緑内障治療薬アセタゾラミドの体内動態と薬効の速度論的解析†¹

矢野育子

京都大学医学部附属病院薬剤部†²

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Acetazolamide in Patients with Intraocular Pressure Elevation†¹

Ikuko Yano

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital†²

〔Received December 18, 2001〕
〔Accepted January 8, 2002〕

Although acetazolamide, a carbonic anhydrase inhibitor, has an effect of lowering the intraocular pressure, a number of side effects have been reported with its use. We therefore investigated the pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetazolamide in patients with an intraocular pressure (IOP) elevation. The plasma acetazolamide concentration and IOP in 17 patients with a transient IOP elevation were simultaneously measured after the last acetazolamide administration, and the findings were analyzed by nonlinear mixed effect modeling using the NONMEM software program. The plasma concentration profile of acetazolamide was characterized by a one-compartment model with first-order absorption. The apparent oral clearance (L/hr) showed a correlation with the creatinine clearance (CCR, mL/min), as estimated by the Cockcroft and Gault equation, as follows: $0.0468 \cdot \text{CCR}$. The estimated apparent oral volume of the distribution, first-order absorption rate constant, and absorption lag time were 0.231 L/kg, 0.821 hr^{-1} , and 0.497 hr, respectively. The intraocular pressure after oral acetazolamide administration was characterized by an $E_{\max}$ model. The maximal effect in lowering the IOP ($E_{\max}$) was 7.2 mmHg, and the concentration corresponding to 50% of $E_{\max}$ (EC_{50}) was $1.64 \mu\text{g/mL}$. We next investigated the relationship between the acetazolamide concentration and its side effects in 23 glaucomatous patients who received repeated doses of oral acetazolamide for one week or more. The serum concentration of chloride ion was found to be higher than the normal range, and also showed a significant correlation with the acetazolamide concentration in the erythrocytes. The patients with an erythrocyte acetazolamide concentration of more than $20 \mu\text{g/mL}$ had higher incidents of the side effects. Based on these results, the recommended dosage of acetazolamide was calculated so that the minimum plasma concentration at steady-state exceeded $4 \mu\text{g/mL}$. The dosage regimen desired in this study is expected to contribute to the safe and effective pharmacotherapeutic use of acetazolamide.

Keywords — acetazolamide, intraocular pressure, pharmacokinetics, pharmacodynamics, NONMEM

はじめに

わが国における臨床薬剤業務の歴史は、入院調剤技術基本料が制度化された昭和63年に始まるといえる。その

後平成4年に第2次医療法改正が行われ、薬剤師が医師、看護婦とともに医療の担い手として明記されたことは薬剤師にとって大きな変革であった。平成6年には入院調剤技術基本料は薬剤管理指導料と名称変更され、保

†¹ 本論文は、平成13年度日本医療薬学会奨励賞の受賞業績を中心に記述したものである。

†² 京都市左京区聖護院川原町54-54, Kawahara-cho, Syogoin, Sakyo-ku, Kyoto-shi, 606-8507 Japan

険点数は増加の一途をたどっている。平成13年9月30日現在、全国4866施設で薬剤管理指導業務の届出が行われており、今や薬剤管理指導業務は病院薬剤師の中心的業務といえる。

京都大学医学部附属病院薬剤部では、従来より薬剤管理指導業務を調剤、医薬品情報、TDM、製剤等、すべての薬剤業務を包括するものとしてとらえ発展させてきた。平成元年には、まず小児科において抗てんかん薬のTDMを行っている患者を対象に病棟業務を開始し、その後、第二内科、眼科、耳鼻科、第三内科と対象科を広げ、平成11年より全診療科を対象としている。眼科では糖尿病等内科的合併症の患者が多く、薬学的管理を必要とする場合も多いのではないかとということで、比較的早期の平成6年から病棟業務を開始した。著者らは眼科での薬剤管理指導業務を始めてまもなく、緑内障治療薬アセタゾラミドの適正使用に問題のある症例を経験し、それを契機として翌年には眼科との共同研究を開始した。本稿では、眼科における症例および著者らが行った一過性高眼圧患者におけるアセタゾラミドの体内動態（ファーマコキネティクス）と薬効（ファーマコダイナミクス）の非線形混合効果モデル解析¹⁾、緑内障患者における副作用評価²⁾、および腎機能別アセタゾラミド投与量モグラムの作成³⁾について紹介する。

