(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
— 一般論文 —
25(1) 15 — 21 (1999)

経腸成分栄養療法実施時の薬物吸収性変化

井関 健, 川端志津, 金内美妃, 宮崎勝巳*

北海道大学医学部附属病院薬剤部†

Changes in the Absorption Behaviour of Drugs when Combined with Oral Nutrition Support

KEN ISEKI, SHIZU KAWABATA, MIKI KANEUCHI and KATSUMI MIYAZAKI*

Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital†

(Received June 8, 1998
Accepted October 13, 1998)

The oral bioavailability of such ionized drugs as ceftibuten, salicylic acid, and famotidine, when coadministered with enteral nutrition support was assessed in rats. Orally active nutrition support (HepanED®, Twinline®, Enterued®) has exhibited an inhibitory effect on the absorption of ceftibuten from the rat intestine, thus suggesting this drug to not demonstrate the desired therapeutic effect. In Loop experiments using the rat intestine, the absorption rates of ceftibuten, salicylic acid and cimetidine were found to decrease to similar extents when combined with enteral feeding products. The suppression by such enteral feeding products is considered to be due to the interaction between the drug and the component(s) of the oral nutrition support, but is not thought to be related to the gastric emptying time. On the other hand, the absorption of levofloxacin, a zwitterionic compound, from the intestinal loop was not affected at all by HepanED®. This result correlates with the previous data⁴⁾ which showed no inhibitory effect of Enterued® on cephalixin absorption. These findings therefore suggest a common relationship between the structures of the drug molecules and the inhibition behavior observed during enteral nutrition support.

Key words — oral bioavailability of ionized drugs, orally active nutrition support, enteral feeding products, inhibition behavior, intestinal absorption, drug interaction, rat

緒 言

経腸栄養剤は、術後患者や経口的な食事摂取が困難な患者の栄養保持に用いられ、原疾患治療薬と併用されることが多い。消化吸収されやすい形に加工されたこれらの製剤は一般の食事以上に薬物吸収に影響を与え得ると考えられるが、その詳

細については検討された例は少ない。近年、この経腸栄養剤の服用により低分子の水溶性物質や薬物の消化管吸収性が変化することが明らかになっている^{1,3)}。また、著者らはペプチドを主体とした半消化態栄養剤エンテルード（テルモ(株)）等が経口セフェム系抗生物質の消化管吸収を抑制し血中濃度の低下を引き起こすことを報告した⁴⁾。

このセフェム系抗生物質の吸収抑制効果は、アミノ酸を主たる窒素源とする成分栄養剤ヘパン

† 札幌市北区北14条西5丁目; Kita-14-jo, Nishi-5-chome, Kita-ku, Sapporo, 060-8648 Japan

ED (ヘキスト・マリオン・ルセル株) によっても認められたことから、この吸収抑制のメカニズムはペプチド輸送機構⁵⁾に起因するものではないことが示唆されている。今回、著者らは薬物吸収に及ぼすこれら経腸栄養剤の消化管吸収抑制機構ならびに吸収変動を生じさせる経腸栄養剤の共通特性を明らかにする目的で経腸栄養剤共存時における薬物の吸収動態を種々検討した。

実験材料および方法

1. 使用薬物・試薬

セフチブチン (CETB) およびセファレキシン (CEX) 原末は塩野義製薬株より、シメチジン (CMD) は藤沢薬品工業株より、またレボフロキサシン (LVFX) は第一製薬株より各々分与されたものを使用した。エンテルード (株テルモ)、ヘパン ED (ヘキスト・マリオン・ルセル株)、ツイライン (大塚製薬株) は各々市販品を購入して用いた。その他の薬物原末・試薬類はすべて和光純薬株より特級試薬を購入した。

2. 動物実験

1) ラット小腸ループからの薬物吸収

Wistar 系雄性ラット (体重180~250gr) を15時間絶食後、ペントバルビタール麻酔下にて開腹し胆管を結紮した後幽門下3cmの部位から約20cmの小腸ループを作成した。ループ内を37℃に保温した生理食塩液で洗浄後、modified Ringer 溶液 (pH6.8)⁶⁾ 溶液または経腸栄養剤にて調製した薬物溶液2mL (CETBとして2.5mg, サリチル酸として1.25mg, CMDとして3mg, LVFXとして0.5mgの各々) を注入した。注入後10, 20, 30, 45, 60, 90, 120分後に頸静脈より0.25mLずつ採血し薬物の定量に供した。

