

特集：薬剤性腎障害

# 腎における薬物の排泄機構—肝からの排泄 (脂溶性)

Pharmacokinetics of hydrophobic drugs : hepatic metabolism and excretion

清水 芳男 富野 康日己

Yoshio SHIMIZU and Yasuhiko TOMINO

## はじめに

本稿では、腎からの排泄が困難な脂溶性の高い薬物に対する肝臓での代謝と排泄について概説する。

## 水溶性薬物と脂溶性薬物

薬物は疾病の治療に用いられるが、高度の生物活性が長時間持続することは、生体にとって望ましい状態ではない。このため、生体は代謝と排泄という2つの機構によって薬物の生物活性を消失させる。薬物の消失経路は尿中と胆汁中に大別され、いずれに排泄されるかは、薬物動態の特性を理解するうえで重要である。

水溶性の高い薬物は脂質に富んだ細胞膜を通過しにくいいため、ほとんど吸収されない。一方、脂溶性が過度に高い薬物も吸収されにくい。これは、脂溶性の高い薬物は液体に溶解されにくいいため、細胞表面に到達できないためである。薬物が速やかに吸収されるためには、脂溶性である必要があるが、ある程度の水溶性を兼ね備えていなければならない<sup>1)</sup>。

薬物は、化学的特性に基づいてさまざまな親和性をもって血漿のアルブミンと結合する。アルブミンは、陰イオン(弱酸)性薬物と疎水性(脂溶性)薬物と高い親和性を示すが、親水性(水溶性)薬物と中性の薬物はアルブミンとの結合率が低い。吸収された薬物は、アルブミンと結合すると薬理的に不活性となり、遊離している非結合型の薬物のみが組織中の標的部位に作用して、薬理学的効果を発揮する。また、非結合型(遊離型)の薬物のみが、代謝および除去の対象となる<sup>2)</sup>。

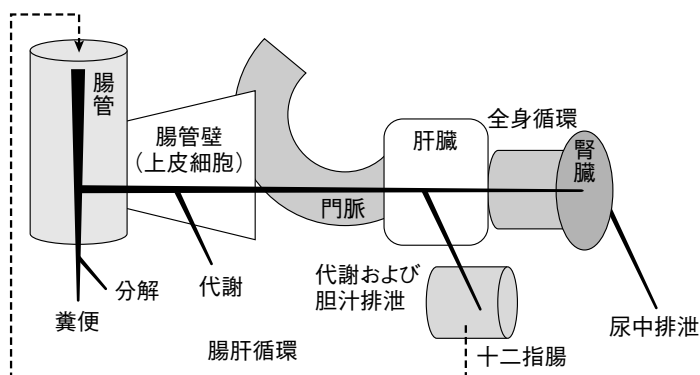


図1 経口投与された薬物の代謝・排泄経路(模式図)  
(文献3より引用、一部改変)

水溶性の薬物および代謝物は、主として腎臓を介して尿中に排泄される。一方、脂溶性が高い薬物は、血漿中では大半がアルブミンと結合して循環するが、一部の薬理活性を示す遊離型は肝臓で代謝を受けて不活性化され、胆汁あるいは尿中に排泄される。胆汁に排泄された薬物および代謝物の一部は、小腸で再吸収され、再び肝臓から体循環へ戻り、尿中へ排泄される。胆汁へ排泄された薬物および代謝物の一部は、再吸収を受けずに便中へ排泄されることもある(図1)。

## 肝臓の構造と胆汁排泄

肝臓は最も大きな臓器であり、成人で1.5 kg程度の重量がある。肝臓は4つの小葉構造をとっており、流入血管として門脈と肝動脈、流出血管として肝静脈、胆汁排泄を司る胆管および肝実質細胞(肝細胞)と非実質細胞(クッパー細胞、伊東細胞、血管内皮細胞、ピット細胞)から構成される。門脈および肝動脈から肝小葉に流入した血液は、類洞(sinusoid)で合流する。類洞は拡張した毛細血管であり、洞

様毛細血管ともいわれる。類洞の周囲に肝細胞が並んで存在し、類洞と肝細胞の間の空間をディッセ (Disse) 腔という。類洞は有窓性の血管内皮細胞で覆われており、血漿中の物質は内皮細胞間隙を通じてディッセ腔に到達し、微絨毛構造を形成し、広い表面積をもつ肝細胞に取り込まれ、さまざまな代謝反応を受ける。類洞を通過した血液は中心静脈へ流入し、それらが合流して肝静脈となり、肝臓から流出する<sup>4)</sup>。

