

抗菌性物質に関する用語解説

半減期 $t_{1/2}$ と分布容 Vd

動物に薬物を投与すると吸収され、分布し、代謝・排泄される。代謝と排泄は合わせて消失と呼ぶ。これらの過程を扱う分野を薬物動態学と呼んでいる。つまり生体と薬物との相互作用の研究が薬理学であるが、薬物が生体とか寄生生物に対する作用を薬理学 Pharmacodynamics, 生体が薬物に対する作用を薬物動態学 Pharmacokinetics と呼んでいる。半減期と分布容はいずれも体内における薬物の分布や消失を表わす重要な動態係数である。

半減期, $t_{1/2}$

犬に硫酸カナマイシン 25 mg/kg を静注して 30 分後と 1 時間後から (時間ごとに採血し、血漿を分離してカナマイシン濃度を測定した結果を次に示す。

投与後時間	血漿中濃度 $\mu\text{g/ml}$
0.5	60
1	38
2	15
3	6.3
4	2.4
5	0.9

この数値を普通グラフにプロットすると図 1-a の様に指数関係と思われるようなグラフが得られる。もし指数関係であるなら縦軸 (血漿中濃度) を対数で表わせれば直線になるはずである。図 1-b は片対数グラフにプロットした結果であり、直線と見做し得るグラフが得られる。つまり体内の薬物は多くの場合に指数関数的に消失してゆく。このために、どの部分を取っても薬物濃度が半分になる時間は同一になるので、その時間を半減期と呼んでおり、 $t_{1/2}$ で表わす。

実際にはデータを対数に変換して最小自乗法で直線にあてはめ、 $t_{1/2}$ を計算する。この例では $t_{1/2}$ が 0.75 になるから、45 分ごとに半減してゆくことが分る。

個体差： 同一の犬で 1 週間ごとに実験して $t_{1/2}$ を求めると多少の変動がみられる。多くの犬で同じ実験をして $t_{1/2}$ を求めると 42 分から 58 分の間に分布する。変動係数は数%に過ぎないので個体差は比較的小さいと見てよいであろう。

動物種差： 牛で硫酸カナマイシンの $t_{1/2}$ を求めると 1.5~1.7 時間程度になるから種差はかなり大きいといえる。図 2 にクロラムフェニコールの各家畜での静注後動態を図示した。この図から読めるよ

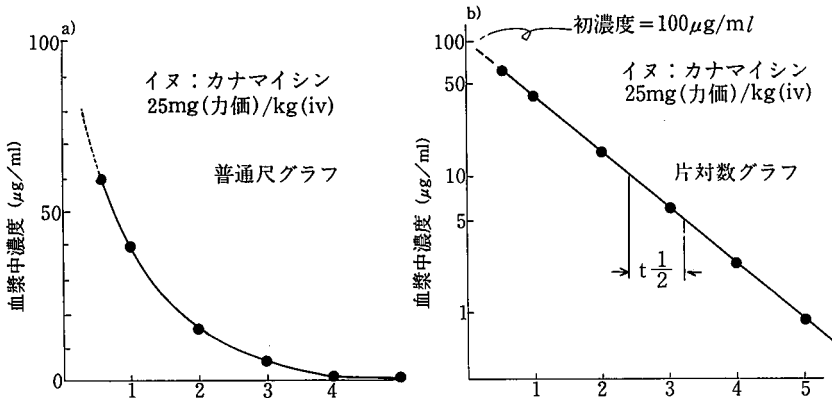


図 1 犬における静注カナマイシンの血漿中濃度時間曲線

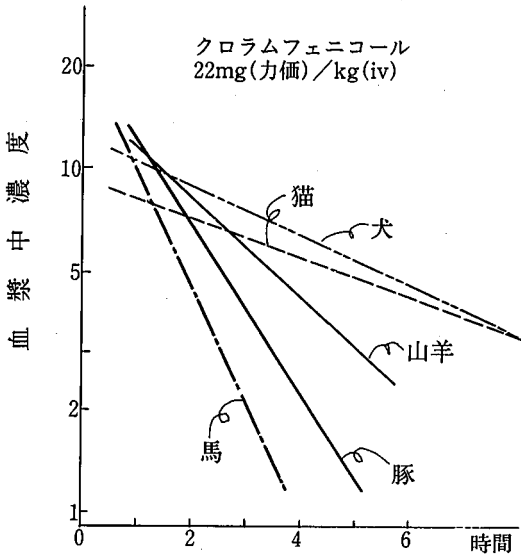


図2 クロラムフェニコールの各種家畜での動態

うに、馬の $t_{1/2}$ は0.9時間であり、猫の5.1時間との差は極めて大きい。つまり、 $t_{1/2}$ の種差は比較的大きく、特に代謝で消失するような薬物では著明である。

分布容

図1-bの直線を時間ゼロまで延長して縦軸との交点を求めると100 $\mu\text{g/ml}$ (または100 mg/l) の値が得られる。投与量の25 mg/kg をこの外挿濃度値で割ると0.25 l/kg の値が求められる。この値を分布容Vdという。

