

TDM（その２）

帝京大学医学部薬理学 中木敏夫

薬の血漿濃度を測定することについて本欄で話題にしたことがあります。TDM と言って、薬の血漿濃度を測定することによって、最小有効濃度よりも高いところに維持されているか、また最小中毒発現濃度よりも低い濃度にコントロールされているかなどをモニターすることです。今回はその補足版です。この最小有効濃度と最小中毒発現濃度の間隔（治療域）が狭い薬は血漿濃度をモニターしないと適正な薬物治療を行うことができません。それではどの程度狭い薬が問題になるかと言いますと最小中毒発現濃度が最小有効濃度の約 2 倍以下の薬です。2 よりも大きな薬は TDM の対象には通常なりません。が、患者さんの病態や年齢によって TDM が必要になる場合もあります。重い肝臓疾患や腎臓疾患の患者さん、また薬物相互作用が問題なることが予想される薬、あるいは薬効が血漿濃度から予想される大きさよりも強く出ることが知られている薬などは TDM が必要となります。肝臓で代謝されることなく未変化体のままで腎臓から排泄される薬は、腎臓疾患の患者さんでは特に注意を要します。薬用量の増減によって血漿濃度の上昇や低下が起こるわけですがこれと効果の大きさは比例しない薬が知られています。たとえばフェニトイン、サリチル酸、テオフィリンがその例です。また、患者さんが薬をきちんと飲んでいない疑いがある場合すなわちノンコンプライアンスの疑いがある場合にも実際に薬の血漿濃度を測る必要があります。

実際に TDM を行う場合の注意点を考えてみましょう。まずいつ薬の濃度を測ればよいかが問題になります。薬の血漿濃度がきちんとコントロールされているかということは薬をある程度の期間すでに服用していることが前提になっているわけですから、定常状態の血漿濃度を測定するということになります。投与方法に関わらず、投与を開始してからその薬の半減期の 4 倍以上経過した後は定常状態にほぼ達していると考えられます。ここで注意しなければいけないことは、定常状態とは血漿濃度が一定になることではないということです。たしかに点滴静脈内注射によれば定常状態では薬の血中濃度が文字どおり一定になります。しかし、一定間隔で内服したり注射する場合の定常状態というのは薬の濃度がある範囲にとどまっていてその範囲から外へは出ないという状態を指します。すなわち定常状態であっても薬の濃度は一定にはなりません。このような状態での採血する最も良いタイミングは、定常状態での薬の濃度が最低になるとき、すなわち次回投与直前が最も好ましいとされています。その理由は、この時点でもし最小有効濃度よりも高ければ、とりあえず薬が効いていることがわかり、このデータを元に

定常状態の中で濃度が高くなった時点での濃度は計算できますから、それが中毒域には達していないことを確かめればよいこと、また血漿濃度の時間経過による変動幅も小さいため信頼性が高いと考えられているからです。

次に採血する場合の注意点を考えてみましょう。点滴静脈内注射をしている場合には当然のことですが、注射している側とは反対側の腕あるいは足から採血します。なぜなら注射している側の腕には濃度の濃い注射液が付着している可能性があり、測定結果が不正確になるためです。また血液採取の時に、血清分離剤入りの採血管を用いると、多くの薬は分離剤に吸着されることが知られているので注意を要します。また抗凝固薬が測定系に影響を及ぼすことがあります。この場合には血漿ではなく血清（つまり、抗凝固剤を使用しない）によって測定しなければいけません。採血してからすぐに測定することが最も好ましいわけですが、どうしても保存する必要がある場合には、血清または血漿で保存します。決して血球が入ったままで保存してはいけません。薬の測定用検体の保存条件は、細菌検査の場合とは大きく異なり、マイナス 20 度で冷凍保存する場合があります。