蛋白結合が問題となる事例

緒方 宏泰

Clinical Significance of the Changing of Plasma Protein Binding of Drug

Hiroyasu OGATA

Department of Biopharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University, Tokyo

Summary: The clinical significance of the changing of plasma protein binding of drug was discussed. Blood concentration of free drug equilibrated with that at the site of action can be used as a useful tool for monitoring pharmacotherapy. The significant increase of blood concentration of free drug may be produced in a very restricted case which is described in detail in this article. However, it should be emphasized that the changing of concentration of total drug in blood does not parallel with that of free drug. Although the changing of plasma protein binding seems to be a minor factor in most of clinical cases, we should notice the role of protein binding which covers the changing of free drug when the monitoring using total drug concentration is performed.

Key words: Plasma protein binding, Clearance, Volume of distribution, Free drug concentration

1. 臨床における血中の遊離形薬物濃度の意義

全身作用を期待する医薬品を患者に投与した場合、原理的には作用部位の遊離形薬物が原因となって作用を発現させる場合が多く、作用発現部位における遊離形薬物濃度に関する情報は効果や副作用をバックアップする重要な情報となる。作用発現部位における遊離形薬物濃度は直接に測定できる場合は少ない。しかし、血液中の遊離形薬物との間に平衡関係が成立している条件においては、血液中の遊離形濃度が代替となりうる。そこで、我々は代替となりうる条件にある血中の遊離形薬物濃度を検討の対象とする。薬物投与後のすべての相を検討対象にすることはできない。一般には、血中薬物濃度は遊離

形濃度ではなく総濃度が測定されるため、我々は該当する相における総薬物濃度に基づく情報から、遊離形濃度はどうなっているのかを推定することが要求される。

2. 血中薬物遊離形濃度値とその時間推移を決定する基本的動態パラメータ

1. バイオアベイラビリティ(F)

全身作用を期待する医薬品の場合、全身循環血中に到達した薬物のその後の挙動が薬物の作用や副作用を引き起こすので、我々の検討対象はあくまで全身循環血中に到達した薬物に限定する。

バイオアベイラビリティは薬物の全身循環血中に到達する速度と量の二つの面から規定する概念であるが、後者の量の面から考えると、バイオアベイラビリティは投

———おがた ひろやす———

緒方宏泰：明治薬科大学

1971年3月：京都大学大学院薬学研究科博士課程修了

1971年4月：国立衛生試験所薬品部

1978年～1979年：State University of New York at Buffalo に留学

1980年4月：国立衛生試験所薬品部薬品第一室室長

1985年4月：明治薬科大学薬剤学教授

現在に至る

資 格

1967年：薬剤師免許

1997年：日本臨床薬理学会認定薬剤師

1998年：日本臨床薬理学会認定指導薬剤師

1998年：日本病院薬学会認定薬剤師

1999年：日本病院薬学会認定指導薬剤師

与量(D)と全身循環血中に到達した量と間を関係づける比例定数であると置くことができる。

$$\text{全身循環血中に到達した量} = F \cdot D$$

2. 分布容積(Vd)

1) 体内薬物量(Ab)と血中薬物総濃度(Cp)の関係

全身循環血に到達した後、一定時間経過後の体内に残存している薬物量(Ab)と血中薬物総濃度(Cp)の間を関係づける比例定数を分布容積とよぶ。Vdで表し、薬物総濃度に基づく分布容積とよぶ。

$$Ab = Vd \cdot Cp$$

体内を血液を含む細胞外液の画分(容積 V_P)と細胞内液の画分(容積 V_T)に分けたモデルで考えると、Vdは以下の式で表現される。

$$Vd = V_P + (fuB/fuT) \cdot V_T$$

fuB, fuTはそれぞれ血液(細胞外液)中および細胞内液中での薬物の遊離形分率を表す。体内薬物量の70%以上が細胞外液中に存在し、薬物がほとんど細胞外液中に存在する場合(体重60kgの健常成人において、 $Vd < 15L$)、Vdは次式で表現される。

$$Vd = V_P$$

体内薬物量の70%以上が細胞内液中に存在し、薬物がほとんど細胞内液中に存在する場合(体重60kgの健常成人において、 $Vd > 50 \sim 100L$)、Vdは次式で表現される。

