

## 血中薬物濃度と臨床

### Therapeutic Drug Monitoring as Clinical Application

第 413 回新潟医学会

日時 昭和60年11月16日(土)午後2時から

会場 新潟大学医学部研究棟第II講義室

司会 屋形 稔 (検査診断学)

演者 仲澤幹雄 (薬理学), 河野晴一 (国立西新潟病院薬剤部), 佐藤豊二 (県立ガンセンター新潟病院検査室), 堀田利雄 (県立ガンセンター新潟病院整形外科), 和知 学 (精神科), 中村二郎 (検査診断学), 桜井晃洋 (検査診断学)

発言者 内海治郎 (県立ガンセンター小児科), 浅見恵子 (県立ガンセンター小児科), 加藤 祐 (水原郷病院), 丹野慶紀 (薬剤部)

司会 医学の真髄は病態生理学の追求, つまり病因論の解明にあると考えられるが, これを医療の場においては診断と治療に有効に応用することが目標とされる。そのための情報は各種の検査や分析法を利用してなされる (monitoring) が, 治療の大きな領域である薬物療法も漸く薬物の monitoring (Therapeutic Drug Monitoring: TDM) の必要性に着目されるに至った。これは薬物の有効域, 安全域の狭いばあいにとくに意義が大と考えられる。

簡単に TDM の目的をまとめると, 従来臨床効果や副作用の観察のみで投与量, 投与方法を変更していたものを, 薬物の血中濃度と効果は相関するという最近の知見から, 臨床薬物動態に基づいて, 必要に応じ薬物血中濃度を測定し, 軌道修正を行おうとするものである。従っ

て TDM の意味をもつための条件として血中濃度と薬理作用との間にある程度のよい相関があり, 有効血中濃度が分っていて, 安全域が小さいことなどが条件としてあげられる。

TDM を必要とする薬物は phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, lithium など絶対必要なものと, theophyllin; lidocain, quinidine, digoxin, aminoglycosids その他の多くの望ましい薬物がある。現在測定可能とされる薬物をあげると抗てんかん薬, 心血管薬, 抗喘息薬, 抗生物質, 制癌剤, 麻薬などがあり, 各種の物理化学的測定法, 免疫学的測定法を駆使して行われている。本日は, これらのうちからリファンピシン, MTX, 抗てんかん薬, ステロイドなどについてその測定と臨床についてシンポジウムをもつことにした。

### 1) Pharmacokinetics の入門

新潟大学医学部薬理学教室 仲澤 幹雄・今井 昭一

Pharmacokinetics は薬物を意味する *pharmakon* と動力学を意味する *kinetics* からなる造語で, 薬物動態学あるいは薬物速度論と邦訳されており, 薬物の生体

内濃度の時間的な推移の測定, さらにはそのデータに基づく生体内濃度の予測, またその変化の法則性を追及する学問である。現在では臨床薬理学あるいは薬物療法学

への応用も盛んになされており、個々の患者の血中薬物濃度変化の pharmacokinetics による解析およびそのデータを応用した血中薬物濃度予測による薬物治療の科学的な管理が行なわれている。すなわち、“サジ加減の薬物療法からの脱却”である。今回この pharmacokinetics の基礎的な所について概説したい。

Pharmacokinetics の概念が成立つためには以下に述べる幾つかの仮定が存在する。

薬理学の分野で最も重要な認識の一つに薬物受容体 (receptor) 周囲の濃度に依存して薬物の反応は大きく成るといふ事が有る。すなわち組織間隙あるいは細胞内の薬物濃度に依存してその反応が強く出現するのである。従って薬物の反応をコントロールするためには組織内濃度あるいは receptor 近傍の濃度を測定する必要がある。しかし生体特にヒトを考えた場合、その様な部位での薬物濃度を測定することは殆ど不可能である。ここで幸いな事に多くの薬物に関して薬物の投与量とその薬理作用は良く相関すること、さらに薬物の血中濃度と薬理作用との間にも良い相関が有る事が報告されている。従って近似的には血中濃度から組織内濃度、すなわち receptor 近傍の濃度を推定してもさしつかえ無いと思われる。以上が第一の前提である。

