

1

循環器薬の 体内動態と 血中濃度測定

竹内和彦¹⁾ 渡邊裕司²⁾

1) 浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座 准教授

2) 浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座・臨床薬理内科学 教授

Point **1** ADME, CYP, 生物学的利用率, 分布容積, 蛋白結合率, AUC について説明できる。

Point **2** 薬物動態の個体間差および薬物相互作用の背景因子（主にCYP）についての理解を深める。

Point **3** 心不全などの疾患の合併でも薬物動態が変化することを理解する。

Point **4** 腎機能障害や肝機能障害時の薬物動態の変化や薬物投与計画法について理解する。

はじめに

古くから「匙加減」という言葉があるように、薬物療法において個々の患者に適した薬用量の設定は、有効かつ安全な治療を行ううえで最も重要な点である。薬物血中濃度は薬物治療における客観的指標であるが、薬物によっては用量-血中濃度の関係に大きな個体差が存在する。この用量-血中濃度の関係は薬物動態学として研究され、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター、併用薬、肝腎機能、血行動態、疾患などのさまざまな因子が薬物血中濃度を変化させることが明らかになってきた。本稿では、循環器系治療薬の薬物動態および薬物動態への影響要因を紹介し、薬物治療上で配慮すべき点について解説する。

1. 薬物動態

経口摂取された薬物は、①消化管からの吸収 (absorption)、②血中蛋白との結合と組織への分布 (distribution)、③肝臓での代謝 (metabolism)、④排泄 (excretion) という経過をたどり、**図1**のような血中濃度変化 (薬物動態) を呈する。これら4つの過程は各頭文字から取った^{ADME}として知られ、薬物治療で問題となる薬物相互作用、薬物代謝酵素遺伝的多型、疾患による薬物血中濃度変化などの理解に重要である (**表1**)。

吸収

胃酸分泌 (pH)、消化管の血流、吸収面積、蠕動運動などが消化管からの薬物吸収に影響するが、多くの薬物は受動輸送で吸収されるため、吸収における個体間差が問題になる薬物は比較的少ないと考えられている。小腸粘膜上に存在するトランスポーター (P糖蛋白) は、ベラパミルなどの脂溶性の高い一部の薬物を管腔側へ再排出するため、経口投与後のバイオアベイラビリティ低下の一因となっている。近年、小腸P糖蛋白に関して、遺伝的多型や薬物相互作用による薬物動態への影響が報告されている。

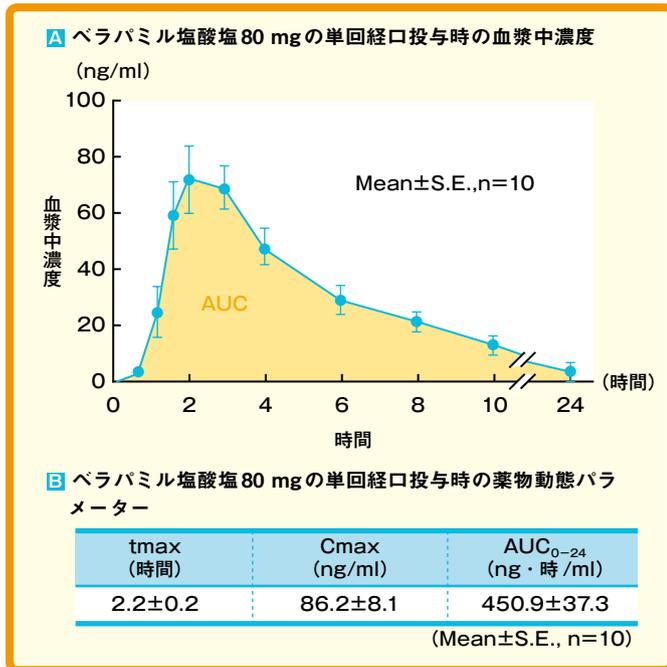


図1 ベラパミル塩酸塩 80 mg の単回経口投与時の血漿中濃度と薬物動態パラメーター¹⁾

AUC (area under the curve)：血中薬物濃度-時間曲線と、時間軸に囲まれた部分の面積。体内に取り込まれた薬物量の指標として用いられる。Cmax：薬物投与後の血中濃度の極大値。tmax：薬物投与後、血中濃度がCmaxに到達するまでの時間。

分布

循環血液に入った薬物は各組織に分布するが、血漿蛋白(アルブミン、 α_1 酸性糖蛋白など)に結合した結合型薬物は組織に移行せず、遊離型薬物のみが血管壁を通過して組織へ移行する。薬効と直接関連するのは遊離型薬物であることから、血漿蛋白への結合率の高い薬物(ワルファリン、フロセミド、チクロピジン、ニフェジピンなど)では、低蛋白血症における効果増強や蛋白結合を介した薬物相互作用が生じることがある。さらに、遊離型薬物はイオン型または分子型(非イオン型)となるが、脂質に親和性が高い非イオン形は細胞膜を透過するため、組織移行性が高い。薬物の生体内分布は分子量、蛋白結合率、極性(イオン型あるいは分子型)などによって規定され、その見かけ上の指標として、分布容積(volume of distribution; Vd)が利用されている(分布容積の項参照、図2)。

代謝

消化管から吸収された薬物は、門脈を通過して肝臓に到達す

表1 薬物動態(ADME)変動要因

A：吸収	胃酸 pH
	消化管血流
	蠕動運動
D：分布	トランスポーター(P糖蛋白)
	血漿蛋白(蛋白量, 蛋白結合率)
M：代謝	分布容積の変動(浮腫, 胸水)
	CYP
	肝血流
E：排泄	肝機能
	腎機能(GFR)
	トランスポーター(P糖蛋白, OAT, OCT)
	尿量, 尿 pH

薬剤名	分布容積 (L/kg)	薬物の分布容積
アミオダロン	66	アミオダロンは脂肪, 肝, 肺, リンパ節への蓄積性がきわめて高い
フレカイニド	8.4	
ジゴキシシン	6.3	
ジルチアゼム	5.3	
メトプロロール	4~6	
ベラパミル	4~5	
メキシチレン	2~6	
ニトログリセリン	3.3	
ソタロール	2	
リドカイン	0.7~1.5	
ニフェジピン	0.8	
アテノロール	0.6~0.7	
カプトプリル	0.7	
ジソピラミド	0.6	
フロセミド	0.15	0.25 L/kg 細胞外液に分布
アスピリン	0.15	
ワルファリン	0.1	

分布容積 0.8 L/kg 以上では、薬物は細胞内液・外液だけでなく特定の組織中に蓄積

図2 各種薬剤の分布容積(文献³⁾より改変引用)

る。脂溶性薬物は、肝臓への初回通過(first pass effect)により急速に肝臓に取り込まれ、最終的に体循環血液中に到達する薬物量は消化管で吸収された量よりもはるかに少なくなる(生物学的利用率の項参照、図3)。肝臓での主な薬物代謝は、シトクロムP450(CYP)による酸化とグルクロン酸抱合に分けられる。CYPは現在市販されている薬物のうち約7割の代謝に関与し、遺伝的多型、年齢、併用薬、食事などさまざまな因子がCYPの活性に影響する(CYPの項参照、図4)。さらにCYPは薬物動態における個体間差や薬物相互作用の背景因子としても重要である。また、肝血流も薬物動態に影響