

9 薬物代謝と排泄

概要

ここでは、チトクロム(cytochrome)P450モノオキシゲナーゼ系の重要性を強調しつつ、第1相および第2相薬物代謝について説明する。次に、胆汁排泄および薬物の腸肝循環、および代謝の誘導または阻害によって引き起こされる薬物相互作用の過程を紹介する。また、腎臓における薬物および代謝物の排泄を説明し、腎排泄における薬物相互作用も考察する。

はじめに

薬物除去は、体からの不可逆的な薬物消失である。これは、代謝(metabolism)と排泄(excretion)の2つのプロセスによって起こる。代謝は、同化および異化反応からなる。すなわち、体内である物質が、酵素的反応による合成もしくは分解によって別の物質に変換される。一方、排泄は、薬物または代謝物の体からの排除からなる。主な排泄ルートは次の通りである。

- 腎臓
- 肝胆道系
- 肺(揮発性/気体麻酔薬にとって重要)

大部分の薬物は、未変化体もしくは極性代謝物として体内から尿中に出て行く。一部の薬物は、肝臓を介して胆汁中に分泌されるが、これらの大部分はその後、腸から再吸収される。しかし、いくつかの例(例えば、リファンピシン[riofampicin]；第51章)では、糞便排泄は、健康人における未変化体薬物の排泄のかなりの割合を占める。また、進行性の腎不全患者において、便排泄は、通常は尿中に排泄されるジゴキシン(digoxin；第21章)などの薬物を排泄するうえで徐々に重要となる。腸を介する排泄は、揮発性または気体状薬物(例えば、全身麻酔薬；第41章)のみで生じる。薬物によっては、少量が母乳や汗などの分泌物にも排泄される。これらの経路による排泄は、腎排泄と比較してごくわずかであるが、乳児への作用という観点で重要となる場合がある(www.ipanotebook.com/job/Pharm/MdctresInLctn.htm)。

脂溶性物質は腎臓において、ほとんど排除されない。そのため、多くの脂溶性薬物は代謝されてより極性をもち

つ生成物になり、その後尿中に排泄される。薬物代謝は、主に肝臓で起こり、特にチトクロム P450 (CYP)系が主要な役割を果たす。いくつかの P450 酵素は肝臓外にあり、ステロイドホルモン(第33章)およびエICOSAノイド(第18章)の生合成に重要な役割を果たすが、ここでは肝臓 P450 系による薬物の異化に関して述べる。

薬物代謝

動物は、有毒植物中に存在する発がん物質、および毒素を含む外来化学物質(“生体異物”)を解毒する複雑なシステムを進化させてきた。薬物は、そのような生体異物の特別な例であり、植物アルカロイドと同様に、代謝に影響を及ぼすキラリティー(chirality)(すなわち、2つ以上の立体異性体が存在する)を有することが多い。薬物代謝は、第1相および第2相として知られる2種類の反応からなり、しばしば段階的に生じる。両方の相で脂溶性を低下させ、腎臓排泄を増加させる。

第1相反応

第1相反応(例えば、酸化、還元または加水分解)は異化反応であり、生成物はしばしば元の薬物よりも化学反応性が高く、逆説的であるが毒性や発がん性が高くなることもある。第1相反応は、しばしばヒドロキシルのような反応性基を分子に導入することから、“機能付加反応”のプロセスとなる。この官能基は、タルクロン酸(図9.1)のような置換基を結合させる攻撃点として機能する。このため通常は、第1相反応が第2相反応よりも先行することとなる。肝臓は第1相反応において、特に重要である。CYP 酵素を含む多くの肝臓薬物代謝酵素は、滑面小胞体中存在する。ホモジナイゼーションと遠心分離を行った際に、小胞体は、非常に細かい断片に破碎されるので、長時間の高速遠心分離によってのみ沈降する。したがって、それらはしばしば“ミクロソーム酵素”とよばれる。生体においてこれらの代謝酵素に到達するためには、薬物は細胞膜を通過しなければならない。極性分子は特異的な輸送メカニズムがある場合を除き、非極性分子よりも到達が難しい(第8章)ので、細胞内代謝は脂溶性薬物にとって重要となる。一方、極性薬物は少なくとも部分的に、無変化のまま尿中に排泄される。

