Osaka University Knowledge Archive

Title	Alloxan糖尿病家兎における薬物の体内挙動に関する研究
Author(s)	西畑, 利明
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32239
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【1】

氏名・(本籍)	西畑利明（にしはたとしあき）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 4421 号
学位授与の日付	昭和53年11月29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	**Alloxan糖尿病家兎における薬物の体内挙動に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 皎 (副査) 教授 上原喜八郎 教授 青沼 繁 教授 岩田平八郎

論文内容の要旨

緒言

近年、臨床薬学の提唱に伴い、個々の患者に対する bedside における dose—schedule 設立の重要性が打ち出されている。しかし、bedside における dose—schedule を考える上で、病態時における薬物の体内挙動に関する研究が必要である。

本研究は、病態時における薬物の dose schedule を考えることを最終目的とし、病態時における薬物の体内挙動の基礎的検討と、その挙動に及ぼす生体成分の影響についてのものである。病態モデルとしては、Alloxan 糖尿病家兎（AD 家兎）を用い、モデル薬物として、Sulfamethoxazole (SMX), Sulfadimethoxine (SDM) のサルファ剤と経口糖尿病治療薬である Chlorprpropamide (CPA)を用いた。さらに CPA に関しては AD家兎を用い、dose schedule の検討を行なった。

本　　論

第1章　実験的アロキサン糖尿病家兎における生理的変化

アキロサン投与後、血糖値の増加に伴い、血中アセトン体の増加、血清Ca^{++} の減少、血清インシュリンの減少、尿 pHの酸性化が見られたが、これらの変化は、インシュリンの4週間の筋肉内投与により正常値に回復することを認めた。しかし血清アルブミンと総蛋白の変化は2つの type に分けることができるような変化を示した。type Aはアロキサン投与後、血糖値の増加に伴い、血清アルブミンが増加する hyperalbuminemia が起こり、この現象は、インシュリンの投与により正常値に回復を示したが、インシュリン投与を中断すると血糖値はインシュリン投与前に戻るとともに再び hyperalbuminemia 状態になった。type Bは糖尿病初期は hyperalbuminemia 状態にあるが、インシュリン投与により正常値に回復するものの、インシュリン投与を中断すると血糖値がインシュリン投与前の高血糖値よりもさらに著しい増加を示し、それとともに血清アルブミンの減少がみられる hypoalbuminemia の状態に陥った。これらの2つの type における体重変化を比較すると type Aでは体重の変動がみられなかったが、 type Bでは著しい体重の減少が観察された。ここでみられる type Bは重症糖尿病状態と考えられ、このような状態では、すでに著しい合併症が生じていると考えられる。糖尿病状態での薬物の体内挙動を検討する上で、合併症の存在は、データの解析を困難にすることが予想されるので、以下の実験では、 type AのAD家兎を用いた。

第2章　CPA．SDM．SMXの静脈内投与後の体内挙動

CPA、SDM、SMX 静注後の血漿中濃度変化は Fig1 に示したが、AD 状態でα－phaseの消失が速く、β－ phase での消失の遅延がみられ、β－ phase でAD 家兎が高血漿中濃度を示す結果を得た。この血漿中濃度の経時的変化に基づき、 two---compartment open model を用い、 pharmacokinetic parameterを求めたところ、SDM、SMX、CPA ともに排泄速度定数の減少、組織分画分布の増加が明らかになり、これら薬物がAD 状態で著しい挙動変化をすることがわかった。このため以下に示す点に着目し、これらの挙動変化の原因を解明した。

(1) 血中薬物の血球分布の変化

(2) 血漿蛋白と薬物の結合変化

(3) 組織分画分布の変化

(4) 腎排泄の変化

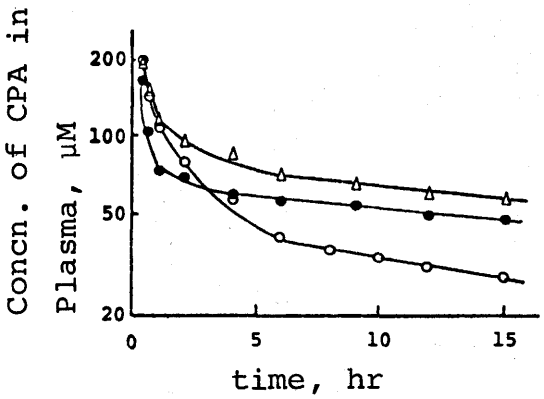

Fig. 1—1 Plasma Concentration Profiles of CPA after Intravenous Administration of CPA to Rabbit No.201 under Normal, Alloxan Diabetic Conditions and Insulin Treatment(normal: ○ , alloxan diabetic condition : ● , insulin treatment: Δ)

