

氏名	山 尾 忠 直		
授与した学位	博	士	
専攻分野の名称	薬	学	
学位授与番号	博 甲 第 1260 号		
学位授与の日付	平成 6 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文題目	肝疾患時における薬物の体内動態変化の解析		
論文審査委員	教授 木村聰城郎	教授 齋藤 寛	教授 田坂 賢二
	教授 三浦 嘉也	教授 河津 一儀	

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

本研究はWistar系雄性ラットを使用し (1)D-galactosamine投与群 (GAL群), (2)四塩化炭素投与群 (CCl<sub>4</sub>群), (3)総胆管結紮群 (OJ群) の3種類の肝疾患モデルラットを作成し, 各種薬物の体内動態変化を解析した。先ず静注後は血管外に分布せず, 代謝されずに胆汁中へ独占的に排泄されるindocyanine green (ICG) について体内動態を検討した結果, ICGの肝取込みクリアランスの低下によりいずれの肝疾患群も正常群と比較して血中からのクリアランス低下が認められた。更に正常時には主排泄経路が胆汁排泄のcefpiramide (CPM) は肝疾患時には肝細胞膜上に存在するCPM輸送系のキャリアー数の減少及び内因性の肝取込み阻害物質の蓄積, 更に内因性のCPM蛋白結合阻害物質の蓄積により排泄が尿中排泄に変化した。また経口糖尿病薬のtolbutamide (TB) についてOJ群を使用して静注及び経口投与で検討した結果, 病態時には小腸粘膜へのTBの取込み速度が低下し, 更にTBが肝臓及び小腸組織に蓄積したため, 血中濃度が低下し, 血糖降下作用も示さなかった。以上の結果より肝疾患時における薬物の体内動態変化因子の一端を明らかにすることができた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では, 肝疾患時における合理的な薬物の投与計画を設定するにあたっての基礎的知見を得ることを目的として, 各種実験的肝疾患モデルのラットを作成し, 薬物の体内動

態変動因子について解析を行った結果が述べられている。実験的肝疾患モデルとしては、D-galactosamine誘発急性肝炎群、四塩化炭素誘発急性肝疾患群、実験的閉塞性黄疸群（OJ群）の3種類を用い、薬物としては、肝クリアランスが主たる消失過程である肝機能検査薬であるindocyanine green（ICG）、セフェム系抗生物質であるcefpiramide（CPM）、及び経口糖尿病薬であるtolbutamide（TB）を選んで検討を行っている。

ICGは静注後は血管外に分布せず、代謝されずに胆汁中へ独占的に排泄される薬物である。本薬物はいずれの肝疾患群においても血中からのクリアランスの著しい低下が認められたが、薬動学的解析の結果、肝取込みクリアランスの低下が原因であることが明らかになった。CPMは代謝されず、正常時には主排泄経路が胆汁排泄の薬物である。この薬物も、肝疾患時には胆汁排泄が著減したが、ICGの場合と異なって、ほとんどが尿中排泄されるように変化することがわかった。詳細な解析の結果、肝疾患時における肝細胞膜上のCPM輸送系のキャリアーの数の減少及び内因性のCPM肝取込みに対する阻害物質の血中への蓄積により胆汁排泄が阻害されたこと、血漿中アルブミンの減少及びCPMの血漿蛋白との結合に対する内因性阻害物質の血中への蓄積により遊離形が増加して尿中排泄が増大したことが明らかになった。これに対して、ICGの場合、アルブミンとの結合が減少するのは同様であるが、代わりにより高分子の蛋白と結合して、遊離形の増加が見られないことが両者の結果が異なる理由である。一方、肝臓における代謝が消失過程であるTBについても、肝疾患時には静注後の全身クリアランスの低下が見られた。OJ群について、経口投与の際の変化を検討したところ、著しい血中濃度の低下が認められた。これは小腸粘膜へのTBの取込み速度の低下と全身循環に到達するまでに小腸及び肝臓組織に蓄積するためであることがわかった。また、この際、正常時に見られる血糖降下効果が認められなくなることは、肝疾患時の血中濃度モニタリングの必要性を示唆するものである。

以上のように、本論文では肝疾患時における各種薬物の体内動態変化及びその動態変化の機構の一端を明らかにし、薬物治療を行う上で有用な基礎的知見を得ており、本論文は博士（薬学）の論文に値するものである。