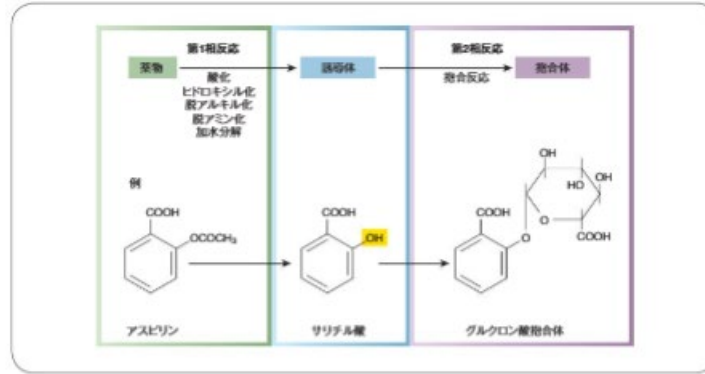


図 9.1 薬物代謝の2つの段階。

◎ モノオキシゲナーゼ P450 系

P450 酵素の性質、分類、分子機構

チトクロム P450 酵素はヘムタンパク質であり、類似する多くの酵素からなる大きなファミリー(“スーパーファミリー”)を形成し、それぞれが CYP の後に一連の数字と文字がついた名前でもよばれる。これらの酵素は、アミノ酸配列、阻害薬および誘導薬に対する感受性(下記参照)、およびそれらが触媒する反応の特異性が異なる(Arzenbacher, 2007 参照)。ファミリーの異なるメンバーでも、しばしば重複する基質特異性を有する。P450 酵素が精製およびクローニングされたことが、アミノ酸配列類似性に基づく、現在の分類の基礎となっている。74 の遺伝子が CYP 遺伝子ファミリーで報告されているが、3 つの主要な代謝酵素(CYP1, CYP2, および CYP3)が、ヒト肝臓における薬物代謝に関与している。いくつかの重要な P450 アイソザイムの基質である治療薬の例を、表 9.1 に示す。モノオキシゲナーゼ P450 システムによる薬物酸化には、薬物(基質, DH), P450 酵素, 酸素分子, NADPH および NADPH-P450 還元酵素(フラボタンパク質)が必要である。そのメカニズムは複雑なサイクル(図 9.2)を伴うが、反応の結果は非常に単純である。つまり、酸素原子 1 つ(酸素分子から)を薬物に付加してヒドロキシル化生成物(DOH)を形成し、もう一方の酸素原子は水に変換される。

※ P450 酵素は特徴的なスペクトル特性を有し、還元型は、一酸化酸素と結合して 450 nm 付近(447 ~ 452 nm の範囲)に吸収ピークを有するピンク色の化合物(したがって “P”)を形成する。CYP が 2 つ以上の形質をとることを知る最初の手がかりは、3-メチルコラズレン(3-MC)をラットに投与すると、吸収極大が 450 から 448 nm にシフトするという観察から得ら

表 9.1 P450 基質薬物の例。

P450 分子種	薬物
CYP1A2	カフェイン(caffeine), アセトアミノフェン(<i>-</i> ANAPQ), tacrine, テオフィリン(theophylline)
CYP2B6	シクロホスファミド, メサドン(メタドン)(methadone)
CYP2C8	パクリタキセル(paclitaxel), レバグリニド(ropinirole)
CYP2C19	オメプラゾール, フェニトイン(phenytoin)
CYP2C9	イブプロフェン(ibuprofen), トルブタミド(tolbutamide), ツルファリン
CYP2D6	コデイン(codine), desitinquin, S-メトプロロール(S-metoprolol)
CYP2E1	アルコール, アセトアミノフェン
CYP3A4, 5, 7	シクロスポリン(cyclosporin), ニフェジピン(nifedipine), インジナビル(indinavir), シンバスタチン(simvastatin)

下記リンク参照 <http://medcivc.igpu.edu/lockhart/table.htm>

れた。すなわち、3-MC で誘導される酵素のアイソフォームが、非誘導型よりわずかに短い波長を吸収するという所見からであった。

P450 と生物学的多様性

P450 酵素の発現および調節には、種差がある。例えば、ある種の食物繊維素アミン(肉が調理されたときに形成される)が遺伝毒性物質を生成する経路は、(これら

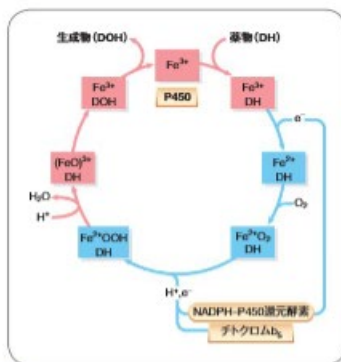


図 9.2 モノオキシゲナーゼ P450 サイクル。

ピンクまたは青色のボックスは、熱線リサイクル中のチトクロム P450 (P450) の単一分子を表す。P450 の鉄は、三価鉄(ピンクのボックス)または二価鉄(青のボックス)のいずれかの状態である。三価鉄(Fe^{3+})を含む P450 は、薬物の分子(DH)と結合する。すなわち、NADPH-P450 還元酵素から電子を受け取り、三価鉄を二価鉄(Fe^{2+})に還元する。二価鉄は配位分子、プロトンおよびもう一つの電子(NADPH-P450 還元酵素またはチトクロム b_5 のいずれかから受け取る)と結合して、 $\text{Fe}^{2+}\text{O}_2\text{DH}$ 複合体を形成する。これが別のプロトンと結合して水と三価鉄オキセン($\text{Fe}^{3+}\text{O}_2\text{DH}$) 複合体を生成する。 $(\text{FeO})^*$ は、DH から水素原子を引き抜き、致命的フリーラジカルを形成する(本文参照)。そして、酸化された薬物の複合体(DOH^+)が遊離して、P450 酵素が再生する。

のアミンで処理すると結腸腫瘍を発生する)ヒトおよびラットでは頻りに存在する P450 スーパーファミリーの 1 つ(CYP1A2)であるが、それは(結腸腫瘍を発生しない)カニクイザルには存在しない。このような種差は、ヒトで使用するための新薬の開発中に、毒性および発がん性試験に使用する種の選択に重大な影響を及ぼす。

ヒト集団内において、治療において非常に重要である P450 酵素に個体間で大きな変異をきたす要因が存在する。これらには、遺伝的多型(DNA 鎖[対立遺伝子]内の遺伝子座の異なる配列で、数世代にわたって集団に留まる：第 11 章)が含まれる。また、酵素阻害物質や誘導物質は食事および環境中に存在するので、環境要因も重要である。例えば、グレープフルーツジュースの成分は、薬物代謝を阻害するが(心臓の不整脈を含む潜在的に悲惨な結果につながる)、一方、芽キャベツおよびタバコの煙は P450 酵素を誘導する。セント・ジョーンズ・ワート(第 47 章)の成分は、CYP450 アイソザイムならびに P 糖タンパク質(P-gp)を誘導する(第 6 章参照)。ある薬物が別の薬物の代謝を変化させる薬物相互

