

C13(1)(4) (第7回)

薬物の分布②

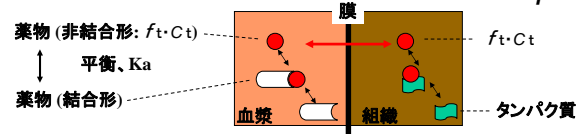
薬剤学講座(3号館6階) 西村 友宏

平成20年5月29日 13:15~14:30
355講義室

1

(復習) K_p の別表現

$$(K_p = \frac{C_t}{C_p})$$



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

$$C_p \cdot f_p = C_t \cdot f_t \quad \rightarrow \quad \frac{C_t}{C_p} = \frac{f_p}{f_t}$$

$$K_p = \frac{f_p}{f_t} \quad \dots \dots \dots \text{血漿中タンパク非結合形分率}$$

$$K_p = \frac{f_p}{f_t} \quad \dots \dots \dots \text{組織中タンパク非結合形分率}$$

と考えることも出来る

2

p.111

定常状態において

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

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

(血漿実容積) (組織実容積)

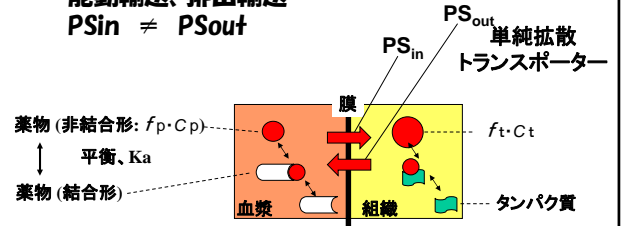
$$= V_p + \frac{f_p}{f_t} V_t$$

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

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異なる場合

能動輸送、排出輸送
 $PS_{in} \neq PS_{out}$



$$K_p = \frac{C_t}{C_p}$$

$$\frac{C_t}{C_p} \cdot \frac{f_t}{f_p} = \frac{PS_{in}}{PS_{out}}$$

4

p.108 組織内での結合

→ 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

5

定常状態において

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

$$V_{d,ss} = V_p + \sum q_i K_{pi} V_{ti}$$

(血漿実容積) (組織実容積)

$$= V_p + \sum q_i \frac{f_p}{f_{ti}} V_{ti}$$

組織内遊離形濃度が血漿中遊離形濃度と一致しない場合

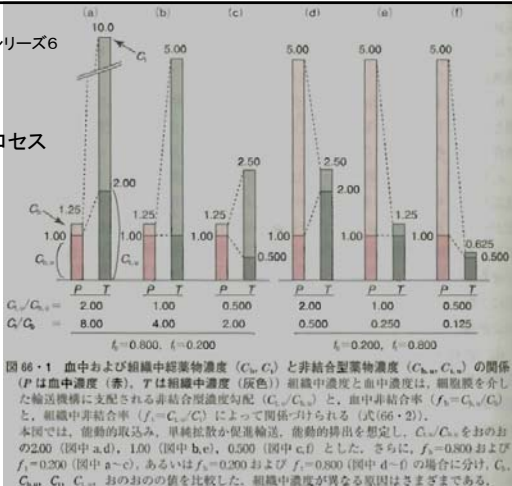
...▶ **各組織における濃縮率(q)**を考慮する

6

薬と疾病

I. 薬の効くプロセス
(p.276)

SBO66:
薬物が生体内に
取り込まれた後、
組織間で
濃度差が
生じる要因を
説明できる。



p.97~ 薬物の分布に影響を及ぼす要因

- 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
- 生理学的要因
 - 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

