

## 臨床薬物動態論の履修を目的とした 学生実習における流体力学系モデルの活用

宮本悦子\*, 村田慶史\*, 山田豊\*,  
小藤恭子\*, 毎田千恵子\*, 河島進\*

Use of the simple flow model of learning clinical pharmacokinetics  
in a student exercise

Etsuko Miyamoto \*, Yoshifumi Murata \*, Yutaka Yamada \*,  
Kyoko Kofuji \*, Chieko Maida \*, Susumu Kawashima \*

*Received October 31, 1996*

### はじめに

近年、薬物療法は疾患の治療方法の90%以上に対して併用あるいは単独で導入されており、今日の医療の進歩の大きな要因になっていることは言うまでもない。しかしながら、患者個々の薬物動態は一律ではなく、また、同一患者においてさえも病態によってその効果は変動しうることから、最大の治療効果を得るための投与量、投与間隔、投与方法を的確に判断することは副作用の防止と合わせて極めて重要である。また、薬物の併用による複雑な相互作用の出現が多数報告<sup>1)</sup>されており、これまでのように医師の経験に頼っていた処方設計ではもはや医薬品の適正使用を行うことは難しい状況になっている。

三十年近くにわたって展開されてきた薬物動態論は、この数年間の分析技術の進歩により、患者の血液や尿といった個々の患者の体液中薬物濃度の測定（薬物治療濃度モニタリング；TDM）が容易になったことに加え、コンピュータ技術の飛躍的な進歩で、体内薬物濃度と薬効や副作用との関係が次第に明らかとなり、「臨床薬物動態論」として研究の場から医療現場へと頻繁に登場するようになってきた。さらに、1981年の医療法改正でジギタリス製剤やフェニトインなどの抗てんかん薬に対して特定薬剤治療管理料が新設されたことで拍車がかかり、今日では表1に示すような薬物について多くの医療機関でTDMが実施され、薬剤師も参画して患者個々の処方設計やその修正に「臨床薬物動態論」が応用され、疾患の治療に大いに貢献している。

---

\*薬学部  
Faculty of Pharmaceutical Sciences

表1 特定薬剤治療管理料が適用される薬剤の例

分類	薬剤名	対象となる患者
てんかん薬	フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン, バルプロ酸, プリミドン, エトスクシミド, クロナゼパム, ニトラゼパム ジアゼパム, プロマゼパム, ゾニサミド アセタゾラミド	てんかん患者
ジギタリス製剤	ジゴキシン, ジギトキシン	心疾患患者
アミノ配糖体系抗生物質	ゲンタマイシン, トブラマイシン, アミカシン, カナマイシン, ストレプトマイシン, ジベカシン, ネチルマイシン, イセパマイシン, シソマイシン, アルベカシン	アミノ配糖体を数日間投与されている患者
グリコペプチド系抗生物質	バンコマイシン	MRSA感染患者
気管支拡張薬	テオフィリン	気管支喘息患者
抗不整脈薬	リドカイン, プロカインアミド, N-アセチルプロカインアミド, キニジン, ジソピラミド, アプリンジン	不整脈の患者
抗炎症薬	アセトアミノフェン, サリチル酸	若年性リウマチ, リウマチ熱及び慢性関節リウマチの患者
抗腫瘍薬	メトトレキセート	悪性腫瘍患者
免疫抑制薬	シクロスポリン, タクロリムス	臓器移植後の患者など
抗精神病薬	ハロペリドール, リチウム	精神分裂病の患者, そううつ病の患者

このような状況下、薬学教育における薬物動態論の履修は不可欠である。講義や演習によるだけでなく、実習により課題を履修させることでその理解をより深めることが期待できる。実習においては、より臨床に近づけるべく、動物を用いた個人実習が望ましいが、動物自体の取扱い、血液や尿などの生体試料の採取や取扱い及び測定といった技術的な問題などを考えた場合、制限された実習時間内に学生が個々のデータを取得することは困難であると思われる。そこで本学では簡単な *in vitro* 流体力学系生体モデル<sup>2)</sup>を導入することで学生個人個人に試料（血液、尿）の採取、薬物濃度の測定、さらにデータ処理といった一連の実習を行わせ、薬物動態論の履修を試みている。ここではこの十数年間の実習内容の変遷とその有用性について述べる。

