

4. 分布容積/Volume of distribution

分布容積の概念は Dominguez によって導入され、血漿中と同じ濃度で物質を溶解している体液の理論的な容積と定義された ([Dominguez, 1934])。Dominguez は以下の薬物の吸収速度の式を導いたことでも知られる ([Wagner, 1981])。

$$\frac{dA}{dt} = V \frac{dC}{dt} + V k C \quad \text{[式 11]}$$

dA/dt は時間 t における吸収速度、 V は分布容積、 C は時間 t の血漿中薬物濃度、 k は一次速度定数である。このように、分布容積は濃度を量に変換する比例定数として考えられたのである。

分布容積を生理的な数値と関連付ける研究として、全身水分量/total body water あるいは細胞外水分量/extracellular water の評価があげられる。全身水分量あるいは細胞外液量の評価法を検討する中で、チオ尿素 ([Chesley, 1944])、イヌリンやマンニトール ([Elkinton, 1947], [Schwartz, Breed, Maxwell, 1950]) などについて、分布容積が調べられている。尿中に排泄され、全身の水分に均一に分布するような薬物を用いて分布容積を検討している。結果的にチオ尿素は全身水分量を測定するには適切な基質ではなかったが、投与量と排泄量の差から体内残存量を推定し、血漿中濃度で除して、分布容積を推定している ([Chesley, 1944]; [Poulos, 1956])。すなわち、薬物の分布容積を使って、全身水分量や細胞外液量を測定する考えである。投与量を D 、時間 t の血漿中濃度を $C(t)$ 、 t までの累積排泄量を $U(t)$

とすると、全身水分量 $V = \frac{D-U(t)}{C(t)}$ として推定する。

Kruhøffer はそのような方法で全身水分量が測定できる基質の条件を記述している ([Kruhøffer, 1946])

- (1) 十分に時間が経過したあとで、その物質の分布が完了し、体のどの部分の細胞外液にもみられ、かつ細胞外液に限られ、その濃度は細胞間液から血漿水分まで均一であり、その 2 つのコンパートメントの濃度比が一定で既知であること
- (2) 細胞外領域から消失しないこと
- (3) 浸透圧が高くなく、細胞内から細胞外へ水の移動が生じないこと
- (4) 毒物でないこと

このような条件をすべて満足する理想的な薬物は見出されなかったものの、種々の薬物、試験法で検討され、コンパートメントモデルによる各コンパートメントの容積としての分布容積の考え方は pharmacokinetics が使われ始めた後の 1956 年頃には定着していたと思われる ([Poulos, 1956])。すなわち、体内あるいはコンパートメント内薬物量を濃度×分布容積で表すという考え方である。

その後、分布容積は Dominguez の吸収速度式から分布容積を必要としない方法の検討の中でも取り上げられる ([Wagner Nelson, 1963])。

薬物代謝や分布容積の研究では放射能標識体を用いた研究が広く行われた。Tait らは ^{14}C ・あるいは ^3H -aldosterone を静脈内投与し、ステロイドの代謝速度の検討を行っており、その中で血漿からの ^3H -aldosterone の消失(disappearance)を $x = Ae^{-\alpha T} + Be^{-\beta T}$ (x は時間 T における血漿 1L 中の放射能の投与した aldosterone 換算量に対する%) で表現し、“double compartment model”による分布容積(V_1, V_2)の測定を行った ([Tait, Tait, Little, Laumas, 1961])。

1960 年代後半から医薬品の薬物動態に関する研究が浸透し始め、1972 年には American Pharmaceutical Association から Guidelines for Biopharmaceutical Studies in Man (ヒトにおける生物薬剤学研究の指針) [American Pharmaceutical Association, 1972]が発表されるとともに、1970 年代には多くの薬物について、薬物動態学的性状が調べられるようになった。

日本語の「分布容積」は直接的な和訳であり、用例に変動はみられていない。比較的早期に用いられた例では「分布容積(Distribution Volume)」([買手, 1963])やコンパートメント理論/compartment theory の紹介記事の中で「Distribution volume(分布容積)」が記述されている ([花野, 1971])。

このように分布容積/volume of distribution は当初から一定した名称で用いられているが、その算出法がモデルや解析法とともに種々考案され、さまざまな容積が生じた。例えば、体を血液とほぼ同時に平衡に達する部分とその後に平衡に達する組織部分に分け、前者を central volume(V_c)あるいは initial volume (V_i)、後者全体を平均的に考え、peripheral volume(V_t)とする 2-コンパートメントモデル/2-compartment model を考えることが一般的である。分布容積 (V_d)= V_c+V_t と考えるのである。しかしながら、この V_c と V_t の一定した和訳は見当たらない。本稿ではそれぞれセントラルコンパートメントおよび末梢コンパートメントの分布容積と呼ぶことにする。(定常状態の項も参照)

1-コンパートメントモデルに従うとき、分布容積とクリアランスを結びつける式 8 と血中濃度の減少速度を表す式 3 から、以下の k 、 V_d 、 CL_{tot} の関係式が導かれる。

$$\frac{d}{dt}C(t) = kC(t) \quad \text{[式 1]} \quad \text{[式 3]}$$

$$V_d \times \frac{d}{dt}C(t) = CL_{tot} \times C(t) \quad \text{[式 1]} \quad \text{[式 8]}$$

$$\frac{CL_{tot}}{V_d} = k \quad \text{[式 12]}$$

式 12 は、薬物動態に対する認識に影響するので、別の項 (CL vs k の議論 : Annual religious debate on CL vs k) でも取り上げる予定である。

一般的に、薬物動態学では式 12 の左辺、 CL_{tot} と V_d は互いに独立であり、その結果、右辺の消失速度定数 k が定まると考えている。