症 例

まず、著者らがアセタゾラミドの体内動態と薬効の速度論的解析を行うに至った症例について紹介する（Case 1）³⁾。患者は49歳男性で、増殖性糖尿病網膜症および新生血管緑内障の治療のため眼科に入院中であった。糖尿病、糖尿病性腎症、心不全、高血圧症の治療のため内科から処方薬があったが、さらに眼科より、眼圧上昇時にアセタゾラミドとアスバラギン酸カリウムが追加処方された。この患者に対する薬剤管理指導として、1つに

Case. 1. 糖尿病性腎症患者におけるアセタゾラミドの投与について

患者： 49歳、男性
 診断名： 両増殖性糖尿病性網膜症、右新生血管緑内障
 合併症： 糖尿病、糖尿病性腎症、心不全、高血圧症
 処方： アダラートL(20) 3T、重曹 3g、アドナ 3T 分3食後
 20%ソルビトール 60mL、カリメート 15g 分3食間
 ラシックス(20) 1T 分1朝食後
 ペンフィル30R (16U, 0.8U)
 眼圧上昇時
 ダイアモックス 2T、アスバラK 4T 分2食後

薬剤管理指導：

1. ポリスチレンスルホン酸カルシウム服用中の高カリウム血症患者であり、アセタゾラミド投与時にアスバラギン酸カリウムの併用は必要ないことを医師に伝えた。
2. 患者よりアセタゾラミド服用時に口周囲にしびれがあるとの訴えあり。アセタゾラミドの副作用と考えられ、腎不全患者（血清クレアチニン 3.5 mg/dL）では減量が望ましいことを医師にコメントした。

は、ポリスチレンスルホン酸カルシウム服用中の高カリウム血症患者であり、アセタゾラミド投与時にアスバラギン酸カリウムの併用は必要ないことを医師に伝えた。さらに、服薬指導時に患者からアセタゾラミド服用時に口周囲がしびれるとの訴えがあった。これはアセタゾラミドの副作用と考えられ、患者が腎不全状態（血清クレアチニン値3.5mg/dL）にあり、アセタゾラミドが腎排泄型の薬物であることを考慮すれば減量が望ましいことを医師にコメントした。この症例のようにアセタゾラミドの副作用発現頻度は高いにも関わらず、アセタゾラミドの投与量は患者の年齢、腎機能を考慮することなく、眼圧に応じて決定されていた。

1. アセタゾラミドについて

炭酸脱水酵素阻害薬であるアセタゾラミドは、緑内障治療薬として眼科で広く使用される。炭酸脱水酵素阻害薬は毛様体上皮中に存在する炭酸脱水酵素の作用を阻害することによって、房水の産生を減少させる⁴⁾。アセタゾラミドの副作用については、血液障害等の重篤な副作用の発現頻度は少ないものの、投与された患者の約50%が、悪心・嘔吐、倦怠感、しびれ等の副作用を訴えることが知られている⁵⁾。これら副作用の原因について詳細は不明であるが、アシドーシスあるいは炭酸ガスの蓄積と関連があることが示唆されている⁴⁾。アセタゾラミドの過量投与は、全身性アシドーシスの増強によってさらに眼圧を低下させるため、眼圧の低下のみによって治療のモニタリングを行うことは十分ではないと考えられる。したがって、アセタゾラミド血中濃度をモニターすることが重要と考えられるが、臨床的にはほとんど行われていないのが現状である。また、眼圧を十分下げるために必要なアセタゾラミド血漿中濃度については、4-5 $\mu\text{g/mL}$ あるいは、10 $\mu\text{g/mL}$ 、15-20 $\mu\text{g/mL}$ との相反する報告があり、一致した見解は得られていない⁶⁻⁹⁾。