## 学生実習の概要

流体力学系モデル（図1）では臓器、組織といった生体の複雑さを求めることは出来ないものの、分布容積あるいはクリアランスなどの薬動学的パラメータを適宜に変更できる利点がある。学生数、約10～12名/回（学生総数：約260名）、課題に対する実習時間は1日約3時間でデータ整理等を含めて4日間である。実習はフローチャート（図2）に従い、以下に述べる3つの実習を行わせている。なお、現在、実習はマイクロコンピュータを利用した模擬実験からスタートしている。薬物速度論の演習用に作成、公開された「EDPRO 7」<sup>3)</sup>は薬物の体内動態の解析において最も繁用されているコンパートメントモデルに基づいて書かれている。人体

図形を画面に登場させ、脈管内（例：静脈内注射）あるいは脈管外（例：経口）への薬物投与により体内薬物の時間経過をシミュレーションさせる。以後に実習する内容や目的を視覚から理解させるものである。

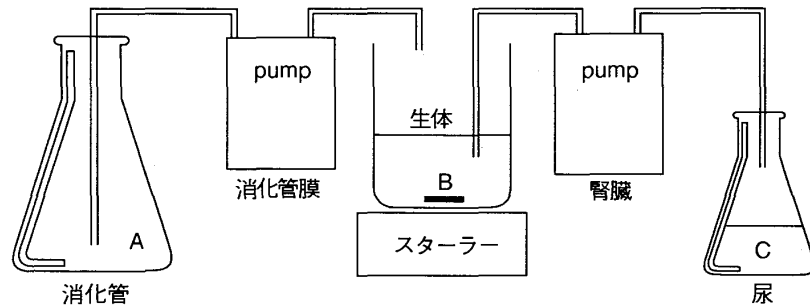


図1 流体力学系生体モデル

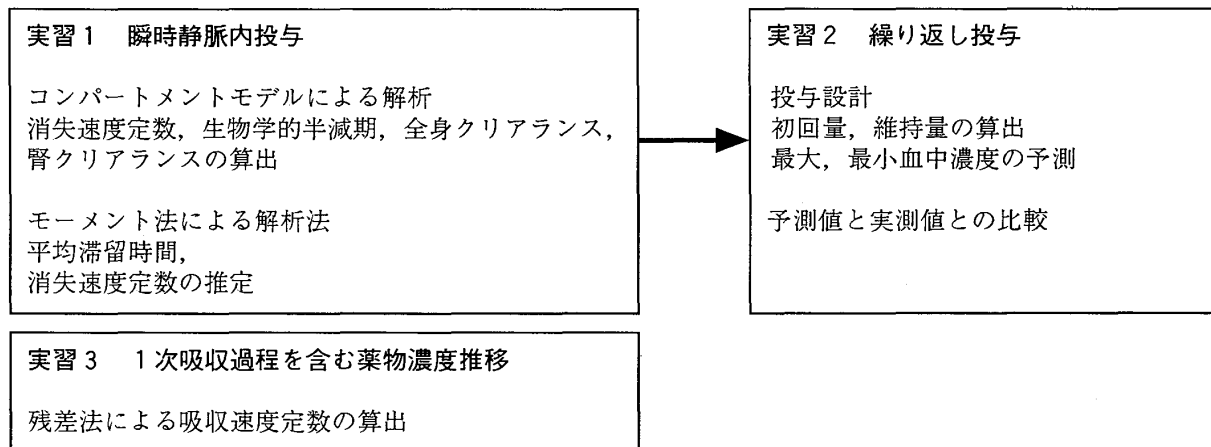


図2 実習概要

### 実習1 瞬時静脈内投与（個人実習，全員）

この実習の課題は生体試料（血液，尿）の測定値から薬動的パラメータの算出法を理解することである。流体力学系モデル（図1）の構成は消化管膜と腎臓を表す定流量ポンプ（3ml/min）と生体を表すビーカー（コンパートメントB，分布容積：100又は200ml），尿を表す三角フラスコ（コンパートメントC）である。経時的に採取した血中と尿中の試料の濃度がデータとなる。

