

氏名（本籍） たち 立 ざわ 澤 はる 晴 お 男

学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 薬 第 1 6 3 号

学位授与年月日 昭和 5 3 年 3 月 8 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 アスピリンとクロルメザノン併用時の  
体内動態と薬効に関する研究

（主 査）

論文審査委員 教授 南 原 利 夫 教授 小 澤 光

教授 鶴 藤 丞

## 論文内容要旨

薬物が臨床へ導入されて疾病の治療に用いられるまでには、薬物の有効性と安全性を保証する多角的な研究がなされ、薬物に関する多くの知識が集積されているが、この知識は多くの場合薬物単味に関するものである。臨床で薬物を用いる時は、治療上の必要性からほとんどの薬物が併用で服用されている。作用が強力な薬物の登場により、薬物の単独服用時には予期されなかった薬物併用による薬効と副作用の増強あるいは減弱といったいわゆる薬物相互作用が疾病治療上の重要な問題として認識されるようになった。この薬物相互作用は、大きく分けて、薬力学的な面と体内動態面から起ると考えられており、この両面から研究することにより薬物相互作用の実態をより適確に把握できると考えられる。

著者は、このような観点から、高木らにより最初に報告された下熱性鎮痛抗炎症薬である aspirin と中枢性静穏筋弛緩薬である chlormezanone との併用例を研究課題として取り上げ、体内動態面と薬効面から研究し、両面の相互作用の関連性を明らかにした。さらに、aspirin の作用機作の一つとして最近注目を浴びている prostaglandin 生合成阻害に対する両薬物の効果ならびに併用効果を検討した。

### 1. Aspirin と Chlormezanone の薬理作用における併用効果

両薬物併用時の鎮痛抗炎症作用と急性毒性作用を検討した。併用効果の傾向を Gaddum により提唱された方法により、実測値と実測値を基に Gaddum の模式図より算出した計算値との比より判断した。Aspirin と chlormezanone は、単独投与時で有意な鎮痛作用を示した。Chlormezanone の鎮痛作用は、マウスの圧刺激法および酢酸 writhing 法で、それぞれ、aspirin の鎮痛作用の約 3 および 4 倍の強さを示した。両薬物の併用により、鎮痛作用は、いずれの方法においても著しく相乗的に増強された。すなわち、鎮痛作用においては明らかな併用効果が認められた。一方、抗炎症作用は、aspirin と chlormezanone の単独投与時にはラットの carrageenan 浮腫法で同程度に認められた。両薬物の併用時には、抗炎症作用は、鎮痛作用で認められたほどには増強されず、むしろ相加的併用効果の傾向を示した。これとは反対に、急性毒性作用は、併用により著明に低下し、拮抗的に減弱した。数種の重量比で両薬物を配合した配合薬の作用を比較検討し至適配合比を求めた。その結果、aspirin と chlormezanone の配合比が 4 : 1 である配合薬が、検討した配合薬のうち最も強力な抗炎症作用を示し、その鎮痛作用が相乗的に増強され、毒性が拮抗的に減弱されることから、この配合薬が最大の利点を有すると判断された。従って以後の研究にはこの配合薬を用いることにした。また、aspirin は、従来報告されている成績と同様、慢性炎症のモデルであるラットの Adjuvant 関節炎に著効を示したが、chlormezanone は全く無効であることが明らかとなった。

## 2. Aspirinの体内動態に及ぼすChlormezanone の影響

Chlormezanoneの影響は、aspirinの消化管吸収において顕著に認められた。正常マウスにおけるaspirinの胃内残存量は、投与後15-60分でchlormezanoneの併用により明らかな減少傾向を示し、aspirin吸収の促進が推察された。これを反映して血中濃度は投与後15分で単独投与時と比較して有意に上昇し、ピークに達する時間も短縮した。この吸収量の増大により肝および腎といった体内組織への分布量が増大し、尿中排泄も増加することが判明した。この分布量の増加は酢酸writhingマウスで一層明確であり、炎症性疼痛であるwrithingの発生部位近傍の腹部筋肉内濃度と腹腔内含量が対照マウスと比較して有意に上昇していることが明らかとなった。この併用による炎症組織への分布量の増加はwrithingの抑制時に認められた。以上の成績は、aspirinが末梢性に局所で作用することを考えると、酢酸writhing法で認められる鎮痛作用の相乗的増強効果をaspirinの体内動態面から裏付ける所見であると思われる。一方、aspirinの体内変化に対するchlormezanoneの併用効果は認められなかった。

