

薬物相互作用 (55—妊婦において注意が必要な 薬物相互作用の例)

白水翔也, 江角 悟*, 座間味義人

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (55. Examples of drug interaction of great concern during pregnancy)

Shoya Shiromizu, Satoru Esumi*, Yoshito Zamami

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

多くの薬剤の添付文書には「妊婦に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と記載されている。そのため、妊婦においても薬剤を複数服用することは珍しいことではない。しかし、妊婦では薬物動態が変化した結果、薬物相互作用も通常と異なる場合があることについては、良く知られていないのが現状である。

薬物のクリアランスは、血流量や薬物代謝酵素発現量が関与する。妊娠中には心拍出量が増加し、心拍出量の約25%を占める腎血流量も妊娠3カ月頃には30~50%増加する。一方、薬物代謝酵素に関しても、妊娠中においてシトクロムP450(CYP)の発現が変化することが報告されている(表1)。例えばCYP2D6の代表的な基質薬物であるβ遮断薬のメトプロロールの経口クリアランスは妊娠中に2倍程度増加する¹⁾。一方、CYP1A2とCYP2C19の発現量は低下することが報告されている²⁾。過

去の報告によると、妊娠中の血清エストロゲンやプロゲステロンの増加が関与する可能性が示されているが、分子種により変化が異なる要因は明らかになっていない。

本稿では、妊婦の薬物治療を行う上で注意するべきポイントを、妊婦におけるCYPの発現量変化と、妊娠時特有の疾患に適応のある薬剤の相互作用という観点から論じたい。

妊娠高血圧症候群 (Pregnancy-Induced Hypertension : PIH)

日本産婦人科学会では、妊娠20週以降、分娩後12週まで高血圧(収縮期血圧が140mmHg以上もしくは拡張期血圧が90mmHg以上)がみられる場合、または高血圧に蛋白尿(1日300mg以上)を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症によるものでないものと定義されている。現在、妊娠高血

圧症候群に対してわが国で認可されている降圧薬は、メチルドパ、ヒドラジン、アテノロール、ラベタロール、ニカルジピン、ニフェジピンである。これらの薬剤の中でCYPによる相互作用で注意が必要なものは、CYP3A4で代謝されるニカルジピンおよびニフェジピンである。表1で示したように、妊娠中はCYP3A4の発現量が増加して代謝が亢進しているため、非妊娠時と比較すると降圧作用が出にくい可能性があることを考慮する。CYP3A4誘導作用のある薬剤を使用している患者では、さらに降圧作用が減弱される恐れがある。例えば、抗てんかん薬のフェニトインや抗生物質のリファンピシンはCYP3A4を強く誘導する。その結果、降圧作用が減弱するおそれがある。また、うつ病や身体表現性障害などの精神不調に対して有効とされるセントジョーンズワート(セイヨウセントジョーンズワート)は、CYP3A4を強く阻害する。そのため、セントジョーンズワートを服用している妊婦では、降圧薬の効果が減弱する可能性がある。

表1 妊娠による薬物代謝酵素発現量の変化

薬物代謝酵素	妊娠による発現量変化	薬物例
CYP1A2	減少	クロピドグレル
CYP2B6	増加	セルトラリン
CYP2C8	増加	モンテルカスト
CYP2C9	増加	フェニトイン
CYP2C19	減少	ランソプラゾール
CYP2D6	増加	メトプロロール
CYP2E1	増加	アセトアミノフェン
CYP3A4	増加	ニフェジピン

文献2を一部改変

ウオトギリソウ)もCYP3A4誘導作用を有するため、常用している健康食品にも留意する必要がある。一方、免疫抑制剤であるシクロスボリンやタクロリムス、リトナビル等のHIVプロテアーゼ阻害剤やイトラコナゾールをはじめとしたアゾール系抗真菌薬はCYP3A4を強く阻害し、ニカルジピンおよびニフェジピンの血中濃度が上昇する。妊娠ではCYP3A4発現量の増加により非妊娠時より影響が小さい可能性があるが、降圧作用の増強が想定されるため注意が必要である^{3,4)}。

