



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 抗生物質使用時の臨床薬動力学の実用的適用法の実用的適用法                                                                                                                    |
| Author(s)    | 水田, 栄治                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1986, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/35003">https://hdl.handle.net/11094/35003</a>                                                             |
| rights       |                                                                                                                                                 |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|             |                                                            |
|-------------|------------------------------------------------------------|
| 氏名・（本籍）     | 水 田 栄 治                                                    |
| 学 位 の 種 類   | 薬 学 博 士                                                    |
| 学 位 記 番 号   | 第 7 1 0 4 号                                                |
| 学位授与の日付     | 昭 和 61 年 2 月 7 日                                           |
| 学位授与の要件     | 学位規則第 5 条第 2 項該当                                           |
| 学 位 論 文 題 目 | 抗生物質使用時の臨床薬動力学の実用的適用法                                      |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査)<br>教 授 佐々木喜男<br>(副査)<br>教 授 三浦 喜温 教 授 富田 研一 教 授 枅井雅一郎 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

化学療法の分野において抗生物質は感染症の治療ばかりでなく、外科系各科の術中および術後の感染予防のためにも広く使用されている。このような現況において有効性と安全性の両面から抗生物質の適切な投与法を設定することが必要となる。その手段として薬動学的解析が行なわれるが、適切な投与法を設定するための重要な手段となる平均血中濃度曲線の作成法がまだ確立されていない。また抗生物質は人工心肺装置使用時のような特別な状況下でも予防的に投与されるが、開心術を受け体外循環時の血中濃度の解析法に関してはまだ明らかにされていない。最近では、胸水、熱傷水泡液、前房水など感染（予防）部位および手術部位での濃度が測定され投与法の指標として使われる傾向にある。しかし臨床簡便に使用でき、しかも信頼できる薬動学的解析法は確立されていない。これら3つの問題点について検討し以下に記す結果を得た。

平均血中濃度曲線を作成する方法として各例ごとに解析して求めた薬動学定数の平均値を用いる方法が考えられる。通常使用する薬動学定数には、one-compartment open model では吸収速度定数  $k_a$ 、消失速度定数  $k_e$  とその半減期  $t_{1/2} k_e$ 、body compartment の分布容積  $V$ 、クリアランス定数  $cl$  および血中濃度曲線下面積 AUC がある。Two-compartment open model では  $\alpha$ -phase (distribution phase) の速度定数  $\alpha$ 、 $\beta$ -phase (elimination phase) の速度定数  $\beta$  とその半減期  $t_{1/2} \beta$ 、第1 compartment の分布容積  $V_1$ 、 $\beta$ -phase の分布容積  $V_d$ 、および  $C_1$  と AUC がよく用いられ、その他に第1と第2 compartment の間の移行速度定数  $k_{12}$ 、および  $k_{21}$ 、第1 compartment からの消失速度定数  $k_e$  がある。これらの薬動学定数のうち、どのパラメータの平均値を用いるかによって異なった濃度曲線を得ることになる。そこで in vitro simulation model を参考にし

て血中濃度に直接関与するパラメータとして各種分布容積および  $C_1$  を選び、それらについてそれぞれの算術平均を求め、それを平均血中濃度曲線の作成に用いるものとする。この方法を使用する場合、各種分布容積および  $C_1$  が正規分布する必要がある。そこでセフェム系抗生物質を志願者および腎機能正常な患者に投与した時の血中濃度データ 276 例を解析して得た薬動力学定数について度数分布を検討した。まず解析に用いた血中濃度データに線形速度論が適用できることを確認し、次に薬物、投与量および投与法別に薬動力学定数を規格化しヒストグラムを作成した。また個々の薬動力学定数の対数値を求め同様に規格化してヒストグラムを作成した。この結果各種分布容積および  $C_1$  ばかりでなく  $k_a$ ,  $k_e$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  の速度定数も正規分布よりもむしろ対数正規分布していることが明らかになった。すなわち、各種薬動力学定数の平均値はそれぞれ幾何平均を用いて求めるべきである。さらに各種薬動力学定数の信頼度を考慮して、one-compartment open model では  $k_a$ ,  $k_e$  および  $V$ , two-compartment open model では  $k_a$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $k_e$  および  $V_1$ , についてそれぞれ幾何平均を求めそれらを用いて平均血中濃度曲線を作成すれば良いことが明らかになった。