血中データの取扱い：片対数プロット（図3）から薬物の消失が1次反応に従うことを確認し，コンパートメントモデル（One-compartment model，1次反応で消失）に当てはめることで，その消失速度定数，生物学的半減期，全身クリアランスを算出する。なお，分布容積を変化させ，各パラメータ間の関係を履修させ，分布容積， $V$ ，の変化がクリアランスではなく生物学的半減期，すなわち消失速度定数に反映することを学習する。

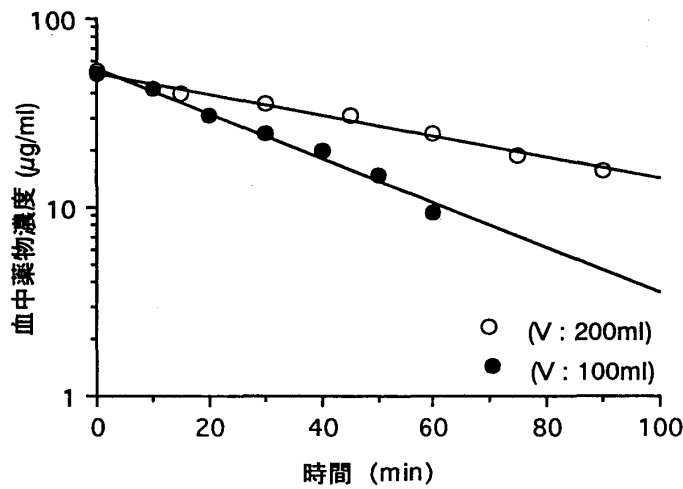


図3 生体コンパートメントからの薬物消失

尿中データの取扱い：患者からの血中試料を採取するにあたっては当然、制限があることを踏まえ、比較的採取の容易な尿中データを用い、間接的に消失速度定数を算出する方法を学習する。履修は排泄速度-時間曲線による近似方法及び尿中への累積薬物排泄量を用いたシグママイナス法の2方法による(図4)。尿データの取扱いにおいて生体における尿生成のしくみを鑑み、薬物濃度ではなく薬物量で処理する必要性を理解させる。また、腎機能の指標となる腎クリアランスを尿中への薬物排泄速度(排泄量/採尿にかかった時間)と一回の採血(採尿間の中間点の時間)による測定値を利用して近似的に算出する方法を履修し、医療現場での試料数、測定時間といった試料採取の限度を理解させる。

