

## 総 説

# アルコールの法医薬物動態学

藤宮龍也

山口大学医学部生態侵害医学講座 宇部市南小串1-1-1 (〒755-8505)  
(法医学講座)

**Key words :** アルコール, 法医薬物動態学, ミカエリス・メンテン型消失モデル,  
初回通過効果, ポピュレーション・ファーマコキネティクス

### はじめに

アルコールは、犯罪・事故・飲酒運転など、法医実務で最も多く鑑定依頼される薬毒物である。測定された血中アルコール濃度から、事件時の血中濃度と酩酊度が推定され、責任能力や事故との因果関係等が問題とされる<sup>1)3)</sup>。血中濃度の推定にはWidmarkの式が使われるが、この式は1930年代に考案された式で、その後の医学生物学の進歩が反映されていない。アルコールの代謝経路は複数あるが、各系の特性に相違があり、飲酒習慣から酵素誘導を起こす。アルコールは代謝されてアセトアルデヒドを生じる。日本人はアセトアルデヒドの蓄積の有無により、2つの遺伝集団に分けられる。このような代謝特性・酵素誘導や遺伝薬理学的特性の相違がアルコール代謝の個体差を生じさせている。この代謝の個体差をいかに血中アルコール濃度推定に取り入れるかの視点は法医学上重要である。科学的推定法としてのポピュレーション・ファーマコキネティクスの導入を含め、最近の成果を紹介したい。

### 法医薬物動態学の特徴

法医薬物動態学は、薬物動態学の法医学への応用である<sup>4)</sup>。しかし、臨床薬理学と異なるいくつかの特徴がある。1)対象が乱用薬物・毒物など法医領

域のものであること。2)摂取量や薬効・毒性の評価が鑑定で重要となること。3)鑑定は具体的個人を扱うため、個体差の評価が重要となること。4)中毒作用時に現れる非線形動態が理論面で重要となること、である。

非線形動態は、薬毒物に対して結合する酵素や結合蛋白が有限であるため、量的な飽和現象が生じ、予想外の薬物動態が生じることに由来する<sup>5-7)</sup>。臨床で使われる薬物は基本的に線形動態に従い、薬物の変化速度が薬物濃度に一定の割合で比例し、クリアランスは一定である。そのため、指数関数的に減少し、一定の半減期を示し、濃度変化の予測が容易にできる。線形動態に従う薬物の多くは排泄速度が消失速度に大きく寄与し、血流速度や膜透過性が律速段階となっている。非線形動態を示す場合では代謝酵素や結合蛋白の量が律速要因となっていることが多い。この非線形性を示す薬物は薬物濃度の変化速度が濃度に単純には比例せず、クリアランスが濃度依存性に変化するため、予測が困難である。中毒量に近づくと、逆にクリアランスが低下して、ますます中毒を起こしやすくなることが多い。このため、臨床では非線形動態に従う薬物は敬遠されている。しかし、アルコールなど中毒を起こす薬物は生体に対する毒性ゆえに、生体にとって限界状況が生じやすく、非線形現象を示すことが多い。また、臨床薬物でも、過量投与時には非線形性が出現することは

テオフィリン等のようによく認められ、本来、非線形動態に従う薬物が線形動態に従う範囲で使用されているともいえる。よって、中毒学では非線形動態は重要である。しかし、非線形動態の検定やモデルの決定には複雑な計算式を使うことが多く、敬遠される傾向がある。運用面も含めて今後の発展が必要な分野である。

### アルコールの法医薬物動態学

法医薬物動態学の中でも、アルコールは鑑定件数が多く、理論的にも非線形動態に従い重要である。飲酒されたアルコールは主として小腸で吸収され、肝臓を通過後、全身に分布する。アルコールの一部はそのままの形で排泄されるが、約90%は主に肝臓で代謝される。血中アルコール濃度(BAC)の推移は3相に分けられ、飲酒後1時間程度までの吸収分布相、その後のほぼ直線的に減少する直線的消失相、BACが0.4mg/ml以下になると明瞭化して指数関数的減少を示す曲線的消失相である(図1)。

