



| | |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title | スルホニール尿素薬の血漿中濃度と血糖降下並びに腎排泄に及ぼす絶食の影響 |
| Author(s) | 突合, 韋月 |
| Citation | 大阪大学, 1984, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/34741 |
| 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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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) | 突 | 合 | 臯 | 月 |
| 学位の種類 | 薬 | 学 | 博 | 士 |
| 学位記番号 | 第 | 6536 | 号 | |
| 学位授与の日付 | 昭和 | 59年 | 5月 | 24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 | スルホニール尿素薬の血漿中濃度と血糖降下並びに腎排泄に及ぼす 絶食の影響 | | | |
| 論文審査委員 | (主査) 教 授 鎌田 燥 | | | |
| | (副査) 教 授 近藤 雅臣 教 授 岩田平太郎 教 授 青沼 繁 | | | |

論文内容の要旨

糖尿病治療薬（insulinおよび経口治療薬）は使用を誤れば患者の生命に直接影響を与えるので、その使用法に関する認識は十分養っておかなければならない。経口糖尿病治療薬が心臓および血管障害による死亡を高めるというUniversity Group of Diabetes Programの報告以来、経口薬は糖尿病治療上どの程度必要なものであるかという根本的な問題がなげかけられている。

本研究は、糖尿病患者に対する経口治療薬の使用状況と副作用を調査し、副作用の発現が食物摂取状況と関係することが分ったため、その結果にもとづいて家兔を用い、飼料摂取の有無によるスルホニール尿素治療薬（SU剤）の血漿中濃度と血糖値に及ぼす影響について検討した。また飼料摂取の有無がSU剤の血漿からの消失並びに腎排泄に及ぼす影響についても検討し、SU剤の副作用発現の一因を明らかにしたものである。

経口血糖降下薬による低血糖の発生頻度は、糖尿病の程度、治療内容、患者の生活状況、低血糖に関する知識の程度などにより、当然異なってくるが、全体的にみた場合、軽度のものまで含めた低血糖の頻度は決して少なくなかった。経口治療薬およびinsulin使用例971例中103例、またSU剤使用例のみでも614例中64例に認められ、血糖降下薬使用症例の約10%程度に発現することが認められた。さらに低血糖発生の誘因としては薬剤使用過多によるものは当然としても、食事時間の遅延や食事摂取量の不足などによるものもかなり高頻度に認められた。このように食事時間の遅延や食事摂取量の不足のような空腹状態で、低血糖が発現しやすい事実が認められた事は、食事摂取の有無が経口糖尿病治療薬の治療効果と副作用発現に密接な関係のあることを示唆した。

これらの関係をより詳細に観察するため、飼料摂取の有無がUS剤の血漿中濃度と血糖降下作用に及ぼ

す影響を絶食群家兎 (fasted rabbits) および対照群家兎 (fed rabbits) を用いて検討した。使用薬剤はSU剤であるtolbutamide, acetohexamide, chlorpropamideの3種類を用い、それぞれ経口投与および静脈内注射により行った。その結果、経口および静注投与ともに対照群に比べて絶食群で薬物の血漿中濃度が高く維持された。従って血糖降下も大きく、その作用時間も持続することが認められた。また薬物間でも遅延の程度、血糖降下値に違いのあることが認められた。経口投与では飼料摂取の有無により薬物の作用に影響することが考えられる。しかし吸収過程を無視できる静注投与でも絶食時に血漿からの消失の遅延が認められた。絶食群と対照群の生物学的半減期の差が経口投与と静脈注射で同様の関係のあることから、経口投与における両群の差は、単なる胃排出速度の差の様な消化管内の問題以外に、絶食に起因する生理的変化の関与していると考えられる。また、みかけの分布容積は対照群と絶食群では差を認めなかった。このことから、生理的変化は主として排泄の過程に由来しているものと推察できる。

このように絶食群家兎でSU剤の生物学的半減期が遅延する原因には薬物の血液蛋白に対する結合性の変化、代謝能の変化、腎排泄の変化が関係すると考えられる。著者は家兎では代謝物がほとんど無く、対照群と絶食群の間に生物学的半減期において顕著な差の認められたchlorpropamide (CPA) を用いて *in vitro* における蛋白結合および腎排泄の差異について検討した。その結果、絶食によるCPAの血漿からの消失の遅延は蛋白結合の変化によるものではなく、腎排泄機構の変化によるものであることが認められた。すなわち、24時間絶食処置をほどこすことによる尿細管分泌の大巾な低下並びに尿酸性化による尿細管再吸収率の増加に基づくものであることが明らかとなった。尿細管再吸収の増加は絶食による尿pHの酸性化によって説明できたが、尿細管分泌の低下については不明であるため、遊離脂肪酸に着目して検討した。飢餓状態でヒトの血漿中遊離脂肪酸濃度が $700 \sim 800 \mu\text{eq}/\ell$ にまで上昇することや絶食ラットでも $500 \sim 600 \mu\text{eq}/\ell$ に上昇することなどが報告されていることから、家兎における遊離脂肪酸の変動を測定した。絶食群家兎では血漿中遊離脂肪酸濃度が対照群家兎の約4倍に上昇することを認めた。絶食処置に伴う尿細管分泌低下の原因が遊離脂肪酸に基づくものであるかを知るため、通常の飼育状態の家兎 (fed rabbits) に脂肪乳剤を注入し、血漿中遊離脂肪酸濃度を上昇させてCPAの血漿からの消失状態を観察した。この結果、血漿中遊離脂肪酸濃度の上昇によりCPAの血漿からの消失は遅延した。この機構を詳細に検討するため、定型腎クリアランス実験に従った分泌阻害実験を行ったところ、CPAの尿細管分泌が遊離脂肪酸により一部阻害されたことが判明した。家兎の実験的糖尿病時に遊離脂肪酸が上昇することや糖尿病患者でも遊離脂肪酸が上昇傾向にあること、また空腹時にSU剤による低血糖が起り易い事実とよく対応しており、今後これらの解明が副作用防止に役立つ可能性を示している。

以上、絶食群家兎でCPAの血漿からの消失が遅延する原因として、24時間絶食処置による尿pHの酸性化に伴う尿細管再吸収率の増加、並びに血漿中遊離脂肪酸による分泌部位でのCPAの尿細管分泌阻害が関与していることを明らかにした。これらはCPAのような酸性薬物では、尿のpHが酸性化するような疾患の場合や遊離脂肪酸が上昇する疾患時の薬物の投与量および投与時間の調節にいささかの知見を与えるものと考える。

論文の審査結果の要旨

経口糖尿病治療薬の安全性に関する問題に関連した研究は多い。本論文は臨床の場における副作用の種類および頻度について検討した。その結果、食事摂取に関する絶食状態における経口治療薬の生体内動態に注目し、その生体機能の変化との関係を生物薬剤学的手法により研究した。

本研究は薬剤学領域において興味ある成果を得た。また臨床における薬物投与の安全性に対し示唆にとむ問題を提起するものとして高く評価される。