作用は、一般的なものであり臨床的に重要である(第 11 章参照)。

すべての薬物酸化反応が P450 系を介しているのではない。いくつかの薬物は、血漿(例えば、血漿コリンエステラーゼによるスキサメトニウム[suxamethonium]の加水分解：第 13 章)、脂(例えば、さまざまなプロスタノイド：第 17 章)または腸(例えば、チラミン[tyramine]、サルブタモール[salbutamol]：第 14 章および 28 章)で代謝される。エタノール(ethanol：第 49 章)は、CYP2E1 に加えて、可溶性細胞質酵素であるアルコールデヒドロゲナーゼによって代謝される。薬物酸化に関与する他の P450 非依存性酵素には、6-メルカプトプリン(6-mercaptopurine：第 56 章)を不活化するキサンチンオキシダーゼ、および多くの生物学的活性アミン(例えば、ノルアドレナリン[noradrenaline][ノルエピネフリン(norepinephrine)]、チラミン、6-ヒドロキシトリプタミン[5-HT、セロトニン])を不活化するモノアミンオキシダーゼ(第 14、15 章)などが挙げられる。

◎ 加水分解反応

加水分解(例えば、アスピリン[aspirin]：図 9.1)は、血漿および多くの組織において生じる。エステル結合およびアミド結合(より容易ではないは、両方とも加水分解の開裂を受ける。還元反応は、第 1 相代謝では酸化反応より少ないが、ワルファリン(warfarin：第 24 章)は、CYP2A6 によるケトンのヒドロキシル基への還元によって不活化される。

第 2 相反応

第 2 相反応は合成反応(“同化”)であり、結合(すなわち置換基の導入)を伴う。この反応は、通常は不活性生成物を生じるが、例外もある(例えば、重度の高血圧治療薬[第 22 章]や育毛薬として用いられるカリウムチャンネル活性化薬ミノキシジル[minoxidil]の活性硫酸代謝産物)。第 2 相反応は、主に肝臓で行われる。薬物分子または第 1 相の生成物が、適切な“ハンドル”(例えば、ヒドロキシル、チオールまたはアミノ基)を有する場合、結合反応を受けやすい。挿入される化学基はグルクロニル基(図 9.3)、硫酸基、メチル基またはアセチル基などがある。トリベプチドグルタチオンは、アセトアミノフェン(acetaminophen, paracetamol)の解毒と同様に、薬物または第 1 相反応代謝物にスルフヒドリル基を介して結合する(図 57.1 参照)。グルクロン酸結合では、高エネルギーリン酸(ドナー)化合物であるウリジン二リン酸グルクロン酸(uridine diphosphate glucuronic acid：UDPGA)が生成され、そこからグルクロン酸は基質上の電子の豊富な原子(N、O または S)に移行して、アミド、エステルまたはチオール結合を形成する。これらの反応を触媒する UDP-グルクロン酸トランスフェラーゼは、

多くの薬物および他の外来分子を含む非常に広い差質特異性を有する。ビリルビンおよび副腎皮質ステロイドを含むいくつかの重要な内因性物質が、同じ経路によってグルクロン酸結合を受ける。

アセチル化およびメチル化反応は、それぞれアセチル-CoA およびS-アデアノシルメチオニンを供与体化合物として生じる。多くの結合反応が肝臓で起こるが、肺および腎臓などの他の組織も関与する。

立体選択性

ソタロール(sotalol; 第21章)、ワルファリン(第24章)、シクロホスファミド(cyclophosphamide; 第56章)などの多くの臨床的に重要な薬物は、立体異性体の混合物であり、それらの成分は薬理学的効果が異なるだけでなく、完全に別の代謝経路をたどると考えられる(Campo et al, 2009)。いくつかの臨床的に重要な薬物相互作用では、ある薬物の代謝が別の薬物によって立体特異的に阻害される(表9.6参照)。薬物の毒性は、立体異性体の片方に主に関連し、それが薬理学的に活性をもたない場合がある。規制当局は、このような副作用を軽減するために、可能であるなら、新薬は単一の異性体で構成すべきとしている¹。

P450の阻害

P450の阻害薬は、酵素の異なるアイソフォームに対する選択性が異なり、またそれらの阻害機序によって分類される。いくつかの薬物は、活性部位に対して競合するが、それ自体が基質ではない(例えば、キニジン

[quinidine]はCYP2D6の強力な競合阻害薬であるが、その基質ではない)。非競合阻害薬としては、CYP3A4のヘム鉄のFe²⁺型と強固な複合体を形成し、可逆的な非競合阻害を引き起こすケトコナゾール(ketoconazole)などの薬剤が挙げられる。いわゆるメカニズムベースの阻害薬は、P450酵素による酸化を必要とする。例えば、経口避妊薬gestodene(CYP3A4)、および駆虫薬ジエチルカルバマジン(diethylcarbamazine) (CYP2E1)が挙げられる。酸化生成物(例えば、gestodeneの安定エポキシD中間体)は、酵素に共有結合した後、それ自体が分解される(“自殺阻害”; Pelkonen et al, 2008参照)。

ミクロソーム酵素の誘導

リファンピシン(第51章)、エタノール(第49章)、カルバマゼピン(carbamazepine; 第45章)などの多くの薬物が繰り返し投与されると、ミクロソームオキシダーゼおよび結合反応の活性が増加する。多くの発がん性化学物質(例えば、ベンズピレン、3-MC)もまた、この効果を有し、大きな影響を及ぼすことがある。図9.4に、単回投与の2日後に、ベンズピレンの代謝速度がほぼ10倍増加することを示す。この効果は誘導(induction)とよばれ、ミクロソーム酵素の合成の増加および/または分解の減少の結果である(Pelkonen et al, 2008)。