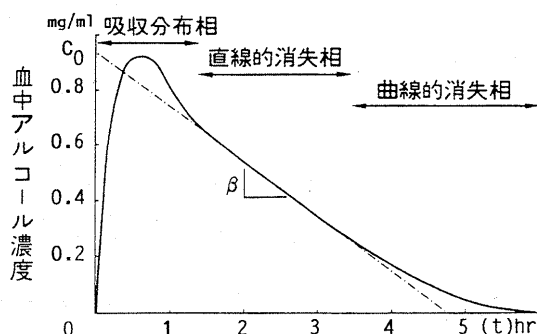


図1 血中アルコール動態の3相

この3相を示す消失曲線に関して、直線的消失相に注目して、血中アルコールの薬物動態モデルとして1コンパートメント0次消失速度過程モデルであるWidmarkの式が使われてきた。この式は、

$$C = C(0) - \beta_{60} \times t$$

と表され、 $C$ は血中アルコール濃度、 $C(0)$ は理論的初期濃度、 $\beta_{60}$ は1時間あたりの0次消失速度定数を意味する。この式は簡便であるため、今日も使われているが、投与量の多い場合 $\beta_{60}$ 値が増加することや、低濃度域において指数関数的減少を示すことを表すことができない。そこで、生化学で使われて

いるMichaelis-Menten型消失モデルが提唱されるようになった<sup>2)</sup>。消失速度式は以下ようになる。

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_{max}}{K_m + C} C$$

但し、 $V_{max}$ は理論的的最大消失速度、 $K_m$ はMichaelis定数で消失速度が $V_{max}$ の半分となった時の濃度を意味する。このMichaelis-Menten型消失モデルは以下の式のように、血中薬物濃度が $K_m$ 値より十分大きい場合、代謝消失速度が0次消失速度過程の $V_{max}$ に近似され、これがWidmarkの式の $\beta_{60}$ に対応することになる。一方、 $K_m$ 値より十分小さい場合は $V_{max}/K_m$ に近似され、1次消失速度定数 $k_e$ に対応している。

$$-\frac{dC}{dt} \cong V_{max} \quad (C \gg K_m)$$

$$-\frac{dC}{dt} \cong \frac{V_{max}}{K_m} C \quad (C \ll K_m)$$

このように、Michaelis-Menten式は、線形動態である1次速度式と古典的なWidmarkの式としての特性を含んでいて、濃度に応じて変化することを表される。

アルコールの代謝経路としては、大きく3経路ある。即ち、アルコール脱水素酵素(ADH)系とチトク

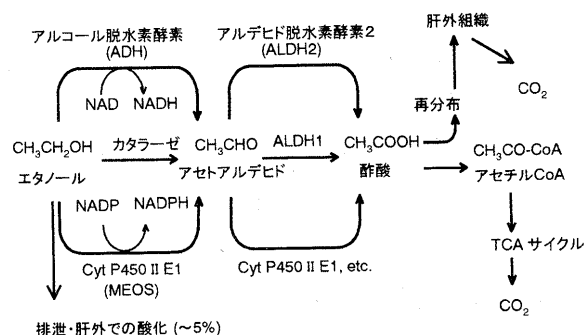


図2 アルコール代謝の経路

ローム P450系(特にチトクロームP450IIE1), カタラーゼ系である(図2)<sup>3)</sup>。これらの経路の消失速度は各酵素の特性が異なり、pyrazoleというADH阻害剤による阻害の有無により、ADH系とnon-ADH系に分けられる。チトクローム P450系とカタラーゼ系とがnon-ADH系は構成している。その他、アルコール消失には排泄や全身に分布するアルコール代謝酵素系や非酵素的消失が関与し、これらが第4番

目の経路を形成している。全身に分布する代謝系の場合、酵素量よりも血流が律速段階と考えられ、線形1次速度式に従うと推定される。実際、我々の実験では、Michaelis-Menten型消失経路と1次消失速度過程が並列したモデル（パラレル・モデル）が最適の動態モデルであった<sup>8)</sup>。この消失速度は以下の式で表される。

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_{max}}{(K_m + C)} C + k_{eEtOH} C$$

但し、 $k_{eEtOH}$ は並列する1次消失速度経路の消失速度定数を意味する。このモデルを使い、ADH系とnon-ADH系、1次消失速度過程の寄与率を検討したと

