

抗癌剤投与の体表面積利用



抗癌剤の副作用関連症例学習会資料を作成していた際に改めて感じた内容です。多くの抗癌剤の投与量は**体表面積**を利用します。一般に薬は1日量を1又は2個**固定**して症状に合わせて適宜増減したり(有効血中濃度域が比較的広い薬は多くの人に対応できると本ニュース300号で少し取り扱いました)、**体重(kg)あたりの投与量**(特に乳幼児対象)を設定したりしています。薬が過量投与にならないようにするためにも体重換算量は有用だと思われます。血液量は体重のおよそ8%で、体重は血中濃度に相関するはずだからです。しかし調べてみると循環血液量は体表面積と相関するとか、体表面積で計算した方が体重差による誤差が出にくい等の記載があります。特に抗癌剤のような有効性と副作用が背中合わせのような薬では、体重のみで投与量を設定するのはリスクが大きくなるらしいのです。

1) 肥満患者の投与量設定

菅野彊著「わかる臨床薬物動態理論の応用;医薬ジャーナル社(2001年);46p」では**理想体重の130%以上**になると投与量の**体重補正が必要**との解説がされています。R.Wurtzらの報告(1997年 PMID:9243045)の引用と思われますが、原著も含めた換算式を示すと以下になります。

$$\text{男性の理想体重} = 50 + 2.3 \times (\text{身長 cm} - 152.4) / 2.54$$

$$\text{女性の理想体重} = 45.5 + 2.3 \times (\text{身長 cm} - 152.4) / 2.54$$

$$\text{補正体重} = \text{各理想体重} + 0.4 \times (\text{現体重} - \text{各理想体重})$$

たとえば、身長190cm、体重**280kg**のお相撲さんにゲンタマイシン注射をする際の投与量は1日3mg/kgを3分割するので、1日量は**840mg**にもなりますが果たしてこれで良いかが問題です。理想体重は上式より**84kg**になりますから、かなりの体重オーバーで**補正体重の式から162.4kg**相当と考えるべきで、1日投与量は**487mg**で始めた方が無難であろうという話になります。

お相撲さんの体重という極端な例で紹介しましたが、昔から**体重のみで投与量を設定すると過剰投与になりかねない**と指摘されていたわけです。体重のうち**脂肪の存在比率**が大きく影響していそうです。上式は体重ばかりでなく**身長**も関連する式になっていますが、**体表面積**を求める式でも**身長と体重**が絡んできます。代表的な体表面積計算式の**DuBois(7¹ 1¹ 7)**の式は次のようになります。

$$\text{体表面積(m}^2\text{)} = 71.84 \times [\text{身長(cm)}]^{0.725} \times [\text{体重(kg)}]^{0.425} \times 10^{-4}$$

個人の体型は身長と体重で見た方が無難と言えるでしょう。体表面積と投与量の関係も極端な例で考えた方が理解しやすいかもしれません(以下、私なりの極端例の話になります)。

2) 体重による投与量と体表面積による投与量の違い

①人の体を大胆に、**臓器領域**と**脂肪領域**の2つに分けます。

臓器領域: 薬が**効果**と**副作用**を発揮する場所。**脂溶性薬剤**と**水溶性薬剤**の両方が入っていける。

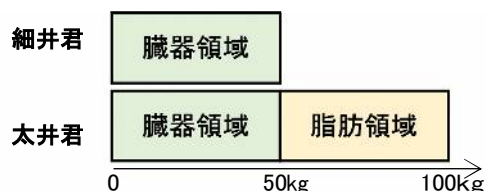
脂肪領域: 薬があっても何も効果を発揮できない場所。**脂溶性薬剤**しか入っていけない。

②身長が**170cm**と同じ**細井君(体重50kg)**と**太井君(体重100kg)**を紹介します。

細井君の体は臓器領域のみの50kgで構成され、太井君は臓器領域と脂肪領域が50kgずつで構成されるとします。細井君と太井君のイメージ図は次のようになります。

a. 抗癌剤Aの1日投与量が10mg/kgの場合

体重換算投与量の薬剤ですから、細井君の投与量は $10\text{mg} \times 50\text{kg} \Rightarrow 500\text{mg}$ となり、太井君の投与量は同様に 1000mg になります(ここでは臓器領域量 500mg が治療上適量とします)。さらに抗癌剤Aが脂溶性の場合と水溶性の場合を考えます。



(1) 脂溶性薬剤の場合

細井君は臓器領域しかないので臓器領域に 500mg が入ります。太井君の場合は臓器領域、脂肪領域とも配分量に違いはありますが双方に総量で 1000mg が入ります。おそらく脂肪領域に多めに入るでしょう ($>500\text{mg}$)。

(2) 水溶性薬剤の場合

細井君の臓器領域に 500mg が入ります。太井君の場合、水溶性薬剤は脂肪領域に入れないので臓器領域に 1000mg が入ります。つまり抗癌作用の発揮する臓器領域に細井君の2倍量の薬が入ってしまいます。

b. 抗癌剤Aの1日投与量が $318.7\text{mg}/\text{m}^2$ の場合

体表面積換算投与量の薬剤ですから、細井君の体表面積はデュポアの式から 1.569m^2 なので1日 500mg の投与量、太井君の体表面積は同様に 2.106m^2 なので1日 671mg の投与量になります。

(1) 脂溶性薬剤の場合

前項と同様に考えて、細井君の臓器領域に 500mg (同じ量になるよう投与量は予め調整しました)、太井君には臓器領域と脂肪領域に総量 671mg が入り、そして脂肪領域には多めに入るでしょう ($>336\text{mg}$)。

(2) 水溶性薬剤の場合

前項と同様に考えて細井君の臓器領域に 500mg 、太井君の臓器領域のみ抗癌剤Aの全量 671mg が入ります。

☛ 以上を一覧表にまとめると以下のようになります。

事例	体重別：脂溶性		体重別：水溶性		体表面積別：脂溶性		体表面積別：水溶性	
	臓器	脂肪	臓器	脂肪	臓器	脂肪	臓器	脂肪
細井君	500mg		500mg		500mg		500mg	
太井君	<500mg	>500mg	1000mg	0mg	<336mg	>336mg	671mg	0mg

3) まとめ(臓器領域量 500mg を適切量とした観点から見ていきます)

- 脂溶性抗癌剤の場合、体表面積投与量では肥満者の必要な薬用量が **3割以上減少** します($336/500$)。
 - ☛ 脂溶性薬でも代謝後に水溶性となり活性をもつ場合は減少率が低くなると考えられます。
- 水溶性抗癌剤の場合、体重投与量では肥満者には必要量の **2倍量** ($1000/500$) が入り、副作用リスクが高まると予想されます。体表面積投与量では肥満者であっても **1.3倍程度** ($671/500$) の増加に収まっているので副作用発現リスクは体重投与量より軽減されます。
- 今回は極端な例で考えましたが、体表面積による投与量設定は体重による投与量設定と比べると **過量** になりにくい傾向があると感じられました。したがって抗癌剤のような **安全域の狭い薬剤** では **体表面積による投与量設定** が体重による投与量設定よりも **副作用リスクを軽減** する可能性がより高い(のではないか?)というのが今回のまとめです。 (終わり)