

私の眼房水研究

眼房水中ジクロフェナクの総濃度と遊離濃度及び ジクロフェナクの眼房水中アルブミンへの結合

九州医療科学大学薬学部臨床薬学第二講座教授 高 村 徳 人



私はここ10年以上眼科領域の研究に打ち込んできた。何故、眼科領域の研究なのかという理由がある。十数年前、大学の先輩が二十年目に医師になることを決意され、五十歳前に医師となり眼科医となった。彼は医師免許だけにとどまらず医学博士も取得したいと強く思われるようになり私を訪ねて来られたのである。彼の務めていた眼科クリニックの理事長も彼を支援されており、ある日、研究打ち合わせの際、理事長から眼科診療についての話を聴くことになったのである。この時、理事長が言った内容に私は衝撃を受けたのだ。それは何かというと、「眼科の病気はすべて目の外から観察すれば分かるんです（＝非侵襲的に診断できる）」という衝撃の内容であった。私は非侵襲的に使用できるADME聴診器の開発を目指していたので、この話を聴いて胸が高鳴った記憶が鮮明に残っている。こうして、眼科領域の研究が始まったのである。具体的には、眼内にある房水（眼房水）中に存在するアルブミンと点眼薬との結合に関する研究である。そのためには点眼後の眼房水が必要となる。その眼房水は白内障手術開始3時間前、2時間前、1時間前、30分前にジクロフェナク点眼液を患者に1回1滴、合計4回点眼し、手術開始後前房より採取している。まずは、これらの眼房水中のジクロフェナク総濃度を測定して驚いた。それは何かといえば眼房水中のジクロフェナク総濃度に大差が生じていたのである（3時間の間に4回も確実に点眼しているので大差は生じにくいと思っていたのだが）（図1）。次に、薬効はジクロフェナク総濃度ではなくジクロフェナク遊離濃度と直結するので、それも測定してみた（図2）。ここで、患者No.1から患者No.31までを図1と図2で順に見比べていくと異変に気付くことだろう。特に患者No.23は異常な気がする。なぜならば、ジクロフェナク総濃度が比較的高いにもかかわらず、極端にジクロフェナク遊離濃度が低いという考えられない現象だからである。このような患者の存在を想定せずにジクロフェナク総濃度だけに注目してしまうと、薬効において誤った判断となる。だから、ここに示す遊離濃度のデータは極めて貴重なものである。

