総 説

高齢者の薬物療法 —薬物動態学および薬力学の考え方—

山田 安彦 伊賀 立二

Key words : 高齢者, 薬物療法, 薬物動態学, 薬力学, 処方設計

(日老医誌 1998 ; 35 : 515—520)

緒 言

薬物療法においては、ハードとしての薬剤にソフトとしての適正な使用法が伴って、初めて有効で安全な治療効果を発揮させることができる。患者個々の治療において、薬剤の選択は適切な診断に基づいて行なわれるが、それを合理的かつ適正に用いるには、その薬物の有する薬物動態学および薬力学的特徴を把握しておかなければならない。特に高齢者では、薬剤の薬物動力学の特徴が若年者と比べて異なるため、薬物療法開始時にはそれらに関して予め検討しておかなければならない。本稿では、高齢者の薬物療法における薬物動態学および薬力学の考え方について概説する。

1. 薬物動態学と薬力学

生体に投与された薬剤が薬物作用（薬効・副作用）を発現するまでの過程は、薬物が作用部位に到達するまでの過程（薬物動態学：pharmacokinetics）と、作用部位に到達してから生体と反応を起こし作用を発現するまでの過程（薬力学：pharmacodynamics）に大別することができる（図1）¹⁾²⁾。

従って、薬剤の用量と作用部位での濃度を関係づける薬物動態モデルと、その濃度と効果を関係づける薬力学モデルを結び付けて考えることにより、薬剤投与から薬物作用発現までの過程を系統的に取り扱うことができ、用量—反応関係の理解に基づく患者個別の理論的な処方設計を可能にすることができる（図2）³⁾。

1-1. 薬物動態学

薬剤が投与されてから作用発現部位に到達するまで、

図1 薬物投与後に薬物作用（薬効・副作用）が発現するまでの過程

Goldberg PB and Roberts J. Med Clin North Am 1983 ; 67 : 315—331.

図2 薬効評価における薬物動態学と薬力学の統合
安原真人：臨床薬理学（日本臨床薬理学会編），医学書院，東京，1996，p109—115.

Pharmacotherapy in the Elderly—Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations—

Yasuhiko Yamada, Tatsuji Iga : 東京大学医学部附属病院薬剤部

薬物は吸収，分布，代謝，排泄の過程を経て体内を動くことになる。薬効を評価する場合，作用部位における薬物濃度の時間推移を把握することが重要であるが，ヒト

においてはそれを直接測定することが不可能な場合が多いので、血中薬物濃度を一つの指標として考えることが多い。薬物の作用が血中濃度と関係している場合、その薬剤の体内動態パラメータ(表1)は臨床使用上重要となる。

例えば消失半減期は、血中濃度の持続時間と関連し、薬物の投与回数などの決定、薬効の判定時期、および薬効の消失時期を考える際の指標となる。例えば、カルシウム拮抗薬のアムロジピンは、消失半減期が35時間と長

表1 医薬品の主な体内動態パラメータと臨床使用への適用

体内動態パラメータ	臨床使用への適用
消失半減期	投与回数、薬効の判定時期、薬効の消失時間
バイオアベイラビリティ	投与経路、剤形変更時の投与設計
体内分布	作用発現部位、副作用発現部位への移行性
消失経路	臓器障害時(疾病、加齢など)の投与設計

図3 アムロジピンを繰り返し投与したときの血中濃度の時間推移

中島光好ほか：臨床医薬 1991;7:1407—1435.

