



Title	腓における薬物分布とその動態に関する研究
Author(s)	荒川, 正人
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32524
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	荒 川 正 人
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 4 8 0 4 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 2 月 2 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	膵における薬物分布とその動態に関する研究
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

薬物が生体に投与された場合、作用部位に到達した薬物のみが receptor への結合、病原微生物への結合等の過程を経て薬効を発揮するが、同時に作用部位以外の組織に分布した薬物は副作用を起こす可能性を有している。こうした医薬品の有効性と安全性という二面性を精密かつ総合的に評価して優れた医薬品の開発を期し、薬物投与の与の精密化に資するためには作用部位あるいは標的器官と考えられる特定の臓器への薬物分布と薬効の定量的な解析が不可欠である。近年、薬物の吸収・分布・排泄に関する知見が集積され、分布の面でも脳・肺臓・腎臓・生殖器官等における薬物挙動の解析^{1)~5)}が定量的に行なわれるようになってきたが、その他の臓器については全体的な把握が多く、薬理学的更には生理化学的立場からの精緻な研究は非常に乏しい現状である。

膵臓は内外両分泌機能をもち、糖尿病をはじめとする内分泌系疾患、膵炎等の外分泌系疾患という多様な疾患と関連し、しかも胃・肝臓・十二指腸・脊髄に囲まれた腹腔内の奥深くに位置しているために、優秀な scanning 剤の開発が特に望まれており、薬物治療学上からも診断学上からも注目すべき点が多い臓器である。しかしながらこの膵臓に関する薬物挙動の解析は古く1935年に Ingraham らが色素の膵液移行性を膵の荷電状態で説明しようとしたもの⁶⁾以外には殆どなく、その解明が望まれている。そこで薬物の膵分布性を、血液から膵、膵から膵液への移行という2つの過程として捉え、物理化学的特性、あるいは生理学的要因との関連性において論じた。また近年、成人病の一つとして糖尿病が注目を浴びているが、その経口治療薬の sulfonylurea 剤について膵組織内挙動と薬効との関連性を、併用薬による標的器官からの薬物置換現象の観点から解析した。

本 論

[1] In vivo での薬物分布と膵外分泌の検討

家兎を用い薬物持続注入下において in vivo 膵管 drainage 法により、膵及び膵液への薬物移行性を検討した。Table I に2時間の薬物持続注入後の膵中薬物濃度(Panc)を血液中遊離型濃度(Pf)に対してとった比(Panc/Pf)を示す。Sulfisomidine, sulfathiazole 及び procainamide の膵中の定量値はほぼ血漿中遊離型濃度と同等で, sulfanilic acid, isonicotinic acid 及び sulfisoxazole 等では低い分布比しか示さなかった。またいずれの薬物についても Panc/Pf は1.2 を越えるものではなく顕著な膵組織成分との結合,あるいは能動的輸送による薬物移行はないと考えられた。Table 1 にchloroform と等張リン酸緩衝液間の分配係数を記したが Panc/Pf との間に良好な相関性が認められ(順位相関係数 $r_s = 0.97$, $P < 0.01$), これらの薬物の膵への分布に脂溶性の関与が明らかとなった。

Table I. Distribution of Drugs in Pancreas

Drug	M.W.	P.C. ^a	Panc/ Pf \pm SEM ^{b)}		
Procainamide	235.3	0.27	1.18	\pm	0.32
Sulfisomidine	278.3	0.16	1.00	\pm	0.14
Sulfathiazole	255.3	0.046	0.98	\pm	0.05
Sulfanilamide	172.2	0.026	0.95	\pm	0.12
Isonicotinamide	122.1	0.046	0.73	\pm	0.03
Sulfisoxazole	267.3	0.024	0.58	\pm	0.04
Dimethadione	129.1	0.022	0.55	\pm	0.05
Isonicotinic acid	123.1	0.00015	0.43	\pm	0.07
Sulfanilic acid	173.8	0.00001	0.25	\pm	0.02

a) Partition coefficient(P.C.) was measured between CHCl_3 and phosphate buffer soln.(pH 7.4) at 37°C

b) Secretin was infused.

