

第 58 回

東邦大学薬学部公開講座

＝薬と健康の知識＝

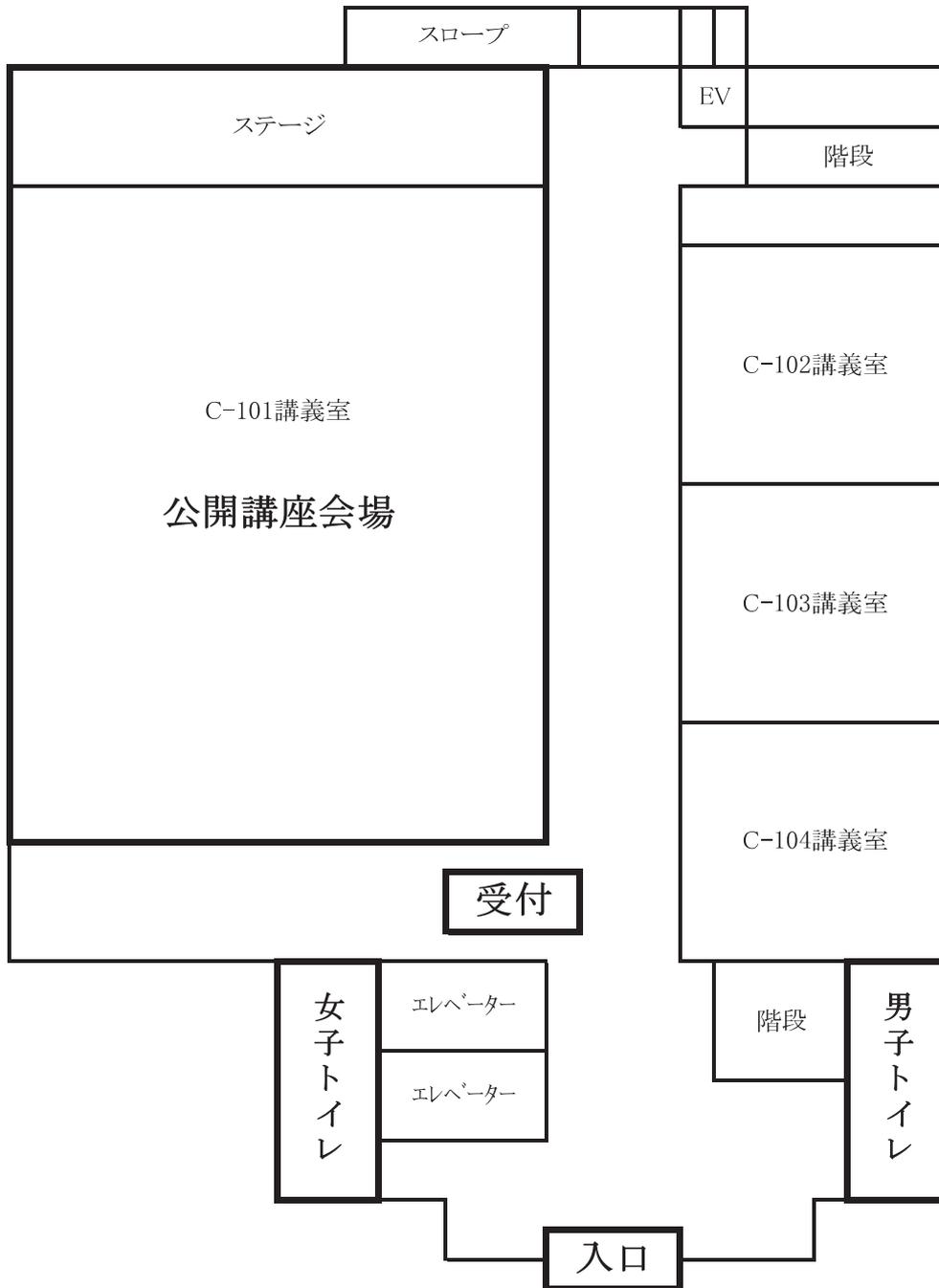
「くすりの体内での動きと医療への応用」

講 演 要 旨

2014年10月4日(土) 13時30分より

主 催 東邦大学薬学部
共 催 東邦大学薬学部臨床薬学研修センター
東邦大学薬学部鶴風会（同窓会）
協 賛 (社)日本薬学会
後 援 船橋市教育委員会・習志野市教育委員会
市川市教育委員会・浦安市教育委員会
佐倉市教育委員会・八千代市
千葉県薬剤師会・千葉県病院薬剤師会
千葉県学校薬剤師会・(社)千葉県製薬協会

薬学部C館・1階フロア案内図



※トイレは2階にもあります。

第58回東邦大学薬学部公開講座プログラム

テーマ：『くすりの体内での動きと医療への応用』

日 時：平成26年10月4日（土）
会 場：東邦大学習志野キャンパス
薬学部C館 C-101講義室

司会進行：下野 和実（薬学部公開講座委員）

13：30～13：35 開会の挨拶 加藤 文男（東邦大学薬学部長）

13：35～14：35 講演1

「薬の効き方に個人差があるのはなぜか」

座長：大林 雅彦

演者：奥平 和穂

（東邦大学薬学部 薬学総合教育センター
薬学総合教育部門）

14：35～14：45 質疑応答

14：45～15：00 休憩（ドリンクサービス）

15：00～16：00 講演2

「適正に薬を飲んでいますか？－抗菌薬を中心に－」

座長：大林 雅彦

演者：西 圭史

（杏林大学附属病院
医療安全管理部・感染対策室）

16：00～16：10 質疑応答

16：10～16：15 閉会の挨拶 大林 雅彦（薬学部公開講座委員長）

「薬の効き方に個人差があるのはなぜか」

東邦大学薬学部 薬学部総合教育センター 薬学総合教育部門

奥 平 和 穂

薬の効き方には個人差がある

