

きっと

麻酔業務で役に立つ 薬物動態のTips

—医学教育では教わらないこと—

薬物動態学とは

- 「薬物の用法・用量と血中濃度」の関係を定量的かつ理論的に扱う」

(日本薬学会)

- 例えば、トラフ濃度を一定濃度以下に保つことで、アミノグリコシド系抗生物質の腎毒性など、副作用発現防止の指標としても用いられる

(日本薬学会)₂

麻酔科領域における薬物動態学

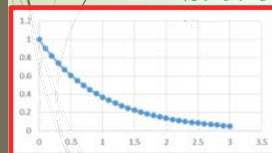
- プロポフォールTCIやフェンタニルでは**効果部位濃度**が表示されている。
- あれ、**効果部位**??
血中濃度しか実測できないの??
- 麻酔科**独特**の薬物動態学に対する**価値観**

薬物動態の3つの基本パラメータ

濃度に比例した速度で代謝・排泄される

$$C(t) = C_0 \times e^{-kt}$$

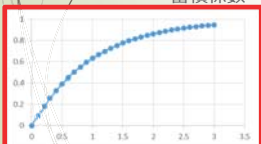
- 消失速度定数** k (hr^{-1}): $k = 0.693 \div$ 半減期(hr)
- 分布容積** V_d (L): 薬物が分布する仮想体積
 C_0 (mg/L) = bolus dose (mg) \div V_d
- 総クリアランス** (L/hr): $CL_{tot} =$ 消失速度定数 hr^{-1} \times 分布容積



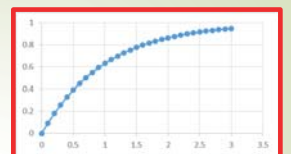
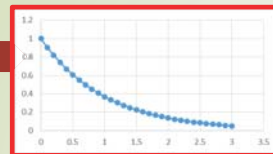
半減期の4.32倍でほぼプラトー (95%) に達する

こんなことに**応用**できます

- 一定の速度で持続点滴したときの平衡状態での血中濃度
投与速度 (mg/hr) = C_{ss} (mg/L) \times CL_{tot} (L/hr)
- 一定の速度で持続点滴したときの**濃度変化**
 $C(t) = C_{ss} (1 - e^{-kt})$
- 間欠的に静脈投与したときの定常状態の血中濃度
で繰り返し投与したときの定常状態血中濃度を知りたいとき
蓄積係数 $1 \div (1 - e^{-k\tau})$ 投与間隔: τ



半減期の4.32倍でほぼプラトー (95%) に達する

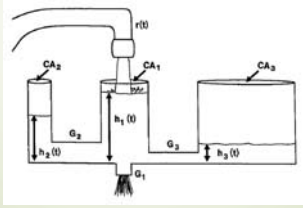


$C(t) = C_0 \times e^{-kt}$ なら
減り方も増え方も同じ!!

半減期でプラトーの63%に達する
半減期の4.32倍でほぼプラトー (95%) に達する

コンパートメントモデル

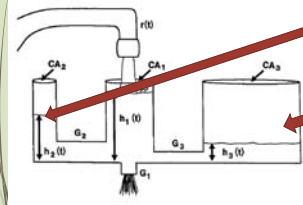
- 生体をいくつかの部屋（コンパートメント）に分けて体内における薬物の動きを考えるモデル。コンパートメントが1つであれば、1-コンパートメントモデル、2つであれば、2-コンパートメントモデルと呼ぶ。



(TDM学会)

7

Vessel rich group ?

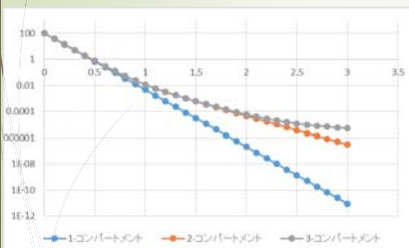


Vessel poor group ?

