

## 第12回 日本臨床薬理学会 1991年10月25日 仙台市民会館 シンポジウム II

## 2. 推定, 臨床薬理から

植松 俊彦\*

薬物血中濃度は, 定速静注時の定常状態を除けば, 薬物の投与に伴う吸収と排泄というサイクルに従って常に変化しており一定では有りえない。したがって, 薬物血中濃度測定においては, 血液を採取する時間というファクターが常に大きな問題となる。

薬物血中濃度の推定ということについては, 従来よりノモグラムを用いる方法などがあるが, その場合でも通常患者個人の腎機能や肝機能からその個人での薬物クリアランスを推定し, そして投与量とクリアランスから定常状態での平均血中濃度を推定するというのが専ら行われている。しかし, この方法では患者の時々刻々変化する病態に対応して投与量を適宜追加・変更するような状況での血中濃度を推定するという要求には対処できない。テスト用量を投与し, その後のある時間での血中濃度を測定してクリアランスを求めて至適投与量を決定するという方法もあるが, 上記と同じ理由で緊急な状況では対処できない。

薬物の投与開始後, 血中濃度測定を一回でも行い, その情報を薬物治療にフィードバックさせるという TDM の概念が普及するのに伴い, また, 実際の薬物投与の対象となるある特定の疾患を有する患者群での薬物体内動態に関する情報が蓄積するのに伴い, 母集団動態学 (population pharmacokinetics) 的な手法が導入されつつある。さらに進んで, それによって得られた患者群での薬物動態パラメータの平均値とばらつきに関する情報を利用する手法である。今問題としている患者から血中濃度を測定して, それを事前情報として利用し, その患者自身の薬物動態パラメータをある狭

い範囲の中に予測する方法論が提唱されている。

それによって, それ以降の血中濃度を精度よく推定し, 副作用なく治療効果が得られる血中濃度を維持しようという, “Bayes 推定” の手法の応用がそれである。これには, 簡便で正確な血中濃度の測定法の開発とマイクロコンピュータの進歩とが相伴うことにより, ベッドサイドで短時間に患者の血中濃度の測定とその後の血中濃度予測を行うシステムが開発され利用されてきている。

演者は, おもに心筋梗塞後の致死的な心室性不整脈等の治療・予防に用いられ, 現れる不整脈の推移によって投与量の増減・追加がダイナミックに行われる抗不整脈薬リドカインについて, Bayes 推定の手法の有効性を検討した。

モデルは 2-compartment open model を適用し, 患者群での薬物動態パラメータの平均と分散は Vozeh らによって報告されている値を用いた。Bayes 推定プログラムは Vozeh らと共同開発した Lidocaine predictor を用いた。

県西部浜松医療センター CCU にておもに心筋梗塞後の心室性不整脈の予防・治療にリドカインの静脈内投与を開始した 53 名の患者で, まず上記プログラムの予測性について検討した。投与開始後 2~4 時間後の血中濃度を事前情報として, 12 時間後, 24 時間後の血中濃度を retrospective に予測した際の, 予測の精度を求めた。12 時間後の血中濃度予測については平均の予測誤差が 3.5% であり, 偏りもなかった。24 時間後の血中濃度の予測誤差は 5% 程度であったが, under-estimate の偏りが認められた。しかし, 大勢において予測は良好であると判断されたので, 新たに別の 20 名の患者においてリドカイン投与開始後比較的早い時期 (2 時間後) の血中濃度を速やかに測定

\* 浜松医科大学薬理学

〒431-31 浜松市半田町 3600

し、上記プログラムで患者の薬物動態パラメータを推定し、ただちに有効血中濃度域 ( $2\sim 5\ \mu\text{g/ml}$ ) に入るように用量調整を prospective に行うことを試みた。その結果、投与開始後 12 時間目と 24 時間目に測定した血中濃度はほぼ全例において有効血中濃度域にあり、本プログラムを用いた個人個人の薬物動態パラメータ予測と用量調整法は臨床応用が期待されるものであった。

しかし、血中濃度を推定することが本来の目的ではなく、薬物治療の本来の目的は副作用なく当該疾患あるいは症状（この場合は不整脈）を治療することであり、血中濃度推定は治療効果の評価とともになされるべきである。本リドカインの研究においても、心電図モニター記録（心室性不整脈トレンドグラム）と Bayes 推定したリドカイン血中濃度シミュレーション曲線とを対比することにより、リドカインの薬効評価を試みた。リドカイン血中濃度が投与開始後 4 時間以内に治療域に入っており、リドカイン投与前の心室性期外収縮数が半分以下に減少した場合に効果ありとする基準（基準 1）と、治療域にあるにもかかわらず Lown の class 3 以上の warning arrhythmia を示した場合に効果なしとする基準（基準 2）とを設けて評価した。基準 1 では解析可能症例数 29 例中 24 例が効果あり、5 例が効果なし、基準 2 では 29 例中 18 例が効果なしと判定された。53 例中 4 例が  $6\sim 8.6\ \mu\text{g/ml}$  の血中濃度範囲で中枢性の副作用を示した。このようにリドカインの場合は血中濃度を推定することにより、不整脈の抑制効果を判定し、濃度-反応関係を知ることが可能であった。

薬物血中濃度測定の限界は、半減期が長い薬物

の場合でもせいぜい測定前の数日間の薬物治療に関する情報しか得られない点であると考えられる。筆者は薬物濃度測定のための生体試料として毛髪に注目し、1 月に約 1 cm のスピードで伸び続ける毛髪中へ薬物を取り込まれてその部位に保持され、あたかもテープレコーダーのように年余にわたって、患者個人の服薬歴を記録している有用な試料であることを報告してきた。筆者は毛髪を用いて、薬物服用に関する情報を retrospective にすべて知ってしまうという方法論をここに提唱する。すなわち、すべての薬物に関する情報が得られる可能性があることから TDM=Total Drug Monitoring と言い換えることを提唱している。1 本の毛髪長軸方向の薬物濃度分布から、体内に取り込まれた薬物量に関する情報が得られ、これを利用して、患者の服薬状況の良否、すなわち、Patient compliance に関する情報も得られることが期待できる。

#### 文 献

- 1) Uematsu, T., Hirayama, H., Nagashima, S. et al.: Prediction of individual dosage requirements for lignocaine: a validation study for Bayesian forecasting in Japanese patients. *Ther. Drug Monit.*, 11: 25-31 (1989).
- 2) Uematsu, T., Sato, R., Suzuki, K. et al.: Human scalp hair as evidence of individual dosage history of haloperidol: method and retrospective study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 37: 239-244 (1989).
- 3) Uematsu, T., Miyazawa, N. and Nakashima, M.: The measurement of ofloxacin in hair as an index of exposure. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 40: 581-584 (1991).