一方、体内に投与されたアセタゾラミドのほとんどは、未変化体のまま尿中に排泄されることから¹⁰⁾、腎障害の患者や高齢者においては投与量を減じる必要がある¹¹⁻¹³⁾。しかしながら、アセタゾラミドは約50年前に開発された薬物であるものの、患者における腎機能と体内動態パラメータとの関係についての情報は不足している。

そこで著者らは、腎機能とアセタゾラミド体内動態パラメータの関係、眼圧を下げるために必要とする血中濃度、および副作用と血中濃度の関係について解析し、腎機能に基づくアセタゾラミド投与設計を行うことを目的に研究を行うこととした。

Table 1. アセタゾラミドの体内動態と薬効の解析に用いた患者データの特徴

患者数(女性)	17 (11)
年齢(歳)	67.4 ± 10.5
体重(kg)	55.0 ± 9.1
血清クレアチニン(mg/dL)	1.56 ± 0.66
クレアチニンクリアランス(mL/min) ^a	36.7 ± 13.7
単回投与: 62.5 mg	1
125 mg	1
250 mg	8
反復投与: 250 mg 分2	1
500 mg 分2	5
1000 mg 分2	1
血中濃度測定総数	69
眼圧測定総数	79

Mean ± S.D. ^aCockcroft と Gault の式による

2. 高眼圧患者におけるアセタゾラミド体内動態の速度論的解析¹⁾

対象は本院眼科入院中で、術後の一過性高眼圧治療のためアセタゾラミドが投与された患者17名である。Table 1には、解析に用いた患者データの特徴を示す。年齢は平均67.4歳で、49～85歳の患者が含まれていた。体重の平均は55.0kg、腎機能の指標である血清クレアチニン値の平均は1.56mg/dL (Jaffe 法)であった。また、Cockcroft と Gault の式¹⁴⁾から求めたクレアチニンクリアランスは15.4～58.3mL/minで、平均36.7mL/minであった。アセタゾラミドの1回投与量は、62.5～500mgで、単回投与後の患者が10名、反復投与後の患者が7名含まれていた。また、患者は種々の内服薬を服用していたが、緑内障治療のための点眼薬は使用していなかった。

患者は、眼圧に応じて主治医が決定した投与量のアセタゾラミドを朝9時に服用した。薬効の指標である眼圧の測定は、基本的にはアセタゾラミド投与前と投与後1, 3, 5, 9時間にGoldmann 圧平眼圧計により行い、同時に採血を行い、アセタゾラミド血中濃度をHPLC法¹⁵⁾により測定した。17名から得られた血漿中濃度69点ならびに眼圧79点を用いて、体内動態と薬効の速度論的解析を非線形混合効果モデルプログラムNON-MEM^{16,17)}を用いて行った。

Fig. 1はアセタゾラミド投与後の時間に対して血漿中濃度をプロットしたものである。同一患者間のデータは点線で結んでいる。また、白丸は反復投与後の血漿中濃度を、黒丸は単回投与後の血漿中濃度を示す。アセタゾラミド血漿中濃度の個人差は大きく、血漿中濃度のピーク値は2～32 μg/mLであった。

薬物動態モデルは1次吸収1コンパートメントモデルを用い、誤差モデルとしては、個体間・個体内変動とも対数正規分布を仮定した。初期モデルとしては、見かけの経口クリアランス (CL) は体重に比例するとしたが、

Fig. 1. 一過性高眼圧患者17名における経口投与後のアセタゾラミド血漿中濃度推移

黒丸、白丸は、それぞれ単回投与、反復投与後の血漿中濃度を示し、同一患者の濃度は点線で結んである。実線は、体重50kg、クレアチニンクリアランス36.7mL/minの平均的な患者に250mg 単回投与した場合の血漿中濃度を、Table 2に示す体内動態パラメータの平均値に基づきシミュレーションしたものである。