さらに以下のような仮定が必要である。すなわち、Pharmacokinetics に必ず出てくる言葉にコンパートメントというものが有る、これは生体を black box と考え、その中の測定可能な情報は薬物の濃度変化だけであるとする考え方である。この box 内の薬物濃度変化により二つのモデルが考えられている、一つは線形コンパートメントモデルでありもう一つは非線形コンパートメントモデルである。線形コンパートメントモデルは薬物の血中濃度の推移が投与量に比例して変化する場合であり、非線形モデルはそうでない場合である。多くの薬物が線形モデルで解析出来る事が分かっているが、phenytoin, アルコールのような薬物はこのモデルに当はまらず非線形となる事が分かっている。それぞれのモデルに対する解析方法が有るが多くの薬物は線形モデルにより解析出来るので今回は線形モデルを中心に述べる。

線形モデルではコンパートメントを幾つ考えるかにより解析方法が少し異なるが薬物療法への応用の為には one または two compartment model で十分であるので両者に付いて述べて行くこととする。図1に one-compartment model おける解析方法を示す、この場合投与された薬物は瞬時にコンパートメント内に均一に

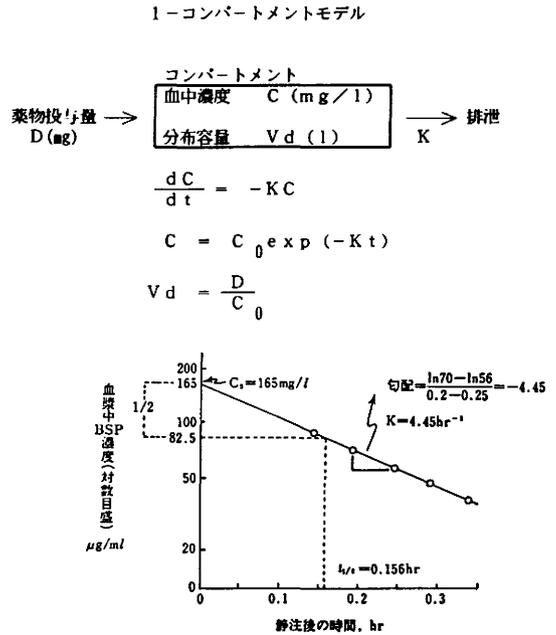
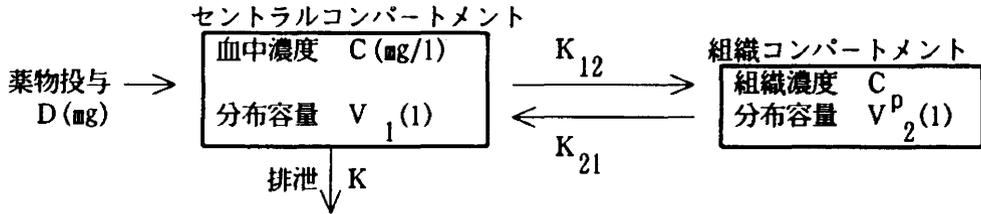


図1 1-コンパートメントモデルの概略(上段) およびその数学的取扱い(中段)と実例への応用

分布するという仮定が必要である。すなわち薬物を生体内に投与したとき投与直後に全身に均一に分布し排泄が始まるという考え方である。Dmg の薬物を投与したときコンパートメントは瞬時に均一な濃度になり直後から速度定数 K で排泄され t 時間後に Cmg/ml となる。図に Vd とあるのはこの薬物の見掛けの分布容量であり投与した薬物が均一に分布しているコンパートメントの容量となる。Vd が大きいというのは薬物が全身に広く分布しているか或いは特定の組織に高濃度に取込まれている事を示しており、薬物の体内分布を知る上で重要なパラメーターである。薬物の種類によりこの値は異なるしまた同一の薬物でも患者によりその値が変化する。コンパートメントの濃度すなわち血中濃度の時間変化を速度式で表すと図1中段のようになり、この微分方程式を解くと図中に示すように y 軸片対数の直線となることは明らかである。ここで  $Vd = D/C_0$  となる ( $C_0$  は初期の薬物濃度)。実際の例を図1下段に示す。BSP を静脈に投与した後の血中濃度の変化を片対数のグラフにプロットすると直線的に変化している事が良くわかる。直線の勾配から排泄の速度定数 K がまた初期濃度  $C_0$  が y 切片から簡単に求められ、さらに Vd が投与濃度と

