

抗生物質の pharmacokinetics について (第1報)

筋注時の抗生剤の pharmacokinetics

滝本昌俊・吉岡 一

旭川医科大学小児科学教室

(昭和 51 年 6 月 10 日受付)

1. はじめに

抗生物質は、生体の各組織との特異的な親和性の少ない薬剤である。従ってこれらの物質は他の薬剤に比べて、投与量が多く、また bioassay によってかなり微量まで測定できるので、吸収、分布、排泄などの解析のためには好都合である。

抗生剤の吸収、分布、排泄など、生体内における動態については、その研究が重ねられるにつれて、一定の物理学的法則に従っているらしいことが明らかになってきた。

逆に、各種のルートから投与された抗生物質の生体内での動きを熟知しておけば、原因菌の感受性、あるいは患者の状況に応じて、薬剤の投与経路、投与量、投与間隔などを、あらかじめ計算することができる筈である。

すなわち、これらの情報は、臨床医にとってきわめて重要なものであり、それに通曉することは、臨床家の責任と称しても過言ではないであろう。

我国においては、しかしながら、これらの課題についての臨床家および研究者の興味は、はなはだ薄く、この方面の研究は緒についたばかりである。そこで私共が数年来とりくんできた、この課題の方法論および実際にえられた成績についての概要を述べてみたい。

2. 筋注時の抗生剤の薬動学的解析のための model について

生体は実際には、さまざまな機能を持った、さまざまな器官の複雑な集合体であり、水分1つをとってみても、その分布の仕方が均一でなく、それに溶けている電解質の動きも簡単な法則で律せられているわけではない。

抗生剤についていえば、その動きはさらに複雑である。たとえば、髄液中の抗生剤の濃度は血中のそれに比べ極端に低く、この濃度差をもたらす mechanism については、未だ不明の点が多い。

しかしながら、抗生剤の体内での総体的な動きについて一定の法則を見いだすためには、生体を一定の model と考えて simulation することが必要になってくる。実際、血液中濃度の時間的変化を model によって計算す

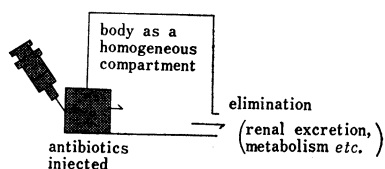
ると、その濃度曲線の性質は、驚くほど、実際の測定値の描く濃度曲線と一致する。このことは、model を使って simulation することの1つの有力な根拠となっている。

現在、血液中濃度曲線の理論値を計算するのに広く利用されている model は、open model system と呼ばれているもので、これには one compartment open model system と two compartment open model system の2つがある。すなわち、生体を1つの均一な compartment と考える見方と、血管内の space と血管外の space の2種類の compartment からなると考える見方の2通りあるわけである。

Fig.1 は one compartment open model system を示す。黒く塗りつぶした space は筋注された薬剤の筋肉内の pool を示し、shadow のない space は、薬剤の分布すべき space で、この space の容量を distribution volume と呼ぶ。この場合、生体内での薬剤の濃度は、血管内と血管外で差がないものと想定する。現在、われわれが利用している model はたいていこれである。

筋肉内 pool から、生体内への薬剤の移行は、筋肉内の薬剤 pool と生体内濃度（血中濃度で代表される）との濃度差に比例した速さで行なわれる（単純拡散、sim-

Fig.1 The one-compartment open model system proposed for analysis of pharmacokinetics of antimicrobials with intramuscular administration. The shaded area denotes the intramuscular pool of the injected agent. The body is assumed to be a simplified homogenous compartment, through which the antimicrobial distributes evenly.

