

## 薬物相互作用 (9—喫煙と薬の相互作用)

相良 英憲<sup>a</sup>, 北村 佳久<sup>a,b</sup>, 千堂 年昭<sup>a\*</sup>, 五味田 裕<sup>a</sup>

<sup>a</sup>岡山大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部

<sup>b</sup>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 医薬管理学

### はじめに

近年, 喫煙による身体への有害作用が活発に議論されるようになり, 禁煙を試みる人口が増加している。禁煙は健康維持あるいは生活習慣病の予防対策としても非常に良いことであるが, ある種の薬を服用している人では薬の服用量を調節しなければならない場合がある。その理由は, 喫煙者では薬物代謝酵素誘導により薬物代謝が促進され, 非喫煙者よりも投与量が増加しているためである。したがって, 禁煙すると薬物代謝酵素誘導が消失することから, 服用量をそのままにしておくと過量投与になる場合がある。

喫煙により吸い込まれる成分は, ニコチンのほかにタールや, 一酸化炭素, シアン化物など, 種々の物質が報告されている。タール中に含まれる多環芳香族炭化水素は薬物代謝酵素であるチトクローム P 450分子種のうち CYP1A2, CYP2E1 を強く誘導する。その他の喫煙由来物質にも, CYP1A1, CYP1B1 などの薬物代謝酵素を誘導することが報告されている。

したがって本編では, 喫煙による薬物代謝酵素誘導により薬物血中濃度に影響を受けやすい薬剤を紹介

し, 薬物動態ならびに薬物相互作用について記載する。また, 喫煙と相互作用がある代表的な薬剤一覧について表 1 に示した。

### テオフィリン

テオフィリンは, 喘息治療に用いられる代表的な気管支拡張薬である。テオフィリンは CYP1A2 を主代謝酵素とし, CYP2E1, CYP3A4, キサンチンオキシダーゼによっても一部代謝される。喫煙者の肝臓では, CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 が誘導されるが, 特に CYP1A2 の増加量が多い。したがって, 喫煙者のほうが非喫煙者に比べてクリアランス

は高く, 半減期も短い。喫煙者では, 非喫煙者と同じ量のテオフィリンを投与した場合, 血中濃度の低下を認める。反対に, 禁煙者では血中濃度の上昇により中毒症状が現れることがある。このことは, テオドール<sup>®</sup>錠の添付文書中にも記載されている。

喫煙による薬物代謝酵素誘導により血中濃度の低下が起こるため, 喫煙者の投与量には充分な注意が必要である。一方, 禁煙後ではどの程度の期間で CYP1A2 活性が非喫煙状態にまで回復するかは十分明らかにされていない。薬物代謝酵素誘導は喫煙量, 喫煙期間, タバコの質,

表 1 喫煙と薬の相互作用のまとめ<sup>1, 2)</sup>

薬物	薬物代謝酵素 (CYP)	機序	相互作用	対処
テオフィリン	1A2, 2E1, 3A4	喫煙による薬物代謝酵素の誘導	喫煙者では, 薬物血中濃度が低下する	できれば, 血中モニタリングを実施する
プロプラノロール	2D6, 1A2, 2C19			臨床効果に応じて増量する必要がある
アセトアミノフェン カフェイン リドカイン	1A2, 2E1, 3A4 1A2, 2E1, 3A4, 2A6 1A2, 3A4			特に注意する必要はない
ベンタゾシン	(グルクロン酸抱合)		喫煙者では, 鎮痛効果が低下する	臨床効果に応じて増量する必要がある
ジアゼパム	2C19, 3A4, 2C18		喫煙者では, 抗不安効果が減弱する	
クロルプロマジン	1A2, 2D6		喫煙により, 薬物血中濃度が低下する	
オランザピン	1A2, 2D6			
インスリン		① 喫煙によるインスリンの吸収低下 ② 喫煙によるインスリンの血糖降下作用に拮抗する体内メデイエーターの遊離	喫煙者では, 血糖コントロールに非喫煙者より高用量のインスリンが必要となる	喫煙習慣の変化によって, インスリンの効果が変化する可能性を患者に知らせておく必要がある
経口避妊薬	1A1, 1A2, 3A4	不明	喫煙者では, 心血管系の副作用発現が増加する	禁煙するべき できなければ他の避妊法に切り替える

平成19年1月受理

\*〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1

電話: 086-235-7641

FAX: 086-235-7641

E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

病態，併用薬などの多くの要因により影響を受ける。したがって，テオフィリン服用者が禁煙するときは血中濃度モニタリングをしてテオフィリンの服用量を調節することが望ましい。

### プロプラノロール

プロプラノロールは，本態性高血圧症，狭心症，発作性心房細動の予防に用いられる薬剤である。プロプラノロールは，主に CYP1A2，CYP2D6，CYP2C19 より代謝される。喫煙者では CYP1A2 の誘導によりプロプラノロールの血中濃度が減少することが言われている。非喫煙者と同程度に血圧を下げるためにはより多くのプロプラノロールを必要とすることが，研究によってすでに明らかにされている。禁煙が有益であることは明らかであり，本剤服用による治療患者には喫煙を中止することが強く勧められる。禁煙する場合には，薬物代謝酵素誘導が抑えられるため効果が強く出すぎること，思わぬ副作用が生じることが考えられる。喫煙者には禁煙を勧め，禁煙者には服用量の調節が重要である。インデラル<sup>®</sup>錠の添付文書ならびにインタビューフォームでは喫煙の影響についての記載はない。