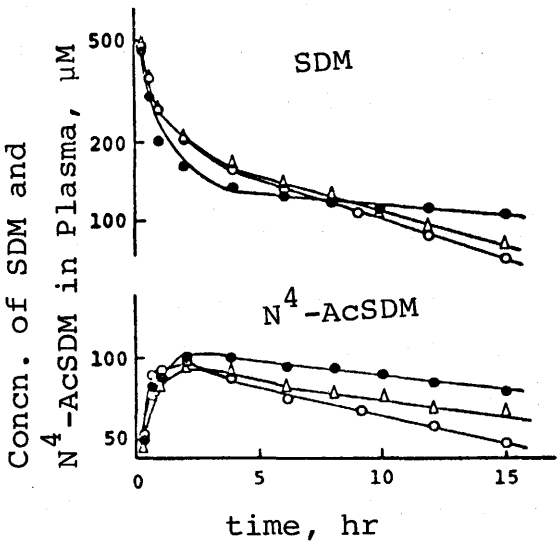

Fig. 1—2 Plasma Concentration Profiles of SDM and N^4-AcSDM after Intravenous Administration of SDM to Rabbit No. 151 under Normal, Alloxan Diabetic Conditions and Insulin Treatment (normal: ○ , alloxan diabetic conditions: ● , insulin treatment: Δ)

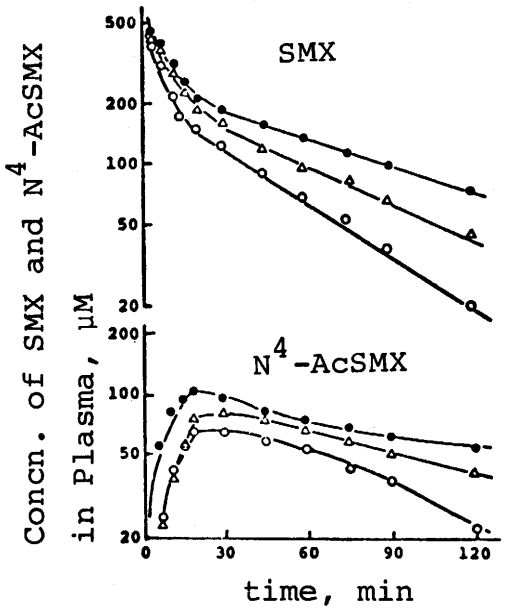

Fig.1—3 Plasma Concentration Profiles of SMX and N^4-SMX after Intravenous Administration of SMX to Rabbit No. 105 under Normal, Alloxan Diabetic Conditions and Insulin Treatment (normal: ○ , alloxan diabetic: ● , insulin treatment: △)

第3章 薬物の血中内動態と血漿クリアランス

CPA、SDM を静注後の血漿蛋白との結合、血球分布、血漿からのクリアランスを検討したところ、AD 家兎では血漿蛋白との結合が増加していることを認めたが、これは hyperalbumine-mia のため血漿蛋白濃度が増加しているためで、アルブミンの性質変化でないことを明らかにした。血球分布もAD 家兎で増加しているが、インシュリン投与により、血中アセトン体濃度が正常に回復すると期を同じくして血球分布率も回復することがわかった。血漿からの薬物のクリアランスは AD状態で減少することを認めたが、この血漿クリアランスの減少には蛋白結合の増加以外の因子が存在することを明確にし、さらにインシュリン投与により血漿クリアランスも回復することが明らかになった。さらに第2章で示した AD家兎で組織分画分布容積の増加がインシュリン投与により回復し、これもやはり、アセトン体の回復と期を同じくしていることが明らかである。

このように、AD家兎における血球分布、組織分画分布および血漿クリアランスの変動が血中アセトン体の変動と期を同じくしていることが明らかになった。

第４章　薬物の血球および組織分布に及ぼすアセトン体および Ca^{++} の影響

AD 家兎におけるCPA、SDM の血漿中濃度から解析した挙動の変化がアセトン体の変動と期を同じくしていることから、血中アセトン体に着目し、アセトン体の一成分である acetoacetic acid（AA）とその代謝物である β－hydroxybutyric acid（β－HBA）を用い、CPA の体内挙動に及ぼす変化を検討した。