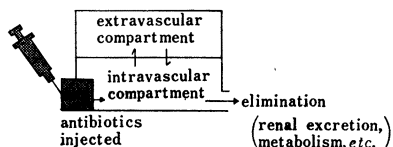


ple diffusion)。また、生体 (homogeneous な compartment と考えて) からの薬剤の排泄 (代謝によって不活性化される部分と腎によって排泄される部分、また、腸管壁からの漏出あるいは肝経由の排泄など、あらゆる経路の排泄を含めて elimination と呼ぶ) は、生体内濃度 (実測上は血中濃度で代表される) に比例した速度で行なわれる。

説明するまでもないことであるが、このような単純な model では、実際の生体における薬剤の分布の仕方を正確に表現しないことはたしかである。たとえば、水のはいった容器に、水に溶けやすい penicillin を入れると penicillin は直ちに溶けて、容器内の水は一樣な penicillin 濃度を持つことになる。しかし、生体内に筋注した抗生剤は、一樣には分布しない。まず循環する血液中に入りそれから血管外へ移行する。結合織や骨などの分布しづらい組織では、徐々に浸透していくわけで、われわれの見方からすると、薬剤の分布すべき、いわゆる、distribution space は、時間とともに大きくなっていくわけである。One (or two) compartment open model による計算式では、薬剤の分布すべき space は一定であることを想定しているの、長時間の測定では必ず、時間とともに理論曲線と実測値の間のずれが増大していくものなのである。

Fig. 2 は筋注における two compartment open model を示したものである。この model は主に血管内と血管外における薬剤の分布の差を計算するために想定された model である。血管内と血管外との薬剤の濃度差は一般に薬剤を静注の single shot で、しかも極く短い時間内

Fig. 2 The two-compartment open model system proposed for analysis of pharmacokinetics of antimicrobials with intramuscular administration. In this model the distribution space is postulated to be divided into the "intravascular compartment" and the "extravascular compartment". Theoretically, there must be a significant difference in drug concentrations between the two compartments, as it is shown in equations 7 and 8 in the text. By substituting possible values for parameters in these equations, however, no remarkable differences were found between shapes of the two time-concentration curves, as it is demonstrated in Fig. 4.



に注入した時に、顕著に現れるもので、これについての理論は、1955年に SAPIRSTEIN⁹⁾が、外因性の creatinine について発表したものが初めである。それ以来、SAPIRSTEIN の計算式は、ブドウ糖の静注による負荷試験、あるいは、外因性 albumin の turn-over rate の計算などに、広く応用されている。

しかしながら、筋注時の薬剤の体内動態を表すのにこの model を利用するのはかなり難かしい作業であり実際に使用されることが少ない。というのは、筋注時においては、血管内と血管外の薬剤の濃度差は、著者の試算によると (Fig. 4)、実測における誤差を考えると無視できるくらい小さいものであるからである。

もう1つこの model が筋注時の血中濃度の理論曲線の計算に利用しづらい理由は、実測値をもとにして、帰納的に理論曲線を回帰によって計算するとき、その計算の手間が膨大で、卓上計算器ではほとんど不可能だからである。

3. One compartment open model と two compartment open model における筋注時の血中濃度理論曲線の計算

a) One compartment open model における理論曲線 筋注後の薬剤の血中濃度の時間曲線の理論値計算の可能性を最初に示唆したのは ERICH HEINZ¹⁾で、彼は1948年、その理論式を発表している。計算の出発点は次のような考えである。

すなわち、筋注された薬剤は、筋肉内に pool される。この pool から、薬剤の分布すべき compartment (Fig. 1 の大きな四角、homogeneous と考えた時の生体を表わす) へ移行する。この際の移行の仕方は、simple diffusion、すなわち pool 内濃度と compartment 内濃度との濃度差に応じた速度で吸収されるものとする。

このようにして、いっぽうでは pool 内濃度は、薬剤の移行によって時間とともに減少し、いっぽうでは薬剤の分布すべき compartment (homogeneous な生体) 内では、最初薬剤濃度は上昇するが、その濃度に比例した速度で排泄が行なわれ、かつ、pool からの移行が少なくなるために、compartment 内濃度は、1つの peak を形成したのち、徐々に下降し始める (Fig. 2)。