薬の効き方に個人差があることを感じている人は多いと思います。実際、市販の風邪薬を飲むと眠気が止まらない人、ほとんど眠気が生じない人がいます。この個人差はどこから来るのでしょうか。個人差の原因が完全に解明されれば、すべての人が期待通りの薬物治療を受けられることにつながります。

薬が異なる？病気が異なる？

個人差が生じる原因として、まず、薬とその標的である疾病に差があることが考えられます。薬に関しては、メーカーによって効き方に差があるものが昔はありましたが、現在ではほとんど考えられません。一方、疾病に関しては、同じ症状でも原因やその機構が異なることがわかってきました。例えば、糖尿病にはインシュリンが効くものとそうでないものがあります。感染症においても、薬が効かない耐性菌は大きな問題となっています。がんに関しては、同じ患者さんのがん細胞であっても、実は複数の種類の性質のがん細胞が集まっていることなどが最近、明らかになってきました。このような同じ病名でも、実は細かく分類すれば別の疾病であるということがありえます。この部分に関しては、急速に研究が進んでいますが、まだまだ未解明の部分が残されています。

ところが、完全に同じ疾病の患者が、同じ薬を、同じ量飲んでも効果に差があることがわかっています。本日は、その点についてお話したいと思います。

薬が効くまでの過程

ここで、基礎知識として薬が効くまでの過程をお示します。この過程は、大きく「薬の動き」と「薬の働き」の二つに分けることができます。まず、薬の体内での動きについて説明いたします。

薬の動き 飲んだ薬は、食物と同じように、食道を通り、胃に入り、ふつうは小腸から体内に入ります。この過程を吸収と呼びます。小腸から、さらに門脈という血管を通り、肝臓を通過し、心臓に到達します。心臓に入った薬は、心臓から送り出される血液に乗って全身の組織、例えば筋肉、脳などに運ばれ、また心臓に戻ってきます。各組織に薬が移行する過程を分布と呼びます。薬は永遠にこの循環をするわけではなく、少しずつ体内から消失していきます。薬の消失に関与する臓器は、主に肝臓と腎臓ですが、薬によってどち