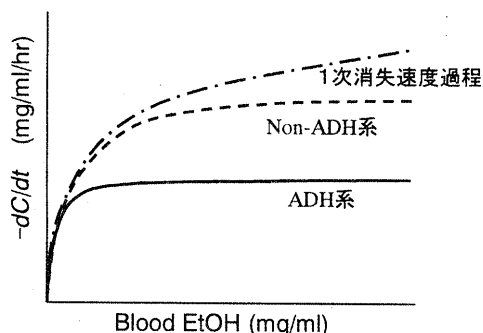


図3 ADH系とnon-ADH系、並び1次消失速度過程の寄与度

ころ、図3の様になった。即ち、Michaelis-Menten消失過程はADH系とnon-ADH系がプールされて成り立ち、1次消失過程が付け加わっているというものである。このモデルの場合、アルコール消失速度、いわゆる $\beta_{60}$ 値が大量投与時に増加することを表すことができる。即ち、Michaelis-Menten型消失経路が飽和して、一定値に近づいたとき、1次消失速度過程は、低濃度域では小さな寄与しかなかったが、高濃度域では指数関数的に消失速度自体が大きくなるので、全体の $\beta_{60}$ 値への寄与率は大きくなる。1次速度過程に従う経路の寄与率の変動については、日常飲酒では寄与率が小さいため無視されており、あまり研究されておらず、今後の課題である。

生体内には複数の性状の異なるMichaelis-Menten型消失経路や1次消失速度過程に従う経路が存在するが、血中の消失曲線からは複数のMichaelis-Menten型消失経路を区別できない。よって、複数の消失経路がプールされた形で薬物動態学的にモデルとして使用されているといえる。アルコールのパラレル・モデル、Michaelis-Menten型消失モデル、

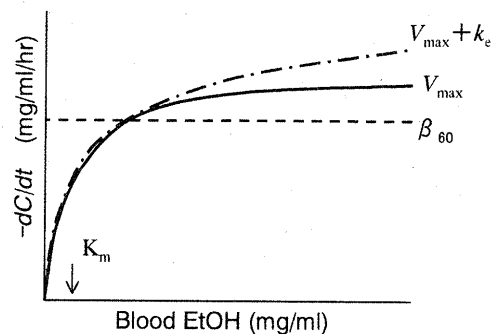


図4 b  $\beta_{60}$ 値と $V_{max}$ 、 $V_{max} + k_eEtOH$ Cの濃度による変化

Widmarkの式は、消失速度としては図4のような関係にあり、使用目的により使い分ければ良いと考えられる。

Michaelis-Menten型モデルの応用として、アセトアルデヒドの蓄積による生成物阻害について検討した<sup>9)</sup>。アルコール酸化後にアセトアルデヒドが蓄積した場合、*in vitro*の生化学的検討では、拮抗阻害が生じ、 $K_m$ 値が増加するが、 $V_{max}$ 値は一定である。生体に全体として*in vivo*で実験的にアルデヒド脱水素酵素を阻害して、アセトアルデヒドを蓄積させた場合、薬物動態学的には $V_{max}$ 値が低下して、 $K_m$ 値が一定となる非拮抗阻害と同じ効果が認められた。これは、酵素学的にはNADHの蓄積によるアルコール代謝への阻害と同じ効果であり、*in vivo*ではNADHの再酸化の方がより律速段階となっていると考えられた。また、日本人にはアセトアルデヒドの蓄積する遺伝集団が存在するが、この集団ではアルコール消失速度が低下していることが実験的にも証明され、 $K_m$ 値の変化以上に、 $V_{max}$ の個体差が大きいと考えられた。

### アルコールの初回通過効果

肝臓だけでなく、胃の粘膜にもアルコール脱水素酵素が存在する。このため、飲酒されたアルコールは消化管や肝臓で全身循環に入る前に代謝され、生体内利用率( $F$ )が低下する可能性がある。この生体内利用率の低下を初回通過効果というが、この効果がある場合、血中アルコール濃度と消失曲線から投与量を推定することが困難となる。即ち、結果的に全身循環に入ったアルコール量が減少するので、理論的初期濃度 $C(0)$ が急速静脈注射時と経口投与時とで大きくずれる。しかし、この初回通過効果は法医

