

Title	薬物投与がヘモグロビンの機能におよぼす影響
Author(s)	小野, 彪
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32892">https://hdl.handle.net/11094/32892</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

氏名・(本籍)	小野 彪
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4999 号
学位授与の日付	昭和 55 年 5 月 31 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	薬物投与がヘモグロビンの機能におよぼす影響
論文審査委員	(主査) 教授 坂本 幸哉 (副査) 教授 山野 俊雄 教授 中馬 一郎

## 論文内容の要旨

### 〔目 的〕

Hemoglobin (Hb)はcytochrome P-450と類似している。Hemeは同じprotoporphyrin IXである。分子状酸素、一酸化炭素結合性のみならず、aniline水酸化など酵素類似の活性を持つことが報告されている。Hbと薬物の相互作用を吸収スペクトルの変化から検討するとともに、薬物がHbの機能である酸素親和性におよぼす影響を研究した。あわせてHbの酸素親和性の測定が、適切な薬物投与量あるいは併用量を決める手がかりとなり得るかを検討した。

### 〔方法ならびに成績〕

#### 1. Hbの薬物差スペクトル

結晶bovine Hbおよび採血直後のヒト赤血球より精製したHbを用いて、Krebs-Ringerリン酸緩衝液を溶媒とし、25℃でCary Model 15 recording spectrophotometerにより35種類の薬物について薬物差スペクトルを測定した。Methemoglobin (metHb)の差スペクトルは、402~403nmにtrough、420~430nmにpeakを示す場合が多く、これはcytochrome P-450のII型に類似していた。一方、methanolおよびethanolの場合は、403nmにpeak、420nmにtroughを示し(cytochrome P-450のI型に類似)、他のalcohol類との間に差スペクトルの型の相違が認められた。Oxyhemoglobin (HbO<sub>2</sub>)の差スペクトルは、400~403nmにpeak、420nmにtroughを示す場合が多かった。Steroid hormonesおよびamino acidsなどは、metHbおよびHbO<sub>2</sub>の両者についてそれぞれ独特の差スペクトルを誘導した。

#### 2. Hbの酸素親和性におよぼす薬物の影響

前記1の結果より、薬物はかなり広くHbと相互作用のあることが認められたため、つぎに薬物の内服がHbの酸素親和性におよぼす影響を検討した。入院患者33名（服用薬剤数：最高15，最低4，平均9），外来患者13名（服用薬剤数：最高9，最低3，平均6）および正常人20名の採血直後の血液（全血）を用いて、37℃、pH 7.4における酸素平衡曲線を測定し、この曲線より血液の酸素飽和度が50%に相当する酸素分圧（ $P_{50}$ ）を求めた。採血方法は、患者の場合は、朝食直後に採血し、採血後直ちに薬剤を服用し、服用後1時間で再度採血した。正常人の場合は、過去1週間以上薬剤を服用していないこと、および採血前12時間以上喫煙していないことを確認した上で、薬剤服用なしで患者の場合と同様にして採血した。各患者毎に薬剤服用の前後の $P_{50}$ の差を $\Delta P_{50}$ とし、正常人の場合は朝食直後と1時間後の $P_{50}$ の差を $\Delta P_{50}$ として比較検討した結果、正常人の $\Delta P_{50}$ は全て $-0.5 \sim +0.5$ mm Hgの範囲内にあり、外来患者の場合も1例（強度の貧血があり、HbおよびHtは正常人の約 $\frac{1}{2}$ であった）を除いて全て正常人の範囲内にあった。一方、入院患者の場合は、 $\Delta P_{50}$ の分散が大きく、正常人の範囲以上が9例、以下が5例あった。すなわち、薬剤服用後に $P_{50}$ が変化してHbの酸素親和性に影響の現われる場合が、33例中14例に認められた。血液の酸素親和性に影響を与えることが知られているmetHb、赤血球内2,3-DPGおよび全血と赤血球内のpH差（ $\Delta pH$ ）も同時に測定したが、metHbは全て0.9%以下の低い値であり、赤血球内2,3-DPGおよび $\Delta pH$ は薬剤服用の前後でほとんど変動は認められなかった。したがって、入院患者にみられた薬剤服用後の $P_{50}$ の変動は、薬剤とHbの相互作用がその原因の一つであると考えられた。そこでつぎに、 $P_{50}$ に変動のみられた入院患者が服用していた薬物の中からいくつかを選び、これらがHbの酸素親和性に与える影響をin vitroで検討した。2,3-DPG、 $\Delta pH$ 等の影響を避けるために、採血直後のヒト赤血球より精製したHbを用いて、薬物を種々の濃度（0～20mM）に添加し、25℃、pH 7.4で $P_{50}$ を測定した。その結果、meclofenoxate hydrochloride、PAS-NaおよびIHMSにHbの酸素親和性を低下させる作用のあることが認められた。薬剤服用後の $P_{50}$ の変動が入院患者群に多く認められ、外来患者群にはほとんど認められなかったが、このことは、外来患者群に比較して入院患者群の方がより多種類の薬剤を併用していること、病気の重症度が高いこと、池田らが報告しているように薬物代謝能が低下していることなどがその理由として考えられる。以上の研究より、 $P_{50}$ の測定は不適当な薬物投与を見いだすためのスクリーニングとしての意味を持つと考えられる。

〔総括〕

1. 吸収スペクトルの変化より、種々の薬物がHbと相互作用することを認めた。
2. 薬剤服用後に $P_{50}$ が変化してHbの酸素親和性に影響が現われることを、入院患者33例中14例に認めた。
3. Meclofenoxate hydrochloride、PAS-NaおよびIHMSにHbの酸素親和性の低下作用が認められた。
4.  $P_{50}$ の測定は、不適当な薬物投与を見いだすためのスクリーニングとしての意味を持つと考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

この研究は、ヘモグロビンが数多くの薬物と相互作用のあることをスペクトルの変化から確かめ、種々の薬物投与をうけている患者の全血を用いてヘモグロビンの酸素親和性 ( $P_{50}$ ) の変化を測定し、薬物投与前後の  $P_{50}$  の差が不適當な薬物療法を見いだす手段となり得る可能性のあることを示唆したもので、臨床薬学的に意義がある。