実習技術

薬物動態シミュレーションプログラムを用いた
実習方法—歯学部薬理学実習への応用—

柴田 達也, 山根 明, 島田 明美, 永田 純史, 小松浩一郎

要約：歯学部学生の薬理学実習において、臨床における薬物治療の基礎となる薬物動態を理解するために、血中薬物濃度時間曲線から薬物動態パラメータを求めることは有用であると考えられる。動物実験から血中薬物濃度時間曲線を得ることもできるが、薬物動態シミュレーションプログラムを用いれば動物を使用せずに、そのような実習を行うことが可能である。鶴見大学歯学部の薬理学実習では、英国薬理学会が開発した薬理学実習ソフトウェアの1つである薬物動態シミュレーションプログラムを用いたシミュレーション実習を平成12年度からとりいれている。6~7名の学生から成る班にシミュレーションプログラムをインストールしたパーソナルコンピューターが1台ずつ配布される。4つの実習課題が用意され、班ごとにそれぞれの課題に沿って薬物投与の条件を設定し、血中薬物濃度の変化をシミュレーションする。得られたグラフから指示された値を読み取り、課題にある薬物動態パラメータを算出する。それらの結果を基にして課題にある質問に答える。本シミュレーションプログラムは、実験動物ではなくヒトの薬物動態をシミュレーションすることができるので、結果を外挿する必要がない。学生は限られた実習時間内に実習課題を終わらせることができた。実習の準備、片づけが簡素化され教員の負担は軽減された。実際に動物実験を行うことでしか得られないこともあり、実験動物を用いる実習をすべて代替法で置き換えることは難しいが、学生実習にシミュレーションプログラムを導入することは効率的に薬理学教育を行う1つの手段であると考えられる。

1. はじめに

歯学部学生の薬理学教育の課題の1つは、基礎科目

に分類されている薬理学が歯科臨床と深く関連していることを認識させることにある。薬物動態は、薬物を生体に適用するにあたって理解しておかなければならない項目であり、臨床における薬物治療の基礎となる。薬物動態を規定する過程は、吸収、分布、代謝、排泄からなっており、それぞれの過程を十分理解することにより薬物治療の効果を上げ、有害作用を抑えることが可能となる。薬物投与後の血中濃度を経時的に測定して得られる血中薬物濃度時間曲線は、臨床的には薬物の投与方法の適否の判定に用いられる。一方、血中薬物濃度時間曲線からは薬物動態の各過程に関する薬物動態パラメータを求めることが可能であり、薬理学実習に取り入れることにより薬物動態の理解の一助となると考えられる。

学生実習において血中薬物濃度時間曲線を求める方法には動物を用いる方法があるが、これにはいくつかの問題点がある。特に、動物愛護や動物福祉の立場から動物実験に対しては厳しい目が向けられるようになってきている。今後ともヒトの生命・健康維持に係わる生命科学研究に動物実験は必要であると考えられるが(1)、動物実験に代わる方法によって研究や教育の目的が達成されるのであれば積極的に代替法を採用し(Replacement)、動物実験が必要不可欠な場合には研究計画を十分に吟味して実験動物の数を減少させること(Reduction)、動物実験に伴う苦痛やストレスをできるだけ取り除くこと(Refinement)が必要であるとの認識が広まっている。RusselとBurchによって提唱されたこの3つのRの原則(2)に基づいて、動物福祉や研究開発の効率化の観点から動物実験代替法の開発と応用が国際的に進められている(1,3,4)。

実験動物を用いる学生実習の目的のいくつかは動物

キーワード：薬理学実習、動物実験代替法、薬物動態、シミュレーションプログラム、生命科学教育

鶴見大学歯学部薬理学教室 (〒230-8501 横浜市鶴見区鶴見2-1-3)

e-mail: shibata-t@tsurumi-u.ac.jp 原稿受理日：2006年1月27日

Title: Practical method using software to simulate pharmacokinetics: its application to practical training of pharmacology for undergraduate dental students

Author: Tatsuya Shibata, Akira Yamane, Akemi Shimada, Junji Nagata, Koichiro Komatsu

