



## この章のまとめ

- 薬物の体内動態は、吸収、分布、代謝、排泄という過程に分類される。
- 薬物動態の把握には、血中濃度や生物学的半減期、バイオアベイラビリティ（生物学的利用能）などが用いられる。

## 1 薬物の吸収、分布、代謝、排泄 (ADME)

- 薬物は、体内に**吸収** (absorption) され血中に入ると、さまざまな臓器に**分布** (distribution) して薬理作用を発揮する。同時に、**代謝** (metabolism) されて不活性型に変化したり、体外に**排泄** (excretion) される (図 5-1)。

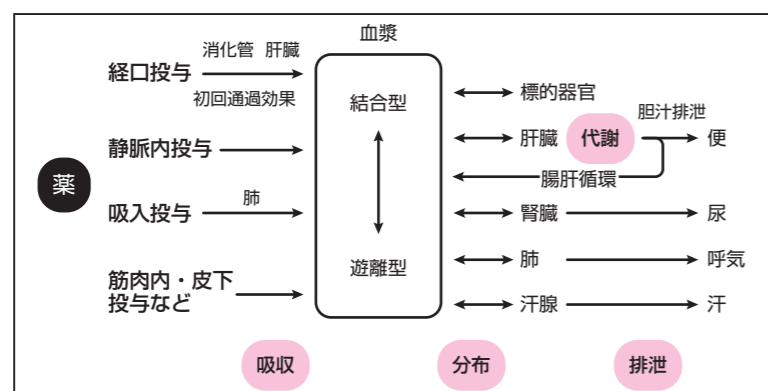


図 5-1 薬物の生体内動態

## 1) 吸収

- 経口投与による吸収過程は消化管で行われ、最も頻用される投与方法であるとともに、特有の現象を含む。そこで、ここでは経口投与における吸収過程について述べる。
- 薬物の吸収は主に小腸で行われる。
- 酸性の薬物は、酸性環境下の胃では非イオン型（分子型）が多くなる。そのため、胃で吸収されやすいが、胃の表面積は小腸と比べて圧倒的に小さいため、その絶対量は少ない。
- 薬物が吸収される際には、リン脂質二重層で構成された生体膜を通過する必要があり、脂溶性薬物は受動拡散される。また、薬物によっては、pHに応じてイオン型と非イオン型（分子型）の割合が変化する。後者のほうが生体膜の通過性が高い。

- 極性をもつ（水溶性）薬物は、**薬物トランスポーター**によって膜輸送される。

## 2) 分布

- 血中に入った薬物は、**血漿アルブミン**や **$\alpha_1$ 酸性糖タンパク質**が、それぞれ酸性薬物と塩基性薬物に結合する（**結合型**）。
- **遊離型**の薬物は、血管内皮の間を通過して組織へ移行する。
- 脳への移行には**血液脳関門**を通過する必要があり、脂溶性の高い薬物が通過する。

## 3) 代謝

- 脂溶性の薬物は、肝臓などで代謝されて水溶性となって体外に排泄される。
- **シトクロム P-450 (CYP)** は主要な薬物代謝酵素であり、酸化もしくは還元反応により薬物を代謝する。
- CYP はミクロソームに局在する。
- CYP によって代謝された薬物は、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、グルタチオン抱合、アセチル抱合、アミノ酸抱合などを受けて、水溶性代謝物となる。代謝を受けずに抱合される薬物もある。
- 生体内で代謝を受けて薬効を発揮する薬物を**プロドラッグ**と呼ぶ。
- 経口投与によって消化管粘膜（胃から直腸上部）から吸収された薬物は**門脈**に入り、全身血流にのる前に肝臓で代謝される。これを**初回通過効果** (図 5-1) と呼ぶ。

## 4) 排泄

- 薬物は主に尿中へ排泄される。
- ほかの排泄経路として、糞中、胆汁中、唾液中や胃液中、腸液中、呼気中、母乳中などへの排泄がある。
- 水溶性の高い薬物は、代謝を受けずに排泄されるものが多い。

## (1) 尿中排泄

- 糸球体濾過 (①)、尿細管分泌 (②)、尿細管再吸収 (③) の過程がある (図 5-2)。
- 糸球体濾過では、血漿タンパク質と結合していない非結合型薬物（遊離型）が濾過され尿中へ移行する。