らの関与が大きいかは決まっています。肝臓では、代謝酵素によって、薬の化学構造が変わり、効果を失い、腎臓では薬の構造は変わらないまま尿に排泄されます。それぞれが代謝、排泄の過程です。これら薬の動きが薬の体内動態で、これを調べる分野が薬物動態学です。

薬の働き 血中にある薬の一部は、その薬の標的である組織に入り、それぞれの役割の働きをします。例えば、催眠薬ならば脳に、利尿薬ならば腎臓に移行し、そこで働きます。この「薬の働き」を調べる分野が薬理学です。

薬の動き、働きの両者に個人差が存在しますが、動きの部分、すなわち体内動態に個人差が大きいことがこれまでにわかっています。

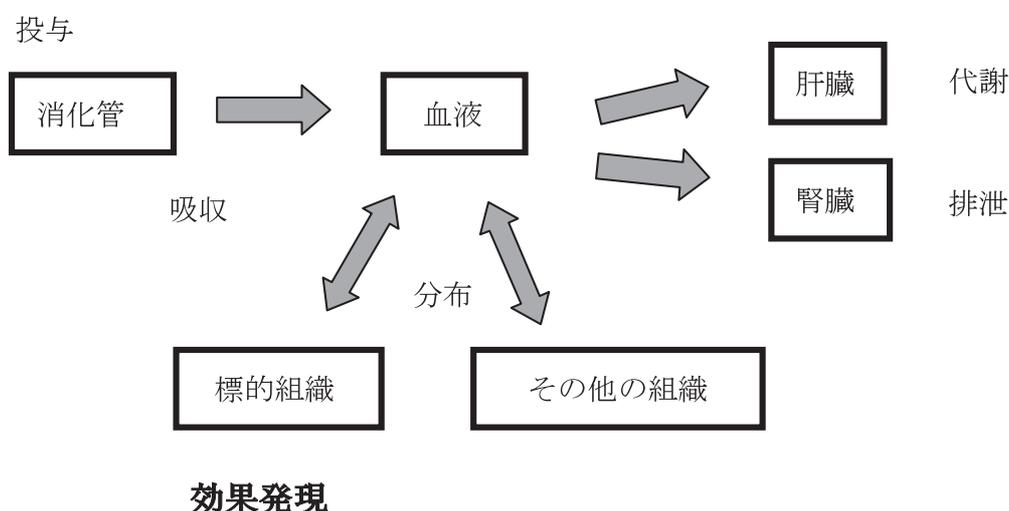


図 薬の体内動態の概略

薬物の血中濃度の重要性と体内動態

薬の動きと働きを結ぶものが薬物の血中濃度です。血中濃度が高くなると、標的部位の薬の濃度が高くなり、働くことのできる薬の数が増え、効き目が強くなります。同じ量を飲んでも血中濃度が高い人は、薬を多く飲んだことと同じになります。そのため、作用は強くなりますが、副作用の現れる可能性がでてきます。また、逆に血中濃度が低くなると、効果がなくなります。ただ、薬の血中濃度は薬を飲んでから経過する時間とともに変化していきますので、実際はもう少し複雑です。血中濃度は、今まで述べたように、薬の体内動態の各過程、すなわち吸収、分布、代謝、排泄によって決定されるので、それぞれの過程が薬効に影響を与えることとなります。もし、これらの過程が変動することによって個人差が生じると、薬の効き方の個人差の原因になります。