いくつかの第1相代謝産物が毒性または発がん性を有するため、酵素誘導は薬物毒性および発がん性を増加させる可能性がある。アセトアミノフェンは、毒性の高い代謝産物を産生する薬物の重要な例である(第57章参

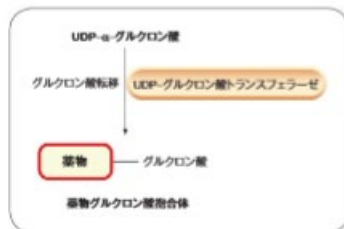


図9.3 グルクロン酸結合反応。グルクロニル基は、ウリジンリン酸グルクロン酸(UDPGA)から薬物分子に移される。

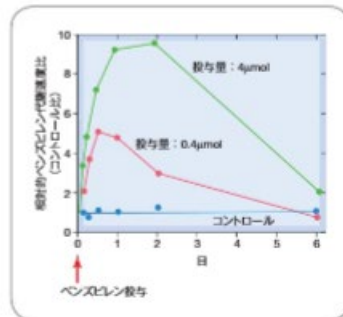


図9.4 ベンズピレンの肝代謝亢進。若齢ラットに、示された用量でベンズピレン(腹腔内)を投与し、肝ホモジネートにおけるベンズピレン代謝活性を6日目まで測定した。(Conney AH et al. 1957 J Biol Chem 228, 753より。)

¹ 審査からの要求ではあるが、すでに確立した安全なラセミ体の、実際のところ純粋な活性異性体というだけの高価な“新薬”薬物の有用性は疑問視されており、立体異性体の酵素阻害変換は、化学的精巧さを損なう可能性がある。

照)、酵素誘導が治療的に利用される例として、未熟児にフェノバルビタール(phenobarbital)を投与してグルクロン酸トランスフェラーゼを誘導し、ビリルビン結合を増加させ、核黄疸(ビリルビンの基底核の沈着とそれによる神経学的損傷：第8章)のリスクを低下させることが挙げられる。

※ 誘導のメカニズムは完全には解明されていないが、核内受容体に結合するステロイドや他のホルモン作用に似ている(第3章参照)。最もよく研究された誘導薬は、多環式芳香族炭化水素(例えば、3-MC)である。これらは、芳香族炭化水素(aromatic hydrocarbon：Ah)受容体とよばれる可溶性タンパク質のリガンド結合ドメインに結合する。この複合体は、Ah受容体核トランスローターによって核に輸送され、DNAのAh受容体応答エレメントに結合し、それによって遺伝子CYP1A1の転写を促進する。転写の増強に加えて、いくつかの誘導薬(例えば、ヒトにおいてCYP2E1を誘導するエタノール)は、mRNAまたはP450タンパク質を安定化させる作用ももつ。

初回通過効果

一部の薬物は、肝臓または腸壁において非常に効率的に除去されるため、全身循環に到達する量は、吸収され

る量よりもかなり少なくなる。これは、全身循環到達前の(または初回通過)代謝として知られ、薬物が十分に吸収されている場合でも、バイオアベイラビリティを低下させる(第8章)。全身循環到達前の代謝は、多くの治療薬にとって考慮すべき事項であり(表9.2にいくつかの例が示されている)、以下の理由により問題となる。

- 非経口的に投与される場合よりも、経口摂取する場合には、はるかに多量の薬物が必要となる。
- 薬物代謝酵素の活性の差や、肝血流量の変動の結果、初回通過代謝の程度に著しい個人差が生じる。初回通過効果は、例えば、心不全のような疾患や、βアドレナリン受容体アンタゴニストのような薬物投与の場合に低下する。それにより、肝除去率が高く初回代謝の影響が大きい(リドカイン[lidocaine]のような)他の薬物のクリアランスを低下させる。

薬理的に活性な薬物代謝産物

薬物は、代謝された後のみ薬理的に活性体になる場合がある(表9.3参照)。例えば、免疫抑制薬であるアザチオプリン(azathioprine：第26章)は、メルカプトプリン(mercaptopurine)に代謝される。アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬(第22章)であるエナラプリル(enalapril)は、その活性型 enalaprilat に加水分解される。親化合物がそれ自体、活性を欠いているそのような薬物は、プロドラッグ(prodrug)とよばれる。これらは、薬物送達の問題を克服するために、意図的に設計されることがある(第8章)。代謝は薬物の薬理学的作用を定性的に変えることができる。アスピリンは血小板機能を阻害し、抗炎症活性を有する(第24、26章)。また、抗炎症作用を有するが、抗血小板活性を有さないサリチル酸

表 9.2 初回通過効果を受ける薬物の例。

アスピリン	メトプロロール
ニトログリセリン(nitroglycerin)	モルヒネ
硝酸イソソルビド(isorbide dinitrate)	プロプラノロール(propranolol)
レボドパ(levodopa)	サルブタモール
リドカイン	ペラバミル(verapamil)

表 9.3 活性代謝物もしくは毒性代謝物を産生する薬物。

不活性(プロドラッグ)	活性薬物	活性代謝物	毒性代謝物	参照
アザチオプリン	→	メルカプトプリン		第26章
コルチゾン(cortisone)	→	ヒドロコルチゾン(hydrocortisone)		第33章
prednisone	→	プレドニゾン(prednisolone)		第33章
エナラプリル	→	enalaprilat		第22章
ジドブジン	→	zalcitabine triphosphate		第52章
シクロホスファミド	→	phosphoramide mustard	→	アクロレイン
	ジアゼパム(diazepam) →	norclazepam	→	オキサゼパム(oxazepam)
	モルヒネ	→	morphine 6-glucuronide	第42章
	ハロタン(halothane)	→	トリフルオロ酢酸	第41章
	methoxyflurane	→	フッ化物	第41章
	アセトアミノフェン	→	N-アセチル-p-ベンゾキノリン	第26章 第57章