門脈および肝動脈を通過して肝臓に運ばれた薬物は、類洞からディッセ腔に容易に入ることが可能であり、類洞とディッセ腔内の血流速度は 0.35~0.41 mm/秒と遅いため、アルブミンと結合していない遊離型薬物は、受動拡散またはトランスポーターにより肝細胞内へ取り込まれる。

肝臓内での薬物代謝反応には、細胞質内または滑面小胞体上に存在する種々の薬物代謝酵素が関与する。滑面小胞体の膜上には、薬物の第 1 相反応で最も重要な酸化代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) が存在し、細胞質内には主として薬物代謝の第 2 相反応 (グルクロン酸や硫酸抱合酵素, アセチル化転移酵素など) に関係する諸酵素が存在する。肝細胞での薬物代謝は、一般に多段階で生成される代謝物は水溶性が高まるため、肝細胞内よりも血漿中へ分布しやすくなる。このため、類洞内血漿に容易に移動し、血流に従って肝小葉から流出し、中心静脈から肝静脈を經由して下大静脈から全身循環を経て腎臓から排泄される<sup>3)</sup> (図 1)。このように、経口投与された薬物は肝臓で代謝されるため、体循環に入る未変化体の割合 (バイオアベイラビリティ) が低下する。この現象を初回通過効果 (first-pass effect) という<sup>4)</sup>。

一方、肝細胞に取り込まれた薬物の一部は、代謝を受けてから、毛細胆管、肝内胆管、胆嚢、総胆管を経て十二指腸管腔へ排泄される。十二指腸管腔内へ排泄された薬物は、小腸内で再び吸収され、消化管と肝臓の間を門脈と胆管を經由して循環することがある (腸肝循環)<sup>4)</sup> (図 1)。

胆汁の 1 日産生量は 700~1,200 mL であるが、水分の約 1/2 は再吸収される。pH は弱アルカリ性で排泄量は昼間多く、夜間少ない。門脈血流量が増加すると増加する。内臓神経の刺激で増加し、交感神経の興奮で減少する。食事や薬剤によっても胆汁の排泄量は変化する<sup>5)</sup>。

## 薬物代謝反応

腎臓は細胞膜を容易に通過することが可能な脂溶性の薬物を効率良く排泄できないため、脂溶性の薬物を排泄する

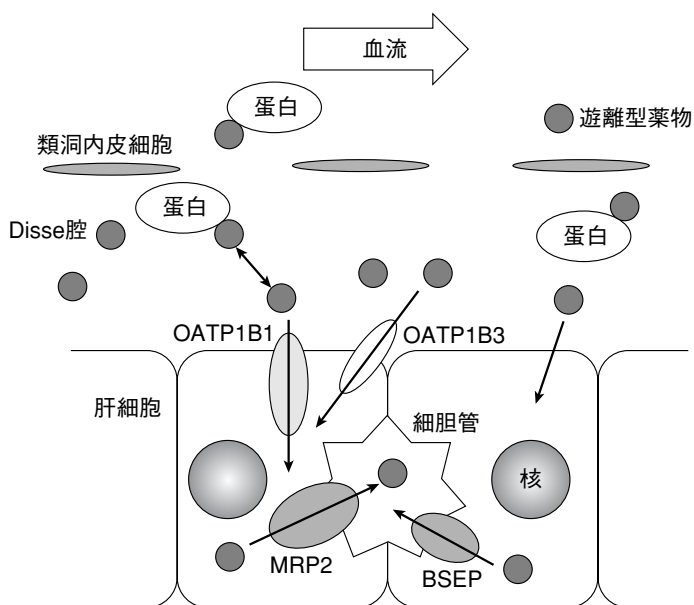


図 2 Disse 腔から肝細胞内への薬剤取り込み (第 0 相反応) と胆汁排泄 (第 3 相反応) 機構 (模式図) (文献 7 より引用)

ために肝臓では第 1 相、第 2 相とよばれる 2 段階の反応で代謝が行われる。近年の研究の成果から、ディッセ腔から肝細胞への薬物の取り込み段階を第 0 相、肝細胞から胆汁中の分泌の段階を第 3 相反応ということもある。