血液中から膵に分布した薬物の一部は更に膵液へと移行する。Fig. 1 に sulfisoxazole の膵液移行性の時間変化を示す。いずれの薬物でも持続注入開始後30分以降には薬物の膵液中濃度(J)と血液中遊離型濃度(Pf)との比(J/Pf)がほぼ一定となり、血液一膵一膵液間に薬物分布の定常状態が成立していた。しかしながら薬物の膵液中濃度と膵中濃度との比(J/Panc)は dimethadione では膵液のアルカリ性を反映して pH 分配により高い値であったが、他の酸性薬物の J/Panc は1 より小さく、血液一膵間の薬物移行 barrier に比べてかなり tight な性格を示した(Table II)。特に sulfisoxazole, sulfisomidine 及び sulfathiazole は dimethadione と同じく酸性薬物であり脂溶性の点でも dimethadione よりも優れているにもかかわらず、J/Panc ははるかに低く、脂溶性以外に分子容要因も膵一膵液間の薬物移行に関与している事が明らかとなった。

そこで薬物持続注入開始後75分までは secretin を投与せず、75分より投与する事によって膵液流量を変化させ、barrier のより詳細な解析を試みた(Fig. 2, 3, Table III)。膵液への薬物移行性は分子

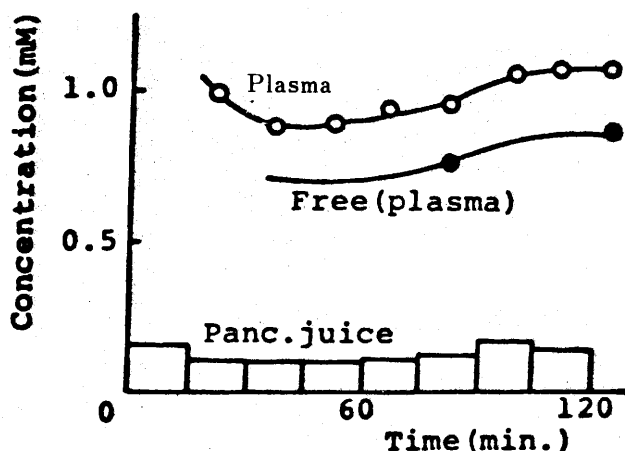


Fig. 1. Sulfisoxazole Concentration Profile
a) Secretin was infused.

Table II. Permeation of Drugs into Pancreatic Juice^{a)}

Drug	J/Panc \pm SEM		
Dimethadione	2.71	\pm	0.19
Isonicotinamide	1.26	\pm	0.03
Sulfanilamide	1.26	\pm	0.17
Isonicotinic acid	0.47	\pm	0.06
Sulfanilic acid	0.19	\pm	0.07
Sulfisoxazole	0.21	\pm	0.01
Sulfathiazole	0.18	\pm	0.04
Sulfisomidine	0.16	\pm	0.04
Procainamide	0.10	\pm	0.02

a) Secretin was infused.

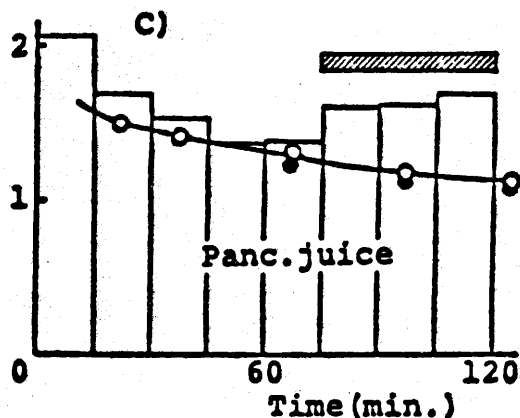
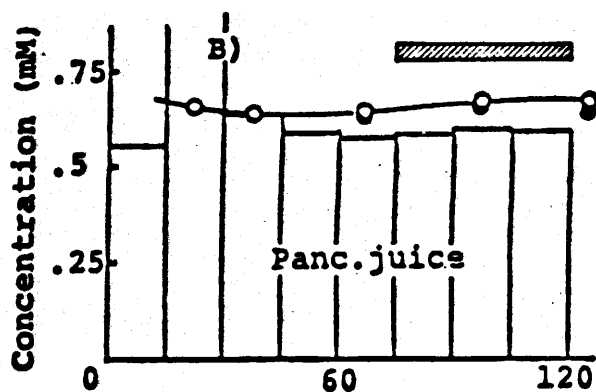
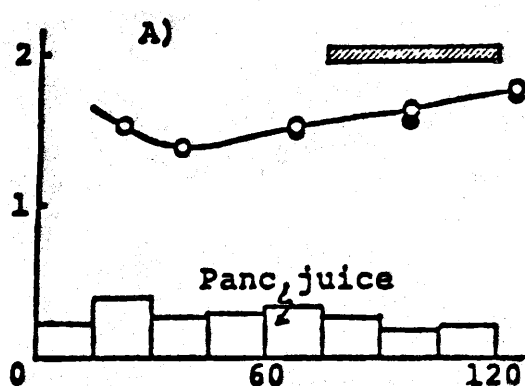


