

生体シミュレーターを用いた薬理学教育の可能性

別生 伸太郎¹ 細井 彩² 堀 祐輔¹

1. 緒言

6年制薬学教育では、臨床に懸かる実践的な能力を養い質の高い薬剤師を輩出するため、各大学でバイタルサイン実習や救急医療実習など、既存の教育にはなかった新たな試みに取り組んできた¹⁾²⁾。この様な教育を遂行するためのツールとして、一部の大学では生体シミュレーターが導入されその教育的有効性が認識されつつあるが、単に血圧の測定や呼吸音の聴診など技術的な手技習得に留まっている例が多く、これらの目的以外で積極的に活用している大学は少ない。その理由の一つとして、生体シミュレーターの薬物反応に対する妥当性が不明確である点が挙げられる。生体シミュレーターの薬物に対する反応性が明らかとなれば、基礎薬学教育での活用も想定され、学習者に対して効率的な教育を提供できるだけでなく、体験学習することで知識定着の向上も見込まれる。また近年、薬学教育は臨床系実習が充実する一方、カリキュラムの過密などを理由に基礎系実習が一部削除されるなど問題を抱えている。基礎薬学教育の分野で生体シミュレーターを用いた実習が可能となれば、このような教育問題を一部解消できる可能性がある。

そこで本研究では、生体シミュレーターに対する循環器系作用薬の反応性を明らかにすることを第一義とした。その上でヒトに対する反応性や動物実験による薬物応答性と比較することでその類似性と相違性を明らかにし、薬学教育における生体シミュレーターの新規活用方法と教育への応用について検討することを目的とした。

2. 方法

2-1 シミュレーターの設定

本研究では、生体シミュレーターとして SimMan 3G legacy model (レールダルメディカルジャパン)を用いた。当該シミュレーターには複数の症例が組み込まれており、オペレーションソフトウェアに搭載されている薬理学モデルと生理学モデルを基に、医療処置や薬物投与による患者状態の変化を再現できるようになっている。患者の状態はシミュレーター本体あるいは患者モニター上で確認できるよう設計されている。本研究では、シミュレータープログラムに予め登録されている症例のうち「急性喘息」を選択した。病状パラメーターの「不安」と「喘息」の重症度を共に0%に設定することで喘息の程度を極めて軽度な状態とし、健常人の状態と同等にした。この状態で、ソフトウェアにプログラムされている循環器作用薬を投与し、薬物反応性を観察した。

2-2 薬物の選択

投与薬物は、ソフトウェアにプログラムされている109種類の薬物の中から Adrenaline (Ad)、Noradrenaline (NA)、Isoprenaline (Iso)、Propranolol (Pro) を選択し、循環器に対する薬物反応性

¹東京薬科大学薬学部 薬学実務実習教育センター

²株式会社あさひ調剤

を観察した。循環器系パラメーターは、心拍数 (HR) と血圧 (BP) を測定した。生理学パラメーターは、瞳孔径を測定した。検討項目は投与経路、投与量、薬理作用、薬力学的相互作用の 4 点に着目した。各々の薬物投与量は、添付文書ならびにインタビューフォームを参考に設定した。

3. 結果

3-1 初期状態の観察

本研究では、シミュレータープログラムに予め登録されている「急性喘息」の重症度を 0% に設定した状態を健常人と見なし活用した。この時の生理学的パラメーターは、HR 83 bpm、BP 125/74 mmHg、心拍出量 5.5 L/min、肺動脈圧 28/10mmHg、呼吸数 14 回/min、経皮的動脈血酸素飽和度 97%、呼気終末二酸化炭素分圧 37mmHg、呼気終末酸素分圧 16mmHg であり、いずれも基準値を満たしていた。