以上の考えをもとにして、理論式を組立てていくと、まず、pool と compartment 間の単純拡散の方程式が立てられる。

Pool 内濃度を C_2 (これは時間とともに変化する変数で、時間の関数である)、また、compartment 内濃度を C_1 (これも時間の関数である) とすると、pool から compartment への移行速度 (移行する薬剤の量を時間で割ったもので、これは移行量 AD を時間 At で割り、

Δt を限りなく 0 に近づけた値 $\Delta D/\Delta t$ ($\Delta t, \Delta D \rightarrow 0$, すなわち dD/dt で表わされる) は、濃度差 ($C_2 - C_1$) に比例し、比例定数 (または移行恒数と呼ばれる) を、 K_2 とすると、

$$\frac{dD}{dt} = K_2(C_2 - C_1) \quad (1)$$

となる。これは、極く一般的な単純拡散の方程式である。

次に、compartment から薬剤が排泄される場合、その排泄が compartment 内濃度に比例した速度で行なわれるので、その比例定数を K_1 (これは plasma clearance あるいは total clearance と呼ばれる) とすると、排泄の方程式は、

$$\text{排泄速度} = K_1 C_1 \quad (2)$$

となる。

以上の 2 つの方程式が、理論式の基礎となるわけであるが、次に (1) と (2) を関係づける方程式が必要になってくる。これは次のように組立てられる。

すなわち、pool から短い時間 dt 内に吸収された極く少量の薬剤 dD は、一部 compartment 内の濃度を上昇させ、一部は排泄される。このことを方程式に表わすと、

$$(\text{移行速度}) \times dt = dC_1 \times V_1 + (\text{排泄速度}) \times dt$$

ここで V_1 は、compartment の容量で、普通には distribution volume と呼ばれているものである。

上式の左辺は $dD/dt \times dt$ で表わされるので、両辺を dt で割って、

$$\frac{dD}{dt} = V_1 \frac{dC_1}{dt} + K_1 C_1 \quad (3)$$

となる。

以上の方程式において、 C_1, C_2 はすべて時間の関数である。

(1) と (3) の方程式を、連立微分方程式として解くと、 C_1, C_2 が、それぞれ独立の時間の関数として、得られるわけである。

この連立微分方程式を解くのは、まったく簡単というわけではないが、このような場合、たいてい LAPLACE 変換法が、数学的 technic として利用される²⁻⁴⁾。計算の過程は省略し、ここでは C_1 についての解だけを示す。

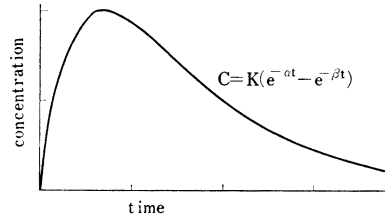
すなわち、

$$C_1 = \frac{A}{\beta - \alpha} (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) \quad (4)$$

ただし、

$$\alpha = \frac{1}{2} \left(\frac{K_2}{V_2} + \frac{K_2}{V_1} + \frac{K_1}{V_1} - \sqrt{\left(\frac{K_2}{V_2} - \frac{K_1}{V_1} \right)^2 + \left(\frac{K_2}{V_1} \right)^2 + 2 \frac{K_2^2}{V_1 V_2} + 2 \frac{K_1 K_2}{V_1^2}} \right)$$

Fig. 3 Time-concentration curve derived from one-compartment open model. The formula is popularly used for the analysis of the serum concentration of the agent injected intramuscularly.



$$\beta = \frac{1}{2} \left(\frac{K_2}{V_2} + \frac{K_2}{V_1} + \frac{K_1}{V_1} + \sqrt{\left(\frac{K_2}{V_2} - \frac{K_1}{V_1} \right)^2 + \left(\frac{K_2}{V_1} \right)^2 + 2 \frac{K_2^2}{V_1 V_2} + 2 \frac{K_1 K_2}{V_1^2}} \right)$$

$$A = [C_2]^{t=0} \times \frac{K_1}{V_1}$$

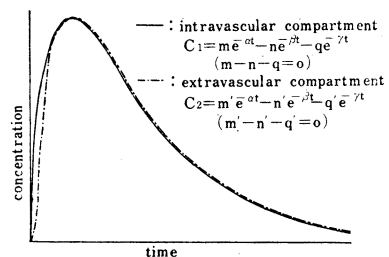
ただし $[C_2]^{t=0}$ は、筋注直後、すなわち $t=0$ における pool 内の濃度である。

