

特別寄稿

松大Topics:

低アルブミン状態におけるミダゾラムの作用遷延
および増強に関する検討

愛媛大学医学部附属病院 薬剤部 矢野 賢明

【はじめに】

著者は、愛媛大学医学部附属病院薬剤部に勤務しており、集中治療・救急領域での病棟薬剤業務を行っている。病棟薬剤業務は、「この薬剤の選択っていいの?」、「なぜこの副作用が高頻度で起きるの?」といったクリニカルクエストの宝庫であり、その問題を解決するためには、論文検索や論文読解、さらには必要に応じて研究を計画し実行する能力が求められる。著者は、薬剤師としてスキルアップするためには、そのような能力が必要不可欠だと感じ、松山大学大学院医療薬学研究科に入学した。指導教員である渡邊真一先生をはじめ多くの先生方にご指導いただき、ミダゾラム (MDZ) に関して研究に取り組んだ。

短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤である MDZ¹ は、鎮静および抗痙攣作用を目的に汎用されているが、肝・腎機能障害、肥満および長期使用など様々な要因による作用の遷延や増強が問題となっている²⁻⁵。一方、これらの要因以外にも 97% と極めて高い MDZ の蛋白結合率⁶に着目し、血中アルブミン (ALB) が低下した場合には遊離型血中濃度が上昇し、MDZ の作用遷延および増強に伴う MDZ の作用遷延や増強が起こる可能性も考えている。

本稿では、クリニカルクエストである「低 ALB 状態における MDZ の作用遷延および増強」を博士論文のテーマとし、大学院在学中に得た知見についてまとめて紹介する。

【低 ALB 血症ラットにおける MDZ の作用遷延および作用増強に関する薬理学的検討】

低 ALB 血症ラットを用いて、MDZ の作用に対する血清 ALB の影響を検討することを目的に、行動薬理学的試験を行い、MDZ の作用遷延および増強について評価した。蛋白含有量を調整した飼料を 6 週齢の Wister 雄性ラットに摂餌させ、低 ALB 血症ラットを作製した。その後、作製した低 ALB ラットに MDZ を投与し、行動薬理学的試験 (Rotarod test (運動量), Grip strength test (筋力), Open field test (自発運動量)) を実施し、低 ALB 状態下での MDZ の薬理作用を検討した。結果を Fig. 1 に示す。

コントロールラットと比較して低 ALB ラットで MDZ 投与 10 分後および 60 分後に運動量および自発運動量の低下がみられ、120 分後にその障害は改善されていた。一方で、筋力は MDZ 投与 10 分後、60 分後、120 分後のすべてで低下がみられた。以上の結果より、MDZ による自発運動量の減少と筋弛緩作用が、血清 ALB 値の低下により発現することが確認できた。特に筋弛緩作用の遷延がみられ、回復に時間を要する可能性が示唆された⁷。

