

副作用の相乗作用

帝京大学医学部薬理学 中木敏夫

アミノグリコシド系抗生物質とループ利尿薬とを併用することは禁忌です。アミノグリコシド系抗生物質には、結核菌に有効なストレプトマイシンやカナマイシンがあり、緑膿菌に有効なものとしてはゲンタマイシンをはじめ数多くの種類があります。緑膿菌に有効な抗菌薬はアミノグリコシド系以外にも多くの系統がありますが、結核菌に対しては薬の種類は数少ないのが現状です。最近は結核の患者数も増加傾向なので注意が必要です。睡眠不足、不規則な生活、偏った食生活、持続する微熱、体重減少、咳嗽などがそろえば結核を鑑別診断の中に入れなければいけません。抗生物質が効かない結核菌も増えてきました。結核に対する化学療法のお陰で第二次大戦後一貫して減り続けてきた結核患者数が 2-3 年前から世界的にも増加に転じた原因の一つは耐性菌の増加が挙げられると思います。結核菌は元々耐性菌が生じやすいために複数の薬を組み合わせで治療していたわけですが、その方法の有効性が次第に失われつつあるのは危険な徴候です。結核の治療薬として初めて登場したのがストレプトマイシンでしたが、これに対しても現在では耐性結核菌が増加しています。

結核の治療は長期間に及ぶため、どうしても副作用に気を付ける必要があります。アミノグリコシド系抗生物質の副作用で重篤なものとして第八脳神経障害と腎障害があります。第八脳神経は蝸牛神経と前庭神経とで成り立っていますので、これが障害を受けると難聴と平衡障害を来します。従って、加療中の患者さんは定期的に聴力検査を受けなければなりません。神経障害は一度傷害されると元には戻らないので細心の注意が必要です。一方、腎障害は可逆的です。すなわちアミノグリコシドの投与を中止すれば元に回復します。しかし腎障害の恐ろしい点は他にあります。アミノグリコシドは水溶性が高い薬なので、主要な体内除去ルートは腎臓からの排泄です。腎機能が低下しますと、アミノグリコシド系抗生物質の血漿半減期が長くなり、これが原因で第八脳神経障害を来す危険が増えてしまうことです。

さて、ループ利尿薬には、フロセミド、ブメタニド、ピレタニド、アゾセミド、エタクリン酸があります。利尿薬は浮腫を軽減したり、血圧を下げるためによく使われます。その作用機序は腎臓ヘンレ上行脚に存在する $\text{Na}^+, \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共輸送体を阻害することにより、腎機能にとって極めて重要な体向流増幅系と対向流交換系を破壊してしまうことです。この二つの機構が働かなくなると、腎臓の濃縮機能は失われ、等張尿が多量に

排泄されることになります。ループ利尿薬の副作用には低 K 血症を初めとする電解質異常が有名です。しかし忘れてはならないものに聴覚障害があります。その理由は、内耳にも腎臓と同様の対向流増幅系と対向流交換系が存在しており、この対向流系を支えているのが $\text{Na}^+, \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共輸送体なのです。ループ利尿薬はこの共輸送体の阻害薬ですから、ループ利尿薬の副作用に聴力障害があるのは不可避と言うべきでしょう。

一般的に、作用機序が異なる 2 つの薬物が最終的に同一の機能を果たすか、もしくは同一の機能障害を来す場合は、この 2 つの薬は相乗的に作用します。アミノグリコシド系抗生物質とループ利尿薬は上記のように作用機序が異なり、この併用により、聴力障害は単独で用いたときよりもはるかに生じやすくなっています。これが、両者の併用が禁忌となっている理由です。抗結核薬と利尿薬とを併用する場合には、この組み合わせにならないように別の系統の薬を使用します。