The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | βーラクタム抗生物質の直腸吸収に及ぼすカルボン酸類の影響に関する研究 |
| Author(s) | 西村, 憲一 |
| Citation | 大阪大学, 1984, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/34816 |
| 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">大阪大学の博士論文について</a>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

【6】

| | |
|---|---|
| 氏名・（本籍） | 西村憲一（にしむらけんいち） |
| 学位の種類 | 薬学博士 |
| 学位記番号 | 第 6560 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和59年6月27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 | **β—ラクタム抗生物質の直腸吸収に及ぼすカルボン酸類の影響に関する研究** |
| 論文審査委員 | （主査）教授 鎌田 皎<br>（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

β—ラクタム抗生物質の投与経路としては，注射投与と経口投与がある。しかし，経口投与が可能な薬剤は現在のところその数は限られており，食事の影響を受けたり，消化管粘膜に障害性を与えると言った欠点がある。一方，注射投与は医療機関においてのみ可能であり，局所障害性等にも問題がある。最近これらの投与経路における欠点を補うものとして，直腸投与が注目され，坐剤化の研究が盛んになっている。しかし，β—ラクタム抗生物質は一般に脂溶性に乏しく，直腸から吸収され難いという性質を有している。この様な難吸収性のβ—ラクタム抗生物質を直腸より吸収させるために，吸収促進物質を併用することにより吸収性を増大させる試みがなされている。

そこで，著者は吸収促進物質としてN—Acyl—l—phenylalanine類のナトリウム塩，p—置換安息香酸類のナトリウム酸，飽和直鎖脂肪酸類のナトリウム酸，α—ブロモ飽和直鎖脂肪酸類のナトリウム塩およびN-Acyl-N-methyl-glycine類のナトリウム塩の5系列のカルボン酸類のナトリウム塩を用い，これらのβ—ラクタム抗生物質に対する吸収促進効果と物性との関係およびβ—ラクタム抗生物質側の吸収促進効果に与える因子について検討を加えた。また，これら基礎的検討結果を基にしてカプリン酸ナトリウムを吸収促進物質として加えたアンピシリン（ABPC）の坐剤を作製し，臨床応用への可能性についても検討を行い，以下の知見を得た。

カルボン酸類のナトリウム塩の直腸吸収促進効果は，これらの脂溶性と上に凸の二次曲線で示される関係が認められ，n—octanolに対する油水分配率（log P）が4.2～4.8で最も良好な吸収促進効果を示すことを明らかにした。また，これらカルボン酸類のナトリウム塩の中からカプリン酸ナトリウムを選び，種々のβ—ラクタム抗生物質に対する直腸吸収促進効果を調べたところ，β—ラクタム抗生物質の

直腸吸収率はこれらのセルローズ膜に対する透過速度と比例関係がみられた。つまり，分子サイズの小さな薬物ほどカプリン酸ナトリウムによって吸収促進を受け易いことが示唆された。これらの事実より，カルボン酸類のナトリウム塩のβ—ラクタム抗生物質に対する吸収促進効果は，主としてその脂溶性とβ—ラクタム抗生物質の分子サイズの二つの要因によって決定されるものと考えられた。

また，摘出直腸を用いた直腸組織中への直鎖飽和脂肪酸ナトリウムの取り込み実験より，直腸吸収促進効果に対し至適log P値を示すカプリン酸ナトリウムが最も取り込み率が高く，この時にABPCの直腸膜透過性が最大となり，in vivoにおける直腸吸収促進効果とlog P値との関係と一致した。カプリン酸ナトリウムはCaイオンとの結合性が高く，in situ還流実験によりCaイオンを添加した時に吸収促進効果は著しく減少した。さらに，カプリン酸ナトリウムの坐剤中への添加濃度は2％のとき，吸収促進効果が最大値を示し飽和現象がみられ，その作用時間はわずか15分以内と極めて短いことが認められた。すなわち，吸収促進物質の作用部位である直腸粘膜中への移行性の高いカルボン酸誘導体ほど吸収促進効果が強く，その作用機構は直腸粘膜上皮の細胞間隙のCaイオンを除去または減少させることにより間隙構造をルーズにし，薬物の吸収を容易にすることが主な作用と考えられ，この変化は極めて一時的なもので，速やかに元の構造に修復することが示唆された。

次に，吸収促進物質としてカルボン酸類のナトリウム塩の中よりカプリン酸ナトリウムを選び，これを坐剤中に2％の割合で配合したABPC坐剤を作製し，臨床応用への可能性について検討を行った。

本剤の実験動物における吸収性はABPCの経口投与における吸収性を上回り，マウス実験的感染症に対する治療効果も，経口投与時より優れた値を示し，むしろ皮下投与に近い効果を示した。さらに，抗生物質の経口投与における副作用の一つである腸内細菌叢の変動について検討を行ったところ，本剤は腸内細菌叢の変動に基づく消化管機能異常を生ずる可能性の少ない薬剤であることが明らかとなった。このような成績から，アンピシリンの新しい剤型としての本坐剤は経口剤より優れた面を持ち，注射剤に変わり得る剤型として臨床応用への可能性が示唆された。さらに本研究の成果より，アンピシリンのみならず多くのβ—ラクタム抗生物質はもちろんのこと，他の難吸収性の薬物の坐剤化への応用の可能性が示唆された。

## 論文の審査結果の要旨

現在のところ全身効果を指向した医薬品の投与経路としては，経口および注射による方法が主流をなしている。これらの投与経路には欠点があり，それに代る方法として直腸投与に関する研究が盛んになってきている。本研究は直腸から難吸収性であるβ—ラクタム抗生物質，特にアンピシリンの吸収を改善する目的でカルボン酸類の直腸吸収促進効果について研究している。その成果から実用化可能な抗生物質坐剤の開発が期待されている。

本研究は薬剤学領域で高く評価されるものである。