アセタゾラミドは主として腎臓から排泄されるため、クリアランスとクレアチニンクリアランス (CCR) の関係についてモデル化した ($CL = \theta_{CCR} \cdot CCR$)。解析の結果、クリアランスがクレアチニンクリアランスと比例するとしたモデルでは、モデルフィットの指標である OBJ の値は初期モデルに比べ有意に小さく、またクリアランスの個体間変動は初期モデルの61.3%から29.0%に減少したことから、クリアランスの個体差として腎機能の寄与が大きいことが示された (Table 2)。すなわち、見かけの経口クリアランスとクレアチニンクリアランスの関係は次式で表された: $CL \text{ (L/hr)} = 0.0468 \cdot CCR \text{ (mL/min)}$ 。また、分布容積の平均は0.231L/kg、その個体間変動は16.8%であり、1次吸収速度定数は0.821hr⁻¹、吸収のラグタイムは0.497hr、それらの個体間変動はそれぞれ89.1%と101%、残差変動は血中濃度の7.9%であった。

Fig. 1における実線は、最終の体内動態パラメータを用いて、クレアチニンクリアランスが36.7mL/minで体重が55kgの平均的な患者に250mgのアセタゾラミドを投与した場合の血中濃度推移を示したものである。

3. 高眼圧患者におけるアセタゾラミド薬効の速度論的解析¹⁾

続いて、血中濃度と同時に得られた眼圧を用いてアセ

Table 2. 一過性高眼圧患者におけるアセタゾラミド体内動態パラメータの最終推定値とその信頼区間

パラメータ	推定値	95%信頼区間
θ_{CCR}^a	0.0468	0.0401, 0.0535
V (L/kg)	0.231	0.190, 0.272
k_a (hr^{-1})	0.821	0.626, 1.02
t_{lag} (hr)	0.497	0.181, 0.813
CLの個体間変動 (%)	29.0	11.9, 39.2
Vの個体間変動 (%)	16.8	-, 26.2
k_a の個体間変動 (%)	89.1	62.9, 109
t_{lag} の個体間変動 (%)	101	-, 187
残差変動 (%)	7.9	-, 11.5

個体間変動と残差変動は対数正規分布を仮定した, - : 推定不可能

$^a CL (L/hr) = \theta_{CCR} * CCR$; CCR, クレアチニクレアランス (mL/min)

V: 見かけの分布容積, K_a : 1次吸収速度定数,

t_{lag} : 吸収のラグタイム, CL: 見かけの全身クリアランス

タゾラミドのファーマコダイナミクス解析を行った。一般には血漿中の非結合型薬物濃度が薬効と相関すると考えられるため、本研究では血漿中総濃度と同時に限外ろ過法によって得られた非結合型濃度も測定した。その結果、アセタゾラミドの血漿中総濃度と非結合型濃度は線形性を示した (非結合型濃度 = $0.035 * \text{総濃度}$, $r^2 = 0.776$, $P < 0.005$)。また、血漿中総濃度を用いた場合の薬効解析のモデルフィットは非結合型濃度を用いた場合と同程度であったため、臨床上取り扱いやすい血漿中総濃度に基づく薬効パラメータを求めることにした。

Fig. 2は、17名の患者における眼圧をアセタゾラミド血漿中濃度に対してプロットしたものである。薬効には大きな個体差が存在するが、同一患者内では多くの場合、血漿中濃度の上昇とともに眼圧は下降した。また、一定の血漿中濃度以上で眼圧はプラトーに達していると考えられた。Fig. 3は、5人の典型的な患者におけるアセタゾラミド血漿中濃度と眼圧の関係を経時的にプロットしたものである。ID10やID14の患者では反時計回りのヒステシスが認められたが、その他15名の患者では血漿中濃度と薬効の間に時間的遅れは観察されなかった。したがって、アセタゾラミドの血漿中濃度と作用部位での濃度は速やかに平衡に達すると仮定し、薬効モデルとして E_{max} モデルを用いて解析した。すなわち血漿中濃度 Cp における眼圧 IOP は、薬物が存在しない時のベースラインの眼圧 IOP_0 、最大効果 E_{max} 、 E_{max} の50%の薬効をもたらす濃度 EC_{50} の3つの平均パラメータを用いて、(1)式で表されると仮定した。

