

肝消失型薬剤



直近の薬局学習会では『血清クレアチニン値は基準内にも関わらず腎機能を示すクレアチンクリアランスが低下している症例』を検討しました。腎排泄型薬剤は腎機能の低下との兼ね合いで本ニュースでも幾度か話題に載せていますが、肝消失型薬剤の話題は意外と載せていなかったと思いつつ「菅野 著：薬局副作用学のススメ 2013年(以下、参考資料)」を改めて眺めていた時の話題です。

1) 肝消失型薬剤とは

薬理活性をもった薬が主に肝臓で代謝を受けて薬理活性を失う比率が高い薬を言います。従って肝機能が低下してくると代謝能も減弱して血中濃度が高くなり、特に薬理作用型の副作用のリスクが上がる薬と言えますが、肝臓自体が大きな臓器のため、肝機能が多少低下しても血中濃度の上昇は見えにくいとも言われています。また薬理活性を失った代謝物が大量に腎排泄されたとしても肝消失型薬として扱われますが、薬理活性をもっていないとは言え、この時に腎機能が低下していると非活性体の代謝物の血中濃度は上がるはずで、この状態が長期間続くと薬物毒性型(臓器通過傷害型)の副作用がクローズアップされそうですが、この付近の話題を私は知りません。

2) 肝消失型薬剤を腎排泄寄与率(R_r)で知る方法

腎排泄寄与率(R_r)とは血中にある活性型薬が、どれだけ腎臓を介して尿中に活性型のまま排泄されるかの比率を示します。比率が高いほど腎機能低下時に血中濃度が高くなります。ここでは未変化体が薬理活性を持ち、肝臓で代謝されると非活性代謝物になるような内服薬を考えます。添付文書に掲載される尿中未変化体排泄率(f_u)とインタビューフォームに掲載されるバイオアベラビリティ(F)から

腎排泄寄与率(R_r) = 尿中未変化体排泄率(f_u) / バイオアベラビリティ(F) が得られます。

この時、R_rが0~0.3と小さい値を示す薬を肝消失型薬と呼んでいます。

☛この付近の詳細説明は参考資料を含む優れた説明本もあるので割愛します。

3) 肝代謝クリアランス(C_{L_h})とは

薬理活性をもつ薬が体内から消失していく過程には肝臓で代謝され薬理活性を失う場合と腎臓から薬理活性をもったまま尿に排泄される場合があります。その他、小腸や腎臓での薬物代謝や呼気や汗からの排泄もあるかもしれませんが、それらは例外的として肝臓と腎臓で薬が消失するとします。

薬理活性薬の消失具合はクリアランス(C_L)で現しますが、体全体の総クリアランス(C_{L_t})を肝代謝クリアランス(C_{L_h})と腎排泄クリアランス(C_{L_r})で表現すると以下になります。

$$C_{L_t} = C_{L_h} + C_{L_r}$$

クリアランス(L/h)とは薬を含む血漿が単位時間あたり何L分クリアになるかを示します。

☛体内の薬を含む容積は分布容積V_dですから、例えばV_dが10LでC_Lが1L/hの薬の最初の血中濃度が100mg/Lとすると、その時の体内薬物総量は1000mgです。1時間経過後は100mg/Lの1L分のみがクリア(血中濃度がゼロ)になるので、体内薬物量総量は900mgとなり血中濃度は90mg/Lになります。計算上は時間経過と共に減少し無限大時間で0濃度になります。さらに肝代謝クリアランス(C_{L_h})は肝血流量(LBF)と肝抽出率(E)の積で表現されます(次式)。