く、図3に示すように、投与を開始してから定常状態に達するまでに6～7日を要するため、効果発現が緩徐であることもふまえ、薬剤の導入時あるいは他の薬剤への切り替え時には慎重な用法・用量の設定が要求されることになる⁴⁾。

また、薬物が主に肝臓で代謝されて消失するのか、あるいは未変化体のまま腎臓から排泄されるのかなどの消失経路は、臓器障害や加齢による機能低下時の薬物動態学的変化を捉える際に重要であり、用法・用量の設定に不可欠な情報である。例えばACE阻害薬では、肝腎排泄型のテモカプリルは、腎排泄型のエナラプリルと比べて、腎障害時に血中濃度の変動が少なく(図4)⁵⁾、腎障害の程度が明らかでない場合には使いやすいといえる。

1-2. 薬力学

薬物が作用部位に到達してから生体と反応を起こし、薬物作用を発現するまでの過程である薬力学においては、作用部位における薬物濃度と効果の関係を捉えることが重要である。例えばβ遮断薬は、心臓のβ₁-とともに肺のβ₂-レセプターも遮断して、呼吸器系副作用を惹起することが知られている。この安全係数として心選択性があり、β₁-とβ₂-レセプターへの結合親和性の比で評価されている。しかし、この評価で100倍以上の心選択性を有している薬物においても気管支喘息を起こした症例が報告されている⁶⁾。これは作用発現部位における濃度を考慮していないためである。

そこで、薬理効果の指標となるレセプター結合占有率と作用発現部位中濃度とほぼ同等と考えられる血漿中非結合型濃度との関係について、非選択性β遮断薬における関係を図5Aに、親和性比が30倍ある心選択性β遮断薬のそれを図5Bに示す⁶⁾。

図4 各腎機能低下時にエナラプリル(5mg)とテモカプリル(1mg)を投与したときの血中活性体濃度の時間推移

吉田精市, 小口寿夫: Ther. Res 1993;14:669—677.

図5 異なる心選択性 β -遮断薬の血漿中非結合型濃度とレセプター結合占有率の関係
山田安彦ほか：都薬雑誌 1997；19(12)：11—14.

表2 薬物動態に影響を及ぼす加齢に伴う生理機能などの変化

生理機能など	加齢に伴う変化
腎機能	↓
肝血流量	↓
血清アルブミン	↓
α_1 -酸性糖蛋白	↑
体脂質	↑
筋肉量	↓
総水分量	↓

Williams L and Lowenthal DT.: South Med J. 1992; 85: 127—131.

これら薬物の臨床での用量範囲が、図に示す用量1と用量2の場合を考えてみる。薬物Aの場合、 β_1 と β_2 -レセプター結合占有率の比、すなわち心選択性に用量1と用量2との間で差は見られていないが、薬物Bの場合、用量1においてある程度の心選択性を有しているが、用量2においてはそれほど心選択性を有していない。このように、作用発現部位中濃度と薬理活性を併せて考えることが重要である^{7)~9)}。

2. 高齢者における薬物動態学と薬力学

高齢者では、医薬品を通常の用法・用量で投与しても、薬物作用（薬効・副作用）が若年者と比べて増大する場合が多く見受けられる。このような場合にはまず加齢に伴う薬物動態学および薬力学の変化を考える。

図6 ジアゼパムとアンチピリンの見かけの分布容積と年齢との関係
(薬物は13名の健康男性に静注投与された。ジアゼパムの分布容積は蛋白結合率で補正された値。)
Greenblatt DJ, et al: N Engl J Med 1982; 306: 1081—1088.

2-1. 高齢者における薬物動態の変動

高齢者は、一般に多くの臓器に加齢に伴う機能低下をきたしており、種々の生理機能が衰えている(表2)¹⁰⁾¹¹⁾。特に、心臓、肺臓、腎臓、および肝臓の機能低下が顕著であり、薬物の体内動態に大きく影響を及ぼしている。

1) 薬物吸収の変化

高齢者では、胃酸分泌量が低下し無酸症の頻度が増加する¹⁰⁾。また、消化管血流量や消化管運動などが低下し、さらに消化管粘膜細胞の減少により吸収面積が少なくなるため、薬物の吸収が若年者と比べて低下することが考えられる²⁾。しかし、多くの薬物は受動拡散によって吸収されるため、能動的に輸送される鉄やビタミン類などの薬物を除けば、加齢が吸収に及ぼす影響はそれほど大きくはない。