投与された抗生物質は通常 two-compartment open model で解析できる。平常時の血中濃度データの解析から得た薬動力学定数は開心術を受け体外循環が開始されると次のように変化すると考えられる。すなわち第 1 compartment の分布容積  $V_1$  は人工心肺充鎮液により  $V_P$  増加し  $(V_1 + V_P)$  になると同時に濃度  $C_1$  が  $C_1 V_1 / (V_1 + V_P)$  希釈される。この結果消失  $k_e$  および第 1 から第 2 compartment への移行  $k_{12}$  速度定数がみかけ上減少する。減少率  $\mu$  は希釈率  $V_1 / (V_1 + V_P)$  および体外循環による血行動態と腎機能その他の変化により影響される。一方第 2 から第 1 compartment への移行速度定数  $k_{21}$  は変化しないと仮定すると、体外循環時の血中濃度は希釈率と  $\mu$  によって決定される。あらかじめ人工心肺装置非使用時の血中濃度データを解析して  $V_1$ ,  $k_e$ ,  $k_{12}$  および  $k_{21}$  を求めておくと、体外循環開始時の初期濃度を希釈率から算出しその後の濃度変化によく一致するように  $\mu$  を決定することにより体外循環時の血中濃度を解析できる。この方法を体外循環時の Cefotiam の kinetics に応用し良好な pharmacokinetic profile を得た。

種々の臓器、組織および体液と血中との間で、薬物の授受が直接的又は間接的に行なわれており血中濃度にはそれらの情報が重ね合さって反映されている。それ故特定の組織又は体液中の薬物濃度を血中濃度にフィードバックして解析すれば、その部位での濃度が血中濃度に反映されすぎて血中濃度単独で解析した時と異なった薬動力学定数が求まる。そこで血中濃度の解析から得た薬動力学定数を変化させずに目的の部位での薬物濃度を解析する 2 つのモデルを提出した。その一つは血中濃度の解析から得た薬動力学定数を用い、目的の部位が血中と直接薬物の授受を行なっている場合、その部位から血中への移行速度定数  $k_{-1}$  と血中からその部位へのみかけの移行率  $F_1$  を決めることにより目的の部位での薬物濃度の時間的経過を見積る modified two-compartment model である。もう一つは間接的に薬物の授受が行なわれていると思われる場合、通常の two-compartment open model の解析から求まる第 2 compartment を経由して薬物の授受が行なわれていると考え、目的の部位から第 2 compartment への移行速度定数  $k_{-2}$  と血中からその部位へのみかけの移行率  $F_2$  を決めることにより目的の部位での薬物の濃度変化を見積る modified three-compartment model である。この 2 つのモデルを用い抗生物質投与時の胸水、熱傷水泡液および乳癌術後創渗液への移行濃度の解析に成功した。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は外科系各科の術中、術後の感染予防に汎用されている抗生物質の有効性の面から適切な投与法を設定するために必要な平均血中濃度曲線作成法の確立、人工心肺使用時の血中濃度解析法、及び組織移行濃度解析用薬動力学モデルの設定を企てたもので、平均血中濃度曲線の作成では各種速度定数の幾何平均を採用すべきこと、人工心肺使用時には各種パラメータにみかけの減少率を考慮すべきこと、又組織移行濃度の解析には移行速度定数とみかけの移行率を導入し組織又は体液中の薬物濃度を解析できるモデルを提案し、それぞれ実例に適用し満足すべき成果を得ている。以上の研究内容は人体に対する抗生物質の投与方式に関し新知見を加えたもので薬動力学の分野に貢献するところ大であり博士論文として価値あるものと認める。