

氏 名	掛 見 正 郎 かけ み まさ お
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 204 号
学位授与の日付	昭 和 53 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	解熱鎮痛薬の生体内動態と解熱効果に関する薬動力的研究

論文調査委員 (主 査)
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

薬物を生体に投与した後、出現する薬効の時間的推移を、生体内薬物動態と定量的に関連付けることは、臨床薬動力学並びに臨床薬理学上重要な課題の1つである。近年、ヒトの血漿中薬物濃度と薬効とを直接関連させることにより、薬物投与計画の最適化を目指した研究が行われつつある。しかしながら、whole body として現われる薬効の時間的推移は、薬物による生体恒常系の変動に伴なう種々の生理的因子を含んでおり、生体内薬物挙動と時間的に一致しない場合が少くない。著者は、数種の代表的な解熱鎮痛薬について、その体温降下作用に及ぼす生理的因子を究明し、生体内薬物濃度と薬理効果とを定量的に関係付ける方法を確立すると共に、合理的投与計画の設定や最適剤形の設計等、臨床薬動力学上重要な諸問題に対して基礎的な寄与をなすべく本研究を行った。

〔I〕 解熱鎮痛薬の生体内動態と薬理効果

解熱鎮痛薬は化学構造上少なくとも3系統に分類されるが、本研究では各々から1種ずつ即ち、acetaminophen (アニリン系)、4-aminoantipyrine (ピラゾロン系)、salicylamide (サリチル酸系)を用いた：まず、平熱ラットを使用して、各解熱薬を経口投与後、直腸、皮膚温度を経時的に測定し、さらに生体の体温調節系に密接に関与している代謝産熱量及び蒸散熱量を経時的に測定した。一方生体内薬物レベルは、血中及び脳内の未変化体濃度を測定した。実験の結果、各薬物共投与後速やかに平常体温を下降させること、この作用は蒸散がほとんど関与せず、主として産熱機構の抑制によるものであること、脳内での薬物挙動は血中濃度と平行し薬物動力学上同一の compartment に属していること、及び生体内薬物動態に比べ直腸体温降下作用は最大効果到達時間、効果持続時間共1時間から2時間の遅れが存在すること、効果の開始には遅れが見られないことを認めた。次に、pyrogen により発熱させたラットを使用して解熱効果を測定した。pyrogen として、baker's yeast を用いると再現性ある二峰性の体温上昇を認め、この第2峰目に達してから解熱薬を経口投与した。実験の結果、baker's yeast による発熱は、産熱機構の活動増大に起因すること、少なくとも2種以上の内因性 pyrogen (EP) が発熱に関与していると予測できること、用いた解熱薬は EP の生体内挙動に影響を及ぼさないと考えられること、平熱ラットを使用した場合の結

果と比較して、発熱時には解熱薬に対する感受性の著明な増大が見られるが、薬物の作用機序自体には変化が認められないことを明らかにした。

次に、発熱ラットを使用して salicylamide と 4-aminoantipyrine を同時併用投与し、それぞれの生体内動態及び解熱作用に及ぼす影響について検討を加えた。その結果、薬物未変化体の生体内動態は、併用投与による影響をほとんど受けないこと、解熱効果は両薬物の投与量比によって影響を受け、投与量が salicylamide $\gg$ 4-aminoantipyrine のとき、相加的な効果を認めたが、4-aminoantipyrine の投与量を増すに従って salicylamide の効果が見掛上消失し、薬効に飽和現象が存在することを認めた。

〔Ⅱ〕 解熱鎮痛薬の生体内動態と薬理効果のシミュレーション

〔Ⅰ〕で明らかにした解熱薬及び pyrogen の作用に対し、重要な役割をはたしている体温調節系について、その動特性を明らかにする目的で物理モデル化を行った。まずラットの体温分布を体心温 (T_c) と表面温 (T_s) に分け、それらの温度は、産熱 M と熱損失 (蒸散 V , 熱伝導 K , 対流及び放射 L) の平衡関係によって決定すると仮定して、式 1, 及び式 2, を導いた。

