

免疫血清部門

尿一般部門

病理部門

細胞診部門

血液一般部門

生化学部門

先天性代謝異常部門

細菌部門



薬物血中濃度測定的重要性 ～TDM(治療薬物モニタリング)の基礎知識～

検査1科自動・生化学係

1. TDM(治療薬物モニタリング:Therapeutic Drug Monitoring)とは

薬物投与後の薬効には個人差があり、同じ容量の薬物を服用しても血液中の薬物濃度は人によって異なることが色々な薬物で明らかにされています。TDM(治療薬物モニタリング)とは、個々の患者の薬物血中濃度を測定し、薬効および副作用を的確に把握した上で、有効血中濃度になるように用法・容量を個別に調整する医療技術のことです。

2. 薬物血中濃度に個人差が生じる理由

投与された薬物は、一般的に「吸収」→「分布」→「代謝」→「排泄」の経路をとります。薬効に個人差が生じる理由として主なものを以下にお示しいたします。

- ①吸収：経口投与の薬物の場合、薬はまず胃腸から吸収され血中に運ばれますが、その吸収率には個人差が認められます。
- ②分布：血液中に運ばれた薬物は全身に分布されますが、その際、体格の違いや薬物と蛋白との結合性の違い、さらには他薬剤との相互作用も個々の血中濃度に影響を及ぼします。
- ③代謝：血中に入った薬剤の多くは肝臓で代謝を受けます(ただし、中には代謝を受けない薬物もあります)。しかし、肝機能が悪いと薬物は代謝されにくく、薬物血中濃度は正常な人よりも高めになります。
- ④排泄：最終的に薬剤は、主として腎臓から排泄されます。腎機能が低下している場合は、薬物が排泄されにくく体内に蓄積するため、薬物血中濃度は高くなります。

3. 薬物血中濃度の動向と採血タイミング

薬物を繰り返し投与した場合、図1にお示しするように血中濃度は増減を繰り返しながら徐々に濃度が上昇し、最終的に一定の範囲内で増減を繰り返すようになります。この状態

を「定常状態」に達したといいます。この「定常状態」において最高濃度をピーク濃度（Cpeak）、最低濃度をトラフ濃度（Ctrough）と呼んでいます。

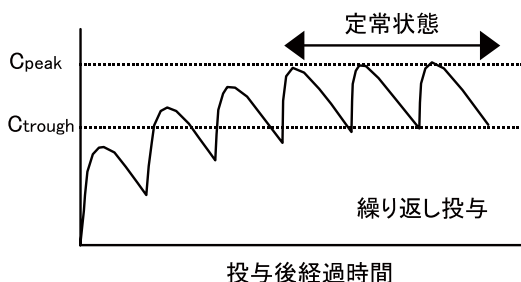


図1 繰り返し投与時の血中濃度推移(参考資料5. から)

薬効を十分発揮し、副作用を防止するためには、有効血中濃度の維持が重要です。

血中濃度測定のための採血は、多くの薬剤で次回薬物投与の直前（トラフ濃度）が推奨されています。しかし、ピーク濃度とトラフ濃度の両者を測定すべき薬剤や、投与後の決められた時間に数回採血し血中濃度を測定すべき薬剤等も存在します。

TDMでは、各薬物の有効治療濃度域を参考に、測定したトラフ濃度やピーク濃度を用いて薬効および副作用の評価を行います。

4. 薬物血中濃度測定の有用性

薬物血中濃度の治療効果と副作用とが密接に関連する時、投与設計の指標となります。

また、以下のような場合にはTDMが非常に有用です。

- ①有効血中濃度域が狭く、中毒等の副作用が出やすい薬剤を使用する時。
- ②肝機能、腎機能が低下しているなど投与量の設定がむずかしい時。
- ③副作用が出現した時。
- ④患者が服薬していないのではないかと疑われる時。
- ⑤患者の状態が急変した時。
- ⑥投与方法が変わった時。
- ⑦他剤との併用が始まった時。あるいは併用薬剤の変更により薬物血中濃度の変動が予想される時。
- ⑧十分な投薬量にもかかわらず薬効が認められない時。
- ⑨長期間服用している患者の定期検査として。

▼薬物血中濃度測定が重要となる主な薬剤（当検査センター内検査分より）**（1）ジゴキシン【強心配糖体製剤】（有効血中濃度域 0.5～2.0ng/ml）**

ジゴキシンは、慢性心不全等の予防治療の基礎薬剤として汎用されています。本剤は心筋の収縮力を強化する作用が主体で、心拍数減少のほか心不全状態からの離脱に伴う二次的効果としての血圧上昇や利尿作用も認められています。各種うっ血性心不全、心房細動・粗動による頻脈、発作性上室性頻拍等に優れた効果を発揮します。