体内動態の変動は遺伝から来る

薬の体内動態を支配する因子を細かく見てみると、生体膜の透過、薬を代謝する酵素タンパク質、輸送タンパク質、血流速度などが挙げられます。これらの因子のうち個人差が現れやすいのは、代謝酵素や輸送に関与するたんぱく質です。たんぱく質は、DNAに書き込まれた遺伝情報を元に作られますから、遺伝子の個人差は非常に重要です。

薬の代謝酵素を持っている人、持っていない人

生まれつきある代謝酵素を持っていない人、あるいは働きの悪い酵素を持っている人がいます。これを代謝酵素の遺伝多形とよびます。例えば、CYP2C19という酵素に関しては、日本人の約20%は欠損者であることがわかっています。欠損者では、この酵素で代謝される薬の代謝が遅くなるため、薬の血中濃度が上昇し、薬の作用の増強、あるいは副作用の発現頻度が高くなります。CYP2C19の遺伝多型には人種差が存在することが知られており、白人、黒人では欠損者は2 - 6%にすぎません。逆に、CYP2D6という酵素の欠損者は日本人で1%以下なのに対して、白人では3 - 10%ということがわかっています。遺伝多型は、吸収過程、排泄過程に関与する薬物輸送タンパク質である薬物トランスポータにも存在することが明らかになっています。あるタンパク質の欠損者であるかどうかは、遺伝子診断によって調べることができます。DNAの情報は基本的には一生変わらないので一度調べれば生涯有効です。遺伝子診断によって患者さん個人個人に合わせた薬の投与設計を行うことをテーラーメイド医療と呼び、現在部分的に進んでいます。ところが、遺伝子診断ですべてが解決できるという訳ではありません。

体内動態の変動は遺伝以外の要因もある

健康な若い人では、遺伝子診断の結果が実際の代謝能力を反映するのですが、患者さんでは欠損者ではないのに代謝能力が落ちている人が多数見られることがわかってきました。その原因は、患者さんの多くは、肝機能や腎機能が低下していたり、複数の薬を飲んでいたりすることにあります。このようなことが薬の代謝をはじめとする体内動態を変えることがあります。

薬物相互作用による変動

複数の薬を飲んでいたり、ある薬が別の薬の体内動態を変化させることがあります。例えば、アゾール系の抗真菌薬は、CYP3A4という代謝酵素の働きを止めます。もし、この薬を投与されている患者さんが、CYP3A4で代謝される別の薬を服用していると、その作用が増強されることとなります。逆に、フェノバルビタールという薬は、連続して使用すると、多くの代謝酵素の量を増やすことがあります。そのため、他の薬が効きにくくなる場合があります。代謝以外の過程においても薬物相互作用は生じます。多くの制酸剤は、ニュー

キノロン系抗菌薬の吸収を低下させます。薬だけではなく、食物や生活習慣によって薬の体内動態が変化することがあります。グレープフルーツジュースは、フェロジピンなどのカルシウム拮抗薬の作用を増強します。喫煙は、テオフィリンの作用を弱めることが知られています。

年齢、疾病による変動

薬は肝臓、腎臓の働きによって体内から消失するので、肝、腎の能力が低下すると、効果が増強され、副作用が生じることがあります。腎臓の能力は年齢と共に低下しますので、高齢者では、特に腎臓の疾患を持っていなくても、薬の減量が必要な場合があります。薬物代謝能力も腎機能ほどではありませんが、年齢と共に低下します。

表 薬の体内動態を変化させる因子

先天的なもの	遺伝多型
後天的なもの	薬物相互作用、食物薬物相互作用 生活習慣 疾病 年齢

どう対処するか

以上のように、様々な原因によって薬の体内動態が変化し、その効果が変化します。まだ未解明の部分もありますが、かなりの部分の情報は既に整理されており、薬剤師はそれを把握しているはずです。ただ、別の薬局で交付された薬、あるいは市販の薬を服用している場合は薬剤師に伝える必要があります。その他、薬局で、薬剤交付時に受ける質問も、個人差の原因となる変動要因を調べるためのものです。もし、気になることがあったら、どんなことでも薬剤師、医師に相談してみましよう。