を用いない代替法によっても達成することが可能であると考えられている(5)．シミュレーションプログラムを用いる実習も代替法の1つであり、薬理学実習にも取り入れられるようになってきている．Hughes は、薬理学コースの終了時点における試験において、伝統的な実習を行ったグループとシミュレーション実習を行ったグループとの間には、実習の基礎となる理論的原理についての問題に答える能力には差がなかったと報告している(6)．本邦でも薬理学実習にシミュレーションプログラムを取り入れる動きが進んでいる．鶴見大学歯学部薬理学実習では、英国薬理学会が開発した薬理学実習ソフトウェアのうちの1つである薬物動態シミュレーションプログラム PHARMACOKINETICS SIMULATIONS を用いたシミュレーション実習を平成12年度からとりいれている．本稿では、この実習内容を紹介する．

2. 薬物動態シミュレーションプログラムを用いた実習方法

1) PHARMACOKINETICS SIMULATIONSの特徴

本シミュレーションプログラムでは9種類の薬物(アンピシリン、キニジン、フェニトイン、ジゴキシン、ゲンタマイシン、ジアゼパム、プロプラノロール、アセトアミノフェン、リドカイン)の薬物動態をシミュレーションすることができる．操作者は薬物を指定したのち、患者の状態を肝・腎機能に異常がない患者(正常患者)、重症腎機能不全患者(腎不全患者)、重症肝機能障害患者(肝障害患者)のうちから選択する．次に、薬物の投与方法を指定する．アンピシリンを例にとると、静脈内単回投与、静脈内繰り返し投与、静脈内持続投与、筋肉内単回投与、経口単回投与、経口繰り返し投与、皮下単回投与から選択する．次いで、投与量とモニタリングする時間を指定すると、血中薬物濃度時間曲線を得ることができる．図1はアンピシリン500 mgを経口投与して12時間モニタリングする場合の血中薬物濃度時間曲線のシミュレーション例である．

2) 薬物動態シミュレーション実習の進め方

鶴見大学歯学部のカリキュラムは6学年制であり、各学年は前・後期の2学期制となっている．薬理学実習は現時点では第3学年前期の後半に組み込まれている．1学年の学生数は130人前後で、ほぼ半数ずつ組分けされ、各組単独で週1回と両組合同で週1回とをあわせて週2回、合計12回実習を行っている．1回の実習時間は3時間程度である．薬物動態シミュレーション実習の概要を表1に示す．本実習は各組単独で

行っている．学生は1班6～7名の小グループ10班に分かれ、実習の指導には教員5名前後があたっている．各班には PHARMACOKINETICS SIMULATIONS をインストール済みのパーソナルコンピュータとカラーインクジェットプリンターがそれぞれ1台ずつ割り当てられる．

実習に先立ち、実習の責任担当教員が薬物動態に関する講義を行い、実習を進めるうえで必要な概念、用語などの基礎的な知識を確認させる．次いで実際にコンピュータを起動させ、シミュレーションプログラムの操作方法と実習課題の詳細を説明する．最初の実習課題に必要な血中薬物濃度時間曲線のグラフが完成し、印刷まで完了したことを指導教員が確認したところで、班ごとに実習を開始する．学生は印刷したグラフから指示された値を読み取り、課題にある薬物動態パラメータを算出する．得られたデータを基にして課題にある質問に答える．この間、指導教員は学生からの質問に答えながら、印刷されたグラフが課題に沿って正しく描出されていること、学生が算出した薬物動態パラメータの値が正しく求められていることを適宜確認し、実習を支援する．

3. 薬物動態シミュレーション実習の課題

(実習課題1) 薬物投与方法の特徴について考察することを目的とする課題である．シミュレーションプログラムに入力する条件を表2に示す．アンピシリン500 mgを正常患者に異なる投与経路(経口投与、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与)で単回投与した場合の血中薬物濃度の12時間にわたる変化をシミュレーションする．得られた血中薬物濃度時間曲線からアンピシリンの最高血中濃度、アンピシリンの投与後に最小有効濃度に到達するまでの時間、アンピシリンの血中濃度が最小有効濃度を越えていた時間を読み取り、以上の結果から4種類の投与方法の特徴について考察する．