対応する組織なんてありません。
概念ですから！

8

逐次傾斜法でコンパートメント数を決める

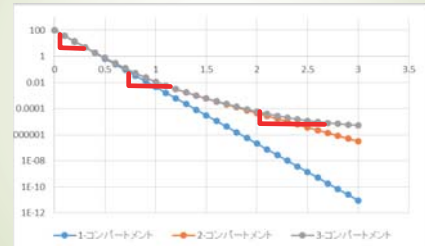


- 片対数で濃度変化をプロット
- まず直線①を引いて一つの指数関数を求める。
- 元の式から直線①を差し引く。
- 次に、直線②を引いて一つの指数関数を求める。
- 元の式から直線②を差し引く。(ひたすら繰り返す)

$$C(t) = A_1 \times e^{-\lambda_1 t} + A_2 \times e^{-\lambda_2 t} + A_3 \times e^{-\lambda_3 t}$$

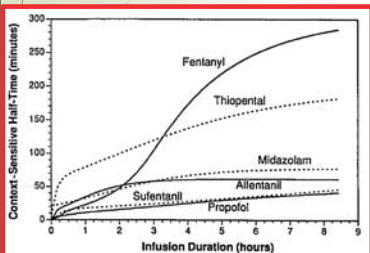
たいていの薬剤は、2-または3-コンパートメントモデルで記述できる

複数のコンパートメントモデルの場合の消失半減期はどうなる？



- 投与時間が長くなると、だんだん傾き(半減期)が小さく(長く)なる

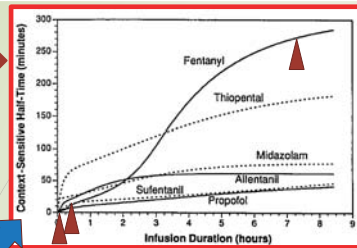
context-sensitive half time



Anesthesiology, 1992;76:334-41.

11

- ある薬物を一定の血漿濃度を維持するために持続静注した時、投与中止後血漿濃度が50%に減少するのに必要な時間



コンパートメントの数
だけ上に凸になる！

(変曲点はλ、高さはAの影響を受ける)

Anesthesiology, 1992;76:334-41.

$$C(t) = A_1 \times e^{-\lambda_1 t} + A_2 \times e^{-\lambda_2 t} + A_3 \times e^{-\lambda_3 t}$$

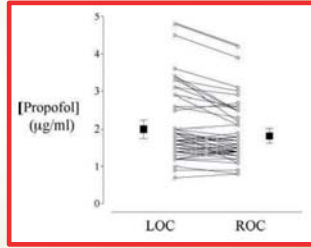
Model	A_1 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)	λ_1 (min^{-1})	A_2 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)	λ_2 (min^{-1})	A_3 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)	λ_3 (min^{-1})	Elimination Half-Life (min)
Allentanil	5.772×10^{-1}	1.05×10^0	5.454×10^{-2}	5.20×10^{-2}	2.972×10^{-2}	6.50×10^{-3}	111
Fentanyl	6.925×10^{-3}	6.70×10^{-1}	6.153×10^{-3}	3.70×10^{-2}	1.558×10^{-3}	1.50×10^{-3}	462
Midazolam	—	—	$*1.866 \times 10^0$	4.15×10^{-2}	$*3.640 \times 10^{-1}$	3.99×10^{-3}	173
Propofol	4.420×10^{-2}	2.56×10^{-1}	5.658×10^{-3}	2.93×10^{-2}	9.038×10^{-3}	2.46×10^{-3}	280
Sufentanil	4.666×10^{-2}	4.80×10^{-1}	8.335×10^{-3}	3.00×10^{-2}	5.555×10^{-4}	1.20×10^{-3}	577
Thiopental	$*2.148 \times 10^0$	2.74×10^{-1}	$*1.120 \times 10^0$	1.50×10^{-2}	$*4.314 \times 10^{-1}$	2.00×10^{-3}	346

12

プロポフォールTCIは有用なのか？

健康ボランティア20名にTCIポンプ（ディプリヒューザー）を用いた実験。
意識消失濃度と覚醒濃度はほぼ等しかった。

本当に??