3-2 投与経路の違いによる薬物反応性の比較

Ad を静脈内投与、筋肉内投与、および皮下投与の 3 経路で各々 0.3 mg 投与し、投与後 15 分

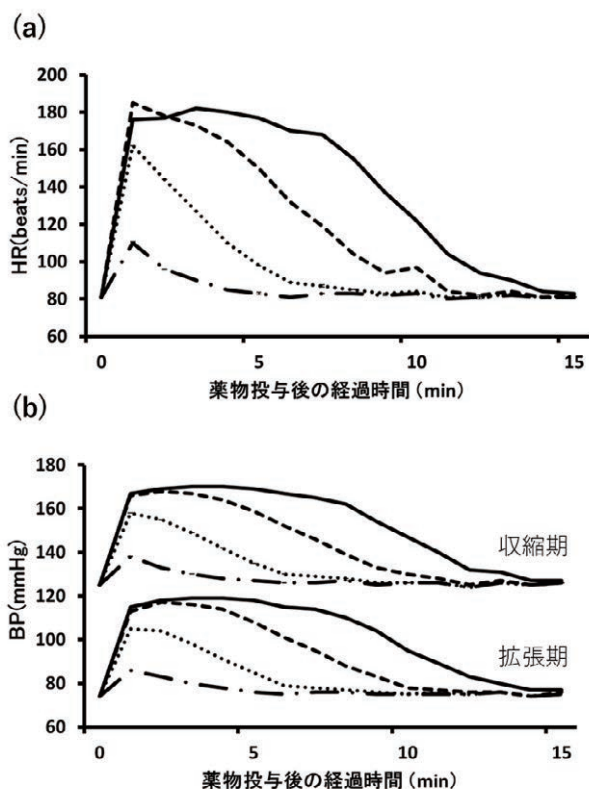


Fig. 2 投与量の違いによるアドレナリンの反応性の比較
アドレナリン (1µg/kg, 3µg/kg, 10µg/kg, 30µg/kg) を静脈内投与した際の (a)心拍数 (b)血圧 の変化

— 1 µg/kg 3 µg/kg - - - 10 µg/kg — 30 µg/kg

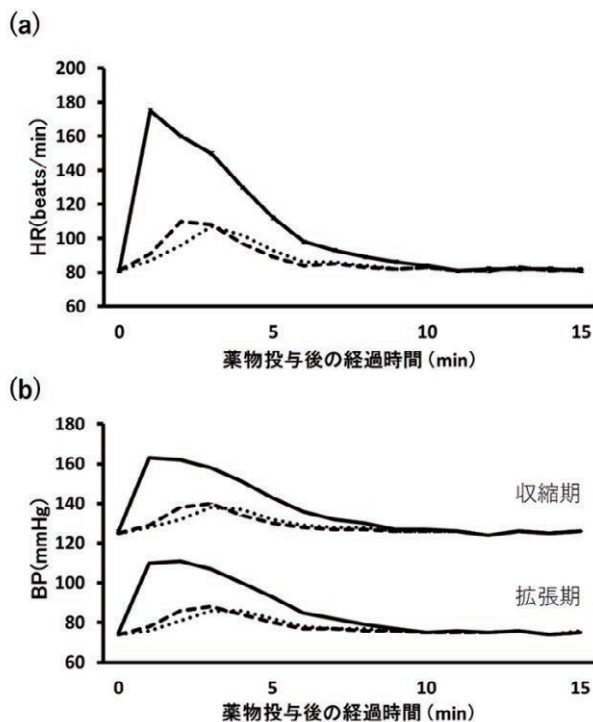


Fig. 1 投与経路の違いによるアドレナリンの反応性の比較
アドレナリン (0.3 mg) を静脈内投与、筋肉内投与および皮下投与した際の (a)心拍数 (b)血圧 の変化

— 静脈内投与 - - 筋肉内投与 皮下投与

間の HR および BP を測定した (Fig. 1)。HR における検討では、最大反応時の値は静脈内投与が 175 bpm、筋肉内投与が 110 bpm、皮下投与が 107 bpm となり、薬物に対する最大反応は静脈投与、筋肉投与、皮下投与の順で大きくなった。また、最大反応が発現するまでの時間は、静脈内投与が 1 分、筋肉内投与が 2 分、皮下投与が 3 分となり、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与の順で早く発現した。