Fig. 2. 一過性高眼圧患者17名における眼圧とアセタゾラミド血漿中濃度との関係

黒丸、白丸は、それぞれ単回投与、反復投与後の血漿中濃度を示し、同一患者の濃度は点線で結んである。

実線は Table 3 に示す薬効パラメータの平均値に基づきシミュレーションしたものである。

$$IOP = IOP_0 - E_{max} \times Cp / (EC_{50} + Cp) \quad (1)$$

また、誤差モデルは個体間変動・残差変動ともに正規分布を仮定した。

Table 3 は最終的に得られた薬効パラメータの推定値とその信頼区間を示す。 IOP_0 は 30.9 mmHg 、 E_{max} は 7.2 mmHg 、 EC_{50} は $1.64 \mu\text{g/mL}$ 、 IOP_0 の個体間変動は S.D. として 4.6 mmHg であり、残差変動は S.D. として 3.8 mmHg であった。なお、 E_{max} や EC_{50} の個体間変動は 0 と比べて有意ではなかったため、これら個体間変動は最終モデルには含まれていない。また、 EC_{50} 値を無限大 (10^4) あるいは、ほとんど 0 (10^{-4}) に固定したところ、いずれの場合にも OBJ の値は有意に増大したことから、 E_{max} モデルの妥当性を確認した。

Fig. 2 における実線は、最終的に得られた薬効パラメータに基づくアセタゾラミド血漿中濃度と眼圧の関係を示す。すなわち、 E_{max} の70%の薬効がアセタゾラミド血漿中濃度 $4 \mu\text{g/mL}$ で得られ、それ以上の血漿中濃度では薬効はほぼプラトーに達することが明らかとなった。

十分量の炭酸脱水酵素阻害薬は房水の産生を約40%減少させるが、残り約60%の房水産生は炭酸脱水酵素に起因しないことが知られている⁴⁾。本研究で得られた E_{max} の値 (7.2 mmHg) は IOP_0 の平均値 (30.9 mmHg) の23%に相当するが、このようにアセタゾラミドの薬効が小さく評価されたのは、対象とした患者母集団の特徴の一つと考えられる。本研究で対象とした患者は1人を除いては眼内手術後の患者であり、術後には化学伝達物質の遊

Fig. 3. 5名の典型的な患者におけるアセタゾラミド経口投与後の血漿中濃度と眼圧との関係
個々の点は経時的に結んでいる。

Table 3. 一過性高眼圧患者におけるアセタゾラミド薬効パラメータの最終推定値とその信頼区間

パラメータ	推定値	95% 信頼区間
IOP ₀ (mmHg)	30.9	28.7, 33.1
E _{max} (mmHg)	7.2	4.2, 10.2
EC ₅₀ (μg/mL)	1.64	-1.16, 4.44
IOP ₀ の個体間変動 (mmHg)	4.6	2.8, 5.9
残差変動 (mmHg)	3.8	2.5, 4.8

個体間変動と残差変動は正規分布を仮定した

IOP₀: ベースラインの IOP, E_{max}: 最大効果, EC₅₀: 50% E_{max} に対応する濃度

Table 4. アセタゾラミド長期服用緑内障患者における投与量ならびに臨床検査値

患者数 (女性)	23 (5)
年齢 (歳)	54.8 ± 22.8
体重 (kg)	57.5 ± 12.2
眼圧 (mmHg)	24.7 ± 11.9
アセタゾラミド投与量:	
250 (mg/day)	7
500	14
750	1
1000	1
血清クレアチニン (mg/dL)	0.89 ± 0.31
血清ナトリウム (mEq/L)	142 ± 4
血清カリウム (mEq/L)	4.1 ± 0.4
血清クロル (mEq/L)	110 ± 3
副作用発現患者	13
Mean ± S.D.	