学領域の関係する中等量や大量飲酒時で問題となつてこなかった。そこで、実験的に、生体内利用率を調べたが、初回通過効果は少量のアルコール投与時にのみ認められた<sup>10)</sup>。この初回通過効果での論争の初期において、血中濃度曲線下面積(AUC)による生体内利用率(F)を求める場合の前提条件を無視した報告が多くなされた<sup>10)</sup>。生体内利用率(F)は、

$$F = \frac{D_{iv} \times CL_{po} \times AUC_{po}}{D_{po} \times CL_{iv} \times AUC_{iv}}$$

となる。Dは投与量、CLは全身クリアランスでivとpoは静注時と経口投与時を意味する。この式は線形動態の場合、CLが一定であることから、

$$F = \frac{D_{iv} \times AUC_{po}}{D_{po} \times AUC_{iv}}$$

となる。この式は、臨床薬の計算で多用されているが、薬物が線形動態に従うことが多いからである。ところが、アルコールは非線形動態に従い、CLが投与量により異なるため、CLを無視することはできない。それにもかかわらず、多くの臨床報告がAUCを使った式で発表され、混乱が起こった。AUCは線形動態に従う薬物では吸収速度にあまり

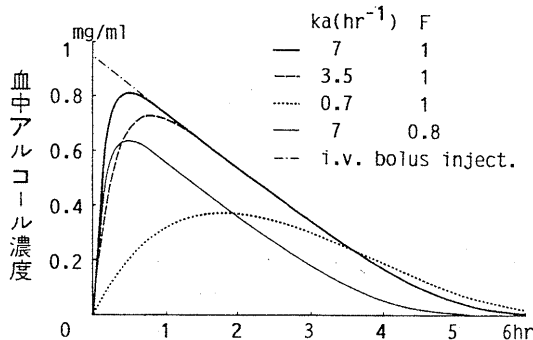


図5 1次吸収Michaelis-Menten型消失モデルによるシミュレーション結果

影響を受けない。ところが、非線形動態では、図5のように吸収速度定数(ka)が低下しても、概ね直線的消失相で重なる。このため、生体内利用率が同じでも、吸収速度定数が低下すると、AUCも低下してしまう。F値が低下した場合は直線的消失相が平行移動し、理論的初期濃度C(0)が低下する。AUCから非線形動態では生体内利用率を求められないため、簡便な概念式を考案した。Widmarkの式を使うと $C(0)_{po} = F \times D_{po} / V_d$ より、

$$F = \frac{D_{iv} \times C(0)_{po}}{D_{po} \times C(0)_{iv}}$$

となる。即ち、投与量が等しければ、理論的初期濃度の比となりわかりやすい。

アルコールの初回通過効果はアルコール代謝の飽和の起こらない少量飲酒時に問題となるが、人での検討が必要であり、今後の課題である。

## アルコールのポピュレーション・ファーマコキネティクス

アルコール関連酵素の遺伝的多型や酵素誘導・薬物相互作用・栄養や病態等により、代謝の個体差が生じている。この個体差を血中アルコール濃度推定において、いかに科学的に扱うかが問題である。近年、科学的推定法として、ポピュレーション・ファーマコキネティクスが導入されるようになった<sup>11,12)</sup>。この新しい手法は集団の薬物動態パラメータ特性を求める拡張最小自乗法と、ベイズ統計理論を血中濃度推定に応用したベイズ最小自乗法・ベイズ推定法

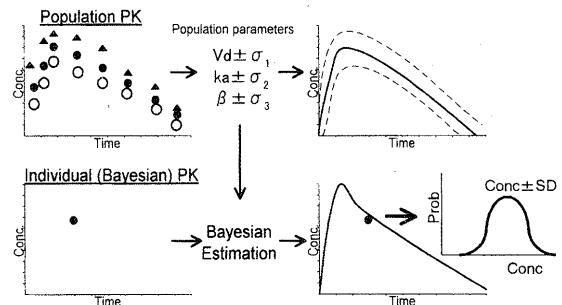


図6 ポピュレーション・ファーマコキネティクスの概念図

からなっている(図6)。拡張最小自乗法については、非線形動態を扱えるプログラムの開発が現時点では十分ではなく、今後の課題である。ベイズ最小自乗法については、アルコール濃度推定に導入し有用性を検討した<sup>13,14)</sup>。その結果、Michaelis-Menten型モデルにおいてもWidmarkの式と同様に良好な推定が行え、推定結果も確率論的な推定平均濃度と標準偏差の形で表すことができた。人での拡張最小自乗法によるパラメータ値の決定がまだのため、人体への応用には時間が必要である。しかし、ベイズ薬物速度論は科学的推定法として有用と考えられた。

