

菅野彊先生研修会③

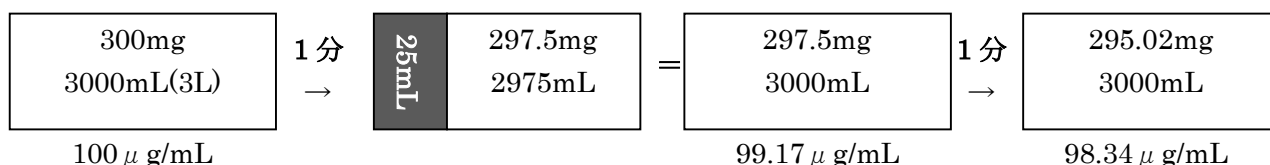
7 月 1 9 日(日)に富山での菅野先生の研修会の最終章「薬物動態学の 1 0 の鉄則」が高岡で開催されました。参加者は加減もありつつ 3 9 名と本シリーズとしては最も少ない参加数となりました。少なくなった原因は連休の中日や課題そのものの難解さが影響したのかもしれませんが。

菅野先生の解説は、薬物動態学をより現場に近づける工夫のあるものなのですが、それでも**結構に難しかった、頭が固まった等**という感想もありました。3 回シリーズの中では最も難解な課題であったと思います。今回も研修会の一部の内容について、補足的に記事を書いてみました。

1) 鉄則 4 : 薬物総クリアランス

- ・**クリアランス**という言葉自体には**クリアにする能力**という意味があります。つまり、混じりけの無い状態にする能力になります。何を混じりけの無い状態にする能力かという**と、血液に含まれている薬物を無くしてきれいにする能力**になります。
- ・定義としては「薬物を含む血液を**1 時間あたり、何 L 分クリア**にできるか」になります。
- ・総クリアランスの「**総**」は、血液から薬物を消失させる臓器は主に**肝臓と腎臓**なので、その二つの能力を併せたという意味で「**総**」となっています。専門書では「**全身クリアランス**」という言葉などが使われています。
- ・スライドではクリアランスが 1.5L/hr の例が出されていました。体重 60Kg の人の血液量(実際には血漿量)は 3L なので、「**クリアランスが 1.5L/hr の薬であれば、 $3L \div 1.5L/h = 2h$ で 2 時間経つと血液中から薬物は無くなっている**」と解釈できるイラストが描かれていました。
- ☛この図は**一次速度で消失**する薬を考える上では、**誤解を与えるのではないかと**思ったので、考察してみます。体の中での薬の動きは、菅野先生の講演にもありましたが、微分の世界でした。そこでクリアランスは 1 時間での値ですが、**細かく刻んで 1 分間当り**で考えてみます。クリアランス 1.5L/h は 1500mL/60min で、さらに 25mL/min となります。

最初に 300mg の薬が 3L の血液中にあったとします(下図左)。血中濃度は $100 \mu\text{g/mL}$ になります。クリアランスが 25mL/min の薬は、薬を含む血液の **25mL 分が 1 分でクリア**になるという意味なので、1 分経つと二番目の図の**黒塗り部分 25mL(2.5mg)**が無くなります。しかし、**血液量自体は変化しません**から、残りの区画に入っていた 297.5mg が 3000mL の血液に再配分されて、血中濃度は $99.17 \mu\text{g/mL}$ に減少します。さらに 1 分経つと同様に 25mL 分の薬 2.479mg が無くなりますから、血中濃度は残りの 295.02mg を血液量 3000mL で割った $98.34 \mu\text{g/mL}$ になります。



この作業をシコシコと繰り返して行くと 8 3 分後に血液内の薬は 149.79mg になります。最初の 300mg の約半分になるので **8 3 分が半減期**になります。2 時間後にはまだ 1/4 にもなっていないという結果となり、**2 時間後に薬を含んだ血液がゼロ**になるというのは**正しくない**となります。

- ・ちなみに $CL = Vd \times kel$ (消失速度定数)と $t_{1/2}$ (半減期) = $\frac{0.693}{Kel}$ の式から $t_{1/2}$ は $\frac{0.693 \times Vd}{CL}$

これを、今回の例にあてはめると $t_{1/2}=0.693 \times 3L \div 1.5L/h \approx 1.39h(83.4 \text{ 分})$ となり、見事にシコシコと計算した結果（実際にはエクセルを利用してサッと計算しますが）と一致しました。

