

質疑応答

(質問) アミオダロンは使いにくい抗不整脈薬と聞いていますが、具体的な使用法についてご教示ください

(福井県：S・F)

(回答) 上野 和行*

アミオダロンは難治性不整脈に対して高い有用性が認められているが、心外性の重篤な副作用もあり、その使用が制限されている。またアミオダロンは非常に特徴的な体内動態を有しており、そのため使用法がより難しい。しかし近年低用量療法の有用性と安全性が認められるようになり、国内においても広く用いられるようになってきた。また薬物体内動態に関する研究も臨床だけでなく基礎レベルにおける研究も報告されるようになり、最近では体内動態がより明らかになってきた。著者はこれまでのアミオダロン投与患者を対象として体内動態を研究してきたが、その経験を踏まえて具体的な使用法と薬物体内動態からのアミオダロンの適正使用上の注意事項を述べる。

アミオダロンの薬物動態の特徴

アミオダロンの物性としては、オクタノール/水分分配係数は極めて高く脂溶性が非常に高い。消化管からの吸収は良好であるが初回通過効果が大い。従ってバイオアベイラビリティは30~65%と小さくかつバラツキがある。蛋白結合率は96%と高く、かつ組織分布は極めて大きく、みかけの分布容積 (Vd) は100 l/kg以上である (ジゴキシン; Vd 約 7 l/kg, アミノグリコシド系抗生物質; 約 0.2 l/kg)。特に脂肪組織への移行が高く次いで、肺>肝>甲状腺>脾, 心, 腎>骨格筋の順である。薬物の体内からの消失は腎から未変化体で排泄される腎排泄型薬物と肝などで代謝され腎あるいは胆汁中へ排泄される肝代謝型薬物とに大別されるが、アミオダロンはほぼ100%肝代謝

型薬物である。代謝における分子種は主として CYP3A4 である。CYP3A4 は遺伝的多型性のない分子種であるが、代謝における相互作用は非常に多い。またアミオダロンは P 糖蛋白質の基質になることが知られている。P 糖蛋白質は小腸刷子縁膜、肝臓の胆管腔側、腎近位尿管管腔側、血液脳関門などに発現しており細胞内から細胞外へとくみ出すはたらきを有するトランスポーターである。アミオダロンの体内からの消失は非常に緩慢で消失半減期は長期投与では 1~2 ヶ月と非常に長い。また代謝物 デスエチルアミオダロン (DEA) も同様の薬効がある。従って血中濃度が一定に達するのには非常に長期間必要である。

一方、活性代謝物 DEA は薬物代謝酵素 CYP や P 糖蛋白質を阻害することが報告されている。すなわち代謝物が親化合物の代謝を抑制することになる。临床上アミオダロンの血中濃度が定常状態に達するのには非常に長くかかるのはこの現象にも一因があると考えられる。

相互作用に関する問題点

アミオダロン投与時、注意しなければならないひとつの問題点として薬物相互作用がある。併用により相互作用が報告されている薬物は多く、かつ临床上併用される頻度も高い。例えば、ジゴキシン¹⁻³⁾、ワルファリン (主代謝酵素は CYP2C9)^{4,5)}、フェニトイン (同 CYP2C9)^{6,7)}、フレカイニド (同 CYP2D6)⁸⁾、シクロスポリン (同 CYP3A4)^{9,10)}、リドカイン (同 CYP3A4)¹¹⁾ などが報告されている。これらの相互作用の機序はジゴキシンでは P 糖蛋白質を介した相互作用、ジゴキシン以外は代謝における相互作用である。

*国立循環器病センター薬剤部

代謝における阻害係数はアミオダロンよりも DEA が強く、分子種としては CYP2C9>2D6>3A4>2C19>1A2 と報告されている¹²⁾。相互作用の機序から考えればβ遮断薬（同 CYP2D6）も相互作用があると考えられるので注意する必要がある。相互作用の程度としてはジゴキシンやワルファリンでは併用により血中濃度が2倍以上に上昇する。従って併用時はジゴキシンやワルファリンの投与量を半減する必要がある。併用時血中濃度のモニタリング、ワルファリンでは PT-INR のモニタリングが不可欠である。またジゴキシンの場合はアミオダロンおよび DEA の濃度依存的に血中濃度が上昇する。アミオダロンおよび DEA の血中濃度の上昇は非常に緩やかなので、相互作用の影響も長期にモニタリングする必要がある。しかし代謝における相互作用は例えばワルファリンでは約2週間程度で一定に達するように比較的短期間で相互作用の影響は定常に達する。従ってアミオダロン併用開始時からワルファリンの投与量を半減しておくのもひとつの方法である。