以上、アルコールをめぐる法医学的問題を薬物動態学的視点から概観したが、アルコールが非線形動態に従うため未だ不明な点が多く、今後もより詳細な検討が必要な分野である。また、新しい手法を導入するには人での研究も必要である。コンピュータ・サイエンスの成果を取り入れ、より科学的な鑑定が得られるよう期待したい。

## 文 献

- 1) 古村節男. アルコール. 現代の法医学 永野耐造・若杉長英編, 金原出版, 東京, 1995, 185-191.
- 2) Komura S, Fujimiya T and Yoshimoto K: Fundamental Studies on Alcohol Dependence and Disposition. *Forensic Sci Int* 1996 ; 80: 99-107.
- 3) 塚本昭次郎. アルコール代謝. 第2版. 新興医学出版. 東京. 1988, 135-143.
- 4) Ferner RE. Ethanol. In : Forensic pharmacology. Oxford university press, Oxford, 1996, P. 113-139.
- 5) Wagner JG. Pharmacokinetics for the pharmaceutical scientist. Technomic Publishing, Lancaster, 1993.
- 6) 山岡 清. マイコンによる薬物体内動態解析法. 南江堂. 東京. 1984.
- 7) 藤宮龍也. 非線形薬物動態評価法. 薬物動態評価法とコンピュータ. 田中 久監, 廣川書店, 東京, 1991, 289-306.
- 8) Fujimiya T, Yamaoka K, Fukui Y: Parallel first-order and Michaelis-Menten elimination kinetics of ethanol. Respective role of alcohol dehydrogenase(ADH), non-ADH and first-order pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 1989 ; **249**:311-317.
- 9) Fujimiya T, Li Y-J, Uemura K, Ohbora Y and Komura S. Noncompetitive-like inhibition of ethanol elimination by cyanamide treatment: Pharmacokinetic study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; **20**:278A-283A.
- 10) Fujimiya T, Fukui Y and Komura S: Pharmacokinetics of ethanol drinking-Absorption kinetics and first-pass effect. *Jpn J Legal Med* 1995 ; **49**: 92-103.
- 11) 山岡 清, 谷川原祐介. MULTI2(BAYES). 薬物血中濃度モニタリングのためのPopulation Pharmacokinetics入門 堀了平監修, 薬業時報社, 東京, 1988, 103-131.
- 12) 山岡 清: Population Pharmacokinetics. 「最新生物薬剤学」粟津荘司・小泉 保編, 南江堂, 東京, 1991, 283-322.
- 13) Fujimiya T, Uemura K, Yumiko O and Komura S. Problems in pharmacokinetic analysis of alcohol disposition: A trial of the Bayesian least-squares method. *Alcohol Clin Exp Res* 1996 ; **20**: 2A-6A.
- 14) 藤宮龍也, 李 裕江, 上村公一, 大洞弓子, 古村節男. 血中アルコール濃度推定法の比較検討. アルコールと医学生物学 1997 ; **17** : 84-87.

## Forensic Pharmacokinetics of Alcohol

Tatsuya FUJIMIYA

*Department of Legal Medicine, Division of Organ Pathophysiology,  
Stress and Bio-response Medicine, Yamaguchi University School of Medicine  
Minami-kogushi 1-1-1, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan.*

### SUMMARY

Forensic pathologists often offer interpretations of blood alcohol concentrations (BAC) found at autopsy. It is important to have a comprehensive knowledge of the pharmacokinetics of alcohol. A one-compartment model with zero-order elimination kinetics, which was proposed by Widmark, has been used to predict the BAC of an individual. However, non-linear kinetic nature of alcohol disposition is well-known. The elimination of alcohol from the body can be described by a Michaelis-Menten elimination kinetic model or a parallel first-order and Michaelis-Menten elimination kinetic model. The relationship among these models is studied. The bioavailability of alcohol was calculated using these models. Our results pointed out the overestimation by the calculation method using area under the curve (AUC). Population pharmacokinetic was introduced into ethanol kinetics. Bayesian methods were useful to estimate the blood ethanol concentration.