(4) 式の曲線が現在一般に利用されている筋注の理論曲線である (Fig. 3)。

b) Two compartment open model における理論曲線

Two compartment open model では、当然その理論曲線の計算は複雑になる。微分方程式の組立て方は、しかし、同じ原理である。筋肉内 pool からの吸収のされ方も、また、排泄のされ方も同じ方程式で表わされる。ただし、新たな compartment が追加されるわけで、Fig. 4 に示すように、吸収、排泄が行なわれる compartment (具体的には血管内 space) とそれに連なる

Fig. 4 Time-concentration curves in two-compartment open model. Solid line shows the time-course of the concentration in the intravascular compartment and dotted line that in the extravascular one. As shown in the text and in Fig. 2 the difference between the two concentrations curves is almost negligible.



compartment の 2 つが生体を代表する compartment となるわけである。

新たに追加された compartment の容積を V_0 、それにおける薬剤濃度 (これは時間の関数である) を C_0 とする。

まず, pool から compartment (V_1) への吸収は, one compartment open model におけると同様に,

$$\frac{dD}{dt} = K_2(C_2 - C_1) \quad (1)'$$

また, 排泄における方程式も one compartment open model におけると同様に,

$$\text{排泄速度} = K_1 C_1 \quad (2)'$$

次に 2 つの compartment 間の薬剤の移行であるがこれも, 単純拡散で移行するのが原則であるから, 次のように方程式を立てる。すなわち, 第 1 の compartment から第 2 の compartment への薬剤の移行は, 両 compartment 間の濃度差に比例して行なわれるので, その比例定数を K_0 とすると,

$$\text{移行速度} = K_0(C_1 - C_0) \quad (3)'$$

この移行量は, 第 2 の compartment における濃度上昇をもたらすので, 濃度上昇分を dC_0 とすると,

$$\text{移行量} = V_0 \times dC_0 \quad (4)'$$

であり, したがって (3)' 式は, 移行量が移行速度に時間 dt を乗じたものであることを利用して,

$$V_0 dC_0 = K_0(C_1 - C_0) dt \quad (5)'$$

と表わされる。

さて, 筋肉内薬剤 pool から, 短い時間 dt 内に吸収された薬剤 dD がどのように分布されるかを考えてみると, まず, 第 1 の compartment に入って, 一部はこの compartment の濃度上昇分となり, 一部は 2 つの compartment 間の濃度差に応じて第 2 の compartment へ移ってその濃度上昇分となり, 一部は第 1 の compartment の濃度に応じて排泄される。このことを数式にして表わしてみると,

$$dD = V_1 dC_1 + V_0 dC_0 + K_1 C_1 dt \quad (6)'$$

となる。

(1)', (5)', (6)' を連立微分方程式として解き, C_1 あるいは C_2 を, i の関数として表わすのである。この場合, C_1 が血中濃度の理論曲線を表わすものと考えられる。

時間 t の関数としての C_1 および C_2 は次のような形で表わされる。

$$C_1 = me^{-at} - ne^{-\beta t} - qe^{-\gamma t} \quad (7)$$

$$(m - n - q = 0)$$

$$C_2 = m'e^{-at} - n'e^{-\beta t} - q'e^{-\gamma t} \quad (8)$$

$$(m' - n' - q' = 0)$$

実際にこの model を使った理論曲線を C_1, C_2 について描いてみると, 著者の試算によると, Fig.3 における実線 (C_1) と点線 (C_2) のような曲線となる。 C_1 すなわち血管内 compartment の濃度は, 最初血管外 compartment の濃度に先行して上昇し, peak にはほんの短い時間だけ早くに達し, その後はほとんど同じ濃度で下降していく。このように, 全体的にみて, 筋注の場合には 2 つの濃度曲線の間には大きな差はないと考えられる。したがって筋注の場合, simulation のための model としては one compartment open model で充分と考えられるのである。

