

| | |
|----------|----------------------------------|
| 氏名 | 矢野育子 |
| 学位(専攻分野) | 博士(薬学) |
| 学位記番号 | 論薬博第483号 |
| 学位授与の日付 | 平成5年5月24日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 学位論文題目 | テオフィリン体内動態における変動要因の解明と臨床応用に関する研究 |

論文調査委員 (主査) 教授 橋田 充 教授 宮嶋孝一郎 教授 中川照眞

論文内容の要旨

薬物動態理論と薬物濃度測定技術の進歩は、血中薬物濃度と薬効の関係を明確にし、薬物ごとの有効血中濃度域の概念を導入するに至った。TDM (Therapeutic Drug Monitoring) はこうした科学的根拠を背景に、個々の患者に有効かつ安全な薬物療法を行うことを目的として医療に定着しつつある。テオフィリンは気管支拡張剤として臨床上急性期あるいは慢性期の治療に繁用されるが、有効血中濃度域が狭くかつ体内動態の個体差が大きいため TDM を必要とする代表的薬物である。近年、体内動態の個体差に加え、同一患者内でも病状の変化に伴い比較的短期間の内に血中動態が変化することが報告されテオフィリンの使用をさらに困難なものとしている。そこで著者は、このようなテオフィリン体内動態における変動要因を明らかにすることが信頼し得る薬物療法の確立に必要であると考え、まず病態モデル動物を用いた基礎的検討を行った。次に、得られた結果を臨床データ解析に反映させ、その臨床的妥当性を検証した。さらに、これらの知見に基づく個別投与設計法を確立し、その臨床的有用性について検討した。

第I章 閉塞性呼吸器障害時における体内動態の変動要因の解明

まず、呼吸器障害時におけるテオフィリン体内動態の変動要因の解明を目的として病態モデル動物を用いた検討を行った。低酸素血症モデルラットでは、テオフィリンの肝クリアランス並びに腎クリアランスは正常ラットの約3分の1に低下することが認められた。テオフィリンの場合、肝クリアランスが全身クリアランスの大部分を占めることから、低酸素血症時の肝クリアランスの低下がテオフィリン体内動態変動の主たる要因であると考えられる。また、このクリアランスの低下は動脈血ガス分圧に依存した迅速な可逆的变化であることが明らかとなり、閉塞性呼吸器障害患者の急性期にみられるテオフィリン体内動態の迅速かつ大きな個体内変動を説明する因子となり得ることが示された。

次に、ロイコトリエン C₄ により誘発した喘息発作モデルモルモットを用い、テオフィリン体内動態解析を行った結果、分布容積の増大並びに血液からの消失の遅延が認められた。同時に、著しい血漿成分の漏出と血清総蛋白濃度の低下および代謝性アシドーシスが認められ、これらが血漿中テオフィリン蛋白結合率の低下と分布容積の増大を引き起こしたと考えられる。また蛋白結合率が低下したにもかかわらず消

失が遅延したことから、肝固有クリアランスの低下による肝クリアランスの低下が示唆された。これらの結果よりロイコトリエン類を介した病態生理学的変化は、呼吸器疾患患者の急性期におけるテオフィリン体内動態の個体内変動因子となり得ることが示された。

第Ⅱ章 臨床データを用いた体内動態解析

患者におけるテオフィリン体内動態を把握するため、臨床データを用いた体内動態解析を行った。喘息発作時の小児患者データを用いて population pharmacokinetics による解析を行った結果、個体内変動、個体内変動の分離評価が可能となり、発作時の患者での個体内変動は安定期の患者の約2倍であることが示され、より頻繁な血中テオフィリン濃度のモニタリングが必要であることが明らかとなった。

慢性閉塞性呼吸器障害患者の安定期におけるデータを用いた解析では、テオフィリンクリアランス並びに分布容積は動脈血炭酸ガス分圧と正の相関を示すことから、テオフィリン体内動態が呼吸器障害の重症度に応じて変化することが明らかとなった。また、本患者データでは動脈血炭酸ガス分圧と酸素ガス分圧並びに動脈血 pH 間に負の相関が認められ、ガス測定値と分布容積との関係は喘息発作モデル動物で得られた機序により説明された。一方、クリアランスに関しては急性低酸素血症モデル動物で認められた機序では説明できず、低酸素血症の急性期と慢性期ではその作用機序が異なることが示唆された。さらに、テオフィリンクリアランスは肝障害により低下することが示され、得られた慢性閉塞性呼吸器障害患者におけるテオフィリンの母集団パラメータは、ベイジアン法による個々の患者の血清中濃度推移の予測に利用できるものと考えられた。