2-コンパートメントモデル



$$dC/dt = -(K + K_{12})C + K_{21}C_p$$

$$dC_p/dt = K_{12}C - K_{21}C_p$$

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

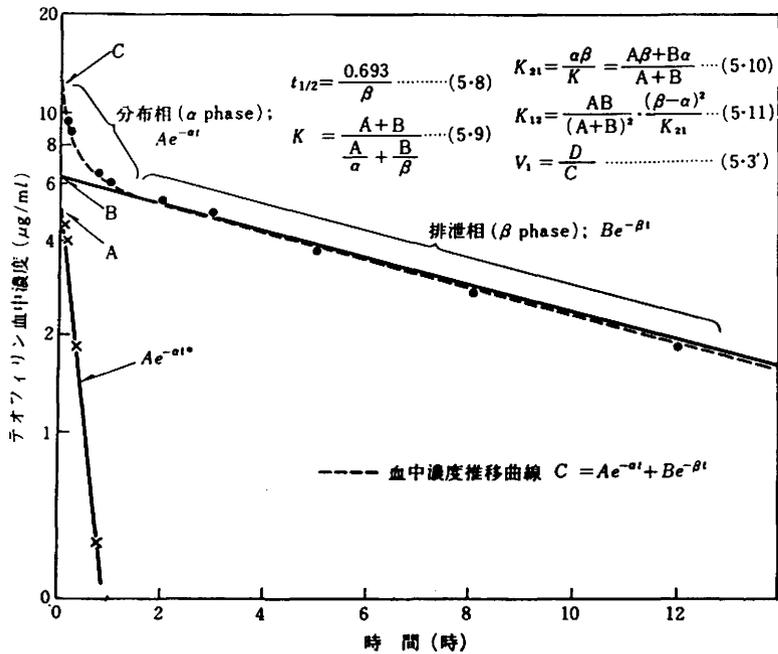


図 2 2-コンパートメントモデルの概略 (上段) およびその数学的取扱い (中段) と実例への応用. 下段図中にそれぞれのパラメーターの関係を示す.

$C_0$  から計算され薬物の消失の半減期  $t_{1/2}$  も求めることが出来る。One compartment model は経口投与や静脈内持続注入の様な薬物の分布相を無視出来る場合について応用が可能である。

図2に two compartment model について示す。生体を1つを central compartment (主コンパートメント) もう1つを末梢コンパートメントという2つに分けて考える解析方法である。投与した薬物はまず central compartment に入り均一に分布したのち末梢コンパートメントに速度定数  $K_{12}$  で再分布する。さらに薬物は末梢コンパートメントから速度定数  $K_{21}$  で central compartment に戻りこのコンパートメントから速度定数  $K$  で排泄されるというモデルである。静脈内に投与した薬物の多くはこのモデルで解析出来る事が分っている。その数学的な取り扱いを図2中段に示す。微分方程式の一般解が  $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$  で示されている。薬物の血中濃度変化が片対数グラフ上で2つの直線の和で表される事をこの方程式は示している。従って図2下段に示す様な解析方法が出来る事となる。図2下段には aminophylline を静注した時の血中濃度の変化を片対数グラフにプロットしてある。解析としてまず傾きの小さい部分に直線を当て、次いでその直線を外挿した線上で血中濃度を測定した時間の濃度を読み取りその値を測定値から差引きグラフ上にプロットする。それらの点を結んだ直線が分布相に相当する。速度定数は図中の式から計算で求める事が出来る。薬物の血中濃度が測定可能ならば上記の様な解析を行なって比較的簡単に pharmacokinetics のパラメーターが求められる。現在いわゆるマイコンを使用した解析方法も報告されており薬物療法への pharmacokinetics の応用は容易である。