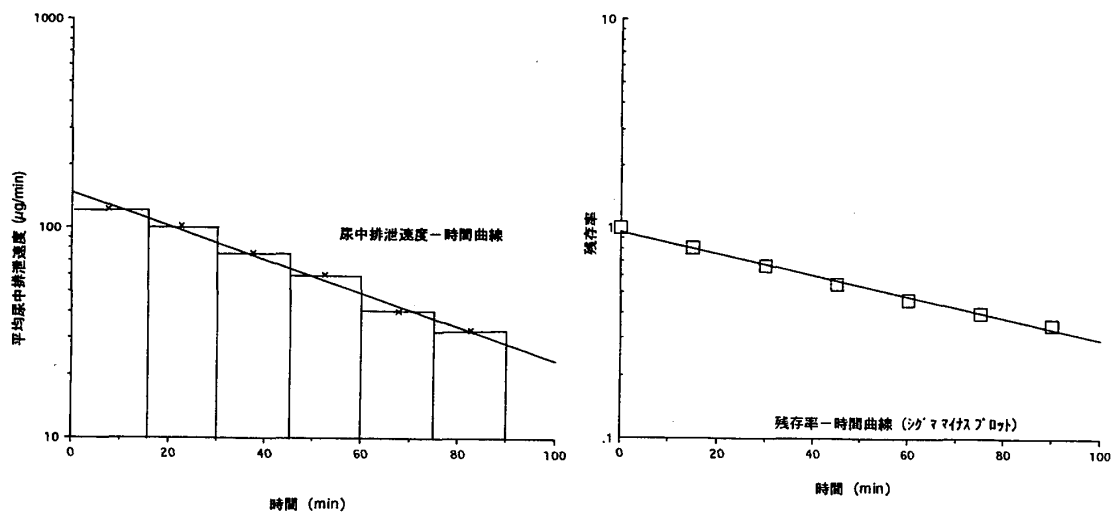


図4 尿中排泄データからの消失速度定数の算出

先に指摘したように臨床の場では得られる試料には限りがあり、モデル化できる測定値が得られない場合をも想定しなければならない。そのような場合については薬物の体内動態を確率過程と捉えるモデル非依存性のモーメント法による解析を行うことで、投与計画に利用するため

の消失速度定数を暫定的に求め得ることを履修する (図5)。実際に学生実習ではデータがばらつき、コンパートメントモデルによる方法では薬動的パラメータの算出が困難な場合も見受けられる。臨床現場では試料の取り直しは出来ないのであるから、この場合には再実習は行わず、各自のデータを使って台形公式を利用した近似的な方法で血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を算出させ、単純な四則計算により消失速度定数を推定できることを理解させる。また、この課題を通して処方設計に用いられるパラメータの種類、患者試料が得られない場合や緊急時などには過去の平均値などから推定する必要性のあることも学習する。

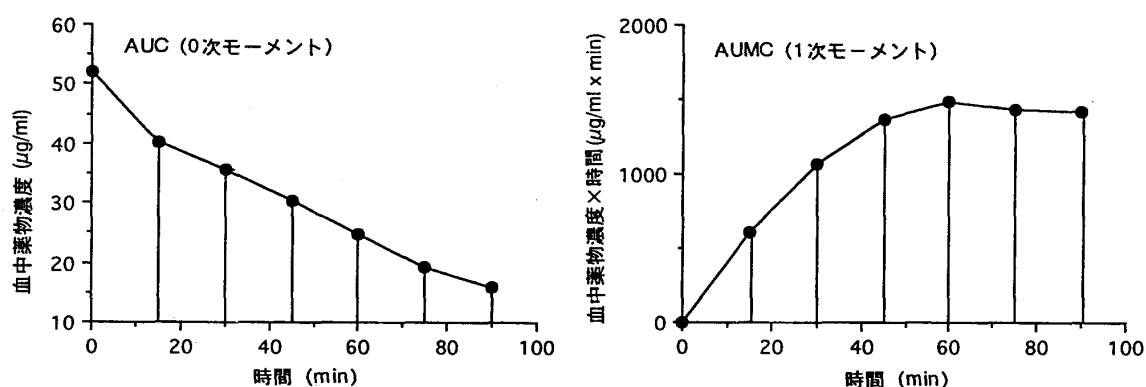


図5 モーメント解析法による作図

なお、表2には学生実習で算出された各パラメータの平均値を示してある。

表2

血中データ	理論値	測定値 (標準偏差)
消失速度定数 ( $k$ ; $\text{min}^{-1}$ )		
$V=200\text{mL}$	0.015	0.013 (0.002)
$V=100\text{mL}$	0.030	0.027 (0.005)
平均滞留時間 <sup>a</sup> (MRT; min)	66.7	78.3 (14.1)
消失速度定数 ( $1/\text{MRT}$ ; $\text{min}^{-1}$ )	0.015	0.013 (0.002)
全身クリアランス ( $k \cdot V$ ; mL/min)		
$V=200\text{mL}$	3.0	2.6 (0.5)
$V=100\text{mL}$	3.0	2.7 (0.5)
腎クリアランス <sup>b</sup> (mL/min)		
$V=200\text{mL}$	3.0	2.9 (0.3)
尿中データ		
消失速度定数 ( $k$ ; $\text{min}^{-1}$ ), $V=200\text{mL}$		
尿中排泄速度-時間	0.015	0.012 (0.002)
シグマイナス法	0.015	0.020 (0.006)

