

C13(4) (第6回)

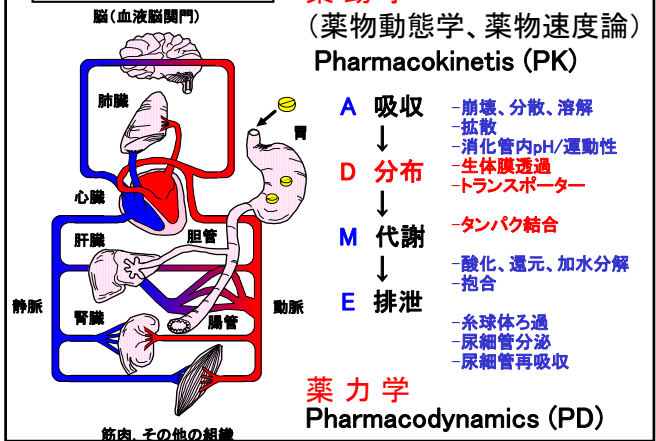
薬物の分布①

(教科書: 薬の生体内運命 ネオメディカル p.96~121)

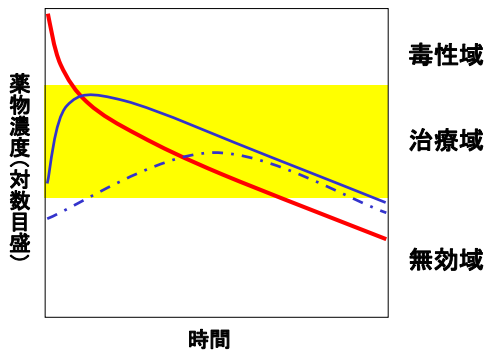
薬剤学講座(3号館6階) 崔 吉道

平成20年5月22日 13:15~14:30 355講義室

薬の生体内運命



薬物の血中と組織中濃度との関係



3

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.97 (2008)

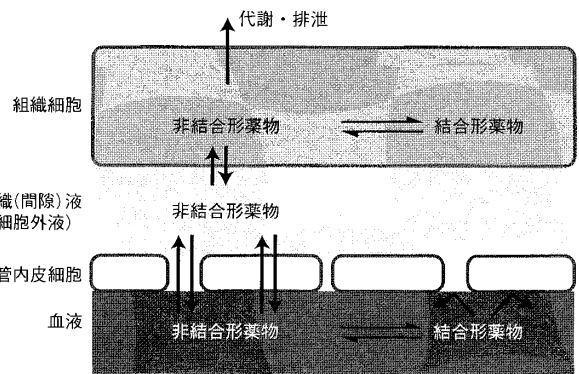
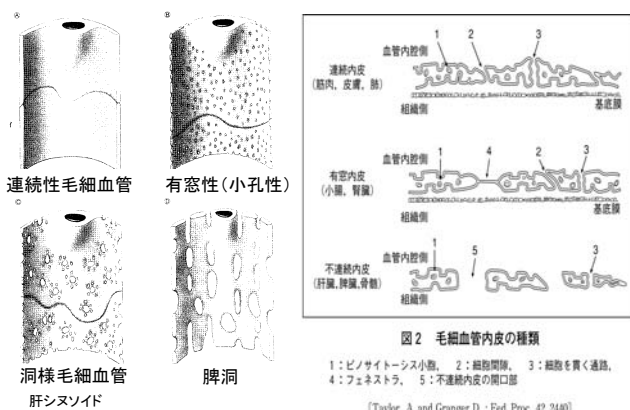


図1 薬物の組織分布過程

毛細血管の窓構造

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.98 (2008)



ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.100 (2008)

表1 ヒト組織の血流量

組織	組織重量の体重に対する割合, %	血流量 mL/100g組織/min
腎臓	0.4	450
肝臓	2	20
肝動脈		75
門脈		70
心臓	0.4	55
脳	2	5
皮膚	7	3
筋肉	40	1
脂肪組織	15	