### 1. 肝細胞内への取り込み過程 (第 0 相反応)

ディッセ腔内の血漿から肝細胞への薬物の移行には、脂溶性に従う単純拡散とトランスポーターを介した担体輸送が関与する。単純拡散は、脂溶性、分子量、水素結合能などの薬剤の物理化学特性に依存する。担体輸送による肝細胞への取り込みは、トランスポーター分子の基質認識性に左右される。

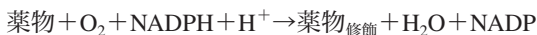
薬剤に対するトランスポーター分子は、有機アニオントランスポーターと有機カチオントランスポーターに大別される。有機アニオントランスポーターには、organic anion transporting polypeptide (OATP), organic anion transporter (OAT), organic solute transporter (OST),  $\text{Na}^+$ -dependent bile acid transporter (NCTP),  $\text{Na}^+$ -phosphate cotransporter (NPT) が知られている。有機カチオントランスポーターとして、organic cation transporter (OCT および OCTN) があげられる。各分子とも OAT1, OAT2 のようにサブタイプが存在し、それぞれ分布が異なり、生体における役割も異なると考えられる。

OATP は肝細胞のディッセ腔に面した細胞膜に分布しており、多種の薬物の取り込みに寄与し、第 0 相反応を担うトランスポーターとして重要である。OATP のなかでも

OATP1B1 は肝臓に選択的に発現し、肝臓における発現量が他のサブタイプよりも多く、かつ基質の認識性が広いいため、第 0 相反応で最も重要な分子であると考えられる。また、OATP1B1 の遺伝子多型が基質となる薬物の体内動態変動に関連していることが知られている<sup>6)</sup>(図 2)<sup>7)</sup>。

## 2. 肝細胞内代謝過程(第 1 相反応)

第 1 相反応では、薬物分子に-OH や NH<sub>2</sub> などの極性の高い官能基を導入させたり、あるいはそれらを露出させたりすることによって、脂溶性の高い薬物が極性の高い分子に変換される。チトクローム P450(CYP)は、第 1 相反応を触媒する最も重要な酵素である。



NADPH : reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NADP : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

酸化反応は、酸化型 CYP への薬物の結合で開始され、続いて NADPH : CYP 酸化還元酵素と共役した還元反応を経て薬物分子に酸素が導入される<sup>7)</sup>。

CYP はほとんどの細胞に存在するが、肝臓と消化管で活性が高く、多くのヘム含有イソ酵素群から成る。群はアラビア数字で表記され、その後には亜群を示す大文字のアルファベットが併記される(例 : CYP3A)。特異的なイソ酵素分子を示すために、アラビア数字が追記される場合もある(例 : CYP3A4)。CYP が触媒する反応の大部分は、CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2E1, CYP1A2 の 6 つのイソ酵素分子が担っている。臨床で使用される薬物のうち、これらのイソ酵素分子の基質となる割合は、それぞれ 60, 25, 15, 15, 2, 2(%)である。1 つの薬物が複数の CYP 分子種の基質になりうる<sup>8)</sup>。

CYP には遺伝子多型性が強いものが存在し、CYP2D6 や CYP2C 群では遺伝子の変異により薬物の代謝能力が大幅に変化することが知られている。CYP の遺伝子多型は、個々の治療方針設定における薬物の使用量に大きく影響するとともに、治療反応性と副作用の発現を左右する<sup>8)</sup>。

CYP は、薬物相互作用の重大な原因になりうる。その原因として、特定の CYP の誘導があげられる。フェノバルビタールやリファンピシンなどの薬物は、1 種ないし複数種の CYP の体内合成を増加させるため、誘導された CYP の基質である薬物の代謝を亢進させることにより、その薬物の血中濃度を低下させ、薬理学的な効果を減弱させる。CYP の誘導により、血漿中の薬物濃度の低下、薬理活性の低下、代謝物が活性を有する場合の薬理活性の増大、治療効果の減少などが生じうる。薬物以外にも天然物質や環境

因子によっても CYP が誘導されることがある<sup>9)</sup>。

一方、薬物により CYP の活性が阻害されることもある。多くは、複数の薬物が共通の CYP の基質である場合で、薬物間の競合が生じて CYP の活性阻害が生じる。また、ある薬剤が、その基質にならない CYP の活性を阻害する場合も存在する。薬剤による CYP の阻害作用は、阻害された CYP の基質となる薬物の代謝を抑制するため、血漿中の濃度を上昇させ、薬効および副作用の増大をもたらす。そのため、複数の薬物を併用する際には、組み合わせに十分注意する必要がある<sup>10)</sup>。