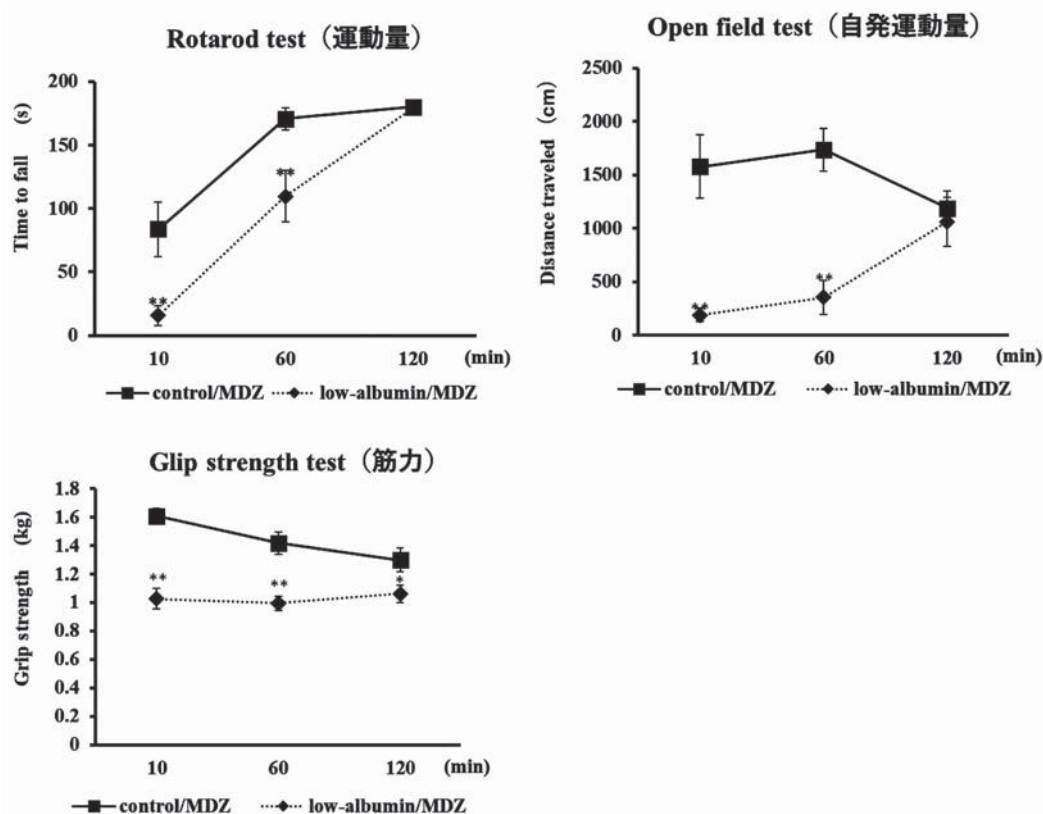


Fig. 1 MDZ による低 ALB 血症ラットの運動量および筋力に及ぼす影響

MDZ (5mg/kg) 投与 10 分, 60 分および 120 分後に行った。Mann-Whitney U -test を用いて解析を行い ($n = 10-11$ /群), 有意水準は $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ とした。得られた値は平均値 $\pm$ 標準誤差 (SE) で示した。

【低 ALB 血症ラットにおける MDZ の作用遅延に及ぼす血中および脳内濃度の影響】

前述した行動薬理学的試験において, 低 ALB 血症ラットに対する MDZ 投与により, 低 ALB 血症ラットの運動量, 自発運動量および筋力の低下が確認できたものの, その要因については検討できていなかった。そこで著者は, これら現象が血中濃度または脳内濃度に因るものか確認するために, 行動薬理学的試験と同様の方法で低 ALB 血症ラットの作製および MDZ の投与を行い, MDZ 投与後 10 分後および 60 分後における血中 MDZ 総濃度, 遊離型 MDZ 濃度および脳内 MDZ 濃度について HPLC を用いて測定した。結果を Fig. 2 に示す。

MDZ 投与 10 分後において, 低 ALB ラットではコントロールラットと比較して MDZ 総血中濃度および脳内濃度は有意な差はみられなかったものの, MDZ 投与 60 分後においては, 低 ALB ラットではコントロールラットと比較して MDZ 総血中濃度および脳内濃度が高値であった。一方で, 遊離型血中濃度は測定できなかった。MDZ 遊離型濃度が定量限界以下にもかかわらず脳内濃度が増加した理由として, 様々な要因が考えられるが, 低 ALB 状態下で増加すると予想された遊離型 MDZ が速やかに脳内へ移行したと推察した。先行研究では, 脳内へ移行した後は緩やかに末梢組織へ蓄積し, 血中濃度が低下した際に末梢組織から血中へ再分配していることが報告されている⁸が, 本研究においても同様の結果が得られ, MDZ 作用遅延の一因であることが示唆された。