4. 実測値と理論曲線の適合: 実測値から帰納的に理論曲線を計算する方法

たとえば, 半減期の計算をするときには, 濃度の対数をとって, それと時間の関係を表わす直線を最小 2 乗法によって計算し, その直線の傾きから, 半減期を見出す方法が用いられる。この直線は回帰直線と呼ばれるものである。この直線は座標上の時間と濃度を示す, いくつかの実測点のそれぞれからの距離の 2 乗の和が最も小さい直線である。

同じような考え方が曲線にも応用される。この方法は, 非直線回帰 nonlinear regression と呼ばれるもので, 直線の回帰を計算するのとは違って, そうとう手間のかかる作業である。

非直線回帰の方法は幾通りかあって, そのどれも完全なものではない。ここではそのうち, 重回帰と TAYLOR の展開式を利用したものを簡単に紹介したい⁶⁾。

この方法は, まず prototype としての曲線の式を定めそれをもとにして漸近的に, 理想的な回帰曲線に近づけていくものである。

筋注後の薬剤濃度の実測値から, 理論曲線の回帰を求めるやり方を実際に示してみる。One compartment open model における理論曲線は前述のとおり,

$$C = \frac{A}{\beta - \alpha} (-\alpha t - e^{-\beta t})$$

と表わされるが, 右辺の $A/\beta - \alpha$ なる hybrid 定数を簡単のために, K とおきかえて,

$$C = K(e^{-\alpha t} - e^{-\beta t})$$

とする。また, 実測した血中濃度とその時間をそれぞれ $C_1, t_1; C_2, t_2; C_3, t_3; \dots; C_n, t_n$ とする。まず, これらの実測値および時間がきめる座標上の各点に, おおよそ合致すると思われる曲線を描き, それについての, K, α, β を決めて, それを K_0, α_0, β_0 とする。この出発点となる K_0, α_0, β_0 はなるべく, 理想的な回帰曲線に近いように決めると, 計算がらくである。

次に

$$C = K(e^{-\alpha t} - e^{-\beta t})$$

を、 K, α, β の3つの母数からなる関数と考えて、そのそれぞれについて、偏微分をする。

K についての偏微分を f_K とすると、

$$f_K = e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}$$

α についての偏微分を f_α とすると

$$f_\alpha = -K\alpha e^{-\alpha t}$$

β についての偏微分を f_β とすると

$$f_\beta = K\beta e^{-\beta t}$$

となる。

次に、 $t_1, t_2, t_3, \dots, t_n$ における原形曲線上の C の値をそれぞれ、 $C(t_1), C(t_2), C(t_3), \dots, C(t_n)$ として実測値との差、すなわち、 $C_1 - C(t_1), C_2 - C(t_2), C_3 - C(t_3), \dots, C_n - C(t_n)$ を求める。

また、偏微分関数 f_K, f_α, f_β における t に、測定時間 t_n を代入した値をそれぞれ $f_K(t_n), f_\alpha(t_n), f_\beta(t_n)$ とする。ここまでが第1段階の計算である。

以上の計算を基にして、原形曲線よりさらに理想的回帰曲線に近い曲線の係数を求めるのであるが、これらの係数を K_1, α_1, β_1 とすると、TAYLOR の展開式を応用して次のような近似式を得る。この際、 $(\alpha_1 - \alpha_0), (\beta_1 - \beta_0), (K_1 - K_0)$ は0に近い値であることを前提とする。

$$C_n - C(t_n) \doteq (\alpha_1 - \alpha_0)f_\alpha(t_n) + (\beta_1 - \beta_0)f_\beta(t_n) + (K_1 - K_0)f_K(t_n)$$

