

【第111回生涯教育講座】

薬物代謝と薬効・副作用

わ だ こう いち ろう
和 田 孝 一 郎

キーワード：薬物代謝，チトクローム P-450，遺伝子多型，薬物相互作用，副作用

要 旨

現在の長寿・高齢化社会では多剤併用，すなわち多数の薬を同時に服用する患者が増えている。薬物どうしの相互作用によっては薬効の低下や副作用発現といった問題を引き起こす場合もある。薬物相互作用に影響を及ぼす可能性が高いと考えられている生体反応の一つが「薬物代謝」過程である。薬物代謝酵素発現の違いや遺伝子多型などの影響により，薬によっては個人差が非常に大きく出てしまうものが多数存在する。薬効や副作用に及ぼす薬物代謝の影響とその発現機序を理解することが重要である。

「くすり・薬」は各種の疾患を治療する上でなくてはならない存在であるが，その一方で「100%安全な薬」は存在しないとも言える。どんなに安全といわれる薬でもその使用量や使用方法を誤れば，副作用を引き起こす可能性が高くなる。またどんなに適正に薬を使用したとしても，生体側（患者さん側）の反応次第では，アレルギー反応やショック症状を引き起こすこともありうる。これらの副作用は，ある程度予想可能なものと予想しにくいもの，さらには全く想定外なものなどがあるのも事実である。さらに薬によっては作用・副作用の個人差が大きい薬も多数存在する。突き放した言い方をすれば，今，皆さんが患者さんに使おうとしている薬が「効くかどうか，副作用が

起こらないかどうか」は，はっきり言って「投与してみなければわからない」，ということになってしまうのである。それゆえに「くすり」の使用は「リスク」の裏返し，とよく言われるのはそのためである。別に「くすり」を逆から読むと「りすく」になるから，という洒落で言われているわけではない。

単一の薬の投与だけでもこの様な副作用というリスクが伴っているのに，現在の長寿・高齢化社会では多剤併用，すなわち多数の薬を同時に服用するという場合が非常に多くなっている。薬によっては「のみあわせの悪い薬」，といわれるものが存在し，薬の効果がなくなったり（効かないだけなら，まだましであるが），重篤な副作用が発現してしまう場合も多数報告されている。いわゆる臨床上注意すべき「薬物相互作用」を示すケースである。これに加えて昨今では，健康ブー

Koichiro WADA

島根大学医学部薬理学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部薬理学講座

ムから様々な健康食品を常用している人が増えている。これらの健康食品の中にも薬と相互作用をおこすものも数多く存在している（そういう意味では、決して健康食品とは言えないものも多々あるが）。本稿では、薬効や副作用、あるいは薬物相互作用に影響を及ぼす可能性が高い「薬物代謝 Drug Metabolism」に焦点を絞り、その概要、薬物代謝酵素、薬の個人差に影響を与える遺伝子多型について解説を加えたい。

薬物代謝とは広義の意味では、「生体内に入った薬が様々な臓器で変化を受けること」であり、狭義の意味では、「主として肝臓での薬物の解毒」を指す。もちろん肝臓以外でも薬物は代謝を受けるが、肝臓での薬物代謝酵素活性を100とした場合、肺での相対活性は20程度とされており、腎臓や小腸が6-7ぐらいであるとされている¹⁻³⁾。それ故に薬物代謝においては圧倒的に肝臓の果たす役割が大きいといえる。それでは肝臓の薬物代謝はどのようなステップで行われているのであろうか？ 経口投与された薬物は消化管で吸収されたのち、門脈を経て肝臓に入る。この時、薬物代謝酵素の洗礼を受け、最初の薬物代謝が行われることになる。初回通過効果 (First Pass Effect) と呼ばれる反応であり、ここで失活するものもあれば、逆にこの段階で活性体にかわるものもある¹⁻³⁾。初回通過効果をくぐりぬけた薬物が循環血中をまわり、作用部位に到達してはじめて作用を発揮することになる。さらに循環血中をまわる薬物は肝臓を通過するごとに代謝をうけ、やがて腎臓から排泄されていくことになる。薬物の排泄ルートの詳細に関しては別の機会に譲るとして、いくつかある薬物排泄経路のなかでも主要なルートは、なんとといっても腎臓から尿として排泄される経路である。代謝物を尿として排泄するためには水溶性