2) 薬物分布の変化

薬物が吸収され全身循環へ移行した後、どの臓器に分布し、そこへの分布速度がどの程度であるかを考えることは、薬物作用を評価する上で重要である。薬物の体内

分布に影響を及ぼす重要な因子として、体脂質、薬物結合蛋白濃度、膜透過性などの変化がある。高齢者では若年者に比べて総水分量の減少および脂肪の増加が起こる

図7 健康男性 (307名) におけるアンチピリンの代謝クリアランスの加齢による低下

Evans WE, et al: Applied Pharmacokinetics, 3rd ed Applied Therapeutics Inc. Vancouver 1986.

図8 クレアチニンクリアランス値の加齢による変化 (Scr. が1.4mg/dl以下の男性)

Braganza J and Howat HT: Lancet 1971; 1: 1133-1134.

図9 若者と高齢者におけるトリアゾラム (0.25mg) の血漿中濃度推移と薬理効果の相違
Greenblatt DJ, et al: N Engl J Med 1991; 324: 1691-1698.

ため、アンチピリンなどの水溶性薬物の分布容積は減少し、初期の血中薬物濃度が上昇して薬物作用が増大する²⁾。一方、ジアゼパムなどの脂溶性薬物では、加齢に伴い分布容積が増加する傾向を示し、血中薬物濃度は低下するが消失半減期が延長して薬物作用が持続する (図6)^{12) 13)}。

また、分布に大きく影響を及ぼす薬物結合蛋白に関しては、血清アルブミン量が加齢とともに低下するため、血清アルブミンと結合の強いサリチレートやフェニトインなどの薬物の蛋白結合率が低下し、非結合型薬物濃度が増大して効果が強く現れることがある¹⁴⁾。一方、血清 α_1 -酸性糖蛋白量は加齢に伴い増大する傾向にあるので、主に α_1 -酸性糖蛋白と結合するプロプラノロール、ジソピラミドなどの弱塩基性薬物の蛋白結合率は増大し、遊離型薬物濃度が低下して薬物作用が減弱することが考えられる¹¹⁾。

3) 薬物代謝の変化

薬物代謝の主な器官である肝臓に関しては、加齢により肝重量 (実質細胞数)、肝血流量、薬物代謝酵素 (チトクローム P-450) 活性、胆汁流量の低下がみられている。年齢とアンチピリンの代謝クリアランスとの関係を図7に示したが、代謝機能の個人差は大きいものの、加齢に伴い代謝クリアランスが減少する傾向があることがわかる¹⁴⁾。

従って、主に肝臓で代謝される薬物の血中からの消失は高齢者では遅延し、若年者と比べて作用時間が持続して、副作用や毒性作用を惹起する可能性がある。この肝代謝への加齢の影響は、酸化代謝において大きく、グルクロン酸抱合代謝では小さいことが知られており、高齢者ではグルクロン酸抱合代謝で不活化される薬物の方が、酸化代謝で不活化される薬物よりも比較的使いやすいといえる¹¹⁾。また、経口投与される薬物においては、

薬物代謝酵素活性などの低下に基づく初回通過効果の減少のために、全身血中への薬物の移行量が高齢者では増大し、バイオアベイラビリティが大きくなる薬物があり

図10 健常若者と高齢者にトリアゾラムを投与したときの血漿中濃度と薬理効果との関係
Greenblatt DJ, et al: N Engl J Med 1991; 324: 1691—1698.

図11 プロトロンビン比1.8を得るのに必要な血漿中ワルファリン濃度と年齢との関係
Routledge PA, et al: Br J Clin Pharmacol 1979; 8: 243—247.

