

## リチウムイオンチャネルの分泌制御機構を指標とした新しい躁病薬物療法の開発

辻 泰弘

富山大学大学院医学薬学研究部(薬学) 医療薬学研究室

## 【研究の背景】

炭酸リチウムは双極性障害治療薬として長年にわたって使用されている。本剤の特徴として、有効血中リチウム濃度域が狭いこと、中毒域が有効域に近く中毒域に達しやすいこと、リチウム体内動態の個体間変動が大きいことなどが挙げられる。これらの理由から、実臨床では血中トラフ濃度に基づく投与量調節が推奨されている。しかし、精神疾患患者の多くは外来治療を中心としており、本疾患の特性上、頻回な採血による血中濃度モニタリングは困難であるのが現状である。そのため、非侵襲的に血中リチウム濃度と治療効果を予測できる新たなリチウムの個別投与設計手法の開発が必要であると考えられる。

リチウムは主に腎で排泄される薬剤であり、糸球体濾過されたリチウムの約 70-80%が尿細管再吸収を受けると報告されている<sup>1)</sup>。また、炭酸リチウムは 2 段階で解離し、分子型分率は pH により変化する。つまり、尿 pH が酸性に傾いている時、リチウムイオンの割合が増加し、尿細管再吸収量が増加することで血中リチウム濃度が上昇すると考えられる。しかし、このようなリチウムの尿細管再吸収過程を基盤とした、リチウムの血中濃度を推定する個別投与設計手法は、未だ報告されていない。

## 【目 的】

尿細管再吸収機構を基盤としたリチウムの母集団薬物動態解析を行い、リチウムのクリアランス(CL)に対する尿 pH の影響を評価した。またリチウムによる副作用発現に関わる因子を探索し、その関係性を評価した。

## 【方 法】

2003 年 12 月から 2016 年 8 月の期間に八幡厚生病院、飯塚病院及び福岡病院の 3 施設において治療目的で炭酸リチウムを投与された患者を対象とした(214 症例、389 ポイント)。血中リチウム濃度は電極法によって測定された。解析には NONMEMver7.3 (ICON Development Solutions, Maryland, USA)を用いた。リチウム尿細管再吸収モデル(LiTR model)は、1 次吸収過程を含む 1 コンパートメントモデルに腎を仮定したコンパートメントを設置し、中心コンパートメントとの間は移行クリアランス(Q)を右図のように仮定した。全身クリアランスは腎外クリアランス( $CL_{non-renal}$ )及び腎クリアランス( $CL_{renal}$ )の和であると仮定し、腎機能の指標には Cockcroft-Gault 式により算出されたクレアチニンクリアランス( $CL_{Cr}$ )を用いた<sup>2)</sup>。尿細管内に炭酸リチウムの分子型は存在していないと仮定し、リチウムイオンが 2 つ解離した ION 型、及びリチウムイオンが 1 つ解離した MID 型それぞれの存在比率は Henderson-Hasselbalch の式を用いて尿 pH から算出した<sup>3,4)</sup>。 $CL_{renal}$ は ION クリアランス( $CL_{ION}$ )及び MID クリアランス( $CL_{MID}$ )の和であると仮定し、それぞれの存在比率を乗じた。 $Q_{central-renal}$ は糸球体濾過過程を表し、反対に $Q_{renal-central}$ は尿細管再吸収過程と仮定し、 $Q_{renal-central}$ は $Q_{central-renal}$ の 80%であるとした。Q は腎機能の影響を受けるため、腎機能の指標には  $CL_{Cr}$  を用いた。各薬物動態パラメ

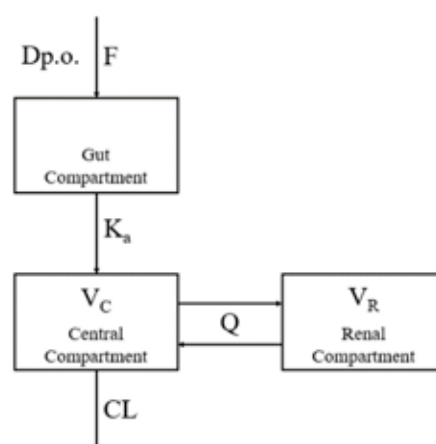


Fig. Structure of LiTR model.

ータはアロメトリックスケーリングにより体重 70 kg で標準化した<sup>5-7</sup>。副作用発現については、各患者の主治医により、「振戦などの神経症状」、「その他の症状」、「発現無し」の 3 段階で評価された。副作用発現と候補因子との相関性を散布図により評価し、相関が認められた因子についてロジスティック回帰分析を行い、それらの関係性を評価した。

## 【結 果】

Final model における薬物動態パラメータは、 $CL_{\text{non-renal}}(\text{L/h})=0.435$ 、 $CL_{\text{ION}}(\text{L/h})=0.617$ 、 $CL_{\text{MID}}(\text{L/h})=0.657$ 、 $V_c(\text{L})=41.6$ 、 $Q(\text{L/h})=2.8$  及び  $V_R(\text{V})=39.6$  であった。個体間変動は 22.7%、個体内変動は 25.6% であった。モデル評価及びこれらの薬物動態パラメータの妥当性は、Goodness of fit plots (GOF)、Bootstrap resampling method 及び Prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) によって確認された。血中リチウム濃度と副作用発現の関係性をロジスティック回帰式から算出した結果、30% の確率で振戦などの神経症状が発現する時の血中リチウム濃度は 1.26 mEq/L、30% の確率で振戦を含めた副作用が発現する時は 1.17 mEq/L であった。

## 【考 察】

本研究では、リチウムの尿細管再吸収機構を基盤とした母集団薬物動態解析を行った。リチウムの約 40% は腎機能の影響を受けずに排泄されるという結果が得られた。また、 $CL_{\text{MID}}$  が  $CL_{\text{ION}}$  よりも高値であったことから、尿 pH がリチウムイオンの存在比率が大きい酸性側に傾くほどリチウムの排泄が遅延することが示唆された。Bootstrap 法及び pcVPC によるモデルの頑健性及び再現性は高く、本研究で構築したリチウムイオンチャネルの分泌制御機構とした母集団薬物動態モデルの予測性の忍容性は高いことが示唆された。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の結果より、リチウムによる薬物治療を行う上で尿 pH が有用なバイオマーカーであり、尿 pH を指標に血中リチウム濃度を予測できることが示唆された。また、リチウムによる副作用で最も高頻度で発現する振戦などの神経症状は血中リチウム濃度と相関することが確認され、発現を予防するための目標となる指標を提示できたと考えられる。

## 【参考・引用文献】

1. Thomsen, K. & Olesen, O. V. Precipitating factors and renal mechanisms in lithium intoxication. *Gen. Pharmacol.* **9**, 85-89 (1978).
2. Cockcroft, D. W. & Gault, H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**, 31-41 (1976).
3. Henderson, L. Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. *Am J Physiol.* **21**, 173-179 (1908).
4. Hasselbalch, K. Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochem Z.* **78**, 112-144 (1917).
5. Anderson, B. J. & Meakin, G. H. Scaling for size: Some implications for paediatric anaesthesia dosing. *Paediatr. Anaesth.* **12**, 205-219 (2002).
6. Anderson, B. J. & Holford, N. H. G. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **48**, 303-332 (2008).
7. Holford, N., Heo, Y. A. & Anderson, B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. *J. Pharm. Sci.* **102**, 2941-2952 (2013).