抽出データ数116,

<sup>a</sup>; 1次モーメントAUMC/0次モーメントAUC

<sup>b</sup>; (平均尿中薬物排泄速度/平均血中濃度)

## 実習2 繰り返し投与（個人実習，全員）

実習2の課題は薬物療法の開始にあたっての処方設計で重要な連続投与による投与計画方法を理解することである。課題には薬物（メチレンブルー）の治療域（ $20 \sim 60 \mu\text{g/ml}$ ），理想的な定常状態での平均血中濃度（ $30 \mu\text{g/ml}$ ），希望する投与間隔（20分），患者の分布容積（200ml）といった情報が与えてある。マイクロコンピュータ（PC-8801）を利用し，各個人が実習1で得た消失速度定数から初回量，維持量を計算<sup>4)</sup>し，最大，最小の各血中濃度を予測する。実験により実測値との比較，考察を行う（図6）。同一の装置（患者）による実験であるが，幸い，消失速度定数が変化する場合が多く，病態の変化による影響や測定値のバラツキによるパラメータの変動などについて考察させることができる。また，投与計画上，変更可能な因子（維持量，投与間隔）とその限界についてコンピュータプログラム<sup>4)</sup>を利用しながら学習する。

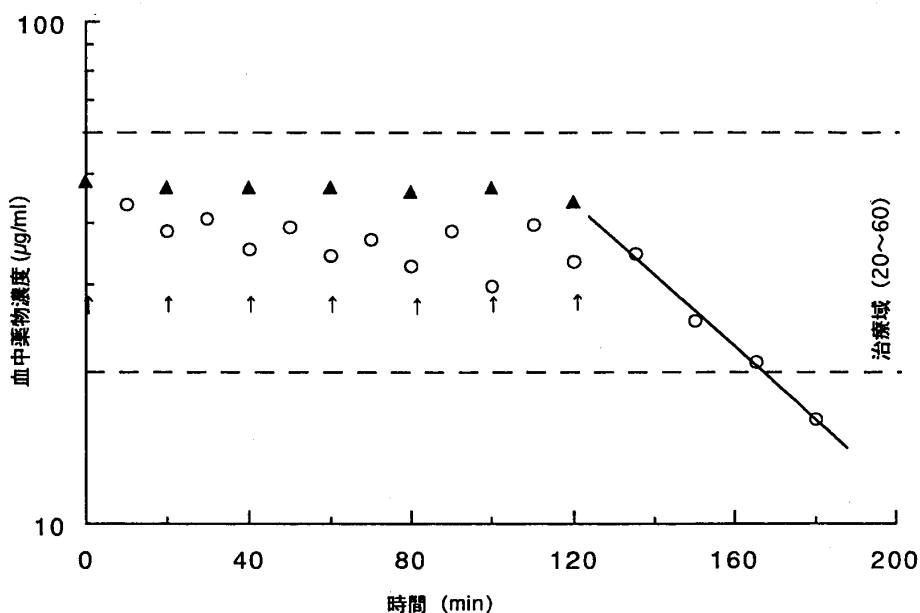


図6 静脈内への繰り返し投与

## 実習3 1次吸収過程を含む薬物濃度推移（2人一組，選択実習）

実習3の課題は残差法による吸収速度定数の算出法の履修である（図7）。実習では吸収速度定数 $>$ 消失速度定数と設定して実施するが，実際の医療現場では徐放性製剤の普及などによって，とんぼ返り現象（flip-flop phenomenon）が観察される場合があるので，得られたデータの評価方法についても学習する。