上記式における $(K_1 - K_0), (\alpha_1 - \alpha_0), (\beta_1 - \beta_0)$ について、その重回帰を求めるのである。重回帰を解く方法については、推計学の教科書などを参照されたい。ここでは $(\alpha_1 - \alpha_0), (\beta_1 - \beta_0), (K_1 - K_0)$ を求める式だけを示す。

$$\alpha_1 - \alpha_0 = \frac{rm - qn}{lq - mp}$$

$$\beta_1 - \beta_0 = \frac{pn - rl}{lq - mp}$$

$$K_1 - K_0 = -\frac{\sum f_\alpha f_K}{\sum f_K^2} (\alpha_1 - \alpha_0)$$

$$l = \sum f_\alpha f_\beta \sum f_K^2 - \sum f_\alpha f_K \sum f_\beta f_K$$

$$m = \sum f_\beta^2 \sum f_K^2 - (\sum f_\beta f_K)^2$$

$$n = \sum f_\beta \cdot f_K \sum f_K Y_R - \sum f_\beta Y_R \sum f_K^2$$

$$p = \sum f_\alpha^2 \sum f_K^2 - \sum f_\beta f_K \sum f_\alpha f_K$$

$$q = \sum f_\alpha f_\beta \sum f_K^2 - (\sum f_\beta f_K)^2$$

$$r = \sum f_\beta f_K \sum f_K Y_R - \sum f_\alpha Y_R \sum f_K^2$$

ただし、 $Y_R = C_n - C(t_n)$ 、また、たとえば $\sum f_\alpha f_\beta$ は

$$\sum f_\alpha f_\beta = \sum_{n=1}^n f_\alpha(t_n) f_\beta(t_n)$$

である。

このようにして K_1, α_1, β_1 が求められると、同様に

してこれをもとにして、さらに理想的回帰曲線に近い曲線の K_2, α_2, β_2 について、 $(K_2 - K_1), (\alpha_2 - \alpha_1), (\beta_2 - \beta_1)$ が同様の重回帰で求められる。この操作を何回も繰返していくと、

$$\sum_{n=1}^n \{C_n - C(t_n)\}^2$$

が少しずつ減少していくが、次第に一定の値に近づいていくのである。そこでその減少のしかたが極めて小さくなってきたところで計算を止めるのである。

この方法でいちばん大切なことは、原形の曲線ができるだけ理想的回帰曲線に近いように、 K_0, α_0, β_0 を定めることである。

上記式の計算は、一見してわかるようにひじょうに手間のかかる作業である。たとえばメモリーのない卓上計算器を使用するとすると、1つの漸近曲線を計算するのに数時間を要するが、途中数字の置違えなどのミスが出やすいため、実際にはまる1日以上かかるものである。場合によってはこの計算を10数回も繰返すことが必要になってくる。1つの曲線の回帰の計算のために10数日を要することがしばしばである。

やはり回帰曲線の計算のためには、そうとうの programming 能力を持つ電算器を必要とするようである。Fig. 5 は実測値に fit させた回帰曲線の例を示したものである。

5. 理論曲線の応用

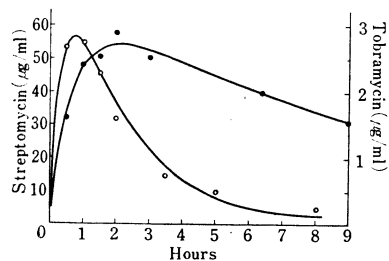
a. 吸収速度の推定

理論式 $C = K(e^{-\alpha t} - e^{-\beta t})$ における定数 β の近似値は次のように計算される。

$$\beta \doteq \frac{K_2}{V_2} + \frac{K_1}{V_1}$$

V_1 、すなわち筋注をうける個体の分布容量が極めて大き

Fig. 5 Time-concentration curves fitted to actual data-points by nonlinear regression. Solid circles show the data-points from patient with renal insufficiency (tobramycin) and empty circles the data-points from a patient with normal renal function (streptomycin).