3-3 投与量の違いによる薬物反応性の比較

Ad, NA, Iso の、用量反応性について検討した。各薬物とも、1 µg/kg、3 µg/kg、10 µg/kg、30 µg/kg の用量を静脈内投与し、投与後 15 分間 HR および BP を測定した。Iso については薬物

反応持続時間が持続したため、反応が消失する投与後 70 分まで測定した。Ad 投与による HR の最大反応は、投与量 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 110 bpm、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 162 bpm、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 185 bpm、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 182 bpm となり、用量が増加するほど心拍数増大作用が大きくなった (Fig. 2a)。また、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量を投与しても、それ以上 HR は増大しなかった。HR に対する反応持続時間は、投与量 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 6 分、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 11 分、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 14 分、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 15 分となり、用量が増加するほど反応持続時間が長くなった。BP は、投与量 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の最大反応が 138/86 mmHg、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 158/105 mmHg、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 168/117 mmHg、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 169/119 mmHg であり、BP においても用量依存性が観察された。10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量を投与しても、それ以上昇圧反応は増大しなかった (Fig. 2b)。NA ならびに Iso に関して同様の測定を行い、これらの薬物に関して用量反応性と最大反応用量が確認された。NA および Iso の最大反応用量は各々 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

3-4 静脈内投与による薬物毎の作用比較

Ad、NA および Iso を最大反応用量で静脈内投与した場合の反応性を比較した。HR は Ad と Iso の投与により大きく上昇した。Ad、Iso、NA の最大反応時の値は、各々 185 bpm、177 bpm、95 bpm で、Ad による心拍数の増大が最も高かった。しかし、心拍数増大の持続時間は Ad と比べ Iso が長く、投与時の値まで心拍数が回復するまで 50 分を要した (Fig. 3a)。BP に対する応答性では、Ad と NA の投与で大きく上昇した。Ad、Iso、NA の各最大反応時の値は、168/117 mmHg、134/79 mmHg、175/127 mmHg であり、NA による昇圧が顕著であった。一方昇圧反応の持続時間は NA より Ad で長かった (Fig. 3b)。また、瞳孔状態を比較したところ、Ad と NA 投与において散大が確認できた。Ad は投与後 3 秒で瞳孔散大し、投与後 6 分 30 秒で元の大きさに回復した。散瞳の持続時間は 6 分 27 秒であった。また NA は投与後 4 秒で瞳孔散大し、投与後 2 分 58 秒で元の大きさに回復した。散瞳の持続時間は 2 分 54 秒であった。