(B.N. La Du et al. (eds.), Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition, p.58 The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1971)

血流量 : 多い臓器 → 薬物は早く分布する
少ない臓器 → 薬物の分布は遅い

6

薬物結合タンパク質

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.100 表2, 101 (2008)

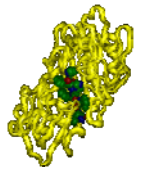
- ・アルブミン (血漿タンパク質の約55%、約4 g/100 mL)
: 酸性・塩基性の種々薬物と非特異的に結合
浸透圧調節、予備アミノ酸、運搬体としても機能
- ・ α_1 酸性糖タンパク(α_1 -acid glycoprotein)
(血漿タンパクの約0.2%)
: 塩基性薬物(リドカイン、プロプラノロール、イミプラミンなど)と結合
- ・グロブリン
: コレステロール、脂溶性ビタミン、副腎皮質ホルモンなどと結合

→ 病態時に濃度変動 → **薬物動態が変動**

ヒト血漿アルブミンの薬物結合部位

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.101 (2008)

Site I (ワルファリンサイト)	Site II (ジアゼパムサイト)	Site III (ジギトキシンサイト)
ワルファリン	ベンゾジアゼピン類	ジギトキシン
アザプロバゾン	エタクリン類	ジゴキシン
フロセミド	フルピプロフェン	アセチルジギトキシン
アセノクマリン	イブプロフェン	
フェニルブタゾン	フルフェナム酸	
オキシフェンブタゾン	クロロフェノキシイソ酪酸	
スルフィンピラゾン	クロキサリリン	
インドメタシン	ジクロキサリリン	
ジクマロール		
フェニトイン		
スルファジメトキシ		
クロルプロバミド		
トルブタミド		



(粟津莊司, 小泉 保 編: 最新生物薬剤学, p.180, 南江堂, 1991)

→ 併用時に相互作用 → **薬物動態が変動**

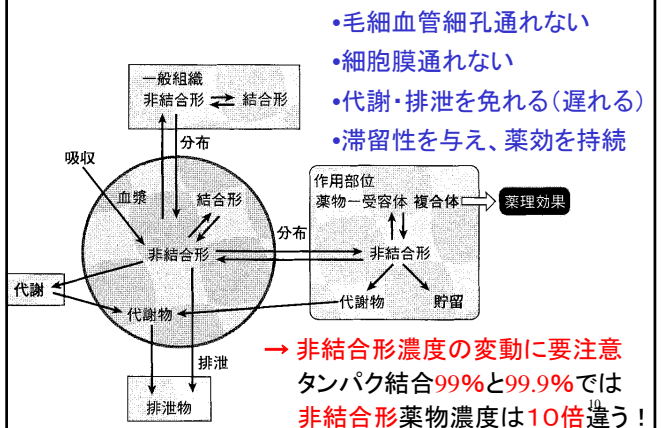
p.102 薬物のタンパク結合の性質

- ① 血漿アルブミンが主要な結合タンパク質
- ② 水素結合、疎水的相互作用、静電的相互作用、ファンデルワールス力が関与
- ③ 可逆的な平衡反応
- ④ 結合に飽和がみられる
- ⑤ 結合部位で競合的置換、非競合的置換が起こる

9

分布におけるタンパク結合の役割

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.102 (2008)



組織内での結合

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.108 (2008)

→ 結合するものの含量の違いが
組織分布の差になる場合もある

- ・組織間隙中のタンパク質
例) ペニシリン、セファロスポリン(アルブミンと)
- ・細胞膜成分
例) ジゴキシン(Na^+/K^+ -ATPaseと)
- ・細胞内タンパク質
例) ビンクリスチン、ビンブラスチン(チューブリンと)
- ・細胞の核と結合
例) アドリアマイシン、アクチノマイシンD(DNAと)
- ・骨・歯に沈着
例) テトラサイクリン(カルシウムと)
- ・ムコ多糖
例) プロプラノロール

11

脂溶性(分配係数)の影響

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.115 (2008)