$$Vd = (fuB/fuT) \cdot V_T$$

2) 体内薬物量(Ab)と血中薬物遊離形濃度(Cpf)の関係

体内薬物量(Ab)と血中薬物遊離形濃度(Cpf)の間を関係を示すパラメータをVdfで表し、遊離形濃度に基づく分布容積とよぶ。先の薬物総濃度に基づく分布容積の定義と全く同様に、次式で定義する。

$$Ab = Vdf \cdot Cpf$$

VdfとVdとの間の関係は次式で表される。

$$Vdf = Vd / fuB$$

それ故、Vdfは次式で表される。

$$Vd < 15L \text{ の時: } Vdf = V_P / fuB$$

$$Vd > 50 \sim 100L \text{ の時: } Vdf = V_T / fuT$$

3. クリアランス(CL)

1) 薬物の消失速度と薬物血中総濃度(Cp)との間の関係

薬物の消失速度と薬物血中総濃度(Cp)との間の関係を示すパラメータをCLで表し、総濃度に基づくクリアランスとよぶ。

$$\text{薬物の消失速度} = CL \cdot Cp$$

薬物の全身からの消失速度に関しては次式によって表

される。CLtotは全身クリアランスである。

$$\text{薬物の全身からの消失速度} = CL_{tot} \cdot Cp$$

時間に対する累積から次式が得られる。ただし、薬物は静脈内投与したとする。

$$D = CL_{tot} \cdot AUCiv$$

薬物の肝からの消失速度、腎からの消失速度は次式でそれぞれ表される。

$$\text{薬物の肝からの消失速度} = CL_H \cdot Cp$$

$$\text{薬物の腎からの消失速度} = CL_R \cdot Cp$$

CL_H, CL_Rは肝クリアランス、腎クリアランスである。

時間に対する累積から次式が得られる。

$$Am = CL_H \cdot AUC$$

$$Ae = CL_R \cdot AUC$$

Am, Aeはそれぞれ薬物の代謝物量、尿中排泄量を表す。

以上のようにして決定した臓器クリアランス(CL_X)について考える。CL_Xは臓器血流速度(Q_X)と臓器を1回通過するときの血中薬物総濃度の低下比(E_X)によって表される。

$$CL_X = Q_X \cdot E_X$$

すなわち、臓器クリアランスは臓器による血液清浄速度を表している。血液によって臓器に運ばれる過程が臓器からの薬物の消失の律速となっている場合はE_X > 0.7であり、CL_Xは次式で表すことができる。

$$CL_X = Q_X$$

臓器中から薬物が消失する過程が臓器からの薬物の消失の律速となっている場合はE_X < 0.3であり、CL_Xは次式で表すことができる。CL_{intX}は臓器固有クリアランスである。

$$CL_X = fuB \cdot CL_{intX}$$

2) 薬物の消失速度と薬物血中遊離形濃度(Cpf)との間の関係

薬物の消失速度と薬物血中総濃度(Cpf)との間の関係を示すパラメータをCLfで表し、遊離形濃度に基づくクリアランスとよぶ。先の薬物総濃度に基づくクリアランスの定義と全く同様に次式で定義する。

$$\text{薬物の消失速度} = CL_f \cdot Cpf$$

CLfとCLとの間の関係は次式で表される。

$$CL_f = CL / fuB$$

それ故、CL_{Xf}は次式で表される。

$$E_X > 0.7: CL_{Xf} = Q_X / fuB$$

$$E_X < 0.3: CL_{Xf} = CL_{intX}$$

4. 消失速度定数(kel)

体内に存在する薬物が専ら消失のみを受けている場合、見掛け上、血中薬物濃度の対数値は時間に対し直線的に減少する。その勾配をkelで表す。kelは薬物血中

濃度の時間に対する低下のしやすさを表現しているパラメータである。しかし、薬物固有のパラメータではなく、CLtot と Vd の相対的關係によって決定される二次的なパラメータである。

$$kel = CL_{tot} / Vd$$

血中の総薬物濃度に対する kel と遊離形薬物濃度に対する kelf は同じ値である。

$$\begin{aligned} kelf &= CL_{totf} / Vdf \\ &= (CL_{tot} / fuB) / (Vd / fuB) \\ &= CL_{tot} / Vd \\ &= kel \end{aligned}$$