## 3. 肝細胞内代謝過程(第 2 相反応)

第 1 相反応の代謝物が十分な極性を有して水溶性となれば、速やかに腎臓から排泄される。多くの場合、第 1 相反応の代謝物は脂溶性が高い状態であるため、グルクロン酸、硫酸、酢酸、アミノ酸などの内因性基質を用いた抱合反応によって、極性の高い水溶性化合物へと変換される。ほとんどの場合、抱合を受けると薬物は不活化されるが、モルヒネの抱合体であるモルヒネ-6-グルクロニドはモルヒネよりも強力な薬理作用を示す<sup>11)</sup>。

最も一般的で重要な抱合反応は、UDP-グルクロン酸転移酵素(USP-glucuronosyltransferase : UGTs)によって触媒されるグルクロン酸抱合である。UGTs は UGT1 と UGT2 のサブファミリーに分類され、それぞれ複数の分子種が存在する。肝臓では、UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4, 2B7 が発現していることが知られている。UGT1A1 はビリルビンのグルクロン酸抱合を行い、活性が低下すると遺伝性非抱合型高ビリルビン血症(Gilbert 症候群)が生じる。また、同酵素は抗癌薬のイリノテカンの活性代謝物の解毒を担っており、わが国に比較的多いとされる UGT1A1 の活性低下アレル(UGT1A1\*6, UGT1A1\*28)をもつ患者では、副作用発現が高いとされるため、副作用発現の軽減を目的とする遺伝子診断の研究が行われている<sup>12)</sup>。

## 4. 肝細胞内から胆汁中への移行過程(第 3 相反応)

薬物代謝物の肝細胞内から胆汁中への移行は、トランスポーターを介して行われている。主なトランスポーター分子として、P 糖蛋白質(P-glycoprotein, P-gp, MDR1, ABCB1), multidrug resistance associated protein 2(MRP2, ABCG2), breast cancer resistance protein(BCRP, ABCG2), bile salt excretion pump(BSEP, ABCB11), multidrug and toxic compounds extrusion(MATE, SLC47A)が知られている。これらのトランスポーター分子は肝細胞の胆管側細胞膜に局限して発現しており、各トランスポーター分子の基質を細胞内から胆汁へ移行させる。BSEP, P 糖蛋白質,

MRP2, BCRP は, ATP-binding cassette(ABC)トランスポーターとして分類される一次性能動輸送体として機能する分子である。一方, MATE は溶質キャリア蛋白ファミリー(solute carrier family : SLC)に分類される有機カチオン輸送を行う分子である。BSEP は胆汁酸に対する選択性が高い分子であるが, P 糖蛋白質, MRP2, BCRP は幅広く基質を認識し, 多様な代謝物の胆汁中移行に関与する<sup>13)</sup>(図 2)<sup>7)</sup>。

### 5. 胆汁に排泄されやすい薬物

薬物の消失経路は, 尿中と胆汁中に大別される。加齢や腎疾患により腎機能が大きく変動することがあるため, 尿中(未変化体)排泄率の高い薬物は, 腎機能低下時に全身クリアランスも大きく低下し, 血中濃度の上昇による副作用が起こりうる。このため, 臨床では全身クリアランスが複数の経路で担保されていることが望ましい。この点で理想的な薬物とは, 適度な尿中排泄と胆汁中排泄ないし代謝による消失を含む複数の排泄経路から消失する性質をもつものと言える。

さまざまな化合物の胆汁中排泄率とその分子量には一定の関係があることが知られており, 分子量が大きくなるほど胆汁排泄率が高くなる。また, ある一定の分子量を境に急激に胆汁排泄率が高くなる分子量閾値が認められる。薬物によっては肝実質内で代謝を受ける場合があり, 肝細胞での抱合代謝反応によって分子量が未変化体よりも大きくなり, 胆汁に排泄されやすくなる。分子量が増大すると胆汁排泄率が上昇する機序は, トランスポーターの機能との関係で説明が試みられているが, 解明されていない部分も多い<sup>14)</sup>。