各経腸栄養剤による小腸管腔内の前処理はラットに小腸ループを作成した後、経腸栄養剤2mLを注入した。10分間放置後、注射筒を用いて栄養剤を取り除き、37℃にあらかじめ温めておいたModified Ringer 溶液10mLで洗浄した後、薬液2mL (CETBとして2.5mg) をループ内に注入した。

薬液注入後経時的に採血し定量に供した。

2) ラット経口投与後の血漿中薬物濃度推移
ラットを15~18時間絶食後、エーテル麻酔下でCETB 溶液 (7mg/mL) を胃ゾンデを用いて経口投与した (投与量10mg/kg weight)。投与後15, 30, 45分, 1, 2, 3, 4, 6時間後にエーテル麻酔下心臓より採血し (0.25mL) 遠心分離後、得られた血漿を定量に供した。

3. 薬物の定量

各薬物のラット血漿中薬物濃度は、すべてHPLC 装置 (日立製作所, L-6000) を用いて測定した。CETBを含む血漿0.1mLを蒸留水で2倍に希釈後、クロロホルム/メタノール混液 (2:1) 1.0mLを加え激しく攪拌後 (30秒) 遠心分離し (7,000g, 20分) 水層をHPLCに注入した。LVFXの場合は同様に血漿0.1mLをリン酸緩衝液 (pH 5.5) で2倍に希釈後クロロホルム1.0mLを加え激しく攪拌後 (30秒) 遠心分離し (7,000g, 10分) 水層をHPLCに注入した。サリチル酸の血漿中濃度の測定では血漿にメタノール2倍容を加えて激しく攪拌後 (30秒) 遠心し (5,000g, 20分) 上清をHPLCの注入試料とした。CMDの定量はZiemniakら⁷⁾およびAbdel-Rehimら⁸⁾方法を組み合わせ以下のような条件を設定した。すなわち血漿0.1mLにメタノール溶液0.15mL, 25mM-NaOH 溶液25 μ L, アセトニトリル2mLを添加し浸漬後 (5分) 遠心し (1,000g, 10分) 不溶性成分を除去した。上清 (1.9mL) に20mM-HClを含む飽和食塩水1mLを加え、振盪後遠心することで水層と有機層に分離した。水層を1mL取り0.1mLの5mM-NaOHで中和してから2mLのアセトニトリルにて抽出し、その有機層を蒸発乾固させてHPLCの注入資料とした。HPLC測定条件は次のとおりである。CETB測定: カラム; 日立#3053 (5 μ m, 4.0mm (i.d.) $\times$ 250mm, 日立製作所), 波長; 262nm, 流速; 0.8mL/min, 温度; 55℃, 移動層; 50mM クエン酸/100mM-KCl: アセトニトリル (9:1, pH 3.0)。LVFX測定: カラム: イナートシル ODS-3 (5 μ m, 4.0mm (i.d.) $\times$ 250

mm, ガスクロ工業), 波長: 265nm, 流速: 0.9 mL/min, 温度: 50°C, 移動層: 0.05M-KH₂PO₄ (2% 酢酸含む): メタノール (3:1).

サリチル酸測定: カラム: ERC-ODS-1161 (3 μm, 6.0mm (i.d.) × 100mm, (株)イー・アール・シー), 波長: 230nm, 流速: 0.8mL/min, 温度: 55°C, 移動層: 酢酸: メタノール: 水 (3:43:54)

CMD 測定: カラム: 日立 #3053, 波長: 228 nm, 流速: 0.7mL/min, 温度: 室温, 移動層: 8.7mM-H₂PO₄/3.04mM-Na₂HPO₄: メタノール (23:17).

結 果

1. 経口投与後の血中濃度推移

薬物経口投与時の血中動態におよぼす経腸栄養剤へパン ED 併用の影響を検討した。CETB の投与量は 10mg/kg (体重) とした。へパン ED を同時に投与した時, Fig. 1 A に示すように薬物単独投与時と比べて CETB の血中濃度は低下し, 吸収が抑制される傾向を認めた。CETB 投与の 30 分前へパン ED を投与した場合, 生理食塩水を前投

与したコントロールに比較しても吸収は著しく抑制され, その抑制の程度は同時投与したときに比べて著しく大きいことが示された (Fig. 1 B).