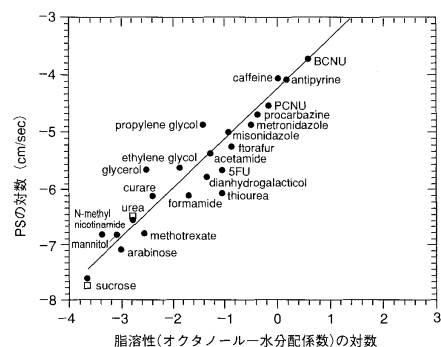


図12 血液-脳関門透過性(PS)と脂溶性(オクタノール-水分配係数)との相関関係

(Anderson B.D. Proc. Alfred Benzon Symposium 45, 68, Munkgaard, 1999一部改変)²

薬物の分布に影響を及ぼす要因

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.97 (2008)

•物理化学的要因

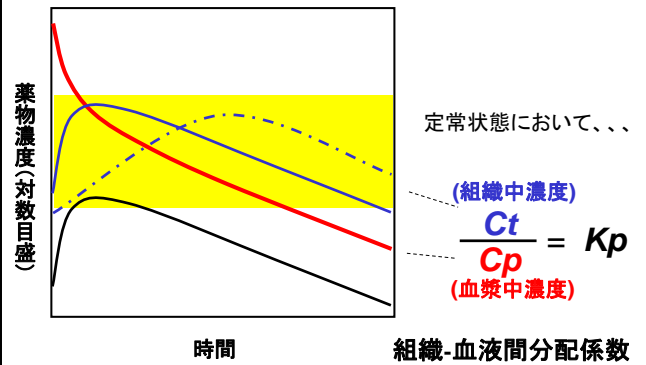
- 分子量-----膜透過性に影響
- 脂溶性-----分配係数
- pKa-----pH分配仮説

•生理的要因

- 血流速度-----血流律速の化合物(後半代謝でも学ぶ)
- 毛細血管透過性-----窓構造 (fenestra)
- 細胞膜透過性-----様々な要因
- 取り込み(排出)機構--トランスポーター
- 血球分配-----毛細血管の透過が困難
- タンパク結合-----競合部位からの追い出し

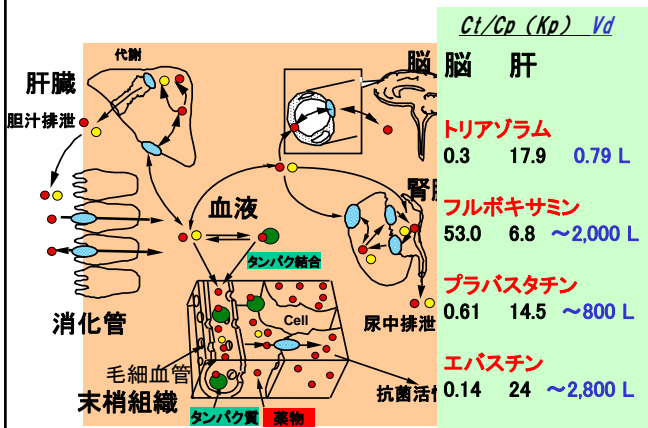
13

薬物の血中と組織中濃度との関係



薬物組織移行性の定量的指標のひとつ¹⁴

薬物の臓器組織分布

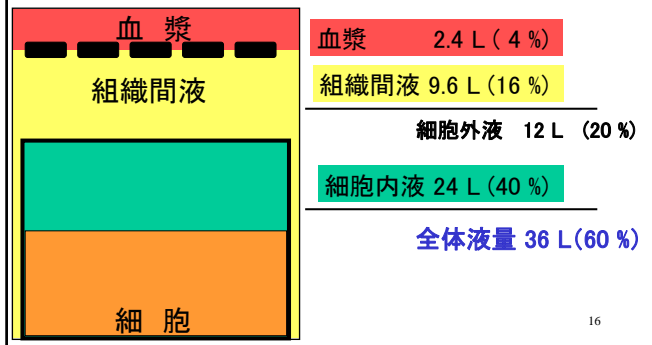


分布容積 Distribution volume, Vd

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.109 (2008)