(図 9.1 参照)に加水分解される。他の例では、代謝産物は、親化合物のものと同様の薬理作用を有する(例えば、ベンゾジアゼピン類の多くは、親薬物が消失した後に鎮静を持續させる長命の活性代謝産物を形成する；第 44 章)。代謝物が、毒性の原因となる場合もある。毒性代謝産物アクトレイン(第 56 章)によって引き起こされるシクロホスファミドの膀胱毒性が、その 1 例である。メタノールとエチレングリコールはどちらも、アルコール脱水素酵素によって生成される代謝物を介して毒性を発揮する。これらの薬劑による中毒は、酵素の活性部位と結合するエタノール(もしくは、より強力な阻害薬)で治療される。

薬物代謝

- 第 1 相反応には、酸化、還元、加水分解が含まれる。これらの反応は、以下の通りである。
 - より化学的に反応性の高い生成物を形成し、生成物は薬理学的に活性、毒性または発がん性を有する可能性がある。
 - しばしばナトクロム P450 が重要な役割を果たすモノオキシゲナーゼ系を介する。
- 第 2 相反応は、反応性基(しばしば第 1 相反応で挿入される)との結合(例えば、グルクロン酸結合)を伴い、尿中に排泄されやすい不活性な極性生成物を産生する。
- 複合体の一部は、胆汁を介して排泄され、腸で再活性化され、再吸収される(腸肝循環)。
- P450 酵素の誘導は、肝臓における薬物代謝を大幅に促進しうる。そのことによって、有毒な代謝産物による薬物の毒性が増加する可能性がある。酵素阻害と同様に、薬物相互作用の重要な機序である。
- 肝臓や腸壁での全身循環に入る前の代謝は、経口投与された薬物の一部について、バイオアベイラビリティを低下させる。

酵素誘導と阻害による薬物相互作用

③ 酵素誘導による薬物相互作用

酵素誘導は、薬物相互作用の重要な機序である。しかし、酵素誘導の臨床的問題点が発見されにくい。それは、誘導が、1 つ以上の CYP アイソザイムに選択性をもつとともに、誘導薬の効果の発現が遅いことや、その中止からの回復が遅いことが要因である。このような相互作用がもたらす有害反応の臨床転帰は、免疫抑制治療の有効性の喪失(移植片拒絶を含む)、抗結核薬の有効性喪失による発作、経口避妊薬作用の喪失による望ましくない妊娠や、血栓症(ワルファリンの有効性の喪失)もしくは

表 9.4 代謝酵素を誘導する薬物の例

酵素作用を誘導する薬物	影響を受ける薬物
フェニバルビタール	ワルファリン
リファンピシン	経口避妊薬
グリセオフルビン (griseofulvin)	グルココルチコイド
フェニトイン	シクロスポリン
エタノール カルバマゼピン	左記に記載されている薬物も影響を受ける

出血(誘導が減る際、ワルファリンの用量を減らす必要性を認識できないことによる)など多岐にわたる。200 を超える薬物が酵素誘導を引き起こし、それによって他の薬物の薬理活性を低下させる。いくつかの例を表 9.4 に示す。誘導薬は、しばしば、誘導された酵素の基質であるため、このプロセスはゆっくりとした耐性を生じる可能性がある。このような薬物動態学的な耐性は、オピオイド(第 42 章)の例にみられるように、一般に薬物作用における耐性よりも顕著ではないが、抗てんかん薬カルバマゼピン(第 45 章)の治療開始時には臨床的に重要である。治療は、毒性を避けるために低用量で開始し(肝臓酵素は初期には誘導されないため)、数週間にわたって徐々に増量される。その間にカルバマゼピン自身の代謝が誘導される。

図 9.5 は、3 日間の抗生物質リファンピシン投与による、抗凝固薬ワルファリンの有効性への影響を示す。逆に、毒性作用が活性代謝物を介して媒介される場合、酵素誘導は第 2 の薬物の毒性を増加させることがある。アセトアミノフェンの毒性がその例である(図 57.1 参照)。これは CYP 代謝産物の *N*-アセチル- α -ベンゾキノリンイミンによって引き起こされる。その結果、CYP が誘導された患者(例えば慢性的なアルコール消費によって)では、アセトアミノフェン過剰摂取後の重篤な肝毒性のリスクが増加する。

④ 酵素阻害による薬物相互作用

酵素阻害、特に CYP 酵素の阻害は、代謝を遅延させ、酵素によって不活性化された他の薬物の作用を増加させる。そのような効果は臨床的に重要であり、3 剤もしくは 4 剤併用療法による HIV 感染患者の治療における主な検討事項である。なぜなら、いくつかのプロテアーゼ阻害薬は強力な CYP 阻害薬であるためである(第 52 章)。酵素阻害薬の例を表 9.5 に示す。さらに複雑なことに、薬物代謝阻害薬は異なる立体異性体の代謝に選択的に影響する。ワルファリンの活性異性体(S)および活性の低い異性体(R)の代謝を阻害する薬物の例を、表 9.6 に示す。

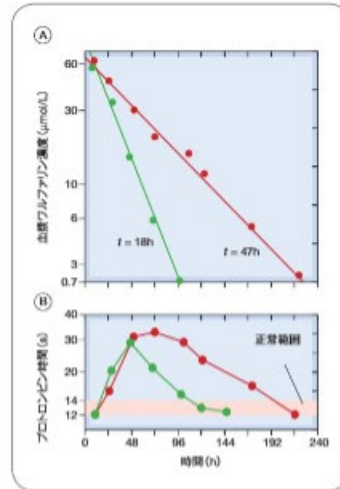


図 9.5 リファンピシンのワルファリンの代謝および抗凝固作用への影響。

[A] 5μmol/kg のワルファリン単回経口投与後の血漿濃度推移 (対数目録)。被験者にリファンピシン (600mg/day, 数日間) を与えたところ、ワルファリンの血漿半減期は 47 時間 (赤色の線) から 18 時間 (緑色の線) に短縮した。[B] 併用なし (赤色の線) およびリファンピシン投与後 (緑色の線) のワルファリン単回投与によるプロトンポンピン時間に対する効果。(データは O'Reilly 1974 Ann Intern Med 81, 337 より。)

