



2011年9月28日放送

## 薬剤師のための漢方服薬指導② 薬物相互作用 併用効果を中心に

済生会横浜市東部病院 薬剤部マネージャー

赤瀬 朋秀

(現・日本経済大学大学院 教授)

薬物相互作用は、複数の医薬品を同時に服用したときにおこる反応です。一般には、併用禁忌とか併用注意のように調剤時に注意すべきポイントとして抑えておくものですが、今回は併用効果のお話を中心にさせていただきます。

さて、まずは薬物療法の現状をお示しいたします。我々が勤務している病院において、1入院あたりに何種類のクスリが処方されるかを年齢層別に集計したものです。今回の調査では、年齢を重ねるにつれて処方される薬剤数は増加する傾向にあります。入院日数とも相関すると思いますが、とくに高齢者には処方薬剤数が増加するという薬物療法の実態が見えてまいります。

高齢者は、一般に身体諸機能の低下、とくに加齢に伴い腎排泄の低下、低アルブミン、代謝の低下などにより、医薬品の作用が強くなりやすくなりますので、医薬品を投与する際には用量の微調整が必要になったりするわけです。その他にも、①複数の疾患を併せもつ、②疾患が慢性化しやすい、③身体機能や薬の反応に個人差が現れやすい、④精神・神経症状が発現しやすい、⑤合併症が併発しやすい、などの特徴もあり、その結果として、副作用が出やすくなる、などの問題点が多くなるわけです。したがって、薬物療法を行う

際にも用量の微調整など、きめ細かな配慮が必要になり、服薬指導をするときにも注意しなければならないわけです。

一方で、多剤併用の問題点は古くから指摘されております。いずれも目新しいデータではありませんが、ボストン大学の調査に興味深いものがあります。9,900人の患者に発行された83,200枚の処方箋を調査したところ、3,600件の有害作用が発見され、うち薬物相互作用によるものは234件であったことが報告されております。また、教科書からの抜粋になりますが、併用される薬剤数が増加すればするほど、有害事象の発生率があがるといったデータもあります。

すなわち、多剤併用は日常的に行われてはいますが、一方で次の点について注意をする必要があります。すなわち、薬物相互作用に関するリスク、あるいは同種同効薬の重複投与に関するリスク、加齢に伴う身体諸機能の低下に伴うリスクがあるわけで、そして、ここに入院時持参薬という因子が加わることによって、さらにリスクはあがるのです。

これは、以前勤務していた病院での経験ですが、外科病棟に入院した患者さんが中国で購入したというサプリメントを持参しており、医師から鑑別して欲しいと依頼があったのですが、箱を開けてみると中国語の添付文書がでてきました。成分を見てみると、カッコン、ジオウ、サンヤクなどの生薬のほかにユウコウトウという成分が含まれていました。

ユウコウトウは、糖の降下作用が優れていると言う文字をあてていたのですが、よく調べてみるとグリベンクラミドという成分がこれに該当することがわかりました。グリベンクラミドは劇薬に指定されており、わが国では血糖値をさげる薬として、医師の処方箋がなければ一般の患者さんには入手できないものです。それが、中国のお土産屋さんの店頭で売られており、その患者さんが血糖値が高かったことを知っている知人の方が、中国土産として購入してきたんですね。この患者さんの場合には、すぐに服用を中止していただいたので大事には至らなかったのですが、そのまま服用を継続していたら低血糖などの副作用をひきおこした可能性もあるわけで、非常に危険なケースだと思います。

このように、サプリメントといえど薬物相互作用には注意する必要があるわけです。

さて、それでは漢方薬に西洋薬を併用している事例をあげて、それが適正かどうか検証してみましよう。併用にはプラス面とマイナス面がありますが、まずはプラス面としては

- ①西洋薬の治療効果を高める場合
- ②西洋薬の副作用を抑制あるいは軽減できる場合
- ③静養薬の投与量を減量できる
- ④治療の選択肢が増える などのメリットがあります。