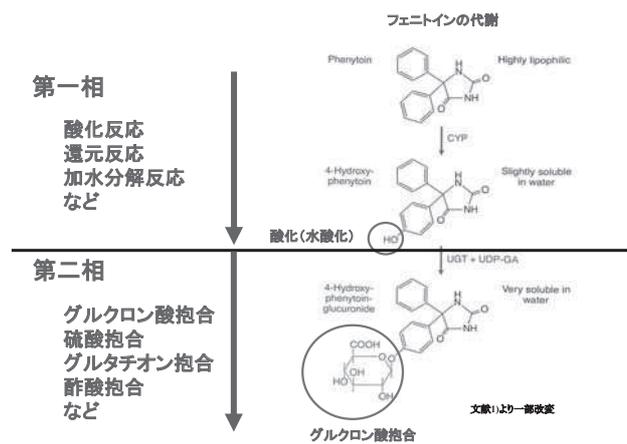


図1

を高めなければならないが、一般に薬は脂溶性の高いものが多い。すなわち薬物代謝とは「薬物の水溶性を高めて排泄しやすくする」ために行われる生体反応、と言い換えることもできる。

では実際の肝臓での薬物代謝の過程はどのようなものであろうか？ 肝臓での薬物代謝の概略はまず第I相とよばれる酸化、加水分解、還元といった反応が行われ、これに引き続いて第II相の抱合反応が行われる(図2左側、および文献1-3参照)。第I相の代謝で最も多いのが酸化反応である。これについてはのちほど解説する。第I相の代謝反応で十分に水溶性が高まったものについてはそのまま排泄される場合もあるが、そうでない場合は引き続いて抱合がおこる。抱合にはグルクロン酸抱合、硫酸抱合、グルタチオン抱合、酢酸(アセチル化)抱合があるが、このうちグルクロン酸抱合を受ける割合が最も高いといわれている。グルクロン酸抱合の一例であるフェニトインの代謝を示す(図1右側)。第I相の代謝として酸化反応(CYPの部分)を受けて水酸化されたのち、水酸基の位置にグルクロン酸が付加されて(UGT, UDP-GAの反応)グルクロン酸抱合が完成する。グルクロン酸の付加により薬物の分

