

薬物相互作用 (15-H₂ブロッカー・プロトンポンプ インヒビターの薬物相互作用)

名和秀起, 千堂年昭*

岡山大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部

Drug interaction (15. combination with H₂-receptor antagonist)

Hideki Nawa, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

胃潰瘍発生, 病態については, 胃酸・ペプシンなどの胃酸攻撃因子と, 胃粘液, 血流などの防御因子からなるバランス説が支配的であり, 治療的にもこの理論に即して実施されてきた。つまり, 胃酸は消化性潰瘍の発生に必須であり, かつ中心的な役割を果たしていると考えられてきた。事実, 十二指腸潰瘍は高酸であり, またガストリン産生腫瘍では高頻度に十二指腸潰瘍が発症する。さらに潰瘍治療においては, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍ともに酸分泌抑制薬が最も効果的であることは古くから知られていた。またその治療効果は酸分泌の程度が強いほど高いことが明らかとなっている¹⁾。

胃潰瘍治療に用いられる薬剤は, 攻撃因子の抑制および防御因子の増強を目的とした薬剤, そしてヘリコバクターピロリー除菌治療薬とに分けて考えると理解しやすい(表1)。

薬物相互作用

消化性潰瘍の治療薬として用いられるH₂遮断薬は, 胃酸分泌抑制や肝臓の薬物代謝酵素の一つであるチトクロームP 450の活性阻害を有することから, 併用薬物の薬効に大きな影響を与えることが知られている。

最初に臨床応用されたシメチジンは血中濃度半減期が短いために使用しやすく, さらに即効性であるという利点を有しているが, 他のH₂遮断薬に比べて強い薬物代謝阻害作用を有するために問題となる場合が多い。

シメチジンとテオフィリン, フェ

ニトイン, ワルファリンなどと相互作用はよく知られており, 肝代謝率が高く治療域の狭い薬剤はシメチジンとの併用により血中濃度が上昇し, 中毒に至る可能性があるので注意を要する²⁾。

シメチジンの薬物代謝酵素の阻害はその分子中のイミダゾール環によるとされており, その後開発されたH₂遮断剤は分子中にイミダゾール環を持たず, したがってこれらの薬剤では相互作用は起こらない可能性が指摘されている(図1)。

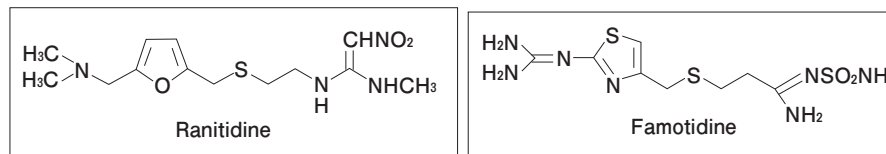
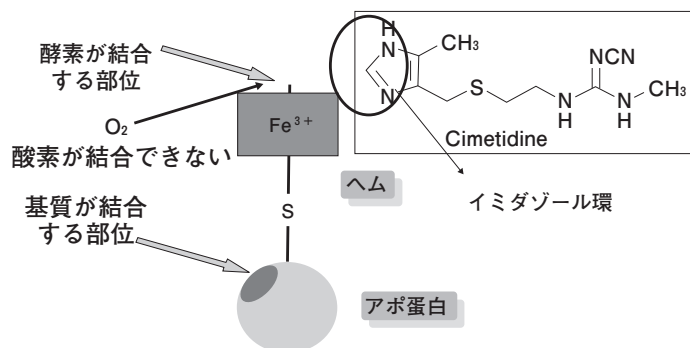


図1 P-450の模式図とイミダゾール環をもつヒスタミンH₂遮断薬

平成20年12月受理
*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7640
FAX: 086-235-7794
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

シメチジンの薬物相互作用²⁾ (表2)

1. 肝での薬物代謝阻害 (P-450の阻害, 肝血流量の低下)

シメチジン併用による临床上最も重要な薬物相互作用は, 肝薬物代謝酵素の阻害を引き起こし, 併用薬物の薬物代謝を低下させる。

2. 胃酸分泌抑制による吸収の変動

H₂遮断薬の胃酸分泌抑制により胃内 pH が上昇するため, 内服した薬剤の吸収に影響を与えることがある。通常は塩基性薬剤の吸収は増加し, 逆に酸性薬剤は減少する。

3. 肝血流量の減少による肝クリアランスの低下

シメチジンは肝の薬物代謝酵素を

阻害するだけでなく, 肝血流量を減少させることによって肝のクリアランスを低下させる作用を持つ。

4. 腎クリアランスの減少

シメチジンはプロカインアミドの腎からの排泄を抑制し, その血中濃度を上昇されることが報告されている。これは腎の近位尿細管からの能動的な排泄の拮抗作用に基づくと考え

