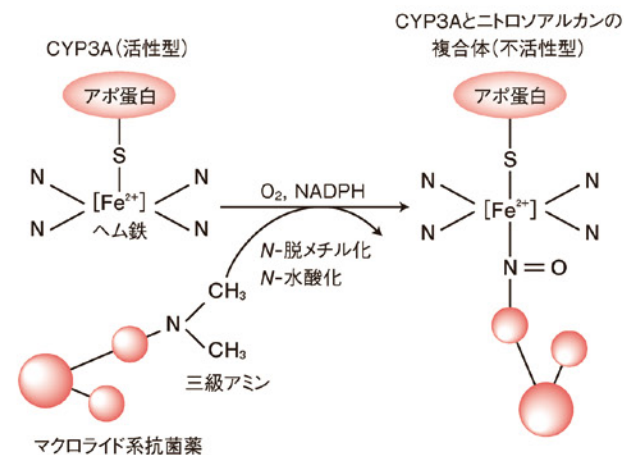
2) エリスロマイシンはQT間隔を延長させる

エリスロマイシンは稀にQT延長やtorsades de pointes(TdP)などの不整脈を誘発する¹⁾。家兎の摘出心を用いたエリスロマイシンの灌流実験でエリスロマイシン(1~100μmol/L)は濃度依存的にQT間隔を延長させることが明らかにされている²⁾。

3) マクロライド系抗菌薬はジソピラミドの代謝を阻害する

マクロライド系抗菌薬は併用薬の代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させることが知られている。マクロライド系抗菌薬は分子中に三級アミンを有しており、この部分は薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)によって代謝(N-脱メチル化および水酸化)される。この反応によって生じるニトロソアルカン代謝物はCYPのヘム鉄と共有結合し、解離しにくい複合体(ニトロソアルカン複合体)を形成するためにCYPの活性が阻害されると考えられている(図II-6-1)³⁾。

ジソピラミドは約30%が肝で代謝されて、より活性の小さい脱アルキル化体(抗不整脈作用はジソピラミドの約1/4)となり、尿中に排泄される。この代謝過程にはCYP3Aが関与する。エリスロマイシンやクラリスロマイシンはCYP3Aが関与する薬物代謝を阻害する⁴⁾。さらにヒト肝ミクロソームを用いた研究によってエリスロマイシンはジソピラミドの脱アルキル化を阻害することも明らかにされている⁵⁾。



図II-6-1 マクロライド系抗菌薬によるCYPの不活化機序

以上より、下記の症例①ではエリスロマイシン併用によってジソピラミドの代謝が阻害されたために血中ジソピラミド濃度が上昇し、さらにエリスロマイシンのQT延長作用が加わったことによってTdPが誘発されたものと推測される。また、症例②および症例③ではクラリスロマイシン併用による血中ジソピラミド濃度の上昇に加えて血清K濃度の低下がTdP誘発を助長したものと考えられる(図II-6-2)。

▶ 症例①: ジソピラミドとエリスロマイシンの併用例⁶⁾

患者: 61歳, 女性。胃潰瘍, 気管支拡張症, 発作性心房細動。

経過: 患者は胃潰瘍および気管支拡張症で入院中であり, 抗潰瘍薬およびテオフィリン400mg/日が投与されていた。気管支拡張症に対してエリスロマイシン600mg/日が追加投与された。夜間に発作性心房細動に伴う頻拍発作が出現したためにデスラノシド(0.4mg), ジソピラミド(100mg) およびベラパミル(5mg)を投与した。心拍数は減少したが, 心房細動が持続したために2日後か