CYP の細胞内局在部位と第 I 相薬物代謝に占める割合

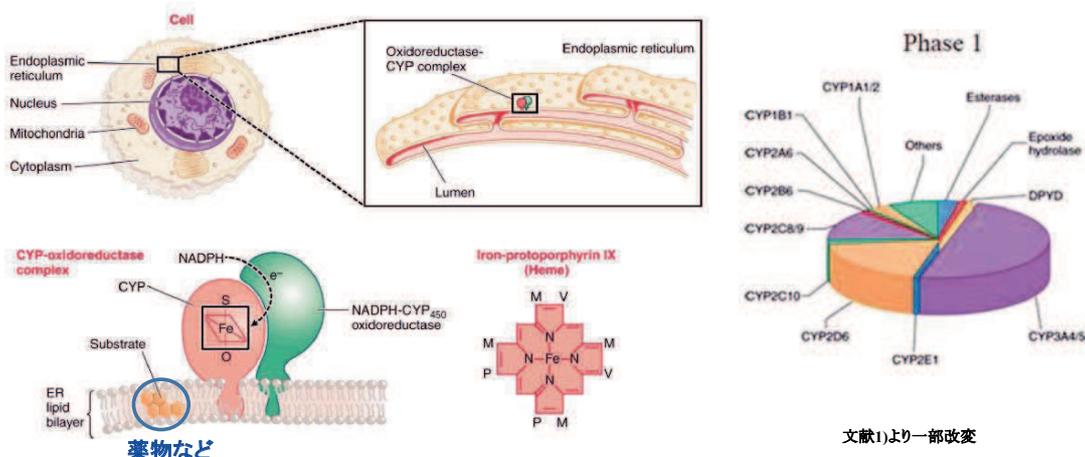


図 2

分子量は大きくなるが、水溶性が非常に高いグルクロン酸が付加されることにより水溶性が格段にあがり、腎臓から排泄されやすくなる。グルクロン酸が付加される位置は基本的に第 I 相の酸化反応で水酸基が付加された位置であるため、第 I 相の酸化反応が薬物代謝では非常に大きなウエイトを占めていることは容易に理解されるであろう。

話を酸化反応に戻す。酸化反応は様々な基質を水酸化する反応であり、薬物代謝の第 I 相のほとんどの部分を占めるとされている。この反応を行うのがチトクローム P-450 酵素群とよばれる水酸化酵素ファミリーの一群であり、Cytochrome P-450 を略して CYP と呼ばれることが多い。前述、図 1 右側のフェニトインの代謝で CYP と書かれている部分の反応を触媒している酵素であり、教科書的には「チトクローム P-450 は薬物代謝酵素であり、肝臓のミクロソームに含まれる」と記述されている。実際の存在部位は、図 2 に示すように、肝細胞中の小胞体 (Endoplasmic reticulum) に存在しており、ミクロソームという特別な構造や細胞内器官があるわけではない。肝細胞をホモジネートして遠心分離した時に、ミ

トコンドリアよりも軽いミクロソームと呼ばれる画分に含まれていたことから、このような記載が定着してしまったと思われる。また P-450 というネーミングであるが、研究過程で一酸化炭素が CYP 還元型の酵素活性部位に存在する鉄原子に結合すると、450 nm の波長に吸収を示すことからこのように命名された。その活性部位の構造は図 2 の中ほどに示すとおり、酵素の活性部位に鉄原子を含んだヘム構造をとっており、これを使って水酸化反応を行うことになる。脂溶性の高い基質 (いわゆる脂溶性の高い薬物) は、図 2 の左側の丸で囲った部分に示すように、小胞体の細胞膜中にとけこんで CYP に結合する。すると CYP から水分子が外れて酸素分子が結合し、酸素と鉄の酸化・還元反応を利用して基質を水酸化する。このとき電子供与体として NADPH を必要とすることから、この複合体を NADPH-CYP450 oxidoreductase と呼ぶ場合もある。

CYP は薬物代謝だけでなくステロイドの合成など様々な生理機能に広くかかわっている。さらに生体内での分布も肝臓だけに局在するのではなく、小腸や他の組織に広く分布している。実はこ

の CYP ファミリーと呼ばれる薬物代謝酵素群はそのアミノ酸相同性が低く、そのため、アイソザイムが数多く存在する。CYP3A4 などの表記でファミリー・サブファミリー表しているが、この場合、CYP3 がファミリー、A4 がサブファミリーを指している。また、その基質特異性も低く、一つのサブファミリーで何種類もの薬物を代謝することができる。このため、ほとんどの薬物はこの CYP ファミリーによって代謝されることになる。実際に前述の薬物代謝の第 I 相では、全体の80%が CYP1, CYP2, CYP3 ファミリーで代謝されるといわれている (図 2 右側 参照)。すなわち、あえて基質特異性を低くし、様々な外来性の物質に幅広く、かつ効果的に対応できる代謝システムが構築されたものと思われる。この独特なシステムは多彩な薬物や外来性異物の代謝には非常に有効ではあるが、逆にこれら酵素群の発現パターンや酵素活性の違いにより、個人差が非常に大きくなる原因にもなっている。また、これらの CYP の発現自体に影響を及ぼす薬物同士の相互作用も

