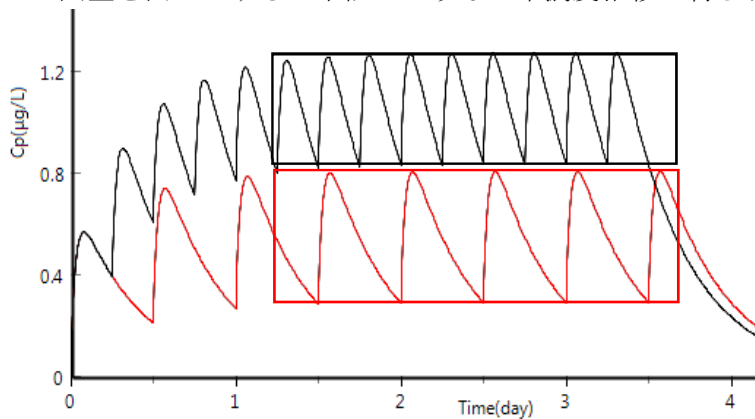


蓄積率と血中濃度

ある薬局での症例検討会での話題になります。『血中濃度半減期 ($t_{1/2}$) が 6.5 時間、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) が 2 時間の、本来 1 日 3 回の薬が最初に 1 日 2 回で投与されました。しかし効果発現があったものの効果の持続が見られなかったため 1 回量を同じにして 1 日 4 回の処方変更が行われました。ところが副作用が出てしまったため、他の薬に変更になってしまいました』。背景にはもっと細かい点もありましたが、大体、こんな話でした。そこでまずシミュレーションソフト (Qflex) を利用して血中濃度がどのような推移をしていたかを確認してみることになりました。

1) シミュレーションソフトからみた 1 日 2 回と 1 日 4 回の血中濃度の違い

1 回量を同じとすると下記のような血中濃度推移が得られました。話を簡単にするために 1 日 2 回



(赤色) は 1 2 時間ごと、1 日 4 回 (黒色) は 6 時間ごとの服用にしました。

半減期が 6.5 時間ですから 4~5 半減期後 (1.2 日後付近) に定常状態に達していることが分かります (各四角で囲っている部分)。

シミュレーションでは 1 日 4 回にすると最低血中濃度でさえ 1 日 2 回の時の最高血中濃度に匹敵する血中濃度を示し

ていることが分かります。ちなみに 1 日 2 回の定常状態の最高血中濃度 (C_{ssmax}) は単回投与 C_{max} の 1.4 倍、1 日 4 回の C_{ssmax} は単回投与 C_{max} の 2.2 倍で、 C_{ssmax} 間では 1.6 倍になっていました。

1 日 3 回であれば、もう少し血中濃度が下がり、副作用もでず効果が出ていたかもしれません。何故、1 日 2 回から一気に 1 日 4 回にしてしまったのか? 不思議な処方でした。

ところで実業務現場ではシミュレーションソフトなどを駆使できる状況はないでしょう。何とか簡単に予測できる方法はないかと考えたのが次になります。以下、線形性の薬の場合に限定します。

2) 蓄積率の利用

蓄積率とは定常状態の C_{ssmax} が単回投与の C_{max} の何倍になるかを示すものです。用法が同じであれば 1 回の投与量を倍にすれば血中濃度は倍になるので単純ですが、今回のように 1 回量が同じで用法を変えた時の C_{ssmax} がどうなるかは単純ではありませんので蓄積率を利用します。蓄積率は下の式で示せます (K_{el} は消失速度定数、 τ は投与間隔 (時間)。 K_{el} は後で $0.693/t_{1/2}$ と置き換えます)。

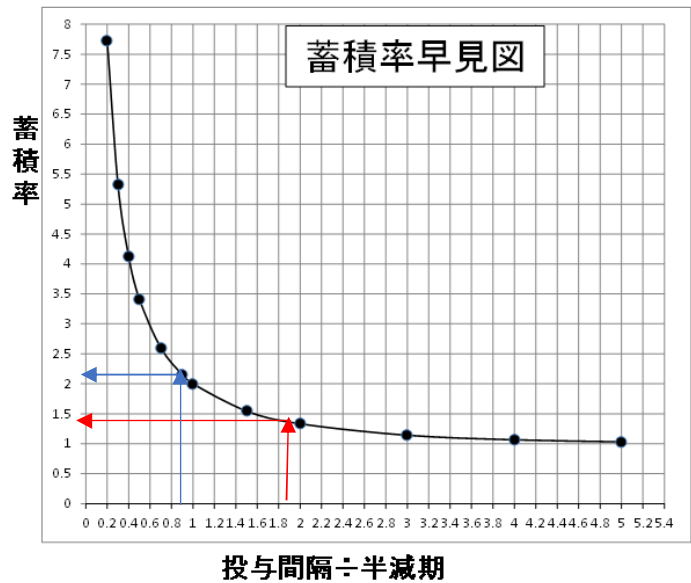
蓄積率 = $\frac{1}{1 - e^{-K_{el} \cdot \tau}}$ となり、結構気持ちが引いてしまいます。そこで、下の表を使う方法が

