

2. 1次消失/First order elimination : 血漿中濃度推移/plasma concentration profile はなぜ片対数グラフでプロットするのか？（薬物動態モデルの先駆け）

定義の項で1次速度について記載したが、生体内の薬物の減少過程については「消失/elimination」という。いくつかの物質について体内からの減少速度が1次反応に従うことは1920-1930年代には知られていた（[Jokipii Turpeinen, 1954]）。例えば、アセトン（[Widmark E., 1919]）、カルシウム（[Greville, 1931]）、クレアチニン（[Dominguez, 1934]）、キシロース（[Dominguez, Goldblatt, Pomerene, 1937]）、マンニトール（[Dominguez, Corcoran, Page, 1947]）。これらの研究では、消失の速さが血中濃度に比例していること（式3）、あるいは、血中濃度が指数関数的に減少すること（式4）すなわち濃度の対数が時間の一次式となること（式5）を記載している^{注1}。

$$\frac{d}{dt}C(t) = -kC(t) \quad \text{[式 3]}$$

$$C(t) = C_0 e^{-kt} \quad \text{[式 4]}$$

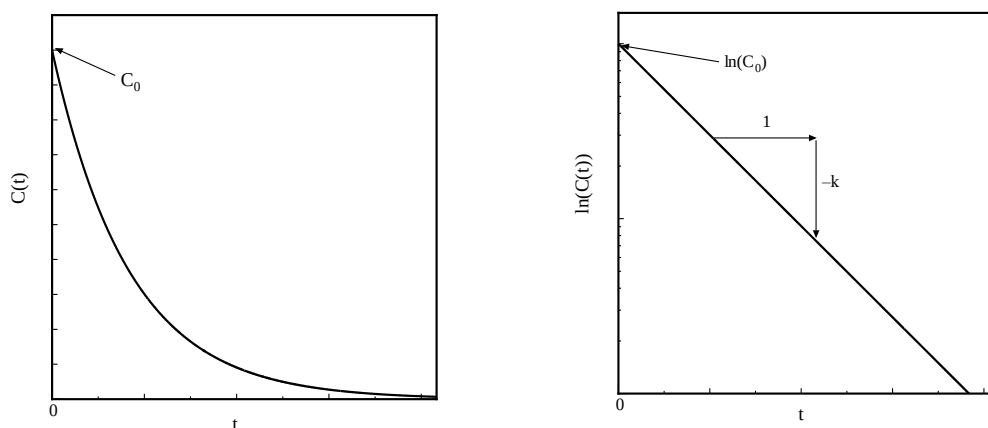
$$\ln(C(t)) = \ln(C_0) - kt \quad \text{[式 5]}$$

これらの式は血中濃度の減少について、速度論的に同一の事象を指しており、血中濃度の時間推移を図示すると、正方眼グラフでは式4により図2（左）、片対数グラフでは式5により図2（右）のようになり、片対数（自然対数を通常用いると計算が簡略である）グラフでは直線となり、その傾きとして、 $-k$ が求められる。

この k を消失速度定数/ elimination rate constant と呼ぶ。消失速度定数の用途は、主に以下の3点である。

- (1) 式4により一次速度過程の血中濃度の時間推移を計算する。
- (2) $t_{1/2} = \ln(2)/k$ [式6] により、消失半減期($t_{1/2}$)を求める。
- (3) $AUC_{t \rightarrow \infty} = C(t)/k$ [式7] により、 t 時間 ($C_p = C(t)$) から無限時間までのAUC（血中濃度-時間曲線下面積/ Area Under the concentration-time Curve）を計算する。この式は台形法によりAUCを算出する際に、最終測定点以後を外挿する計算にも用いられる。

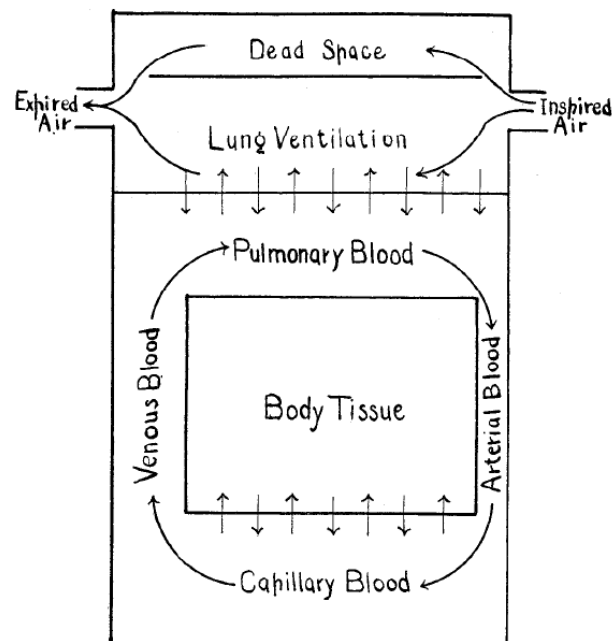
図2-1 1次速度消失のグラフ：正方眼グラフ（左）と片対数グラフ（右）



[注 1：クレアチニンの研究では、内因性のクレアチニンを定数として、負荷したクレアチニンについて、このようにモデル化している。また、Dominguez らは、この一連の研究の中で、負荷したクレアチニンの吸収速度を算出する手法も報告している ([Dominguez Pomerene, 1945]).]