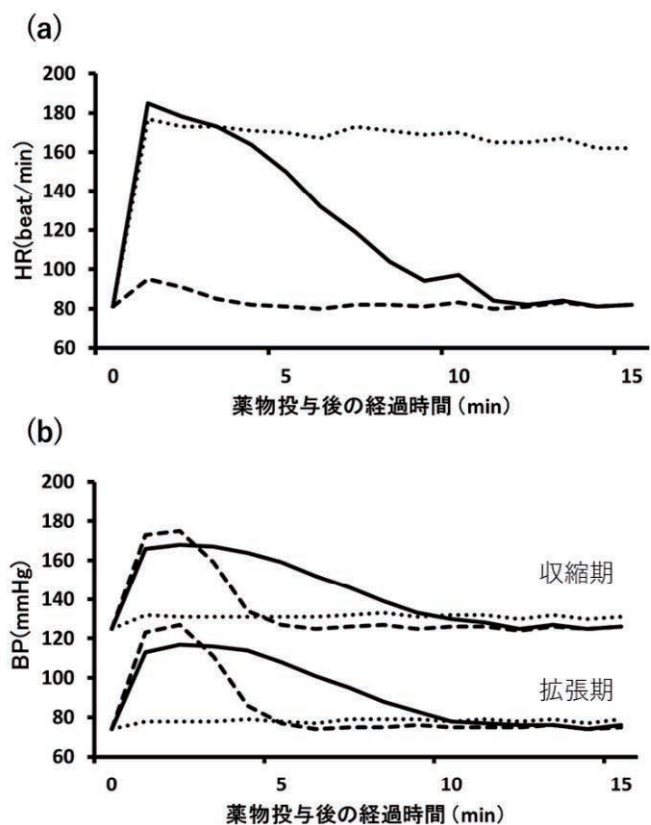


Fig. 3 投与薬物の違いによる反応性の比較
 アドレナリン、ノルアドレナリン、イソプレナリンの最大反応用量を静脈内に投与した際の (a)心拍数 (b)血圧 の変化
 — Ad 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - - NA 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Iso 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$

3-5 薬力学的相互作用の検討

Ad および Iso 投与 5 分前に Pro5 mg を静脈内投与し、HR の変動を 15 分間経過観察した。Pro 投与により、Ad および Iso 投与直前の HR は 81 bpm から 61 bpm に低下した。Pro の投与により基準

値が変動したことから、Ad および Iso の HR に及ぼす効果は基準値からの変動数 (Δ HR) で評価した。Ad の単独投与により、HR は投与前の値と比べ最大で 104 bpm 上昇したが、Pro 前投与により HR の上昇は 47 bpm に抑制された (Fig. 4a)。Iso の単独投与においても、HR は投与前の値と比べ最大で 96 bpm 上昇したが、Pro 前投与により HR の上昇が 56 bpm に抑制された (Fig. 4b)。

4. 考察

多くの医療施設や医学部、看護学部において生体シミュレーターが導入され、診察技術や看護技術、医療連携などに関する教育効果が多数報告されている³⁾⁻⁵⁾。薬学部では薬学教育が 6 年制に移行した際、本学を含めた多くの薬系大学や病院の薬剤部で生体シミュレーターが導入され、バイタル

サイン測定の手技取得やフィジカルアセスメント教育に活用されてきた⁶⁾⁷⁾。しかし、薬理学の基礎的な考え方を教育するために生体シミュレーターを活用した事例報告は数少ない。今回我々は、生体シミュレーターへ循環器作用薬を投与した際の HR および BP 変化ならびに瞳孔径の変化を記録し、薬理学など基礎薬学教育への応用の可能性について検討を行った。

様々な投与経路毎のアドレナリン投与による HR、BP に対する反応性の検討では、静脈内投与で最も大きな反応が観察され、次いで筋肉内投与、皮下投与の順で小さくなった。また、最大反応が発現するまでの時間も、静脈内投与が最も早く薬理反応が発現し、筋肉投与、皮下投与の順で反応の遅延がみられた。一般に、静脈内に投与された薬物は体循環に直接入るために薬物反応の発現が早くなるが、筋肉内や皮下に投与された薬物は、体循環に到達するのに 1 つ以上の生体膜を通過する必要があるため、薬物反応が遅延する。また、皮下と比較すると筋肉内の方がより毛細血管が多く分布するため、皮下投与よりも筋肉投与の方が薬物反応の発現が早くなる⁸⁾。従って、投与経路によって薬物反応性が変わる理由として、生体シミュレーターではヒトに薬物投与した際に見られる薬物吸収過程が考慮されていると考えられた。

薬物投与量と薬物反応性に関する検討では、Ad、NA、Iso とともに投与量依存的に HR と BP が増大し、反応持続時間も長くなった。また各薬物においては最大反応に上限があり、投与量を増やしてもそれ以上反応は増大しなかった。各薬物の最大反应用量は、Ad が 10 μ g/kg、NA が 1 μ g/kg、Iso が 3 μ g/kg であった。ヒトにおいては、薬物の効果がいかに発現するかは、作用部位における薬物濃度が効果を制御しているために、薬物の投与量と反応性との間に用量依存的な関係性が見られる