本剤の有効血中濃度域は非常に狭く、中毒域と隣接（一部オーバーラップ）しているため、厳格な投与設計と患者個々の十分な観察が必要です。

採血は、経口投与の場合、投与後8時間～次回投与直前（トラフ濃度）に行います。

（2）テオフィリン【気管支拡張剤】（有効血中濃度域 10.0～20.0 μg/ml）

気管支が腫れたり収縮したりすると、気道が狭くなり呼吸が苦しくなります。テオフィリンは気管支を拡張して咳や呼吸を楽にします。また、服用を続けることで発作を予防します。本剤は古くから使用されてきた代表的な喘息治療薬であり、効果が長く続く「徐放性製剤」が広く普及しています。

本剤の半減期は7～8時間と短いため、副作用発現防止のためにも次回投与直前（トラフ濃度）の採血に加え、徐放性製剤では投与後4時間、裸錠では投与後2時間（ピーク濃度）での採血が必要です。

（3）バルプロ酸【抗てんかん剤】（有効血中濃度域 50.0～100.0 μg/ml）

「てんかん発作」は種々の原因により脳の神経細胞が無秩序に興奮して起こるもので、この発作を繰り返し起こすものを「てんかん」といいます。バルプロ酸は脳神経の過剰な活動を鎮める働きがあり、てんかん発作のうち主に全般発作の第一選択薬となっていますが、部分発作に対しても使用される薬剤です。また、躁病や躁うつ病の躁状態を鎮める効果も有しています。

本剤の半減期は比較的短く、血中濃度が大きく変動する可能性があります。そのため、正確な採血時間を定めて採血する必要があり、次回投与直前（トラフ濃度）の採血が適切であるといわれています。

(4) フェニトイン【抗てんかん剤】（有効血中濃度域 10.0～20.0 μg/ml）

神経の伝達や興奮に関与している電解質成分のうちフェニトインは、Na⁺の透過性を抑制することで脳神経の異常な電気放電を阻止する薬剤です。

一般的に、薬剤の投与と血中濃度とは比例関係（線形体内動態）にありますが、本剤はある段階を過ぎると、投与量のわずかな増加で血中濃度が急激に上昇し中毒域に入ってしまうことがあります。この現象を「非線形体内動態」といい、肝臓での本剤の代謝が飽和状態になってしまうことが原因とされています。そのため血中濃度の測定は必須となります。採血は次回投与直前（トラフ濃度）で行います。

(5) 炭酸リチウム【精神神経系用剤】（有効血中濃度域 0.60～1.20mEq/l）

炭酸リチウムは、中枢神経に作用して気分の高揚を抑制します。通常、躁病および躁うつ病の躁状態改善に用いられる薬剤です。また、分裂情動型の精神分裂病など感情障害以外の各種精神障害患者に対しても有用性が認められています。

本剤の有効血中濃度域は狭く、中毒症状が出現しやすいため、血中濃度測定による厳重な監視が必要です。採血は次回投与直前（トラフ濃度）に行います。

上記のとおり、特定薬剤投与の際には、有効血中濃度域や中毒濃度域を鑑別するうえで血中濃度測定は必須となります。したがって、測定に使用する分析機の精度管理はとても重要であると考えます。自動・生化学係一同は、毎日機器の管理を実施し、正確で再現性の高い測定結果を迅速にお届けできるよう努めています。今後ともよろしくお願いたします。

参考資料：

1. TDMの基礎知識・専用用語解説、日本TDM学会ホームページ(<http://jstdm.umin.jp/yogo/index.html>)
2. 北海道TDM研究会編、TDM実践ハンドブック、薬事新報社(2007年6月)
3. 市立札幌病院薬局編集、TDM活用ガイド(薬物血中濃度管理の手引き)、ダイナポット株式会社(1995年6月)
4. 中原保裕著、ナースのための薬物血中濃度モニタリングシステムより、アボットジャパン株式会社ホームページ
5. 薬物療法 TOPICS No.25 シリーズ① 薬物療法とEvidence、宮崎大学医学部附属病院薬剤部ホームページ
6. 小口敏夫、血中薬物濃度、検査値のみかた 改訂3版、中外医学社(2006年6月)

担当: 惣田真由美(自動・生化学)
文責: 山崎雅昭(検査科技師長)
前田亮(臨床部長)
石田啓(医長)

《予告》

次号は先天性代謝異常部門から、『新しい新生児マススクリーニング — 「タンデムマス法」とは』をお届けいたします。