## 3. Chlormezanoneの体内動態に及ぼすAspirinの影響

Aspirinの併用効果を検討するのに先立って、これまでに全く検討されていないchlormezanoneのマウスにおける体内動態を明らかにした。Chlormezanoneは経口投与後速やかに消化管から吸収されて、血中濃度は投与後1時間で最高濃度に達し、高濃度が持続した。組織への親和性は高く、副腎、肝、腎>下垂体>心、肺>脳>骨格筋の順で高濃度が認められ、腎以外の組織では投与後15-30分にピーク値が認められた。血漿および組織内代謝産物を定量的に検討した結果、chlormezanoneは投与後120分まで比較的代謝を受けず、特に標的器官である脳内では全体の90%以上が未変化体であることが明らかとなった。この成績からchlormezanoneの薬効発現の本体が未変化であることが示唆された。体内組織および尿中には、未変化体以外に、chlormezanoneのmetathiazanone環の酸化的開裂とこれに続く抱合体形成により生じた、p-chlorobenzoic acid、N-methyl-p-chlorobenzamide、p-chlorohippuric acid、p-chlorobenzoic acid glucuronide、2-[N-methyl-N-(p-chlorobenzoyl)]carbamylethylsulfonic acidの5種類の代謝産物が同定され、代謝経路が明らかとなった。以上のように明らかにしたchlormezanoneの体内動態に対するaspirinの併用効果を検討した。Aspirinは、chlormezanoneの吸収、分布、代謝に対しては顕著な影響を与えず、尿中排泄を有意に抑制した。Aspirinが併用薬の尿中排泄を抑制することはこれまでも知られており、本研究においてもこの併用効果が確認されたが、chlormezanoneの分布傾向を変えるほどの影響は認められなかった。すなわち、鎮痛作用の相乗的増強効果と関連するchlormezanoneの体内動態面での変化は認められなかった。

## 4. AspirinおよびChlormezanoneならびに関連化合物のprostaglandin生合成に対する作用

マウスにおける鎮痛作用の相乗的増強効果の発現時に正常および酢酸writhingマウスにおい

て aspirin の体内分布量が有意に増加することを明らかにした。この鎮痛作用と aspirin の体内動態における併用効果との関連性を探る手がかりとして、現在 aspirin の鎮痛抗炎症作用の機作の一つとして注目されている prostaglandin(PG) 生合成系に対する両薬物の効果を検討した。まず最初に、ラットあるいはウサギの腎髄質ミクロソームに局在する PG 生合成系の酵素化学的性質を明らかにし、簡便で迅速な PG 生合成系を設定することに成功した。この PG 生合成系を用い、aspirin 様薬物の PG 生合成阻害作用強度と下熱鎮痛抗炎症作用強度との相関性の有無を同一動物種で得られた成績を基に検討した。その結果、ラットおよびウサギの PG 生合成阻害作用とラットにおける鎮痛抗炎症作用あるいはウサギにおける下熱作用との間に有意な相関性が認められることを確認した。一方、chlormezanone には aspirin との併用時にマウス体内で認められた最高血中濃度の約 50 倍の濃度で全く PG 生合成阻害作用は認められなかった。この成績から、aspirin の末梢性の作用機作を PG 生合成阻害作用に限定すれば、chlormezanone と aspirin の作用点の相違は明らかであり、chlormezanone の鎮痛抗炎症作用は中枢の抑制を介して発現されることが示唆された。つぎに、鎮痛作用の相乗的増強効果が認められた酢酸 writhing マウスの *in vivo* PG 生合成に対する aspirin と chlormezanone の併用効果を検討した。Aspirin 単独投与時においては、腹腔内 PGE 含量が酢酸処理対照群と比較して減少傾向を示したが、有意差は認められなかった。しかしながら、chlormezanone は、単独投与時には *in vitro* の成績と同様全く無効であったが、aspirin との併用により aspirin の *in vivo* PG 生合成阻害作用を若干増強する傾向を示したことから、この PG 生合成阻害に関する chlormezanone の併用効果が writhing 発現部位近傍の炎症組織への aspirin と代謝産物の分布量の増加により惹起される可能性が示唆された。さらに、陽性対照として用いた indomethacin を含めて検討した薬物の酢酸 writhing の抑制作用と腹腔内 PGE 含量の低下作用との間にある程度の相関性が認められた。無処置対照群と比較して酢酸処置群の PGE 含量が約 1.5 倍しか上昇しない点は今後さらに検討を要するが、酢酸 writhing の発現の機作に PG 生合成が関与する可能性は十分に考えられるであろう。