(実習課題2) 肝機能および腎機能の障害が薬物動態にどのような影響を及ぼすのかを考察することを目的とする課題である．ジアゼパム20 mgを正常患者、腎不全患者、肝障害患者の静脈内に単回投与した場合の血中薬物濃度の48時間にわたる変化をシミュレーションする．得られた血中薬物濃度時間曲線から、ジアゼパムの血中濃度が最小有効濃度を越えていた時間を読み取る．次に、ゲンタマイシン100 mgを正常患者、腎不全患者、肝障害患者の静脈内に単回投与した場合の血中薬物濃度の48時間にわたる変化をシミュレーションする．得られた血中薬物濃度時間曲線からゲン

図1 アンピシリン 500 mg を経口投与して 12 時間モニターする場合の血中薬物濃度時間曲線のシミュレーション例

タマイシンの最高血中濃度と生物学的半減期を求め、ゲンタマイシンの分布容積、排泄速度定数、クリアランスを算出する。以上の結果から肝機能および腎機能の障害が薬物動態に及ぼす影響について考察する。

(実習課題3) 薬物によって生物学的利用能(生体内利用率)に差があることを確認し、その原因を考察することを目的とする課題である。プロプラノロール 10 mg, ゲンタマイシン 40 mg, フェニトイン 100 mg, アンピシリン 500 mg を正常患者に経口および静脈内に単回投与した場合の血中薬物濃度の 96 時間にわたる変化をシミュレーションする。得られたグラフから投与方法ごとに各薬物の血中薬物濃度曲線下面積を求め、生物学的利用能を算出する。それぞれの薬物の特徴から生物学的利用能が異なる原因を考察する。

(実習課題4) 肝機能および腎機能の障害が生物学的利用能にどのような影響を及ぼすのかを考察することを目的とする課題である。アンピシリン 500 mg, ジアゼパム 10 mg, ジゴキシン 1 mg を正常患者、腎不全患者、肝障害患者に経口および静脈内に単回投与した場合の血中薬物濃度の 96 時間にわたる変化をシミュレーションする。実習課題3と同様に生物学的利用能を算出し、肝機能および腎機能の障害が3種類の薬物の生物学的利用能に及ぼす影響について考察する。

4. 考察

生命科学領域の研究・開発、医薬品や化学物質の薬理的および毒性学的試験と比較すると、生命科学教育の分野では教育目的を達成するために実験動物を用いない方法をとることが比較的簡単である(5)。動物

表1 薬物動態シミュレーション実習の概要

学生数：1組の学生数が60～70名で、2組
教員：5名前後
班構成：1組あたり10班(1班あたり6または7名)
使用機材：各班1台ずつ下記の機材を使用
パーソナルコンピューター：NEC98-NX LaVie
プリンター：Canon Wonder BJ MB-720
ソフトウェア
薬物動態シミュレーションプログラム：PHARMACOKINETICS SIMULATIONS

表2 実習課題1の目的および入力条件

実習目的	薬物投与方法の特徴について考察する。
患者	正常患者(肝機能・腎機能に異常がない患者)
薬物	アンピシリン
投与方法	経口単回投与、皮下単回投与、筋肉内単回投与、静脈内単回投与を順次選択する。
投与量	500 mg
モニター時間	12 時間
測定項目	・最高血中濃度 ・最小有効濃度に達するまでの時間 ・最小有効濃度を越えていた時間