いくつかの薬物では、酵素阻害が直接的な治療効果となる (例えば、痛風を予防するために使用されるキサンチンオキシダーゼ阻害薬アロプリノール [allopurinol: 第 26 章])。キサンチンオキシダーゼは、メルカプトプリン (mercaptapurine) (アザチオプリンの活性代謝産物) を含むいくつかの細胞傷害性薬物および免疫抑制薬を代謝するため、メルカプトプリンの作用はアロプリノールによって増強、延長される。エタノール嫌忌反応を起こすために使用されるアルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害薬ジスルフィラム (disulfiram: 第 49 章) は、ワルファリンを含む他の薬物代謝も阻害し、その作用を増強する。嫌気性細菌感染症やいくつかの原虫感染症 (第 51, 54 章) の治療に使用される抗菌薬メトロニダゾール (metronidazole) もアルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害するので、処方されている患者はアルコールを避けるように勧められる。

表 9.5 代謝酵素を阻害する薬物の例。

阻害薬	影響を受ける薬物
アロプリノール	メルカプトプリン、アザチオプリン
クロラムフェニコール (chloramphenicol)	フェニトイン
シメチジン	アミオダロン、フェニトイン、ペチジン (pethidine)
シプロフロキサシン (ciprofloxacin)	テオフィリン
グルココルチコイド	三環系抗うつ薬、シクロホスファミド
ジスルフィラム	ワルファリン
エリスロマイシン (erythromycin)	シクロスポリン、テオフィリン
MAO (monoamine oxidase) 阻害薬	ペチジン
リトナビル (ritonavir)	サキナビル (saquinavir)

表 9.6 ワルファリンにおける立体選択的もしくは非立体選択的阻害。

代謝阻害	薬物
(S) 立体選択的阻害	フェニルブタゾン (phenylbutazone) メトニダゾール スルフィンピラゾン (sulfipyrazone) トリメトプリム (trimethoprim)-スルファミトキサゾール (sulfamethoxazole) 合剤 ジスルフィラム
(R) 立体選択的阻害	シメチジン* オメプラゾール*
非立体選択的阻害	アミオダロン

*プロトンポンピン時間のわずかな延長のみ。
Hsieh 1991 N Engl J Med 324, 1869-1875 より。

酵素阻害が原因物質の主な作用機序ではないにもかかわらず、他の薬物の代謝を阻害する例もある。グルココルチコステロイド (glucocorticosteroid) およびシメチジン (cimetidine) は、いくつかの抗うつ薬や細胞傷害性薬物を含む多くの薬物の作用を増強する。

薬物が活性代謝物となって作用する場合、代謝の阻害により薬効が喪失しうる。プロトンポンピン阻害薬 (オメプラゾール [omeprazole]: 第 30 章など) と抗血小板薬 クロピドグレル (clopidogrel: 第 24 章) は、よく併用処方される (クロピドグレルは多くの場合に他の抗血栓薬と一緒に使用されるため、胃からの出血のリスクが高い。オメプラゾールはこれを減少させる)。オメプラゾール

はCYP2C19を阻害するが、クロビドグレルはCYP2C19によって代謝され、抗血小板効果を示す活性代謝物となって作用する。この相互作用が臨床的にどのように重要であるかははっきりしていないが、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は、この理由でこれらの薬を併用しないよう警告している。

誘導と同様に、酵素阻害によって引き起こされる相互作用は、原理原則から予測することが困難である。相互作用の可能性について疑問がある場合は、それを調べることが最善である(例えば、臨床的に重要であることが知られる薬物相互作用に関する貴重な付録をもつ英国国民医薬品集[British National Formulary]において)。

薬物と代謝物の排泄

胆汁排泄と腸肝循環

肝細胞は、腎臓と同様の輸送システムによって、薬物を含むさまざまな物質を血液から胆汁に輸送する。輸送システムには、有機カチオントランスポーター (organic cation transporter: OCT)、有機アニオントランスポーター (organic anion transporter: OAT)、P糖タンパク質 (P-glycoprotein: P-gp) が含まれる(第8章参照)。種々の親水性薬物複合体(特にグルクロン酸)は、胆汁中に濃縮され、腸に送られる。腸ではグルクロン酸複合体が加水分解され、活性薬物が再生されることがある。遊離薬物は、その後再吸収され、腸肝循環 (enterhepatic circulation) とよばれるプロセスが繰り返される。その結果、体内の最大約20%の薬物が、再循環薬物として「貯留槽」にたまり、薬物の作用を延長する。例えば、モルヒネ(morphine: 第42章)およびエチニルエストラジオール(etinylestradiol: 第35章)などでは、この貯留槽が重要である。いくつかの薬物は、胆汁にかなりの割合で排泄される。ベクロニウム (securonium) (非脱分極性筋弛緩薬: 第13章)は、主に胆汁中に未変化体で排泄される薬物の例である。リファンピシム(第51章)は腸から吸収され、ゆっくりと脱アセチル化されるが、生物学的活性は保持される。両方の形態が胆汁中に分泌されるが、脱アセチル化型は再吸収されないため、最終的にほとんどがこの形態で、糞便中に排泄される。

