PAS Kara News (240)

平成 30 年 11 月 16 日
企画制作：足立博一
www.adachipas.com

奇妙な式たち

$$\frac{1}{1-e^{-Kel\cdot\tau}} \quad と \quad \frac{Ct}{Kel}$$

今回の話は日常の業務からは少し離れた話になります。それでもこの奇妙な式たちは意外と日常業務の身近なところに潜んでいたりする式でもあります。

1） $\frac{1}{1-e^{-Kel\cdot\tau}}$ とは　・・・（式１）

①蓄積率

式１は**蓄積率**と呼ばれます。**定常状態**の存在する薬では定常状態に達すると、定常状態での**最高血中濃度(Cssmax)**と定常状態での**最低血中濃度(Cssmin)**の間を行ったり来たりします。

その薬の**単回投与**で示した最高血中濃度 Cmax と**定常状態**での最高血中濃度 Cssmax との関係を示すのが**式１**になります。どういう関係かというと次のようになります。

Cssmax＝Cmax×(式１)

つまり、**定常状態の最高血中濃度**が**単回投与時の最高血中濃度**の**何倍**になるかを示す式になります。この式が成立するのは血中濃度の減少がその時の薬物濃度に比例するという**一次速度式**に従う時になります。大抵の薬はこの方式で減少しますから、**式１**も大抵の薬で間に合うことにはなります。

この式で、kel は消失速度定数(1/h)、τ は投与間隔(h)を現わしています。

②蓄積率の形が、なぜ逆数になっているのかが、とても気になるあなたへ

式１の誘導法は「本ニュースの**１４５号**や**１５６号**」で詳しく紹介していますので**概略のみ紹介**します。**初回**投与後の最高血中濃度を**Ｃ１**とします。これは**単回投与時**の最高血中濃度**Ｃｍａｘ**と同じものになります。最高血中濃度に到達した後、薬は**一次速度式で減少**していくとします。２回目の投与は１回目に投与された薬がなくなる前に投与されます(そうしないと定常状態は生まれません)。

２回目に投与された時の最高血中濃度を**Ｃ２**としますと、**１回目の残薬**は次式の下線部となり

$C2 = Cmax + \underline{Cmax\cdot e^{-Kel\cdot\tau}}$ になります。　$e^{-Kel\cdot\tau}$ は投与間隔 τ 時間後の減少率です。

同様に何回（ｎ回）も繰り返していきますと最終的な最高血中濃度Ｃｎ（定常状態のＣｍａｘ）は、

$Cn = Cmax\cdot(\underline{e^{-Kel\cdot(n-1)\tau} + e^{-Kel\cdot(n-2)\tau} + \cdots + e^{-Kel\cdot 0\tau}})$　になります。

上の式の下線部は**公比**が $e^{-Kel\cdot\tau}$ の**等比級列**になっていますから、**高校数学**の手法で解き明かすと

$$Cn = Cmax\cdot(\underbrace{1-e^{-Kel\cdot\tau\cdot n}}_{\to 1に})/(1-e^{-Kel\cdot\tau})$$　となるのです。

ここで分子の**波線**部分は**ｎが大きく**なるほど(つまり定常状態に近づくほど)に**１に近づき**ますので、**定常状態の最高血中濃度**Ｃｎは**単回投与Ｃｍａｘの(式１)倍**になるというわけです。

２）$\frac{Ct}{Kel}$　とは　　・・・（式２）

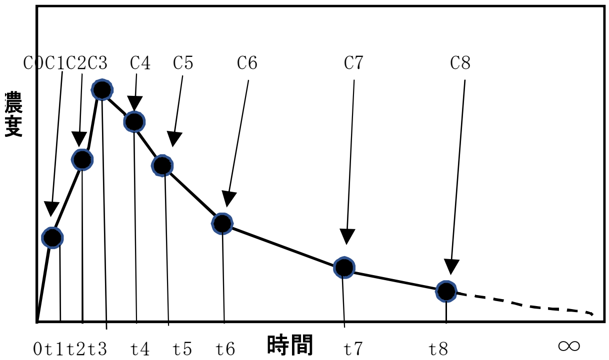
この式も**式１**と同様に**一次速度式**で減少する薬に限定される式で、ある時間 **t** の血中濃度**Ｃｔ**を消失速度定数 Kel で割った式になります。何を現わしているのだろうか？と思ってしまいますが、とりあえず**単位**を確認してみましょう。

Ｃｔは濃度ですから、たとえば mg/mL、kel は消失速度定数で単位時間あたりの減少率を現わしますから 1/h。この割り算になるので単位は**ｍｇ・ｈ/mL** となります。ここで日常業務で良く使う**添付文書にも載っている単位**になってきました。つまり**ＡＵＣ（血中濃度曲線下面積）**の単位にほかなりません。

結論からいうと、**式２**はＡＵＣを手計算で求める際に利用する式になります。

①台形計算法

ＡＵＣは実際に測定した血中濃度を測定時間毎にグラフに書いてできた点をつないでできた**線の下の面積**になります。たとえば右図になったとします。測定点から垂直に線を下ろしてみると時間０から三角形が１つ、台形が７つになっています。ｔ８時間までしか測定していないため、最後の三角形っぽい部分は無限時間まで**外挿するしかない**（破線部分の下）ことが分かります。



では計算しましょう。

三角形の面積＝底辺×高さ÷２

＝C1×(t1－0)÷２　・・・　(a)

台形の面積＝｛(上底＋下底)×高さ÷２｝の７つ分を足したもの

＝(C1＋C2)×(t2－t1)÷２＋・・・・＋(C7＋C8)×(t8－t7)÷２　・・・　(b)

(a)と(b)を足し合わせるとＡＵＣがほぼ求まりました。しかし、**最後の三角形っぽい部分**の面積が残されています。一次速度で消失する時、無限時間で血中濃度は限りなくゼロに近づきますが、この残りの部分を解決してくれるのが**式２**になります。**式２**のＣｔをＣ８と置き換えると全ＡＵＣは、

$$AUC_{0\text{-}\infty} = (a) + (b) + \frac{C8}{Kel} \quad ・・・（式３）$$

となります。

②最後の三角形っぽい部分の面積が、なぜ式２になるのかが、とても気になるあなたへ

薬が消失していく過程が一次速度式に従うと、ある時間ｔの時の血中濃度C_tは

$C_t = C_0 \cdot e^{-Kel\cdot t}$　・・・（**式４**）　　C_0：ｔ時間経過する前の元の血中濃度

ｔ８以降無限大時間までのＡＵＣは**式４**を**ｔ8～無限大**時間まで**積分**した値になります。

ｔ８は出発点になるので０とします。すると積分の式は次のようになります。

$$\int_0^\infty C0\cdot e^{-Kel\cdot t}dt = C_0\cdot\left[\frac{e^{-Kel\cdot t}}{-Kel}\right]_0^\infty = C_0\cdot\left\{\overset{\text{0に}}{\frac{e^{-Kel\cdot\infty}}{-Kel}} - \overset{\text{1に}}{\frac{e^{-Kel\cdot 0}}{-Kel}}\right\} = \frac{C0}{Kel}$$

こんな公式があるのです。

今回の台形計算ではＣ０はＣ８なので、**式３**でＡＵＣが計算できるわけです。

もし、Kel 値が分からない時は「Kel＝0.693÷半減期」と半減期から求めることも可能ですね。

もっとも三角形っぽい部分の面積が小さいようなら三角形として面積計算してもよいのですが・・・

（終わり）