非常に多く報告されている。いわゆる「薬物代謝酵素の阻害」と「薬物代謝酵素の誘導」という薬物相互作用である。代表的な「薬物代謝酵素の阻害」の例を表 1 に示す。表の一番右側の列が各 CYP のアイソザイムであり、次の列がその CYP により代謝を受ける主な薬物である。さらに右端の列は、各 CYP を阻害することにより薬物の代謝を阻害する薬物や物質を示している。すなわち、右端の列の薬と一緒に服用した場合、中ほどの列の薬物の代謝が阻害されることにより、その薬物の血中濃度が上昇することになる。この CYP による代謝を阻害することによって起こる血中濃度の上昇は、薬物の副作用を引き起こす可能性を高めることになるため、この表にあるような様な組み合わせでの投与は、極力避けなければならないのは当然のことである。一例をあげると、CYP3A4 で代謝される薬物は非常に多いが、ニフェジピンなどのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬も CYP3A4 で代謝される割合が高い。そのため、ニフェジピンをクラリスロマイシンやシ

表 1 CYP によって代謝される主な薬物と、CYP の阻害薬

ヒトのチトクロム P450 とそれにより主として代謝される主な薬物と代表的な阻害薬		
CYP 分子種	主な薬物	代表的阻害薬
CYP1A1	7-エトキシシクマリン, ベンゾピレン	
CYP1A2	フェナセチン, カフェイン, テオフィリン アセトアミノフェン	エノキサシン, シプロフロキサシン, フルボキサミン, イソニアジド, フラフィリン, メキシレチン
CYP2A6	クマリン, ニコチン アセトアミノフェン	メトキサレン, ケトコナゾール
CYP2B6	シクロホスファミド	
CYP2C8	アミオダロン, バクリタキセル	バクリタキセル
CYP2C9	フェニトイン, トルブタミド, シクロフェナク, (S)-フルファリン イブプロフェン	スルホフェナゾール, スルフィンピラゾン, イソニアジド, ジスルフィラム, フルコナゾール, メトロニダゾール
CYP2C19	(S)-メフェニトイン, オメプラゾール, ジアゼパム	オメプラゾール, アミオダロン, フルボキサミン
CYP2D6	デブリソキン, スバルテイン, コテイン, デキストロメトルファン イミプラミン, デシプラミン	キニジン, ハロペリドール, シメチジン, リトナビル, アミオダロン
CYP2E1	アセトアミノフェン, エタノール, エンフルラン	ジスルフィラム
CYP3A4	テストステロン, ニフェジピン, シクロスポリン, タクロリムス, ミダゾラム, クラリスロマイシン, アミオダロン, ジルチアゼム, ベラパミル, ロサルタン, ロバスタチン	エリスロマイシン, クラリスロマイシン, シメチジン, ケトコナゾール, フルコナゾール, イトラコナゾール, リトナビル, ベラパミル, グレープフルーツジュース 成分

CYP4B1 ミダゾラム

NEW薬理学(南江堂)より一部改変

メチジン, ケトコナゾールといった CYP3A4 の代謝を阻害する薬物と同時に服用することは避けなければならない。さらにこれは良く注意喚起されていることであるが, グレープフルーツジュース (グレープジュースではない) に含まれる成分もかなり強力に CYP3A4 を阻害する。このため, 前述のニフェジピンなどのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬はグレープフルーツジュースと一緒に服用すると血中濃度が上昇し, 副作用をおこしやすくなるため, 避けなければならないとされており, CBT といった学部学生の共用試験にもよく出題されるぐらい知られている。ひとつ補足しておくとして, グレープフルーツによる CYP3A4 の代謝阻害は肝臓よりもむしろ小腸での代謝に重要な影響を与えている。実は小腸で薬物が吸収される場合, 小腸に存在する CYP3A4 によりかなりの割合が代謝を受け, それをくぐり抜けた薬物が未変化体として循環血中に現れてくることになる。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬もその代表であり, それゆえにグレープフルーツによるジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の血中濃度上昇は, 実は小腸での CYP3A4 の代謝阻害によっ

