

アルコールと薬物の相互作用 ～主に向精神薬について～

独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター 中山 寿一

I. 薬物とアルコールの代謝および相互作用の種類

一般的に経口投与された薬物は、消化管から吸収され門脈をへて肝臓で一部代謝されたのち、循環血液により全身の組織に分布する。そのうち一部が作用部位に働き、残りは再び肝臓に戻り代謝され、最終的には腎臓などから体外に排泄される。肝臓での代謝には、主にシトクローム P450 による第1相反応と、種々の抱合反応からなる第2相反応がある。この様な、薬物の吸収⇒分布⇒代謝⇒排泄の様々な過程において、薬物とアルコールとの相互作用が起こりうる。一方、アルコールは主にアルコール脱水素酵素 (ADH) やミクロソームエタノール酸化系 (MEOS) によりアセトアルデヒドに分解され、さらに主に2型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH 2) により酢酸となり、最終的には水と二酸化炭素として体外に排泄される。MEOS がアルコールと薬物との両方の代謝にかかわっているため、これを介した相互作用が起こりうる。

相互作用の種類としては、アルコールと薬物との併用により、吸収や代謝が阻害あるいは促進され、薬物の体内動態 (血中濃度推移) が変化する薬物動態学的相互作用と、薬物の体内動態は変化しないが、薬物の作用部位での薬理作用が変化することによる薬力学的相互作用とがある。

II. アルコールが薬物代謝に与える影響**1. 初回通過効果を介した相互作用**

薬物が循環血に入るまでの間に、消化管や肝臓で代謝され一部が消失することを初回通過効果という。実験動物においてエタノール投与量に比例して肝門脈血流量が増大する (Carmichael FL, et al. Hepatology 1987) ため、人間においてもそれがあてはまるなら、アルコールは初回通過効果を受けやすい薬物の動態に大きな影響を与えることになる。

2. 第I相薬物代謝反応における相互作用 (シトクローム P450 (CYP) を介した相互作用)

アルコールの血中濃度が低い場合は、アルコールは ADH で代謝され、薬物は MEOS で代謝される。一方、アルコールの血中濃度が高い場合は、MEOS による薬物代謝は、アルコールと薬物に共通の MEOS の解毒過程の競合によって阻害される (Lieber, C. S. Clin Toxicol, 1994)。しかしながら、CYP450 を介した相互作用は、アルコール存在下 (飲酒中または飲酒直後) と長期飲酒後とは異なるため、分けて考える必要がある。

1) アルコール存在下 (飲酒中または飲酒直後) の相互作用

アルコールが CYP450 の働きを阻害するため、薬物の代謝が遅れ血中濃度が上昇することで薬効が増強する。ヒトの CYP のうちアルコール代謝にとくに関与するのは、2E1 と 1A2 である (Asai H, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1996) ため、その薬剤の代謝に 2E1 と 1A2 がどの程度かかわるかにより薬効増強の程度は大きく異なる。しかし、CYP を介する反応は基質特異性が比較的低いため、CYP を介して代謝される薬剤ではこの機序による薬効の増強が起きうる。

2) 長期飲酒後の相互作用

長期にわたる飲酒の結果、酵素の活性が増加し薬物の代謝が亢進するため、薬効の減弱や毒性の増強が起こりうる。

3. 第II相薬物代謝反応 (抱合反応) における相互作用

短期間・多量のアルコール摂取の場合、多量のアルコールが ADH によりアセトアルデヒドに代謝される過程で NAD⁺ を過剰に消費し細胞内枯渇を招くため、肝細胞内で抱合反応に必要な活性化 UDP-グルクロン酸産生が障害されるために、第II相薬物代謝反応 (抱合反応) が軽度から中等度抑制される。一方、アルコールの慢性投与の場合、アセチル化を増加させ (Lieber, C. S. Alcohol Alcohol. 1990)、グル

クロロン酸抱合を低下させる (Lieber, C.S. New Engl. J. Med. 1988)。

4. アルコールの胃に対する直接作用

一般にアルコールは胃から食物が消失する速度を遅くするので、アルコールと薬物との併用は、血中濃度の立ち上がり速度に影響する。

Ⅲ. アルコールと向精神薬との相互作用

1. ベンゾジアゼピン系薬物とアルコールとの相互作用

薬物動態学的相互作用よりも薬物力学的相互作用の方が影響としては強く現れる、との意見が大勢を占めている。また、少量のアルコールと臨床用量のベンゾジアゼピン系薬物との併用では、薬物動態学的にも薬物力学的にも有意の変動をもたらさず、相互作用としての有害作用をきたさないとの報告が多い。しかしながら、アルコールとベンゾジアゼピン系薬物は、それぞれ単独によっても運転機能に関する協調運動の障害や運転感覚の障害を来すが、両者を併用すればその危険性が増大する。さらに、アルコールとベンゾジアゼピン系睡眠薬は、就寝前の服用といえども両者の併用で作用が増強されて、特に中間作用型や長時間作用型では翌朝に持ち越し効果としての運転機能への影響が残る危険性が高くなる。

1) 薬物動態学的相互作用

ベンゾジアゼピン系薬物は代謝上の過程によって、下記の3つのグループに大別される。

①脱メチル化と水酸化の酸化的生体内変換を受けたのち、グルクロン酸抱合を経て非活性化されるもの (ほとんどのベンゾジアゼピン系薬物はこれに属する)

大なり小なりアルコールとの相互作用をうける。

②3位にOH基を有して、直接グルクロン酸抱合を受けるもの (lorazepam, lormetazepam)

アルコールとの相互作用をうけない。

③7位に nitro 基を有して還元的生体内変換をうけるもの (nitrazepam, nimetazepam, flunitrazepam)

アルコールとの相互作用を多少うける。

2) 薬物力学的相互作用

アルコールはベンゾジアゼピン系薬物のベンゾジアゼピン受容体に対する結合を増大させることで、ベンゾジアゼピン系薬物の中枢抑制作用を増強させる。

2. 抗うつ薬とアルコールの相互作用

抗うつ薬とアルコールの相互作用に関しては、薬物動態の要素が大きく影響する。抗うつ薬とアルコールの併用は、精神運動機能の障害を引き起こし、その作用は抗うつ薬、アルコールそれぞれ単独による障害の程度よりも大きく、かつ相加的である。それは、主として抗うつ薬の持つ抗ヒスタミン作用と関連する (Shoaf, S.F. et al. Psychopharmacol. Bull. 1991)。

3. 抗精神病薬とアルコールの相互作用

フェノチアジン系抗精神病薬にはADH阻害作用があるため、アルコールの血中濃度が増加する。アルコールと抗精神病薬との併用で中枢神経抑制作用がより増強されて、過鎮静や傾眠、認知機能や精神運動機能の低下をきたす。

Ⅳ. まとめ

アルコールと薬物の併用によって起こる相互作用には、①薬力学的相互作用と、②薬物動態学的相互作用に大別される。習慣飲酒者は、習慣的なアルコール負荷により肝代謝酵素シトクローム P450 (CYP) 酵素が誘導されているため、投与薬物の薬物動態に影響を及ぼす。アルコールと薬物の相互作用は遺伝的多型、飲酒量や飲酒頻度、併用薬物の種類などで大きく異なり、複雑である。向精神薬とアルコールとの併用により、様々な悪影響が起こりうるため、併用は好ましくない。