

氏 名 (本籍)	ふ 舟	にゅう 生	とし 俊	お 夫
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医	第	1602	号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和	59	年 9 月	5 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当			
最 終 学 歴	昭 和 47 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業			
学 位 論 文 題 目	金 剂 の 生 体 内 動 態 に 関 す る 研 究			

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 吉 永 馨 教 授 涌 井 昭

教 授 平 則 夫

論文内容要旨

慢性関節リウマチにおける金療法の確実な有効性には異論がなく、現在でもその不可欠な療法として広く普及している。本療法における問題点は副作用であるが、その解決の一助としての経口金剤の登場、および有効性では金剤と双壁であるD-ペニシラミンと金剤との相互作用などが、この領域における最近の焦点であろう。以上の観点から、合理的金療法の確立を目的として、金剤の生体内動態（吸収、分布、代謝および排泄）を薬物動態学的に検討した。従来、臨床的に使用されている金剤（金チオリンゴ酸ナトリウム、GSTMと略）は、経口的に吸収されないために、筋注用として使用されている。したがって、筋注直後における血中金濃度の急激な上昇、および体内における金の過剰蓄積が起り、これらは副作用発現の要因とも考えられる。この難点を除く目的で、最近経口金剤“Auranofin”が新たに登場し、現在開発中である。本剤はS-triethylphosphine goldとglucopyranoseの化合物で、重量比で分子量の約29%の金を含み、脂溶性であって、経口投与で消化管より吸収されるため、内服薬として用いられる。金療法におけるこの画期的な試みに着目し、著者は本剤の生体内動態を詳細に検討した。またその腸管内吸収機序を解明する目的で、新しくtriethylphosphine金化合物の合成を試み、その中で合成可能であった3化合物の生体内動態を観察した。ついで、従来よりD-ペニシラミンは金とキレート結合し、金の腎排泄を促進させる両剤間の相互作用が指摘されているが、まだ臨床面における研究報告は少く、著者はこの相互作用を、金の尿中排泄、血清金濃度および血清蛋白結合の面から詳細に検討を加えた。実験対象はウサギ、および慢性関節リウマチ患者で、生体内金濃度測定には原子吸光分光光度計を用いた。糞便および臓器内測定では灰化法を併用した。赤血球および白血球内測定では、ペパリン添加試験管に採血後、赤血球は生理食塩水で充分洗浄したものを、白血球は比重遠沈法で分離し生理食塩水で充分洗浄したものをを用いた。金の血清蛋白結合の測定では、水銀加圧による限外ろ過法を用い、血漿水の分離は、生理的状态下に近づけるため、37℃のふ卵器内で2時間実施した。経口金剤Auranofinは、ウサギでは0.5%トラガカント溶液に懸濁させ、ネラトンカテーテルを用いて経口投与し、ヒトでは製造元より提供を受けた錠剤を用いて経口投与した。GSTMは慣例どおり筋注した。

実験1 経口金剤の生体内動態

現在開発中の経口金剤Auranofinの生体内動態を、薬物動態学的に検討し、従来慣用されている筋注製剤GSTMと比較した。Auranofinは確かに腸管内より吸収され、その吸収率は投与量の30.0%と概算される。またその胆汁内排泄は、GSTMに比べて多いことが推定される。

Auranofin 多回投与時の血中濃度は、その服用量と有意に相関するが、徐々に上昇して定常状態に達し、GSTM筋注にみられる著明な変動（いわゆる峰と谷）は認められない。Auranofin の赤血球内分布、換言すれば細胞内移行はGSTMに比べて高く、これは血漿濃度と有意に相関する。また腎蓄積が少ない利点が認められる。両剤の血清蛋白結合率は血清金濃度と有意に相関し、その大半はアルブミン分画と結合している。以上、Auranofin はGSTMと異った薬理作用が期待されるが、最大の難点は大量の糞便内排泄であり、その解決策として、Auranofin 筋注の新しい試みは、今後の重要な課題であろう。

実験 2 経口金剤腸管内吸収に及ぼす化学構造の影響

使用金化合物は S-triethylphosphine gold 2, 3, 4, 6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosid (A, いわゆる Auranofin), Chloro-(triethylphosphine) gold (B), 3[(Ethyl-3 methyl-2-aminobutylate)thio]-(triethylphosphine) gold (C), 2[(6-Methoxybenzoxazolyl)-thio]-(triethylphosphine) gold (D) の 4 化合物で、B は triethylphosphine と塩化金、C は triethylphosphine 金とペニシラミン、D はメトキシベンゾオキサゾールと triethylphosphine 金との化合物である。腸管内吸収に共通かつ主要因子は triethylphosphine 結合であるが、他の配合基にも影響され、ペニシラミン配合は吸収を有意に低下させ、メトキシベンゾオキサゾール配合では上昇の傾向が認められる。

実験 3 金剤と D-ペニシラミンの相互作用

D-ペニシラミン 400 mg/日宛投与（臨床使用量）は、僅少であるが有意に尿中金排泄量を増加させる。また、GSTM筋注による血清金濃度の増加は、有意に抑制される。しかし、生体内に蓄積されやすい金の生体内プールは極めて大きなために、この程度では血清金濃度に大きな変動を与えることはなく、D-ペニシラミンの金とのキレート作用は、その臨床使用量では非常に弱いものと考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

慢性関節リウマチの治療に金製剤が用いられ、かなり効果を上げていることは周知の如くであるが、本剤には副作用も少なくなく、それが金療法の問題点となっている。この副作用の発現機序、およびその予防法については不明な点が多い。

そこで本論文の著者舟生俊夫は、金製剤使用後の金の体内動態を詳細に分析し、上記の問題を解決しようとした。また、最近登場した経口的金製剤についても、内服後の吸収・分布・代謝・排泄を研究した。

その結果、経口金剤の腸管よりの吸収はおよそ30%にすぎないことが分った。その胆汁中への排泄は従来の注射剤よりも高かった。血中濃度の変動が少なく、腎への蓄積性が低く、これらの点は経口剤の利点と考えられた。

経口金剤とペニシラミン内服とを併用すると金成分の腸管吸収が抑制されることが分った。従来の筋注用金製剤を使用しているとき、ペニシラミン内服を併用すると、尿中の金排泄が有意に増加した。また血中濃度の上昇も抑制された。しかし、これらの効果はいずれも軽度で、D-ペニシラミンと金とのキレート結合は、臨床的使用量の範囲では非常に弱いことが分った。

以上、この舟生俊夫の研究は、臨床的に繁用される金製剤の体内動態をくわしく調べたものであり、金製剤の副作用および効果発植の機序を理解し、副作用防止をはかる上で貴重な基礎的データを示したものと言える。従って本論文は学位論文として相応しいものとする。