

氏 名	小 室 徹 雄
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 186 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	絶食ラットにおける薬物の腸管吸収に関する研究

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

術前術後、極端な食欲不振など、臨床面においては勿論、動物実験においても一晩絶食、24時間絶食など軽度の絶食状態には頻繁に遭遇する。従来、薬物の消化管吸収に関する研究は、主として薬物側、それも物理化学的性質を中心として進められて来ており、生体側の生理的諸性質あるいは動物を固体全体として把えての研究は比較的少ない。著者は、軽度の絶食状態を設定し、招来する生理的变化、薬物の小腸吸収の変化、また、それらの相互関係を明らかにすることを目的として研究を行った。その結果、生理的諸要因、とくに脱水に基づく生体の内部環境の恒常性維持能力の低下、薬物の吸収抑制などの興味ある知見を得ると共に、両者間に密接な関連性の存在することを明らかにし、薬物吸収における生理的因子の重要性など、生物薬剤学の立場から、動物実験においては無視し得ない基礎的知見を得ることが出来た。

(I) 絶食によるラットの生理的諸因子の変動

一般に極端な絶食状態にある生体では、種々の実質性臓器の萎縮と共に、筋肉、脂肪、血液の減少が著明に現われることが知られている。著者の行った実験においても、従来の知見と同様に、各種臓器、組織、また個体全体としての萎縮を認めたが、さらに体重の減少率を上回る腸、肝、脾などの内臓の顕著な減少と共に副腎の軽度な肥大などを観察した。また、絶食により飲水量が激減すること、Na⁺の負の出納が継続すること、腸管組織液の減少量が実質部分の減りより著明に大きいこと、などの実験結果から、生体に及ぼす絶食の影響は、特に体液部分に顕著に現われることが示唆されたので、血液を対象としてさらに検討を加えた。その結果、絶食時間に比例したヘマトクリットの上昇、循環血漿量の減少、および血漿中の蛋白、糖濃度の低下を認めたが、血漿の含水率や比重には特に差異のないこと、赤血球に関しては、その大きさと量とには変化を認め得なかったが網赤血球数が減少していること、などの知見を得た。これらの事実より、絶食は生体内の体液平衡に無視し得ない影響を及ぼすこと、体重の減少と共にヘマトクリットの上昇が絶食状態を表現するための指標の一つとなり得ること、などを明らかに

することが出来た。

(II) 絶食ラットにおける薬物の腸管吸収

絶食の招来する生体の各種構成々分の萎縮、体液平衡の乱れなどから、体内における物質の速やかな動きが抑制され、その結果、腸管壁を介しての薬物の血液内移行に不都合な影響の現われる可能性が示唆された。絶食状態における腸管吸収を、主として受動拡散により吸収されることの認められている Sulfanilamide、また能動的に吸収されることの知られている Tryptophan など数種の薬物を用い、in situ 小腸連続灌流法により検討した結果、いずれの薬物も吸収が顕著に抑制されること、その抑制現象が灌流液の張度に無関係であること、しかし水の正味の腸管吸収は張度により差違のあること、非絶食ラットで一般に認められている薬物と水の吸収との間に成り立つ関係が絶食ラットにおいても成立すること、などの知見を得た。

(III) 絶食ラットにおける薬物の腸管からの吸収機構

絶食により生体の生理的諸因子に変化が生じて薬物の吸収が著しく抑制される現象を、主として(1)吸収表面積、(2)薬物の分布容量、(3)体液平衡、の三点から検討した。

従来の知見から、絶食、あるいは Mitomycin C などの抗腫瘍剤投与により腸粘膜上皮細胞数が著明に減少することが知られているので、この点に着目して検討した結果、抗腫瘍剤前処理ラットでは、絶食の場合と同様に、薬物の吸収抑制および腸管重量の減少が顕著に認められること、腸管重量と薬物吸収量との間に良好な相関性が存在すること、しかし絶食の場合とは異なり体重の減少率が軽度であること、などの知見を得た。腸粘膜の絨毛が絶食により著しく萎縮するという顕微鏡による観察結果を考慮すれば、以上の事実から、絶食による小腸の吸収表面積減少が薬物の腸管吸収を抑制する要因の一つであることを明らかにすることが出来た。

絶食による体重減少は、その大部分が水の損失に起因すると考えられるので、このことから薬物分布容量の減少が示唆される。絶食ラットにおいて、血液を含め薬物の分布し得る体液量が著明に減少していること、体液量の指標の一つと考えられるヘマトクリットと薬物の吸収率との間に良好な相関々係が存在すること、薬物の吸収率が対照に比して低いにも拘らず有意に高い血中濃度が与えられること、などの実験結果を得たことから、薬物分布容量の減少が腸管吸収を抑制する要因の一つであることを明らかにすることが出来た。

薬物の吸収と水の動き、この両者は互に関連しており共に絶食により顕著に抑制されたが、この点に着目して体内における水の動態の面から吸収抑制機構の解明を試みた。その結果、絶食ラットでは、水分を血中に負荷した場合、血中からの過剰水分の消失が著しく抑制されること、灌流液を高張化した場合、水分が血中から腸管内へ移動するため血液水分が著明に失われるにも拘らず、組織間質液などからの水分の補給が速やかにはなされないこと、などの知見を得た。これらの事実から、腸管内から血中へ、さらに薬物の分布し得る細胞間質液などへの水の動きが、あるいはこの逆方向への水の動きが絶食により著しく遅延することにより、つまり体内における水の速やかな再分配が絶食により著明に抑制されることにより、薬物の吸収が二次的に抑制されることを明らかにすることが出来た。

以上、著者は、絶食ラットにおける薬物の腸管吸収を生体側の生理的因子に着目して種々検討し、そ

れらとの関連性を明らかにすることにより、生物薬剤学の立場から薬物の吸収機構を解明しようとする場合に有用な基礎的知見を得ることが出来た。

論文審査の結果の要旨

本論文は、絶食状態における薬物の腸管吸収に関するものである。著者は、薬物投与の対象が病気状態であって、健常状態ではないことを考慮し、絶食状態（いわば健常とは正反対の状態）にしたラットを用いて薬物の腸管吸収につき検討した。

まず健常なラットと比較しつつ絶食ラットの生理状態を調べたところ、各臓器・組織に萎縮が認められ、特に体液部分の減少が顕著であった。ついで、絶食ラットにおける薬物の腸管吸収を検討したところ、吸収が顕著に抑制されていることが明らかになった。

一方、薬物吸収と水の吸収とは密接な関連がある。生体内では体液（組織間質液と血液）が或種の平衡を保っているのであるが、絶食状態では、この平衡を保つための水の相互移動が著しく遅延し、従って腸管吸収も抑制されるものであると結論した。

上記の結果は、薬剤学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。