

くすり一口メモ

オピオイドの薬物動態

オピオイドは、種類によって薬物動態が異なるため、肝機能低下時、腎機能低下時など様々な病態や患者の状態に合わせて使い分ける必要があります。医師会報第48巻第6号ではオピオイドローテーションについて報告しましたが、今回はオピオイドの薬物動態についてまとめました。

各オピオイドの薬物動態パラメータ

項 目	単位	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル
バイオアベイラビリティ (F)	%	20～40	徐放製剤 50～87 速放製剤 60～87	経皮吸収製剤 92
蛋白結合率	%	20～36	45	80～86
分布容積 (Vd)	L	70～329	182	420
クリアランス (CL)	L/hr	84～126	48	46
未変化体尿中排泄率 (Ae)	%	2～12	19	10

1. バイオアベイラビリティ

バイオアベイラビリティ (F) とは、経口、筋注など血管外投与された薬物量に対して、循環血中に入った薬物量の割合です。Fの小さい薬物は、吸収が悪いが、肝による初回通過効果を受けて消失しやすいということを示しています。オキシコドンはモルヒネに比べFが高く、経口では1.5倍程度の鎮痛効果を示すとされています。すなわち、経口モルヒネ30mgから経口オキシコドンへ変更する場合、オキシコドンは20mgを投与すればよいと考えられます。

2. 蛋白結合率

蛋白結合率とは、薬物が血漿中でアルブミンや α_1 -酸性糖蛋白などの血漿蛋白と結合している割合です。吸収された薬物のうち、血漿中の蛋白と結合していない遊離型薬物のみが効果を現し、そして代謝され排泄されます。蛋白結合率が高い薬物 (80%以上) は、血漿蛋白濃度の変動により薬物動態に影響が出る恐れがあります。モルヒネとオキシコドンは蛋白結合率が低いいため、問題となりませんが、フェンタニルは蛋白結合率が高いため、血漿アルブミン濃度が低下すると血中遊離型フェンタニル濃度が増大し、副作用が起こる可能性が高くなります。

3. 分布容積

分布容積 (Vd) とは、薬物が見かけ上、血中濃度と等しい濃度で均一に分布するような体液の容積です。薬物の体内量が一定の場合、血中濃度が低くなるほどVdは大きくなり、血中濃度が高くなるほどVdは小さくなります。つまり、Vdの大きい薬物は血中より組織に薬物が多く分布することになります。3種類のオピオイドはいずれもVdが非常に大きく、腹水、浮腫などの体液貯蔵に関しては、静脈内投与時、経口投与時のいずれにおいても血中濃度の低下を考慮する必要はないと考えられます。ただし、腹水や胸水が貯留する病態時の経口投与は、吸収率が低下し結果的に血中濃度が低下する可能性があります。

4. クリアランス

クリアランス (CL) とは、単位時間当たり体内から薬物が減少していく速度の薬物濃度に対する割合で、薬物の除去能力を示すパラメータとなります。同一の血中濃度で比較した場合、CLが大きい薬物ほど体内からの消失速度が大きいこととなります。3種類のオピオイドは、CLが非常に大きいと考えられます。したがって、肝血流量の変化による影響が大きく、腹水や胸水が貯留している場合や血圧が低下した場合には循環血流量が低下し、肝血流量が低下します。そのためCLが低下し、結果としてオピオイドの血中濃度が上昇すると考えられます。しかし、通常は3製剤ともVdが非常に大きく、腹水や胸水などの体液貯留を考慮する必要がないため血中濃度への影響はないと考えられています。

5. 尿中未変化体排泄率

尿中未変化体排泄率 (Ae) とは、肝代謝などで変化することなく、元の薬物のまま尿中に排泄される薬物の割合です。Aeが高い薬物は、腎機能低下時に薬物の蓄積が起きてしまいます。3つのオピオイドは尿中未変化体排泄率が低く、腎機能の影響を受けにくいと考えられます。ただし、モルヒネは活性代謝物であるモルヒネ-6-グルクロナイト (M-6-G) が腎臓から排泄されます。そのため腎機能低下時にはM-6-G蓄積による傾眠傾向、鎮静、せん妄などの副作用が生じやすくなります。

薬物動態の観点から薬物の特徴をつかんで適切なオピオイドを選択することは非常に重要です。ただし、患者の個体差により結果も変化し、規則通りにはいかない場合もあるため、患者の状態を十分に把握したオピオイドの選択が必要と考えられます。

参考資料：臨床緩和医療薬学 編集 日本緩和医療薬学会
薬局 2007年10月号
(鹿児島市医師会病院薬剤部 池村 佳代)