注意が必要である。これらには、プロプラノロール、ラベタロールなどがある¹⁵⁾。

4) 薬物排泄の変化

薬物の最も重要な排泄器官である腎臓は、加齢と共にネフロン数および腎血流量が減少し、糸球体濾過速度 (GFR) が低下する²⁾。薬物は糸球体濾過、尿管への分泌、再吸収などを経て尿中に排泄されるが、上記の要因により高齢者では薬物の尿中排泄速度が低下している。年齢と腎臓からの薬物排泄の指標であるクレアチニンクリアランス値の関係を図8に示したが、加齢に伴いその値が直線的に低下していることがわかる¹⁶⁾。

従ってアテノロールなどの腎排泄型薬物の血中濃度は高齢者では増大し、若年者と比べて効果が強く現れたり副作用や毒性作用を惹起する危険性がある¹⁷⁾。

5) 薬物動態の変動に基づく薬物作用の変化

高齢者は、上記の過程において薬物の体内動態が若年者と比べて異なり、同じ投与量でも血中薬物濃度が上昇し、その結果として効果の増大とともに副作用を発現することが多い。トリアゾラムの常用量を服用すると、高齢者ではふらつきなどの副作用が発現し易いことが知られている。その時のトリアゾラムの血中濃度推移を比べると高齢者の方が若年者に比べて約2倍高く (図9A)、鎮静効果も約2倍得られていることがわかる (図9B)¹⁸⁾。

この薬物作用と血中薬物濃度との関係を見てみると、高齢者と若年者とで相違がみられていないことから、この薬物作用の変化は体内動態の変動によるものと考えられる (図10)。

2-2. 高齢者における薬力学の変動

高齢者における薬物動態の変動に関しては、比較的多くの研究が報告されているが、薬力学的相違に関する研究は少ない。加齢に伴い薬物作用が減弱する薬物としてβ遮断薬、α遮断薬などが知られている¹⁹⁾。β遮断薬に関してはβレセプター数の減少、結合親和性の低下、

表3 高齢者の特徴と処方上の留意点

特徴	薬物療法への影響	薬物療法における問題点	処方上の留意点	回避法
生理機能の低下	薬物動態の変化 薬力学の変化	薬物作用の増大 副作用の易発現	薬物・薬剤(剤形、DDS)の選択 用法・用量の設定	処方の適正化 服薬指導
複数の疾病	多剤併用	薬物間相互作用 ノンコンプライアンス	全ての薬剤(他の診療科・施設からの薬剤、一般用医薬品)の把握	
生体機能の低下	薬剤の使用性への影響	薬剤の適用不可	服薬・使用可能性の把握	

情報伝達過程の障害などが基礎実験により示唆されているが、他の薬物では未だ十分な検討はなされていない。一方、高齢者で薬物作用が増大する薬物としてワルファリン、鎮痛剤、ACE阻害薬などが報告されている¹⁹⁾。ワルファリンの例を図11に示したが、同等の抗凝血効果が得られるための血漿中非結合型薬物濃度が加齢に伴って減少し、薬物濃度と生体との反応性が高齢になるほど高くなっていることが分かる²⁰⁾。

3. 高齢者への処方設計上の留意点

高齢者への薬物療法においては、加齢に伴う薬物動態学および薬力学の変化の他に、様々な問題点が指摘されている^{21)~23)}。

その主なものを表3に示したが、複数の合併症に伴う多剤併用投与による薬物間相互作用の危険性や、視力、聴力、理解力、嚥下能力、手足の運動能力などの生体機能障害による薬剤の使用性に関する問題が重要である。高齢者に有効かつ安全な薬物療法を行うためには、薬物動力学的な変動を考えた上で、さらにこれらの薬物療法上の問題を回避するための投与計画が不可欠である。

結 語

高齢者への薬物療法においては、加齢と薬物との関係を患者個々で十分考慮した上で、処方設計を行うことが大切である。ここでは薬物動態学および薬力学の変化を中心に、薬物療法上の理論的背景を解説した。今後は薬理活性の強い薬剤の開発に伴って、医薬品の銘柄、剤形、服薬回数、服薬時期などに至るまで、加齢に伴う薬物動態学および薬力学の変化を考慮した綿密な処方設計が重要になると考えられる。