以上のように、aspirin と chlormezanone との併用時の薬物相互作用を体内動態面および薬効面から検討した結果、鎮痛作用の相乗的増強効果と関連した aspirin の体内分布における chlormezanone の併用効果を見出し、この併用効果が PG 生合成阻害を介して鎮痛作用の増強に役立っていることを示唆する成績を得ることができた。さらに、aspirin の作用点を PG 生合成阻害作用に限定した時、aspirin と chlormezanone の作用点の相違が明確となった。すなわち、本研究の成績をまとめると、aspirin と chlormezanone の併用時に認められるマウスにおける鎮痛作用の相乗的増強効果はつぎのように発現されると考えられる。1) chlormezanone による aspirin の吸収促進を反映した分布量の増加に起因する PG 生合成阻害作用の増強により発現される。2) 作用点の相違、すなわち、aspirin の末梢作用と chlormezanone の中枢作用により発現される。

## 審査結果の要旨

薬物併用による薬効ならびに副作用の増強あるいは減弱は疾病の治療上重要な問題であり、最近多大の注目をあびているが、この相互作用は薬力学ならびに体内動態の両面から把握することが必要とされる。本研究は下熱性鎮痛抗炎症薬アスピリンと中枢性静穏筋弛緩薬クロルメザノンの併用例をとりあげ、それらの体内動態と薬効を解析し、相互作用の関連性を明らかにしたものである。

まず、両薬物併用時の鎮痛抗炎症作用と急性毒性をマウスについて検討したところ、抗炎症作用は相加的な効果が見られるに過ぎなかったが、鎮痛作用は相乗的に著しく増強された。一方、急性毒性は併用により著明に減少し、拮抗的に減弱する傾向が認められた。

ついで、これら薬物が相互に体内動態に対しておおよそ影響を精査した。クロルメザノンの併用によりアスピリンの吸収は著しく促進され、炎症性疼痛の発生部位近傍で分布量が有意に上昇することが立証された。しかし、アスピリンはクロルメザノンの吸収、分布、代謝に対して顕著な影響を与えず、鎮痛作用の相乗的増強効果と関連するクロルメザノンの体内動態面における変化は認められなかった。このときクロルメザノンは比較的代謝をうけ難く、標的器官である脳内ではほとんどが未変化体として存在すること、また *metathiazanone* 環の酸化的開裂とそれにつづく抱合により5種の主代謝産物を生ずることも明らかにされた。

最後に併用効果との関連をみるためプロスタグランジン(PG)生合成に対する両薬物の影響を検討した。まず、ラット、ウサギの腎髄質ミクロソームに局在するPG生合成系の酵素化学的性質を明らかにしたうえ簡便、迅速なPG生合成系を設定することに成功した。この系を用いてアスピリン系薬物の生合成阻害作用強度と下熱鎮痛抗炎症作用強度を検討し、両者が有意に相関することを確認した。ついで酢酸 *writhing* マウスの *in vivo* PG生合成に対する両薬物の併用効果を吟味したところアスピリン単独投与時では腹腔内PGE含量に有意差はみられなかったがクロルメザノンの併用によって増強する傾向が認められた。

以上、本研究はアスピリンとクロルメザノンとの併用時における相互作用を体内動態と薬効の両面から検討し、鎮痛作用の相乗的な増強効果と関連したアスピリンの体内分布がクロルメザノンの併用によって促され、この併用効果がPG生合成阻害を介して生起することを明らかにするなど薬物相互作用の研究分野に貴重な知見を加えたものであり、学位論文として十分価値あるものと認める。