Fig. 2. Blood and Pancreatic Juice Concentration Profiles of Drugs. A) Isonicotinic acid, B) Isonicotinamide, C) Dimethadione

—○— Plasma concentration
—●— Free drug concentration in plasma
▨ Secretin infusion period

量が小さくある程度脂溶性のある isonicotinamide, sulfanilamide の場合は膵液流量の増大によっても殆ど変化しなかった。しかしながらこれらの構造異性体で脂溶性に欠ける isonicotinic acid, sulfanilic acid の移行性は著しく低下した。一方、低分子である程度脂溶性のある酸性薬物の dimethadione は secretin 処理によって有意の移行性増大をみた。secretin 刺激による膵液流量の増大は重炭酸イオン濃度の増大につながり、膵液液性をよりアルカリ性にする。従って dimethadione の膵液への移行性の増大現象は pH 分配性で説明で

Table III. Effect of Secretin on Permeation of Drugs into Pancreatic Juice

Drug	(J/pf)sc ^{a)}	(J/pf)cont	% Change
Dimethadione	1.83	1.41	+31 ± 6 *b)
Isonicotinamide	0.91	0.92	- 2 ± 2
Sulfanilamide	1.08	1.23	-12 ± 2 *
Isonicotinic acid	0.17	0.29	-40 ± 8 *
Sulfanilic acid	0.03	0.08	-58 ± 6 **
Sulfisoxazole	0.14	0.35	-57 ± 7 **
Procainamide	0.09	0.19	-51 ± 6 **

a) sc : secretin

b) Significant differences were detected by paired t-test.

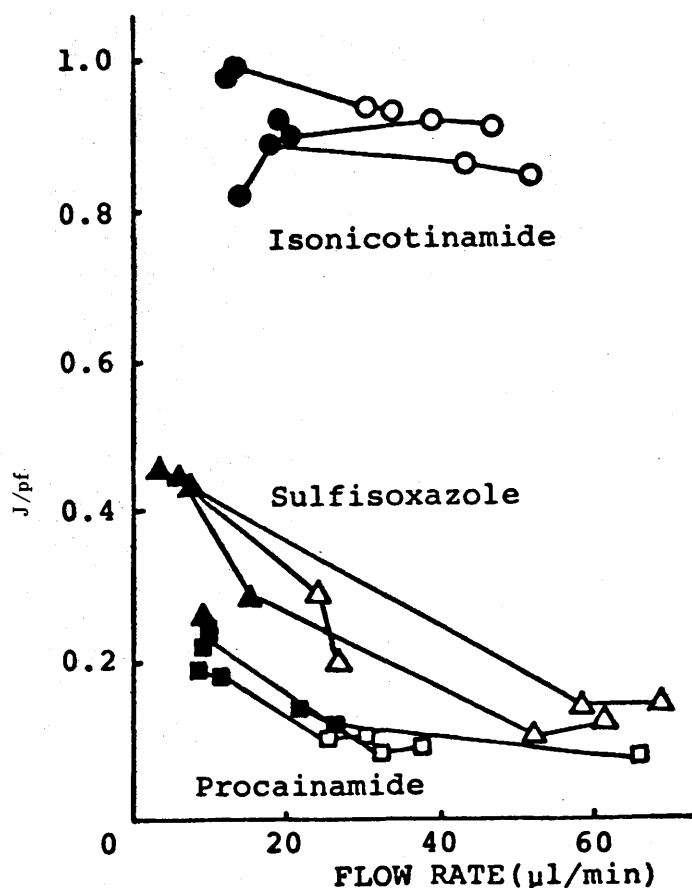
*) $p < 0.05$ **) $p < 0.01$ 

Fig. 3. Relationship between Pancreatic Juice Flow and Drug Permeability

きるものであり lipid barrier の存在を明確に反映している。しかし sulfisoxazole の場合は酸性薬物であり dimethadione と同等の脂溶性を有するにもかかわらず移行性は逆に著しく低下し、分子篩 barrier の存在が示された。血液-膵液間に完全な平衡状態が実現しているのであれば、pore, lipid のいずれの route によって薬物が移動するにしても酸性薬物の膵液への移行比 J/Pf , $J/Panc$ は 1 もしくはそれ以上となり、secretin 刺激による膵液流量の増大も移行性を低下させる方向には作用しない。つまり dimethadione と他の酸性薬物の膵液への移行挙動の相違は、barrier 通過する際の速度の差であり、sulfanilic acid 及び isonicotinic acid については脂溶性の欠除が、また、sulfisoxazole については分子容