適正に薬を飲んでいますか？

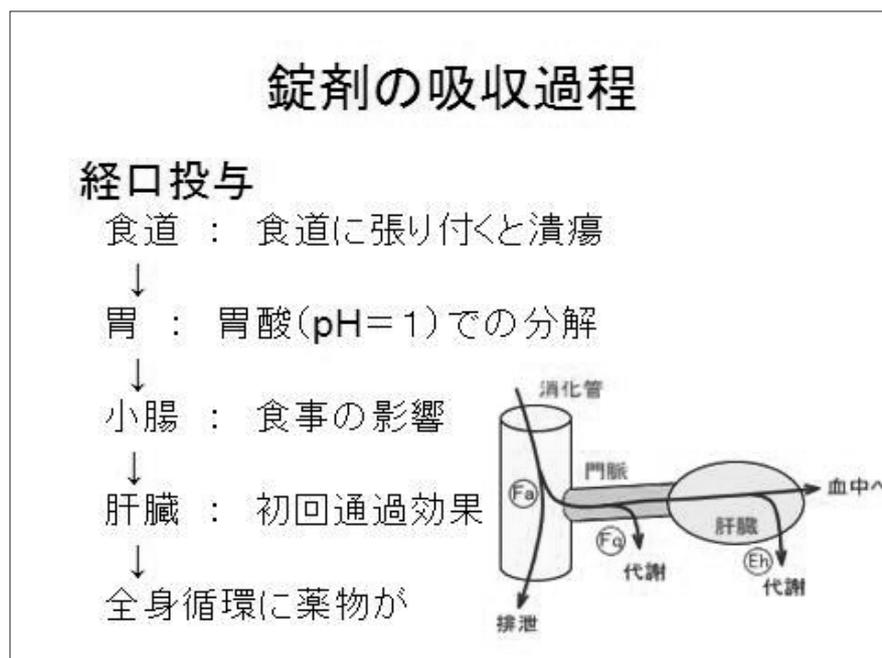
— 抗菌薬を中心に —

杏林大学附属病院 医療安全管理部・感染対策室

西 圭 史

はじめに

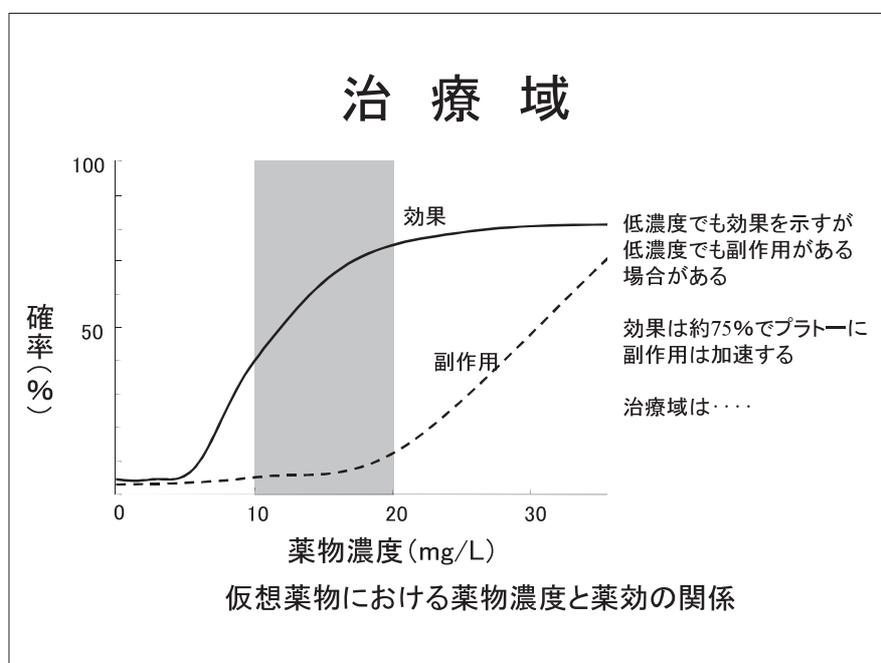
「薬」は、ヒトの体に用いて病気を治したり症状を和らげたりするものと、抗菌薬のように体内（外）にいる細菌に作用することで病気を治すものがあります。薬の形を見ると同じ成分でも錠剤や注射剤といった違う形の薬があり、錠剤は口から服用して腸内で溶けて吸収され肝臓に運ばれて体内にいきわたります。この過程の最初の吸収段階には吸収しやすい薬と吸収されにくい薬があり、肝臓に運ばれた際にも肝臓から先に運ばれやすい薬、運ばれにくい薬があります。食事が薬の吸収に影響を与える場合もありますが、吸収や食事の影響がほとんどなく口から服用する錠剤と、直接体内に投与する注射剤が同等の効果を示す場合もあります。食事だけではなく薬同士でも効果が出過ぎる組み合わせや効果がなくなってしまう組み合わせもあります。さらに体格の差を考慮して投与量を調整しなければならない薬もあり、同じ薬を服用したとしても体調（栄養状態）が変われば効きすぎる場合や、いつも同じように薬を服用しても効果が違ってきたり、同じ薬を同じ量だけ服用してもヒトによって効果や副作用の現れ方が違う場合があります。最後に添付文書（用法用量）通りに服用しても効果が出にくいばかりか副作用が出やすい薬があります。