離や二次性隅角閉塞メカニズム等によって、アセタゾラミドによる眼圧低下作用は小さくなっていると考えられる。また、眼圧の残差変動（個体内変動）は慢性の緑内障患者の場合には本研究で得られた値よりもさらに小さくなると推察される。

4. アセタゾラミド血中濃度と副作用の関係²⁾

アセタゾラミド薬効の速度論的解析の結果、不必要なアセタゾラミドの増量は薬効の増強にはつながらないことが明らかとなったが、さらに血中濃度の上昇は副作用の発現につながるか否か検討を行った。対象は本院眼科通院あるいは入院中で、緑内障治療のためアセタゾラミドを1週間以上継続服用している患者である。採血は最終投与約5時間後に1回行った。アセタゾラミドは赤血球に良く移行し、副作用の発現が赤血球内濃度に関連す

るとの報告もあるため¹³⁾、本研究では血漿濃度と同時に全血濃度も HPLC 法により測定した。副作用のモニターは生化学検査値ならびに患者問診により行った。

Table 4 に、副作用の解析に用いた患者データの特徴を示す。患者数は23名で、年齢の平均は54.8歳で13歳から80歳の患者が含まれていた。体重の平均は57.5kg、眼圧の平均は24.7mmHgであった。アセタゾラミド1日投与量の多くは250 mg か500 mg であるが、750 mg や1000 mg の患者も含まれていた。血清クレアチニンの平均は0.89 mg/dL でほとんどの患者の腎機能は良好であった。血清ナトリウム値や血清カリウム値に異常は認められないものの、血清クロル値の平均は110 mEq/L と正常値よりも高かった。また、23名中13名の患者は頻尿、口渇、しびれ、悪心・嘔吐、全身倦怠感等の副作用を訴えた。

Fig. 4 はアセタゾラミド血漿中濃度と赤血球内濃度との関係を示したものである。血漿濃度よりも赤血球内濃度は高く、その関係は非線形性を示した。また、多くの患者の血漿中濃度は $20\mu\text{g/mL}$ 以下であるものの、 $40\mu\text{g/mL}$ を超える患者も存在した。

Fig. 5 に、血清クロル値とアセタゾラミド血漿中濃度あるいは赤血球内濃度との関係について示す。血清クロル値の正常値は $99\sim 106\text{mEq/L}$ であることから、23名中19名のクロル値は正常値を超えていた。血清クロル値の上昇は血清重炭酸イオンの減少を反映するため、代謝性アシドーシスが起きていることを示唆するものと考ええる。また、赤血球内濃度と血清クロル値は有意な正の相

Fig. 4. 緑内障患者23名におけるアセタゾラミド赤血球内濃度と血漿中濃度との関係
実線は非線形最小二乗法によるフィッティングカーブを示す (赤血球内濃度 $=49.7 \times$ 血漿中濃度 $/ (7.54 + \text{血漿中濃度})$)。

関を示すものの、血漿中濃度との間に相関は認められなかった。さらに、副作用発現と赤血球内濃度との関係について検討したところ、副作用発現は赤血球内濃度が高くなるにつれて増加する傾向が認められ、 $20\mu\text{g/mL}$ で区切った場合、 $20\mu\text{g/mL}$ 未満では副作用の発現頻度は16.7%であるのに対し、 $20\mu\text{g/mL}$ 以上では70.6%と有意に高かった (Fig. 6)。一方、血漿中濃度と副作用発現頻度の間には有意な相関関係は認められなかった。

著者らの報告と同様に Heller らも、長期アセタゾラミド服用中の高齢者の55%に電解質異常と代謝性アシドーシスが起きていることを報告している¹⁸⁾。メカニズムについては明らかではないものの、アセタゾラミドの赤血球内濃度とそれに続く電解質異常が副作用発現に関連する重要な因子と考えられる。アセタゾラミドを2週間服用していた患者で投与を中止すると、アセタゾラミドの血漿中濃度は定量限界以下まで速やかに減少するものの、赤血球内濃度は120時間後まで検出可能であることが報告されている¹⁹⁾。したがって、アセタゾラミドの血漿中濃度よりも赤血球内濃度の方が慢性投与時の患者における体内アセタゾラミド蓄積量を反映していると考えられる。さらに、赤血球内には親和性の異なる2種の炭酸脱水酵素アイソザイムが存在するが、アセタゾラミドはいずれのアイソザイムも阻害することが知られている²⁰⁾。したがって、アセタゾラミドの赤血球内濃度はアセタゾラミドによる炭酸脱水酵素阻害活性の強さを反映し、副作用と関連することが推察される。