投与量設定

通常一般的にはアミオダロンの投与量は最初の2週間は400 mg/day, 3週目からは200 mg/dayである。アミオダロンの有効血中濃度域に関する報告は少なく0.5~2.5 μg/mlという報告もあるが、活性代謝物 DEA をも含めた報告ではないので、必ずしも正しいとは限らない。著者は約200例の患者の血中濃度をモニタリングしたが、通常の投与法でアミオダロンの血中濃度が2.0 μg/mlをこえる症例は約1~2%で非常に少なかった。また薬物体内動態には年齢を始め種々の因子が影響を与えることが知られているが、アミオダロンの体内動態には腎機能あるいは年齢は影響を与えないので、投与量設定時にはこれらの因子は考慮する必要はない。通常の投与量および方法で良いと考えられる。但し体重を少し考慮するのはよいであろう。

副作用とそのモニタリング

抗不整脈薬使用時の問題点として薬物投与における不整脈の悪化がある。アミオダロン投与時においては比較的導入期にあらわれる場合が多いので導入期には注意が必要である。心外性の副作用

としては分子内にヨウ素を含有するため甲状腺、眼に対する副作用が知られている。最も重要な副作用は間質性肺炎、肺繊維症などの肺障害である。低用量療法においては肺障害の頻度は非常に少なくなってきたが、投与中止後においても体内からの消失には数カ月要するため、特に早期発見が重要である。副作用の第1発見者が患者自身であることを考えれば、患者に対する十分な副作用の説明、特に肺障害に対する説明が不可欠であり、かつ定期的な検査データのチェックも必要である。副作用や検査項目などの説明を考えれば、アミオダロン療法導入時における患者教育は非常に重要である。

チーム医療としてのアミオダロン療法のすすめ

アミオダロンは非常に有効性の高い抗不整脈薬であり、投与方法もほぼ確立していると考えられ、今後使用頻度が増加することが予測される。使用時の問題点としては前述の相互作用と副作用があげられる。一般的に相互作用と副作用に関しては臨床上これまで比較的重点をおいてモニタリングされていなかった問題であり、その意味からはアミオダロンは扱いの難しい薬物と言えるであろう。しかし、反対にアミオダロン投与時相互作用と副作用に関して十分モニタリングできれば比較的使用法が容易な薬物と言えるであろう。相互作用と副作用のモニタリングおよびそれに関する患者教育の問題を考えれば医師だけでなく看護師、薬剤師等を含めた患者を中心としたチーム医療としてのアミオダロン療法の実施が有効であると考えられる。近年いろいろな観点からチーム医療が言われるようになってきたが、アミオダロンを使用時には重要なキープイントであると考ええる。

文 献

- 1) Nademance K, Kannan R, Hendrickson J, et al : Amiodarone-digoxin interaction: clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetics mechanisms and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 4: 111-116, 1984
- 2) Oetgen WJ, Sobol SM, Tri TB, et al : Amiodarone-digoxin interaction clinical and experimental observations. *Chest* 86:75-79, 1984
- 3) Santostasi G, Fantin M, Maragno I, et al : Effects of amiodarone on oral and intravenous digoxin kinetics in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 9: 385-390,

- 1987
- 4) Heimark LD, Wienkers L, Kunze K, et al : The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther* 51 : 398-407, 1992
 - 5) O'Reilly RA, Trager WF, Rettie AE, et al : Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. *Clin Pharmacol Ther* 42 : 290-294, 1987
 - 6) Nolan PE, Marcus FI, Hoyer G, et al : Pharmacokinetics interaction between intravenous phenytoin and amiodarone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 46 : 43-50, 1989
 - 7) Nolan PE, Erstad BL, Hoyer GL, et al : Steady-state interaction between amiodarone and phenytoin in normal subjects. *Am J Cardiol* 65 : 1252-1257, 1990
 - 8) Funck-Brentano C, Becquemont L, Kroemer HK, et al : Variable disposition kinetics and electrocardiographic effects of flecainide during reported dosing in humans: Contribution of genetic factors, dose-dependent clearance, and interaction with amiodarone. *Clin Pharmacol Ther* 55 : 256-269, 1994
 - 9) Nicolau DP, Uber WE, Crumbley AJ, et al : Amiodarone-cyclosporine interaction in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 11 : 564-568, 1992
 - 10) Chitwood KK, Abdul-Haqq AJ, Heim-Duthoy KL, et al : Cyclosporine-amiodarone interaction. *Ann Pharmacother* 27 : 569-571, 1993
 - 11) Siegmund JB, Wilson JH, Imhoff TE : Amiodarone interaction with lidocaine. *J Cardiovasc Pharm* 21 : 513-515, 1993
 - 12) Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, et al : Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: Prediction of in vivo drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 49 : 244-253, 2000