

氏名 渡 邊 和 英

授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博乙第2908号
学位授与の日付 平成7年 9月30日
学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第4条第2項該当)

学位論文題目 潰瘍治療薬 オメプラゾールの体内動態に関する研究 第1編
First-pass metabolism of omeprazole in rats (ラットにおける オメプラゾールの初回通過効果) 第2編 Metabolism of omeprazole by gut flora in rats(ラット腸内細菌による オメプラゾールの代謝)

論文審査委員 教授 辻 孝夫 教授 産賀 敏彦 教授 佐伯 清美

学位論文内容の要旨

第1編 潰瘍治療薬オメプラゾール (OMP)の初回通過効果を明らかにするために、OMPをラットに経口、十二指腸内、門脈内および静脈内投与した時の血中動態を比較して、生物学的利用率(BA)と肝臓および腸管における除去率について検討した。OMPを経口投与した時のBAは投与量が10、20および40mg/kgの時それぞれ6.4、9.6および12.6%であった。腸管における除去率は5、10mg/kg投与時にそれぞれ70、73%とほぼ同じ値を示した。肝臓における除去率は2.5、5、10mg/kg投与時にそれぞれ80、63、59%と用量依存的に減少した。CCl₄により急性肝障害を惹起したラットでは、OMPの血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は対照群の2.4倍に増加した。これらの結果よりOMPは肝臓ばかりでなく腸管においても著大な初回通過効果を受けることが示された。また、BAの投与量依存的な増加は主に肝臓における初回通過効果の飽和によるものと考えられる。

第2編 第1編においてオメプラゾール (OMP)は肝臓ばかりでなく腸管においても代謝されることを明らかにした。腸管における薬物の代謝部位としては腸管粘膜または腸内の細菌叢が知られているが、OMPの代謝部位は明らかでない。そこで、ラット腸内細菌によるOMPの代謝について検討した。嫌氣的条件下OMPをラットの腸管各部位の内容物と反応させOMPを測定すると、盲腸および結腸内容物にはOMP代謝活性が見られたが、空腸および回腸内容物には代謝活性はほとんど見られなかった。次に抗生物質前処置群(AB群)および対照群(CO群)にOMPを経口および直腸内投与すると、経口投与した場合CO群およびAB群のAUCはほぼ同じ値を示したが、直腸内投与した場合AB群のAUCはCO群の2.5倍と有意に高い値を示した。以上の結果よりOMPを経口投与した場合には、本薬は小腸上部で完全に吸収されて細菌数の多い下部腸管に到達しないため腸内細菌の影響は受けないが、直腸内投与した場合には投与量の約60%が腸内細菌により代謝されることが示唆された。

なお、本論文第1編・第2編は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査結果の要旨

本研究は、潰瘍治療薬オメプラゾール (OMP)の体内動態、とくに投与場所における初回通過効果と腸内細菌による影響を研究したものであるが、OMPは肝臓ばかりではなく腸管においても著大な初回通過効果を受けること、しかも生物学的利用率は肝臓における初回通過効果の飽和が関与していること、さらに経口投与ではその代謝は種々の抗生剤で影響をうけないが、直腸内投与では影響をうけるなどとの価値ある成績を得ている。よって、本研究者は、博士(医学)を得る資格があると判定した。