薬の効果を確認する方法「TDM」

「薬が効く」とは、体内に入った薬が効果を現すことができる一定の濃度になることが大切で、適正な濃度以下では効果が現れず、適正な濃度以上になってしまうと効果を越えて副作用が現れることがあります。この適正な濃度には上限と下限という幅があり治療域（有効血中濃度）と呼ばれますが、治療域が広い薬と幅が狭い薬があります。

治療域が広い薬は、通常の用法用量で服用すれば副作用が現れることは稀ですが、治療域が狭い薬は服用する量が多いと副作用が現れたり、少ない場合には効果がなかったりします。このような治療域が狭い薬を服用するとき、患者さんに用法用量が適正かどうかを判断する方法に治療薬物モニタリング（TDM：Therapeutic Drug Monitoring）があります。患者さんの血液中の薬の濃度を測定して、効果や副作用と対比しながら投与計画を立てることと言い換えられます。



TDM対象薬剤

TDMが必要な薬には治療域があり、その治療域が狭い薬です。国内では厚生労働省が規定する「ハイリスク薬」中のほとんどの薬が対象となっており、抗悪性腫瘍剤・免疫抑制剤・不整脈用剤・抗てんかん剤・ジギタリス製剤・テオフィリン製剤・精神科用薬と、これに加えて抗菌薬（抗真菌薬）が対象薬です。さらにこれら対象薬は特定薬剤管理治療料を算定（請求）することができます。

「ハイリスク薬」

厚生労働科学研究「医薬品の安全使用のための業務手順書」作成マニュアルに記載されている。

- ①投与量等に注意が必要な医薬品
- ②休薬期間の設けられている医薬品や服用期間の管理が必要な医薬品
- ③併用禁忌や多くの薬剤との相互作用に注意を要する医薬品
- ④特定の疾病や妊婦等に禁忌である医薬品
- ⑤重篤な副作用回避のために、定期的な検査が必要な医薬品
- ⑥心停止等に注意が必要な医薬品
- ⑦呼吸抑制に注意が必要な注射剤
- ⑧投与量が単位(Unit)で設定されている注射剤
- ⑨漏出により皮膚障害を起こす注射剤

