強者の戦略

研伸館・化学科の古谷勇馬（ゆうま）です。先週の問題はいかがだったでしょうか。それでは，解答および解説です。

【解答】

(ｱ)　02
(ｲ)　12
(ｳ)　05
(ｴ)　22
(ｵ)　06
(ｶ)　07
(ｷ)　15
(ｸ)　18
(ｹ)　08
(ｺ)　19
①　1
②　0
③　4
④　2
⑤　5
⑥　1

【解説】
(ｱ)

反射的に $K = \dfrac{[\mathrm{H_3O^+}][\mathrm{A^-}]}{[\mathrm{HA}]}$ としたいところだが，後の文で，$K[\mathrm{H_2O}]$に関する議論がなされているので，ここは $K = \dfrac{[\mathrm{H_3O^+}][\mathrm{A^-}]}{[\mathrm{HA}][\mathrm{H_2O}]}$ とすべき。

(ｳ)

平衡時の物質の濃度は次の通りである。

	HA	$\rightleftarrows$	$\mathrm{H_3O^+}$	+	$\mathrm{A^-}$
反応前	c				
	$-x$		$+x$		$+x$
平衡時	$c-x$		x		x

(ｲ)より，$K_a = \dfrac{[\mathrm{H_3O^+}][\mathrm{A^-}]}{[\mathrm{HA}]}$ であるから，

$$K_a = [\mathrm{H_3O^+}]\frac{x}{c-x}$$

したがって，

$$-\log_{10} K_a = -\log_{10}[\mathrm{H_3O^+}]\frac{x}{c-x}$$

$$\Leftrightarrow \mathrm{p}K_a = \mathrm{pH} - \log_{10}\frac{x}{c-x}$$

$$\therefore \mathrm{pH} = \mathrm{p}K_a + \log_{10}\frac{x}{c-x}$$

(ｴ)

全体のうち α が電離しているので，非イオン形の物質は $C(1-\alpha)$となる。あとは部位に対応する添え字を付ければよい。(ｵ)も同様の議論で導ける。

(ｶ)

平衡状態で（Ⅰ）における非イオン形の薬物濃度と（Ⅱ）における非イオン形の薬物濃度は等しいので，

$C_{\mathrm{I}}(1-\alpha_{\mathrm{I}}) = C_{\mathrm{II}}(1-\alpha_{\mathrm{II}})$

$$\therefore \quad r = \frac{C_{\mathrm{I}}}{C_{\mathrm{II}}} = \frac{1-\alpha_{\mathrm{II}}}{1-\alpha_{\mathrm{I}}}$$

(ｷ)(ｸ)

(2)より，$\mathrm{p}K_a = \mathrm{pH} - \log\dfrac{C\alpha}{C(1-\alpha)} = \mathrm{pH} - \log\dfrac{\alpha}{1-\alpha}$

これより，$\log\dfrac{\alpha}{1-\alpha} = \mathrm{pH} - \mathrm{p}K_a$

$$\Leftrightarrow \frac{\alpha}{1-\alpha} = 10^{\mathrm{pH}-\mathrm{p}K_a}$$

$$\Leftrightarrow \alpha = 10^{\mathrm{pH}-\mathrm{p}K_a}(1-\alpha)$$

$$\Leftrightarrow \alpha(1+10^{\mathrm{pH}-\mathrm{p}K_a}) = 10^{\mathrm{pH}-\mathrm{p}K_a}$$

$$\Leftrightarrow \alpha = \frac{10^{\mathrm{pH}-\mathrm{p}K_a}}{1+10^{\mathrm{pH}-\mathrm{p}K_a}}$$

$$\Leftrightarrow \alpha = \frac{1}{10^{\mathrm{p}K_a-\mathrm{pH}}+1}$$

(ｹ)

$$r=\frac{1-\alpha_{\mathrm{II}}}{1-\alpha_{\mathrm{I}}}=\frac{1-\dfrac{1}{10^{\mathrm{p}K_a-\mathrm{pH_{II}}}+1}}{1-\dfrac{1}{10^{\mathrm{p}K_a-\mathrm{pH_I}}+1}}$$

$$\Leftrightarrow\frac{\dfrac{10^{\mathrm{p}K_a-\mathrm{pH_{II}}}}{10^{\mathrm{p}K_a-\mathrm{pH_{II}}}+1}}{\dfrac{10^{\mathrm{p}K_a-\mathrm{pH_I}}}{10^{\mathrm{p}K_a-\mathrm{pH_I}}+1}}$$

$$\Leftrightarrow 10^{\mathrm{pH_I}-\mathrm{pH_{II}}}\times\frac{10^{\mathrm{p}K_a-\mathrm{pH_I}}+1}{10^{\mathrm{p}K_a-\mathrm{pH_{II}}}+1}$$

$$\Leftrightarrow\frac{10^{\mathrm{p}K_a}+10^{\mathrm{pH_I}}}{10^{\mathrm{p}K_a}+10^{\mathrm{pH_{II}}}}$$

$$\Leftrightarrow\frac{1+10^{\mathrm{pH_I}-\mathrm{p}K_a}}{1+10^{\mathrm{pH_{II}}-\mathrm{p}K_a}}$$