て循環血中にはいる薬物量の増加が主な原因である。もちろん, 肝臓での CYP3A4 の阻害作用も重要ではある。

一方で, 「薬物代謝酵素の誘導」も重要な薬物相互作用である。表 2 に示したように, 誘導薬となっている列に書いてある薬物が各々の CYP を誘導する薬物である。よく知られているのがフェノバルビタール類やリファンピシン, フェニトインといった薬物である。フェノバルビタールを一定期間以上投与し続けると CYP が誘導され (CYP の発現が増加すること), その結果, ヘキサバルビタールなど他のバルビタール系薬物の代謝が亢進し, 血中濃度が上昇せず期待した薬効が認められない場合がおきてくる。フェノバルビタール以外にもリファンピシンやフェニトインといった薬物が酵素誘導をおこしやすいことが知られており, 特に CYP2C の誘導は, ワルファリンなど経口抗凝固薬の代謝亢進による血中濃度低下と薬効低下を引き起こすことなどから, 注意が必要である。これらの CYP の誘導 (CYP の発現増加) を引き起こすメカニズムが核内受容体を介した転写の調節である。一例をあげると, オメプ

表 2 薬物代謝酵素 CYP を誘導する主な薬物と, 代謝誘導を受けやすい薬

ヒトにおいてチトクロム P450 を誘導する代表的な薬

P450	誘導薬	代謝誘導を受けやすい薬
CYP1A2	オメプラゾール, タバコの煙, 焼肉	テオフィリン, カフェイン, フェナセチン, プロプラノロール, 芳香族アミン
CYP2B6	フェノバルビタール	ヘキサバルビタール, ペントバルビタール
CYP2C	フェノバルビタール, リファンピシン, フェニトイン	フェノバルビタール, フェニトイン, ヘキサバルビタール, トルブタミド, ワルファリン
CYP2E	アルコール, イソニアジド	エタノール, アセトアミノフェン, ハロタン
CYP3A	リファンピシン, フェノバルビタール, フェニトイン, トリアセチルオレアンドマイシン, カルバマゼピン, デキサメタゾン, スルフィンピラゾン	トリアゾラム, メダセパム, ジアセパム, ニフェジピン, ワルファリン, リドカイン, ジソピラミド, ステロイド, シクロスポリン, テルフェナジン, ゾニサミド, ベラパミル, ジアフェニルスルホン (ダブゾン)
CYP4	クロフィブラート	中鎖脂肪酸
CYP2D6	いまだ知られていない	

ラゾールは核内受容体の一つである Aryl hydrocarbon receptor (ダイオキシンのレセプターとして見つかった) にリガンドとして結合することにより、CYP1A2 遺伝子の発現を増加させ、結果として CYP1A2 の発現を増やす作用がある。フェニトインやオメプラゾールなど、比較的長期間飲み続けなければならない薬を服用した場合には注意が必要である。余談ではあるが、タバコの煙や焼肉も CYP1A2 の発現を誘導する作用があるとされている (表2 参照)。ここまでは注意のしようがないような気がするのだが…。

さて次に話題にしたいのが、CYP の遺伝子多型 (Polymorphism) についてである。CYP による薬物代謝は個人差が大きい、と前述したが、個人差、すなわち酵素の発現パターンや酵素活性に影響を及ぼす重要な要因が遺伝子多型 (Polymorphism) と呼ばれるものである。Polymorphism とは、人口の 1 % 以上の頻度で存在する遺伝子 (DNA) の変異のことを指す。1 % 未満の場合は Rare Variation と呼ばれている。このあたりの区切りはかなり恣意的なものであると思われるが、1970年代に提唱されて以来、この定義が定着して現在にいたっている。遺伝子多型を生じる主な原因は、各種の突然変異、すなわち塩基がほかの塩基に置き換わる「置換」、塩基が失われる「欠失」、塩基が入る「挿入」や「重複」および遺伝的「組み換え」などによっておこるとされている。この中で「ひとつの塩基が他の塩基に置き換わっている一塩基多型 (Single nuclear polymorphisms, SNPs)」が遺伝的背景の個別化マーカーとして、あるいは薬効・副作用発現の予測因子として臨床薬理学など様々な分野で注目されている。というのも SNPs の存在によって CYP などの薬物代謝酵素の発現や酵素活性に影響

