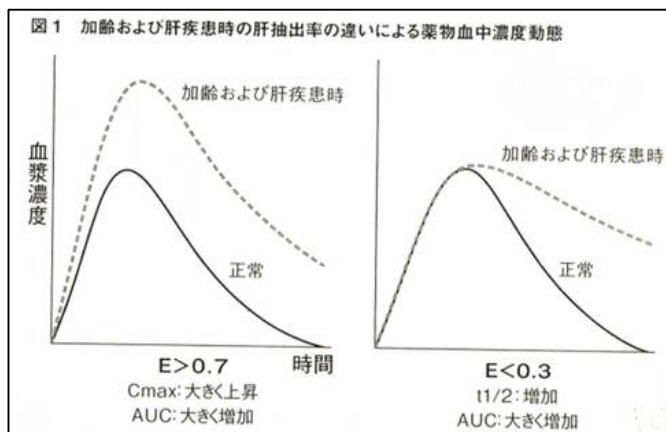


## 老化と肝抽出率-新規抗うつ薬-

契約薬局との最後の学習会テーマが「高齢者の抗うつ薬利用について」でした。腎機能低下と薬は関連付けやすいのでよくテーマに取り上げるのですが今回は肝臓の機能低下にも触れておきました。

### 1) 老化と肝抽出率

**肝抽出率**とは肝臓を1回通った時に未変化体が何%代謝されるかを示す薬物動態のパラメーターの一つです。経口薬の場合は消化管に存在するCYPも合わせた**初回通過効果**とほぼ同じ意味になります。老化に伴い肝機能も低下してきますからCYP等の代謝酵素、抱合酵素、P糖蛋白質などの活性も低下します。従って薬理活性をもった薬がほとんど腎排泄されず肝臓の代謝で薬理活性を失っていく「**肝消失型薬**」は血中濃度が高くなったり血中濃度半減期が長くなっていきます。右図は菅野彊著「まず疑え」から始めよ」246pから引用させて頂いた図です。左側は $E > 0.7$ と肝抽出率の高い薬の血中濃度で正常と較べると老化(加齢)に伴い $C_{max}$ が大きく上昇しAUCも大きく増加しています。肝臓での代謝酵素への依存率が高いため老化によって代謝酵素活性が低下する影響を大きく受けて $C_{max}$ が大きく上昇してしま



います。おそらく血中濃度半減期( $t_{1/2}$ )も増加しているはずですが $C_{max}$ の増加が目立つでしょう。一方、右側は $E < 0.3$ と肝抽出率の低い薬の血中濃度で正常と較べると老化に伴い $t_{1/2}$ とAUCが増加しています。肝消失型薬ですが肝臓での代謝の影響が少ないために代謝が遅れるばかりで半減期が増加してしまうと思われます。 $C_{max}$ にはあまり影響が無い図になっていますが、多少は増加するのではないかと思います。代表的な薬として左側でベラパミル、右側でジアゼパムが挙げられており、老化に伴いベラパミルでは減量をしないと副作用の増加に、ジアゼパムでは効果や副作用の持続につながり例えば筋弛緩作用がいつまでも残り転倒・骨折の原因になり得ると思われま

### 2) 新規抗うつ薬の肝抽出率

新規抗うつ薬とはセロトニン関連の「**SSRI**と**S-RIM**」およびセロトニンとノルアドレナリン関連の「**SNRI**と**NaSSA**」になります。うつ病(大うつ病)の第一選択薬であり高齢者には単剤、少量(時には半量)から開始するのが原則になります(SSRI:選択的セロトニン再取り込み阻害薬、S-RIM:セロトニン再取り込み阻害/セロトニン受容体調整薬、SNRI:セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、NaSSA:ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬)。これらの抗うつ薬はCYPの代謝を受ける肝消失型薬が多いのですが、図1のどの型の薬かを調べるために肝抽出率をインタビューフォームなどで調べようとしても載っていません。ただ肝障害時での血中濃度パラメーターが掲載されているので、そこから肝抽出関連の何かを推測できるかもしれません。仮にA型( $C_{max} \geq 1.5$ )を肝抽出率が高い薬、B型を肝抽出率が高くもなければ低くもない中間の薬、C型( $t_{1/2} \geq 1.5$ )を肝抽出率が低い薬と型別に分けてみます(次ページ表)。