p.101 薬物結合タンパク質

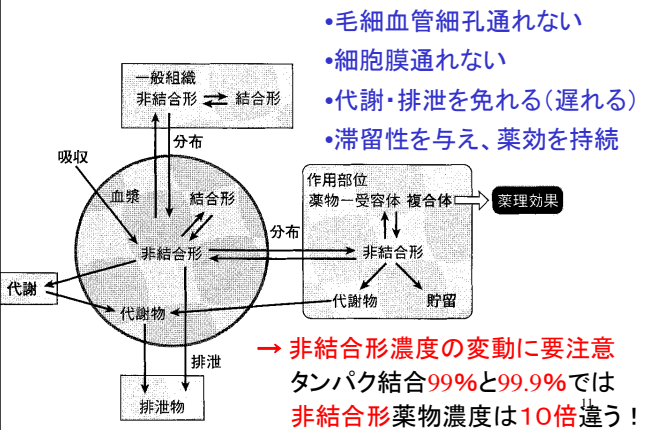
- アルブミン (血漿タンパク質の約55%、約4 g/100 mL)
 - :酸性・塩基性の種々薬物と非特異的に結合
 - 浸透圧調節、予備アミノ酸、運搬体としても機能
- α_1 酸性糖タンパク (α_1 -acid glycoprotein) (血漿タンパクの約0.2%)
 - :塩基性薬物 (リドカイン、プロプラノロール、イミプラミンなど) と結合
- グロブリン
 - :コレステロール、脂溶性ビタミン、副腎皮質ホルモンなどと結合

→ 病態時に濃度変動 → 薬物動態が変動

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

p.102 分布におけるタンパク結合の役割



p.108

→ タンパク結合率の高い薬物に相互作用の臨床例多い

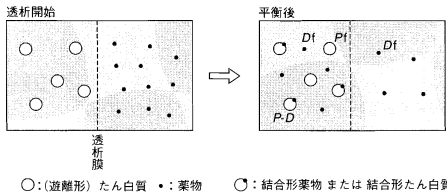
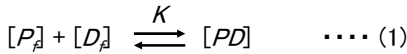
表4 血漿たん白結合における薬物相互作用

薬物 (A)	薬物 (A) の作用を増強し得る薬物 (B)
アセトヘキサミド グリベンクラミド クロルプロバミド (87%) トルブタミド (96%)	アスピリン (49%), クロフィブラート (97%), スル ファメチゾール (90%), フェニルブタゾン (96%)
フェニトイン (89%)	フェニルブタゾン (96%), パルプロ酸 (93%), トル ブタミド (96%)
メトトレキサート (58%)	アスピリン (49%), ケトプロフェン (99%), スル フィンキサゾール (91%), プロベネシド (89%)
ワルファリン (99%)	アスピリン (49%), イブプロフェン (99%), インド メタシン (90%), ケトプロフェン (99%), クロフィ ブラート (97%), スルファメチキサゾール (63%), スルフィンピラゾン (98%), フェニルブタゾン (96%)

() 内の数値は結合率を示す

p.103 タンパク結合の解析 (演習)

タンパク質1モルに結合する薬物のモル数 r と結合定数 K を求めよう!



$$r = \frac{[PD]}{[P]}$$

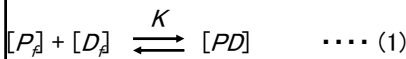
$$K = \frac{[PD]}{[P_f][D_f]}$$

図4 たん白結合実験 (平衡透析法)

でも、 $[PD]$ や $[P_f]$ の分別定量は難しい...

→ 代わりに非結合形薬物 $[D_f]$ を求めよう!

p.103 式の誘導!



$$K = \frac{[PD]}{[P_f][D_f]} \quad \dots (2)$$

$$r = \frac{[PD]}{[P]}$$

($[D_f]$ の関数に誘導する!)

$[P] = [P_f] + [PD]$ より $[P_f] = [P] - [PD]$...これを(2)に代入

$$K = \frac{[PD]}{([P] - [PD]) \cdot [D_f]}$$

$$[PD] = K \cdot ([P] - [PD]) \cdot [D_f]$$

$$[PD] = K [P] [D_f] - K [PD] [D_f] \quad \dots [PD]について整理する$$

$$[PD] + K [PD] [D_f] = K [P] [D_f]$$

$$[PD] (1 + K [D_f]) = K [P] [D_f]$$

$$[PD] = \frac{K [D_f] [P]}{1 + K [D_f]} \quad \dots (3)$$

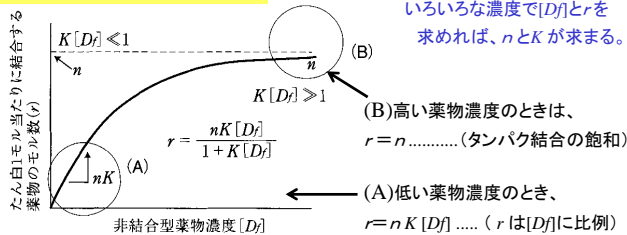
$$r = \frac{[PD]}{[P]} = \frac{K [D_f]}{1 + K [D_f]} \quad \dots (4)$$

p.103 (つづき)

$$r = \frac{[PD]}{[P]} = \frac{K [D_f]}{1 + K [D_f]} \quad \dots (4)$$

ひとつのタンパク質に薬物が n 個 (独立して) 結合する場合は...