### 肝疾患時の薬物動態

薬物の代謝に関与する酵素の肝臓での活性は, 他の臓器と比べて 3~30 倍も高く, 肝臓の重量や血流量を考慮するとほとんどの薬物は肝臓で代謝されると言える。このため, 肝疾患時に薬物の代謝が変化すると, 体内動態が大きく変化する影響は大きいと考えられる。肝疾患の場合, 急性かつ重症でなければ, 薬物の代謝は変化しないが, 慢性肝疾患が重症になるに従い, 代謝が低下する傾向がある。

肝疾患が薬物動態に及ぼす影響として, 肝内の CYP をはじめとする薬物代謝酵素の活性低下(=肝クリアランスの減少), 肝血流量の減少, 肝細胞への薬物の取り込み(第 0 相反応)の減少, 肝細胞への酸素供給量の減少, 肝細胞数の減少, 薬物とアルブミンの結合の減少に伴う遊離型薬物

の増加があげられる。

これら 6 つの因子が薬物動態に影響を及ぼすが, 個々の薬物は体内動態の特性が異なるため, 同様の肝疾患においても薬物ごとに体内動態が変化する。このため, 肝疾患時の薬物の使用に際して, その薬物の特性を理解し, 可能であれば薬物の血中濃度をモニタリングしつつ治療にあたるのが, 有効性と安全性を高める手立てであると考えられる<sup>15)</sup>。

### おわりに

肝臓は脂溶性薬物を極性の高い水溶性の化合物に変換し, 排泄を容易にさせると同時に, ほとんどの薬物の活性を失活させる。肝臓で代謝された薬物は, 一部は肝静脈から全身循環に流入すると同時に, 胆汁に排泄された代謝物は腸肝循環により全身循環へ戻ることもあるため, 最終的な薬物の排泄経路として腎臓の役割は重要である。腎障害時の薬物の使用法に関しては, 尿中未変化体排泄率の高い水溶性の薬物に対する配慮が必要であるだけでなく, 肝での代謝を受ける脂溶性の薬物に対しても, 活性代謝物の血中濃度上昇の可能性に注意を払う必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文 献

1. 上野光一. 薬物療法の基礎 性差医療の実際. 総合臨床 2006 ; 55 : 258-263.
2. 大久保賢介, 河田 興, 安田真之, 伊藤 進. 検体検査—薬物血中濃度. 小児科診療 2005 ; 45 : 803-809.
3. 肝臓での分布・排泄 肝臓の構造と胆汁排泄. 澤田康文(編)標準薬物動態学. 東京 : 医学書院, 2009 : 92-94.
4. 立石智則. 薬物動態学と薬物相互作用. ICU と CCU 2008 ; 32 : 1081-1087.
5. 羽野義博. 排泄と薬理効果. 北川晴雄, 野口照久, 伊藤隆太(編)薬の代謝. 東京 : 南江堂, 1971 : 227-270.
6. 肝臓での分布・排泄 薬物の胆汁中排泄機構と素過程. 澤田康文(編)標準薬物動態学. 東京 : 医学書院, 2009 : 95-97.
7. 日本臨床薬理学会(編). 臨床薬理学第 3 版. 東京 : 医学書院, 2011 : 117.
8. 薬物動態学 薬物代謝反応 柳川輝行, 丸山 敬(編)リップンコットシリーズイラストレイテッド薬理学[原書 4 版]. 東京 : 丸善, 2009 : 16-27.
9. 小林カオル, 千葉 寛. CYP 誘導機構の最近の進歩. 臨床薬理 2003 ; 34 : 149-153.
10. 吉成浩一. チトクロム P-450 の阻害に基づく薬物相互作用. 日薬理誌 2009 ; 134 : 285-288.

11. 内田 整. 鎮痛薬の PK/PD. ICU と CCU 2008 ; 32 : 1111-1118.
12. 下方智也, 安藤雄一. UGT1A1 遺伝子多型と抗癌剤の薬物動態. *Biotherapy* 2010 ; 24 : 13-19.
13. 秋田英万, 鈴木洋史, 杉山雄一. 肝と薬物代謝 薬物・生体異物代謝第 3 相反応におけるトランスポーターの役割. *BIO Clinica* 2000 ; 15 : 442-448.
14. Hagenbuch B. Drug uptake system in liver and kidney : historic perspective. *Clin pharmacol Ther* 2010 ; 87 : 39. doi 10.1308/clpt.2009.235.
15. 加藤隆一. 病態下における薬物病態 肝疾患時における薬物病態. 標準薬物病態学 改訂第 3 版. 東京 : 南江堂, 2011 : 263-277.