### 3) まとめ (ここでは老化を肝障害時と同様に考えています)

腎障害時の投与量は「腎機能別薬剤投与量第3版、じほう」によりましたがいずれの薬も肝消失型と判断してよいようです。肝抽出率型の集計ではA型が2、B型が2、C型が3、？が2となりました。実際の肝抽出率と合っているかは分かりませんが典型的なC型は SNRI デュロキセチンのようです。つまり老化や肝機能低下によって半減期が長くなる型で効果が持続してしまう薬です。その他はボルチオキセチンを除いて老化で **C<sub>max</sub>**、**AUC**、**t<sub>1/2</sub>** が健常時より増加する薬と考えて良さそうです。ただS-RIMの**ボルチオキセチン**の動態が不明です。腎障害時も健常時と同じ用量なので肝消失型と判断できる薬ですが肝障害時でも C<sub>max</sub>、AUC とも健常時と較べて増加しないというなんとも不思議な薬になります。何の根拠もないですが DOAC **アピキサバン**のように小腸でも排泄される別の排泄ルートがあるのかもしれませんが。薬物動態的に腎障害時にも肝障害時にも利用しやすいとなれば高齢者のうつ病患者には使いやすい薬と思い質問してみましたが学習会に参加した4薬局での使用頻度はかなり少ないとの話でした。効果が今一つなのでしょうか？結局、高齢者で注意すべき**新規抗うつ薬**は**全て**になります。（終わり）

大分類	分類	薬品名	パラメータ	肝障害	健常時	肝/健比	型	腎障害
セロトニン関連薬	SSRI	フルボキサミン (デプロメル/ルボックス) 1999/5	C <sub>max</sub>	41.7	38.1	<b>1.09</b>	C	健常時と同量
			AUC	1475	963	1.53		
			t <sub>1/2</sub>	24.7	16.3	<b>1.52</b>		
		パロキセチン (パキシル) 2000/11	C <sub>max</sub>	3.43	1.53	<b>2.24</b>	A	少し減量
			AUC	89.2	45.6	1.96		
			t <sub>1/2</sub>	83	36	<b>2.31</b>		
		セルトラリン (ジェイゾロフト) 2006/7	C <sub>max</sub>	34.4	20.4	<b>1.69</b>	A	健常時と同量
			AUC	0.615	2.724	4.43		
			t <sub>1/2</sub>	51.8	22.2	<b>2.33</b>		
	エスタロプラム (レキサプロ) 2011/8	C <sub>max</sub>	23.8	25.3	<b>0.94</b>	C	健常時と同量	
		AUC	1429	857	1.67			
		t <sub>1/2</sub>	66.4	36.3	<b>1.83</b>			
S-RIM	ボルチオキセチン (トリンテリックス) 2019/11	C <sub>max</sub>	1.54	2.04	<b>0.75</b>	?	健常時と同量	
		AUC	176.9	161.7	<b>1.09</b>			
		t <sub>1/2</sub>	ND	ND	-			
セロトニン・ノルアドレナリン関連薬	SNRI	ミルナシプラン (トレドミン) 2000/10	C <sub>max</sub>	170	135	<b>1.26</b>	B	少し減量
			AUC	1902	1360	1.40		
			t <sub>1/2</sub>	10.0	8.3	<b>1.20</b>		
		デュロキセチン (サインバルタ) 2010/4	C <sub>max</sub>	14.6	13.8	<b>1.10</b>	C	重度で禁忌
			AUC	1027	370	2.78		
			t <sub>1/2</sub>	47.8	13.5	<b>3.54</b>		
	ベンラファキシン (イェクサー-SR) -未変化体-2015/12	C <sub>max</sub>	ND	ND	-	?	重度で禁忌	
		AUC	2407	769	3.13			
		t <sub>1/2</sub>	11.8	4.9	<b>2.41</b>			
NaSSA	ミルタザピン (リフレックス/レメロン) 2009/9	C <sub>max</sub>	46.4	40.6	<b>1.14</b>	B	中等度で 少し減量	
		AUC	762	486	1.57			
		t <sub>1/2</sub>	44.0	31.6	<b>1.39</b>			