~薬は体のどこに分布するの? (定量的に考える)

※ 成人男子(体重60kg)体液量の標準値



16

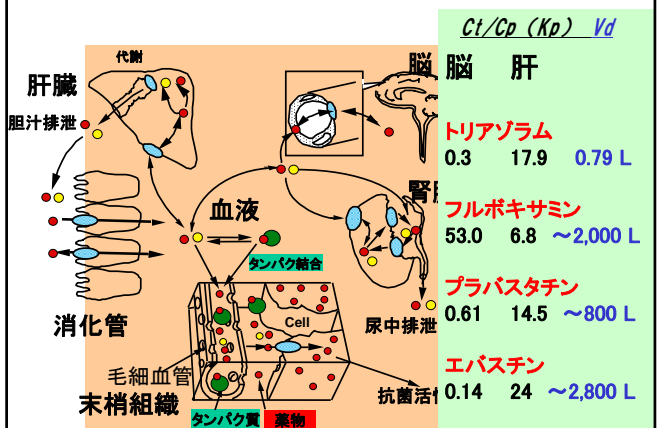
表6 分布容積 (Vd) の大きさに基づく薬物の分類

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.111 (2008)

薬物名	分布容積	体内分布における特徴
エバスタチン インドシアングリール	Vd ≒ 血漿容積 (約2.4 L) *	血漿たん白質との結合性が強く、ほとんど血漿中のみ存在する。
ジクマロール バルプロ酸 フェニルブタゾン フェントイン イヌリン	Vd ≒ 総細胞外液量 血漿 + 細胞間液 (約10~12 L) *	血漿中から細胞外スペースへと分布するが、細胞膜の透過性が低い。
アンチピリン カフェイン エタノール	Vd ≒ 全体液量 (約36 L)	細胞膜の透過性が高く、細胞内を含めて全体液中へと分布する。
チオペンタール フェノキシベンザミン キナクリン イミプラミン ノルトリプチリン ジゴキシチン	Vd > 全体液量 600 L 1,080 L 500 L	細胞内結合性が高く、組織中に蓄積的に分布する。

*健康成人男子(体重60kg)における値を示す。

薬物の臓器組織分布





ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.109 (2008)

分布容積 (Distribution volume, V_d)

$$V_d = \frac{X}{C_p}$$

----- 体内に残存する薬物量
----- 血漿中薬物濃度

($X = V_d * C_p$ ----- そのときの血漿中濃度から
体内の薬物量がかかる)

⋮
比例定数として定義される
(実際の容積ではない)

----- 薬物ごとの分布性の違いを評価する
パラメータ

20

K_p の別表現

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.111 (2008)

定常状態において、
血漿中と組織内の非結合形薬物濃度が等しいと仮定できるとき

$$C_p \cdot f_p = C_t \cdot f_t \Rightarrow \frac{C_t}{C_p} = \frac{f_p}{f_t}$$

$$K_p = \frac{f_p}{f_t}$$

----- 血漿中タンパク非結合分率
----- 組織中タンパク非結合分率

と考えることも出来る

21

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.111 (2008)

定常状態の分布容積

$$K_p = \frac{f_p}{f_t}$$

$$V_{d,ss} = V_p + K_p \cdot V_t$$

(血漿容積) (組織容積)

$$= V_p + \frac{f_p}{f_t} \cdot V_t$$

組織移行性の高い薬物では V_p がほぼ無視できる

...▶ 分布容積は **血漿中非結合形分率** に比例する

22

血漿タンパク結合の減少による薬物の体内動態の変化

- ・非結合型薬物濃度の上昇
- ・作用部位の薬物濃度の増加
- ・分布容積の増加
- ・肝での代謝速度の増加
- ・腎クリアランスの増加

23

リンパ管系移行

ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.112 (2008)