一方で、マイナス面としては

- ①薬効の減弱や
- ②副作用・毒性の増強、

③単剤のときには起こりえない有害作用の発現 などのデメリットがあるわけです。

今回は、メリットのある併用について霊をあげて解説させていただきます。例えば、漢方薬を上手に使うって、塩酸イリノテカンの副作用を軽減させる試みが多数報告されております。抗がん剤の副作用軽減に関しては、古典には存在しなかった考え方ですが、医薬品情報を上手に使いこなせば、漢方薬の活用方法に幅を持たせることができるわけです。

塩酸イリノテカンとは、現在、臨床において多くの患者さんに使用されている抗がん剤の一つですが、重篤な副作用も知られており、発売当初には重篤な下痢によって死亡する症例も報告されておりました。

塩酸イリノテカンによる下痢発生のメカニズムを簡単に解説します。塩酸イリノテカンは体内に入ると、エステラーゼという酵素によって SN-38 という活性代謝物に分解されます。SN-38 は、肝臓のグルクロニルトランスフェラーゼによってグルクロン酸抱合体に代謝されますが、このグルクロン酸抱合体が腸管内に排泄されると、腸内に存在するユウバクテリウムという腸内細菌が産生する  $\beta$ -グルクロニダーゼという酵素によってグルクロン酸がはずされ、腸内でふたたび活性代謝物に変化するわけです。

すなわち、生体の側にしてみると、活性本体の SN-38 が腸管壁の粘膜を直接傷つけるわけで、その結果、腸管の壁が透けて見えるような重篤な下痢を起こすのです。このようなメカニズムが知られているので、その下痢を予防するためには、医薬品情報を駆使して3つの方法が考えられます。

一つは、 $\beta$ -グルクロニダーゼのインヒビターを投与する

二つ目は、抗菌薬でユウバクテリウムなどの腸内細菌を殺菌してしまう

三つ目は、 $\beta$ -グルクロニダーゼを競合拮抗する

という方法ですが、

最も現実的なのは3つ目の酵素を競合拮抗する方法になります。

さて、 $\beta$ -グルクロニダーゼを競合拮抗するには、塩酸イリノテカンのグルクロン酸抱合体と同様の化学構造を有する天然成分のグルクロン酸抱合体を大量に投与してやればいいのです。植物由来の代表的なグルクロン酸抱合体は、バイカリン、グリチルリチン、ワゴノシドなど、オウゴンやカンゾウの主成分になるものです。このようなグルクロン酸抱合体を含み、なおかつ下痢に効能のある漢方薬として注目されたのが半夏瀉心湯で、動物実験のデータや臨床データが数多く報告されております。

このデータは、ラットに塩酸イリノテカンを投与した際におこる体重減少を、半夏瀉心湯を併用することによって抑制したデータです。この研究結果では、半夏瀉心湯とサイレイトウ、そしてオウゴンの主成分であるバイカリンの効果を検討しておりますが、いずれも塩酸イリノテカンによるラットの体重減少を抑制していることがよくわかります。

また、これも動物実験のデータですが、塩酸イリノテカンによる腸管粘膜の損傷を大建

中湯が予防したという研究成果です。ウイスター系のラットを 3 群にわけて、①コントロールとして生理食塩水を投与した群、②塩酸イリノテカンを 2 日間投与した群、③塩酸イリノテカンに加えて大建中湯を 5 日間投与した群 の 3 群で腸管粘膜の障害度を検討したところ、じゅうもうの数、粘膜損傷度ともに大建中湯の予防投与によりコントロールに近い状態を維持したことが報告されています。

顕微鏡写真をみると、より鮮明で明らかになりますが、報告者によりますと、大建中湯の予防投与により、炎症性サイトカイン誘導が抑制され、腸管粘膜のバリア機能が維持され、粘膜障害が軽減されたと考察しており、この研究成果は日本がん治療学会や ASCO などで報告されておりました。

このように塩酸イリノテカンによる下痢対策として、半夏瀉心湯や大建中湯の有効性が数多く報告されており、今後は、通常の薬物療法に漢方薬を加えることにより、副作用の軽減などにつながる事例などを積極的に検討する必要があるわけです。また、その際には、漢方薬を構成する生薬、そして、その生薬成分の化学的性質をよく理解したうえで併用を検討する必要があります。今後は、より質の高い薬物療法の実現にむけて、漢方薬の活用が注目されております。