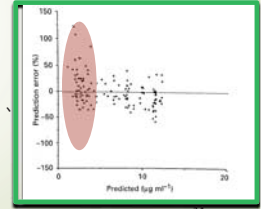
Anesth Analg. 2005; 100:107-10. 13

TCIポンプ（ディプリヒューザー）の理論

- MarshのPKモデルに効果部位での消失速度定数 $k_{e0}=0.26$ を組み合わせて算出されているらしい。

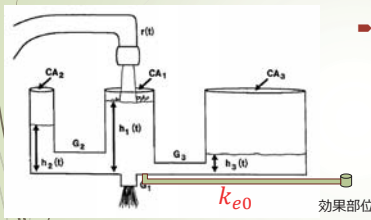
Marshのモデル

1歳から12歳までの小児20名から算出されているそのパラメータから小児10名で試した結果（右図）、なんと予想血中濃度と実際の濃度とのばらつきは概ね±50%！！

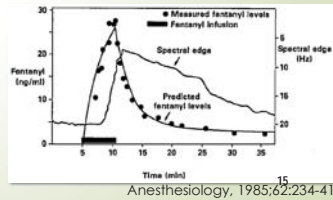


Br J Anaesth, 1991;67:41-8. 14

効果部位での消失速度定数 k_{e0}

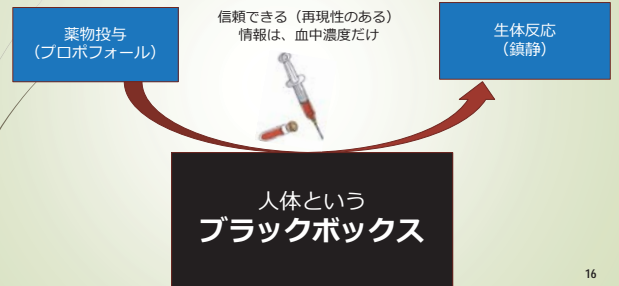


- 効果部位濃度は測定不可能であるため、BISなどの生体反応を基に k_{e0} が算出されているらしい（元文献たどれず）



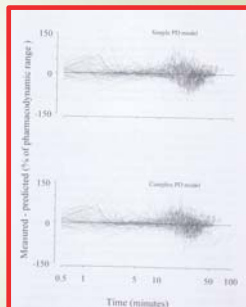
Anesthesiology, 1985;62:234-41. 15

効果部位濃度なんて砂上の楼閣



今後出てくるレミフェンタニルTCI

20-85歳までの健康ボランティア65名を対象に行ったMintoらの報告が代表的である。それによると3-コンパートメントモデルで、有意な変数は年齢と体格であり、性差はなかった。しかしこのモデルを用いても算出された値と実測値との差は概ね±50%。



Anesthesiology, 1997;86:10-23. 17

まとめ（まつおの考え）

- 生体反応を予測する麻酔分野のTCI理論なんて、まだまだ発展途上である。
- 単回投与（短時間の点滴）の薬物動態なら、1-コンパートメントモデルの理解で十分戦えます。
- 濃度変化の傾向をイメージすることは重要である。Context-sensitive half timeの概念はその理解の一助となる。

おまけ
その他の薬物動態パラメータの応用

生物学的利用率bioavailability ; 投与された薬物（製剤）が、どれだけ全身循環血中に到達し作用するかの指標。

生物学的利用率(%) = 経口投与AUC / 静脈投与AUC × 100

- ラシックス20mg 2T/朝夕に内服している患者さん
フロセミドの生物学的有用率は約50%。すなわちフロセミドIV 20mg/day 相当量。
- ヘルベッサ-R 200mg 1cap/朝に内服している患者さん
ジルチアゼムの生物学的利用率も約50%。すなわちジルチアゼムIV 100mg/day相当量。

初濃度 C_0 (mg/L) = bolus dose (mg) ÷ V_d

維持濃度 C_{ss} (mg/L) = 投与速度 (mg/L) ÷ CL_{tot} (L/hr)

- 初濃度は分布容積、維持濃度はクリアランスで決まる。
したがって、腎機能が悪い患者さんへの抗生物質の初回投与減量はナンセンス！投与間隔を長くしてください。
- プレセデックスのloading doseに代謝能は無関係です！

