

血漿濃度を測ること

帝京大学医学部薬理学 中木敏夫

血漿濃度は薬の作用や毒性を予測するために用います。特に治療係数の小さい薬は臨床用量と治療用量が接近しているので注意が必要です。このような薬はその血漿濃度を測定し、適正水準であるかどうかを確認します。これが TDM(Therapeutic Drug Monitoring)です。例えば酵素に作用する薬を考えてみましょう。薬の作用の大きさは薬と酵素の結合量に比例します。次に、薬と酵素の結合量は薬の濃度に依存します。薬が多くなれば結合量も増えます。したがって、薬の作用の大きさは薬の濃度に依存することになります。薬と酵素の結合が可逆的であると仮定すると、結合している薬と結合していない薬の間には平衡関係が成立します。ほとんどの薬の結合は可逆的ですからこの前提が成り立ちます。従って、薬が酵素分子に作用するまさにその局所の濃度が分かれば、薬・酵素結合量が分かることになります。残念ながらこの技術は目下のところありません。そこで次善策として血漿濃度で代用しているわけです。血漿濃度を知ることによって、薬の作用の大きさを間接的に推定することが出来ます。

除去半減期（生物学的半減期、 $T_{1/2}$ ）という情報によって血漿濃度に関する情報を利用することもあります。例えば、ある時点から半減期の4倍の時間が経過しているので薬の血漿濃度は $1/16$ になっており、作用は小さくなっているはずだ、などと利用することができます。局所投与する薬は別として、全身投与する薬ならばすべての薬について除去半減期のデータが添付文書に載っています。薬の血漿濃度に影響する要因の中には代謝酵素活性などのように個人差が大きいものもあります。また、病態が異なれば除去半減期も異なることが分かっています。特に腎臓や肝臓の疾患は影響を及ぼします。影響の程度も個々の薬によって異なります。したがって、すべての患者さんについて添付文書のデータがそのまま当てはまるわけではありません。しかし、おおよそのことは分かりますから、添付文書中の除去半減期のデータは非常に貴重なものです。

除去半減期のデータを利用する上で注意しなければならないことがあります。それは、血漿濃度から薬の作用の大きさを間接的に推定するためには、前提があるということです。それは薬と酵素の結合が可逆的であるということでした。すなわち、薬と酵素の結合が不可逆的である場合にはこれまで述べたことは当てはまりません。酵素に不可逆的に結合する薬などが一体あるのでしょうか。不可逆結合ですから一度くっいたら離れないと言う薬です。少数ですが、臨床でも重要な薬があります。たとえば血栓予防に使

用するアスピリンです。少量のアスピリン(160-320 mg)が血小板凝集阻害薬として有用なのは、血小板シクロオキシゲナーゼの主たる生成物が強力な血小板凝集物質であるトロンボキサン A₂ であり、かつ血小板凝集阻害作用は低用量のアスピリンで有効だからです。アスピリンは他の非ステロイド性抗炎症薬とは異なり、アスピリン分子の一部がシクロオキシゲナーゼに不可逆結合（アセチル化）してその活性を阻害します。血小板には核がないため、新たにシクロオキシゲナーゼを生合成することができません。従ってアスピリンが血漿から消失した後も阻害作用が持続し、その効果は血小板が脾臓で破壊されるまで約 7-10 日続きます。

別の例はオメプラゾールです。これは胃粘膜の H⁺ポンプに不可逆的に結合してその活性を阻害します。この場合も、オメプラゾールが血漿から消失した後も胃粘膜細胞が新しい酵素を合成するか、あるいは細胞自身が新しく入れ替わるまで阻害作用は持続します。このため、この薬を長期間使用することは避けることになっています。このように標的酵素に不可逆的に結合する薬は血漿から消失した後も作用が続くので、血漿濃度を測定しても作用や毒性の推定には役には立たないのです。