妊娠高血圧症候群による危険な合併症の一つに子癪(eclampsia)がある。子癪は、てんかんや過呼吸、脳出血と症状が似ているが、妊娠20週以降に初めてけいれん発作を起こしたものを使う。妊娠中だけでなく出産時や出産後にも発症し、1万人のうち4人程度が発症する。子癪の本邦での治療薬は、硫酸マグネシウムとジアゼパムである。ジアゼパムをはじめとするベンゾジアゼピン系の薬剤は、CYP3A4およびCYP2C19により強力に代謝される。妊娠時、CYP3A4発現量は増加する一方でCYP2C19は減少するため、妊娠のベンゾジアゼピン系薬剤の薬物動態に与える影響は複雑であり個人差が大きいと考えられる。ベンゾジアゼピン系薬剤を使用している妊婦に対してCYP3A4やCYP2C19を阻害または誘導する薬剤を併用する場合、代謝酵素の発現量が変化していることを念頭に置き想定外の作用の増強や減弱が生じないよう、少量から併用することが望ましい。例えば非妊娠時にジアゼパムとオメプラゾールを併用する場合、CYP2C19を介した相互作用によりジアゼパムのクリアランスが27~55%低下し血中濃度が

高いまま持続する⁵⁾。オメプラゾールはCYP2C19および一部CYP3A4で代謝されるため、妊婦ではオメプラゾールの代謝が低下しジアゼパムとの相互作用が強まる可能性がある。

弛緩出血 (Atonic Bleeding)

児の娩出後、子宮筋が良好な収縮をきたさないものを子宮弛緩症と呼び、このため胎盤剥離部の断裂血管および子宮静脈洞が閉鎖されなくなり大出血を来すものを弛緩出血という。その際に使用される薬剤としてメチルエルゴメトリンがあり、子宮収縮を促進させることで子宮出血の予防および治療に用いられる。メチルエルゴメトリンはCYP3A4で代謝されるため、リトナビルといったHIVプロテアーゼ阻害剤やイトラコナゾールといったアゾール系抗真菌薬を併用すると、代謝が阻害されてメチルエルゴメトリンの血中濃度が上昇するおそれがある。その結果、血管収縮作用が増強され、血圧の危険な上昇が引き起こされるため、併用禁忌となっている。さらに、併用注意ではあるが、マクロライド系抗生物質であるクラリスロマイシンやグレープフルーツジュースも、CYP3A4を阻害するため注意が必要である。また、抗生物質のリファンピシンと併用するとCYP3A4が誘導されるため、メチルエルゴメトリンの血中濃度が減少し効果が減弱するおそれがある⁶⁾。

おわりに

妊娠中における薬物相互作用は報告が少なく、判断に困るケースが多く存在する。しかし、妊娠高血圧症候群に伴う子癪や分娩時における弛緩出血は、緊急対応を要する病態であり、迅速な薬剤投与および効果発

現が求められる。近年、妊婦におけるCYPのサブタイプごとの発現量変化(表1)が明らかになってきた。そのため、薬剤がCYPの基質であれば、その薬剤が妊婦において効果が増強されやすい(副作用も出やすい)か否かが判断できる。また、投与前に妊婦の併用薬の確認も合わせて行うことで、さらなる血中濃度変化の予測ができる。ただし、これらは現時点では単なる予測に過ぎないため、実際に妊婦の症状を注意深く観察する必要がある。今後、妊婦における薬剤使用のエビデンスが蓄積され、そのエビデンスに基づいたミュレーション予測の構築が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

文 献

- 1) Högstedt S, Lindberg B, Peng DR, Regårdh CG, Rane A: Pregnancy-induced increase in metoprolol metabolism. *Clin Pharmacol Ther* (1985) 37, 688-692.
- 2) Koren G, Pariente G: Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics and their Clinical Implications. *Pharm Res* (2018) 35, 61.
- 3) ペルジピン[®]錠10, 20mg, ペルジピン[®]散10%医薬品インタビューフォーム 2021年7月改訂(第21版), LTLファーマ株式会社, 東京(2021).
- 4) アダラート[®]CR錠10, 20, 40mg医薬品インタビューフォーム2022年5月改訂(改訂第8版), バイエル薬品株式会社, 大阪(2022).
- 5) 2mg, 5mg, 10mgセルシン[®]錠, セルシン[®]散1%医薬品インタビューフォーム2017年3月改訂(第6版), 武田テバ薬品株式会社, 名古屋(2017).
- 6) メチルエルゴメトリン錠0.125mg「あすか」医薬品インタビューフォーム 2020年11月改訂(第10版), あすか製薬株式会社, 東京(2020).