

氏 名	灘 井 種 一 なだ い たね かず
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 52 号
学位授与の日付	昭 和 42 年 11 月 24 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	テトラサイクリンの消化管吸収に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 掛見 喜一郎 教 授 宇野 豊三 教 授 高木 博司

論 文 内 容 の 要 旨

薬物を経口投与した場合、その薬物が持つ効力は多くの場合消化管より吸収され、さらに体液を介して作用点に到達しなければ期待することはできない。しかしながら薬物の消化管よりの吸収は、薬物自身の本質的な性質あるいは共存する他の薬物などにより大きく左右される。

現在広範囲抗菌スペクトル抗生物質として広く使用されているテトラサイクリンは、経口投与した場合、その尿中排泄量が投与量に比してすくなく、またその間に著るしい個人差があり同時に他の薬物、あるいは食物の影響を大きく受け、特にカルシウム製剤と併用投与した場合には著るしい排泄量の低下をもたらすことが知られている。この原因としては投与前における力価の低下、投与後の消化管内での分解、化学構造に由来する本質的な吸収の悪さ、さらに同時に投与された薬物、あるいは製剤用添加物による吸収の阻害、分解促進などが考えられるがいずれも未だ充分な解明はなされていない。著者はこれらの原因を究明し合理的投与計画の設定に資するとともに、さらに消化管からの利用率を高める薬剤学的な手段を得る目的で本研究を行なった。

I テトラサイクリンの定量法ならびに安定性

テトラサイクリンの定量法については現在までに数多くの報告がなされているが、いずれも鋭敏度あるいは特異性の点で一長一短があり、著者の研究目的に適した方法とはいえない。

著者は *p*-nitrobenzenediazonium chloride を試薬として、水溶液中でのテトラサイクリンの化学的定量法について検討を加え、簡便で鋭敏な特異的定量法を確立した。またこの方法に下降式泔紙クロマトグラフィーを組合せテトラサイクリンの異性体である 4-*epi*-tetracycline が共存する場合の分離定量法を考案し、さらにパームチットカラムを併用して尿中のテトラサイクリンの簡便かつ特異的な定量法を確立することができた。

ついでこれらの定量法を利用してテトラサイクリンの水溶液中での安定性、特に消化管内 pH 領域で起る異性化反応について動力的検討を加え、この反応が可逆的で、ある種のアニオンの存在下で著るしく

促進されることを見い出した。なお微量のカルシウムの存在はこの異性化反応を著るしく遅延せしめ、安定性の点からすれば極めて良い添加剤となり得ることを認めた。

II テトラサイクリンの消化管吸収

テトラサイクリンの消化管吸収についてラットの胃、および小腸を用いて検討を行ない、このものが胃からはほとんど吸収されないことを認めた。また小腸還流実験で得られた結果は、現在までに検討された他の一般的な医薬品に比べて著るしく悪く、このものの本質的な難吸収性が認められた。さらに溶液状態からの吸収を促進させると考えられる添加物約15種について検討を行なったが sucrose ester の著るしい吸収促進作用以外は、ほとんど見るべき効果を示す物質はなかった。また (I) における in vitro の実験で 4-*epi*-tetracycline が生成することを認めたが、さらにラットを用いた in vivo の実験を行ない、消化管内で異性化反応が起り、抗菌力を持たない異性体 4-*epi*-tetracycline が生成することを確認した。しかしながら経口投与の場合には、人あるいはラットいずれの内服例においてもその後の尿中に 4-*epi*-tetracycline の存在を認めることができなかった。そこで 4-*epi*-tetracycline を多量に含む試料を調製し、ラット小腸還流実験、および人についての内服実験を行ない、このものが生理的な腸管の pH 領域ではほとんど吸収されないことを見い出した。

III テトラサイクリンの吸収におよぼすカルシウムの影響

テトラサイクリンがカルシウムと共に経口投与された場合、著るしい尿中排泄量の低下をきたすが、これを人について検討した結果、その低下が消化管よりの吸収の段階で生じることを確かめた。さらにラット小腸還流実験を行ない、カルシウムが存在する場合の吸収を詳細に検討したところ、還流液の pH が 6.2 の場合には、少量のカルシウムの存在は吸収にとってむしろ有利に働くが、さらにカルシウム量が増すと、吸収は低下することが認められた。これに反して pH がほぼ 7.5 以上になるとカルシウムの存在によりテトラサイクリンの脂溶性が著るしく増加し、吸収にとって有利な条件となり、同時に還流実験においても吸収の増加が認められた。しかしこれは消化管壁を透過して吸収されたのではなく、カルシウムの存在によってテトラサイクリンと消化管壁との結合が生じた見掛け上の結果で、テトラサイクリンの消化管膜透過は、このためにかえて悪くなることが認められた。そこで対照となる蛋白にラット消化管の上皮細胞画分を選び、カルシウム存在時におけるこの種の結合を検討し、結合が生じるためにはカルシウムの存在は絶対的な条件であることを確認し、単独投与時に生じる著るしい吸収の個人差は endogenous なカルシウムを含め、消化管内に存在するカルシウム量の多少によって生じるものと推定した。またこの結合が EDTA などのキレート試薬の添加により簡単に切れることを見い出したので、この種の結合を阻害する物質はテトラサイクリンの吸収を増加させ得ると考え、種々の阻害物質について検討した結果、EDTA, Na-hexametaphosphate, tartaric acid, citric acid などがいずれも in vitro での結合を阻害し、さらに人について、カルシウムによるテトラサイクリンの著るしい吸収阻害効果を軽減することを認めた。

以上著者はテトラサイクリンの化学的定量法を確立し、これを利用して消化管内における安定性、消化管吸収、および消化管内での相互作用と吸収の関係など、従来未解決であった多くの基礎的諸問題を明らかにすることができた。また製剤面では、消化管吸収を増加させ得る種々の添加物について検討を加え、

その吸収増大作用の一端を解明することができた。ここに得られた知見は薬物の適正な配合，合理的投与形態，投与計画の設定など薬剤学的に重要な諸問題に対し有力な示唆を与え得るものと考ええる。

論文審査の結果の要旨

広範囲抗菌スペクトルをもつ抗生物質として，永年にわたり広く医療に供せられているテトラサイクリン（TC）の吸収については，今なお解明されない幾多の疑問が残されている。灘井はTCに対して極めて鋭敏な特異的な簡易定量法を確立し，TCの水溶液中の安定性，種々のpH領域における異性化反応，消化管吸収，消化管内の相互作用と吸収の関係について詳細な検討を行なった。

TC経口投与後尿中排泄データを解析し，その結果尿中排泄量の低下，個人差の著るしい原因は何れも消化管からの吸収の段階において生ずることを見出した。

従来のpH分配仮説に従えば，分配比の増大は吸収に有利に作用し，小腸還流実験により薬物の減少率は吸収の増大に直接関連すると考えられていたが，TCにおいてはカルシウム存在により，消化管と相互作用が起り，還流液中のTCの減少は単なる見掛けの結果で，これにより吸収の良否を判定することの危険性を指摘した。さらにヒトにおいてTC投与後動力学的手法を利用して，尿中排泄量から薬物の体内における動態を予知し得ることを明らかにした。

またTCの利用率は消化管中の安定性，溶解速度に影響されるほか，消化管壁あるいは消化管内容物との相互作用も大きな要因となり，カルシウム量の多少が吸収に鋭敏に作用し，吸収阻害抑制剤の添加によりTCの利用率を著るしく改善し得ることを発見した。

TCの吸収に関するこれらの知見は，薬物の投与形態，投与計画等に多大の寄与をした。

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。