

ポリファーマシーと飲酒



一般用医薬品の解熱鎮痛剤(たとえばロキソニンS)の添付文書を見ると「服用前後には飲酒しないでください」との記載があります。一方、医療用のロキソニン錠の添付文書には飲酒に関する注意記載はありません。エタノールは消化管(特にその多くを吸収する胃)にダメージを与えやすく、さらに解熱鎮痛剤による消化管へのダメージが重複するため一般の利用者が使うにはリスクが高いため「飲酒に関する禁止」事項が設定されています。また一般用薬のアセトアミノフェンはエタノールによって肝毒性が増強されるという理由で「服用前後には飲酒しない」の指示が書かれています。医療用のアセトアミノフェンでは同様の理由から「アルコール多量常飲者」に対して「慎重に投与」することになっており、かつ相互作用でも「併用注意」とありますから飲酒との関係は医師の判断に委ねられる表現になっていると考えてよいでしょう。このように多くの場合は飲酒(エタノール)によって薬の副作用が増強されてしまうために禁止や慎重扱いになっています。ここでお酒に含まれるエタノールとポリファーマシーについて空想的に考察してみます(空想話が嫌いな方はここで読むのをストップしてください)。

1) エタノールの代謝

エタノールは肝臓のアルコール脱水素酵素によりアセトアルデヒド(二日酔い状態や肝障害を引き起こす物質)になり、さらにアセトアルデヒド脱水素酵素により酢酸へと代謝されます(第1ルート)。また第2ルートも知られており薬物代謝酵素の一つ CYP2E1 によりアセトアルデヒドに変化し同様に酢酸にまで代謝されます。代謝産物の酢酸は肝臓外の組織でアセチル CoA 合成酵素(肝臓にはこの酵素がないらしい)によってアセチル CoA に変換されエネルギー源として利用されます。

第1ルート: アルコール脱水素酵素は人によって存在量が遺伝子レベル(生まれつき)で決まっており、酒に弱い人から強い人が存在する理由になっています。

☛この反応過程で NAD^+ という補酵素が還元されて NADH になります。

第2ルート: CYP2E1 は元々存在量が少ない酵素ですが、エタノールを常用するとその酵素誘導が起こり増えてきます。つまり最初酒に弱かった人が日常的に飲酒を続けていると CYP2E1 が増加してきてエタノールをある程度代謝してくれるようになり、酒に強くなっていく場合があります。ただ酵素誘導も個人差があるようで、ずっと酒に弱い人も存在するのも確かです(私の亡父はビールをコップ半分も飲むと酔って寝ていた)。

☛この反応過程で NADP^+ という補酵素が還元されて NADPH になります。

2) ポリファーマシーの患者さんが飲酒を続けると

肝臓に薬物代謝で負荷をかける薬は、いわゆる肝消失型薬と呼ばれている一群の薬になります。門脈から肝臓に運ばれてきた肝消失型薬は肝細胞の中に入り、そこで薬物代謝酵素 CYP による代謝反応が起こります。薬を飲まない人と比べると肝臓は余計に働く必要があるわけです。その反応は酸化還元反応であり、肝消失型薬は酸化されます。時には活性酸素型の間接物質ができる場合もあるでしょう。すると肝細胞のダメージを引き起こす可能性があります。おそらく多くの場合は修復機構が働いて肝臓は正常に機能していると思われれます。ポリファーマシーで多くの肝消失型薬を飲んでいる人は少ない数を飲んでいるより、肝臓は余計に働いているはずで、それなりに肝臓がダメージを受ける機会は増えるで

しょう。そのポリファーマシー患者さんが飲酒、それもかなり多い量を連日飲み続けていると、中間代謝物アセトアルデヒドによる肝障害や脂肪が肝臓にたまりやすくなり(脂肪肝^{*})、肝炎を起こす背景をもちはじめます。ただでさえ多くの薬の代謝反応で働かされているのに、エタノールの代謝作業まで追加されるわけですから、肝臓はなかなか大変な状況に追い込まれるのではないのでしょうか？