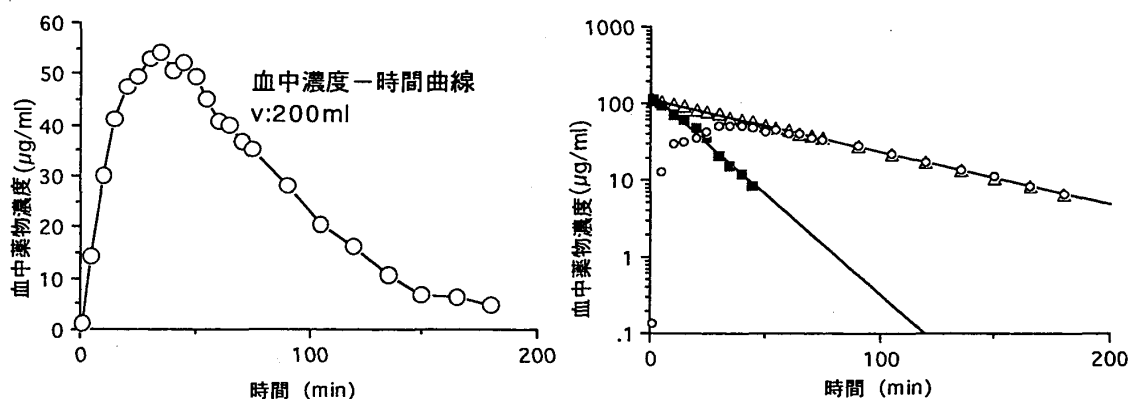


図7 残差法による吸収速度定数の算出のための作図

## 考 察

以上、実習の概要を述べてきたが、個々の患者に対して責任を持って処方設計を行うためにも机上のデータの整理のみやグループ実習では学習効果は期待し難い。薬動学的パラメータの最適化という点だけから見れば、マイクロコンピュータの使用により個人差なく、いとも簡単に算出できることになるが、併用薬物による測定値への影響など、解析にあたっての問題点などを配慮する余地はない。簡単な流体力学系モデルを使用すれば、概ね、3時間という制限時間内に個人個人に生体試料採取からグラフの作成を含めた解析までを実施させることができ、薬動学的パラメータの算出や投与設計といった概念を把握させることができる。前述したが、生体の臓器、組織といった複雑さは得られないものの、薬物療法のための患者情報を如何に得るべきか、また得られた情報を如何に解析すべきかを知るうえで有用な手段と考えられる。

現在、実習時間の制限上、実施してはいないが、装置が簡単であるので、消化管側に透析チューブをセットし、中に錠剤を投与する実験を行わせることでモーメント解析による固形製剤におけるデコンポリューションの履修（崩壊、溶解、吸収、消失の解析）に応用できること、一方、生体内（コンパートメントB）の透析チューブにたん白質あるいは代謝酵素を添加することで、薬物のたん白結合や代謝による排泄への影響を、あるいは薬物併用による相互作用の確認、解析などの課題の履修に対しても応用でき、極めて有用な方法と言える。

コンパートメントモデルによる消失速度定数や半減期の算出から始まった本実習は装置、実験方法は同じままで、臨床薬物速度論の発展とともに投与設計、モーメント解析法による薬動学的パラメータ算出法の履修など幅広く活用でき、現在にいたっている。

## 引用文献

- 1) 伊賀 立二 監修, 澤田 康文 編集, “月刊薬事～薬物間相互作用と医薬品の適正使用～”, 薬業時報社, 1996, vol. 38, No.3.
- 2) 後藤 茂, “臨床薬物速度論序説”, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1979, p.33.
- 3) 掛見 正郎, “～マイクロコンピュータによる薬物速度論の演習～”, “生物薬剤学実験法”, 南江堂, 1984, p. 221.
- 4) 山岡 清, 谷川原祐介, “マイコンによる薬物速度論入門”, 南江堂, 東京, 1983, p.113.