の大きさが低い移行性の原因と考えられる。塩基性薬物の procainamide の場合は pH 分配と分子容の複合効果と推察される。

そこでこれら barrier の膵内分布を知る目的で塩化第二水銀を膵管から逆行性に注入して膵管腔側膜面の修飾を試みた(Fig. 4)。塩化第二水銀処理によっても膵液の流量及び液性に変化は認められなかったが、分子容の大きい sulfisoxazole 及び脂溶性に欠ける isonicotinic acid の膵液移行性が改善された。一方、pH 分配に従って移行した dimethadione、及び中性薬物で移行比がほぼ1となった sulfanilamide については塩化第二水銀の効果を認めなかった。従って分子篩 barrier 及び lipid barrier は共に膵管腔側の膜面付近にあって膵-膵液間の薬物移行に関与している事が明らかになった。

次に酵素分泌と薬物の移行性の関係を知る目的で pancreozymin を投与した。Secretin 刺激下の家兎に pancreozymin を投与すると酵素分泌の昂進作用によって膵液中のタンパク濃度は3.3倍、calcium 濃度は1.5倍に増加したが膵の calcium 含量は逆に若干減少の傾向にあった。しかしながら dimethadione、sulfanilamide 及び sulfisoxazole の膵並びに膵液中の濃度に有意の変化は観測されず、膵酵素あるいは calcium の動きはこれら薬物の分布に影響していない事が判明した。

[2] In vitro 膵灌流法による薬物分布と膵内分泌の検討

薬物の治療効果を予測する場合、血液中の遊離薬物濃度から類推する方法が広く採用されているが、その場合、作用部位での薬物の動態を正確に把握する事が重要である。前節では薬物の膵分布挙動に関係する barrier の性格を明らかにしたが、本節では sulfonylurea 系の経口糖尿病薬を model として、膵への分布及びその動態と insulin 分泌の関係を検討した。

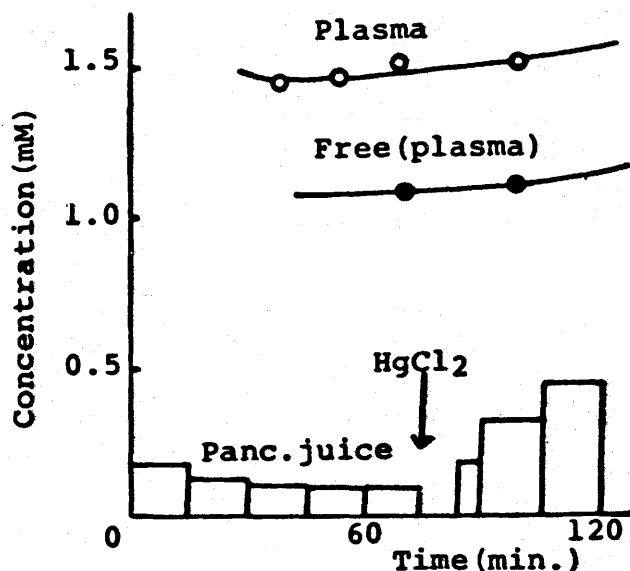


Fig. 4. Sulfisoxazole Concentration Profile

Sulfonylurea 系の経口糖尿病薬はタンパクとの結合性が強く、血液中の tolbutamide のうち活性をもつ非結合型として存在するのは数%にすぎないといわれている。⁸⁾ こうした薬物ではタンパク結合性の僅かな変動によっても非結合型薬物の濃度が大巾に変化し、治療効果が不充分になったり、逆に副作用をもたらす危険性がある。タンパク結合能は二種以上の薬物を併用した場合、あるいは病態時に変動するといわれ、特に前者は薬物相互作用学の研究の対象として多くの報告がある。こうした現象は臓器 level, 組織 level でもおこりうると考えられてきたが、分布の面からの研究は殆どなくその解明

