

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791680

研究課題名（和文） 血管外科患者における塩酸ランジオロールの薬物動態研究

研究課題名（英文） Pharmacokinetics of landiolol in patients undergoing vascular surgery

研究代表者

國澤 卓之（KUNISAWA TAKAYUKI）

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40339031

研究成果の概要（和文）：健常人から得られたパラメータを用いた予測血中濃度と実測値の大きな解離を認めなかった。血管外科患者における薬物動態パラメータは、健常人と大きな違いは無かった。ハイリスク患者におけるランジオロールの感受性の高さは、薬物動態よりも薬力学に寄与するところが多いと考えられた。

研究成果の概要（英文）：Measured concentrations of landiolol were similar to the predicted concentrations of landiolol calculated using parameters from healthy volunteer. There was no large difference in the pharmacokinetic parameters of landiolol in healthy volunteers and patients undergoing vascular surgery. High sensitivity to landiolol in high-risk patients are thought to be contributed to by pharmacodynamics rather than pharmacokinetics.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	500,000	150,000	650,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：麻酔学

## 1. 研究開始当初の背景

麻酔領域では、経静脈的に投与される薬物は、発売前後速やかに主にアメリカの大学研究機関から薬物動態（Pharmacokinetics: PK）が解明、発表され、投与量から血中濃度の予

測が可能となる。また、同時に薬力学（Pharmacodynamics: PD）も明らかにされ、有効血中濃度、患者による感受性を知ることが可能となる。つまりある患者の管理を行おうとする場合、投与量を決定することで、形

成される血中濃度を予測することが可能であり、これによる効果を推測することが可能である。また逆に期待する効果から、必要な血中濃度を決定し、必要な投与量を決定することが可能である。これらの典型的な例が、プロポフォールであり、血中濃度を一定にするようにシリンジポンプが投与速度を可変させるシステム (Target-controlled infusion: TCI) を搭載した商用シリンジポンプ (Diprifusor™, アストラゼネカ社、東京) も発売され、広く臨床で利用されている。このような状況の中、周術期管理に有用な短時間作用性β遮断薬である塩酸ランジオロールは、広く臨床で使用され、その有用性が報告されていた。その中でもハイリスク患者における低用量投与の有効性の報告が漸増していたが、ハイリスク患者における薬物動態パラメータが不明であるため、血中濃度が増加しているのか、感受性が増加しているのか明らかになっていなかった。

## 2. 研究の目的

健康人における、薬物動態 (PK) パラメータは、既に明らかになっているが、ハイリスク患者における PK パラメータは、明らかになっていないため、臨床における至適投与量に関する考察が不能であった。これを解決するためには、まず、血管外科患者に対してランジオロールの投与を行い、実際の血中濃度を測定して、ハイリスク患者の PK パラメータを算出することを計画し、これにより、ハイリスク患者における薬物動態を若年低リスク患者と比較することを可能とし、血中濃度

を指標とした安全な投与が可能となることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) まず、血管外科患者に対して、塩酸ランジオロールの投与を行う。これには、健康人の PK パラメータを用いて標的濃度調節持続静注 (TCI) システムを利用する。すなわち、血漿を標的器官として、この濃度が一定となるように投与量を変化させる投与法を行った。この標的濃度は、臨床的使用投与量から計算される血漿濃度上限 (1,000 ng/mL) とその半量を標的濃度として設定した。

(2) 次に実際の薬物濃度の実測を行った。PK パラメータの算出精度が上がるよう、投与初期、濃度変更直後の採血ポイントを増やし、各患者において 14 回の採血ポイントを設定し、実測を行った。塩酸ランジオロールは血漿で代謝されるため、採血スピッツには、エタノール・ワゴスチグミンを付加し、蛋白賦活化を行う処置をした。Bond Elute 抽出後、HPLC を利用して薬物濃度を測定した。測定は Suno ら (J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2009 Jun 1;877(16-17):1705-8.) の方法を使用した。

(3) これらの実測値を元に、専用の NONMEN ソフト (Beal SL et al: NONMEM User's Guide. San Francisco, NON MEM Project Group, University of California, 1992) を利用して、薬物動態解析を行った。「共変量の探索」身長、体重、性別、年齢、除脂肪体重、トランスアミナーゼ、アルブミン、総ビリルビン、コリンエステラーゼ、尿

素窒素、血清クレアチニンを検討する。これにより、血管外科患者における PK パラメータが算出されるが、この値を健常患者の PK パラメータと比較し、血管外科患者における薬物動態の検討を行った。

#### 4. 研究成果

標的濃度を  $0.5 \mu\text{g/mL}$  として投与を開始した 5 分後の実測血中濃度は、 $0.57 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$  であり、予測血中濃度と比較して大きな変動を認めなかった。また、代謝・排泄相においても、投与終了 5 分後の実測血中濃度は、 $0.38 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$  であり、健常人から得られたパラメータを用いた予測血中濃度と比較して大きな解離を認めなかった。得られた実測値を利用して算出された、血管外科患者における薬物動態パラメータに関しては、中央コンパートメントは、健常人の約 70%と算出されたが、薬物動態にもっとも影響を及ぼすクリアランスは、約 84%と算出され、大きな違いが無いことが判明した。これらの結果から、ハイリスク患者における薬物動態は、健常人に近く、薬物投与から得られる血漿濃度は、健常人に近い値であることが証明されたため、ハイリスク患者における感受性の高さは、薬力学的関与が、薬物動態的関与より大きいことが推測された。次なる研究としては、心臓麻酔患者における薬物動態研究に加え、薬力学的検討を行い、さらに薬力学に影響を及ぼす因子を検討することで、周術期における塩酸ランジオロールの効果推定の精度を向上させることが可能となり、至適投与量の推定が容易になることと思わ

れる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

国沢 卓之：薬物動態を意識した、塩酸ランジオロール投与。第 12 回麻酔科学ウインターセミナー (招待講演)、ニセコ、2012 年 2 月 11 日。

国沢 卓之：薬物動態を意識したランジオロール塩酸塩投与。日本臨床麻酔学会第 32 回大会 (招待講演)、郡山市。2012 年 11 月 2 日。

松本 恵、飯田 高史、吉村 学、国沢 卓之、遠山 裕樹、神田 浩嗣、黒沢 温、高畑 治、岩崎 寛：僧帽弁形成後 SAM にランジオロールが有効であった症例の検討～SAM の予測因子、ランジオロールの予測血中濃度～。第 7 回北海道急性臓器障害研究会、旭川市、2012 年 4 月 27 日。

勝見 紀文、国沢 卓之、呉 健太、三浦尚友、下岡 真衣、松本 英樹、藤本 一弘：塩酸ランジオロールの用手的 TCI 投与を利用して麻酔導入を行った三症例の検討。第 13 回 北海道周術期管理研究会、札幌市、2013 年 2 月 16 日。

〔図書〕（計 1 件）

笹川 智貴、国沢 卓之、岩崎 寛：超短時間作用型 $\beta 1$  アドレナリン受容体遮断薬ランジオロールの薬物動態：For Professional Anesthesiologists 心血管作動薬 Cardiovascular Drugs、土田 英昭編．克誠堂出版、東京、2013. P306-313.

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

國澤 卓之 (KUNISAWA TAKAYUKI)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40339031

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：