



Title	臨床における薬物投与が薬物代謝能におよぼす影響
Author(s)	齋木, 加代子
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32893">https://hdl.handle.net/11094/32893</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍) 齋木 加代子  
 学位の種類 医学博士  
 学位記番号 第5001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 臨床における薬物投与が薬物代謝能におよぼす影響  
 論文審査委員 (主査) 教授 坂本 幸哉  
 (副査) 教授 山野 俊雄 教授 宮井 潔

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

合理的な薬物療法を行うためには、各個人について投与薬剤の代謝排泄を知り、適切な投薬量が決定されるべきである。しかし現状では、単剤での体重による投薬基準量に従って、一つの疾患に対して数種の薬剤が処方されている。しかも薬剤間干渉の問題もほとんど考慮されていない。そこで臨床における薬物投与を、個体差に応じ、安全かつ有効に行うための基礎的な検討を行った。

## 〔方法ならびに成績〕

健常人および患者についてaminopyrine (Ap) を用いて尿中代謝産物を測定し、酸化、抱合という主要な薬物代謝機能についてこれまで検討してきた。今回はさらに、未変化のまま排泄されるbarbital (Ba), 大部分グルクロン酸抱合、硫酸抱合して排泄されるacetaminophen (AcA), 大部分acetyl化され排泄されるisoniazid (INH), Apと同様に酸化、抱合して排泄されるsulpyrine (Sp)について、健常人9名を対象に基礎的な検討を行い、さらに種々の薬物投与を受けている患者31名について治療薬剤同時投与時の薬物間干渉を詳しく検討した。測定方法はすべてgas chromatographyを用い、各薬物の尿中主要代謝産物をできるだけ簡便に分別定量した。BaおよびAcAは今回新しく測定方法を確立した。

Apの結果より健常人の中にacetylation能の低い人 (acetyl遅延型) が認められたので、今回はそれらの人と他の健常人 (acetyl迅速型) とについて、上記の薬剤での代謝能を検討した。ApとSpはほぼ同じ代謝傾向を示し、各100mg投与の場合は、acetyl迅速型ではacetyl化されたもの4-acetyl-aminoantipyrine が一番多い代謝産物であり、acetyl遅延型の人では、代謝段階の初期の産物mono-

methyldiaminoantipyrine, aminoantipyrine が多く排泄された。INHの場合も同様に acetyl' 迅速型では、遅延型に比べて acetyl INH が多く排泄され、遅延型では代謝されないで排泄される INH が大きな値を示した。Ba, AcA の代謝、排泄については、acetyl 迅速型と遅延型との間に著名な差は認められなかった。次に薬剤併用の影響を調べるために、上記 4 剤 Sp, Ba, INH, AcA 各 100mg を同時に服用し、各代謝産物を測定した。健常人の場合、acetyl 迅速型、遅延型いずれも代謝産物の排泄量は、単剤での排泄量とよく一致した。以上の結果をもとに、種々の薬物投与を受けている患者での薬物代謝能を検討した。測定は上記 4 剤を治療薬剤を 24 時間中断した場合 Drugs (−) と治療薬剤と同時投与の場合 Drugs (+) とについて行った。Sp, INH について Drugs (−) と (+) を比較すると、治療薬剤として生体内成分以外の異物を多く投薬されている患者では、Drugs (+) で (−) より acetyl 化される量は少なくなり、未代謝産物および代謝段階の初期の産物が多く排泄される傾向を示した。また、排泄総量も減少し、代謝能の減退が認められた。肝疾患患者では、異物を多く投薬されていないにもかかわらず、Sp の代謝産物の排泄量は極度に減少し、ほとんど尿中に排泄されない患者も認められた。Ba の排泄量は、ほとんどの人で差は認められなかった。次に AcA の conjugation 能は、異物を多く投薬されている患者では低下し、排泄総量も減少した。

#### 〔総括〕

1. Ap, Sp で acetyl 遅延型を示した人は、INH の代謝でも遅延型を示し、Ap, Sp は INH と同じ系で acetylation を受け排泄される。
2. 健常人の場合 100～400mg 程度の薬剤併用では、互に他の薬物の影響を受けず十分余裕のある代謝を示した。
3. 多量の異物薬剤投与および長期にわたる薬剤投与を受けている患者では、健常人より代謝能の低下が認められるので、治療薬剤投与時には、薬物代謝能を把握する必要がある。
4. 肝疾患患者の代謝排泄能と既存の肝機能検査 (TTT, ZTT, GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP など) の高低と相関関係はなかったが、著者の実施した薬物代謝試験は、100mg という少量の内服で治療薬剤を中断することなく尿中代謝産物を測定することができ、患者での肝機能、代謝能を調べた上で合理的な薬物投与を可能にするものであると考えている。

#### 論文の審査結果の要旨

この研究は、sulpyrine, isoniazid, barbital, acetaminophen を試験薬剤として用い、種々の薬物投与を受けている患者について、尿中代謝産物を分析することにより薬物代謝能を測定し、臨床における薬物投与の問題点を指摘したものである。またこの方法は臨床における薬物投与を個体差に応じ安全かつ有効に行うための手段となり得るもので、臨床薬理学的に意味深いものである。