正常家兎でのCPA 静注後、β－ phase に入ってからAA を静注したところ血漿CPA、全血中CPA 濃度の著しい減少がみられ、血漿 CPAの組織分画への再分布が起こったことを示しており、さらにAA静注後の血漿中 CPA 濃度と血中CPA 濃度の変化から、血漿 CPA の血球への再分布が起こったことが明らかである。このことより、血中アセトン体がAD 家兎における CPA の血球分布増加および組織分画分布増加の作用をしていることが示唆された。β－HBA については血漿 CPA 濃度の著しい減少作用を有するものの全血中 CPA 濃度に対する影響は顕著でなく、血球への再分布増進作用だけが顕著であることがわかった。

CPA の血球分布に対するこのようなAAおよびβ－HBA の作用は、全血および血球浮遊液を用いたいずれの in vitro 実験の場合にも得られ、さらに CPA の血球への分布は Langmuir 型の吸着等温式に従うことが明らかとなった。このことからAD 家兎における CPA の血球分布増加および組織分画分布増加に対する重要な要因は、血中アセトン体であることを明らかにすることができた。

AAおよび β－HBAが Ca^{++} とキレートを作ることを確かめたため、AD家兎における血清 Ca^{++} の変動がアセトン体の変動と相反することから Ca^{++} の作用を検討した。血清 Ca^{++} 量の減少している AD家兎へ $CaCl_2$ を投与し、血清 Ca^{++} 量を正常値に維持したときの CPA の体内挙動を検討したところ、CPA の組織分画分布、血球分布が血中アセトン体濃度が高いにもかかわらず、減少し、Ca^{++} が AD家兎でみられる CPA の血球分布、組織分画分布の増加を抑制していることが明らかになった。（Table Ⅰ，Ⅱ）

このため CPA の血球分布に対する Ca^{++} の作用を in vitro で全血および血球浮遊液を用いて行なったところ、Ca^{++} 単独では CPA の血球分布に影響を与えないが、AAおよび β－HBA の CPA 血球分布増加作用を抑制していることが明らかとなり、CPA の血球分布、組織分画分布に対し、Ca^{++} がアセトン体の作用を抑制することを認めた。

Table I Effect of Ca^{++} on the Distribution of CPA to Red Blood Cells in the Red Blood Cells Suspension in the presence or absence of AA

acetoacetic acid (AA) (mg/100ml)	added Ca^{++} (mg/100ml)	K x 10^3 (M^{-1})	n (M)
0.0	0.0	2.86 ± 0.21	1.62 ± 0.12
	10.0	2.75 ± 0.20	1.58 ± 0.18
	30.0	2.80 ± 0.18	1.54 ± 0.11
1.0	0.0	3.56 ± 0.25	1.63 ± 0.10
	10.0	3.01 ± 0.21	1.61 ± 0.14
	30.0	2.85 ± 0.19	1.58 ± 0.13
2.5	0.0	4.84 ± 0.32	1.53 ± 0.13
	10.0	3.55 ± 0.14	1.58 ± 0.14
	30.0	3.04 ± 0.30	1.54 ± 0.11
5.0	0.0	5,32 ± 0.24	1.57 ± 0.10
	10.0	4.22 ± 0.17	1.58 ± 0.08
	30.0	3.25 ± 0.08	1.64 ± 0.13

Table II Effect of Ca^{++} on the Distribution of CPA to Red Blood Cells in the Red Blood Cells Suspension in the presence or absence of β-HBA

β-hydroxybutyric acid (β-HBA) (mg/100ml)	added Ca^{++} (mg/100ml)	K x 10^3 (M^{-1})	n (M)
0.0	0.0	2.86 ± 0.21	1.62 ± 0.12
	10.0	2.75 ± 0.20	1.58 ± 0.18
	30.0	2.80 ± 0.18	1.54 ± 0.11
2.5	0.0	3.14 ± 0.23	1.61 ± 0.14
	10.0	2.96 ± 0.19	1.63 ± 0.08
	30.0	2.88 ± 0.18	1.66 ± 0.15
5.0	0.0	3.42 ± 0.14	1.60 ± 0.07
	10.0	2.97 ± 0.25	1.66 ± 0.15
	30.0	2.84 ± 0.23	1.72 ± 0.18
10.0	0.0	4.03 ± 0.20	1.54 ± 0.03
	10.0	3.07 ± 0.28	1.67 ± 0.13
	30.0	2.81 ± 0.22	1.72 ± 0.08

第5章　薬物の腎クリアランス

CPA、SDMを静注後、β－phaseに入ってから尿道カテーテルにより経時的に採尿し、これらの薬物の腎クリアランスを検討した。AD家兎においてのイヌリンクリアランスは、正常家兎のものと変化はみられなかったが、薬物のクリアランスの減少が顕著に現われ、その原因が、これら薬物の尿細管分泌の抑制と尿細管再吸収率の増加によることを明らかにした。