ここで、患者No.23の位置をジクロフェナク総濃度とジクロフェナク遊離濃度の相関図で確かめてみると

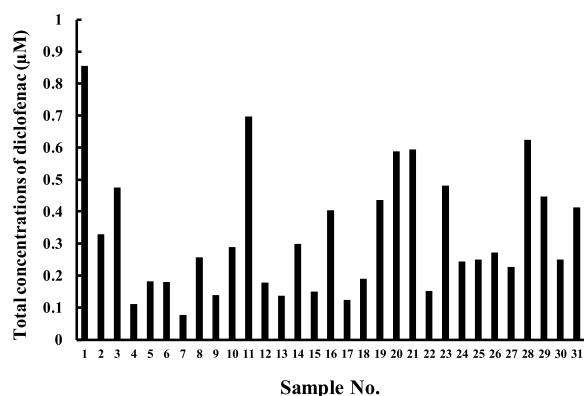


図1 患者眼房水中のジクロフェナク総濃度

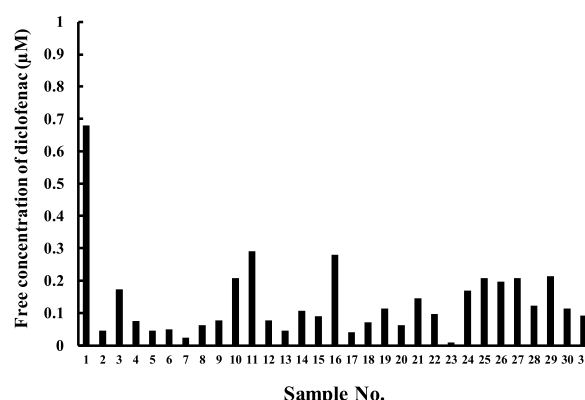


図2 患者眼房水中のジクロフェナク遊離濃度

医 療

点線の直線から極端に外れていることが分かる（図3）。このような特殊な患者が実際に存在するわけである。患者No.23ほどではないが患者No.2や患者No.20も注意すべきかもしれない。つまり、ジクロフェナク総濃度だけではジクロフェナク遊離濃度を予測できない患者が存在するということである。この原因は、ずばり眼房水中におけるアルブミンの濃度や質の違いによるものである。アルブミン濃度が高ければジクロフェナクのアルブミンへの結合は増強されるためジクロフェナク遊離濃度はジクロフェナク総濃度に対し著しく小さくなる。あるいは、質的变化では特に変異体アルブミンが存在する場合や特殊な内因性物質が多く存在する場合にアルブミンの構造変化が引き起こされアルブミンの結合サイトの結合性が著しく高まる場合がありジクロフェナクのアルブミンへの結合は増強されるためジクロフェナク遊離濃度はジクロフェナク総濃度に対し著しく小さくなる。

ここで、ジクロフェナクの眼房水中アルブミンへの結合率を示す（図4）。ご覧の通り、患者No.23の結合率は1.0つまり100%に近い。この患者の場合はジクロフェナクのアルブミン結合が強すぎてジクロフェナクの遊離濃度が少なすぎるため効果が期待できない。それを改善するためには、眼房水内でジクロフェナクのアルブミン結合を阻害剤で置換（＝結合阻害）する必要がある。それができれば、ジクロフェナク遊離濃度を増加させることができるため効果を高めることが可能となる。その概念図を図5に示す。それこそが私の研究の目的である。