あります (菅野彊先生の著書; 「臨床薬物動態理論の応用」にも紹介されている表です)。

$\tau/t_{1/2}$	>4.0	2.0	1.6	1.0	0.9	0.7	0.5	0.4	0.3	0.2
蓄積率	1.0	1.3	1.5	2.0	2.2	2.6	3.4	4.1	5.3	7.7

しかし、 $\tau/t_{1/2}$ は断続的なので間の数値が出た時は戸惑います。そこで先の式をグラフで示してみたものが右図になります。

1) の問題で **1日2回**の時は投与間隔(τ)÷半減期($t_{1/2}$)=12時間÷6.5時間なので **1.85** になります。グラフの横軸の **1.85** を探し、垂直に上に行き曲線の交点を左に進むと大体 **1.4** と読めます(赤矢印)。つまり **単回投与 Cmax の 1.4 倍** になります。同様に **1日4回**の時は $\tau \div t_{1/2} = 6 \div 6.5 = 0.92$ になるので縦軸は大体 **2.2** と読めます(青矢印)。これはシミュレーションソフトで出した値とほぼ同じです。



こちらだと現場で使いやすいのではないのでしょうか。

3) 定常状態の最低血中濃度も知りたいが？

定常状態の最高血中濃度が比較的簡単に求まった以上、**定常状態の最低血中濃度(Cssmin)**も求めたいと思うのが人情でしょう。薬がその時の濃度に依存して体から消失していく時、最初の血中濃度を C_0 とした時、 t 時間後の血中濃度 C_t は次式で現わせます。

$$C_t = C_0 \times e^{-Kel \cdot t} \quad \text{ここでも Kel を } 0.693/t_{1/2} \text{ に変換して利用します。}$$

Cssmin は次の投与時間の直前の濃度なので、**Cssmax** の時間から **Cssmin** までの時間 t は「**投与間隔 τ - 最高血中濃度 Tmax**」になります。そこで先の式を並べかえて・・・

$$C_{ssmin}/C_{ssmax} = e^{-0.693 \cdot (\tau - T_{max}) / t_{1/2}} \quad \text{とします。}$$

そうして横軸に $(\tau - T_{max})/t_{1/2}$ 、縦軸に C_{ssmin}/C_{ssmax} 比をとりグラフにしたのが下図です。

さて、1) の薬で **1日4回投与**の時の定常状態の最低血中濃度を求めます。

$$\begin{aligned} (\tau - T_{max})/t_{1/2} &= (6\text{hr} - 2\text{hr})/6.5\text{hr} \\ &= 0.62 \end{aligned}$$

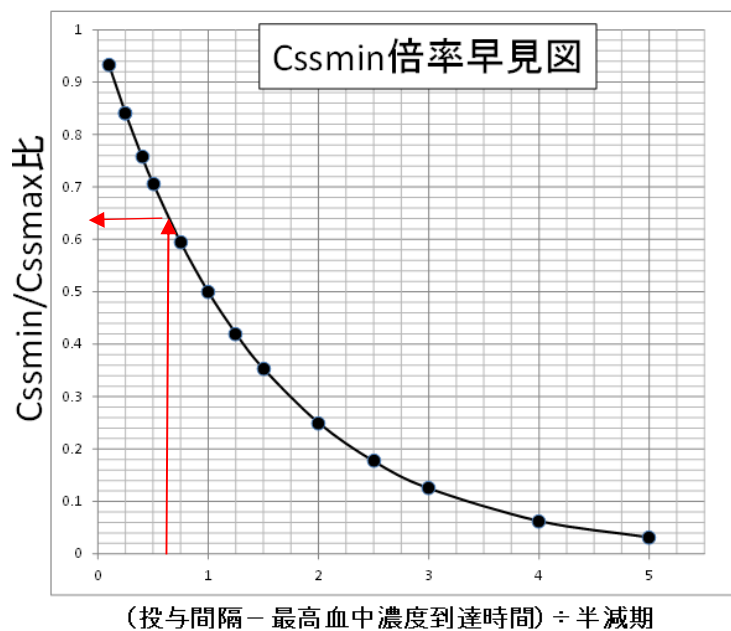
横軸の **0.62** を上にたどり、交点から左に行った先の値をみると大体 **0.64** になります(赤矢印)。つまり

$$C_{ssmin} = C_{ssmax} \times 0.64$$

1日4回の C_{ssmax} は 2.2 × 単回投与時の C_{max} だったので

$$\begin{aligned} C_{ssmin} &= 0.64 \times (2.2 \times C_{max}) \\ &= 1.4 \times C_{max} \end{aligned}$$

これは **1日2回**の時の **C_{ssmax} の 1.4 × C_{max}** と同じ血中濃度となります。



つまりシミュレーションで得られた数値と同じ数値をはじきだせました。グラフを利用して**定常状態の最高血中濃度(Cssmax)と最低血中濃度(Cssmin)をほぼ正確**に求めることができそうです。

正確な数値ではなく単回投与の何倍になるかが正確に分かるという意味ですが・・・ (終わり)