



Title	Quinolone系合成抗菌剤とtheophyllineとの薬物動態学的相互作用に関する研究
Author(s)	水木, 康之
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40281
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 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

氏 名	水 木 康 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 8 1 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 2 月 7 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Quinolone 系合成抗菌剤と theophylline との薬物動態学的相互作用に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 大 森 秀 信 (副査) 教 授 真 弓 忠 範 教 授 藤 原 英 明 教 授 田 中 慶 一

論 文 内 容 の 要 旨

Quinolone 系合成抗菌剤（以下、quinolone と略す）と気管支拡張剤 theophylline との薬物動態学的相互作用が、enoxacin と theophylline を反復併用投与した慢性閉塞肺疾患患者において報告された。これは、血漿中 theophylline 濃度の上昇に起因する頭痛、胃部不快感などの副作用のため臨床上問題となった。その後、健康成人志願者において種々の quinolone と theophylline との併用投与試験が実施され、血漿中 theophylline 濃度の上昇率が併用する quinolone により異なることが明らかにされた。本研究の目的は、これらの薬物動態学的相互作用をラットで再現し、その機構を明らかにすることである。

ラットに enoxacin と theophylline を 1 日間併用投与時における血漿中 theophylline 濃度は、enoxacin 非併用群（対照群）と比較すると、投与後 5 時間以降で有意に高く、その消失も enoxacin の投与量に依存して遅延した。このため、両薬物を反復併用投与すると血漿中 theophylline 濃度が対照群より有意に上昇した。また、他の quinolone との併用投与試験を行ったところ、血漿中 theophylline 濃度の上昇率は併用した quinolone によって異なり、その順序はヒトの場合と同様であった。これらより、ヒトで報告された薬物動態学的相互作用がラットで再現可能であることが明らかとなった。

以下、最初に enoxacin と theophylline との薬物動態学的相互作用の機構解明のために、次に quinolone 間で本相互作用の程度が異なる原因を明らかにするために、薬物動態学的、生化学的および物理化学的手法を用いて検討を行った。

ラットにおいて theophylline は肝臓での代謝ならびに腎臓からの排泄により体内から消失するが、enoxacin はいずれかまたは双方に影響を及ぼすものと考えられた。そこで、ラットにおける theophylline の尿中排泄およびクリアランスに及ぼす enoxacin の影響を検討した。Enoxacin を併用すると、未変化の theophylline の尿中排泄率が対照群より有意に増加し、逆にその代謝物の排泄率が有意に減少した。また、enoxacin は theophylline の代謝クリアランスを減少させた。したがって、enoxacin は theophylline の代謝を阻害し、体内からの消失を遅延させることが示唆された。

代謝における薬物間相互作用が示唆された場合、一般に、摘出肝臓を用いた *in vitro* 代謝反応ならびに基質結合差

スペクトルがその機構解明によく利用される。本研究では、肝ミクロゾームに存在する薬物代謝酵素 cytochrome P-450 (以下、P-450 と略す) が theophylline の代謝に主として関与することを確認し、その代謝および P-450 との結合に及ぼす enoxacin の影響について検討した。その結果、enoxacin は theophylline と P-450 の活性中心にあるヘム鉄との結合を競合することより、theophylline の代謝を阻害することが明らかとなった。また、enoxacin の誘導体を用いた同様の検討より、enoxacin の分子中の 4'-窒素原子が P-450 のヘム鉄への結合部位と推定された。このことは、本窒素原子周辺に負の静電ポテンシャルが局在し(分子軌道法による)、正に荷電したヘム鉄への親和性が高いと考えられることおよび本窒素原子に隣接するプロトンの緩和速度定数が最も強くヘム鉄の常磁性の影響を受ける (¹H-NMR 法による) ことより、強く支持された。

次に、quinolone 間で本相互作用に程度差が生じる原因を明らかにするため、化学構造、特にヘム鉄への結合部位である 4'-窒素原子周辺の置換基の異なる quinolone を用いて基質結合差スペクトルならびに theophylline の代謝に及ぼす影響について検討した。その結果、8 位に置換基を持たない enoxacin と比較すると、8 位に fluoro 基が存在する quinolone 9 はヘム鉄への結合が弱く、theophylline の代謝阻害能も低かった。また、9 の各プロトンの緩和速度定数に対するヘム鉄の常磁性の影響がほとんど観測されないことから、本化合物は P-450 の活性中心への到達が困難と考えられる。

一方、enoxacin および 9 の立体構造をそれぞれ X 線結晶構造および分子軌道法で解析したところ、enoxacin は平面性の高い分子形状を示したのに対し、9 は比較的嵩高い立体構造を有した。この相違は、8 位置換基の有無によって隣接官能基との立体障害の程度が異なることに起因すると考えられる。

また、9 と同様に 8 位に fluoro 基あるいは methoxy 基を有する各 quinolone では他の部位の置換基の有無・種類によらず、theophylline との薬物動態学的相互作用の程度は軽微であった。このグループには嵩高い構造を有することが X 線結晶構造解析で確認されている sparfloxacin が含まれる。

これらの結果より、本相互作用の程度に quinolone 間で差が生ずるのは、8 位置換基によって決定される立体構造が各 quinolone で異なるためと考えられる。嵩高い quinolone は、平面性の高い quinolone と比較すると、P-450 の活性中心への接近が困難であり、そのために theophylline の代謝に対する阻害能が低いものと考えられる。

以上の結果を要約すると、1) ヒトで報告された quinolone と theophylline との薬物動態学的相互作用を検討するラット試験系を確立し、2) enoxacin が 4'-窒素原子を介して P-450 のヘム鉄への結合を theophylline と競合し、その代謝を阻害すること、および 3) 8 位置換基を有する嵩高い quinolone は、平面性の高い quinolone より P-450 の活性中心への接近が困難であり、theophylline の代謝阻害能が低いことを明らかにした。本研究は、臨床上重要な薬物動態学的相互作用の機構を薬物分子と生体高分子との分子間相互作用まで追求した点で意義があったと考えられる。

論文審査の結果の要旨

薬物動態学的相互作用とは、2 種以上の薬物が併用投与されたとき、それぞれの薬物が単独で投与されたときとは異なる体内動態を示し、予期せぬ薬効あるいは毒性が現れることである。従って、その機構を解明することは、薬物の併用投与における安全性を期する上からも非常に重要な課題である。

本研究は、quinolone 系合成抗菌剤と theophylline (気管支拡張剤) との上記相互作用の解明を目指して行われたものである。まず、相互作用のモデル動物系をラットにおいて確立し、次に、これに対応する *in vitro* での実験系を確立するとともに、相互作用が肝ミクロゾームに存在する薬物代謝酵素 cytochrome P-450 に対する両薬物の競合によるものであることを明らかにした。さらに、単離精製した cytochrome P-450 isozyme を用いて、quinolone 類と同酵素活性部位との分子間相互作用の機構を種々の物理化学的手法により検討し、quinolone 類の構造による theophylline との薬物動態学的相互作用の相違の原因に対する分子レベルでの知見を提供した。

上記の成果は、博士(薬学)の学位論文として充分価値あるものと認められる。