が望まれている。

実験は Penhos らの方法⁹⁾に準じた in vitro の系で rat の膵—十二指腸灌流を行ない膵外因子を排除して共存薬物の膵での効果を解析した。100 μ M 濃度の tolbutamide 及び carbutamide を灌流し、15 分後の膵中薬物濃度を測定したが、salicylic acid, sulfaphenazole 及び sulfadimethoxine の共存によって sulfonylurea 剤の膵取込み量は著明に減少した (Table IV)。これらの薬物はタンパク結合性が強く血液中では sulfonylurea 剤とタンパクとの結合を競合的に置換するが、一方、タンパク結合能の弱い sulfanilamide 共存時の膵取込量は殆ど変化せず血液中の挙動と対応していた。¹⁰⁾即ち、組織 level においても血漿タンパクの場合と同様に組織タンパクとの結合が分布に関与し、タンパク結合性の強い併用薬の存在で結合の置換現象が起りうる事が明らかとなった。

Table IV. Effect of the Second Drug on the Pancreatic Uptake of Sulfonylureas

Sulfonylurea	Second Drug	Pancreatic Uptake(μ M)	Uptake Ratio (%)
Tolbutamide (100 μ M)	none	158 \pm 3	100
	Sulfanilamide (2.5 mM)	150 \pm 7	95
	Sulfaphenazole (2.5 mM)	109 \pm 7	69 **
	Salicylic acid (2.5 mM)	105 \pm 6	67 **
	Sulfadimethoxine (1 mM)	92 \pm 9	58 **
Calbutamide (100 μ M)	none	95 \pm 4	100
	Salicylic acid (2.5 mM)	70 \pm 2	73 **

**) Significant differences were detected at $p < 0.001$

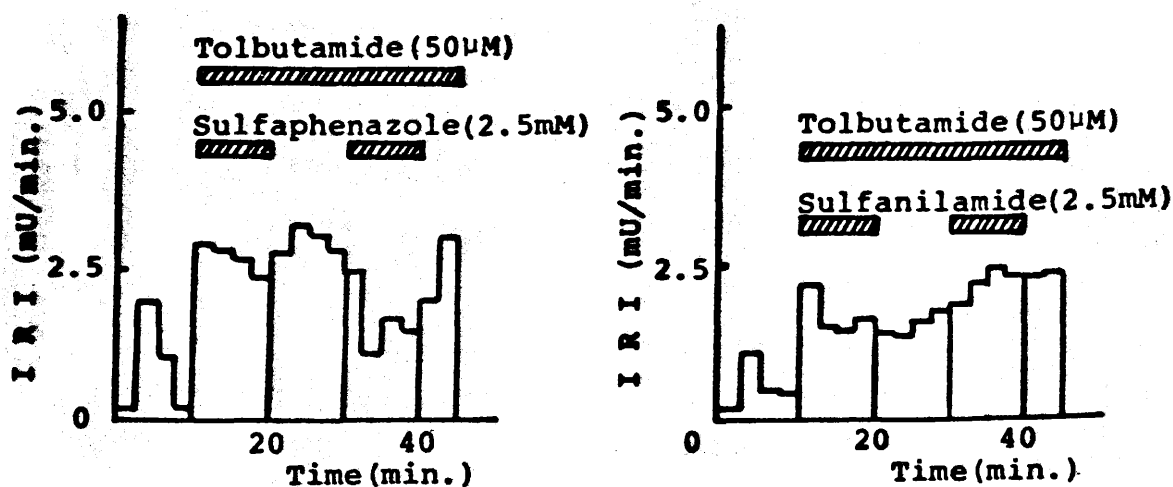


Fig 5. Effect of Second Drug on Insulin Secretion

しかしながら、血漿中薬物-タンパク間の結合置換が体内諸臓器への薬物分布に対して促進的効果をもつものに対して膵における薬物置換は全く別の作用であり、特に sulfonylurea 剤の場合、主標的器官である膵での濃度低下は薬効の低下、即ち insulin 分泌能の低下につながる可能性がある。

そこで tolbutamide で insulin 分泌を刺激した膵に、間歇的に sulfaphenazole, salicylic acid, sulfadimethoxine 又は sulfanilamide を共存させその効果を解析した (Fig. 5)。Sulfanilamide の共存によっては有意の変化を認めなかったが、sulfaphenazole, salicylic acid, sulfadimethoxine 共存時の insulin 分泌には阻害効果が認められ膵組織中の tolbutamide の濃度変化と対応した (Table V)。しかしながらこれらの薬物を単独に灌流した場合は insulin 分泌に対して顕著な影響が認められず、insulin 分泌の低下は tolbutamide と共存薬物間の相互作用に起因すると予測された。

Table V. Effect of the Second Drug on the Insulin Secretion Stimulated by Tolbutamide

