

Title	サルファ剤の生体内挙動におよぼすサルチル酸の影響
Author(s)	東, 豊
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32236">https://hdl.handle.net/11094/32236</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 3 】

氏名・(本籍)	ひがし 東	ゆたか 豊
学位の種類	薬	学 博 士
学位記番号	第	4 4 9 1 号
学位授与の日付	昭和 54 年 2 月 23 日	
学位授与の要件	薬学研究科 応用薬学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当	
学位論文題目	サルファ剤の生体内挙動におよぼすサルチル酸の影響	
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 皎	(副査) 教授 青沼 繁 教授 岩田平太郎 教授 近藤 雅臣

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 序 論

近年、臨床の場においては薬剤の単独投与よりむしろ、多剤併用による治療法がさかんに行なわれるようになって来た。また、患者自身も単一の疾病のみでなく、2種以上の疾病を併発し、それぞれの治療薬剤を複数の医師から投与される機会も多い。このように、2種以上の薬剤を併用する機会は今後ますます増加する方向にある。薬物の併用投与には有利な面がある反面、薬物の相互作用が原因と予想できる重篤な副作用が起こるとも報告されている。従って、薬物療法においては、単に個々の薬物の薬理作用および体内動態を知るだけでは薬の正しい取り扱い、投与計画をたてることはできない。薬物の相互作用に関して十分に理解した上で患者に薬剤を投与することは、今後、医師・薬剤師にとって不可欠な問題となると思われる。

薬物の生体内での挙動が変化する相互作用は現在、生物薬剤学の主要研究課題の1つとなっている。吸収、生体内分布、代謝、排泄の個々の段階における相互作用に関する報告は多くあるが、併用による影響を系統的に検討した報告は少ない。

そこで、著者は数種のサルファ剤をラットに静注した後の生体内挙動におよぼすサルチル酸併用の影響について検討した。さらに、サルファ剤のたんぱく結合および血球への分布に対する影響について検討し、その機構について考察を加えた。

#### 本 論

#### 第 1 章 サルファ剤の牛血清アルブミン(BSA) との結合におよぼすサルチル酸の影響

8種のサルファ剤の BSA との結合におよぼすサルチル酸の置換効果を pH 7.4, 37° で平衡膜透

析法を用いて検討した。その結果、サリチル酸が共存することによって、検討したすべてのサルファ剤のBSAとの結合が阻害されることが認められた。また、各サルファ剤がサルチル酸によって置換される量と、共存しないときにBSAに結合していたサルファ剤量との間には良好な相関が得られた。このことは、各サルファ剤のBSAとの結合に対するサルチル酸の displacing activity が一定であることを示している。

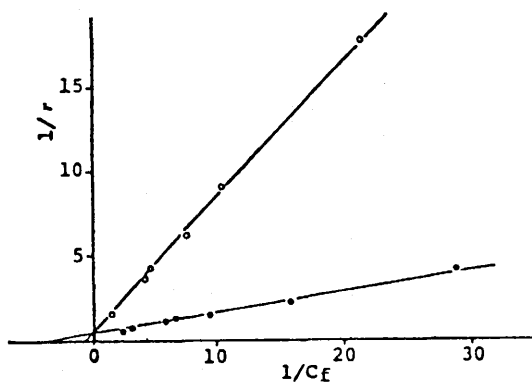


Fig. 1. Double-reciprocal Plots of Sulfamethoxazole-BSA Interaction with and without Salicylate  
 —●— : without Salicylate  
 —○— : with 1 mM Salicylate

Sulfamethoxazole のたんぱく結合は、サルチル酸の共存で大きく阻害されており、 $1/r$ ,  $1/C_f$  の double-reciprocal plot を行なうと、Fig. 1に示されるように、各 plot は直線となり、縦軸上の一点で交わり、同じ結合部位で競合的に阻害することが明らかとなった。

## 第2章 サルファ剤の血球への分布におよぼすサルチル酸の影響

血液内において薬物は血漿たんぱくと結合する以外に、血球部位へ分布することが知られている。そこで、サルファ剤の血球への分布におよぼすサルチル酸の影響について、ラット血液を用い、*in vitro* で検討した。ラットより血液を採取し、種々濃度のサルファ剤およびサルチル酸を溶解したとき、サルファ剤の血球への分布は、その濃度が高い程、また共存するサルチル酸の濃度が高くなるにつれて血球へ分布するサルファ剤量が増加することが認められた。血液から血漿を除いて調製した血球浮遊液中では、サルファ剤の濃度依存性は見られず、またサルチル酸の影響も認められなかった。血球浮遊液に血漿を添加すると、サルファ剤の血球への分布は大きく減少した。これらの結果より、サルファ剤の血球への分布には、たんぱくに結合していない非結合型サルファ剤が関与していることが明らかとなった。また、全血中においてサルチル酸が共存することによってサルファ剤の血球への分布が増大したのは、サルチル酸がサルファ剤の血漿たんぱくと結合を阻害することにより、血球への分布に関与する非結合型サルファ剤量が増加したためであることがわかった。

