

氏名 神谷晃  
 かみ や あきら  
 学位の種類 薬学博士  
 学位記番号 論薬博第221号  
 学位授与の日付 昭和54年9月25日  
 学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当  
 学位論文題目 尿管分泌過程を有する薬物の腎排泄挙動の解析と投与計画

(主査)  
 論文調査委員 教授 瀬崎 仁 教授 宇野豊三 教授 岡田壽太郎

論文内容の要旨

生体に投与された薬物の多くは吸収、分布、代謝等の過程を経て腎より尿中に排泄される。このため、腎排泄は薬物の血液中濃度の変化と密接な関連を持ち、有効性及び安全性を決定する主要な因子のひとつとなっている。しかしながらヒトにおける薬物の腎排泄挙動の詳細、特に病態時の変動についてはなお不明の点が多く、複雑な腎挙動をとる薬物については適切な血液中濃度維持の困難な場合が少なくない。

著者はヒトにも適用し得る腎排泄機構の定量的解析法を考案し、これを用いて薬物の腎排泄挙動を解明すると共に、腎疾患時における薬物の投与計画設定に対する有用性をも明らかにすることができた。

(1) 薬物の腎排泄挙動の定量的解析法を確立するため、薬物一回投与後の非定型的腎クリアランス値を用いる解析法 (Scheme I) を考案し、家兎における sulfamethizole (SMZ), sulfamethoxazole (SMX), sulfanilamide (SA), phenolsulfonphthalein (PSP) の腎排泄挙動について検討を行った。即ち、式(1)より ER と  $P_f$  との関係を analog 及び digital computer を用いて解析し  $V_{max}$ ,  $K_m$ , R を求めたが、SA では分泌、PSP では再吸収が見られなかったのに対し、SMZ, SMX では分泌及び再吸収の両者が認められ、従来知見と一致した。また、本法による解析値が定型的腎クリアランスに分泌阻害を組み合わせた実験及び isolated renal tubules による薬物取り込み実験の結果とも符合することから、このモデル

糸球体濾過

分泌

再吸収

尿中排泄

$$U \cdot V = GFR \cdot P_f + S - A$$

$$S = \frac{V_{max} \cdot P_f}{K_m + P_f} \quad A = R \times (GFR \cdot P_f)$$

$$ER = \frac{U \cdot V}{GFR \cdot P_f} = \left( 1 + \frac{V_{max}}{(K_m + P_f) \cdot GFR} \right) (1 - R) \quad (1)$$

U: 尿中薬物濃度, V: 尿量, GFR: 糸球体濾過速度,  $P_f$ : 血漿中非結合型薬物濃度,  
 S: 分泌速度, A: 再吸収速度,  $V_{max}$ : 最大分泌速度,  $K_m$ : Michaelis 定数,  
 R: 再吸収速度, ER: 排泄比

Scheme I

の妥当性が確かめられた。従って尿細管分泌は Michaelis-Menten 式に従う能動輸送でその速度は血漿中の非結合型薬物の濃度に依存すること及び尿細管再吸収は受動輸送によることが推察される。

(2) (1)の結果に基づき、他の薬物及び犬、ヒトに対する本解析法の適用性について検討を行った。その結果、本法は両性化合物である ampicillin (ABPC), cephalexin (CEX) の腎排泄についても適用可能であるのみならず、犬及びこれまで明らかにし得なかったヒトにおける SA, SMZ, ABPC, CEX の腎排泄挙動の定量的解析にも応用し得ることが明らかとなった。

なお、これら薬物の分泌には種差がみられ、体重当りの  $V_{max}$  は家兎で最も大きく、犬、ヒトではほぼ同様の値となり、犬の腎挙動がヒトに類似していることが推察された。

(3) 次に腎疾患時における薬物の腎排泄挙動の変動を定量的に検討する目的で、急性腎不全病態モデルの犬を用いて実験を行った。その結果、SMZ, ABPC, CEX いずれにおいても分泌の  $V_{max}$  低下に起因する尿中排泄量の低下が認められた。この事実は、in vitro での uptake 実験や従来より知られている組織学的所見ともよく符合し、本法が病態腎における薬物挙動の変動の定量的解析にも応用し得ることを示すものである。