$$c \cdot W_c \cdot \frac{dT_c}{dt} = M - V - K(T_c - T_s) \quad (1)$$

$$c \cdot W_s \cdot \frac{dT_s}{dt} = K(T_c - T_s) - L(T_s - T_a) \quad (2)$$

ここで、 $c \cdot W_c$, $c \cdot W_s$ はそれぞれ体心、体表面層の熱容量であり、 T_a は外気温である。式 1, 式 2 において、 M , V , K が体温調節中枢による制御を受けるものと仮定し数式化を行った。この数式化の要点は、 T_c と T_s の重み付き平均値 T_b を set point とし、 T_b の変化する大きさ及び速度に応じて M , V , K に negative feed back することである。解熱薬及び pyrogen の作用は M 及び K に直接作用するものとした。解熱薬の生体内挙動は、compartment 理論によってモデル化し、最小有効濃度及び最大飽和濃度の因子を付け加えて薬物作用項〔D〕を数式化した。一方、pyrogen 作用項は実測が不可能であるため、analog computer の任意関数発生器を使用して推定し、それを関数近似することでモデル化を行った。salicylamide と 4-aminoantipyrine の併用投与時の薬物作用項は、それぞれの単独投与時の〔D〕を使用し、両薬物の効力比の因子を付け加えて表現した。これらの数式は、analog 及び digital computer を使用して解を求め〔Ⅰ〕で得られたデータに適合するかどうかによって、モデルの妥当性を評価した。その結果、平熱ラットにおける acetaminophen, 4-aminoantipyrine, salicylamide の体温降下作用、発熱ラットにおけるこれら 3 種の解熱薬の作用、及び 4-aminoantipyrine と salicylamide の解熱効果に関する併用効果は、各解熱薬の生体内薬物動態のデータと、式 1, 式 2 を含めた体温調節系のシミュレーションモデルを用いて忠実にシミュレートできることを認めた。また yeast による発熱効果発現には少なくとも 4 つの過程が関与することが示唆され、体温生理学の分野で報告されている外因性 pyrogen の作用機序を支持する結果を得た。さらに併用投与時の解熱効果動態は、薬物生体内動態のデータのみからでは予測できないが、シミュレーションモデルにおける〔D〕の値を組み合わせることで予測可能であることを明らかにした。

以上〔Ⅰ〕及び〔Ⅱ〕の結果から著者は次のような結論を得た。(a) 解熱鎮痛薬は体温調節中枢に対して

可逆的かつ直接的な作用を有し、この体温調節中枢の働きにより、産熱機構の抑制と伝熱機構の活動増大を来して体温を降下させる。(b)体温調節系の働きは、式1、式2に示した体熱平衡式を用いて物理モデル化が可能であり、このモデルを介して解熱効果と生体内薬物濃度を、定量的かつ速度論的に関連付けることが出来、さらに併用投与時の解熱作用の予測が出来ることの2点を明らかにすることができた。

本研究で用いた薬理効果のシミュレーション法は、体温調節系ばかりでなく、他の生体恒常系に作用する薬物にも応用可能であり、臨床薬動力学及び生物薬剤学上有力な方法を提供し得たものと考ええる。

論文審査の結果の要旨

本研究は薬物動力学的手法を用い、解熱鎮痛薬の薬理効果およびその生体内動態を定量的に関連づける方法を確立したものである。

解熱鎮痛薬として三系統の薬物を選び、まずラットを用いてそれらの未変化体の濃度変化が動力的に一次速度過程の one compartment open model に従うことならびに解熱薬の主な作用部位である脳での分布が血中での薬物の挙動とほぼ平衡に達しており同一の compartment に属するとみなせることを明らかにした。ついで平熱ラットを使用して体温降下作用を検討し、直腸体温降下作用が主として産熱の抑制によるものであり、蒸散はほとんど関与しないことを明らかにした。ついで、baker's yeast 投与による発熱ラットについても同様の検討を行い、これらの薬物が平熱、発熱にかかわらず、産熱機構をふくめた各種体温調節系に対して直接かつ可逆的に作用し、その結果が直腸温の降下に現れることを認めた。さらに、体熱平衡式を用いた物理モデルを考案し、モデルによって解熱効果と薬物の体内移行動態とを定量的に関連づけることに成功した。本研究は、薬物の投与計画や製剤設計などの問題に寄与するところ大である。

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。