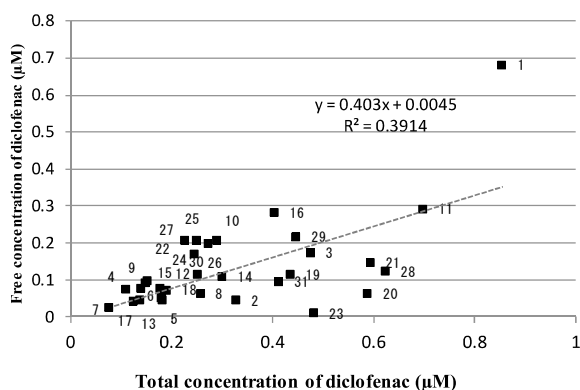


図3 患者眼房水中のジクロフェナク総濃度とジクロフェナク遊離濃度の関係

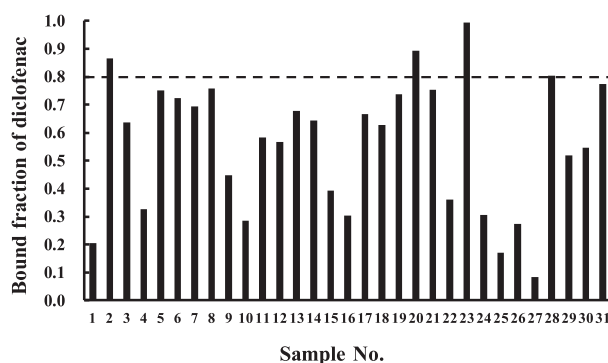


図4 患者眼房水中のジクロフェナクの結合率

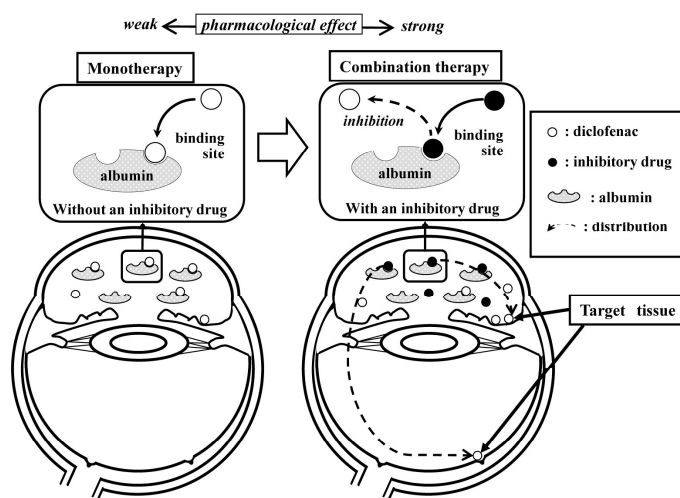


図5 眼房水内でのジクロフェナクのアルブミン結合と阻害剤を用いた置換と薬理効果の関係

そこで、一般の人々にも私の研究内容が分かってもらえるように以下のような動画（ジクロフェナク点眼液の効果的な投与法（ADME人形編））を作製している（図6）。

以下に図6の解説を追記する。ジクロフェナク（同効薬のブロムフェナクも同様）点眼薬を投与する（①）と角膜を通過し眼房にたどり着き、そこには眼房水が存在する。眼房水中にはアルブミンが含まれている（②）。アルブミンは2つの薬物と強く結合するため遊離のジクロフェナクやブロムフェナクは減少し効果は低下する（③、遊離薬物が薬効を発現する）。しかし、事前にアイカップを用いて阻害薬を眼内に浸透させたのちジクロフェナクやブロムフェナク点眼薬を投与すると、アルブミンが阻害薬と強く結合するため、ジクロフェナクやブロムフェナクは結合できず遊離のジクロフェナクやブロムフェナクが増加し効果が高まる（④）。アイカップに入れる薬物・内因性物質・栄養物などの結合阻害剤によりジクロフェナクやブロムフェナクのみならず眼房水中アルブミンに結合するすべての薬物を制御できるところがこの研究のワクワク度を最大限に高めてくれるところである。