※脂肪肝：エタノールによる肝臓への脂肪蓄積作用機序は単純ではなく、脂肪組織からの脂肪酸放出増強、肝臓における脂肪酸β酸化の抑制などが主に関与しているようです(ラグ・テール薬理学 2018年)。さらにエタノールの肝代謝で産生した酢酸が肝外組織でアセチル CoA に変化したものが何らかの寄与をしているのかもしれません。

肝臓は大きな臓器なので、薬物代謝やエタノール代謝[#]の反応自体は十分な余力をもって作業をしているかもしれませんが、途中で出てくる活性酸素型の物質は多くなり、それによるダメージは条件によっては修復されず蓄積されていく可能性があります。

#エタノール代謝：アルコール度数 5%の缶ビール 350mL を飲んだ時のエタノール量は 17.5g になります。エタノールの分子量は 46g/mol ですから、1 回に 0.38mol を飲むことになります。最初にててきたロキソニン錠(分子量 304)の 1 回量が 60mg ですから、1 回量は 0.2mmol となり分子数としては 1,900 倍もの数のエタノール分子を飲んでることになり、肝臓への負荷は結構大きい印象があります。なお飲んだエタノールの 90%が肝臓で代謝され、残りや呼気や尿中にそのまま排泄されるので飲酒運転の呼気チェックに利用されます。

ましてや肝臓は薬物代謝の他にも糖新生やグリコーゲン合成などの糖代謝、アルブミンなど血中蛋白質合成、コレステロールや脂肪酸の代謝、胆汁酸合成、ビリルビン合成、ホルモンの代謝などなど数え切れないほどの重要な役割を掛け持ちしている臓器ですから、いくら大きな臓器だからと言っても、ポリファーマシーによる薬物代謝やエタノール代謝による負荷で肝細胞が何らかの破綻を来したとき、様々な方面に影響を及ぼす可能性を否定できません(エビデンスはなく想像でしかありませんが)。

肝消失型薬が多く、かつお酒好きのポリファーマシー患者さんは肝臓機能を休ませる意味でもお酒を飲まない期間を適宜設けて、飲み過ぎない工夫をした方がよいでしょう。とは言えエタノールは身体依存、精神依存の強い成分なので節酒、休酒も難しい患者さんも中にはいることでしょう。

3) 腎排泄型薬が多いポリファーマシー患者さんの飲酒

前項までは、代謝で肝臓に負荷をかける肝消失型薬のポリファーマシー患者さんの飲酒について空想を巡らせましたが、逆に腎排泄型薬の多いポリファーマシー患者さんの場合はどうなのでしょう？

肝臓での代謝は薬効を失わせる反応ばかりではなく、肝代謝により薬理活性をもった後で主に腎排泄されるタイプの薬もあります(いわゆるプロドラッグ)。これらの薬も腎排泄型薬に属しますが、肝臓で代謝されることには違いはありません。このタイプの腎排泄薬を多く飲んでるポリファーマシー患者さんの場合の飲酒も肝消失型薬と同様に肝臓に負荷をかけすぎて良くないと思われれます。やはりポリファーマシー患者さんの飲酒は肝機能保護のためにも「ほどほどに」となるのだと思います。

●ポリファーマシー患者さんの肝機能検査値と飲酒量の相関性を調査すると何らかの傾向がつかめるかもしれませんが、今回は文献検索もしていません。

4) おまけのコナー

認知症予防策もしくは脳の活性化のために、まれにですが新しいことに挑戦したくなります。今回は初めて YouTube というものにお遊び的に挑戦してみました。下記にリンク先を貼りましたが、時節柄リンクされたくない方は YouTube の検索で「パスカラ君」と入れてもらうと出てくるかもしれません。

<https://youtu.be/vWhg0J0cmgM>

ただこのタイプのツールは私が継続できないタイプの挑戦だと認識しました。

(終わり)