2025 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	**向精神薬過量乱用時の薬物動態および中毒症状との関連性の検討**
キーワード	①急性薬物中毒、②薬物動態、③薬物相互作用

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏　名	ウサミ　ナツミ 宇佐美　夏実
配付時の所属先・職位等 （令和 7 年 4 月 1 日現在）	昭和医科大学　薬学部　助教
現在の所属先・職位等	無所属
プロフィール	薬剤師免許を取得後、毒性学および中毒学を専門として研究に取り組みました。向精神薬過量服用時の薬物動態や薬物相互作用をテーマに、LC-MS/MS を用いた分析や血漿タンパク結合の評価を行い、急性薬物中毒の病態解明を目指した研究を実施しました。研究活動を通じて、科学的根拠に基づいて医療上の課題を検証する姿勢を培いました。

1. 研究の概要

近年、中枢神経系作用薬の過量服用（オーバードーズ）が増加しており、社会的課題となっている。急性薬物中毒症例では複数の薬剤が併用されていることが多く、その中でも向精神薬は原因薬物として高い割合を占める。しかし、薬物相互作用が中毒症状へ及ぼす影響については十分に解明されていない。本研究では、向精神薬過量服用時の薬物動態に着目し、特に血漿タンパク結合の変化が遊離型薬物濃度に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。LC-MS/MS を用いた薬物濃度測定法および平衡透析法を用いた遊離型薬物濃度測定系を構築し、向精神薬併用時の薬物間相互作用について検討した。

2. 研究の動機、目的

薬物乱用による急性薬物中毒では、複数の薬剤が同時に服用される症例が少なくない。特に、急性薬物中毒事例では、原因薬物として向精神薬が高い割合を占めることが報告されている。向精神薬の多くは血漿タンパク結合率が高く、過量服用時にはタンパク結合部位の飽和や薬物間相互作用により遊離型薬物濃度が増加し、治療量投与時の薬物動態とは異なり、血中や組織中の薬物濃度が異常上昇する可能性が考えられる。しかし、中毒域における薬物動態や薬物相互作用に関する知見は乏しく、臨床的根拠も限られている。

本研究では、薬物中毒時の薬物動態への影響を明らかにすることを目的として、LC-MS/MS による薬物濃度測定法および平衡透析法による遊離型薬物濃度測定法を確立した。測定法の妥当性を確認するため、血漿タンパク結合の競合により遊離率が増加することが報告されているアセタゾラミドとアスピリンを用いて検討した。その後、中毒事例で原因薬物として報告されることが多く、いずれも高い血漿タンパク結合率を有するアモキサピンおよびクロルプロマジンを対象とし、薬物併用時の血漿タンパク結合への影響を評価した。

3. 研究の結果

本助成により、LC-MS/MS分析用カラム、分析用消耗品、平衡透析デバイス（RED Device）および試薬を購入し、薬物動態解析に必要な実験環境を構築した。これらを用いて、血漿タンパク結合率の変化と遊離型薬物濃度を評価できる実験系を確立した。

まず、LC-MS/MSによる向精神薬の定量について、安定した測定が可能であることを確認した。さらに、平衡透析法による遊離型薬物濃度測定条件について検討を行い、アセタゾラミドとアスピリンを用いた予備実験では既報と一致する結果が得られたことから、測定法の妥当性を確認した。

本実験では、アモキサピンとクロルプロマジンを用いて血漿タンパク結合に及ぼす薬物相互作用を評価した。その結果、クロルプロマジンを併用した場合や、クロルプロマジン濃度を上昇させた場合でも、アモキサピンの遊離率に有意な変化は認められなかった。このことより、アモキサピンとクロルプロマジン併用時の薬物相互作用は、血漿タンパク結合の飽和のみでは説明できず、薬物代謝や組織移行など他の要因が関与する可能性が示唆された。

本研究により、向精神薬中毒時の薬物相互作用を評価する実験系を確立するとともに、向精神薬中毒時における薬物相互作用の機序解明につながる基礎的知見を得ることができた。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究では、向精神薬中毒時の血漿タンパク結合に着目し、薬物動態を評価するための実験系を確立するとともに、薬剤によって薬物相互作用の様式が異なる可能性を示すことができました。薬物中毒の発症機序には、血漿タンパク結合だけでなく、薬物代謝や組織移行など複数の要因が関与していると考えられます。本研究で得られた知見や確立した実験系が、今後の急性薬物中毒の病態解明や、新たな治療法の確立につながることを期待しています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

このたびは、本研究に温かいご支援を賜り、心より感謝申し上げます。本助成により、薬物動態解析に必要な実験環境を整備し、向精神薬中毒時の薬物相互作用に関する基礎的な知見を得ることができました。

急性薬物中毒は重要な社会的課題であり、その発症機序には未解明な点が多く残されています。本研究で得られた成果が、薬物中毒研究のさらなる発展や、急性薬物中毒患者に対する適切な治療戦略の構築に役立つことを願っています。改めまして、ご支援いただきました皆様に深く感謝申し上げます。