次に実際応用について以下に述べる。臨床上薬物投与は薬の単回投与では無く連続投与あるいは静脈内への持続注入が行なわれる例が多い。この場合取り扱いには近似的に one compartment model の解析で実用上は問題が無いので以下には one compartment model による解析結果を示す。

まず静脈内持続注入について pharmacokinetics を応用した例について述べよう。持続注入により薬物濃度は徐々に上昇し定常状態に達する事が知られている。この時の血中濃度の変化は、次の式で与えられる。

$$C = Rinf [1 - e^{(-Kt)}] / Vd \cdot K \quad (1)$$

$C$  は時間  $t$  における血中濃度、 $Rinf$  は持続注入速度

である。定常状態では  $t \rightarrow \infty$  であるので血中濃度  $C_{ss}$  は、

$$C_{ss} = Rinf / Vd \cdot K \quad (2)$$

という一定濃度に維持される事が分る。従って、治療のため目標とする血中濃度を決定しておけば  $Vd$  と  $K$  の値から注入速度を決める事が出来る。例えばある患者の lidocaine についてのパラメーターが  $Vd=102L$ ,  $K=0.46$  と分かっているとき血中濃度を  $2\mu g/ml$  としたいとき注入速度は式(2)を使用して簡単な計算で  $94mg/hr$  と求められる。しかし一定の速度で持続注入した場合定常状態に達するまでには  $t_{1/2}$  の約5倍以上の時間を必要とするので通常は1回静注の後持続注入する場合や持続注入速度を始め早く後遅くする方法が使用される。急速静注の場合その初期に伴う分布相は副作用の発現する血中濃度を越える事があるので、分布相の無い持続注入速度を変化させる方が良いと考えられる。lidocaine の例で投与30分後に  $2\mu g/ml$  の血中濃度としその後この濃度を維持するためには式(1)から初め  $448mg/hr$  で30分間注入しその後  $94mg/hr$  に戻せば良いことになる。

次に経口投与の場合を考えてみよう。連続経口投与の場合定常状態における血中濃度は以下に示す式で表される。

$$C_{max} = F \cdot D / Vd (1 - e^{-K \cdot \tau}) \quad (3)$$

$$C_{min} = F \cdot D \cdot e^{-K \cdot \tau} / Vd (1 - e^{-K \cdot \tau}) \quad (4)$$

$$C_{ave} = F \cdot D / Vd \cdot K \cdot \tau \quad (5)$$

ここで  $C_{max}$  は最高血中濃度、 $C_{min}$  は最低血中濃度、 $C_{ave}$  は平均血中濃度、 $F$  はその薬物の吸収率、 $\tau$  は投与間隔である。例えば procainamide の  $500mg$  を連続投与し、平均血中濃度を  $5\mu g/ml$  としたい時、式(5)を使用して投与間隔はいかにしたらよいかを計算してみる。ただし  $F=0.95$ ,  $Vd=120L$ ,  $t_{1/2}=3.5hr$  とする。結果は  $\tau=4hr$  となり、4時間おきに投与すれば良いことになる。もし最高血中濃度と最低血中濃度の範囲を決め投与薬物の用量と投与間隔を求めたいときには式(3)と(4)を使用すれば良い。連続経口投与の場合患者における  $t_{1/2}$  と等しい投与間隔で投与すると、第5回目の投与後に血中濃度は定常状態における血中濃度とほぼ(95%)等しくなる。

患者自身の pharmacokinetics のパラメーターが測定されていない場合、発表されている平均的な pharmacokinetics のパラメーターが利用可能である。しかし、腎機能や肝機能の変化により pharmacokinetics のパラメーターは変化するのでその利用には注意が必要