抗菌薬

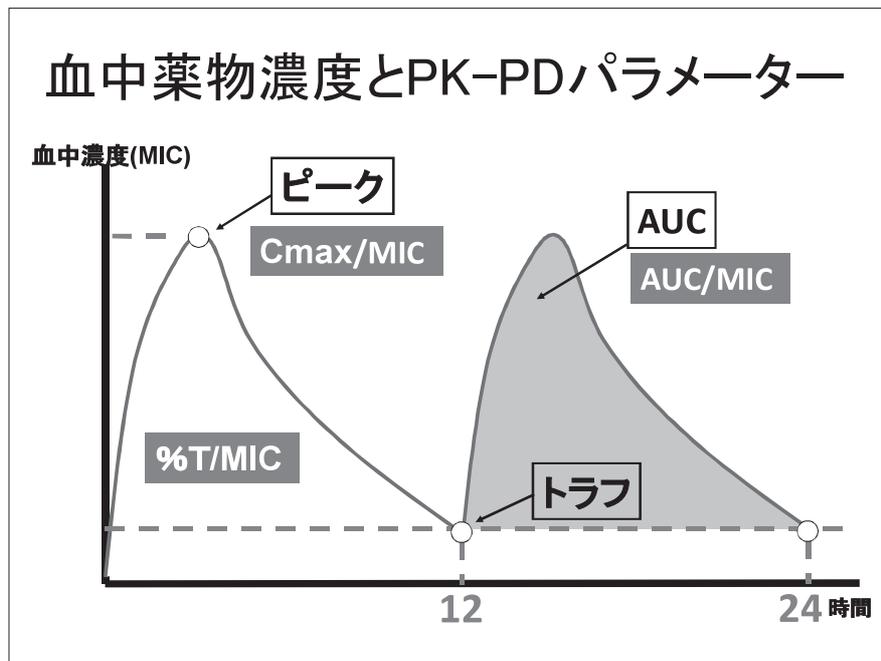
抗菌薬が他の薬と異なる点は、抗菌薬がヒトではなく細菌に作用するという点です。抗菌薬は細菌が原因で起る感染症に使う薬ですが、感染症もまた、他の疾患（高血圧や糖尿病）と比べると細菌によって引き起こされる疾患で、「うつる」という点で異なります。

一言に細菌と言ってもヒトは様々な細菌と共存しています。様々な菌が様々な感染症を起こすことを想定して、それに対応できるように抗菌薬の種類も様々です。ある種の腸内細菌がいるからこそ健康な生活ができるといっても過言ではありません。抗菌薬を服用することでヒトに悪影響を及ぼしている細菌の数だけを減らすことが出来ればいいのですが、ヒトにとって必要な細菌にまでも影響を及ぼして下痢などの副作用が起る場合があります。また、処方された薬が菌に対して効かない場合もあり、この原因には、①先に述べましたが添付文書の用法用量に問題があること、②薬に対して菌が耐性を獲得しているということが原因です。細菌は我々以上に賢い生物なので、生まれながらにして抗菌薬が効かない場合があります。そしてこれに加えて菌が薬を効きにくく工夫を凝らす場合がありますので、これを超える工夫を考えます。①に対する工夫が抗菌薬の剤形も含めたTDMで、②に対する工夫はTDMに加えて抗菌薬の種類を組み合わせたりすることです。さらに抗菌薬を効果的に服用するためにはこういった細菌の性格(薬動力学 PD:Pharmacodynamics)に加えて、服用する側のヒトの性格を考えた用法用量を工夫すること(薬物動態解析 PK:Pharmacokinetics)です。ここで言うヒトの性格とは性別や体格、年齢などで、PKとPD組み合わせることが重要です(PK-PDパラメータとPK-PD理論)。

さいごに

薬を効果的に服用するためには、正しい用法用量を守ることが重要です。

しかし、中にはこれだけでは十分な効果が現れない場合があります。そして私たち薬剤師は医師と協力しながら、患者さんに接することで個々の患者さんに一番適した薬の種類と用法用量の選択を行っています。



