

薬物療法

マネジメントの
こつ

》ハイリスク症例に対する 薬物療法マネジメント

古武 剛

京都大学大学院医学研究科乳腺外科学

1 はじめに

臨床研究は介入治療の効果や安全性を的確に評価するために、その対象には年齢や臓器機能などに制限を設けている。臨床研究により得られた結果は選ばれた患者に対する治療効果と言える。

しかし、実地臨床において臨床研究の対象となりにくい高齢者や臓器機能低下例のような“unfit patients”は決して少なくない。このようなハイリスク患者では薬物代謝の低下などにより毒性が強く出現する可能性がある。また、薬物代謝酵素の遺伝子多型が薬物療法の効果や毒性に関連するといった報告もなされている。

薬物療法を効果的かつ安全に行うために、まず臓器機能障害の鑑別診断、原因除去を行ったうえで、患者の特性から治療内容を調整することが重要である。

2 肝機能障害

肝機能障害を有する患者に適切な投与量を設定するためには、肝臓の薬物を代謝除去する能力(肝クリアランス)がどれだけ低下したかを予測することが重要である。しかし、残念ながら腎障害時の薬物動態変化を予測する腎糸球体濾過量(glomerular filtration rate :

GFR)のような指標は今のところわかっていない。

手術侵襲による患者の死亡率を予測するために作成されたChild-Pughスコアが肝クリアランスを予測する指標として使用されるも、スコア化する際の臨床指標評価にバイアスが入りやすく、軽・中等度の肝硬変に対して感度が低いため、その使用は一部にとどまっている。また、肝移植待機患者の予後を評価するために開発されたmodel for end-stage liver disease (MELD)スコア(表1)¹⁾も肝クリアランス予測の指標として検討されている。これは臨床検査値のみで評価できる点がChild-Pughスコアとの違いである。CYP3A4の基質であるミダゾラムの静注投与後の薬物動態変化を指標として、Child-PughスコアとMELDスコアを比較した研究が報告された²⁾。この結果では、MELDスコアが軽度肝硬変患者におけるミダゾラムクリアランスの低下を敏感に感知するような傾向を認めた。ただし、CYP3A4以外のCYP分子種でも同様の所見が得られるかは不明であるなど、肝クリアランスの指標として定着していない。

肝機能障害時の推奨投与量はさまざまな文献に報告されており(表2)、多くの場合はビリルビン値や肝酵素値などを指標とした調整となる。これらはあくまでも肝機能障害の重症度の指標であり、肝クリアランスを正確に予測するものではないことに留意しておくべきである。特に非代償性肝硬変病態では血液検査データ変化が軽度であるにもかかわらず、機能肝細胞の脱落により肝クリアランスが50%以下に低下することがある。実臨床では継続的に肝機能検査を行い、投与の継続、減量、中止を検討することが重要である。

表1 MELDスコア

$9.57 \times \ln(\text{血清クレアチニン濃度})$ $+ 3.78 \times \ln(\text{血清総ビリルビン値})$ $+ 11.2 \times \ln(\text{PT-INR}) + 6.43$
MELDスコア < 10, 10-15, > 15 がそれぞれ Child-PughスコアのA, B, Cに相当する。

(文献1より作成)