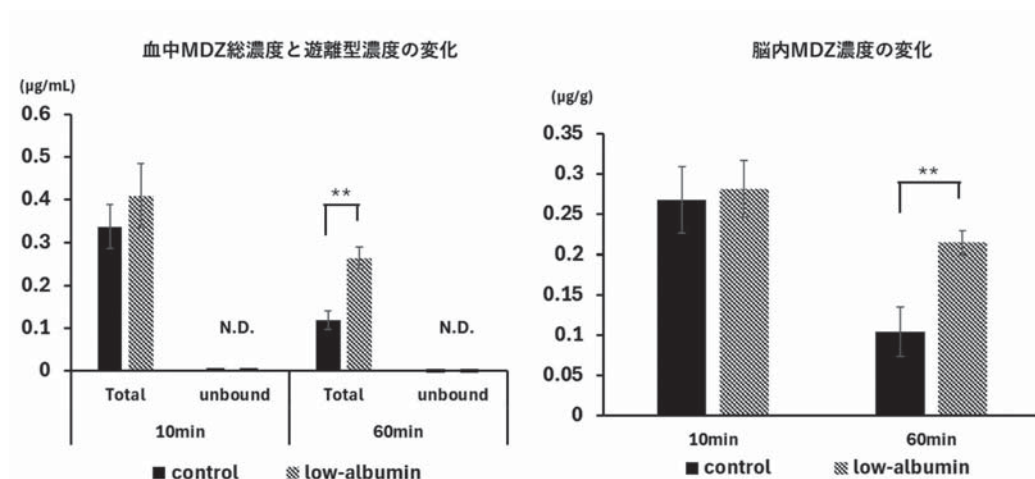


Fig. 2 MDZ 投与後の血中濃度および脳内濃度の推移

Student's t-test を用いて解析を行い (n=7-8/ 群), 有意水準は **P<0.01 とした。得られた値は平均値 ± 標準誤差 (SE) で示した。

【集中治療室における MDZ の作用遷延と ALB の影響】

愛媛大学医学部附属病院および松山市市民病院の ICU に入室した患者で, MDZ を持続投与された 18 歳以上の患者を対象に, MDZ の作用遷延状況を確認し, MDZ 作用遷延にどのような因子が関連しているかを確認した。MDZ の作用遷延は 68 例中 16 例 (23.5%) で確認され, ロジスティック回帰分析を行った結果, ALB の低下が MDZ 作用遷延と関連のある因子であった。

Table 1 Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) による意識レベルの評価

Score	Condition	Description
4	好戦的	明らかに好戦的、暴力的、スタッフに危険が差し迫っている
3	非常に興奮した	チューブやカテーテル類の自己抜去、攻撃的
2	興奮した	頻繁な非意図的な行動、人工呼吸器の非同調
1	落ち着きのない	不安で絶えずそわそわしている、動きは攻撃的でも活発的でもない
0	意識清明	
-1	傾眠状態	完全に意識清明ではないが、呼びかけに 10 秒以上の開眼、アイ・コンタクトでの応答
-2	浅い鎮静	呼びかけに 10 秒未満のアイ・コンタクトで対応
-3	中等度鎮静	呼びかけに動き、体動で応答するがアイ・コンタクトなし
-4	深い鎮静	呼びかけに無反応、しかし身体刺激で動く、または開眼
-5	昏睡	呼びかけにも身体刺激にも無反応