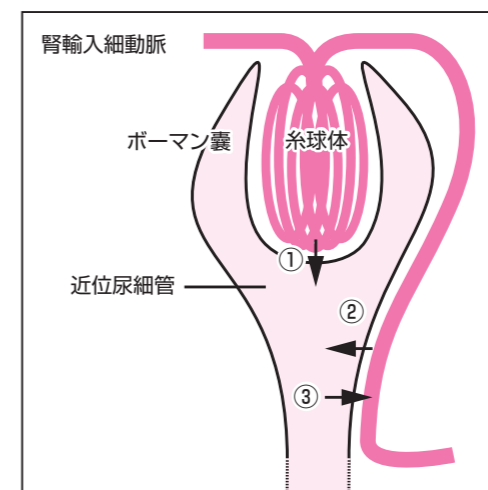


図 5-2 薬物の尿中への排泄

# 18

## 麻酔に用いる薬物 SAMPLE

練習問題はここから



### この章のまとめ

- 全身麻酔薬は中枢神経系に作用し、意識とすべての感覚を消失させる薬物である。
- 局所麻酔薬は末梢神経系に作用し、手術侵襲による刺激の伝導を遮断する薬物である。
- 麻酔補助薬は、麻酔導入時や手術時の安定した状態を作る薬物である。

### 1 全身麻酔薬

- 全身麻酔とは、患者の意識を消失させ、疼痛を制御し、手術侵襲に対するストレスを軽減することである。全身麻酔の主要な薬物が全身麻酔薬である。
- 投与経路によって**吸入麻酔薬**と**静脈麻酔薬**に分類される。
- 全身麻酔に必要な要素は、①意識の消失、②鎮痛、③身体の不働化（筋弛緩）、④有害な自律神経反射の抑制である。
- 麻酔深度によって順に、健忘、意識消失、鎮痛、筋弛緩、自律神経反射抑制が生じる。
- 単一の全身麻酔薬で、これらすべての要素を満たすには高用量となるため、呼吸・循環抑制などの副作用が生じる。したがって現代の麻酔では、それぞれの目的に応じた種々の薬物を組み合わせる（図 18-1）。
- 全身麻酔には、①**導入**、②**維持**、③**覚醒**、3つのステップがある（図 18-2）。
- 麻酔薬を使用して患者の意識を消失させた後、気管挿管までの過程を導入という。
- 導入には、**急速導入**と**緩徐導入**の2つの方法がある。
- 静脈麻酔薬を用いて導入することを急速導入、吸入麻酔薬を用いて導入することを緩徐導入という。
- 意識消失後、筋弛緩薬を静脈内投与し、喉頭筋を弛緩させ、気管挿管を行う。

- |           |                    |
|-----------|--------------------|
| 1. 前投薬    | : 鎮静、気道分泌・自律神経反射抑制 |
| 2. 静脈麻酔薬  | : 急速導入、麻酔維持        |
| 3. 吸入麻酔薬  | : 緩徐導入、麻酔維持        |
| 4. 筋弛緩薬   | : 気管挿管時、術中筋弛緩      |
| 5. 麻薬性鎮痛薬 | : 気管挿管時、術中・術後鎮痛    |
| 6. 循環作動薬  | : 血圧のコントロール        |
| 7. NSAIDs | : 術後鎮痛             |
| 8. 輸液・輸血  | : 循環血液量のコントロール     |
| 9. 抗菌薬    | : 術後感染予防           |

