

|         |                                         |
|---------|-----------------------------------------|
| 氏 名     | 上 能 伊 公 雄<br><small>じょう の い く お</small> |
| 学位の種類   | 薬 学 博 士                                 |
| 学位記番号   | 論 薬 博 第 184 号                           |
| 学位授与の日付 | 昭 和 52 年 9 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  | アロキサン糖尿病ラットにおける薬物の消化管吸収の特性に関する研究        |

論文調査委員 (主査) 教 授 岡田壽太郎 教 授 瀬 崎 仁 教 授 宇 野 豊 三

### 論 文 内 容 の 要 旨

病態とは生体の生理機能に異常が生じた場合である。この生理機能の変化が薬物の消化管吸収の様相にも影響をもたらす可能性は存在する。薬物投与の対象は常に病態であることを考えると、病態動物における薬物の生体内移行の解明は、薬物療法の有効性、安全性の見地から重要な課題である。しかしながら、病態時の生理的異常と薬物の消化管吸収の関係について論じた研究は極めて少ない。

著者は病態動物としてアロキサン糖尿病ラットを選び、消化管内で解離状態を異にする3種類の薬物の消化管吸収を、ラット *in situ* 小腸連続灌流法により検討し、病態時における薬物の消化管吸収の特性、ならびにその機作を解明することを目的として本研究を開始した。その結果、糖尿病ラットにおける薬物の吸収は対照群のそれに比較し有意に増加すること、その吸収は血糖値と良好な相関を有すること、および消化管内のグルコースによりある種の薬物の吸収は影響を受けることを明らかにすることができた。

#### I. アロキサン糖尿病ラットにおける薬物の消化管吸収の特性

ラットにアロキサンを投与して糖尿病とすると多飲、多食の行動を示すとともに、高血糖が認められた。ヘマトクリット値は対照群に比較して有意な差は認められず、また体重はむしろ減少傾向を示すことが明らかになった。これらのことは、糖尿病ラットにおいては体内の水の出納が著しく増加していることを示唆するものである。

このような病態生理的特徴を有する糖尿病ラットを用いて、薬物の消化管吸収実験を行った。灌流液は一定濃度の薬物を含むとともに、その張度は塩化ナトリウムによってそれぞれ生理的に高張、等張、および低張としたものを用いた。その結果、薬物の解離状態、ならびに灌流液の張度の如何にかかわらず、いずれの場合においても糖尿病群においては対照群に比較して有意に水の吸収が増加し、これに伴って薬物の吸収率が増加していることが明らかとなった。しかし、対照群、糖尿病群で得られた水の移動と薬物の吸収率の関係を示すそれぞれの回帰直線は互に重なり合い、1本の回帰直線と見なすこと

が可能であり、糖尿病群の場合は単にその回帰直線上を移動したものと考えられる。このことから、糖尿病ラットにおける薬物の吸収の増加は、単に水の吸収の増加に起因していることが明らかとなった。

## II. アロキサン糖尿病ラットにおける薬物の消化管吸収におよぼすグルコースの影響

糖尿病の病態生理として血中グルコース濃度が上昇することは知られている。また、薬物の消化管吸収はグルコースの存在で種々影響を受けることはすでに明らかにされている。著者は糖尿病ラットにおける薬物の消化管吸収におよぼすグルコースの影響について検討を試みた。すなわち、I で用いた灌流液の組成である塩化ナトリウムの代りにグルコースを用いて吸収実験を行い、得られた結果を I で述べたものと比較した。

ラット消化管の生理的 pH 領域において非解離型として存在する薬物の場合にはグルコースによる影響は認められなかったが、解離型として存在する場合、カチオンでは吸収率の増加が、またアニオンでは逆に減少することが、血中グルコース濃度、水の移動に関係なく一様に認められた。

一般に、血中薬物濃度が高い場合には体内の組織、器官にも高濃度で存在していることは知られている。ここで行った一連の実験において、塩化ナトリウムとグリコースをそれぞれ灌流液の組成とした場合に、両者の間に明らかに差が認められたことは、血中グルコースは消化管膜を介して消化管腔に分泌されないことを示唆するものである。そこで、血中グルコースの消化管への透過性について検討したところ、薬物の場合とは異なってグルコースは消化管腔に分泌されないことを明らかにすることができた。

## III. アロキサン糖尿病ラットにおける薬物の消化管吸収の特性の解明

I において見い出された糖尿病ラットにおける薬物吸収の増加は、薬物療法を行う上に重要な示唆を与えるものである。そこで、この増加をもたらした機作について考察を加えた。

まず、血糖値と血漿浸透圧との関係について検討した結果、血漿浸透圧と、血中グルコース濃度あるいは血漿中グルコース濃度との間にはそれぞれ良好な相関のあることが明らかとなった。また、本実験に用いたすべての条件で血糖値と、水の移動ならびに薬物の吸収率との間にもそれぞれ良好な相関が得られた。さらに、対照ラットにグルコースを静注して人為的に高血糖モデルラットを作製し、水の移動ならびに薬物の吸収におよぼす高血糖の影響について検討した結果、糖尿病ラットに認められた現象と同様の結果が得られた。一方、糖尿病ラットにインシュリンを投与し血糖値を対照群のレベルまで低下させたラットにおいては、水の吸収は減少し、さらに薬物の吸収そのものも減少することが明らかになった。

これらのことから、糖尿病ラットにおける薬物の消化管吸収の特性の機作は、血糖値の上昇により血漿浸透圧が増加し、小腸壁を介して灌流液との浸透圧勾配が増加するために、これを調整すべく水の消化管よりの吸収が増加し、それに伴って薬物の吸収が増加するものと考えられた。

以上、著者はアロキサン糖尿病ラットにおける薬物の消化管吸収の特性について、種々の観点から考察を加えた結果、臨床の場合における糖尿病患者の血糖値調整の重要性、ならびに薬物療法上、薬物の選択や投与量設定に慎重な配慮の必要性を明らかにすることができた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、糖尿病症状における消化管からの薬物吸収に関する研究を対象としている。

薬物の大半は、経口投与され消化管から体内に吸収されるのであるが、薬物投与の対象は、当然病気の人間であって健康人ではない。特に糖尿病は比較的長期に亘り、薬物を連用する一例である。

著者は、アロキササン投与によりラットを糖尿病とし、これに各種薬物を投与して消化管吸収を測定した結果、常態に比し、薬物吸収が有意に増加することを認めた。そしてその原因は、血中グルコース濃度の増大に基づく浸透圧の増加、いいかえると水の吸収量増加と密接に関係するものであることを明らかにした。これは人の糖尿病における多飲、口渇、多尿現象から考えても矛盾がない。

上記の成果は、薬剤学の領域において寄与するところがある。

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。