ミダゾラム投与終了後、RASS ≤ -4 から RASS ≥ -2 への改善に要する時間を評価する。

Table 2 RASS 改善時間が 48 時間未満と 48 時間以上の比較と患者背景

	Overall	RASS Improvement Time		P value
	n = 68	< 48hr (n = 52)	≥ 48hr (n = 16)	
性別 (男性), no (%)	46 (67.6)	38 (73.0)	8 (50.0)	0.126
年齢, Median (IQR)	66.0 (55.8-72.3)	63.5 (54.8-70.3)	72.0 (66.8-77.0)	0.02
BMI, Median (IQR)	24.6 (21.7-26.3)	23.9 (21.7-26.1)	25.9 (22.6-28.5)	0.154
アルブミン (g/L), Median (IQR)	25.0 (22.0-27.0)	25.0 (23.8-28.0)	22.0 (19.0-23.0)	0.0002
ICU 入室期間 (day), Median (IQR)	16.0 (10.3-24.8)	13.1 (8.5-22.2)	27.0 (21.8-54.6)	0.0005
GFR (mL/min/1.73m ²), Median (IQR)	80.6 (46.3-93.9)	81.8 (59.0-96.0)	43.8 (15.1-72.3)	0.0059
体外循環 (あり), no. (%)	18 (26.4)	11 (21.1)	7 (43.8)	0.105
ミダゾラム投与量(mg/hr), Median (IQR)	7.9 (5.7-9.4)	7.9 (5.7-9.1)	9.0 (6.1-10.6)	0.281
ミダゾラム投与期間 (hr), Median (IQR)	102.0 (64.5-165.3)	101.5 (66.8-157.8)	107.0 (47.6-254.3)	0.919
ミダゾラム投与中の併用薬, no. (%)				
デクスメデトミジン	28 (41.2)	25 (48.1)	3 (18.8)	0.0454
プロポフォール	55 (80.1)	45 (86.5)	10 (62.5)	0.063
ロクロニウム	25 (36.8)	15 (28.9)	10 (62.5)	0.0197
フェンタニル	58 (85.3)	45 (86.5)	13 (81.3)	0.689
ミダゾラム投与終了後の併用薬, no. (%)				
デクスメデトミジン	47 (69.1)	39 (75.0)	9 (56.3)	0.21
プロポフォール	39 (57.4)	30 (57.7)	9 (56.3)	1
ロクロニウム	0	0	0	0
フェンタニル	51 (75.0)	39 (75.0)	12 (75.0)	1
ICU 入室原因疾患, no. (%)				
呼吸器疾患	46 (67.6)	34 (65.4)	12 (75.0)	
心疾患	10 (14.7)	7 (13.5)	3 (18.8)	
消化器疾患	4 (5.9)	4 (7.7)	0	
外傷	4 (5.9)	4 (7.7)	0	
てんかん重責	1 (1.5)	1 (1.9)	0	
破傷風	1 (1.5)	0	1 (6.3)	
薬物中毒	1 (1.5)	1 (1.9)	0	
低血糖昏睡	1 (1.5)	1 (1.9)	0	

Table 3 ロジスティック回帰による多変量解析

Factor	Adjusted OR (95% CI)	P value
年齢 (歳)	1.08 (0.98-1.19)	0.115
性別 (男性)	0.39 (0.05-2.95)	0.361
BMI	1.17 (0.92-1.48)	0.208
アルブミン (g/L)	0.61 (0.44-0.85)	0.003
GFR (mL/min/1.73m ²)	0.97 (0.94-1.01)	0.173
ミダゾラム投与期間 (hr)	1.00 (0.99-1.01)	0.617
ICU 入室期間 (day)	1.03 (0.98-1.09)	0.259

【総括】

これらの結果より、MDZ 作用の遷延には低 ALB 状態が関連していることが明らかとなった。本研究が臨床現場で有用なものとして認知されるためには、ALB 濃度がどの程度維持できれば MDZ の作用遷延を回避できるか、また、MDZ 作用遷延を回避するために、薬剤の蛋白結合を利用した新たな機序の薬剤などを検討していく必要があると考える。そのためにも、臨床データ解析の拡大や、遊離型 MDZ の関連解明が必要である。本研究が、実臨床で MDZ を使用する患者の副作用回避および ICU 入室期間短縮の一助となるよう、さらなる研究に臨みたい。

【参考文献】

1. Spina SP, Ensom MHH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. PHARMACOTHERAPY 2007;27(3):389-398.
2. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. LANCET 1995;346(8968):145-147.
3. Brill MJE, Van Rongen A, Houwink API, et al. Midazolam pharmacokinetics in morbidly obese patients following semi-simultaneous oral and intravenous administration: a comparison with healthy volunteers. Clinical Pharmacokinetics 2014;53(10):931-941.
4. Driessen JJ, Vree TB, Guelen PJ. The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. Acta Anaesthesiologica Belgica 1991;42(3):149-155.
5. Bremer F, Reulbach U, Schwilden H, Schüttler J. Midazolam therapeutic drug monitoring in intensive care sedation: a 5-year survey. THERAPEUTIC DRUG MONITORING 2004;26(6):643-649.
6. Fragen RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. CLINICAL THERAPEUTICS 1997;19(3):405-19.
7. Yano T, Watanabe S, Kurokawa Y, Sakamoto Y, Hidaka N, Tanaka M. Pharmacological Investigation of Hypoalbuminemia on the Prolonged and Potentiated Action of Midazolam in Rats. Biological Pharmaceutical Bulletin 2024;47(4):785-790.
8. Swart EL, Zuideveld KP, De Jongh J, Danhof M, Thijs LG, Strack van Schijndel RMJ. Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients. British Journal of Clinical Pharmacology 2004;57(2):135-145.