2. in-situ loop 実験

経腸栄養剤による吸収抑制作用の詳細を明らかにする目的で, ラット小腸ループを用いて経腸栄養剤の影響を解析した。

1) 各種経腸栄養剤の CETB 吸収におよぼす影響

3 種類の経腸栄養剤と CETB を併用したときの血中濃度推移を Fig. 2 に示す。経口投与の場合と同様にへパン ED 併用時には, CETB の吸収は著しく低下することが示された (Fig. 2 A)。この吸収抑制効果は, ツインラインやエンテルードを併用した場合でも認められ, CETB の血漿中濃度は薬物単独投与時に比べ有意な低下を示した (Fig. 2 B, C)。これらの結果は各種経腸栄養剤の同時投与により CETB の吸収は抑制され十分な血中濃度が得られないことが示唆している。

2) 他の薬物吸収に及ぼす経腸栄養剤の影響
構造的に共通性のない各種薬物の吸収に及ぼす

Fig. 1. Plasma Level Behavior of Cefitbuten after Oral Administration (10 mg/kg body weight) to Rat in the Combination with (●) or without (□, ■) Heparin ED®. A) Simultaneous coadministration of cefitbuten and Heparin ED®. B) Heparin ED® (●) or saline (■) was administered 30 min. before cefitbuten dosing. Each point represents the mean with S.E.M. of four determinations. *: $p < 0.05$, Significantly different from control (■; without Heparin ED®).

Fig. 2. Effect of Oral Nutrition Supports on Ceftibuten Absorption from Rat Intestinal Loop

A) with (●) or without (□) HeparinED®; B) with (○) or without (□) Twinline®; C) with (■) or without (□) Enteruod®. 2.5 mg Ceftibuten/ 2 mL was administered. Each point represents the mean with S.E.M. (n=6-7). *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$, Significantly different from control (without Oral Nutrition Supports).

Fig. 3. Effect of HeparinED® on the Absorption of Salicylic Acid (Anion) and Cimetidine (Cation) from Rat Intestinal Loop

A) Salicylic Acid (1.25 mg/2 mL) with (▲) or without (△) HeparinED®; B) Cimetidine (3.0 mg/2 mL) with (●) or without (○) Twinline®. Each point represents the mean with S.E.M. (n=4-5). *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$, Significantly different from control (without HeparinED®).

ヘパン ED の効果について検討した。

Fig. 3 に示したように、カチオン型薬物であるシメチジン、アニオン型構造を有するサリチル酸のいずれの薬物も、吸収の初期において血中濃度の低下が見られた。しかしながら、両性イオン型構造をとるレボフロキサジンの小腸ループからの吸収はヘパン ED 共存によっては変化せず、血中推移は単独投与の場合とほとんど同じであることが示された (Fig. 4)。

3) 経腸栄養剤の濃度依存的吸収抑制効果

抑制効果の大きかったエンテルードとヘパン ED についてそれぞれの共存濃度の影響について検討した。

Fig. 5 に示したように、ヘパン ED の濃度を通常調製濃度の $1/2$ 、 $1/4$ に生理食塩水を用いて希釈した溶液と、CETB を併用した時、CETB の吸収はしだいに回復し、経腸栄養剤の吸収抑制効果には濃度依存性が認められた。また、吸収速度 (10-30 分の血漿中濃度値を時間に対してプロット

Fig. 4. Plasma Levels of Levofloxacin after administration (0.5 mg/2 mL) into Rat Intestinal Loop with (◆) or without (◇) HepanED®. Each point represents the mean with S.E.M. (n=4).

Fig. 5. Dose Dependency of HepanED® on the Absorption of Cefbuten from Rat Intestinal Loops and Relationship between the Concentration of HepanED® and the Absorption Rate of Cefbuten (inset)

Cefbuten (2.5 mg/2 mL) were administered with (●; original concentration, ○; diluted twice concentration, ▲; diluted 4-times) or without (□) various concentration of HepanED®. Each point represents the mean with S.E.M. (n=4-6). *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$, Significantly different from control (without HepanED®).

Fig. 6. Dose Dependency of EnteruED® on the Absorption of Cefitbuten from Rat Intestinal Loops and Relationship between the Concentration of EnteruED® and the Absorption Rate of Cefitbuten (inset)

Cefitbuten (2.5 mg/2 mL) were administered with (●; original concentration, ○; diluted twice concentration, ▲; diluted 4-times) or without (□) various concentration of EnteruED®. Each point represents the mean with S.E.M. (n=4). *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$, ***, $p < 0.001$, Significantly different from control (without EnteruED®).

Fig. 7. Effect of Pretreatment with HepanED® on the Absorption of Cefitbuten from the Intestinal Loop

Cefitbuten (2.5 mg/2 mL) were administered into the intestinal loop after pretreatment with HepanED® preparation (●) or Modified Ringer solution (□) for 10 min. Each point represents the mean with S.E.M. (n=5). *, $p < 0.05$, Significantly different from control (without HepanED®).