Sulfamethoxazole をラットに静注し、その血球への分布を検討した結果、Fig. 2に示すように、

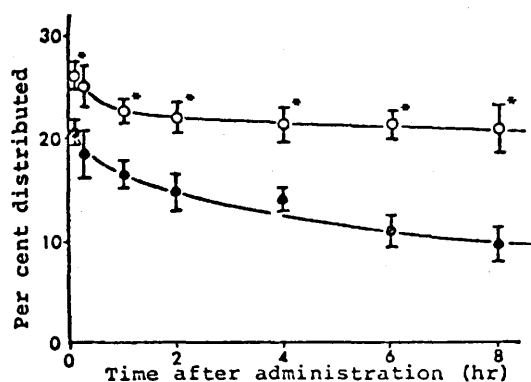


Fig. 2 Distribution of Sulfamethoxazole to Red Blood Cells after Intravenous Administration to Rat

Dose of sulfamethoxazole :  $250 \mu\text{mole/kg}$

—●—, without salicylate treatment

—○—, with salicylate treatment

(  $500 \mu\text{mole/kg}$ , s. c. )

Each point represents the mean  $\pm$  standard error

for four to six rats

Asterisk indicates significant difference at  $p < 0.01$

単独投与においては静注後の時間が経つにつれて、すなわち血中濃度が減少するにつれて、sulfamethoxazole の血球への分布率が減少することが認められ、サルチル酸を併用したときには、単独投与に比べ高い分布率を維持していることも認められた。このことは *in vitro* の結果と一致するものである。

### 第3章 サルファ剤の血中濃度および生体内分布におよぼすサルチル酸の影響

5種のサルファ剤をラット尾静脈より静注し、その未変化体の全血中濃度におよぼすサルチル酸併用の影響を検討した。サルチル酸の併用は、サルファ剤静注25分前に背部皮下投与によって行なった。その結果、サルファ剤の血中濃度におよぼすサルチル酸の影響は次の3つの異なる Type に分類された。

Type I : まったく影響の現われないもの

(sulfanilamide)

Type II : 消失速度定数に変化がなく、分布容積が増大するもの

(suifadiazine, sulfisoxazole)

Type III : 消失速度定数が低下するもの

(sulfamethoxazole, sulfathiazole)

血中濃度が持続するという興味ある挙動を示した Type III に属する sulfamethoxazole について詳

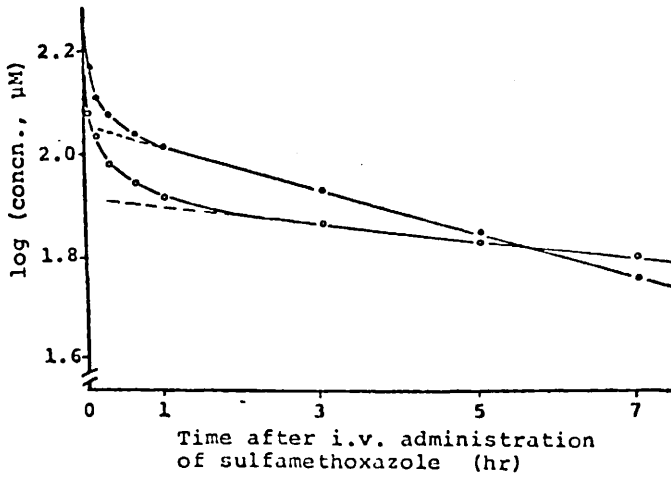


Fig. 3. Effect of salicylate on the Blood Concentration of Sulfamethoxazole

—●—, without Salicylate  
 —○—, with Salicylate ( 500 $\mu$ mole/kg, s. c.)  
 Dose of sulfamethoxazole : 50 $\mu$ mole/kg, i. v.  
 Each point represents the mean for to six rats

細に検討した結果、併用するサルチル酸の投与量が多い程、その影響は大きく現われ、sulfamethoxazole とサルチル酸の投与量比がサルファ剤の消失速度を決定する要因であることが明らかとなった。

Sulfamethoxazole を静注し、生体内分布平衡に到達した後にサルチル酸を静注すると、sulfamethoxazole の血中濃度は急激に低下することが認められた。

サルファ剤の生体内分布におよぼすサルチル酸併用の影響を pharmacokinetic model を用いて解析した。Sulfamethoxazole の血中濃度は、Fig. 3 に示すように、biexponential curve でよく近似でき、Fig. 4 の two-compartment open model に適合することが認められた。各parameter を

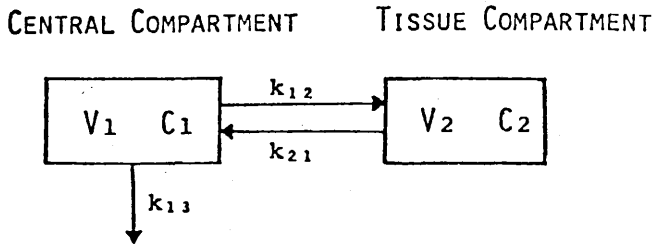


Fig. 4. Schematic Representation of the Body as a Two-Compartment Open Model

求め、サルチル酸を併用することによって、tissue compart 内薬物量は増大し、また、単独投与に比べて、ピークに達する時間が遅延することが認められた。Sulfamethoxazole を静注したときの肝

