

# 9. 薬物動態モデルによる肝定量評価の最新動向

山田 哲 信州大学医学部画像医学教室

現在、本邦では経静脈的造影MRIに使用可能なガドリニウム (Gd) 造影剤として、細胞外液性 Gd 造影剤、肝細胞特異性 Gd 造影剤 (ガドキセト酸ナトリウム: gadoxetate disodium) がある。このうち、肝細胞特異性 Gd 造影剤は、2008 年に本邦で臨床応用が開始されて以来、従来の細胞外液性 Gd 造影剤を用いた perfusion MR 解析で得られていた肝血流動態のみならず、肝細胞取り込み能の定量化が可能であることから特に注目されている。本稿では、肝細胞特異性 Gd 造影剤の薬物動態モデルの一つであるコンパートメントモデルを概説し、定量的肝細胞取り込み能評価への臨床応用の最新動向について紹介する。

## 肝細胞特異性 Gd 造影剤の薬物動態モデル

ガドキセト酸ナトリウム (Gd-EOB-DTPA: EOB) は、細胞外液性 Gd 造影剤である Gd-DTPA に脂溶性側鎖であるエトキシベンジル基が付加されたものである。静注されると体循環から組織へ移行し、細胞外液中に分布した後、肝細胞膜に発現している有機アニオントランスポーター (organic anion transporter: OATP) によって特異的に肝細胞に取り込まれ、投与量の約 40% が胆汁中に排泄される。尿中への排泄は投与量の約 60% とされている<sup>1)</sup>。このため、EOB の薬物動態は、細胞外液性 Gd 造影剤と共通の薬物動態と、EOB に特有の薬物動態に分けて考えると理

解しやすい。Gd 造影剤は、体循環血中に投与された後、組織の毛細血管に到達すると速やかに濃度勾配に従って血管外の細胞外液中に拡散し、血管内外で平衡状態に達する。細胞外液性 Gd 造影剤の血中からの消失は、血中から組織への移行が主である分布相と、血中から尿中への排泄が主である消失相からなる 2 相性を示し、このような薬物動態は 2-コンパートメントモデルで説明可能であるとされている<sup>2)</sup>。また、濃度勾配による拡散は濃度に比例するため、細胞外液中の Gd 造影剤の薬物動態は、中枢コンパートメント (体循環) と末梢コンパートメント (肝組織) からなるコンパートメントモデルに当てはめて考えることができる。厳密には、肝組織では血管内と血管外の 2 つの細胞外液腔 (肝ではそれぞれ類洞と Disse 腔に相当) と、細胞内、胆管内の合計 4 つの末梢コンパートメントを定義可能であるが、2 つの細胞外液腔の間の物質の移行がきわめて速く、瞬時平衡が成り立つと仮定した場合、2 つの細胞外液腔は同一のコンパートメントとして考えることができる。さらに、細胞内への取り込みの後、観察時間内の胆管内への排泄が無視しうるほど少ないと仮定すると、EOB の薬物動態は、2 つの中枢コンパートメント (動脈と門脈) と 2 つの末梢コンパートメント (細胞外液腔と細胞内) からなる 2-in-1-uptake-1-out-2-コンパートメントモデルとして簡略化できる (図 1)。ここで、時間  $t$  における動脈と門脈内の造影剤濃度を  $C_a(t)$  と  $C_p(t)$ 、肝組織内

の細胞外液腔と肝細胞内の造影剤濃度を  $C_e(t)$  と  $C_i(t)$ 、動脈と門脈から組織への造影剤の到達時間を  $\tau_a$  と  $\tau_p$ 、動脈と門脈から細胞外液腔への移行速度係数を  $K_{1a}$  と  $K_{1p}$ 、細胞外液腔から体循環への移行速度係数を  $k_2$ 、細胞外液腔から細胞内への取り込み速度係数を  $K_i$  とすると、細胞外液腔と細胞内のそれぞれのコンパートメントにおける造影剤濃度の経時的な変化は、各種薬物動態パラメータを用いて以下の微分方程式のように記述することができる<sup>3)</sup>。

$$\frac{dC_e(t)}{dt} = K_{1a} \cdot C_a(t - \tau_a) + K_{1p} \cdot C_p(t - \tau_p) - (k_2 + K_i) \cdot C_e(t) \dots (1)$$

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = K_i \cdot C_e(t) \dots (2)$$

厳密には、 $K_i$  は肝細胞膜に発現している OATP による造影剤取り込みを反映した Michaelis-Menten 式に従う非線形係数であり、解を求めるためには非常に多時相の観測データが必要となる。しかしながら、実臨床で使用される細胞外液中の造影剤濃度が OATP による取り込み速度に比較して非常に小さいと仮定すると、 $K_i$  を線形係数として式を単純化することができ、実臨床で実施可能な比較的少ない時相データからも、非線形最小二乗法などの手法を用いて薬物動態パラメータを推定することが可能となる<sup>4)</sup>。次項では、これらの薬物動態モデルおよび薬物動態パラメータを用いた肝定量評価の臨床応用例、最新動向について紹介する。