尿細管再吸収率の増加はAD状態での acidosis の為であると考えられるため、NH_4Cl 投与時の acidosis と比較したところ、再吸収率のpH－profileが一致することを認め、AD状態での再吸収率の増加は acidosis が原因していることを明らかにした。

さらに尿細管分泌抑制の原因については、血中アセトン体に着目し、AAおよびβ－HBA のCPA 尿細管分泌に及ぼす影響を検討したところ、明らかにCPAの尿細管分泌抑制作用を有することを認めた。しかし Ca^{++} はこの尿細管分泌抑制作用に対しては、アセトン体の作用を阻害する効果は認められなかった。

第6章　ＣＰＡの投与計画

以上のようなAD家兎における薬物の体内挙動の変化の基礎的解明にもとづき、CPAの dose と response の関係を種々の病勢のAD家兎を用いて検討した。なおその際、AD家兎で著しい血清中での減少を示した Ca^{++} との併用を試みた。まず、dose と response を考える上で以下のような経験式を考察した。

正常家兎の血糖値は100 mg% 前後であるため正常値を100 mg% とし、CPA 投与による血糖値の回復率を response（R）として、Rを (1) 式で表わした。

$$R = \frac{G_A - G_R}{G_A - 100} \times 100 \quad (\%) \qquad \cdots\cdots\cdots\cdots(1)$$

（ここで G_A はCPA投与前の血糖値、G_R はCPA投与後の最低血糖値）

次に doseと response の関係を示した (2) 式は Fig2 に示す結果が得られた。

$$R = f\ (\ Dose\ ) \qquad \cdots\cdots\cdots\cdots(2)$$

この dose－response curve が sigmoid 型を描くため (3) 式を誘導した。

$$I/R = K \cdot \frac{I}{Dose} \quad (K\text{は定数}) \qquad \cdots\cdots\cdots\cdots(3)$$

この (3) 式を用い、dose とresponseの関係を図示すると Fig3 に示すような相関性の良い直線が得られることがわかった。(3) 式 が個々のAD家兎において定まることから、ある既知の高血糖値を有するAD家兎の血糖降下に要するCPAの dose を考えるため、種々AD家兎のCPA

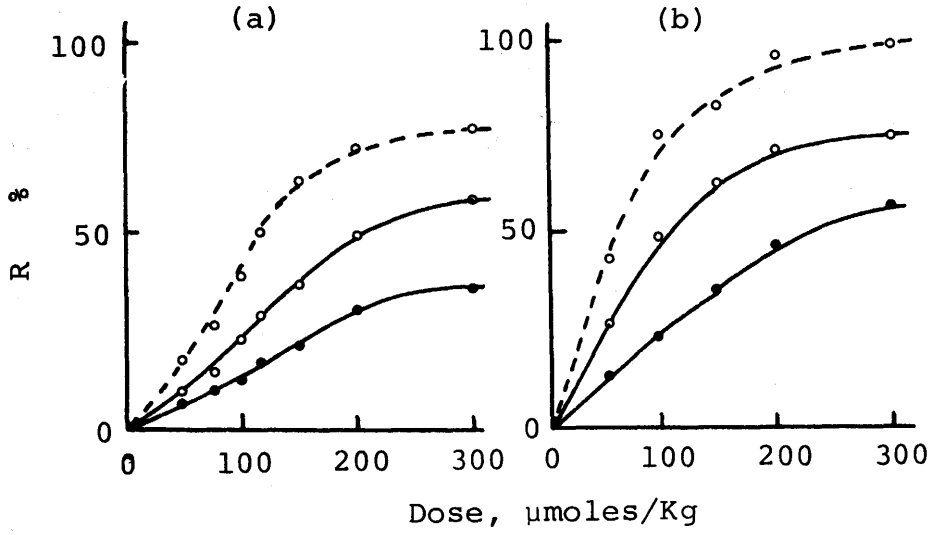

Fig. 2 Dose-Response Curve of CPA in Alloxan Diabetic Rabbits under Various Degree of the Disease with or without Compensation of Deficient Ca^{++}