Fig. 8. Avoidance of Inhibitory Effect of HepanED® by the Time-Lag on the Administration of the Oral Nutrition Support

HepanED® (▲) or saline (△) was administered 2 hr before cefitbuten dosing. Each point represents the mean with S.E.M. of four determinations. *, $p < 0.05$, Significantly different from control (without HepanED®).

した時の回帰直線の傾き)をヘパン ED 共存濃度に対してプロットしたところ, 良好な負の相関を示した (Fig. 5 insert).

このような濃度依存性はエンテルードでも同様に認められた (Fig. 6). なお, 希釈した経腸栄養剤溶液の浸透圧, pH には変化は認められないことを確認している. 小腸ループ内に直接投与した場合でも有意な抑制効果が認められたことより, これらの体内動態の変化は胃排出の抑制に基づくものではなく, 小腸壁通過段階での薬物相互作用に起因する吸収抑制であることが示唆される.

4) ヘパン ED による前処理

小腸ループにヘパン ED を注入し, 10分間放置後ループ内を洗浄した後にこの部位を用いて薬物吸収実験を行った. Fig. 7 に示したように, 効果は小さいものの CETB の吸収は有意に抑制された. このことから経腸栄養剤中の薬物吸収に影響を及ぼす成分は胃消化管内に比較的滞留しやすいものであることが示唆される. そこで, 経腸栄養剤をラットに投与した後 2 時間経過してからセフチブテンを経口投与し, その血中濃度推移を, 生理食塩水を前投与したコントロールと比較した. その結果, この吸収抑制は薬物と経腸栄養剤を 2 時間程度の時間差をおいて投与することで回避できることが見いだされた (Fig. 8).

考 察

今回得られた結果は, 経腸栄養剤と他の薬剤を投与するときには薬物の吸収の低下・遅延を考慮し, 投与時間をずらすなどの工夫が必要であることを示唆しており, 適確な薬物治療を行う上で重要な知見であると考えられる.

一方, レボフロキサシンに代表される両性イオン型薬物の場合は何ら影響を受けなかった. これ

らの結果は先に報告したセファレキシンの場合⁴⁾と良く一致している. 現在までの検討結果では, アニオン型 (CETB, サリチル酸), カチオン型 (シメチジン) を消化管内で呈する薬物が吸収抑制を示したことから, これらの効果は影響を受ける薬物の解離型と関連した共通特性があることが示唆される.

現在, 経腸栄養療法の頻度は多くなく, これらの薬物相互作用についての報告は少ない. しかしながら, 今後在宅療法の拡大と並行して IVH 等の栄養療法は経腸療法に切り替わっていくことは十分に考えられ, より多くの種類の薬物について検討し経腸栄養剤との相互作用の詳細について薬物の構造面から明らかにすることが必要となってくるであろう.

引用文献

- 1) B.A. Mueller, D.G. Brierton, S.B. Abel and L.Bowman, *Antimicrobial. Agent Chemother.*, **38**, 2101-2105 (1994).
- 2) M. L. Piccolo, Z.Toossi and N.Goldman, *Am. J.Hosp. Pharm.*, **51**, 2697-2699 (1994).
- 3) M.L. Ebbert-Sauer and K.E. Bertch, "Pharmacotherapy; A pathophysiologic approach", Second Edition, edited by J.T. DiPiro, R.L. Talbert, P.E. Hayes, G.C. Yee, G.R. Matzke and L.M. Posey, Appleton & Lange Northwalk Connecticut, 1993, pp.2167-2169.
- 4) 井関健, 佐藤佳子, 菅原満, 宮崎勝巳, 薬学雑誌 **14**, 233-240 (1994).
- 5) V.Ganapathy, M.Brandsch and F.H. Leibach, "Physiology of the Gastrointestinal Tract", Third Edition, edited by L.R. Jhonson, Raven Press. New York, 1994, pp.1773-1794.
- 6) S.G. Schultz, R.E. Fuisz and P.F.Curran, *J. Gen. Physiol.*, **49**, 849-866 (1966).
- 7) J.A.Ziemniak, D.A.Chiaromonte and J.J. Schentag, *Clin. Chem.*, **27**, 272-275 (1981).
- 8) M. Abdel-Rahim, D. Ezra, C. Peck and J. Lazar, *Clin. Chem.*, **31**, 621-623 (1985).