- ・スライドで示されたイラストは**0次速度で消失**していく薬物の図として理解しておきましょう。

2) 鉄則5：単回投与時最高血中濃度 (Cmax)

- ・添付文書をみれば単回投与時の最高血中濃度の値が出ていますが、これは任意の投与量を設定した場合の最高血中濃度の求め方になります。簡易に推測する方法としては非常に有用であると思いますが、弱点もありそうです。研修会では、

$$C_{\max} = \frac{F \times S \times \text{Dose}}{V_d} \quad \text{の公式からサンリズムの最高血中濃度を推測しました。}$$

その結果、体重 60kg の人が 50mg カプセルを単回投与した時、Cmax は $0.45 \mu\text{g/mL}$ になりました。

- ・一方、サンリズムの添付文書の薬物動態の項目を見ると 50mg 服用時の Cmax は $0.356 \mu\text{g/mL}$ とあり、**鉄則5の値より低め**に出ています。比較することに意味があるのか？と言われそうですが、薬が吸収される時、吸収されて間もなく**排泄も同時進行的**に起きています。専門書の Cmax の計算式には吸収速度係数 K_{ab} や消失速度係数 K_{el} が複雑に関与しており、とても簡単に求まるものではありません。

- ・Cmax の式の分子($F \times S \times \text{Dose}$)は**体内に入る薬物の最大量**を現しています。最大量の内のいく分かは吸収過程で排泄されるため、最高血中濃度到達時間に達した頃には**最大量より少なくなっているはず**です。したがって、実際の Cmax は

$$\frac{F \times S \times \text{Dose}}{V_d} \geq C_{\max} \quad \text{と考えるべきでしょう。}$$

ちなみに、薬物を一気に血液の中に投入する**ワンショット静注時**の Cmax は吸収率 F を省いた

$$C_{\max} = \frac{S \times \text{Dose}}{V_d} \quad \text{になります。この式と比較しますと、鉄則5の公式は、内服薬として投}$$

与した薬が、排泄過程が無視できるくらいに**腸管から一気に吸収された場合の式**になります。

- ・吸収速度係数 K_{ab} は中々求まる物でもなく、変動も多いと言われます。従って、日常業務の中で簡易に最高血中濃度を推測するには、鉄則5の式が**最も現実的**だという話になります。但し、**血中濃度を大きめに見積もる傾向がある**と考えておく必要があるでしょう。もし、添付文書で同じ条件での Cmax の記載があれば、そちらを参考にした方が良いでしょう。

3) 鉄則7：定常状態最高・最低血中濃度

- ・**大きめに見積**もられる推測 Cmax の影響は、この値を利用した定常状態の平均血中濃度における**最**

高血中濃度と最低血中濃度の判定にも影響を与えてきます。つまり、 $\pm \frac{F \times S \times \text{Dose}}{V_d} \times \frac{1}{2}$ を大きく見

積もる傾向がでて、**最低血中濃度では実際には有効血中濃度に達しているのに達していないと判断する危険性**が増し、**最高血中濃度では実際には中毒域ではないのに中毒域に達している**と判断する**危険性**が増してきます。

- ・しかし、添付文書レベルの情報しかない保険薬局での手法としては、有効活用できる手法なので**最初の一步として**利用していけばよいと思います。

- ・たとえ話として妥当かどうか分かりませんが、腎機能を評価する推算糸球体ろ過率 (eGFR) にしても、その**正確度は75%の症例が実測の GFR \pm 30%の範囲に入る程度**とされています。あくまでも eGFR は推定値なのです。鉄則5の Cmax の公式もあくまでも**推定値**なのです。患者さん特有の体内動態の情報が何もない**手さぐり状態の中でのとっかかり**と思えばよく、そこから色々と発展させていけばよい訳です（と私は思っています）。

4) 鉄則5：分布容積 (Vd) の意味

- ・最高血中濃度を求めた時に利用した Vd とはどのような意味があるのでしょうか。**薬物が体内で分布**

する場所の大きさで容積(L)として表現されます。また分布する大きさを血液量に換算した時の容積ともされます。様々な成書で説明されていますが、私なりの解釈をご紹介します。