5. 腎機能に基づくアセタゾラミドの投与設計¹⁾

一過性高眼圧患者を対象としたアセタゾラミド体内動態解析の結果、アセタゾラミドの全身クリアランスは患

Fig. 5. 緑内障患者23名における血清クロル値とアセタゾラミド濃度との関係

- a) 血清クロル値と赤血球内濃度の関係。血清クロル値は赤血球内濃度と有意な正の相関を示す ($r^2=0.174$, $p<0.05$)。
b) 血清クロル値と血漿中濃度の関係。血清クロル値は血漿中濃度と有意な相関を示さない。

Fig. 6. 緑内障患者23名における副作用発現と赤血球内濃度との関係
a) 白カラムは副作用を認めなかった患者を、点付きカラムは副作用を認めた患者を示す。b) 赤血球内濃度 $20 \mu\text{g/mL}$ で区切った場合、 $20 \mu\text{g/mL}$ 以上の患者で副作用の発現頻度は有意に高かった ($p < 0.05$)。

Fig. 7. アセタゾラミド血漿中濃度のシミュレーションと腎機能に応じた投与量ノモグラム

者の腎機能と相関していることから、腎機能に応じた投与量調節の妥当性が示された。またアセタゾラミド薬効解析の結果、眼圧低下は血漿中濃度 $4 \mu\text{g/mL}$ 以上ではほぼプラトーに達することから、この濃度を有効血漿中濃度の下限と考えた。さらに、アセタゾラミド長期服用中の患者を対象とした検討の結果、アセタゾラミドの赤血球内濃度と副作用には関連があることから、不必要な増量は薬効の増強とならないばかりか副作用発現につながることが明らかとなった。そこで体内動態の平均パラメータ値に基づき、定常状態の最低血中濃度を $4 \mu\text{g/mL}$ 以上とするような、腎機能に応じた投与量ノモグラムを作成した (Fig. 7)。このノモグラムの作成にあたっては市販製剤がアセタゾラミド250 mgを含有している

ことを考慮した。すなわち、クレアチニークリアランスが 70 mL/min の患者では1日750 mg 分3の投与が最適であるが、クレアチニークリアランスが 30 mL/min に低下した患者では250 mg 分2で同程度の効果が期待できると考えられる。

6. 医療薬学と薬剤師

以上、眼科における薬剤管理指導業務を通して得られた問題点を契機に、医師との共同研究を行い、その成果を臨床にフィードバックした例について示した。本研究で得られた投与量ノモグラムは「腎機能別薬剤使用マニュアル」²¹⁾に記載されており、また新しく本院眼科に入局した研修医に対しては、担当薬剤師によってこのノ

モグラムが提供され、アセタゾラミドの適正使用に貢献している。

医療薬学は薬剤師を支える学問であるが、医療薬学にも基礎と臨床があると考え。臨床、すなわち薬剤業務によって見つけられた問題点やニーズは、基礎にフィードバックされ、そして問題点あるいはニーズは基礎的に解明され、再びその成果は臨床に還元される。こうした基礎と臨床との相互のフィードバックが、医療薬学・薬剤師のいずれの発展にも不可欠ではないかと考える。今回示したアセタゾラミドの研究は、こうした研究展開の1例ととらえている。

最近の医療を取り巻く環境の変化は著しく、医薬品適正使用、リスクマネジメント、臨床試験、医療経済等、医薬品に関わるすべてに対して薬剤師として関与することが社会から求められている。したがって、薬剤師は科学的裏付け・学問的基盤を伴い薬剤業務を遂行する必要がある、そのためには医療薬学のますますの発展と基礎薬学・医療薬学の横断的連携が不可欠であると考え。

