

氏名	大橋 貞 おおはし さだ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第26号
学位授与の日付	昭和37年6月19日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	クロラムフェニコールの吸収ならびに作用持続化に関する研究
論文調査委員	(主査) 教授 掛見喜一郎 教授 宇野豊三 教授 鈴木友二

### 論文内容の要旨

クロラムフェニコールは広い抗菌スペクトルを有し、かつ耐性菌のでき難い有用な抗菌性物質であるが、作用時間が短かく、体内変化を受けやすい欠点がある。しかるにクロラムフェニコールの吸収排泄の動態についてはほとんど知られておらず、したがってその有効体液中濃度を持続する試みもなされていない現状である。

著者はまずこの目的に適したクロラムフェニコールの体液中濃度測定法を確立し、本法を用いて血中濃度、尿中排泄量、体内変化率を求めた。ついでクロラムフェニコールの胃および小腸における吸収率を調べ、消化管における吸収の動態を明らかにするとともに、吸収におよぼす種々の影響について検討を加え、興味ある知見を得た。さらにクロラムフェニコールの作用持続化を行ない、体内での不活性化の抑制あるいは顆粒による吸収調節の方法によりその有効体液中濃度を持続せしめ得ることを明らかにした。

#### (1) クロラムフェニコールの定量法ならびに体液中濃度

著者はクロラムフェニコールの分解物および体内変化物が混在する場合においても、クロラムフェニコールのみが鋭敏かつ特異的に呈色する反応を見出し、この反応を利用してクロラムフェニコールの定量法を確立した。ついでこの方法を血中濃度の測定に応用して、体内変化物および生体内常成分の影響なしに、抗菌力を有する未変化のクロラムフェニコールのみを測定しうる方法を確立した。またこの方法により家兎にクロラムフェニコールおよびクロラムフェニコールエステルを経口投与してその血中濃度を測定した結果、結晶として投与するときよりも、溶液として投与するほうが吸収が速やかで、かつ最高血中濃度も大であった。またクロラムフェニコールエステルでは血中濃度は低い、やや持続的にその濃度を保つことを認めた。さらに本法を尿中濃度の測定に応用して、人にクロラムフェニコールおよびクロラムフェニコールエステルの製剤を経口投与した際の尿中排泄量を測定し、同時に体内変化を受けて抗菌力を失なった総ニトロ体をあわせて測定し、クロラムフェニコールの吸収量および体内変化の割合を検討した。その結果、クロラムフェニコールの錠剤、カプセル剤およびクロラムフェニコールパルミテートの散剤はいずれ

も服用後24時間で投与量の70~80%が排泄されるが、そのうち約85%は体内変化を受けて排泄されることを認めた。

### (II) クロラムフェニコールの消化管よりの吸収

ラットの胃および小腸を用い、in situ においてクロラムフェニコールの吸収部位および溶液の pH と吸収率等について検討を加えた。その結果、胃では酸性溶液からの吸収は約6%、微アルカリ性溶液からは約15%の吸収を示すに過ぎなかった。小腸では酸性溶液からの吸収は約45%、微アルカリ性溶液からの吸収は約54%を示し、溶液の pH 値が高くなるにしたがって吸収率はやや増加する傾向を認めた。なおこのことよりクロラムフェニコールは小腸において著しく吸収されることが推定される。

またクロラムフェニコールの消化管よりの吸収におよぼす金属塩の影響を検討するため、クロラムフェニコール溶液に塩化鉄、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化アルミニウムを添加して試料溶液とし先と同様にラットの胃および小腸を用いて吸収実験を行なった。その結果、胃および小腸ともに酸性溶液からの吸収は金属塩の添加により著しく抑制されるが、微アルカリ性の溶液では金属塩の添加の影響は少なく、その吸収率は無添加時のそれに近い値を示した。つぎに血中濃度におよぼす金属塩の影響を検討するため、クロラムフェニコール溶液に乳酸鉄、乳酸カルシウム、酸化マグネシウムあるいは合成けい酸アルミニウムを併用して家兎に経口投与し、その血中濃度を測定した。その結果、いずれも最高血中濃度を示す時間が単独投与時よりも遅延することを認めた。なおこれら金属塩添加時の尿中排泄量は無添加のそれとほぼ同値を示し、24時間の総吸収量には変化のないことを認めた。またこの際金属塩と同時にエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムあるいはメタ燐酸ナトリウムを併用する時は単独投与時とほぼ同様の血中濃度を示した。

### (III) クロラムフェニコールの作用持続化

医薬品の作用を持続させるためには種々の方法がとられているが、クロラムフェニコールは生体内で著しく体内変化を受けて不活性化されるので、まずこの不活性化を抑制する方法により作用持続化を試みた。すなわちモルモットの肝切片を用い諸条件を検討して不活性化率を測定し、ついで種々の化合物を添加した際のクロラムフェニコールの不活性化率を測定した。その結果、フェノチアジン誘導体、エタノールアミン誘導体等十数種の薬物が不活性化を抑制する効果のあることを認めた。さらにそのうち数種の薬物を家兎に併用してその血中濃度を測定した結果、クロラムフェニコール単独投与時よりも血中濃度が高く、かつ持続することを認めた。

またクロラムフェニコールは吸収が速やかであるので、この吸収を調節することにより作用の持続化を行なった。すなわち消化管内でクロラムフェニコールを徐々に放出するような性質を有する結合剤を用いて顆粒を製し、in vitro での溶出速度を調べ、その徐放性について検討を加えた。ついでその中で溶出曲線の異なる数種の顆粒を選び、家兎に経口投与してその血中濃度を測定した。その結果、in vitro における溶出曲線に徐放性を認めたものの血中濃度は初期濃度は低いが、あきらかに持続性を示すことを認めた。したがってこれらの顆粒に初期血中濃度を上昇させるための初期量を与えてその血中濃度を測定した結果、投与後10時間にわたって一定の血中濃度を維持せしめることができた。

以上著者はクロラムフェニコールの吸収の動態を明らかにするとともに、その作用持続化に対して有力

な手段を得たものと考え。

### 論文審査の結果の要旨

著者はクロラムフェニコール (CP) の吸収および排泄の研究の一環として分解物や体内変化物に影響されない未変化の CP のみを定量できる新しい化学的定量法を確立しこの方法を用いて CP の血中濃度、尿中排泄量の測定を行ない、さらに体内変化率について検討を加えた。ついで CP の消化管からの吸収についてラットの胃および小腸を用いて *in situ* における吸収実験を行ない CP の吸収率を求め吸収部位溶液の pH と吸収率等を明らかにした。CP は吸収がきわめて速かで体内変化を受けやすく排泄もまた速かであることを明白にした。また、消化管からの吸収におよぼす影響について種々の金属塩を添加しての吸収率を測定した結果、吸収に著るしく影響する事実を認めたが24時間後の全排泄量は無添加の場合と変わらないことを知り作用持続化に関して有力な手がかりを得た。

作用持続化の方法としては CP の不活性化を抑制する方法と徐放性を与える製剤化の方法について検討を加えた。不活性化による作用持続をはかるため肝切片を用いて種々の化合物を検討した結果数種の有力な化合物を発見、家兎に用いて効果の増強、作用持続化に成功した。また徐放性製剤による方法としては種々の結合剤を用いて顆粒を製し、溶出速度を測定し溶出曲線の異なる数種の顆粒を選び溶出曲線と血中濃度の関係を調べ吸収調節による作用の持続化に良好な成績を収めた。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。