$$r = \frac{[PD]}{[P]} = \frac{nK [D_f]}{1 + K [D_f]} \quad \dots \text{Langmuirの式という}$$



a) direct plot (結合部位が1種類の場合)

p.105 直線への誘導(もうひとつの方法)

...Scatchard Plot法

$$r = \frac{[PD]}{[P]} = \frac{nK [D_f]}{1 + K [D_f]} \quad \dots \text{Langmuir式...の両辺に} 1 + K [D_f] \text{をかける...}$$

$$r(1 + K [D_f]) = nK [D_f]$$

$$r + rK [D_f] = nK [D_f]$$

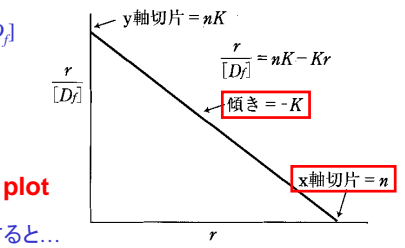
$$r = nK [D_f] - rK [D_f]$$

両辺 $[D_f]$ で割ると

$$\frac{r}{[D_f]} = nK - Kr$$

...Scatchard plot

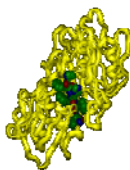
r と $r/[D_f]$ でプロットすると...



c) Scatchard plot (結合部位が1種類の場合)

p.101 ヒト血漿アルブミンの薬物結合部位

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		
インドメタシン	クロキサリリン	
ジクマロール	ジクロキサリリン	
フェニトイン		
スルファジメトキシン		
クロルプロバミド		
トルブタミド		



(栗津荘司, 小泉 保 編: 最新生物薬理学, p.180, 南江堂, 1991)

→ 併用時に相互作用 → 薬物動態が変動

p.106 Scatchard Plotが使えると...

結合部位が2種類以上でも解析が容易!

性質の異なる n 種類の結合部位が存在する場合...

$$r = \sum_{i=1}^n \frac{n_i K_i [D_f]}{1 + K_i [D_f]}$$

n_i : i 番目の結合部位の数

K_i : i 番目の結合部位の結合定数

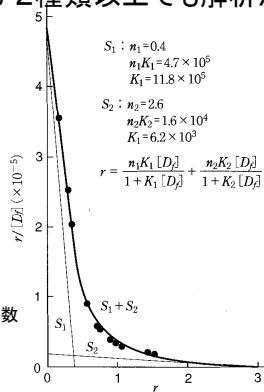


図6 たん白質分子上の結合部位が2種類ある場合の Scatchard plot

p.105 曲線 (direct plot) だと回帰しづらいので式を変形して直線に誘導する

$$r = \frac{[PD]}{[P]} = \frac{nK[Df]}{1 + K[Df]} \dots \text{Langmuirの式} \dots \text{両辺の逆数を取る} \dots$$

傾き = $\frac{1}{nK}$ (両逆数)プロットすると...

$$\frac{1}{r} = \frac{1}{nK} \cdot \frac{1}{[Df]} + \frac{1}{n}$$

y軸切片 = $\frac{1}{n}$ x切片から n が
x軸切片 = $-K$ $1/[Df]$ x切片から K が求まる

b) double reciprocal plot (結合部位が1種類の場合)¹⁹

タンパク結合の置換現象に伴う副作用

併用薬物:
アスピリン、フェニルブタゾン、フェニトイン、インドメタシン

置換される薬物:
ワルファリン

副作用:
出血

p.107 競合阻害と非競合阻害の例

(アルブミン Site 1 の競合)

(a) 競合阻害 (阻害剤: ワルファリン + フェニルブタゾン ($3.3 \times 10^{-6} M$))