Second Drug	IRI(mU/ min.)		Paired t-Test
	(cont.)	(treat)	
none(Tolbutamide only)	2.33	2.31	N.S.
Sulfanilamide (2.5 mM)	1.81	2.01	N.S.
Sulfaphenazole (2.5 mM)	2.88	1.79	$p < 0.01$
Salicylic acid (2.5 mM)	2.17	1.77	$p < 0.05$
Sulfadimethoxine (1 mM)	1.97	1.65	$p < 0.05$

一般に二種以上の薬物が存在する場合、それらの間には分子間相互作用が働くが、溶解度法で測定した tolbutamide-sulfaphenazole 間の安定度定数は小さく ($K_{11} = 5.3 \text{ M}^{-1}$)、複合体形成による非結合型薬物の濃度低下は無視しうる範囲内であった。また灌流液の colloidal osmotic pressure を保つため繁用される albumin に替えて dextran を用いているが tolbutamide との結合性は認められなかった。従って共存時における insulin 分泌能の変化は灌流液側の物理化学的因子によるものではなく、receptor を含む膵組織での置換現象等、tolbutamide-second drug 間の相互作用に由来する事が明らかとなった。

結 論

薬物の膵内挙動を明確にし更に薬効との関係を解析する目的で血液-膵-膵液間の薬物分布 barrier を sulfa 剤を中心に in vivo 及び in vitro の実験系を用いて検討した。血液-膵間の barrier は selenomethionine などのアミノ酸を取込む過程¹¹⁾を除いて比較的単純で脂溶性が支配的因子であり、lipoid barrier と考えられる。一方、膵-膵液間の barrier は膵管腔側の膜面付近にあり、lipoid barrier, 分子篩 barrier の二つが独立に関与して tight な barrier を形成していると予測された。更に膵中での薬物分布における共存薬物の相互作用と薬効との関連性を詳細に検討した結果, sulfonylurea 系の経口糖尿病薬の膵分布性はタンパク結合能の強い併用薬の存在で低下しその insulin 分

泌能も低下する事が明らかとなり、脾における薬物結合部位又は receptor site における置換現象が予測された。従来から研究されている血漿タンパクへの薬物結合性及びその置換現象と同様に作用部位での薬物結合性・置換性を明確に示しており、作用部位における薬物挙動把握の重要性が示唆された。生体内での薬物動態、諸臓器への分布性を明らかにする事が精密な投与計画を意図する場合には必須であり特に作用の激しい薬物については特定臓器における薬物分布と薬効を十分に考慮すべきであると結論された。

References

- 1) S.Mayer, R.P.Maikel, and B.B.Brodie; J.Pharmacol.Exp.Ther., **127**, 205 (1959)
- 2) K.Okumura, H.Yoshida, and R.Hori; J.Pharm.Dyn., **1**, 230 (1978)
- 3) R.Hori, H.Yoshida, and K.Okumura; Chem.Pharm.Bull., **27**, 1321 (1978)
- 4) R.Hori, K.Sunayashiki, and A.Kamiya; Chem.pharm.Bull., **26**, 740 (1978)
- 5) K.Okumura, I.P.Lee, and R.L.Dixon; J.Pharmacol.Ther., **194**, 89 (1975)
- 6) R.C.Ingraham, and M.B.Visscher, J.Gen.Physiol., **18**, 695 (1935)
- 7) G.M.Marhlouf, and A.L.Blun; Gastroenterology, **59**, 896 (1970)
- 8) A.K.Miller, and J.Adir; J.Pharm. Sci., **67**, 1192, (1978)
- 9) J.C.Penhos, Ching-Hui Wu, J.C.Basabe, N.Lopez, and F.W.Wolf; Diabetes, **18**, 733 (1969)
- 10) J.Judis; J. Pharm.Sci., **61**, 89 (1972)
- 11) M.Blau, and R.F.Manske; J.Nucl.Med., **2**, 102 (1961)

論文の審査結果の要旨

薬物を生体に投与した場合の薬効あるいは医薬品投与計画の指標として血液中の薬物濃度が用いられている。しかし作用部位あるいは標的器官と考えられる臓器への薬物分布を検討することが薬効の定量的解析に必要な場合がある。本論文は脾臓・脾液への薬物分布を検討し、薬物の物理化学的性質と移行・分布との関係より脾臓バリアーについて考察を加えている。また経口糖尿病治療薬について脾臓への分布性について検討した。本研究は生物薬剤学領域において興味あるものであり、高く評価されるものである。