第Ⅲ章 血中薬物濃度に基づく個別化投与設計

患者への個別投与設計を行うためには、限られた血中薬物濃度の測定により得られる情報を十分に生かすことが望まれる。そこで対象患者に関して1点の血中薬物濃度から個別の体内動態値を推定する1点ベイジアン法の予測精度に対する採血時間並びに母集団パラメータの影響について評価した。まずシミュレーションによる検討では、定速注入終了直後の採血時間におけるクリアランスの予測精度は悪いが、個体内変動値を小さくすることにより予測精度の向上が認められた。一方、定速注入終了後一半減期以上経過した時点では個体内変動値の影響は受けにくく、全般的な予測精度の向上が示された。分布容積の予測精度に関しては、テオフィリンのように個体内変動値の小さな薬物では採血時間の影響は少なく、いずれの時間でも精度良く求められることが示された。実際の臨床データによる検討では、ベイジアン法での動態パラメータの推定誤差はシミュレーションによる結果と良く一致した。また平均クリアランス値に偏りのある母集団パラメータを用いた場合には、個々の動態パラメータの予測は偏り、血清中濃度の予測精度も悪くなることが示された。これらの結果より、1点ベイジアン法による予測精度の向上のためには、適切な採血時間と患者の属する母集団パラメータの選択が必要で、各種病態生理学的要因と関連づけた母集団パラメータの整備が重要であることが明らかとなった。

さらに、実際に TDM の依頼があった症例により、臨床検査値の変動と薬効の個体差をも考慮することが、個々の患者に最適な薬物療法を行うために不可欠であることが示された。

以上、著者はテオフィリン体内動態における変動要因について病態モデル動物を用いた検討により明らかにし、それらの要因の患者での寄与につき臨床データ解析を行うことにより評価した。さらに、ベイジ

アン法に基づく個別投与設計に際しての種々の知見を得た。これらの結果は個々の患者に適したテオフィリン治療を行う上で有用な情報となり得ると考える。

論文審査の結果の要旨

気管支拡張剤として臨床上繁用されるテオフィリンは、有効血中濃度域が狭く個別投与設計が必要とされているが、その体内動態の個体内・個体間変動を引き起こす要因については投与設計上重要な問題であるにもかかわらず未だ十分に解明されていない。本論文は、病態モデル動物並びに臨床データ解析を通じてテオフィリン体内動態における変動要因を明らかにするとともに、これらの知見に基づく個別投与設計法を確立しその臨床的有用性を考察したもので、得られた結果は以下の通りである。

病態モデル動物におけるテオフィリンの体内動態に関して、低酸素血症モデルラットでは有意なテオフィリン肝クリアランスの低下が認められ、このクリアランスの低下が動脈血酸素ガス分圧に依存した迅速な可逆的变化であることが示された。またロイコトリエン C₄ 誘発喘息発作モデルモルモットでは、テオフィリン分布容積の増大並びに血液からの消失の遅延が認められ、これらの変化はロイコトリエン類を介した病態生理学的変化に起因すると考えられた。

次に、小児喘息患者並びに慢性閉塞性呼吸器障害患者における血中薬物濃度データを用いて population pharmacokinetics による解析を行った結果、喘息発作、肝障害、動脈血ガス分圧がテオフィリン体内動態の変動要因となることを明らかにした。

さらに、対象患者に関して1点の血中薬物濃度から個別の体内動態値を推定するベイジアン法の予測精度につき検討し、適切な採血時間と母集団パラメータの選択により、臨床上有用な個別投与設計が可能であることを示した。

以上の研究成果は、個々の患者に最適のテオフィリン治療を行う上で有益な知見であり、医療薬剤学の発展に寄与するものと考ええる。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

更に、平成5年4月30日論文内容とそれに関連した試問を行った結果、優秀と認定した。