いときは、 K_2/V_1 は、無視しうるほどに小さい。したがって多くの場合、 β は、筋肉内の薬剤の pool および pool-血液間の移行定数 K_2 の大きさによってきめられる (ただし移行定数 K_2 も、薬剤の筋肉内 pool が大きくなればなる程それに応じて大きくなると考えられるの

Table 1 Half-lives, total clearances and renal clearances in intramuscular streptomycin as calculated by the methods as mentioned in the text. Data derived from Reference 8)

Age (months)	B. weight (kg)	Dose (mg)	Half-life (hrs)	Total clear. (ml/min.)
3	3.5	100	2.7	11.7
7	8.0	250	1.4	25.8

GFR (ml/min.)	Ur. recovery (mg)	Renal clear. (ml/min.)	Percent of total clear.
6.6	47.5 (8 hrs)	5.6	48
18.1	113.6 (8 hrs)	11.7	45

Table 2 Half-lives, total clearances and renal clearances of BB-K 8 calculated as shown in the text. Data derived from Reference 8)

Age (yrs)	B. weight (kg)	Dose (mg)	Half-life (hrs)	Total clear. (ml/min.)
6	20	200	1.3	71.4
9	32	125	1.1	77.9

GFR (ml/min.)	Ur. recovery (mg)	Renal clear. (ml/min.)	Percent of total clear.
42.6	140.4 (8 hrs)	50.1	70
	81.1 (8 hrs)	51.0	65

Table 3 Half-lives of CBPC (carbenicillin) in the newborns. Two groups of figures in the second and third column of the table are estimated from elimination constants, and by means of least squares respectively, and compared.

Patient No.	0.6935	Half life by means of Least Squares Method (hrs)
	Elimination constant (hrs)	
1	5.61	4.68
2	3.66	3.73
3	4.16	4.42
4	3.59	4.20
5	3.76	3.70
Mean	4.15	4.15

で、 β は、ある薬剤についてほとんど特異的な定数と考えられる。

β は従って、ある薬剤の吸収 (筋肉内 pool から血液中への移行) の良し悪しを推定する唯一の指標であることがわかる。

b. 排泄速度の推定 (Table 1⁸⁾, 2⁸⁾, 3)

抗生剤の turnover は、腎経路で排泄される部分と、腎以外の経路で、排泄あるいは不活性化される部分とに大別される。排泄は、おおむね first-order reaction の様式で行なわれる。すなわち排泄速度は血中濃度に比例する。

したがって血中濃度の時間曲線から、逆に、総排泄速度 (total clearance or plasma clearance) を計算することができる。この計算式は次のとおりである。

$$\text{Plasma Clearance} = \frac{\text{筋注射与量}}{\int_0^{\infty} K(e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) dt}$$

次に尿中に排泄された抗生剤の量を測定すれば、腎経路で排泄される部分の排泄速度 (renal clearance) を計算することができる。

$$\text{Renal Clearance} = \frac{t \text{ 時間内の尿中回収量}}{\int_0^t K(e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) dt}$$

総排泄速度と腎経路の排泄速度を計算することにより、腎外の排泄の割合がどれくらいかを推定することができる。

実際には、私共の経験では plasma clearance が、本当の値より大きく計算される傾向にある。また、尿中回収量の測定が小さくなる傾向にあるために、腎外排泄が実際よりかなり大きく計算されるようである。

c. 半減期の計算

定数 α (排泄定数とも呼ばれる) が、計算されればそれから、半減期 = $\log 2/\alpha$ として直ちに算出できる。

一般に筋注における半減期の計算は、血中濃度がピークを過ぎて下降する部分の測定を行ない、濃度の対数と時間をグラフ上に plot してその回帰直線の傾きから計算するのが普通である。しかし薬剤の吸収が悪い場合、ピークの出現が遅くなり、血中濃度は緩やかに大きな曲線を描くので、最初の plot が上昇時の血中濃度であることが多く、2 番目、3 番目の plot も吸収の process が終わっていない時点での正確に言えば下降部分のものでないことがしばしばである。このような error からこの方法で半減期を計算すると、実際の値よりも大きい値がちである⁷⁾。