表1 胃潰瘍治療薬

攻撃因子抑制薬	酸分泌抑制薬	プロトンポンプ阻害薬 (PPI)	オメプラゾール, ランソプラゾール, ラベプラゾールナトリウム
		H ₂ 受容体拮抗薬	シメチジン, 塩酸ラニチジン, ファモチジン, 塩酸ロキサチジンアセタート, ニザチジン, ラフチジン
		選択的ムスカリン受容体拮抗薬	塩酸ピレンゼピン, 臭化チキジウム
		抗ガストリン薬	プログルミド, ウロガストロン
		抗コリン薬	臭化メチルベナクチジウム, 臭化ブチルスコポラミン等
	酸中和薬		炭酸水素ナトリウム, 酸化マグネシウム等
防御因子増強	粘膜抵抗強化薬		スクラルファート, アズレン, アルジオキサ, アルギン酸ナトリウム等
	粘液産生・分泌促進		テブレノン, ブラウノトル, レバミピド
	プロスタグランジン (PG) 製剤		オルノプロスチル, エンプルスチル等
	胃粘膜微小循環改善薬		塩酸セトラキサート, ソファルコン等
ヘリコバクターピロリー除菌治療薬	プロトンポンプ阻害剤		オメプラゾール, ランソプラゾール, ラベプラゾールナトリウム
	抗菌薬		アモキシシリン, クラリスロマイシン

表2 シメチジンの添付文章に記載された相互作用

作用機序	薬 剤
P 450阻害: 代謝, 排泄を遅延	クマリン系: ワルファリン
	ベンゾジアゼピン系: ジアゼパム, トリアゾラム
	抗てんかん剤: フェニトイン, カルバマゼピン
	三環系抗うつ薬系: イミプラミン
	β遮断剤: インデラル, メトプロロール, ラベタロール
	Ca拮抗剤: ニフェジピン
	抗不整脈剤: リドカイン
本剤が近位尿細管でのプロカインアミドの輸送を阻害し, 腎クリアランスを減少	キサンチン系: テオフィリン, アミノフィリン
	プロカインアミド
機序不明	エリスロマイシン

表3 他のH₂受容体について添付文書上に相互作用として薬剤の血中濃度が低下する報告のあるものを記す³⁻⁸⁾

H ₂ 遮断剤名	相互作用の報告がある薬剤	機序・危険因子
ファモチジン	アゾール系抗真菌薬：イトラコナゾール	胃酸分泌抑制作用が薬剤の経口吸収を低下させる
ニザチジン	ゲフィチニブ	薬剤の溶解性がpHに依存することから、胃内pHが持続的に上昇した条件下において、薬剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
	合成抗菌剤 プルリフロキサシン	薬剤の溶解性がpHに依存することから、胃内pHが持続的に上昇した条件下において、これらの薬剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
	硫酸アタザナビル	薬剤の溶解性がpHに依存することから、胃内pHが持続的に上昇した条件下において、これらの薬剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
ラニチジン	なし	なし
ロキサチジン	なし	なし
ラフチジン	なし	なし

えられている。

5. 神経一筋遮断作用の増強

シメチジンはコリンエステラーゼ阻害作用を持ち、そのために非脱分極性筋弛緩剤やアミノ糖系抗生物質の神経一遮断作用を増強することが報告されている。

6. H₂受容体遮断作用による薬理作用の修飾

H₂受容体は胃壁細胞以外にも心臓や中枢神経等にも存在することが知られている。H₂遮断剤での投与により、時として胃壁細胞以外のH₂受容体が遮断され併用薬剤の作用が修飾されることがある。

シメチジン以外のH₂遮断剤の薬物相互作用

薬物相互作用については、H₂遮断

剤の薬理作用や生体内動態と関連するものなので、シメチジンに特異的なものとはなりえない。逆に胃酸分泌抑制作用や抗コリンエステラーゼ作用はシメチジンよりも他のH₂遮断剤の方が強いとされており、より慎重に投与すべきである。

このようにH₂遮断剤の相互作用はさまざまな機序で発生する。時には一つの組み合わせに同時に複数の機序が関与している場合がある。相互作用は必ずしも単純ではなく、いくつもの作用機序を一つ一つ丁寧に検討していくことが必要である。個々の薬剤の特性を踏まえて総合的に判断する姿勢が求められる(表3)。

文 献

1) 胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に

関する研究班：EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン第二版，じほう，東京（2007）。

- 2) 堀美智子：医薬品相互作用ハンドブック改定第二版，じほう，東京（2002）。
- 3) ガスターD錠添付文書，アステラス製薬株式会社，東京（2005）。
- 4) アシノン錠添付文書，ゼリア新薬株式会社，東京（2008）。
- 5) ザンタック錠添付文書，グラクソミスクライン株式会社，東京（2008）。
- 6) アルタットカプセル添付文書，あすか製薬株式会社，東京（2007）。
- 7) プロテカジン錠添付文書，大鵬薬品工業株式会社，東京（2006）。
- 8) 水柿道直：ヒスタミンH₂遮断薬（シメチジン）による代謝阻害。治療（1994）76，47-52。