(b) 非競合阻害 (遊離脂肪酸によるアルブミンのコンフォメーション変化の例) (阻害剤: ワルファリン + クロロフェノキシニ酸 ($1.3 \times 10^{-6} M$))

傾き = $\frac{1}{nK}$

ヘパリン投与 → トリグリセリド 水解酵素放出 → 遊離脂肪酸増加の間接効果も知られている

図7 ワルファリンとヒト血漿アルブミンとの結合に及ぼすフェニルブタゾン (a) およびクロロフェノキシニ酸 (b) の影響

p.117 胎盤移行

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ト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

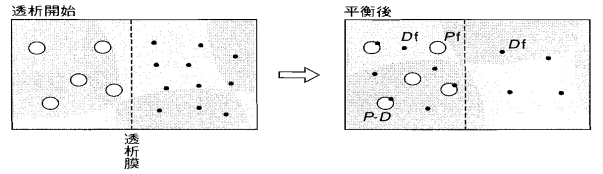
p.119~ 練習問題(国家試験過去問題)

問1

ある薬物のたん白質に対する結合定数を求める目的で平衡透析を行った。適当な容器中に透析膜を張り、この両側に10 mLずつ pH の等しい水溶液を入れた。A液はたん白質0.6mM、B液は0.5mMの水溶液である。一定温度で両液を十分長い時間攪拌した後、B液の薬物濃度を測定したところ、0.2 mMであった。これから薬物の結合定数 K (mM^{-1}) を求めなさい。ただし、薬物のたん白質に対する結合点の数は、たん白質1分子当たり1とする。なお、実験の前後で、A、B両液の容積およびpHの変化はなく、また、薬物もたん白質も容器や膜に結合せず、変性や分解もないものとする。

(第76回国試 問97 (一部改変))

平衡透析法によるタンパク結合の解析



- : (遊離形) たん白質 ●: 薬物 ◐: 結合形薬物 または 結合形たん白質
- タンパク質(遊離) 0.6 mM, 10 mL 薬物(遊離) 0.5 mM, 10 mL 薬物(遊離) ① mM 薬物(遊離) 0.2 mM
- ① 遊離形薬物は内外同じ [Df]=0.2 mM タンパク質(遊離) ③ mM
- ② [PD]=0.5 - (0.2 x 2) = 0.1 mM
- ③ 結合形薬物と結合形タンパク質は同じ濃度(問題より) 薬物(結合) ② mM
- [Pf]=0.6 - 0.1 = 0.5 mM

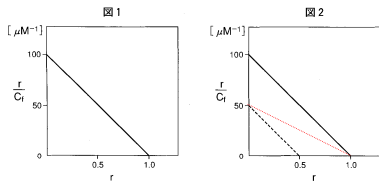
$$K = \frac{[PD]}{[Pf][Df]} = \frac{0.1\text{mM}}{0.5\text{mM} \times 0.2\text{mM}} = \frac{0.1\text{mM}}{0.1\text{mM}^2} = 1.0\text{mM}^{-1}$$

p.120 練習問題

問3

次の図は薬物のたん白結合実験の結果をプロットしたものである。次の記述の正誤について、正しい組合せはどれか。ただし、図中の r は結合形薬物濃度/たん白濃度の比を、 C_f は非結合形薬物濃度を表す。

- 図1は、Scatchardプロットと呼ばれる。
- 図1から、この薬物のたん白に対する結合部位数は1.0である。
- 図1から、この薬物のたん白に対する結合定数は $10 \mu\text{M}^{-1}$ である。
- 他の薬物により、たん白結合の競合的な阻害があった時のプロットは図2の破線のようになる。



	a	b	c	d
1	正	正	正	誤
2	正	誤	正	正
3	誤	正	正	誤
4	誤	正	誤	正
5	正	正	誤	誤

p.121 練習問題 (国試 第85回 問165)