- ・体内に存在する薬物量(X mg)は、その時の血中濃度(C mg/mL)と比例関係にあります(多くの薬物はこの原則通りに動いています)。すると $X = \alpha C$ (α は比例定数) という関係式が出ます。

比例定数 α の単位は何でしょうか? mg と mg/mL を関連づけさせるというので mL になります。つまり、容積ですから薬が体内に分布する大きさに相当すると考えてよさそうです。そして、この比例定数 α が分布容積 Vd であると定義されています。

- ・体内量 X は直接測定できませんが、Vd と C は血中濃度測定で算出できます ($CL = F \times Dose / AUC$ や $CL = Vd \times kel$ などの公式を駆使して)。Vd の大小が、薬が体内で広く分布しているか、特定の臓器に薬が集中して存在しているかを示します。
- ・ここで仮に体が心臓と肝臓と脳と血液だけで構成されている体重 60kg の変な動物を考えます。さらに神のみぞ知る臓器内の薬物量が分かったとします。そして、ある時間の血中濃度が 10mg/mL の時に、各臓器毎の臓器内濃度が次の表のようになったとします。我々が知れるのは血中濃度だけなので、各臓器内濃度を血中濃度(10mg/mL)にわざと合わせてみます。そのためには各臓器の容量もわざと変更して架空の容量を設定します。変更後の容量を右端に示します。元の容量より大きくなったり、小さくなったりしますが、薬物量の総量 ÷ 変更後の容量の総量で、10mg/mL となり、体全体の薬物濃度が血中濃度と等しくなりました。実は、この変更後の容量の総量が分布容積 (Vd) と呼ばれるものになります。

臓器	容量 (mL)	薬物量 (mg)	臓器内濃度(mg/mL)	変更後の容量(mL)
血液	3000	30000	10	3000
心臓	300	60000	200	6000
肝臓	900	45000	50	4500
脳	1200	24	0.02	2.4
総量	5400	135024		13502.4

- ・つまり、分布容積 Vd は臓器毎の色々な薬物濃度を一律に血中濃度に置き換えた時に示す薬の入る容量を示します。今回の場合は 13502.4mL (約 13.5L) が分布容積になります。通常は kg あたりになりますから、体重 60kg の人だったので $Vd = 0.225L/kg$ と表現できます。
- ・Vd は現実の体の容積とは異なるため、見かけの分布容積とも呼ばれます。
- ・長々と説明したわりには、反って分かりにくくなったかもしれません。

5) ちょっと突っ込んだ薬物動態学 ; 蓄積率について

- ・蓄積率 : $\frac{1}{1 - e^{-Kel \cdot \tau}}$ とは、簡単に言えば、「ある薬が定常状態になった時にしめす最高血中濃度が、単回投与時の Cmax の何倍になるかを現わしたもの」になります。たとえば、蓄積率が 3 の薬物で、単回投与の Cmax が $5 \mu g/mL$ であれば、定常状態に達した時の最高血中濃度は $5 \mu g/mL \times 3 = 15 \mu g/mL$ と推測できる式になります。
- ・研修会当日の演習問題では別の方法として、提示された 5 つの公式三つを利用して

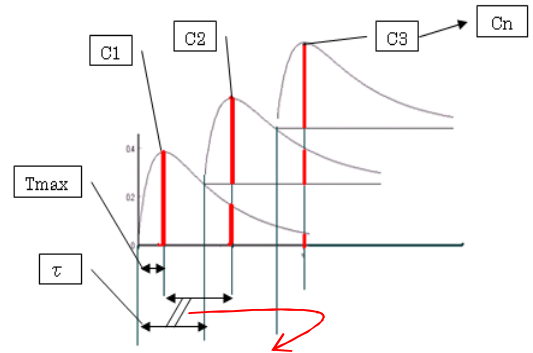
$$C_{max} = \frac{F \times S \times Dose}{Vd} \quad \text{を} \quad C_{ss} = \frac{F \times S \times Dose / \tau}{Vd \cdot Kel} \quad \text{に代入し、} \quad C_{ss} = \frac{C_{max}}{\tau \cdot Kel}$$

さらに $C_{ss} = C_{ss} + C_{max} \times \frac{1}{2}$ の式に代入した結果も SGD で報告されました。

- ・一方で蓄積率を用いても、ほぼ同じ値になっていました。ここでは蓄積率が蓄積率と言われる理由を、高校時代に習った等比級数を利用して証明したいと思います(以下、本ニュース 145 号の再掲