参考書籍

臨床で役立つ薬の知識 折井孝男 学研 2006

これからのDrug Information 菅野彊 医薬ジャーナル 1996

これならわかる薬理学 佐藤俊明 訳 メディカルサイエンスインターナショナル 2008

よくわかるTDM第3版 木村利美 じほう 2014

わかる臨床薬物動態理論の応用 菅野彊 医薬ジャーナル 1998

ファイザー製薬 「サイボックス」インタビューフォーム

第59回東邦大学薬学部公開講座予告

日 時 平成27年 5月16日(土) 13:30~16:30

会 場 東邦大学習志野キャンパス C101
(〒274-8510 千葉県船橋市三山2-2-1 TEL 047-472-0666)

参加費 無料(申込みは不要)

主 題 『**生体リズムと時間薬理学(仮)**』

その他 手話通訳あり

詳細につきましては決定次第、本学ホームページに掲載いたします。

東邦大学薬学部ホームページ <http://www.phar.toho-u.ac.jp/>

東邦大学薬学部公開講座

今までに取り上げたテーマ（第1回～第57回）

- 第1回 「薬の開発、使い方と副作用」
- 第2回 「花粉症、アレルギー」
- 第3回 「漢方と生薬」
- 第4回 「老化と成人病」
- 第5回 「食品添加物、食品汚物」
- 第6回 「糖尿病」
- 第7回 「病気と検査」
- 第8回 「薬が世にでるまで」
- 第9回 「痛み」
- 第10回 「身のまわりの毒」
- 第11回 「心臓病」
- 第12回 「肥満」
- 第13回 「皮膚と化粧品」
- 第14回 「ストレス」
- 第15回 「健康と食事」
- 第16回 「老年期痴呆」
- 第17回 「癌の予防と治療をめぐって」
- 第18回 「『水』 - 良い水 悪い水 -」
- 第19回 「腰痛と頭痛・肩こり」
- 第20回 「目の健康」
- 第21回 「アレルギー」
- 第22回 「胃の病気と薬」
- 第23回 「血管の老化」
- 第24回 「骨粗しょう症」
- 第25回 「血液の病気」
- 第26回 「心の病気」
- 第27回 「関節の病気」
- 第28回 「睡眠」
- 第29回 「感染症」
- 第30回 「がんを知る、がんを防ぐ、がんを治す」
- 第31回 「スギ花粉症」
- 第32回 「医療に於ける薬剤師の役割」
- 第33回 「薬剤師の活躍による薬害防止」
- 第34回 「薬物治療の基礎と応用（くすりの効き方・使い方）」
- 第35回 「臨床検査から何がわかるのか」
- 第36回 「感染症から身を守るために」
- 第37回 「薬剤師の理想像を目指す」
- 第38回 「サプリメント」
- 第39回 「ウイルスの病気」
- 第40回 「食と健康」
- 第41回 「薬に頼らない健康法」
- 第42回 「肌とビタミンA・EとコエンザイムQ」
- 第43回 「心臓の機能と病気」
- 第44回 「心の病気と生活習慣」
- 第45回 「香りの科学」
- 第46回 「薬の原点」
- 第47回 「クスリの“かたち”と“ききめ”」
- 第48回 「薬をもっとよく知ろう」
- 第49回 「真菌感染症」
- 第50回 「薬局を上手に利用していますか？」
- 第51回 「老化を防ぐ」
- 第52回 「薬剤師と共に考える医療安全」
- 第53回 「薬の開発物語」 - アルツハイマー病治療薬について -
- 第54回 「がん薬物療法最前線」
- 第55回 「薬とぶんせき」
- 第56回 「うつ病 - うつ病になってしまったら、うつ病にならないために」
- 第57回 「放射線と医療」

公開講座などの案内はホームページ等をご利用ください。

お問い合わせ TEL 047-472-0666

ホームページ <http://www.phar.toho-u.ac.jp/>