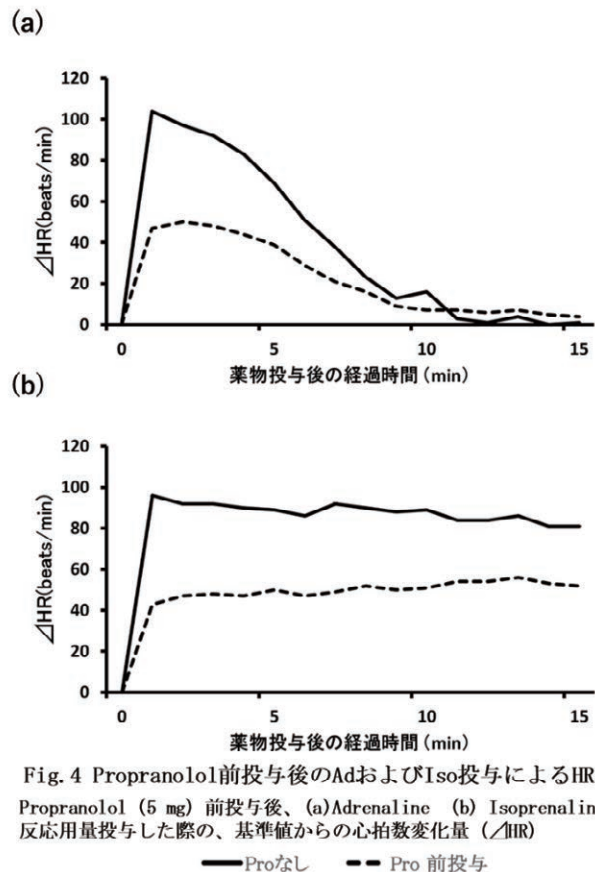


Fig. 4 Propranolol前投与後のAdおよびIso投与によるHRの変化
Propranolol (5 mg) 前投与後、(a)Adrenaline (b) Isoprenalineを最大反应用量投与した際の、基準値からの心拍数変化量 (Δ HR)

— Proなし — Pro 前投与

9)。従って、投与量によって薬物反応性が変わる理由として、本研究で用いた生体シミュレーターには、ヒトに薬物投与した際に見られる薬物反応の用量依存性と薬物の最大反作用量の概念がプログラムされていると考えられた。

交感神経系作動薬による反応性の比較では、Ad および Iso の投与により HR が著しく上昇する一方、NA による心拍数上昇は僅かであった。これらの結果は、麻酔犬を用いた薬物実験と同様であった¹⁰⁾。Ad や Iso は β_1 受容体刺激作用を有し、心機能亢進に伴う心拍数増加作用が知られている。一方 NA は β 受容体への親和性が低く、そのため心拍数への影響は僅かであったと考えられた。BP に対する反応性の検討では、Ad および NA で著しい昇圧作用が観察されたが、Iso による血圧への影響は僅かであった。これら反応性の違いも、動物実験による結果と一部同様であった¹⁰⁾。Ad および NA 投与後に血圧が大きく上昇した理由として、これらの薬物が α_1 受容体作動薬として作用したことが考えられた。また瞳孔状態についても Ad と NA のみ瞳孔散大が確認できたことから、Ad と NA の α_1 受容体刺激作用が瞳孔反応でも考慮されている可能性が示された。これらの結果から、生体シミュレーターには薬物反応に対する受容体の概念が存在していることが考えられた。一方で、Ad 特有の β_2 作用に基づく昇圧反応後のベースラインを下回る血圧下降や、本来動物実験などでは観察される昇圧に伴う迷走神経刺激を介した心拍数の減少は確認されなかった。これらの結果は、シミュレーターにプログラムされている受容体の概念が、生体における反応性を必ずしも全て表現していないということと、生理的な反射はプログラムされていないことを示唆した。

薬力学的相互作用の検討では、Pro の前投与により Ad と Iso による心拍数増加作用が抑制された。Pro は競合的 β アドレナリン受容体拮抗薬であり、 β_1 および β_2 受容体に対する親和性がある¹¹⁾。心拍数は β_1 受容体刺激による陽性変時作用により増加するため¹¹⁾、Pro の前投与により Ad と Iso における β_1 作用が遮断され、心拍数が減少したと考えられた。従って、生体シミュレーターにはヒトに薬物投与した際に見られる、薬力学的相互作用を一部模倣することができることが明らかとなった。

