Osaka University Knowledge Archive

Title	経口血糖降下剤服用後の薬物血中濃度変化及び効果に及ぼす加齢の影響
Author(s)	池上, 博司
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34635
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

【3】

氏名・(本籍)	池上博司（いけがみひろし）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6797 号
学位授与の日付	昭和60年3月25日
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**経口血糖降下剤服用後の薬物血中濃度変化及び効果に及ぼす加齢の影響**
論文審査委員	(主査) 教授 熊原 雄一 (副査) 教授 田中 武彦　教授 垂井清一郎

論文内容の要旨

（目　的）

経口血糖降下剤による重症低血糖が高齢者に発症し易い原因の一つに，高齢者における薬物代謝特性が考えられている。しかし，経口血糖降下剤に関して，薬物動態，生体内有効性が加齢の影響を受けるか否かは，十分な検討がなされていない。本研究は，高齢者における経口血糖降下剤の血中濃度変化及び効果が青壮年者と異なるか否か，また，特異な血中濃度変化を示す症例が存在するか否かを検索し，高齢者における経口血糖降下剤による低血糖発症の原因を解明しようとした。

（方　法）

検索に用いた経口血糖降下剤は，使用頻度の高いtolbutamide，glibenclamideの2種類である。これら薬剤のうち，tolbutamideの場合は，500 mgを各年齢層のインスリン非依存性糖尿病患者（NIDDM）25名及び正常人10名に，また，glibenclamideの場合は2.5 mgをNIDDM 17名，耐糖能異常者（IGT）3名，正常人3名にそれぞれ早朝空腹時に経口投与した。薬物投与一定時間の後（tolbutamide；60分，glibenclamide；30分）75g ブドウ糖を服用せしめ，24時間にわたり血中薬物濃度及び血糖，血中インスリン（IRI）濃度変化を観察した。また，この際の血糖，血中IRI変動を，薬物を前投与せず，75g ブドウ糖のみを経口負荷した際のそれらと比較して，薬物効果の判定に用いた。

Tolbutamideの血中濃度は逆相系カラムを用いる高速液体クロマトグラフィーで，またglibenclamideのそれは特異抗体を用いるラジオイムノアッセイ（RIA）にて測定した。得られた血中濃度の経時的データは，コンピュータによる逐次近似法を用いて，1コンパートメントモデル経口投与時の理論曲線に最も良く一致する様，各薬動力学的パラメータを求めた。薬動力学的パラメータとしては，吸収速度定数

(Ka)，消失速度定数(Ke)，分布容積(Vd)，曲線下薬物濃度面積(AUC)を用いた。

(成　績)

1. Tolbutamide の血中濃度及び効果

Tolbutamide 500 mg 一回投与後の血中濃度変化は理論曲線と良く一致した。対象のうち，65才以上の高齢者と55才未満の青壮年者を比較すると，高齢者群では4時間目までの血中濃度が高値をとる傾向にあり，1時間値 21.2 ± 4.2 μg／mℓ，2時間値 39.6 ± 5.8 μg／mℓ で青壮年者の 13.7 ± 2.8 μg／mℓ，30.2 ± 2.9 μg ／mℓ に比し高い傾向を示した。その他の薬動力学的パラメータに関しては有意差を認めなかった。一方，単位 tolbutamide 血中濃度あたりの OGTT 時の血糖及び IRI 分泌変化量と年齢との間には有意の負相関（$r = -0.45$, $P < 0.05$; $r = -0.41$, $P < 0.05$）を認め，加齢とともに tolbutamide に対する反応性はむしろ減弱する事が示された。なお，NIDDM 患者の薬動力学的パラメータと正常人のそれとの間には殆んど差を認めなかった。

2. Glibenclamide の血中濃度及び効果

Glibenclamide 2.5 mg一回投与後の血中濃度変化は，4時間目までに頂値をとり，理論曲線とよく一致する rapid absorption , lag time の後緩徐に吸収され，6時間目以後に頂値をとる delayed absorption，2相性の吸収を示す biphasic absorption の3群を認めた。理論曲線に一致しない delayed absorber の内2名について，再現性をみる為，くり返し glibenclamide 負荷試験を施行したが同様に吸収の遅延を認めた。また内1名については tolbutamide負荷試験も2回施行したが，いずれの機会においても吸収の遅延を認めた。これら理論曲線と一致しない delayed absorption 及び biphasic absorption は，高齢者群 4／10(40%)，青壮年者群 3／7 (43%)，と両群ともに存在し，その発症頻度も両群間で差がなかった。薬物吸収の遅延を認める群では，血糖，IRI の反応も遅延する傾向にあった。Delayed absorption 群の心電図 R－R 間隔の変動係数は 2.7 ± 0.3% で rapid absorption 群の 4.3 ± 0.6% に比し有意に低値を示した（$P < 0.05$）。

(総　括)

1. 経口血糖降下剤の血中濃度変化及び効果に及ぼす加齢の影響を検討した。

2. Tolbutamide一回投与後の血中濃度変化に関しては，加齢の影響は認められなかった。Tolbutamide に対する血糖，IRI の反応性は，加齢とともに有意に減少した。

3. Glibenclamide 一回投与後の血中濃度変化に関しては，理論曲線によく一致する rapid absorption 以外に，delayed absorption, biphasic absorption が存在した。Delayed absorption は再現性を示した。Delayed absorption群では迷走神経機能が有意に低く，これが胃排出能，胃酸分泌異常等を介して吸収の遅延に関与している可能性が示唆された。

4. 異常血中薬物動態を示すものは高齢者にも存在した。ただ，その頻度は老若間で有意差はなかった。血中薬物動態が異常な場合，予期せぬ時間に薬効が発現し，恒常性維持機構に障害のある高齢者ではこれも重症低血糖の一因たり得る。

論文の審査結果の要旨

経口血糖降下剤服用中の糖尿病患者における低血糖事故は，最も重篤な副作用であり，特に高齢者においてその発症頻度が高い。しかしながら，血糖降下剤に関して，その薬動力学を加齢との関係で検討した報告は少なく，その為，高齢者に重症低血糖が発症し易い原因の，科学的な証明もなされていない。本論文は，高齢者における経口血糖降下剤の薬動力学を，青壮年者と比較，検討するとともに，その吸収における多様性を初めて明らかにし，重症低血糖の一因となり得る事を示唆した点で，意義ある論文と考えられる。