文 献

- 1) 伊賀立二, 山田安彦: 薬物動態からみた高齢者の薬物療法上の留意点, 高齢者における薬物療法のてびき (厚生省・日本医師会編), 薬業時報社, 東京, 1995, p14—35.
- 2) Goldberg PB, Roberts J: Pharmacologic basis for developing rational drug regimens for elderly patients. *Med Clin North Am* 1983; 67: 315—331.
- 3) 安原真人: 臨床薬物動態学, 臨床薬理学 (日本臨床薬理学会編), 医学書院, 東京, 1996, p109—115.
- 4) 中島光好, 金丸光隆, 植松俊彦, 下岡新雄, 沢田安房, 立松 洋: 持続性カルシウム拮抗薬ベシル酸アムロジビンの臨床第I相成績. *臨床医薬* 1991; 7: 1407—1435.
- 5) 吉田精市, 小口寿夫: 腎機能低下例および肝機能低下例における新規胆汁排泄型ACE阻害薬 Temocapril Hydrochloride の薬物動態. *Ther Res* 1993; 14: 669—677.
- 6) 山田安彦, 高柳理早, 澤田康文, 小滝 一, 伊賀立二: レセプターと薬物との相互作用, 7 β -遮断薬による呼吸器系副作用と心選択性, 都薬雑誌 1997; 19(12): 11—14.
- 7) 山田安彦, 澤田康文, 伊賀立二: β -遮断薬による副作用の予測—レセプター結合占有からのアプローチ—. *Jpn Pharmacol Ther* 1995; 23: 27—33.
- 8) 澤田康文, 山田安彦, 伊賀立二: レセプター結合占有理論に基づいた薬効・薬理作用と副作用・毒性作用の定量的評価. *薬学雑誌* 1997; 177: 65—90.
- 9) Yamada Y, Matsuyama K, Ito K, Sawada Y and Iga T: Risk Assessment of Adverse Pulmonary Effects Induced by Adrenaline β -Receptor Antagonists and Rational Drug Dosage Regimen Based on Receptor Occupancy. *J Pharmacokin Biopharm* 1995; 23: 463—478.
- 10) 海老原昭夫: 高齢者における薬物の体内動態の変化. *Geriatr Med* 1993; 31: 185—190.
- 11) Williams L, Lowenthal DT: Drug therapy in the elderly. *South Med J* 1992; 85: 127—131.
- 12) Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, Schenker S, Wikinson GR: The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest* 1975; 55: 347—59.
- 13) Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI: Drug therapy: drug disposition in old age. *N Engl J Med* 1982; 306: 1081—1088.
- 14) Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ: Applied Pharmacokinetics, 3rd ed., Applied Therapeutics Inc. Vancouver 1986.
- 15) Castleden CM, George CF: The effect of ageing on the hepatic clearance of propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 49—54.
- 16) Braganza J, Howat HT: Rapid evaluation of creatinine clearance. *Lancet* 1971; 1: 1133—1134.
- 17) Rigby JW, Scott AK, Hawksworth GM, Petrie JC: A comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 327—331.
- 18) Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, Engelhardt N, Gouthro TA, Shader RI: Sensitivity to triazolam in the elderly. *N Engl J Med* 1991; 324: 1691—1698.
- 19) Swift CG, Pharmacodynamics: changes in homeostatic mechanisms, receptor and target organ sensitivity in the elderly. *Br Med Bull* 1990; 46: 36—52.
- 20) Routledge PA, Chapman PH, Davies DM, Rawlins MD: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of warfarin at steady state. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 243—247.
- 21) 山田安彦, 小滝 一, 伊賀立二: 高齢者における薬物動態・薬力学の考え方. *GERONTOLOGY* 1997; 9: 25—32.
- 22) 山田安彦, 清野敏一, 澤田康文, 伊賀立二: 高齢者に対する処方の留意点. *Geriatr Med* 1993; 31: 207—215.
- 23) 山田安彦, 澤田康文, 伊賀立二: 高齢者薬物療法における処方の留意点. 1994; *Pharm Med* 12: 29—38.