謝辞 本研究は京都大学医学部附属病院薬剤部と同・医学研究科視覚病態学講座との共同で行われたものであり、御指導、御鞭撻を賜りました乾 賢一教授、本田孔士教授に深謝いたします。さらに、本研究に御協力いただいた共同研究者の方々に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) I.Yano, A.Takayama, M.Takano, M.Inatani, H.Tanihara, Y.Ogura, Y. Honda, K. Inui, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetazolamide in patients with transient intraocular pressure elevation, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **54**, 63-68(1998).
- 2) M. Inatani, I.Yano, H.Tanihara, Y.Ogura, Y.Honda, K.Inui, Relationship between acetazolamide blood concentration and its side effects in glaucomatous patients, *J. Ocular Pharmacol. Ther.*, **15**, 97-105 (1999).
- 3) 矢野育子, 乾賢一, “月刊眼科診療プラクティス55「眼科での内服と注射」”, 本田孔士編集, 文光堂, 東京, 2000, pp.56-57.
- 4) H.D. Hoskins Jr., M.A. Kass, “BECKER-SHAFFER'S Diagnosis and Therapy of the Glaucomas”. 6th ed. The C.V. Mosby Company, St Louis, 1989, pp.470-484.
- 5) D.L. Epstein, W.M. Grant, Carbonic anhydrase inhibitor side effects, *Arch. Ophthalmol.*, **95**, 1378-1382(1977).
- 6) B.R. Friedland, J. Mallonee, D.R. Anderson, Short-term dose response characteristics of acetazolamide in man, *Arch. Ophthalmol.*, **95**, 1809-1812(1977).
- 7) B. Lehmann, E. Linnér, P.J. Wistrand, “Schering workshop in pharmacokinetics, Advances in the Biosciences 5”, G. Rospe (ed), Pergamon Press Inc., New York, 1969, pp.197-217.
- 8) A. Alm, L. Berggren, P. Hartvig, M. Roosdorp, Monitoring acetazolamide treatment, *Acta Ophthalmol. (Copenh.)*, **60**, 24-34(1982).
- 9) F.G. Berson, D.L. Epstein, W.M. Grant, B.T. Hutchinson, P.C. Dobbs, Acetazolamide dosage forms in the treatment of glaucoma, *Arch. Ophthalmol.*, **98**, 1051-1054(1980).
- 10) P.J. Wistrand, The use of carbonic anhydrase inhibitors in ophthalmology and clinical medicine, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **429**, 609-619(1984).
- 11) M.H. Schwenk, W.L. St. Peter, M.G. Meese, P.C. Singhal, Acetazolamide toxicity and pharmacokinetics in patients receiving hemodialysis, *Pharmacotherapy*, **15**, 522-527(1995).
- 12) D.J. Chapron, K.R. Sweeney, P.U. Feig, P.A. Kramer, Influence of advanced age on the disposition of acetazolamide, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 363-371(1985).
- 13) D.J. Chapron, I.H. Gomolin, K.R. Sweeney, Acetazolamide blood concentrations are excessive in the elderly: Propensity for acidosis and relationship to renal function, *J. Clin. Pharmacol.*, **29**, 348-353(1989).
- 14) D.W. Cockcroft, M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31-41(1976).
- 15) D.M. Chambers, M.H. White, H.B. Kostenbauder, Efficient extraction and reversed-phase high-performance liquid chromatography-ultraviolet quantitation of acetazolamide in serum, *J. Chromatogr.*, **225**, 231-235(1981).
- 16) L.B. Sheiner, B. Rosenberg, V.V. Marathe, Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **5**, 445-479(1977).
- 17) S.L. Beal, A.J. Boeckmann, L.B. Sheiner, NONMEM Users Guides, NONMEM Project Group, University of California, San Francisco, 1992.
- 18) I. Heller, J. Halevy, S. Cohen, E. Theodor, Significant metabolic acidosis induced by acetazolamide, *Arch. Intern. Med.*, **145**, 1815-1817(1985).
- 19) M. Inui, H. Azuma, T. Nishimura, N. Hatada, “Advances in Epileptology”, H. Akimoto, H. Kazamatsuri, M. Seino, A.A. Ward, Jr. (eds.), Raven Press, New York, 1982, pp.307-309.
- 20) P.J. Wistrand, P. Baathe, Inhibition of carbonic anhydrase activity of whole erythrocytes, *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, **26**, 145-168(1968).
- 21) “腎機能別薬剤使用マニュアル”, 乾賢一, 土井俊夫編著, 薬業時報社, 東京, 1999.