### ワルファリン

ワルファリンは，ビタミンK拮抗作用を有する血液凝固阻止薬である。ワルファリンはR体，S体の光学異性体混合物でありS体はR体に比べ約5倍の抗凝血作用を有する。S体は主に CYP2C9 が関与し，R体は主に CYP1A2，CYP3A4，CYP2C19 が関与する。すなわち，喫煙より誘導される CYP1A2 は，S体に比べて1/5程度の効力しか有しないR体の代謝には強い関わりを持っているが，S体との関わりは

ない。したがって，喫煙による薬物動態への影響は少ないと考えられ，臨床的影響についても少ないと思われる。しかしながら，喫煙量や喫煙期間，併用薬，疾患との関連性との相互作用は否定できないことから注意は必要である。一方，喫煙との相互作用についてはワーファリン<sup>®</sup>錠の添付文書中に記載されていない。

### オランザピン

オランザピンは統合失調症の治療に用いられる非定型抗精神病薬である。オランザピンは，主に CYP1A2，CYP2D6 より代謝される。喫煙により CYP1A2 が誘導されることから，喫煙によりオランザピンのクリアランスに影響することが報告されている。国内臨床試験時に得られた症例を対象としたポピュレーションファーマコキネティック解析を行った結果，喫煙および性差がクリアランスを変化させる要因として示唆されている。また海外では，喫煙本数を1/4に減量した結果，4日後に静座不能症を発症し，翌日には運動不能症，精神遅滞が発症した症例が報告されている。したがって，オランザピンは CYP1A2 により代謝されることから喫煙および禁煙に対する投与量には十分な注意が必要である。ジプレキサ<sup>®</sup>錠の添付文書中の相互作用欄には，喫煙による CYP1A2 誘導に伴う血中濃度低下が記載されている。

### インスリン

喫煙と糖尿病発症リスクとの間には有意な相対危険度が認められている。本邦および米国の疫学調査の結果において，喫煙がインスリン非抵抗型糖尿病の発症に影響する可能性は高いとされている。糖尿病患者ではインスリン必要量について，喫煙者のほうが非喫煙者よりも多く，喫

煙本数が増えるに従ってインスリン必要量が増加するといわれている。このことは，①喫煙がインスリン受容体の親和性に直接影響し，末梢のインスリンの有効性を減退させること，②喫煙により血管内皮細胞由来の血管収縮物質(血漿エンドセリン)が増加し，末梢血管を収縮させるためインスリンの皮下投与時の吸収を低下させるためであることがいわれている。また，末梢血管収縮の要因としてニコチンの自律神経節刺激作用による交感神経の興奮，副腎髄質への刺激によるエピネフリンの遊離による影響も報告されている。喫煙者の患者には，喫煙習慣の変化によって，インスリンの効果が変化する可能性を説明しておく必要がある。

### 経口避妊薬

経口避妊薬の配合成分は，プロゲステロンとしてはノルエチステロン，レボノルゲストレルが使用され，エストロゲンとしてはエチニルエストラジオールが使用されている。エチニルエストラジオールの代謝酵素は，CYP1A2，CYP3A4，CYP3A5，CYP3A7 が関与している。経口避妊薬服用患者では，年齢および喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が增大するとされている。したがって，本剤服用患者には禁煙するように指導することとされている。本薬剤の使用には禁煙が重要な要素である。経口避妊薬(トリキュラー<sup>®</sup>錠，アンジュ<sup>®</sup>21，アンジュ<sup>®</sup>28，トライディオール<sup>®</sup>21，トライディオール<sup>®</sup>28など)の添付文書では，「35歳以上で1日15本以上の喫煙者」は投与禁忌とされている。

### おわりに

タバコ煙中に含まれるニコチンはカテコラミンの作用にも影響を与えるため，アドレナリン作動薬やアド

レナリン遮断薬に多少の影響を与える。また、ニコチンは視床下部、下垂体を刺激して利尿ホルモン（バソプレッシン）を分泌し、利尿薬のフロセミドの作用を阻害する。最近では、タバコ煙中にはモノアミンオキシターゼB（MAO-B）を阻害する物質が含まれており、脳内のセロトニンにも影響を与えることもいわれ

ている。米国の専門誌には喫煙と薬の相互作用についての総説が2～3年に1度は掲載されている。しかし、本邦では喫煙と薬物との相互作用に関する情報は未だ少なく、添付文書やインタビューフォームにもほとんど記載のないことが多い。これから、更なる臨床研究データの蓄積が必要となるであろう。

## 文 献

- 1) Schein JR : Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. *Ann Pharmacother* (1995) **29**, 1139-1147.
- 2) 山田哲夫, 永田 清 : タバコと薬の相互作用 エタノールとその他の薬物. *調剤と情報* (2005) **3**, 415-420.