これまで一般的に薬理学の学生実習では、薬理作用を学習するためにラットやウサギ、モルモットといった小動物を使用してきた。このような小動物を使用した実習は、薬理学の基本的な考え方を学習したり実験手技の習得を目指す上では極めて有用である。しかし、近年動物愛護の観点から動物に代替する実験方法や教育方法が世界的にも強く求められている。本研究で使用した生体シミュレーターによる薬物応答性の観察は、実験動物による教育を完全に代替するものとはならないまでも、一部薬理学を始めとする薬学基礎教育に活用できる可能性を示した。生体シミュレーターには通常ヒトには用いない薬物投与量の設定や禁忌薬の投与等が可能であるなど、動物愛護とは別の側面で医療倫理的な配慮が必要ではあるが、大がかりな実習設備を必要としない生体シミュレーターの活用は、これまでの薬学基礎教育をより効果的な学習に変えていく新たな教育手段となり得る可能性を本研究では提示した。

参考文献

1) 徳永 仁, 高村 徳人, 緒方 賢次, 吉田 裕樹, 古屋 弓子, 鳥取部 和弘, 永田 将司, 日高 宗明,

- 松岡 俊和, 小野 誠治, 山本 隆一, 有森 和彦: 薬学部臨床薬学系実習におけるさまざまなバイタルサインを取り入れた教育法の構築, 医療薬学 34 巻 9 号, 847-852 (2008)
- 2) 名倉 宏哲: 岡山大学に誕生した日本初の「救急薬学分野」, Clinical Pharmacist 4 巻 6 号, 603-605 (2012)
- 3) 内田 康太郎: 医学・医療におけるシミュレータの進歩と普及(Vol.4) 東京医科大学のシミュレーション医療者教育, 医学のあゆみ 267 巻 10 号, 792-796 (2018)
- 4) 赤川 翔平, 藤代 定志, 赤川 友布子, 田中 裕香, 駿田 竹紫, 細田 めぐみ, 木全 貴久, 辻 章志, 金子 一成: 医学生の心肺蘇生法修得におけるシミュレーション教育の有用性, 小児科臨床 68 巻 5 号, 1087-1092 (2015)
- 5) 江尻 晴美, 荒川 尚子, 松田 麗子, 中山 奈津紀: 看護基礎教育における中/高忠実度シミュレータを使用した教育に関する研究の動向, 看護科学研究 17 巻 2 号, 37-44 (2019)
- 6) 栗村 朋子, 大本 暢子, 久米 学, 榎本 博雄, 平野 剛, 平井 みどり: 循環器内科病棟における病院薬剤師のフィジカルアセスメントの実践と成果, 日本病院薬剤師会雑誌 50 巻 3 号, 323-328 (2014)
- 7) 藤本 哲也, 加納 誠一郎: 薬学教育における症例シナリオと患者シミュレータ活用 薬学 6 年次アドバンスト・フィジカルアセスメント演習における症例シナリオに基づく患者シミュレータの作製, 日本シミュレーション医療教育学会雑誌 5 巻, 103-110 (2017)
- 8) Mark H.Beers 他著/福島 雅典 総監修: メルクマニュアル第 18 版 日本語版 2681-2682 (2006)
- 9) Mark H.Beers 他著/福島 雅典 総監修: メルクマニュアル第 18 版 日本語版 2691 (2006)
- 10) 日本私立薬科大学協会薬理学関連教科検討委員会 編: 薬理学実習の実際とデータの見方 南山堂, 5 (1999)
- 11) 高折 修二, 福田 英臣, 赤池 明紀, 石井 邦雄: グッドマン・ギルマン 薬理書・第 11 版—薬物治療の基礎と臨床—(上巻) 廣川書房 (2007)