実験代替法は実験動物を用いるがストレスを生じないように配慮された相対的な方法と実験動物を全く用いない絶対的な代替法に分類され、シミュレーション実習は絶対的な代替法である(7)。本プログラムを用いる実習は、実験動物を用いる場合に比較して以下のようない点で優れている。①動物ではなくヒトの薬物動態をシミュレーションすることができる：異なる動物種では薬物代謝酵素活性が異なるために、同じ薬物でも薬物動態が異なることがある。したがって動物の薬物動態のシミュレーションであれば、結果をそのままヒトにあてはめることができない場合もあるが、本プログラムはヒトの薬物動態をシミュレーションしているので、結果を外挿する必要がない。②被検者、学生の負担を軽減できる：血中薬物濃度時間曲線を得るには定期的に採血し、血中薬物濃度を測定する必要がある。もっともモニタリング時間が短い実習課題1ですら、1つの投与方法につき12時間にわたりモニタリングする必要があり、時間的な制約から学生実習にはそぐわない。本プログラムでは最大300時間の血中薬物濃度時間曲線を瞬時に得ることができ、本実習でも4つの実験課題を実習時間内に終了させることができた。また、歯学部第3学年に在籍する学生が被検者に薬物を投与すること、被検者から採血を行うことは、学生の

知識や技量の点からあるいは法的な観点からも事実上不可能である。実験動物を用いれば、法的問題が生じることはないが時間的・手技的問題からみて実習項目が極めて狭い範囲に限定されると考えられる。本プログラムを用いることで動物を使用せずに多くの内容を学習させることができた。③教員の負担を軽減できる：実習に必要な薬品や器具の準備と片付けが極めて簡略化される。④繰り返すことができる：実験動物やヒトに対して薬物の投与方法や投与量を誤ると、条件が異なる脱落例となつて実習を継続することができなくなるばかりか、副作用の発現などの事故が起こる可能性も生じる。シミュレーションプログラム上では入力する条件を誤っても正しく入力しなれば問題なく実習を進めることができる。⑤実験誤差が小さい：実験動物やヒトには個体差があるうえに、学生の実習内容の理解度の差や実習手技の優劣が結果に少なからず影響を与え、大きな実験誤差を生むことがある。シミュレーションプログラムでは実験誤差を生む多くの要因を排除することができる。本プログラムでは、ヒトの個体差を考慮してか、同一の入力条件でシミュレーションを行っても、完全に同じシミュレーション結果にはならないが、大きな誤差を生じることはない。⑥特に本プログラムは取り扱いが簡単である。薬物動態シミュレーションプログラムには無料で利用できるソフトウェアもあるが、薬物動態パラメータなどの条件を入力して、実際の患者に薬物を投与する際の血中濃度の予測を行うことを目的とするものが多いようである。本実習は薬物動態パラメータを求めることを通して薬物動態についての理解を深めることを目的としており、条件の入力方法が簡単な本プログラムはこのような実習に適していると思われる。

本プログラムを用いる実習には次のような問題点もある。①薬物の種類が限定されている：本プログラムでは薬物動態をシミュレーションできるのは9種類だけである。薬物動態を学ぶという目的を考えると、種類が少なくても問題はないかもしれないが、同じ薬理作用を有するが薬物動態が異なるものなどがあると比較できてよい。②患者の条件設定：本プログラムでは患者側の条件は肝・腎機能が正常な患者、腎不全患者、肝障害患者の3種類しか設定できない。小児や高齢者の薬物動態をシミュレーションすることができれば、成人の薬物動態と比較することにより、薬物投与量の調節が必要になることを理解しやすくなると考えられる。③薬物併用時の薬物動態：本プログラムでは単一の薬物の血中薬物濃度時間曲線しか得られない。有病者が増加し、薬物を日常的に服用している患者に他の