薬物と代謝物の腎排泄

● 腎クリアランス

腎臓による薬物の排泄は、腎クリアランスによって最もよく定量化される($CL_{\text{腎}}$: 第10章参照)。これは、単位時間内に腎臓によって体から取り除かれる物質の量を含む血液の量として定義される。血液濃度 C 、尿中濃度 C_u および尿流速 V_u から、次式により計算される。

$$CL_{\text{腎}} = (C_u \times V_u) / C_p$$

$CL_{\text{腎}}$ は、1 ml/min未満から、理論上の最大値となるp-アミノ馬尿酸(p-aminohippuric acid: PAH)クリアランスによって計測される腎臓血漿流量(約700 ml/min)まで、それぞれの薬物によって大きく異なる(PAHの腎排泄率は100%)。

薬物は、腎臓から排泄される速度が大きく異なり、(PAHのように)腎臓を1回通過するとは完全に血液から取り除かれるペニシリン(penicillin: 第51章)から、非常にゆっくりと除去されるアミオダロン(amiodarone: 第21章)やリセドロン酸(risedronate: 第36章)までである。ほとんどの薬物は、これらの3つの極端な例の中間にある。以下に、腎臓の薬物排泄の3つの基本的なプロセスを挙げる。

1. 糸球体濾過
2. 能動的尿管分泌
3. 受動的再吸収(濃縮された尿中から尿管上皮を介して戻る試飲)

● 糸球体濾過

糸球体毛細管は、約20kDa未満の分子量の薬物分子を、糸球体濾液へ通過させる。血漿アルブミン(分子量約68kDa)はほとんど透過しないが、ヘパリン(heparin: 第24章)や生物学的製剤(第50章)などの巨大分子を除く、ほとんどの薬物はバリアを自由に通過する。薬物が血漿アルブミンに結合する場合、遊離型薬物のみが濾過される。ワルファリン(第24章)のように、薬物がアルブミンに約98%結合している場合、濾液中の濃度は血漿中の濃度のわずか2%であり、それに応じて濾過によるクリアランスが減少する。

● 尿管分泌

腎血漿流量の最大20%が糸球体を通して濾過されるが、残りの80%は、近位尿管の尿管周囲毛細管を通過する。ここでは、薬物分子は2つの独立した比較的選択的な輸送システム(第8章参照)によって、管腔に排泄される。この1つであるOATは、負に荷電した陰イオン型(ならびに尿酸などのさまざまな内因性酸)の酸性薬物を輸送する。一方、もう1つのOCTはプロトン化カチオン型の有機塩基を排泄する。これらの2つの輸送システムによって輸送される重要な薬物を表9.7に示す。OATは、電気化学勾配に逆らって薬物分子を輸送可能で、血漿濃度をほぼゼロに減少させることができる。対して、OCTは電気化学勾配に沿って輸送を促進する。腎臓に送られる薬物の少なくとも80%が輸送担体に提示されるので、尿管分泌は腎薬物除去の最も有効なメカニズムである。糸球体濾過とは異なり、担体輸送は、ほとんどの薬物が血漿タンパク質に結合してい

表 9.7 OAT または OCT を介した尿細管分泌を受ける薬物および関連物質

OAT	OCT
ルアミノ馬尿酸	amifuride
フロセミド(furosemide)	ドパミン(dopamine)
グルクロン糖結合体	ヒスタミン(histamine)
グリシン結合体	mepacrine
インドメタシン	モルヒネ
メトトレキサート	ペチジン
ペニシリン	三級アミン化合物
プロベネシド	キニン
磺胺結合体	D-ヒドロキシトリプタミン
サイアザイド系利尿薬	(セロトニン)
尿酸	トリアムテレン(triamterene)

でも、最大薬物クリアランスを達成することができる⁴。例えば、ペニシリン(第51章)は約80%がタンパク質結合体であるが、近位尿細管の分泌によってほぼ完全に除去され、したがって迅速に排泄される。

多くの薬物は、同じ輸送系(表9.7)で競合し、薬物相互作用を引き起こす。例えば、プロベネシド(probenecid)は、もともと、尿細管分泌を遅らせることによってペニシリンの作用を延長させるために開発された。

③ 拡散による尿細管の透過

原尿が尿細管を通過するに従って水が再吸収され、排泄される尿の量は糸球体濾液の体積の約1%にすぎない。その結果、薬物分子が尿細管を自由に透過できる場合、濾過された薬物の約99%が、結果として生じる濃度勾配に従って受動的に再吸収される。したがって、脂溶性薬物は排泄されにくい。低透過性の極性薬物は管腔内に残り、水が再吸収されるにつれて徐々に濃縮される。このような極性薬物として、ジゴキシンとアミノグリコシド系抗生物質が挙げられる。これらは、代謝によって不活性化され、腎排泄の速度が、作用の持続時間を決定する主要因となる。比較的少ないが重要な薬物群(表9.8)の例である。これらの薬物は、高齢者および腎疾患や重度の急性疾患を有する患者を含む、腎機能低下が考えられる患者において、特別な注意を払って使用されなければならない。

2 濾過は水と首質の両方の等速運動であるため、血管中の薬物の濃縮度には影響しない。つまり、薬物と結合薬物との間の平衡は妨げられず、血液が糸球体毛細管を通過する際に結合薬物が解離する傾向にはない。したがって、濾過による薬物のクリアランスの速度は、結合型分率に比例して低下する。受動的尿細管分泌の場合は、薬物が薬物分子を水と一緒に輸送しないため、薬物分子が血管から取り出されると、薬物濃度が低下し、結合した薬物が血漿アルブミンから解離する。薬物がほとんど結合している場合、分泌はわずかに遅れるだけである。なぜなら、実質的に結合および薬物の100%が、薬物によって輸送可能であるからである。

