

S-2

9:20～9:40

和漢薬と西洋薬の相互作用 ②

薬害研究の立場から

薬物代謝酵素の不可逆的不活性化の重大性

○渡部 烈

富山医科薬科大学・和漢薬研究所、東京薬科大学・薬学部

西洋薬の生体内(血漿中)濃度を支配する最大因子の一つは、それを代謝する薬物代謝酵素の活性である。ヒト各種薬物代謝酵素のうち、CYP3A4およびCYP2D6について、筆者の共同研究者である岩田、手塚、門田らは、ヒト肝ミクロソームを用いて和漢薬を構成する35種類の生薬のメタノールエキスによるこれら両CYPの*in vitro*における阻害効果を検討し、昨年の本学会で発表した。予想されたように、多くの生薬に両CYPを強く阻害する成分が含まれていることが判明した。生薬中のこれらCYP阻害成分が、はたして臨床用量の和漢薬で、併用する西洋薬の血漿レベルを著しく上昇させ、西洋薬の副作用を惹起するか否かは、今後臨床薬物動態学的研究によって明らかにされる必要がある。

薬物代謝酵素の誘導に関しても和漢薬を構成する生薬について究明される必要がある。脂溶性で難代謝性異物は、ほぼ例外なく薬物代謝酵素、とくにCYPの誘導作用を示す。したがって、このような成分を含む和漢薬を反復服用している患者の多くは、各種薬物代謝酵素が誘導されている状態であり、併用する西洋薬の血中濃度が低下すると考える必要がある。

生薬成分による薬物代謝酵素の阻害のうち、可逆的な(または競合的な)阻害に比べると、不可逆的な阻害は、いわば体内の活性な薬物代謝酵素の減少または消失をもたらすので、きわめて重大な結果を招く。和漢薬については未だ報告されていないが、西洋薬間の相互作用については有名なソリブジン薬害が知られている。この薬害は、わが国で開発された抗ウイルス(抗带状疱疹)薬と抗癌薬5-フルオロウラシル(5-FU)プロドラッグの併用によって1993年に起きた世界で最大規模の致死薬物間相互作用であった。5-FU製剤を服用していた多数の術後の癌患者が数日間ソリブジンを服用しただけで急死した。

5-FUのように治療域が狭く、血漿レベルの数倍の変動が重篤な中毒症をもたらす西洋薬と和漢薬の相互作用は、特に注意する必要がある。