

5. 定常状態/Steady-state

定常状態/steady state は薬物動態では主に 1 つの状態を 2 つの側面から記述するために使われる。一つは身体を一つの系とみなし、1)系外からの薬物の入力/input すなわち投与と系外への薬物の出力/output すなわち代謝・排泄による消失が均衡する状態のことで、他の一つは、2)投与後、系内の各部分間の薬物移動、すなわち分布が完了して、各部分間の両方向の薬物の移動が擬平衡/pseud-equilibrium 状態となり、瞬間的には平衡を保って、徐々に薬物が消失している状態のことである。1)の定常状態は 2) の定常状態にも達している。

上記 1)の定常状態について、Wagner らは 1-コンパートメントモデルを用いて、固定用量を一定間隔で反復投与したときの定常状態を説明している ([Wagner, Northam, Alway, Carpenter, 1965])。また、Regamey らは cephanone の静脈内定速注入時の薬物動態を報告している ([Regamey Kirby, 1973])。この論文の中で、定速注入時の定常状態の血清中 cephanone 濃度(C_0)、注入速度(k_0)および注入停止後の消失速度定数(K_e)を用いて、定常状態の分布容積(V_{Dss})を以下のように定義している。

$$V_{Dss} = (k_0)/(C_0 \cdot K_e)$$

この式は以下のように導かれる。定常状態では単位時間の投与量＝単位時間の消失量となる。左辺は一定速度、すなわち $k_0[\text{mg/hr}]$ である。右辺＝ $K_e \cdot$ 体内薬物量で、“分布容積”の項で述べたように、定常状態の体内薬物量は $C_0 \cdot V_{Dss}$ と表せる。

よって、 $k_0[\text{mg/hr}] = C_0[\text{mg/L}] \cdot V_{Dss}[\text{L}] \cdot K_e[1/\text{hr}]$ となり、 V_{Dss} について解くと上記の式が得られる。

Wagner は総説の中で、上記 2)の意味の定常状態の分布容積について、歴史的な推移を記述している ([Wagner, 1981])。ここにその記述を日本語訳して引用する。

『もし、動態が線形ならば、静脈内単回ボーラス投与後の血漿中濃度 C は式 13 のように表すことができる。定常状態の分布容積 V_{ss} は式 14 で表される。

$$C = \sum_{i=1}^n C_i e^{-\lambda_i t} \quad [\text{式 13}]$$

$$V_{ss} = \frac{A_{eq}}{C_{eq}} = \left[1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} + \dots + \frac{k_{1n}}{k_{n1}} \right] V_1 = \frac{\overline{A_{ss}}}{\overline{C_{ss}}} = \frac{D \sum_{i=1}^n C_i / \lambda_i^2}{\left[\sum_{i=1}^n C_i / \lambda_i \right]^2} = \frac{D \int_0^\infty t C dt}{\left[\int_0^\infty C dt \right]^2} = \bar{t} CL \quad [\text{式 14}]$$

ここで、 A_{eq} と C_{eq} はそれぞれ、平衡状態 (すなわち、 n -コンパートメントマミラリーモデル[訳注: セントラルパートメントに $n-1$ 個の末梢コンパートメントがそれぞれ直接つながっているモデル]でひとつ以上の抹消コンパートメント中の薬物の変化速度が瞬間的には 0 である状態) の体内薬物量および血漿中薬物濃度、 $k_{12}, k_{21} \dots k_{1n}, k_{n1}$ はセントラルコンパートメントと抹消コンパートメントの間の前向きおよび逆向きの一次速度定数、 V_1 はセントラルコンパートメントの容積、 $\overline{A_{ss}}$ と $\overline{C_{ss}}$ はそれぞれセントラルコンパートメントのみから消失する n -コンパートメントモデルの定常状態における平均薬物量と平均濃度、

D は静脈内ボーラス投与量、 $\bar{t}$ は平均滞留時間 $[\bar{t} = \frac{\int_0^\infty t C dt}{\int_0^\infty C dt}]$ [式 15]、 CL は平均クリアラン

スである。Riggs がセントラルコンパートメントのみから消失する 2-コンパートメントオープンマミラリーモデルについて、式 14 の 2 番目および 3 番目の式による等式を用いて、 V_{ss} を初めて定義した ([Riggs, 1963])。後に V_{ss} と他の「分布容積」について議論が生じた ([Riegelman, Loo, Rowland, 1968])。式 14 の 5 番目の式と等価の式で定義される分布容積は van Rossum の論文の一つの表の脚注に記述された (van Rossum, 1971)。式 14 の 5 番目の式は Wagner が 4 番目の式に基づいて誘導した ([Wagner, 1976])。Oppenheimer らはコンパートメントモデルによらない分布容積を式 14 の 6 番目と 7 番目の式で定義した ([Oppenheimer, Schwartz, Surks, 1975])。Benet と Galeazzi はこのコンパートメントモデルによらない分布容積がそれまで何年も用いられてきた V_{ss} と等価だということを明らかにし、式 14 の 6 番目の式の積分が C と時間のデータから、全くモデルを用いなくて推定できることを明らかにした ([Benet Galeazzi, 1979])。このように、最初は非常に限定的に定義された容積がモデルに依存しない用語へと発展した。』

さらに、Benet らのモデルに依存しない分布容積に関する論文 [Benet Galeazzi, 1979] については、後日談がある ([Benet, 2012])。この論文は 2012 年の時点で 12000 回以上の引用回数があり、J. Pharm. Sci. 誌で最も引用回数の多い論文ということだが、その理由として、まず、コンパートメントモデルによらないクリアランス [クリアランスの項参照] が認知されるに伴って、非コンパートメント解析法による定常状態の分布容積の算出法の価値がこの領域に研究者らの間で高まったことを挙げた上で、より本質的な理由として、クリアランス、定常状態の分布容積および平均滞留時間/ mean residence time (MRT) の関係を最初に記述したことを挙げた。さらに、この“最初”という点に関しては、MRT について、山岡ら ([Yamaoka, Nakagawa, Uno, 1978]) の方が 1 年早いことを明らかにしている。しかしながら、MRT の逆数と定常状態の分布容積の積がクリアランスになるという点に関して、Benet らの論文の方が先に広まったと述べている。

“Steady-state”に対して「定常状態」を用いるのは、薬物動態の領域だけでなく、広く科学一般で行われている。そのため、定訳として疑問の余地はない。花野は、「分布相」の説明に際し、2) の定常状態を用いて、『分布速度定数に比べて各コンパートメントから二者以外の部分に出ていってしまう消失速度定数が十分に小さいときには、この分布相終了以降では central compartment 内薬物量と peripheral compartment 内薬物量の比がほぼ一定に保たれる、すなわち定常状態となることからこの名がある』と記述している ([花野, 1975])。一方、1) の定常状態の使用は、臨床薬物動態/clinical pharmacokinetics の発展に伴い、クリアランスと分布容積などの薬物動態パラメータの臨床応用 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) が議論されるようになった ([洞井, 石崎, 渡辺, 可部, 1979]、[高橋, ほか, 1985]) 頃からみられるようになる。1970 年代から、医薬品開発の一貫として、新薬候補化合物の臨床第一相試験が頻繁に行われるようになり、反復投与試験の例も多く報告されるが、定常状態の薬物動態に言及するものが見受けられるのは 1980 年代後半 (例えば、[笹 内藤, 1987]) になってからである。