(a) without Compensation of Deficient Ca^{++}

(b) with Compensation of Deficient Ca^{++}

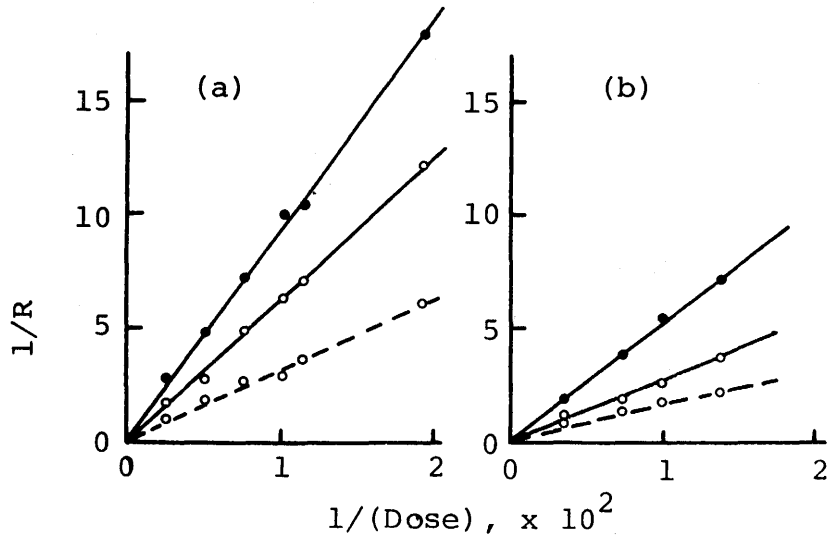

Fig. 3 Double Reciprocal Plots of Dose-Response Curve according to Eq.3

(a) without Compensation of Deficient Ca^{++}

(b) with Compensation of Deficient Ca^{++}

投与前の血糖値と、Kの関係を考えたところ、(4)式を用いると相関性の良い直線が得られることが明らかとなった。(Fig 4)

$$\log(K) = A \times \log(\text{血糖値}) + C \qquad \cdots\cdots\cdots(4)$$

この結果より、ある高血糖値を有する AD家兎に、一定の response を期待するためにはどれだけの dose が必要かということは、(3)(4) 両式より算出することができるため、治療の一手段となることが期待できる。CPA とともに Ca^{++} を併用した場合も、CPA 単独と同じ様なことが求められるが、併用時には、CPA の dose に対し、response が大きくなることを明らかにした。

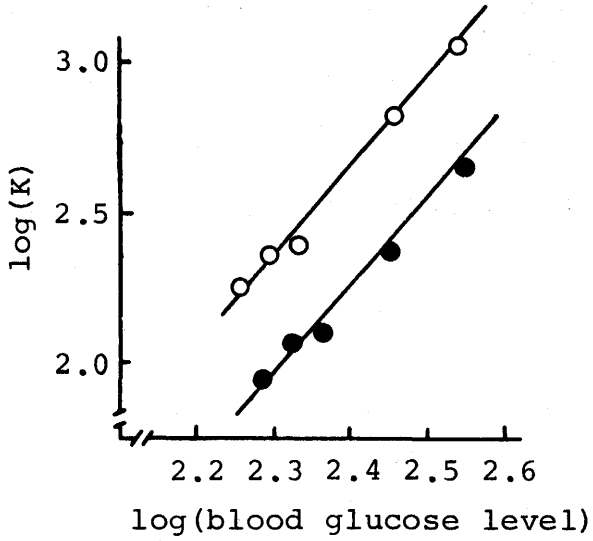

Fig. 4 Plots of log(K) against Logarithm of the Initial Blood Glucose Levels in Alloxan Diabetic Rabbits

○ , Alloxan Diabetic Rabbits, slope=2.83, log(K)-intercept=-4.18

● : Alloxan Diabetic Rabbits with Compensation of Deficient Ca^{++}, slope=2.79, log(K)-intercept=-4.38

結　　論

AD 家兎において CPA、SDM、SMX の薬物の体内挙動が変化することを認めその変化の原因が血中アセトン体の増加ならびに糖尿病性 acidosis のためであることを明らかにした。

そのうち、薬物の組織分画分布増加および血球分布増加に作用するアセトン体の作用は、Ca^{++} の併用により抑制されることを明らかにした。

また、腎排泄、特に薬物の尿細管分泌抑制に作用するアセトン体の作用は、Ca^{++} によっては影響を受けないことがわかった。

CPA の投与計画に際し、CPA の dose と response の関係から、治療の手段となり得ると考えられる経験式を導くことができた。

論文の審査結果の要旨

臨床薬剤学の体系化にともなって，生物薬剤学の研究内容も病態時における薬物の生体内挙動について検討することが重要となってきている。本論文は病態モデルとしてアロキサン糖尿病家兎にChlorpropropamide, SulfamethoxazoleおよびSulfadimethoxineを投与して，その生体内挙動を生物薬剤学的パラメーターを求めることにより解析した。その結果糖尿病に由来する生体内成分の変化によりその動態が変化することが分った。またChlorpropamideの投与計画について検討し，臨床治療に有用な知見を得た。本論文は臨床薬剤学領域において有意義な研究である。