リンパ流量
1~2 L / 日
(一方向性)

血液総流量
7,000 L / 日

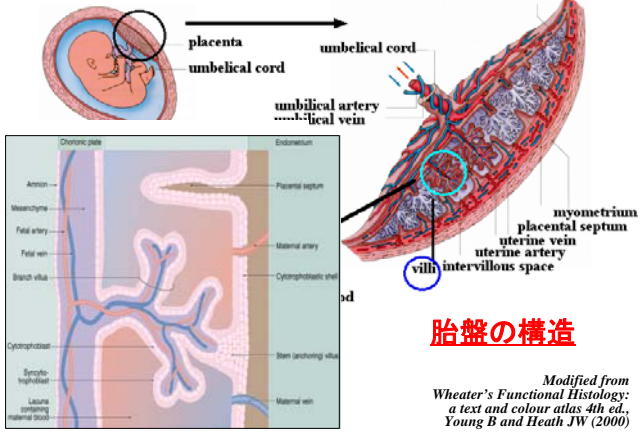
高分子薬物 (MW 約5,000以上) はリンパ指向性
やがて血中へ出現する

図9 投与経路と血液-リンパ管移行性

24

胎盤移行

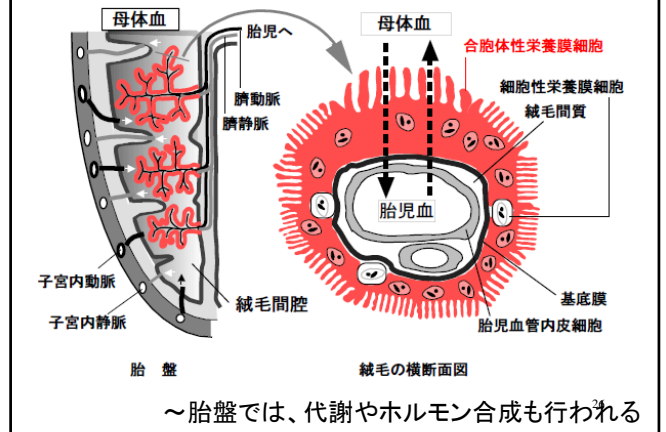
ネオメディカル 薬の生体内運命
中島 恵美 編 p.117 (2008)



胎盤の構造

Modified from
Wheater's Functional Histology:
a text and colour atlas 4th ed.
Young B and Heath JW (2000)

胎盤関門の模式図



～胎盤では、代謝やホルモン合成も行われる

薬物の胎盤透過の特徴

- 非イオン形で脂溶性の高い物質の透過は容易
 - 脂溶性吸入麻酔薬、ステロイド類、チオペンタール、リドカイン、プロカインなど
- 分子量1,000以上の水溶性物質は透過しにくい
- 薬物の荷電が透過性に影響
 - 四級アンモニウム塩のツボクラリンやスキサメニウムは胎児移行性が低い
- トランスポーターが、取り込みや排出に働く可能性も示唆されている
 - バルプロ酸(生理的pHでアニオン形)の胎盤透過が高い
 - 糖尿病薬の中でトルブタミドよりも脂溶性の高いグリベンクラミドの胎盤透過性が低い
- タンパク結合した薬物は胎盤関門を透過しない

今後の講義予定 [H20-C13(4)]

- 4/10 薬理学概論・薬の副作用
- 4/17 (特別講義) 関門組織の構造トピックス 金沢大・医 若山友彦 先生
- 4/24 薬物の吸収①
- 5/8 薬物の吸収②
- 5/15 (特別講義) 企業における生物薬剤学 参天製薬 足田光史 先生
- 5/22 薬物の分布①
- 5/29 薬物の分布②
- 6/5 薬物の代謝①
- 6/12 薬物の代謝②
- 6/19 薬物の排泄①
- 6/26 (特別講義) 組織移行各論トピックス 帝京大・薬 出口芳春 先生
- 7/3 薬物の排泄②

薬物の体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)と作用部位局所での薬物濃度との関係