になります)。

- ・ **初回投与後**の最高血中濃度を C_1 とします。これは添付文書にある単回投与の最高血中濃度 C_{max} に相当します。つまり、 $C_1 = C_{max}$ です(右図)。
- ・ **2回目投与後**の最高血中濃度を C_2 とすると、それは**初回投与分の残分**と**2回目投与分の和**となるので、投与間隔を τ (タウ)時間とすると次のようになります(図の赤線部分)。



C_1 到達時間と C_2 到達時間の差は投与間隔 τ に等しい

$$C_2 = C_{max} \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + C_{max}$$

- ・ $e^{-Kel \cdot \tau}$ は τ 時間後に元の濃度がどれだけになっているかという**残存率**を表します。従って C_{max} に τ 時間後の残存率を掛けると C_{max} の τ 時間後の残血中濃度となります。

Kel は**消失速度定数**と呼ばれ血中から薬物が消失する割合になります。

- ・ 上式で、濃い濃度と薄い濃度を足して良いのかという疑問が出ますが、 C_2 の時には初回投与分の薬物の絶対量としての残分 X_1 と 2回目投与分の C_{max} 時の薬物の絶対量 X_2 がある訳ですから、それらを足して見かけの分布容積 V_d で割ると血中濃度が算出でき、 $C_2 = (X_1 + X_2) / V_d = X_1 / V_d + X_2 / V_d = C_{max} \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + C_{max}$ となり、結局、薄い濃度と濃い濃度を足した値になります。

- ・ **3回目投与後**の最高血中濃度を C_3 とすると、2回目までの残分と3回目投与の和となるので、

$$C_3 = C_2 \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + C_{max} = (C_{max} \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + C_{max}) \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + C_{max} \\ = C_{max} \cdot (e^{-Kel \cdot 2\tau} + e^{-Kel \cdot 1\tau} + e^{-Kel \cdot 0\tau})$$

- ・ 同様にして **n回目投与後**の最高血中濃度を C_n とすると

$$C_n = C_{max} \cdot (e^{-Kel \cdot (n-1)\tau} + e^{-Kel \cdot (n-2)\tau} + \dots + e^{-Kel \cdot 0\tau})$$

この式をじっくり見てみますと、下線部は公比が $e^{-Kel \cdot \tau}$ の等比級数となっています。

式を簡単にするために、下線部を X_n 、公比を a としてみますと次のようになります。さらに両辺に a を掛けたものとの差をとってみます。

$$X_n = a^{(n-1)} + a^{(n-2)} + \dots + a^1 + a^0 \\ \text{—) } aX_n = a^n + a^{(n-1)} + \dots + a^2 + a^1 \\ \hline X_n - aX_n = 1 - a^n$$

という結果が得られます。ここから $X_n = (1 - a^n) / (1 - a)$ となるので、 a を元に戻して、

$$X_n = (1 - e^{-Kel \cdot \tau \cdot n}) / (1 - e^{-Kel \cdot \tau})$$

$$C_n = C_{max} \cdot (1 - e^{-Kel \cdot \tau \cdot n}) / (1 - e^{-Kel \cdot \tau})$$

- ・ この式の**直線下線部**は薬の投与量や投与間隔 τ 、消失速度で決まる**定数**で、分子の $e^{-Kel \cdot \tau \cdot n}$ は、投与回数 n が大きくなる程に限りなくゼロに近づくため、分子の**波線部分は限りなく 1 に近づきます**。つまり C_n は最初の C_{max} の $1 / (1 - e^{-Kel \cdot \tau})$ 倍の大きさに限りなく近づき、それが**定常状態の最高血中濃度 (C_{ssmax})** になっていきます。

ということで $1 / (1 - e^{-Kel \cdot \tau})$ は**蓄積率**と呼ばれるわけです。

6) まとめ

参加した人から、とにかく式の利用に慣れたいので、第三者の立場で練習問題をいくつも作ってくれないかという要望がありました。私も練習のつもりで頑張ってみようと思っています。

菅野彊先生には富山で3回シリーズの講演をして頂き、改めて感謝いたします。

※今回、1)項、2)項を作成するにあたり、城西大学薬学部金本郁男教授の助言を仰ぎました。厚くお礼を申し上げます。