を与えるものが多数報告されており、それが薬効発現や副作用などに直結する場合は多数認められるからである。すなわち、SNPs の存在が薬効や副作用発現の個人差に影響を与える場合が非常に多いことを意味している。しかもこれらの遺伝子多型の存在比率は、人種によってもかなり差があることが報告されている。すなわち、人種差による効果発現の違いや副作用発現にも影響を与えていることになる。

代表的な SNPs による薬効変化の例として、プロトンポンプ阻害薬のオメプラゾールがあげられるであろう。オメプラゾール (オメプラール) は主として CYP2C19 によって代謝を受ける。この CYP2C19 にはいくつかの SNPs が存在するが、G681A のスプライシングと G636A の終止コドンが重要であるということが分かっている。これらの変異が存在すると、CYP2C19 によるオメプラゾールの代謝速度が低下し、血中濃度が異常に上昇することになる。このタイプの人を Poor Metabolizer とよんでいる。逆に変異がなく CYP2C19 の活性が高い人はオメプラゾールの代謝が速く、血中濃度が十分に上がらない、あるいは有効血中濃度が十分に維持できない人ということで Extensive Metabolizer と呼ばれている。Poor Metabolizer は常用量でも副作用をおこす可能性があり、Extensive Metabolizer では十分な薬効が発揮されない、ということが起こることになる。臨床薬理学の分野では、この SNPs は非常に注目され、患者さん一人一人に合った個別医療 (オーダーメイド医療) の先駆けとしてよく研究されていた。たしかに学問としては非常に興味深いし、個別医療といえは聞こえがいいのは確かである。しかしながら多くの開業医さんにとって、Poor Metabolizer や Extensive Metabolizer

を個別に、いちいち調べて投与量を決めては
 たまったものではない。だが一方で、日本人では
 Poor Metabolizer の頻度が欧米より高く15-20
 %程度といわれているため、5人に1人の確率で
 このPoor Metabolizer の患者さんに当たる確率
 が出てくる。オメプラゾールは非常に良い薬では
 あるが、少々使いづらいというのが皆様の感想で
 はなかったかと思う。これらの問題点を考慮して、
 現在のトレンドとしては、「個人差の少ない、臨
 床的に使いやすい薬」の開発へと医薬品開発がシ
 フトしているように思われる。こうして開発され
 たのがエソメプラゾール (商品名 ネキシウム)
 である。先ほどのオメプラゾールは実は光学異性
 体であるS体とR体のミクスチャーであった (図
 3)。この中からS体だけを光学分割して作り出
 されたのがエソメプラゾールである。このS体は
 R体比べて肝臓でのCYP2C19の代謝を受けに
 くいとされている。しかも酸分泌抑制効果はS体
 もR体も差がない。すなわち、薬効や副作用に個
 人差が少ない薬、ということになる。オメプラ
 ザールよりも個人差が少なく、安定した効果が期
 待できるということは、臨床的に使いやすい薬、
 ということになる。開業医の先生方がそのような
 薬を好まれるのはある意味当然の結果であろう。

もう一つ例をあげるとすれば、新規抗血小板薬
 として2014年に発売されたプラスゲレル (商品名
 エフィエント) があげられる。チエノピリジン
 系の抗血小板薬は血栓形成予防のため古くから使
 用されてきた。その代表がチクロピジンである。
 チクロピジンは良い薬ではあるが、投与後、薬効
 を発現するためには体内で代謝を受け活性体に代
 わる必要があった。このため、活性化への代謝の
 差により、薬効に大きな個人差が認められる薬物
 であった。また、薬物相互作用などにより個人内