5. 経口クリアランス (CLpo)

1) 薬物の経口投与量 (D) と血中総薬物濃度 AUCpo の間の関係

経口投与の場合の薬物投与量 (D) と血中薬物総濃度 AUCpo の間の関係を示すパラメータを CLpo と表し、総濃度に基づく経口クリアランスとよぶ。

$$D = CL_{po} \cdot AUC_{po}$$

一方、全身クリアランス CLtot を用いて薬物投与量 (D) と血中薬物総濃度 AUC の間の関係を示す次式となる。

$$F \cdot D = CL_{tot} \cdot AUC_{po}$$

CLpo と CLtot の関係は次式で表される。

$$CL_{po} = CL_{tot} / F$$

F は消化管からの吸収と肝による初回通過効果の回避によって成り立っているとす。

$$F = Fa \cdot Fh$$

Fa, Fh はそれぞれ消化管からの吸収比、肝による初回通過効果回避比を表す。薬物が主に肝によって消失する場合には CLpo は ER の大きさに関係なく次式で表される。

$$CL_{po} = fuB \cdot CL_{intH} / Fa$$

薬物が主に腎排泄によって消失する場合には CLpo は次式で表される。

$$ER > 0.7 : CL_{po} = Q_R / Fa$$

$$ER < 0.3 : CL_{po} = fuB \cdot CL_{intR} / Fa$$

2) 薬物経口投与量 (D) と血中遊離形薬物濃度 AUCpof の間の関係

薬物投与量 (D) と血中遊離形薬物濃度 AUCpof の間の関係を示すパラメータを CLpof を表し、遊離形濃度に基づく経口クリアランスとよぶ。

$$D = CL_{pof} \cdot AUC_{pof}$$

CLpo と CLpof との関係は次式で表される。

$$CL_{pof} = CL_{po} / fuB$$

薬物が主に肝によって消失する場合、

$$CL_{pof} = CL_{intH} / Fa$$

薬物が主に腎排泄によって消失する場合、

$$ER > 0.7 : CL_{pof} = (Q_R / fuB) / Fa$$

Table 1 体内動態パラメータのまとめ

分布容積	
● Vd 大のとき : $Vd = (fuB / fuT) V_T$	$Vdf = V_T / fuT$
● Vd 小のとき : $Vd = V_p$	$Vdf = V_p / fuB$
臓器クリアランス	
● $E_X < 0.3$: $CL_X = fuB \cdot CL_{intX}$	$CL_{xf} = CL_{intX}$
● $E_X < 0.7$: $CL_X = Q_X$	$CL_{xf} = Q_X / fuB$
経口クリアランス	
○ 肝代謝型薬物 :	
$CL_{po} = fuB \cdot CL_{intH} / Fa$	$CL_{pof} = CL_{intH} / Fa$
○ 腎排泄型薬物 :	
● $E_R < 0.3$: $CL_{po} = fuB \cdot CL_{intR} / Fa$	$CL_{pof} = CL_{intR} / Fa$
● $E_R > 0.7$: $CL_{po} = Q_R / Fa$	$CL_{pof} = Q_R / (Fa \cdot fuB)$

$$ER < 0.3 : CL_{pof} = CL_{intR} / Fa$$

6. 体内動態パラメータのまとめ

以上の考察から、薬物の血中遊離形濃度を推定するために必要なパラメータを Table 1 に示す。

3. 蛋白結合の変化と血中薬物濃度の変化

Vd および CL_X (臓器 X のクリアランス) において薬物の遊離形分率が変動要因の一つとなっているが、臨床的に重要な変動要因となるのは遊離形分率として 0.2 以下である (binding sensitive)。薬物の体内動態において蛋白結合が臨床的意義を有する場合は当然、遊離形分率が 0.2 以下の場合である。以下、その条件に限定して議論を進める。

