

第8回 日本臨床薬理学会 1987年11月19~20日 松江

抗不整脈薬リドカインの Bayesian Method による血中濃度予測法の検討

植松俊彦*¹ 平山治雄*² 山崎王仁*¹中畑明美*³ 中島光好*¹

リドカインは心室性不整脈、とくに緊急を要する致死性の不整脈にひろく用いられるが、その安全性は狭く、TDMの必要性が高い薬物である。その治療の緊急性より、投与開始初期の血中濃度を利用した至適投与設計の方法論が求められている。リドカインは、おもに肝臓で代謝され、そのクリアランスの個体差が大きく、心不全等病態で大きく影響されることが知られている。したがっていわゆる標準投与設計に従って投与してもその血中濃度は大きくばらつく。制御理論的に、狭い有効域をもつ薬剤の血中濃度の予測法へ Bayes 理論が応用されつつあり、リドカインに関しても Vozech ら^{1,3)} が投与開始後 2~4 時間後の血中濃度を利用した薬物投与設計法の有用性を報告している。今回、われわれはこの方法を日本人の患者において適用し、その有用性を検討したので報告する。

方法：県西部浜松医療センター CCU に収容され、リドカインを予防的あるいは治療的に投与された患者 53 名を対象とした。年齢は 33~86 歳 (平均 66 歳)、男女比は 32 名/15 名、そのうち急性心筋梗塞を有するもの 38 名であった。リドカイン静注を CCU にて開始後 2~4 時間 (C₁)、12 時間 (C₂)、24 時間 (C₃) に採血し、血清中濃度はダイナボット社の TDx システムを用いて測定した。C₁ を利用して C₂ および C₃ を予測することを retrospective に試みた。そのための Bayes

理論を用いたプログラムは、Vozech ら¹⁾ によって発表されているもの、すなわち、2-compartment model により、K₁₂, K₂₁ は固定値とし、Cl と V_c を変化させて最尤推定するもので、それらパラメータの平均と分散は Vozech ら¹⁾ の値を用いた。また、心不全を有する場合は Cl と V_d をそれぞれ、46%、24% 減少させた。心不全の有無は Swan-Ganz カテーテルを植え込んだ患者では Forrester の分類により、その他の患者では Killip の分類により行った。

結果：Fig. に、本 Bayes プログラム実行例を示す。本患者は心筋梗塞にて開業医に運ばれ、心室頻拍によりリドカイン 50 mg を静注され、1 時間後、CCU に収容され、40 mg 静注と 60 mg/hr にて点滴静注を開始された。その後、不整脈の増悪により投与量を変更されているが、CCU

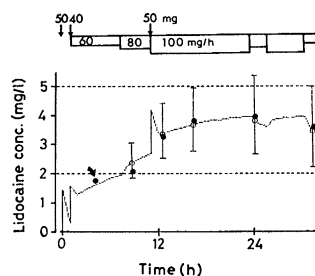


Fig. ベイズプログラムによるリドカイン血中濃度シミュレーション。ある患者にリドカイン持続投与開始して 3.5 時間後の血中濃度 (矢印) を用いてその患者の薬物投与パラメータを推測し各時点での血中濃度予測 (○) とその 1 SD の信頼限界 (bar) および実測値 (●) を示す。リドカイン投与量は上段に示す。

*¹ 浜松医科大学薬理学教室

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 県西部浜松医療センター循環器科*³ 同 救命救急センター

Tab. ベイズプログラムによる予測の accuracy と precision の指標 (53 patients in Japan)

	Prediction error			Root mean squared error		
	12 hr	24 hr		12 hr	24 hr	
		1 feedback	2 feedbacks		1 feedback	2 feedbacks
mean	3.5	-5.0	-7.0	13.2	16.2	16.2
95% c.i.	-0.2	-9.5~	-11.5~	11.7~	13.4~	13.8~
	7.1	-0.5	2.5	14.5	19.0	18.6

パラメータ・血中濃度等すべて log-normal な分布を仮定している。Prediction error は予測値の自然対数から実測値の自然対数をひき、後者で割ったものを求め (x) , $(\exp(x)-1) \times 100$ と変換し prediction error % で表す。Root mean squared error の 95% 信頼限界 (ci) は Bootstrap 法にて求めた。他の説明は本文参照。

収容後 3.5 時間後の血中濃度を利用して本患者の薬物動態パラメータ (Cl と V_c) を推定し、血中濃度推移をシミュレートしたものである。同様に 53 名の患者すべてにおいて、 C_1 から C_2 と C_3 を予測し、 C_3 に関してはさらに C_1 と C_2 を利用して予測し、予測値と実測値の比較を行った。比較の指標としては prediction error (PE) と、PE のばらつきの指標 root mean squared error (RMSE) を用いた。本予測プログラムはパラメータ、血中濃度、誤差のすべてが log-正規分布すると仮定しているので、予測値、実測値すべて log 変換して行った。Tab. にその結果を示す。 C_1 を用いて C_2 を予測した場合の PE は平均 3.5% でその 95% 信頼限界は -0.2~7.1% と 0 を含んでおり、十分 accurate であるが、 C_1 から C_3 (1 feedback) および C_1 と C_2 より C_3 (2 feedbacks) の予測はともに 95% が 0 を含まず、過小評価していると考えられた。RMSE は、ノンパラメトリックな手法 (Bootstrap) を用いてその 95% 信頼限界を求めているが、いずれの場合も 20% 以下であり、十分 precise であると考えられる。

考察：今回の結果は、スイス人のデータ (薬物

動態パラメータの平均と分散) を用いたのものにもかかわらず、日本人において、本 Bayes プログラムは C_1 から C_2 の予測に関して accuracy, precision とともに十分満足すべきものであった。 C_1 から C_3 および C_1 と C_2 より C_3 の予測は、有意な underestimation が考えられた。これも Vozech ら²⁾ の報告と一致する。この説明として、リドカインのクリアランスが使用中に徐々に低下するということが報告されており、投与後 12 時間と 24 時間の間にクリアランスが低下することが考えられた。今後更に検討を続けていきたい。

文 献

- 1) Vozech, S., Berger, M., Wenk, M. et al.: Rapid prediction of individual dosage requirements for lignocaine. Clin. Pharmacokinet., 9: 354-363 (1984).
- 2) Vozech, S., Uematsu, T., Hauf, G.F. et al.: Performance of Bayesian feedback to forecast lidocaine serum concentration. J. Pharmacokinet. Biopharm., 13: 203-212 (1985).
- 3) Vozech, S., Uematsu, T., Ritz, T. et al.: Computer-assisted individualized lidocaine dosage. Am. Heart J., 113: 928-933 (1987).