臓内濃度は、サルチル酸を併用することによって、単独投与に比べ有意に増加することが認められた。この原因としては、サルチル酸が血中でサルファ剤の血漿たんぱくとの結合を阻害することによって、生体膜を透過しうる非結合型サルファ剤が増加し、従って、組織へ分布するサルファ剤が増加する再分布 (redistribution) の現象であることがわかった。

#### 第4章 サルファ剤の代謝および尿中排泄におよぼすサルチル酸の影響

投与したサルファ剤のほぼ全量が回収される静注後48時間までの尿を採取し、5種類のサルファ剤のアセチル化率を求めた。Fig. 5に示すように、sulfanilamide はサルチル酸を併用してもアセチル化率にはまったく変化が認められず、sulfamethoxazole はサルチル酸を併用すると、そのアセチル

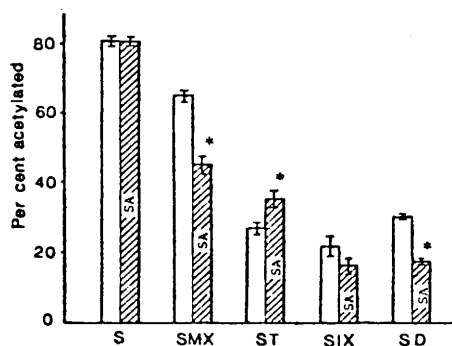


Fig. 5. Effect of Salicylate on the Acetylation of Sulfonamides in Rat Urine Collected for 48 hr after Intravenous Administration of Sulfonamides

□ , without salicylate

▨ , with salicylate ( 500 μmole/kg, s.c.)

Each bar represents the mean for five rats, and vertical line indicates standard error.

Asterisk indicates significant difference at  $p < 0.05$  Dose of sulfonamides

sulfamethoxazole : 50 μmole/kg, i.v.

sulfanilamide, sulfathiazole, sulfisoxazole, and sulfadiazine

: 100 μmole/kg, i.v.

化率は減少することが認められた。逆に、sulfathiazole だけはサルチル酸によってアセチル化率は有意に増加した。Sulfamethoxazole および sulfathiazole は共にサルチル酸によって血中濃度が持続するという同じ挙動を示したにもかかわらず、アセチル化率に関しては逆の影響が現われた。そこで、この2種のサルファ剤を用いて、経時的な尿排泄を検討したところ、サルチル酸の併用によって sulfamethoxazole ではアセチル体の排泄が、sulfathiazole では未変化体の排泄が抑制されていることが明らかとなった。

排泄速度定数,  $k_e$ , および代謝速度定数,  $k_m$ , を算出すると、sulfamethoxazole では  $k_e$  はほとんど変わらず、 $k_m$  の大きな減少が見られた。一方、sulfathiazole では  $k_m$  には変化がなく、 $k_e$  の減

少が認められた。従って、sulfathiazole のアセチル化率が増加したのは、代謝活性が増大したためではなく、未変化体の排泄が抑制されたことによる見掛け上の増加であることがわかった。

また、代謝物であるアセチル体を静注したときのその尿中排泄について検討したが、サルチル酸の併用によって抑制されることが認められた。この排泄の抑制は尿細管分泌における競合的阻害によるものと考えられる。

## 結 論

サルファ剤の生体内分布、代謝、排泄等の生体内挙動の各ステップにおいて、サルチル酸は種々の影響をおよぼすことが認められたが、サルファ剤の種類によってその影響の現われ方が異なることが判明した。サルファ剤一般について統一した機構は見い出せなかったが、各ステップとも、たんぱく結合の置換によって影響を受けることや、たんぱく結合性の低い sulfanilamide がサルチル酸の影響をまったく受けないことより、たんぱく結合の置換が薬物の生体挙動の変化の大きな要因であることが明らかとなった。従って、薬物の併用投与を行なう場合、たんぱく結合性の高い薬物には特に注意を払う必要がある。

薬剤の多剤投与は、今後ともさかんに行なわれるであろうし、新薬の開発も活発になると思われる。従って、予期せぬ薬物の相互作用は今後とも起こることは充分考えられる。相互作用による副作用を事前に防止するのみならず、積極的に相互作用を利用し、作用の増強、作用時間の延長等の有利な面を引き出すことができれば、新しい治療法の開発につながるものと思われる。

## 論文の審査結果の要旨

医薬品を臨床の場で使用する場合、単独投与よりはむしろ、多剤投与される機会が多い。この場合の薬物相互作用を生物物薬剤学的見地より検討することが重要課題となっている。本論文はサルファ剤の生体内挙動に及ぼすサルチル酸の併用について検討し、生物薬剤学的手法により、その影響に関与する因子について考察を加えた。その研究内容は薬学領域のみならず、治療の場においても有用な示唆を与えるものと評価するものである。