である。従って、個々の患者自身のパラメーターを知って投与計画をたてるのが最善の方法である。

以上 pharmacokinetics についてその入門的な所を述べてきたが最後に“サジ加減からの脱却は”は可能であるが、測定(検査)データが無ければ薬物投与が出来なくなるようではならないと考える、すなわちサジ加減の出来る医師にのみ pharmacokinetics は有用な手段として利用可能であると思われる。

### 参 考 文 献

- 1) 真下啓明, 伊藤隆太, 栗山欣弥, 編: 臨床薬理・薬物療法学, 理工学社, 東京, 1980.
- 2) 山川 清, 谷川原祐介, 共著: マイコンによる薬物速度論入門, 南江堂, 東京, 1983.
- 3) 後藤 茂: 臨床薬物速度論序説, 医歯薬出版, 東

京, 1979.

- 4) 高田寛治: 臨床薬物動態学, 薬業事報社, 東京, 1983.
- 5) 花野 学, 藤田 浩, 栗津荘司, 編著: 薬の体内動態, 講談社サイエンティフィック, 1984.
- 6) Gilman, A.F., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F., Edit: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 7th Edition, MacMillan Publishing Company, New York, 1985.

司会 最後に時間がありましたら、総合討論もいたしますが、一つ一つご意見もお受けしたいと思います。2番目「リファンピシンの体内動態について」国立西新潟病院薬剤部の河野晴一先生にお願いしたいと思います。

## 2) Rifampicin の酵素誘導と時間依存性

国立療養所西新潟病院薬剤科 河 野 晴 一

Rifampicin (RFP) はきわめて強力な肝臓の酵素誘導剤である<sup>1)2)3)</sup>。RFP は経口投与でくりかえし投与しつづけると、7日後に消失速度定数が増大し、血中濃度や生物学的半減期が低下するといわれている<sup>4)5)</sup>。初回通過効果による生物学的利用能の減少は RFP 治療に重要な問題となっている。そこで著者は、酵素誘導による血中濃度の低下と時間の関係を明らかにするために、RFP 及びその代謝物 25-desacetyl rifampicin (DR) の血中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、56日間にわたり、経日的に測定し、RFP の pharmacokinetics の特性、肝薬物代謝酵素誘導の影響、初回通過効果について検討し、興味ある知見を得られたので報告する。

### 実 験 方 法

#### 1) 対 象

国立療養所西新潟病院に入院中の肺結核患者を被験者とした。被験者はすべて以前に RFP を服用していない新入院の患者であり、今後 RFP による治療を必要とした。

入院患者10名(男子8名, 女子2名)の年齢は $38.4 \pm 18.6$ 歳, 体重は $51.1 \pm 4.8$ kg で、予め、肝機能に異常のないことを確認した後投薬を開始した。

#### 2) 投与量および投与方法

RFP (リファジン®) 3 カプセル(全量 450mg) を朝食前 30min に服用させた。なおイソニアジド(INH) 400mg を朝食後 30min に服用している。

#### 3) 採血日および採血時間

初回治療日, 14日目, 21日目, 28日目および56日目に、服用前と服用後1, 2, 4, 8h に肘静脈から採血した。採血量は1回あたり1.0ml で、採血後2~3h 放置し、3,000 rpm で10分間遠心後、血清を採取し、試料とした。試料は測定まで2~5°C で保存した。

#### 4) 測定方法

血清中 RFP 並びにその代謝物である DR 濃度は HPLC を用いて、久保らの方法により duplicate で測定した。装置は Waters 社の M-45 Solvent Delivery System, U6K injector, 相馬光学の S-310A UV 検出器を用い、カラムには、Waters  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub> (粒子径 10 $\mu$ m, 3.9mm $\times$ 30cm I.D.) 逆相充填カラムを使用した。測定波長は 340nm に設定した。移動相は、0.01M 酢酸ナトリウムを含む38%アセトニトリル溶液を酢酸で pH7.0 に調整したものを使用し、流速は 1.0ml/min で行った。

#### 5) 解析法

a) One-compartment Open Model による血清中 RFP 濃度の解析