スウェーデンの研究者、Widmark と Tandberg ([Widmark Tandberg, 1924])は 1924 年に現在の(a)単回急速静脈内投与及び一定間隔での反復投与による one-compartment open model と(b)定速静脈内投与による one-compartment open model に相当する数式を発表したとされる ([Wagner, 1981])。また、Haggard はジエチルエーテルの取り込み、分布及び消失について、彼の古典的な一連の論文を発表した ([Haggard, 1924]a-e)。肺からのエーテルの吸収および血流と体組織のモデル図 ([Haggard, 1924]: Fig.1)はコンパートメントモデルに匹敵する。この一連の研究の中で、Haggard はエーテルの吸入中止後の血中濃度も測定している ([Haggard, 1924]) が、消失速度を求めることはしていないようだ。

図 2-2



[Haggard, 1924]: Fig.1. Diagram illustrating the relations of respiration, circulation, and body tissue: the factor concerned in the absorption and elimination

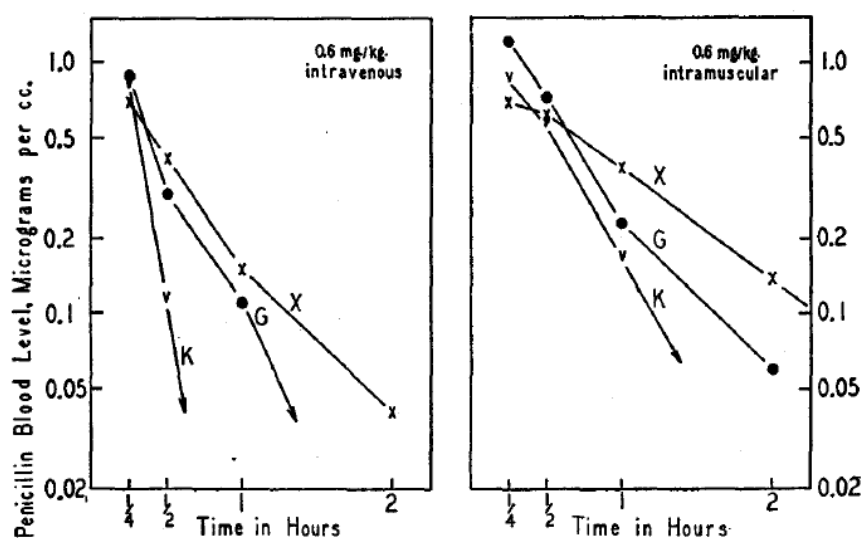
抗生物質については、早くから血中薬物濃度の検討が行われているが、PK-PD の観点でのアプローチについては、別の項で取り上げる予定である。

Eagle は、ウサギに筋肉内投与あるいはヒトに静脈内および筋肉内投与したときの血中ペニシリン濃度を数種のペニシリン間で比較しているが、それらの濃度時間推移を片対数グラフで記述している ([Eagle, Fleishman, Musselman, 1950])。血清中濃度は明らかに一次速度の消失を示し、その速度を時間 t の血中濃度 $C(t) = ky^t$ の式から、片対数グラフの傾き y として評価している。

このように、薬物の血中濃度を測定すると、一次速度の消失過程が観察されることは、Dost の著書 [Dost, 1954] 以前にも知られていた。この $C(t) = ky^t$ は薬物動態モデルの先駆けともいえる。現在、薬物動態でよく用いられる形式の $C(t) = C_0 e^{-\lambda t}$ と対比させると、 $\ln(k) = C_0$, $\ln(y) = -\lambda$ である。

Eagle の研究では、同時に尿中排泄も評価しており、尿中排泄データから、ペニシリン K の血中濃度の低下速度 (rate of loss of penicillin blood level) は、腎排泄によるものが主ではなく、血中での不活性化によると考察している。前報 ([Eagle H., 1947]) で、*in vitro* の血清中でペニシリン類が不活性化することを報告しており、*in vivo* の濃度低下を elimination でなく inactivation と表現し、1 分子反応からモデル化したものと思われる。

図 2-3



[Eagle H., 1947] Fig.3. The average penicillin blood levels observed in man after the intramuscular and intravenous injection of equal amounts of penicillin G, K, and X (0.6 mg. per kg.). The arrows in the figure signify that there was no demonstrable penicillin in the next time period tested. Each curve is average of three subjects similarly injected.

また、Jokipii らは、ブドウ糖を注入した時の動脈血中のブドウ糖の濃度推移を測定し、1-コンパートメントモデルによる定速注入時のモデルを報告している ([Jokipii Turpeinen,

1954))。定速注入終了後の血中ブドウ糖の推移を $C(t) = C_0 e^{-kt}$ [式 4]
[式 4]で解析した。

以上のように、**Pharmacokinetics** という呼び名が使われる以前から、血中の物質の減少過程が 1 次速度に従うことから、濃度の対数を時間に対してプロットすることが広く行われていた。

なお、一次速度の定義にも記述したが、血中濃度が一次速度で減少している時の k を用いて、半減期($t_{1/2}$)が算出できる ($t_{1/2} = \ln(2)/k$ [式[式 6]) が、半減期自体が一次速度過程を想定した用語であることに注意が必要である。