問4

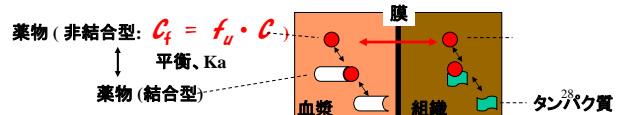
薬物Aの血中たん白非結合率(f_b)は0.02で、定速静脈投与によって定常状態に達したときの血中全薬物濃度は $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。この状態で薬物Bを併用し両薬物ともに定常状態になったとき、薬物Aの f_b は、0.06に上昇し、その血中全薬物濃度は $0.67 \mu\text{g}/\text{mL}$ となった。薬物Aの薬理効果は血中非結合形薬物濃度に比例し、薬物Aと薬物Bの間には薬理学的相互作用はない。薬物Bを併用することによって、薬物Aの薬理効果はどのように変化すると予測されるか。

- 1/5に減少する。
- 1/3に減少する。
- ③ ほとんど変化しない。
- 1/5だけ増加する。
- 1/3だけ増加する。

薬物Aの薬理作用は、非結合形薬物濃度に比例する

単独時: $C_f = 2 \mu\text{g}/\text{mL} \times 0.02 = 0.04 \mu\text{g}/\text{mL}$

併用時: $C_f = 0.67 \mu\text{g}/\text{mL} \times 0.06 = 0.0402 \mu\text{g}/\text{mL}$



p.119 練習問題 (国試 第84回 問154)

問2

薬物の分布容積 (V_d) に関する次の記述の正誤について、正しい組合せはどれか。

- V_d の変動要因として薬物の血漿たん白結合、組織結合、組織容積及び血漿容積がある。
- 一般に、脂溶性の高い薬物の組織移行性は低く、 V_d は小さい。
- チオペンタールは血漿たん白との結合が強く、ほとんど血漿中に分布し、その V_d は血漿容量にほぼ等しい。
- アンチピリンは細胞膜の透過性が高く、細胞内を含めて全体液中に均等に分布し、その V_d は全体液量にほぼ等しい。

	a	b	c	d
1	正	正	正	誤
2	正	誤	正	正
3	誤	正	正	誤
4	誤	正	誤	正
5	正	誤	誤	正

(教科書 p.111 表6)

p.121 練習問題 (国家試験 第81回 問152)

問5

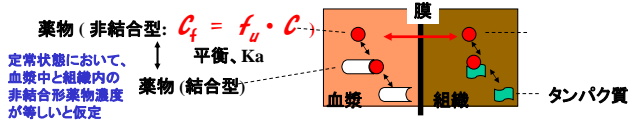
薬物の生体内移行に関する次の記述の正誤について、正しい組合せはどれか。

- 薬物が結合する血漿中たん白質は、主としてアルブミン及び α_1 -酸性糖たん白質である。
- 皮膚、筋肉、脂肪などの組織では、組織単位重量当たりの血流量が大きいため、一般に血液から組織への薬物移行性が大きい。
- ③ 脈絡叢は脳脊髄液を産生する部位であるが、脈絡叢には β -ラクタム系抗生物質などの薬物を脳脊髄液から血液中へ排出する機構が存在する。
- 筋肉内及び皮下に注射した場合、分子量約5,000より大きい分子は血管内に、小さい分子はリンパ管内に移行する傾向が強い。

	a	b	c	d
1	正	正	誤	誤
2	正	誤	正	誤
3	誤	誤	正	正
4	正	誤	誤	正
5	正	正	誤	正

p.121 練習問題 (国家試験 第82回 問154)

問6 ジゴキシンは血漿中で23.0%、組織中では94.5%がたんぱく結合形として存在する。体重70 kgの成人では、血漿は3.0 L、組織は39 Lの容積を占めるとされるが、これらの数値から予想されるジゴキシンの分布容積 (L) を求めなさい。(教科書 p.111)



$C_p \cdot f_p = C_t \cdot f_t$ $f_p = 1 - 0.23 = 0.77$
 $Kp = \frac{C_t}{C_p} = \frac{f_p}{f_t}$ $f_t = 1 - 0.945 = 0.055$
 $V_{dss} = V_p + \frac{f_p}{f_t} \cdot V_t$ $V_p = 3.0(L), \quad V_t = 39(L)$ より
 $V_{dss} = V_p + \frac{f_p}{f_t} \cdot V_t = 3.0 + \frac{0.77}{0.055} \cdot 39 = \underline{549(L)}$

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 正田光史 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