α が正確に計算される場合は $\log 2/\alpha$ 、すなわち $0.6931/\alpha$ がより実際に即した半減期といえる。

Table 3 に示したのは carbenicillin の新生児期にお

ける半減期を2つの方法で計算したものである。

d. ピーク値およびそれに達するまでの時間の推定
筋注後血中濃度がピークに達するまでの時間は次のように計算される。すなわち

$$C=K(e^{-\alpha t}-e^{-\beta t})$$

の t に関する導関数は、

$$C'=K(-\alpha e^{-\alpha t}+\beta e^{-\beta t})$$

であるが、ピーク時、 $C'=0$ となるので、これから t を計算すると、

$$t=\frac{\log\frac{\beta}{\alpha}}{\beta-\alpha}$$

となる。

ピーク値は、もとの濃度曲線の式の t に、この値を代入して得られる。

6. 結 論

筋注された抗生剤の血中濃度と時間の関係を、生体を1つあるいは2つの compartment と見立て、また、薬剤の吸収排泄は first-order reaction によって行なわれることを前提として数式化することを試みた。両者の関係は

$$C=\frac{A}{\beta-\alpha}(e^{-\alpha t}-e^{-\beta t})$$

で血中濃度 C は時間 t の関数として表現される。この曲線の形は薬剤によって異なる排泄速度定数 α 、吸収速度定数 β および注射量、分布容積と関係する定数 A の大きさによって規定される。

この理論曲線の形は実測によって得られた抗生剤血中

濃度の推移曲線の形とひじょうによく一致する。

実測によってえられた測定値をこの理論曲線にあてはめ、曲線の回帰を求め、吸収速度定数と排泄速度定数を計算する具体的方法についてのべた。さらにそれによって薬物の血漿クリアランス、腎クリアランス、半減期などの計算に応用しうることを報告した。

文 献

- 1) HEINZ, E.: Probleme bei der Diffusion kleiner Substanzmengen innerhalb des menschlichen Körpers. *Biochemische Zeitschrift* 319: 482, 1949
- 2) 小郷 寛, 佐藤真平: ラプラス変換演習, 共立出版社, 昭 46
- 3) SIMON, W.: *Mathematical techniques for physiology and medicine*. Academic Press, New York & London, 1972
- 4) DEFARES, J. G. & L. N. SNEDDON: *An introduction to the mathematics of medicine and biology*, Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1960
- 5) SAPIRSTEIN, L. A. *et al.*: Volumes of distribution and clearance of intravenously injected creatinine in the dog. *Am. J. Physiol.* 181: 330, 1955
- 6) SNEDECOR, G. W. & W. G. COCHRAN: *Statistical methods*. 6th ed. Ames, Iowa State University Press, 1967
- 7) LOO, J. C. K. & PIEGELMAN: New method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs. *J. Pharm. Sci.* 57: 918, 1968
- 8) 滝本昌俊, 吉岡 一: 抗生物質の pharmacokinetics について。小児科診療 38: 141, 昭 50

PHARMACOKINETICS OF ANTIBIOTICS IN INTRAMUSCULAR INJECTION

MASATOSHI TAKIMOTO and HAJIME YOSHIOKA

Department of Pediatrics, Asahigawa Medical College

It was attempted to figure out a formula which expresses the relation between concentration of an antimicrobial agent injected intramuscularly and time after injection, presuming that the body consists of one or two homogeneous compartments and that the agent is absorbed and eliminated after the principle of first order reaction. The following formula was resulted.

$$C=\frac{A}{\beta-\alpha}(e^{-\alpha t}-e^{-\beta t})$$

The serum concentration of the agent (C) is expressed as a function of time after injection (t). A pattern of a curve described by the formula is determined by rate constant of elimination (α), rate constant of absorption (β) and a constant (A) relating to injected dose and size of distribution space. Those constants are specific for a different kind of agents. This theoretical curve has a good fit with actual data-points determined by bioassay.

The details of the method for calculating a nonlinear regression of data-points and for estimating rate constants of absorption and elimination were mentioned. The formula thus obtained was found useful for estimating total clearance, renal clearance and half-life.