1. 負荷投与による血中薬物濃度の上昇度

薬物を単回急速投与 (負荷投与 ; 投与量 (D)) した場合、投与直後の薬物血中濃度の上昇度 (総濃度 ΔCp, 遊離形濃度 ΔCpf) は分布容積のみで決定される。

$$\Delta C_p = D / Vd$$

$$\Delta C_{pf} = D / Vdf$$

Fig. 1 同一薬物を急速投与後の血中薬物濃度の上昇—fuB が上昇した場合—

Fig. 2 A: 肝代謝型薬物の定常状態時血漿中薬物濃度の変化
B: 腎排泄型薬物の定常状態時血漿中薬物濃度の変化

負荷量 D は一定とし、薬物の血中遊離形分率 f_{uB} が上昇した場合の、その変化の前後での ΔC_p , ΔC_{pf} の変化の方向を模式的に Fig. 1 に図示した。

遊離形濃度が変化するという点で臨床的に重要な影響を与えるのは V_d が大きい場合には f_{uT} の変化であり、 V_d が小さい場合には f_{uB} の変化である。また、 f_{uB} が変化する場合、総薬物濃度の変化の方向と遊離形薬物濃度の変化の方向が一致しない点には注意が必要であることがわかる。

2. 定常状態における血中(平均)薬物濃度

静脈内持続投与での定常状態薬物血中濃度(総濃度 C_{pss} ; 遊離形濃度 C_{pssf})、あるいは静脈内急速投与の

繰り返し投与後の定常状態平均血中濃度(総濃度 C_{pssave} ; 遊離形濃度 $C_{pssavef}$)は、投与速度(R_{inf})または平均投与速度(D/τ)が一定の条件においては全身クリアランスのみで決定される。

$$R_{inf} = CL_{tot} C_{pss}$$

$$D/\tau = CL_{tot} C_{pssave}$$

$$R_{inf} = CL_{totf} C_{pssf}$$

$$D/\tau = CL_{totf} C_{pssavef}$$

経口投与の繰り返し投与後の定常状態平均血中濃度(総濃度 C_{pssave} ; 遊離形濃度 $C_{pssavef}$)は、平均投与速度(D/τ)が一定の条件においては経口クリアランスのみで決定される。

$$D/\tau = CL_{po} C_{pssave}$$

Fig. 3 A : 主に肝代謝によって消失する薬物 : f_uB が上昇した場合
B : 主に腎排泄によって消失する薬物 : f_uB が上昇した場合

$$D/\tau = CL_{pof} C_{pssavef}$$

投与速度 (R_{inf}) または平均投与速度 (D/τ) は一定とし、薬物の血中遊離形分率 f_uB が上昇した場合のその変化の前後での C_{pss} , C_{pssf} , C_{pssave} , $C_{pssavef}$ の変化の方向を模式的に Fig. 2 に図示した。

主に肝代謝によって消失する薬物において、遊離形濃度に重要な影響を与えるのは $E_H > 0.7$ の薬物が静脈内投与される場合に限られる。一方、主に腎排泄によって消失する薬物において、遊離形濃度に重要な影響を与え

るのは $E_R > 0.7$ の薬物が静脈内投与あるいは経口投与される場合に限られる。

また、消失機構にかかわらず f_uB が変化する場合、総薬物濃度の変化の方向と遊離形薬物濃度の変化の方向が一致しない点には注意が必要であることがわかる。

3. 薬物単回投与後の血中濃度の時間推移

静脈内単回急速投与の場合、投与直後の薬物血中濃度 (総濃度 C_{p0} ; 遊離形濃度 C_{p0f}) は分布容積 (V_d , V_{df})

によって、AUC(総濃度 AUC ; 遊離形濃度(AUCf)は全身クリアランス(CLtot, CLtotf)によって、kel(kelf)は CLtot/Vd によって決定される。

$$Cp0 = D/Vd$$

$$Cp0f = D/Vdf$$

$$AUC = D/CLtot$$

$$AUCf = D/CLtotf$$

$$kel = kelf = CLtot/Vd$$

単回経口投与の場合、AUC(総濃度 AUCpo ; 遊離形濃度 AUCpof)は経口クリアランス(CLpo, CLpof)によって、kel(kelf)は CLtot/Vd によって決定される。

投与量(D)が一定の条件において、薬物の血中遊離形分率 fuB が上昇した場合の急速静脈内投与後あるいは経口投与後の総薬物濃度、遊離形薬物濃度の時間推移を Fig. 3 に図示した。