分布容の意義： 体内の水分は血液中に血漿水分として体重の5%程度が分布し、間質液に15%程度が分布する。つまり細胞外液が体重の20%を占める。また細胞内には体重の約40%の水分が分布するので、全身体重の水分は合計60%程度になる(図3)。

原則的には薬物はそれぞれの水分区分に分布する。もし静注された薬物が血漿だけに分布したとすれば、体重1kgあたりに投与された薬物が5%の水分だけに分布することになるから分布容は0.05 l/kg になるはずである。エンスブルーはこの様な性格を持つ物質であるが、薬物としての利用価値はなく、専ら血中水分量の測定に用いられる。

もし薬物が細胞外液だけに分布するとしたら、そ

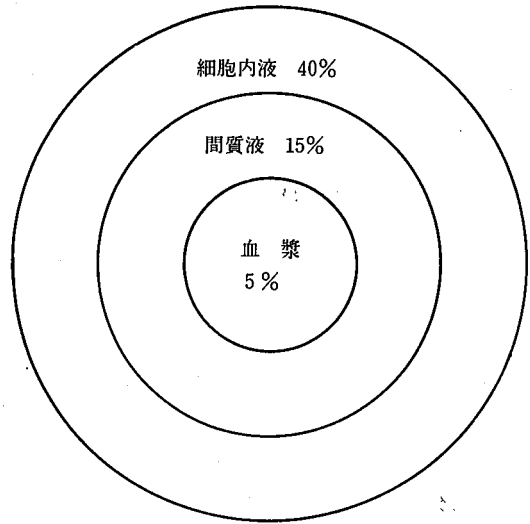


図3 体内水分の分布(体重比)

の分布容は0.2程度になるはずである。アミノ配糖体とかペニシリンGでは0.25の分布容が得られており、これらの薬物が主として血液と間質液に分布し、細胞内には殆ど入らないことを示している。

全身に均一に分布する様な薬物の分布容は0.6前後になるはずであり、サルファ剤などが相当する。

分布容が1とかそれ以上になる薬物は細胞内濃度が血漿中濃度より高くなると見てよい。テトラサイクリンのVdは1程度であり、マクロイドの分布容は3前後である。PCBとかDDTのような環境汚染物質では脂肪中への分布性が高いために血漿中濃度は極端に低くなり、数十とか数百といった高い分布容が計算されてくる。

分布容の種差： 図2からクロラムフェニコールの分布容を家畜ごとに計算してみると馬の1.03が最も小さく、猫の2.36が最も大きい。恐らく猫に血液毒性の出易い原因の一つになっていると思われる。しかし、 $t_{1/2}$ の種差に比べればVdの種差は小さい。

投与計画

抗菌性薬物によって感染症を治療する場合には血漿中濃度を原因菌に対するMIC以上に保持する必要がある。感受性試験の結果から薬物が選択され、MICの値がほぼ予想できるので、投与計画を立て

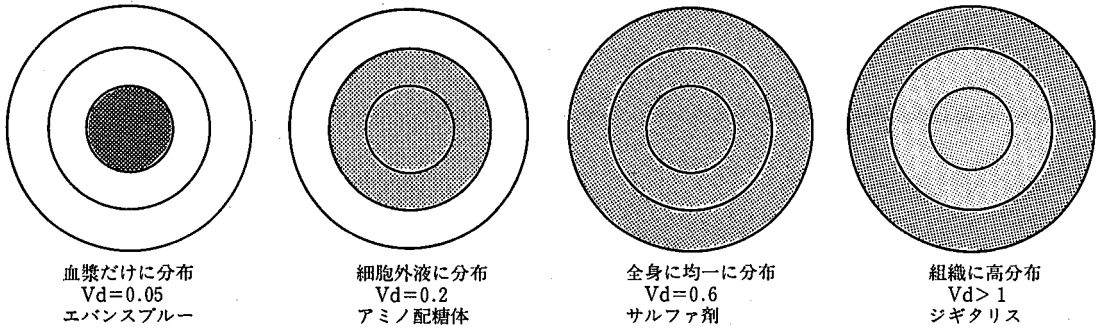


図4 Vdと体内分布状態を示す模式図

ることができる。まずその薬物のVdを知れば投与した時の最高血漿中濃度が計算できる。その濃度からMICの濃度になるまでの時間は $t_{1/2}$ から計算できる。大体、最高濃度がMICの10倍なら $t_{1/2}$ の3倍、100倍ならば6倍がMICになるまでの時間である。

それぞれの薬物のそれぞれの家畜における $t_{1/2}$ とかVdは薬剤の製造販売会社に聞けば分るので、これから大体の投与計画を立てることができる。

〔付図説明〕

図1 犬における静注カナマイシンの血漿中濃度時間曲線
硫酸カナマイシン 25 mg (力価)/kg を静注し、血漿中濃度を普通尺グラフ (左) と片対数グラフ (右) にとって時間経過を示した。

図2 クロラムフェニコールの各種家畜での動態

図3 体内水分の分布 (体重比)

図4 Vdと体内分布状態を示す模式図

(吐山 豊秋)