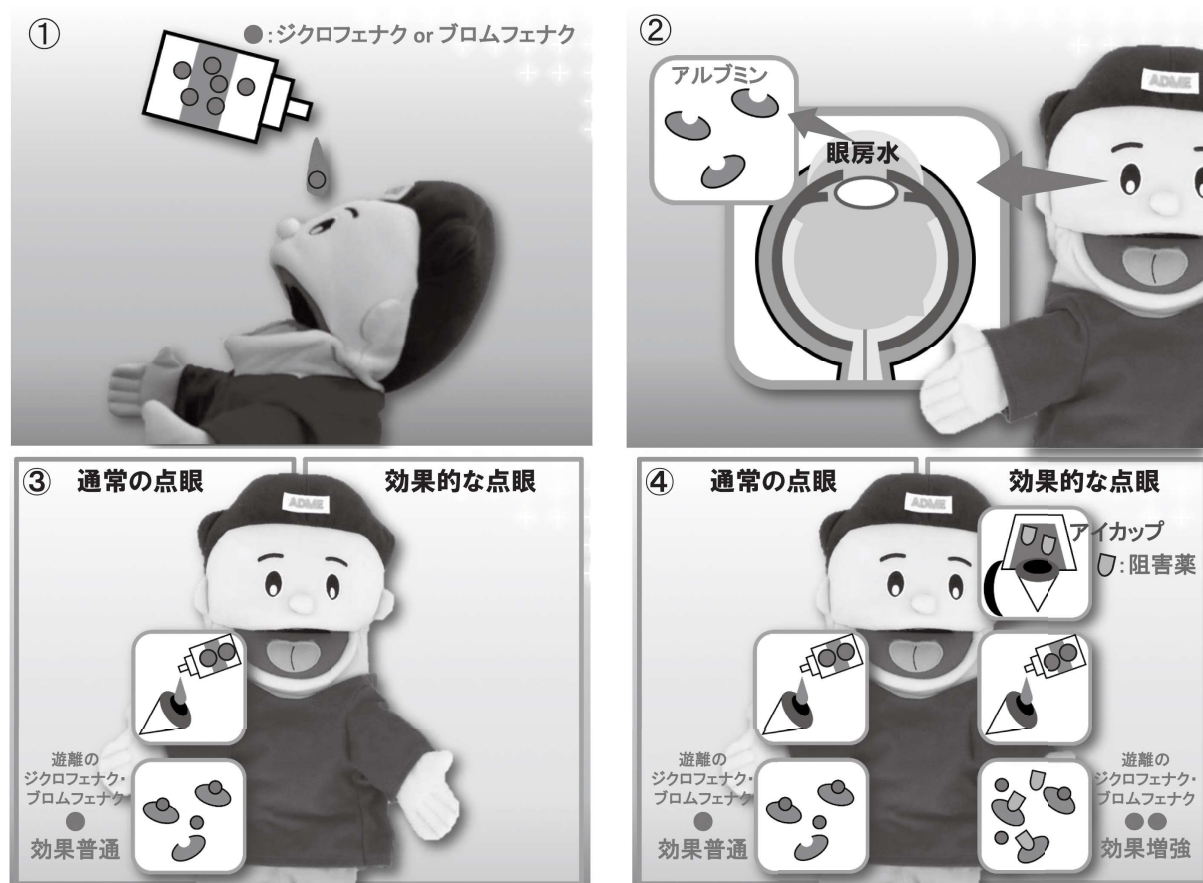


図6 ジクロフェナク点眼液の効果的な投与法の動画（ADME 人形編）

本年2月28日の延岡市西臼杵郡薬剤師会のリモート研修会の講演において、“何故ADME人形にPEACEの刺繍をいれたのか？”を含め以下の内容を懸命に訴えさせて頂いた。ウクライナやガザ地区の悲惨な様子がニュースで連日のように流れている。市街地での戦闘だけに生々しい。病院にまで兵士が乱入して入院患者の命まで脅かす。さらには、懸命な治療により命を取り留めたにもかかわらず、そのような状況下で病院の機能が著しく低下しその後の治療が継続できず命を絶たれてしまうのである。このようなことが現実

医 療

きているのを目の当たりにすると、「平和の大切さ」を訴えるのも医療人の使命であると深く感じる。特に、薬剤師は体内の“薬の一生（＝薬のADME）”を深く考え見極めることで“人（患者）の一生”を幸せにする職業である。よって、薬剤師は平和の使者としても適任だと私は思う。だからこそ、薬剤師は服薬指導後ADME人形のPEACEを見せて平和の大切さを訴えるべきである（本誌前号No.203 p19-21「8月になると思うこと“平和”～薬剤師流の平和の訴え方～」を参照）。そして、薬剤師を“平和の使者”にまで押し上げよう。この取り組みはSDGs16“平和と公正をすべての人に”にも通じると確信する。また、今回のリモート研修会ではADME人形を日々の業務で活用されている鹿児島の薬剤師の先生にもADME人形に関するエピソード（会話もなく笑顔のない60歳代の男性患者がADME人形で薬の説明を聞いてから心を開き笑顔となり良好な関係を築けた話や小学生のご子息が“降圧薬とグレープフルーツジュースの相互作用”の解説をADME人形で作成し理科部門特選になった話）を語って頂いたので視聴者の先生方もパソコンの画面越しに盛り上がったことだろう。

それではいつものお願いです。私と一緒に“ADME人形”と楽しく遊んでみたいという先生がおられましたら（ADME人形を使って表現すると面白い世界が広がりますよ）、気軽に高村へご連絡ください（高村直通電話：0982-23-5537、e-mail：noritotaka@phoenix.ac.jp）。本人形で明るい未来を創り上げたいと強く思っています。

私のインタビュー動画「ADMEアセスメントの重要性と薬剤師の使命感」が日本ジェネリック製薬協会より順次配信されました（今回は研究室訪問編のリアル出演でADME人形の実演およびADME聴診器創出への想いを語るものとなっています）。私のパッションが先生方に強く伝わることを願っています。以下のQRコードよりご視聴ください。



ADME 人形の購入を希望される先生方がおられましたら、以下にお電話されるかあるいは URL をご覧頂ければ幸いです。

ADME 人形購入のお問い合わせ先：

電話：090-9957-1617（ヨシムラ）FAX：099-248-9103

株式会社サティスファーマ（〒892-0842 鹿児島市東千石町2番17号ニュー天神ビル201）

以下の QR コードからお入りください。



ご支援・ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。