主に肝代謝によって消失する薬物において、遊離形濃度に重要な影響を与えるのは $E_H > 0.7$ の薬物が静脈内投与される場合に限られる。この場合、Vd の大きさには関係がない。また、 $E_H < 0.3$ で Vd が小さい薬物では投与経路に関係なく投与後のピーク濃度において遊離形濃度の上昇が認められる。一方、主に腎排泄によって消失する薬物において、 $E_R > 0.7$ の薬物では投与経路に関係なく遊離形薬物濃度の上昇が認められる。また $E_R < 0.3$ で Vd が小さい薬物では、投与経路に関係なく投与後のピーク濃度において遊離形濃度の上昇が認められる。

また、消失機構にかかわらず fuB が変化する場合、総薬物濃度の変化の方向と遊離形薬物濃度の変化の方向が一致しない点には注意が必要であることがわかる。

4. 薬物の血漿蛋白結合の変化をもたらす臨床上的因子

薬物が結合する血漿蛋白にはアルブミン、 α_1 -酸性糖蛋白質(AGP)、リポ蛋白などである。特にアルブミンが血漿中の結合蛋白としては主体を占める。临床上、血漿中の薬物遊離形分率に変化をもたらすのは、血漿中の蛋白濃度の変化と薬物と蛋白との相互作用への影響の二つが主な因子となる。血漿中の薬物の結合蛋白濃度が低下すれば fuB は大きくなり、濃度が上昇すれば fuB は低下する。血漿中アルブミン濃度はアルブミンの生成臓器である肝臓の障害や機能低下によって、あるいは腎障害によるアルブミンクリアランスの増加によってもたらされる。血漿中 AGP 濃度は炎症、外科手術、腎障害、腫瘍などによって高まる。

また、血漿中の薬物が結合する蛋白濃度が一定であっても、その結合性が変化する場合に fuB は変化する。腎障害時には、薬物によってはアルブミンに対する結合定数が低下する。また、併用薬によって薬物の蛋白結合が阻害される場合もあげられる。

Table 2 血漿中遊離形分率の上昇が血中遊離形薬物濃度を上昇させる場合

	定常状態血中薬物濃度	
	静脈内投与	経口投与
肝代謝型薬物	$E_H > 0.7$	
腎排泄型薬物	$E_R > 0.7$	$E_R > 0.7$

Table 3 血漿中遊離形分率の上昇が血中遊離形薬物濃度を上昇させる場合

	単回投与後の血中薬物濃度時間推移	
	静脈内投与	経口投与
肝代謝型薬物	$E_H < 0.3$, Vd 小 (投与初期のみ)	$E_H < 0.3$, Vd 小 (投与初期のみ)
	$E_H > 0.7$ (Vd に関係なく)	
腎排泄型薬物	$E_R < 0.3$, Vd 小 (投与初期のみ)	$E_R < 0.3$, Vd 小 (投与初期のみ)
	$E_R > 0.7$ (Vd に関係なく)	$E_R > 0.7$ (Vd に関係なく)

5. 血漿蛋白結合の変化が临床上重要となる場合

以上の考察をもとに、定常状態時の遊離形薬物血中濃度および単回投与時の遊離形薬物血中濃度が fuB の上昇によって変化前と比べ高くなる例を Table 2, 3 にまとめた。表でわかるように、fuB の変化が臨床的な意味を有する例は非常に限られている。しかし、先にも指摘したように総濃度の変化と遊離形濃度の変化は常に食い違うので、実際の測定値から遊離形濃度の変化を推定し、変動要因の評価を正しく行い、さらにはそれを用法・用量に正しく反映させるためには深い考察が必要となる。

4. ま と め

血漿蛋白結合の変化が直接に薬物の遊離形濃度の変化に結びつくケースは多くないので、そのケースのみを注意することですむ。その点からは、血漿蛋白結合の変化の臨床上的重要性はそう高くないといえる。しかし臨床症例は原因がわかっているわけではなく、我々は逆に現象から原因を突き止めなければならない。その場合には、血漿蛋白結合が高い薬物に関しては常に血漿蛋白結合の変化の可能性を頭に入れて原因の解明に当たらなければならない。ややもすると、結果を誤って評価してしまう可能性が非常に高い要因といえる。その点では、血漿蛋白結合の変動は临床上非常に重要な変動要因である。

文 献

緒方宏泰(編著), 増原慶壮, 松本宜明(著): 臨床薬物動態学, 丸善(2000).