

第7回 薬効・副作用の個人差 私にはなぜ効かないの？

薬効も副作用も、薬を飲んだ人全員に現れるわけではありません。同じ薬を飲んでも、人によって効いたり効かなかったり、副作用が出たり出なかったりするのなぜでしょうか。

薬が効果を現すには、薬への感受性があることと、薬が標的分子に到達することの二つの条件を満たす必要があります。しかしこれらを満たせるかどうかは、人によって異なります。特に、標的分子に到達できるかどうかを決める薬物動態には、著しい個人差があるのです。

個人差を生む原因は様々です。年齢や遺伝子の違いなど生まれつきのものであれば、生活習慣、併用している薬、かかっている病気など、状況によって変わるものもあります。

このうち今回は、遺伝子による個人差を取り上げようと思います。ただし、遺伝子の違いにもいろいろあります。

まず、何万人に1人という極めてまれな違い(遺伝子変異)によって薬の作用が大きく異なる場合がいくつか知られています。例えば、全身麻酔薬によって起こる悪性高熱症という重大な副作用があります。これは、麻酔をかけると筋肉内のカルシウム濃度が異常に高くなり、筋が硬直して高熱をきたし、命の危険すらある副作用です。これが現れる人の多くは、筋肉にあるリアノジン受容体というたんぱく質に変異があることが知られています。

一方、100人に1人、あるいはそれ以上の高い頻度で見られる遺伝子の多様性(遺伝子多型)もあります。

薬の効き目や副作用にかかわる遺伝子にも、数々の多型が報告されています。なかでも、薬物代謝酵素の多型により、薬の代謝が速い人と遅い人がいることはよく知られています。代謝が遅い人では体内薬物濃度が上昇しやすく、副作用が現れやすくなります。逆に、代謝が速い人では濃度が上昇せず、薬が効きにくくなります。

例えば、消化性潰瘍に用いるプロトンポンプ阻害薬を代謝するCYP2C19という酵素では、代謝の速い人が80%、遅い人が20%もいます。そのほか、抗うつ薬など数多くの薬の代謝にかかわるCYP2D6、抗血栓薬ワルファリンなどを代謝するCYP2C9、抗結核薬イソニアジドなどを代謝するアセチル基転移酵素、フルオロウラシル系抗がん剤を代謝するジヒドロピリミジン脱水素酵素などに、代謝の速い人と遅い人がいることがわかっています。

「テーラーメイド医療」などと呼ばれるように、薬物治療を始める前に遺伝子を解析し、患者さんの個性に適した治療法を選択できるようになれば理想的です。しかし、遺伝子と薬効・副作用の関係にはまだわからないことが多く、手間や費用の問題もあり、実現はまだこれからです。もっとも、遺伝子の違いに左右されない薬が作れるのなら、それに越したことはありません。