表 9.8 主に未変化体で尿中排泄される薬物の例

%	薬物
100 ~ 75	フロセミド、ゲンタマイシン(gentamicin)、メトトレキサート、アテノロール(atenolol)、ジゴキシン
75 ~ 50	ベンジルペニシリン(benzylpenicillin)、シメチジン、オキシテトラサイクリン(oxytetracycline)、ネオスチグミン(neostigmine)
~ 50	プロパンテリン(propanteline)、ツボクラリン(tubocurarine)

多くの薬物(弱酸または弱塩基)のイオン化の程度はpH依存性であり、これは腎排泄に顕著に影響する。イオントラップ効果(第8章参照)とは、塩基性薬物がイオン型になりやすい酸性尿中でより迅速に排泄され、再吸収を阻害することを意味する。逆に、尿がアルカリ性であれば、酸性薬物はより速く排泄される(図9.6)。

薬物排泄変化による薬物相互作用

1つの薬物が他の薬物の腎排泄の速度に影響を及ぼすことができる主なメカニズムは、以下の通りである。

- タンパク結合率を変化させ透過する
- 尿細管分泌を阻害する
- 尿の流れおよび/または尿のpHを変化させる

④ 尿細管分泌阻害

プロベネシド(第26章)は、ペニシリンの分泌を阻害し、その作用を延長するために開発された。ジドブジン(zidovudine)を含む他の薬物の排泄も阻害する(第52章参照)。他の薬物は、偶発的なプロベネシド様の効果を有し、排泄が尿細管分泌に依存する薬物の作用を高めることがある。表9.9にいくつかの例を示す。利尿薬は尿細管管腔内から作用するので、非ステロイド性抗炎症薬のような薬物による管腔への分泌の阻害は、利尿薬の効果を低下させる。

⑤ 尿流量およびpHの変化

利尿薬は、他の薬物およびその代謝産物の尿中排泄を増加させる傾向があるが、これが臨床的に重要となることはめったにない。逆に、ループおよびサイアザイド系利尿薬は間接的にリチウム(lithium)(これはNa⁺と同様に扱われる)の近位尿細管における再吸収を増加させる。したがって、気分障害に対し炭酸リチウムで治療(第47章)された患者において、リチウム毒性を引き起こす可能性がある。弱酸や弱塩基の排泄に及ぼす尿pHの影響は、サリチル酸塩(第26章参照)による中毒の治療に用いられるが、偶発的な相互作用を引き起こすことはない。

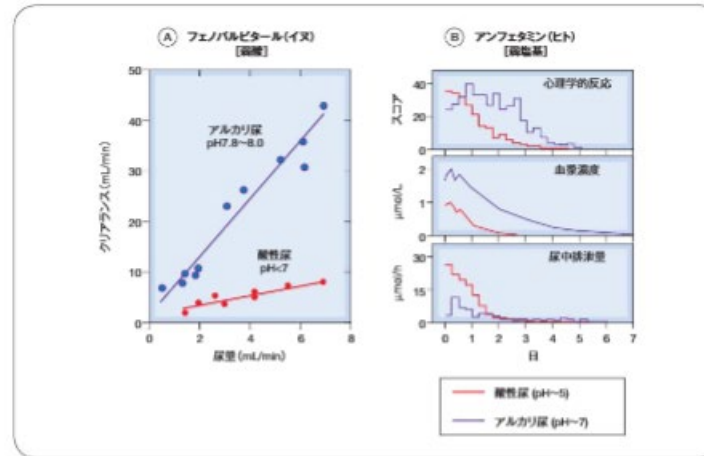


図 0.6 薬物排泄における尿中 pH の影響

[A]イヌにおけるフェノバルビタールクリアランスと尿量の関係。フェノバルビタールは酸であるため、尿をアルカリ性にすると約5倍のクリアランスが得られる。[B]ヒトにおけるアンフェタミン(amphetamine, amfetamine)の排泄。尿の酸性化により、アンフェタミンの腎臓排泄の速度を上げさせ、血漿濃度および中枢神経系への影響を減少させる。(データは Garne & Anggard 1974. In: Torell T et al. [eds] Pharmacology and Pharmacokinetics. Plenum, New York より.)

表 0.9 尿細管分泌を阻害する薬物の例

阻害を引き起こす薬物	影響を受ける薬物
プロベネシド スルフィンピラゾン フェニルブタゾン スルホンアミド アスピリン サイアザイド系利尿薬 インドメタシン	ペニシリン azidothymidine インドメタシン
ペラバミル アミオダロン キニジン	ジゴキシン
インドメタシン アスピリン 非ステロイド性消炎薬	フロセミド (furosemide) メトトレキサート

腎臓による薬物の排泄

- 血漿タンパク質に強く結合しない限り、ほとんどの薬物は糸球体フィルターを自由に通過する。
- 多くの薬物、特に強酸と弱塩基は、腎尿管管で能動的に分泌され、より迅速に排泄される。
- 脂溶性薬物は、尿管管を介して受動的に再吸収されるため、尿中排泄の効率は悪い。
- pH 分配仮説に従い、弱酸はアルカリ性尿中でより迅速に排泄され、逆もまた同様である。
- いくつかの重要な薬物は主に腎排泄によって除去され、高齢者および腎疾患患者において毒性を引き起こす傾向がある。
- 1つの薬物が他の薬物の腎クリアランスを低下させるために、臨床的に重要な薬物相互作用を起こす例がある。例えば、利尿薬とリチウム、およびインドメタシン(indometacin)とメトトレキサート(methotrexate)がある。しかし、これらは薬物代謝による相互作用ほど一般的ではない。