①～③

胃の場合，$\mathrm{pH_I}$=2.0 なので，

$$\mathrm{r(胃)}=\frac{1+10^{2.0-3.4}}{1+10^{7.4-3.4}}$$

$$\Leftrightarrow\frac{1+10^{-1.4}}{1+10^{4}}\quad\cdot\cdot\cdot(1)$$

ここで，$10^{-1.4}=10^{-2}\times10^{0.6}=0.04$

($\because$　$\log4=0.6\Leftrightarrow10^{0.6}=4$)

ゆえに，(1)$\fallingdotseq\dfrac{1.04}{10^4}\fallingdotseq1.0\times10^{-4}$

④～⑥

小腸の場合，$\mathrm{pH_I}$=6.8 なので，

$$\mathrm{r(胃)}=\frac{1+10^{6.8-3.4}}{1+10^{7.4-3.4}}$$

$$\Leftrightarrow\frac{1+10^{3.4}}{1+10^{4}}\quad\cdot\cdot\cdot(2)$$

ここで，$10^{3.4}=10^{3}\times10^{0.4}=2.5\times10^{3}$

($\because$　$\log2.5=0.4\Leftrightarrow10^{0.4}=2.5$)

ゆえに，(2)$\fallingdotseq\dfrac{2.5\times10^{3}}{10^4}\fallingdotseq2.5\times10^{-1}$

(ｺ)

①～③より，胃において，$C_{\mathrm{I}}:C_{\mathrm{II}}=1:1.0\times10^4$

④～⑥より，小腸において，$C_{\mathrm{I}}:C_{\mathrm{II}}=1:4$

したがって，胃ではより血中に薬物が存在しているため，この薬物は胃から吸収されやすいことが分かる。

【考察】

消化管内と血中という 2 つの系があるとはいえ，電離平衡のみを考えればよいのでそれほど難しくはないのですが，式自体がかなり複雑な上，選択肢の式に合うように整理していかなければなりません。したがって，途中で計算ミスを犯すリスクが高いので，意外に解きにくかったのではないかと思います。ここからは，本問についてさらに考察していきたいと思います。

本問の式(2)　$\mathrm{pH}=\mathrm{p}K_a+\log_{10}\dfrac{x}{c-x}$ は，

Henderson-Hasselbalch の式と呼ばれています。この式は，弱酸性の物質では，非イオン形とイオン形の割合が pH 依存的に決定されることを表しています。細胞膜を透過できるのは非イオン形だけなので，薬物の吸収されやすさは pH 依存的に変化することがいえます。これは「pH 分配仮説」と呼ばれ，薬物動態における重要な理論の一つです。

本問では，この理論に則った定量的な議論で，弱酸性の薬物が小腸よりも胃の方が吸収されやすいことが分かりました。しかし，この事実は計算をしなくても分かります。

弱酸性の物質は，酸性条件下では，

$$\mathrm{HA}\ +\ \mathrm{H_2O}\ \rightleftharpoons\ \mathrm{H_3O^+}\ +\ \mathrm{A^-}$$

の平衡が，より左に移動して，非イオン形の割合が大きくなるため，小腸よりも胃から吸収されやすいことが分かります。このように，**定性的な議論からも，つまり計算をしなくとも，平衡移動の原理から考えれば(ｺ)は解答可能です。**強者である皆様には，

計算で力任せに解くのではなく，このような思考力も身につけていただきたいと思います。

余談ですが，pH が小さい環境であるほど薬物の吸収速度が大きくなるので，薬を飲むときには酸性の飲料と一緒に飲めばよいのかというと，そうとは限りません。なぜなら，酸性の環境にすれば，本来薬物が入ってはならない部位から薬物が吸収されるおそれがあり,生体に悪影響を及ぼしうるからです。そもそも，薬物は中性である水で飲むことを目的として様々な試験を経て世に出されます。「とりあえずそこにある飲み物で飲めばいいや」というのは危険な行為なのですね。

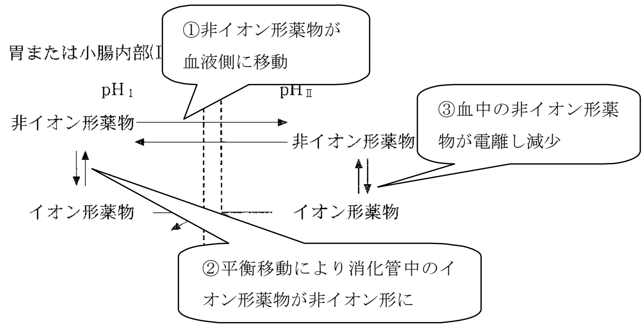
ところで,本文中には次のような記述があります。

「非イオン形薬物のみが膜を透過することができて膜の両側で平衡に達し，濃度が等しくなる」

さらりと読み流してしまいそうな箇所ですが，弱酸の電離平衡などを考えると，膜の両側で濃度が異なる状態で平衡に達してもいいような気がします。これはどういうことなのでしょうか？

