

氏 名	鈴木悦子 すずき えつこ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第129号
学位授与の日付	昭和49年9月24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	薬物の消化管吸収における併用効果に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 瀬崎 仁 教授 中垣正幸 教授 宇野豊三

論文内容の要旨

薬物の Bioavailability を高めることは治療上重要な課題のひとつである。近年、医薬品は単独投与より、併用投与されることが多くなったため、単独投与時には起らなかった思いがけない相互作用が生じ、その結果 Bioavailability の低下を来す場合もあることが指摘されている。薬物を経口投与する際起る問題について考えてみると、併用薬物が、主薬との物理化学的な相互作用によってその有効濃度を低下させたり、あるいは膜の透過性を変化させたり、あるいは胃滞留時間、腸運動、血流などの生理的因子を変えたりすることがあると考えられるが、このような相互作用の機作に関する説明が十分行われているとは言えず、単に現象を認めるに止っている報告も多い。

そこで、このような併用効果の機構の一端を明かにし、薬物吸収の調節を図るための基礎的知見を得ることを目的として本研究を行った。吸収実験にはラットを用い、結果の解析を容易にするため薬物は水溶液の状態での投与し、また、吸収が行われている場での条件をできるだけ一定に保てるよう実験は主として in situ 法によった。その結果、併用薬物による相互作用の機構を吸収が進行する過程、すなわち、消化管腔内、吸収膜面付近、および吸収膜面から血液に至る各段階と対応させながら明らかにすることができた。

(I) 薬物の消化管吸収におよぼす複合体形成の影響

分子間に作用する力の複雑さや多様性のため複合体や分子間化合物などの明確な定義や分類は統一されていないが、著者はそれらの中で、水溶液中で(1)いわゆる平面構造をもつ二種の薬物によって生成した薬物複合体ならびに、(2)異なる付号の電荷をもつイオン型薬物分子間で生成した ion pair の二つのタイプの複合体に関してその消化管吸収を検討した。

- (1) 受動拡散によって吸収される薬物複合体についての報告は既にあるが、能動輸送によって吸収される薬物に関してはいまだに見当らない。そこでモデル薬物として L-tryptophan を選び xanthine 誘導体および flavin mononucleotide との複合体の小腸吸収について種々検討を行った。L-tryptophan

自体の小腸吸収は極めて速かで Michaelis-Menten 式によく一致するが直腸ではほとんど吸収されず能動輸送機構を欠くと思われた。また、用いた xanthine 誘導体の中で最も吸収の遅い 7-hydroxyethyltheophylline と難吸収性の flavin mononucleotide について吸収の抑制が認められた。前者の場合は吸収は相互に低下したが、後者の場合は吸収膜面や中性アミノ酸の輸送系への直接的な阻害作用はほとんど認められず、L-tryptophan の有効濃度の減少としてほぼ説明しうることが明らかとなった。

- (2) ion pair の形成によってカチオン性薬物である quinine および chlorpheniramine の吸収は一定の条件下で促進された、吸収が促進されるためには有機溶媒への分配率が増加し表面張力が低下することが必要条件となるが、この等の物理化学的性質のみでは説明のできない組合せもみられた。一方、脂溶性の増大は対応するアニオン性薬物の吸収には何ら促進効果をもたらさなかったため、最終的に ion pair のまま膜を透過していないことが明らかになった。そこで、ion pair の直腸吸収をコトパートメントモデルに従って速度論的に解析したところ、カチオン性薬物の管腔から吸収膜面への移行の過程がアニオン性薬物の存在によって促進されることが明らかになった。従って、ion pair 形成は吸収粘膜面への取り込みの段階で吸収に有利に作用していると思われる。ion pair の胃吸収が表面張力の低下、言い換えると、表面活性の促進によく一致したことなどを考慮すると、疎水性に富んだ ion pair が吸収膜面近傍に高濃度に存在する領域が形成されて、これがカチオン性薬物の吸収促進効果に寄与しているものと推論した。

(II) カチオン性薬物の消化管吸収における競合現象

溶液中では何ら相互作用を有しない二種のカチオン性薬物が吸収（膜透過）の段階で競合する場合のあることを明らかにした。

モデル薬物として用いた pralidoxime iodide (2-PAM) と三級アミン化合物は、いずれも吸収に濃度依存性を示した。吸収における競合は 2-PAM とアミン化合物間、二種のアミン化合物間で生じたが、見掛け上 Michaelis-Menten 式の拮抗的阻害のパターンに一致した。アミン化合物による 2-PAM の吸収の抑制効果は両薬物が管腔側に、しかも同時に存在していなければ起らず、また、アミン化合物は膜の透過性そのものは変えていないことが明らかになった。このような現象をもたらすアミン化合物の薬理作用は異り、逆の作用をもつものさえあるにもかかわらず、一様に 2-PAM の吸収を抑制していることから、共通の構造 (phenyl alkylamine) と関連をもつものではないかと推察された。そこでさらに吸収における競合の機構を in situ ループ法、in vitro 反転腸管法、in vitro 剥離小腸上皮細胞などを用いて検討したところ、2-PAM の組織内への蓄積、ならびに上皮細胞への取り込みが共存するアミン化合物による抑制されることが明らかとなった。

以上、著者は医薬品の消化管吸収におけるいくつかの未知の併用効果に関して検討を行った。その結果、吸収の行われている場の条件を厳密に一定に保っても、(a)溶液中の物理化学的な相互作用によって有効薬物濃度が低下する場合、(b)ion pair によって示されたように吸収膜面近傍での薬物の挙動が併用薬物によって変化する場合、(c)溶液中では何ら相互作用が見られず吸収膜面の上皮細胞付近を透過する段階で競合を起す場合など、種々の興味ある機作によって吸収が変化することを明らかにすることができた。こ

こに得られた結果は、薬物の吸収特性を正しく予測する上での、また、薬物吸収機構を明らかにする上での基礎的知見となりうるものと考ええる。

論文審査の結果の要旨

近年薬物の Bioavailability をめぐる問題が注目を集めているが、何種類かの薬物を同時に投与した場合についての研究は極めて少ない。

著者は薬物の消化管吸収における併用薬物間の相互作用に着目し研究を行った。すなわち、はじめに併用薬物間に水溶液中で複合体やイオンペア形成など物理化学的な相互作用が存在する場合について検討し、L-Tryptophan のように能動輸送によって吸収される薬物でも、複合体形成による有効濃度の減少がそのまま吸収に反映することを明らかにした。また、カチオン性薬物とアニオン性薬物とのイオンペア形成による脂溶性の増大は、そのまま消化管吸収には反映せず表面張力の低下が必要条件であって、カチオン性薬物の管腔から吸収面への移行の過程が共存するアニオン性薬物によって促進されること、および、吸収の増大はカチオン性薬物についてのみ認められることを明らかにした。次いで、2-PAM をモデル薬物として併用薬物との間に物理化学的な相互作用の認められない場合について検討し、薬理作用を異にする多くのカチオン性薬物が2-PAM の小腸吸収を一様に抑制することを明らかにした。この吸収抑制効果は、薬物による膜の透過性変化そのものに由来するものではなく、分子内に共通の部分構造として、phenylalkylamine 基を持つことが一つの条件となっていることを見出した。

以上の業績は消化管吸収におけるいくつかの未知の併用効果の解明を含むもので、薬剤学的に新しい領域であると共に薬物の消化管吸収特性の解明に資するところが大きい。

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。