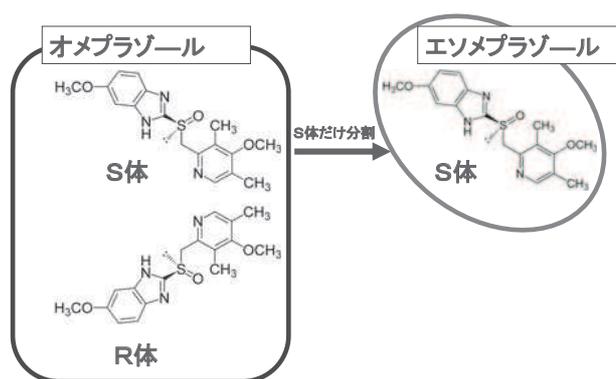


図3

でも薬効の変動が認められていた^{4,5)}。これを解決
 するために合成されたのがクロピドグレルである。
 しかしながらクロピドグレルもCYP2C19や
 CYP1A2により第一回目の代謝を受け中間体と
 なり、さらにCYP3AやCYP2C19によって第二
 回目の代謝を受けて初めて活性体となり、血小板
 のADP受容体に結合して薬効を発揮する、とい
 うステップが必要であった^{4,5)}。このため、薬効の
 個人差は依然として問題のままであった。この後
 つくられたプラスゲレルはCYPによる活性化が
 1回で済むため、クロピドグレルよりも個人差が
 少なく、安定した薬効が期待されている。実際に
 海外での臨床試験の結果は、個人差が少なく安定
 した血小板凝集抑制効果を発揮するとされている⁶⁾。

以上、「薬物代謝」に焦点を絞り、薬物代謝酵
 素など、薬の個人差や副作用に影響を与える様々
 な要因について述べてきた。確かにここで述べた
 遺伝子多型も薬効発現や副作用発現には重要であ
 ると思うが、より重要なポイントは、一人の患者
 さんが飲んでいる薬が非常に多い、という点では
 ないかと考えている。長寿高齢化になるに従い、
 複数の薬物を服用している患者さんはますます増
 加していくものと思われる。問題は、薬の開発段

階では2剤併用,あるいは3剤併用による薬物相互作用については検討されても,4剤以上の併用に関しては殆ど検討されないのが現状である。併用する薬物が増えればふれるほど,薬物相互作用や副作用の発現するリスクが高まるということは誰もが容易に推察できることである。にもかかわらず多剤併用は行われている。昔読んだ「ドクターズルール425」という本に次のような一文があった気がする(記憶違いかもしれませんが)。

「4種類以上の薬を飲んでいる患者は,医学の知識の及ばない危険な状態にある」。今患者さんが服用している薬を減らすことはなかなか難しいことだと思われるが,次々に発売される新薬をさらに患者さんに使う場合には,併用によるリスクを十分考慮したうえで行うことが大切ではないだろうか。そのためには,常に新しい薬の情報に接していること,そしてその情報が知識として活用できることが必要ではないかと考えられる。

文 献

- 1) Goodman & Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 12th Ed., (Brunton LL.Ed.), McGraw-Hill Medical, CoLtd.
- 2) "Basic & Clinical Pharmacology" Katzung BG. (Ed.) McGraw-Hill Medical, CoLtd. (a LANGE medical book).
- 3) Principles of Pharmacology "The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy" Golan DE. (Ed.) Lippincott Williams & Wilkins CoLtd.
- 4) Meadows, et.al. Circ. Res. 100: 1261-, 2007.
- 5) Sugidachi et al. J. Thromb. Haemost. 5: 1545-1551, 2007.
- 6) Brandt, et al. Am. Heart. J. 153: 66e9, 2007.