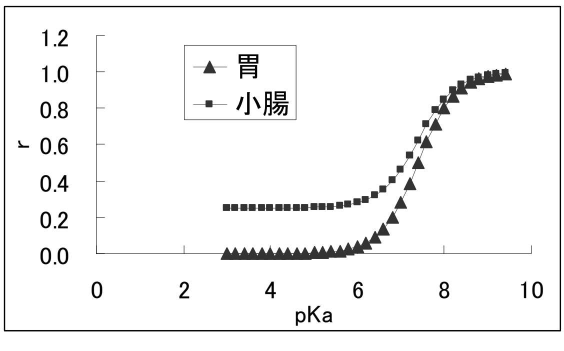
多くの物質は濃度勾配にしたがって，濃度の高い方から低い方に移動します(いわゆる受動輸送です)。今回の問題で，薬物を服用した直後は消化管側の薬物濃度が大きく，受動輸送により血液側への移行が進みますが，しばらくして平衡状態に達したとき，つまり，見かけ上，細胞膜を介した物質の移動が観察されない場合は，濃度勾配がないので，両側の濃度が等しくなるのです。当たり前のことですが，こういうところを「そんなの分かっている」「知識として知っている」で済まさず，しっかり論理的に説明できるかどうかも強者としての資質ではないかと思います。

血中への輸送について，ルシャトリエの原理を用いて詳説します。消化管内における非イオン形の薬物は，濃度勾配に従い血中に移動します（下図①)。このとき，消化管内において，薬物の電離平衡が，非イオン形ができる方に移動し（下図②)，非イオン形が新たに生じます。一方，血中へ吸収された非イオン形の一部は電離します（下図③)。結局，血中における電離と血中への移行が平衡に達するまで，薬物の吸収は起こり続けます。胃内は酸性ゆえ，電離平衡は非イオン形側に偏っています。そのため，より血中への受動輸送が起こりやすく，胃からの吸収が速やかに起こるといえるでしょう。



しかし，実際には，弱酸性の薬物であっても大部分の薬物は小腸から吸収されます。これはなぜかというと，吸収部位の表面積は小腸の方が胃よりもはるかに広く，薬物が小腸内を移動する間に，ほとんどすべての薬物が受動輸送により吸収されるからです。ですから，本問の結果は，吸収量ではなく，吸収速度の点から「吸収されやすい」のだと考えて下さい。

本問では弱酸性の薬物(pK_a=3.4)を使用しましたが，薬物の pK_a によって，胃や小腸における薬物の動態はどうなるのでしょうか。本問で得られた(ケ)の式を用いて，pK_a の値を色々変えたときの，r の値の変化をグラフに示すと次のようになります。



本問でも考えたように，r の値が小さいほど，より吸収されやすいことを意味します。

弱酸性の薬物の場合は，小腸より胃で速やかに吸収されますが，塩基性の薬物の場合は，胃と小腸における吸収率の差は小さいことが分かります。また，胃でも小腸でも，pK_a の小さい薬物が速やかに吸収されることが分かります。本問では「pK_a が小さい弱酸性の薬物は小腸よりも胃から吸収されやすい」ということですが，小腸においても薬物の pK_a が小さくなるほど薬物は吸収されやすくなるので，むしろ「pK_a が小さい薬物は胃と小腸での吸収速度の差が大きくなる」と言った方が適切かもしれません。

最後に，「pH 分配仮説」は薬物動態における重要な理論であると先に述べましたが，この理論は実際にはどのようなことに応用されているのでしょうか？

例えば，薬物の母乳への移行は，母乳を摂取する乳児に副作用を及ぼすおそれがあるという点で問題がありますが，薬物の母乳への移行は pH が重要な役割を果たしていることが示唆されています（なぜかは本問を解答できた方はすぐに分かると思います)。したがって，生体内における各部位の pH と薬物の pK_a から本問のような議論をすることで薬物の動態を検討することが非常に重要なのです。

もちろん，薬物の動態については，pH だけでなく，生体内にあるタンパク質との結合および解離についても検討する必要もあり，薬物動態を考える際の状況は，本問以上に複雑といえるでしょう。つまり，電離平衡だけではなく，タンパク質との結合および解離の平衡も考えなければならないのです。これを題材にして，良問が作れそうですが・・・実際，複数の平衡を考えさせる問題は難関大では頻出です。例えば，2008 年度には京都大学と東京大学で，電離平衡と分配平衡を考えなければならない問題が出題されました。また，2005 年度の京都大学（後期）では，鍾乳石の形成を題材として，溶解平衡と電離平衡を考えなければならない問題が出題されています。複数の平衡に関する問題は強者であれば避けられない問題ですね。訓練を重ねましょう。

いかがでしょうか。体調を崩したときに，薬を飲んで，それが効果を発揮することを当然のように考えていますが，実際，薬物が標的に到達することだけでも複雑な理論があり，これに基づいて薬物の動態に関する様々な戦略がなされているのです。