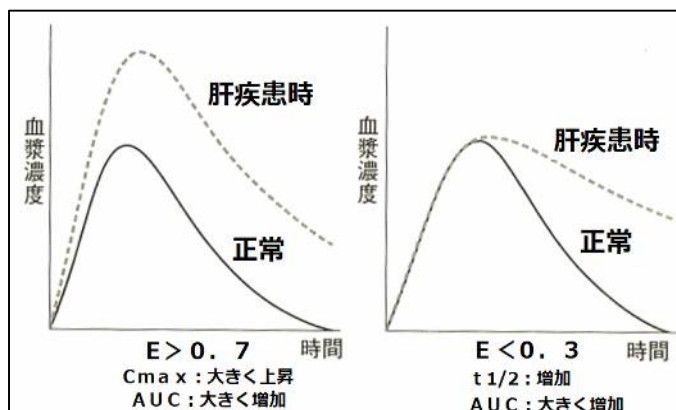
$$CL_h = LBF \times E$$

ここで肝血流量(LBF)は単位時間に肝臓を流れる血液量(L/h)、肝抽出率(E)は「門脈から肝臓に入った薬物量と肝臓から静脈へ出ていった薬物量の差」と「門脈から肝臓へ入ってきた薬物量」との比(どれだけ肝代謝を受けて薬理活性を失ったかの比でいわゆる**初回通過効果**)になります($E \leq 1$)。

ちなみに肝臓へは門脈(胃腸や脾臓由来)から毎分1,050 mL、肝動脈から毎分300 mLの血液が流れ込み、その総量は心拍出量の27%にも達します(ガイドン生理学 2018年)。

4) 肝抽出率による体内動態の違い

$E > 0.7$ の薬は肝抽出率が高い(肝代謝を初回で受けやすい)薬であり、 $E < 0.3$ の薬は肝抽出率が低い(肝代謝を初回で受けにくい)薬として分類されます。参考資料から引用すると肝抽出率が違うと肝疾患時の薬物動態に右図のような特徴的な違いが見られます。なぜ、このような違いが出てくるかの詳細は参考資料には書かれていませんので、私なりの解釈を試みたいと思います。ただ私の解釈の**前提**



条件として、取り扱う薬が肝消失型薬であることがあります。つまり**腎排泄率寄与率が低い薬**です。

① $E > 0.7$ の薬(エトログリゼリン、ペンタゾシン、プロプラノロール、ベラパミル等)

肝臓の代謝酵素への依存率が高い薬になります。肝機能が低下し薬物代謝酵素量も減少すると活性型薬の肝臓から静脈への移行も多くなるため**最高血中濃度(Cmax)が高くなります**。血中に入った後も肝臓へ環流されてきた時に代謝を受けにくいので全体量も中々減らず**AUCが高くなります**。おそらく**血中濃度半減期($t_{1/2}$)も若干延びる**傾向にはなると思われます。その結果、Cmaxが高く血中濃度も高い状態が続くため、薬理作用型の副作用の発生するリスクが高くなります。

② $E < 0.3$ の薬(カルバマゼピン、ジアゼパム、フェニトイン、テオフィリン、バルプロ酸、ワルファリンカルウム等)

肝臓の代謝酵素への依存率が低い薬ですが、肝消失型薬になります。もともと肝臓で代謝されにくい薬ですから、肝臓の代謝酵素が減少したところで、肝臓から静脈へ移行する活性型薬の量はあまり変わらないはずなので、**Cmaxもさほど上昇しない**はずですが、もちろんEが0.3に近い薬ほどCmaxは上昇するでしょう。肝臓へ環流された際にも、ただでさえ代謝されにくい上に代謝酵素も減っているため、**少しずつしか不活性化**されません。しかし、そもそも腎排泄型薬ではないので血中の活性型薬は**腎臓から排泄されません**から血中から中々無くなるうとしません。そのため**血中濃度半減期は増加**し、それに従い**AUCも大きく増加**していきます。

その結果、Cmaxはさほど高くなりませんが、**効果は持続**することになり、**薬物毒性型の副作用が増える**かもしれません。また投与量が同じなら投与間隔を空けておかないと、定常状態の平均血中濃度が上昇して薬理作用型の副作用のリスクが高くなってしまいます。

5) まとめ

腎機能低下時と異なり、肝機能低下状態の時に薬物投与量と相関してくれる肝機能検査値は今のところありませんから、どれだけ**薬を減らすか、間隔を空けるかは、経験(勘?)に頼る**しかないかもしれません。ここでは肝疾患時としましたが、参考資料では高齢者対応の項目に記載されていた内容なので**高齢者**にも当てはまる概念になります。ちなみに薬物代謝酵素でも**加齢による影響は抱合酵素系よりCYP酵素系で大きく(つまり弱まる)**なるとされています。(終わり)