図 18-1 全身麻酔下手術で使われる薬物

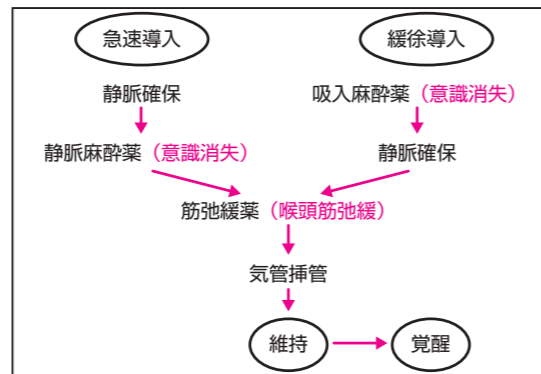


図 18-2 全身麻酔の流れ

### 1) 吸入麻酔薬

#### (1) 吸入麻酔薬の薬物動態

- 吸入麻酔薬による導入は、①肺胞気中での麻酔薬の濃度上昇、②肺胞から血中への移行、③中枢神経を含む臓器・組織への移行、これら3つのステップを経て行われる。
- 吸入気、肺胞気、血液、中枢神経、それぞれの麻酔薬濃度が平衡に達した時点で導入が完了し、麻酔深度の調節が可能となる（図 18-3）。
- 麻酔薬の吸入濃度が高いと肺胞内濃度の上昇が速くなることを**濃度効果**という。
- 2種類の吸入麻酔薬を混合した場合、第1のガスが高濃度であると濃度効果によって吸収が速くなり、第2のガスの吸収も速くなることを**二次ガス効果**という。
- 胞気中の麻酔ガス濃度を1とした場合の血中濃度比を**血液 / ガス分配係数**といい、小さいほど導入・覚醒は速くなる。
- 侵害刺激に対して50%のヒトまたは動物個体が体動を示さない、1気圧における麻酔薬の最小肺胞内濃度（%）を**MAC (minimum alveolar concentration)**といい、値が小さいほど全身麻酔作用が強い。

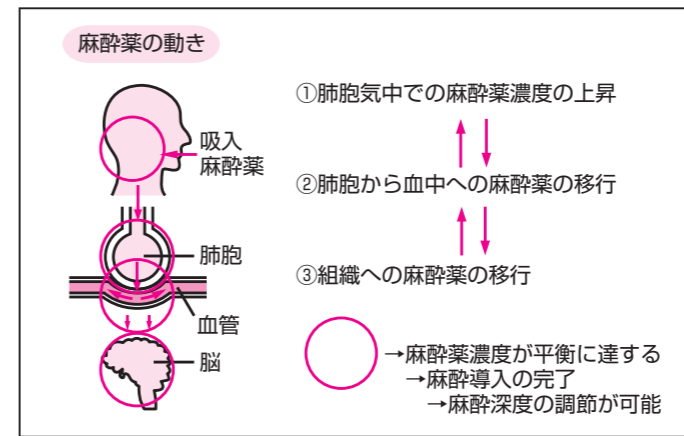


図 18-3 吸入麻酔薬の薬物動態

#### (2) 吸入麻酔薬の種類と特徴 (表 18-1)

- 常温常圧下で気体である麻酔薬を**ガス麻酔薬**という。
- 常温常圧下で液体である麻酔薬を**揮発性麻酔薬**という。
- ガス麻酔薬である**亜酸化窒素**は、全身麻酔作用が弱いのでほかの吸入麻酔薬と併用する。
- 亜酸化窒素を併用することで、二次ガス効果により導入が速くなる。
- 亜酸化窒素には鎮痛作用があり、濃度50%でモルヒネ10mgと同等である。
- 亜酸化窒素は**吸入鎮静法**に用いることができる。
- 亜酸化窒素は、地球温暖化作用、造血系への影響から、使用頻度が減少している。
- **セボフルラン**は、導入・覚醒が速やかで日本ではよく使われている揮発性麻酔薬である。
- **デスフルラン**は、導入・覚醒は速いが、麻酔作用は弱い。気道刺激性があるために緩徐導入には用いられない。
- **イソフルラン**は、生体内代謝率が低い、頻脈を引き起こすなどの特徴がある。現在、日本では販売中止となった。

## 臨床のポイントを考えてみよう



## モルヒネの副作用

担当患者にモルヒネが投与されることになった。この薬物が消化器系に起こす代表的な2つの副作用とその対応法は？

(国家試験過去問題 第110回 A-126 を参考に作成)