薬物を投与する機会も増えている。複数の薬物を併用した場合の薬物動態を同時にシミュレーションできると、単独で投与する場合と比べて薬物動態がどのように変化するのかを視覚的にとらえることができ、併用による薬効の減弱や副作用の発現メカニズムの理解の一助となることが期待される。④設備：現状では予算などの制約があり、コンピューターは各班に1台しか割り当てられていない。コンピューターの操作に1, 2名が専念して血中薬物濃度時間曲線を作成し、他の者は印刷されたグラフをみて課題に取り組んでいる。理想的には学生がひとり1台ずつコンピューターを使い、グラフを作成して課題に取り組む一連の過程をたどることが望ましい。⑤コンピューターの使用：携帯電話をはじめとする電子機器に慣れ親しんでいる学生が多いものの、コンピューターとなると苦手意識をもつ者も少なくない。現行の鶴見大学歯学部のカリキュラムでは1, 2年次にコンピューターの使用法を教授する科目「情報リテラシー」が導入されているので、状況は改善されてゆくものと考えられる。⑥英語による記述：本プログラムは英語で記述されているため、それだけで拒否反応を示す学生もいる。操作手順は極めて単純であり、英語力に関係なく、すぐに使いこなしているようではあるが、英語を苦手とする者は敬遠する傾向がある。⑦実際に体験しないとわからないことがある：実験動物を用いる実習では、薬物を準備すること、動物に触れること、動物を観察すること、動物から試料を摘出すること、実習機器をセッティングすること、機器を操作することなど多くのことを行わなければならない。実際に手を動かし、目の前で起きていることを見ることにより学ぶことも多い。失敗すれば余計に動物を使わねばならず、必然的に真剣さも増す。動物の犠牲の上に実習を行っていることを理解し、命の尊さについて考える学生も多い。失敗してもやり直すことができるのはシミュレーション実習の良い点の一つだが、真剣さに欠けることも事実である。

教育の場で用いられている動物実験代替法にはシミュレーションプログラムやバーチャルリアリティのようなコンピューターを用いる方法、マネキンやシミュレーターを用いる方法、ビデオのような視聴覚機材を用いる方法、屠殺場から入手できる動物の死骸を用いる方法、細胞株を用いる方法、学生自身を被検者とする方法などがある(5)。本学歯学部薬理学実習の12項目の実習の内訳は、実験動物を用いる実習が8項目、学生自身を被検者とする実習が2項目、ビデオを供覧する実習が1項目、コンピューターシミュレーションプログラムを用いる実習が1項目であり、合計4項目

が実験動物を用いない実習である。学生自身を被検者とする実習の1つは、歯科臨床で用いられるフェノール系薬物の疼痛性知覚麻痺作用を、手指にフェノール溶液を適用して体験させるものである。もう1つの実習は、コーヒーを飲用して二重盲検法の被検者となり、カフェインの中樞神経興奮作用を観察させるものである。コーヒーを嫌いな者、体質的に合わない者もいるが、90%以上の学生がコーヒーを飲み、実習を行っている。実験動物を用いる実習では、通常各班で役割を分担して行い、実習のすべての過程を体験することは少ないので、多くの学生が実際に個々に実習できる貴重な機会である。

5. おわりに

本稿で紹介した薬物動態シミュレーションプログラムの他にも、薬理学実習に取り入れることができるシミュレーションプログラムが数多く開発されている(5)。すでに欧米では、生命科学教育において動物実験代替法が定着してきており、EU諸国では教育目的に用い

られる動物の数は、生命科学分野の全実験動物の約1%である(8)。一方、米国に端を発した教育改革の波が日本にもおよび、医歯薬学系大学の教育改革が進められる中で、薬理学教育も大きく見直されつつある。全体として教育する内容は増加し高度化する一方で、科目ごとに教育にかけられる時間は減少する傾向にある。効率的にかつ良質の薬理学教育を行う一つの手段として実習にシミュレーションプログラムを取り入れることは、生命科学教育を取り巻くこのような潮流の中でひとつの方向性を示すものと考えられる。

文 献

- 1) 大野泰雄. 日薬理誌. 2005;125:325-329.
- 2) Russel WMS, et al. The Principles of Human Experimental Technique. Methuen; 1959
- 3) 阪川隆司. 日薬理誌. 2005;126:226-227.
- 4) 吉山友二, 他. 日薬理誌. 2005;126:358-364.
- 5) Gruber FP, et al. ALTEX. 2004;21 Suppl 1:33-48.
- 6) Hughes I. 日薬理誌. 2003;122:411-418.
- 7) Balls M. Lab Anim. 1994;28:193-211.
- 8) Casati S. et al. ALTEX. 2003;20:93