そこでさらに、症状の異なる二種の腎疾患の患者について ABPC 及び CEX の腎排泄挙動を解析し、病態の影響及び投与計画変更の必要性について検討を加えた。その結果、内因性クレアチニンクリアランス ( $C_{cr}$ ) は低下しているが  $PSP_{test}$  15分値 ( $PSP_{15}$ ) は正常な値を示した糸球体腎炎患者では分泌及び再吸収に関するパラメーターは健康人とほぼ同じ値となり、Wagner らの提唱している  $C_{cr}$  のみに基づく投与計画では不十分な場合のあることが明らかとなった。一方、 $C_{cr}$  と同時に  $PSP_{15}$  も低下した腎不全患者の場合は、糸球体濾過と共に分泌の  $V_{max}$  も低下すること、 $C_{cr}$  の低下より予想される以上に尿中排泄速度に大きな変動のあることが明らかとなり、 $C_{cr}$  と同時に  $V_{max}$  をも考慮した投与計画の必要性が示唆された。

(4) (3)で得られた知見に基づき、 $C_{cr}$  と同時に  $V_{max}$  をも考慮した腎障害時の薬物投与方法について検討を加えた。その結果、正常時のパラメータを使用して薬物の尿中排泄における糸球体濾過と分泌の比 (1:b) を算出し、 $V_{max}$  の変動を表わす臨床検査値として  $PSP_{15}'$  を用いることにより腎障害時における薬物投与間隔  $\hat{\tau}$  を求める式として式(2)を導くことができた。但し、 $\tau$  は正常時の投与間隔、 $a$  は腎外排泄率を示し、腎障害時の値には  $\wedge$  印を付した。また同様に投与量の変更に対する式も提出した。次にこれらの式の妥当性を確かめる目的で腎外排泄が極めて小さく、尿細管分泌の大きな CEX をモデル薬物として、neomycin または塩化第二水銀投与による急性腎不全家兎について繰り返し投与実験を行い、正常時の結果と比較した。その結果、 $C_{cr}$  のみに基づく方法では投与間隔変更、投与量変更のいずれの場合でも、繰り返し投与により血液中の薬物濃度が次第に上昇したのに対し、著者の方法に基づく投与計画では正常時に対応する血液中濃度を得ることができた。

$$\hat{\tau} = \tau \times \frac{a+1+b}{a + \frac{\hat{C}_{cr}}{C_{cr}} + b \cdot \frac{PSP_{15}'}{PSP_{15}}} \quad (2)$$

そこでさらに腎疾患患者についても(2)式の適用を試み、CEX を繰り返し投与した際の血液中 CEX 濃

度の追跡を行ったところ、正常時に等しい適切な血液中濃度パターンの得られることが確かめられた。

以上、著者は薬物の腎排泄挙動の定量的解析法を確立し、数種の薬物の腎排泄挙動を解明すると共に、腎疾患時の薬物排泄挙動の量的変化をも明らかにし、より安全かつ有効な投与計画の設計に資することができた。

### 論文審査の結果の要旨

薬物の腎排泄は、体内における薬物濃度の時間的な変化と密接な関係を有し、薬物の有効性及び安全性を決定する主要な要因の一つと考えられている。しかしながら、尿細管分泌過程を有する薬物の腎排泄挙動についての考察は比較的少なく、特に、ヒトにおける定量的な解析法は見当たらない。

著者は、尿細管再吸収は non-ionic diffusion に従う受動輸送、尿細管分泌は Michaelis-Menten 式に従う能動輸送であり、それらが血漿中の非結合型薬物の濃度に依存するとするモデルを考案し、腎排泄挙動を異にすることが知られている 4 種の薬物を用い、家兎、犬、ヒトにおける適用性について検討を行った。その結果、著者のモデルにより、分泌・再吸収の両過程を有する薬物についても、腎排泄挙動をそれぞれの輸送過程に分離して定量的に解明することが可能であることを明らかにした。

次に、病態腎における薬物の排泄挙動を犬を用いて検討した結果、腎障害時の排泄挙動の変化についても定量的な追跡が可能であることを認めた。そこでさらに、糸球体腎炎患者及び尿路閉塞性腎不全患者における ampicillin 及び cephalexin の排泄挙動について検討を行い、本解析法により患者のネフロンにおける個々の輸送過程を定量的に把握し得ることを見出した。

最後に、これらの成果にもとづいて、糸球体濾過と同時に尿細管分泌をも補正因子として含めた腎疾患時における薬物の投与計画の設計を cephalexin をモデルとして行い、個々の患者の病状に対応した投与計画が可能であることを確かめた。

以上本論文は薬物の腎排泄挙動の新解析法を確立すると共に、薬物の投与計画に必要な重要な知見を加えたものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。