**A** おうき・おうと  
嘔気・嘔吐、便秘

## ポイント

≫ p.126 を参照

- モルヒネは、麻薬性鎮痛薬で $\mu$ 受容体アゴニストである (≫ p.125-126 を参照)。一般的な歯科医院よりは大学病院などでの研修中での担当患者を想像すると良い。
- モルヒネはほとんどの疼痛に有効だが、がんに伴う痛みのがん性疼痛の制御(緩和)のため反復投与される。
- 嘔気・嘔吐はモルヒネの投与を始めたばかりの時期にしばしば見られる。耐性 (≫ p.32 を参照) が形成されやすい副作用で、反復投与後、数日から1週間以内に消退することが多い。この副作用に対する薬物治療を行わないこともある。
- この嘔気・嘔吐は、延髄第四脳室底にある化学受容器引き金帯の $\mu$ 受容体の活性化により遊離が増大したドパミンにより嘔吐中枢が刺激されて起こる。
- 制吐薬 (ドパミン受容体アンタゴニスト: ハロペリドール、クロルプロマジン)のほか、体動時のふらつき感を伴い嘔気・嘔吐が起こる場合は抗ヒスタミン薬 ( $H_1$ 受容体アンタゴニスト: ジフェンヒドラミン) を投与することがある。
- 便秘はモルヒネの投与により消化管運動が抑制されて起こる。耐性が形成されにくい副作用である。
- 消化管の運動抑制には、腸管の副交感神経に分布する $\mu$ 受容体の活性化による副交感神経終末からのアセチルコリン遊離の減少が関わる。
- 下剤として大腸刺激性下剤や浸透圧下剤を投与することがある。
- このモルヒネ誘発性の便秘の治療のため、血液脳関門を通過しにくく末梢の $\mu$ 受容体を選択的に遮断するアンタゴニストのナルデメジン投与することがある (≫ p.128 を参照)。



## 口腔がん患者の疼痛コントロール

口腔がん患者の疼痛治療に参画することになった。がん疼痛マネジメントに関するWHOのがん疼痛のガイドラインに基づいた鎮痛薬の投与の基本原則を4つ挙げよ

(国家試験過去問題 第103回 C-65 と第109回 A-88 を参考に作成)

**A** 鎮痛薬は「経口的に」「時間を決めて」「患者ごとに」「細かい配慮をもって」投与

## ポイント

- 1986年に発表された「WHO方式がん疼痛治療法」は、がんに伴う痛みの治療の国際的な基準である。本邦のがん患者の疼痛治療の基準でもある(口腔がんもがんのひとつ)。
- 「WHO方式がん疼痛治療法」が提唱される以前、がんの痛みの治療はがん治療の効果が望みにくい「末期」で行うという考え方があった。現在は、がんと診断されたときからがんの治療と並行して痛みも必要に応じて治療することをWHOは提唱している。
- 上記治療法に関わるガイドラインは数度改訂され、最近のもの(2018年度版)によるとがん患者の疼痛治療のため鎮痛薬は「経口的に」「時間を決めて」「患者ごとに」「細かい配慮をもって」投与するのが基本原則(4つの基本原則)である。
- 「経口的に」とは、鎮痛薬は可能な限り経口投与すること。
- 「時間を決めて」とは、適正な決まった時間に投与すること。痛みが無くなるまで段階的に増量するとともに、薬の効果がなくなる前に次の投与を行う。つまり、患者にあった投与時間のスケジュールを決め規則正しく投与する。
- 「患者ごとに」とは、上記2つの事項以外に痛みの種類と場所を考慮のうえ、最適な治療を検討し決定すること。対象患者が納得するレベルまで痛みが取れるのが適切な投与量である。
- 「細かい配慮をもって」とは、患者とその家族が使用できるように薬の名前、使用理由、投与量、投与間隔を含めて鎮痛薬のレジメン(投与計画)を書き出すことで、さらに各薬の副作用について患者に注意するよう知らせることである。
- かつて「鎮痛薬使用の原則」には「除痛ラダー(三段階除痛ラダー)に沿って効力の順に」があり、これを含めて5原則であった(最近のガイドラインでは上記の4原則)。
- 三段階除痛ラダー(図22-1)は、がんの痛みの鎮痛薬による治療の概要を示す教育ツールとして生かされている(2014年度版ガイドラインの記載より)。ラダー(ladder)とは、はしごや段階の意(英語)。
- 三段階除痛ラダーに基づき、ある鎮痛薬を増量しても効果が不十分な場合(図: 痛みの残存ないし増強)は、効果が一段強い鎮痛薬に切り替える(図)。痛みの程度に応じて必要な鎮痛薬を選択すること(疼痛治療は常に第一段階から始まるわけではない)。