第4回 日本臨床薬理学会 1983年12月1～2日 京都

Cimetidine および Ranitidine による尿中 6-Hydroxycortisol 排泄への影響

大西 智恵子^{*1} 後 藤 光 良^{*1} 中 島 諭 二^{*1}
山 科 肇^{*1} 山 田 秩^{*2}

消化性潰瘍治療剤として広く使われる histamine H₂-receptor 拮抗剤, cimetidine は肝の血流量を減じ, 薬物代謝酵素系を阻害するとされている。特に治療濃度の有効域が狭いとされている theophylline や phenytoin の併用時には, それらの血中濃度の上昇に伴う毒性の発現に対して十分な注意を払うように警告されている¹⁾。しかし, それらの相互作用が cimetidine 投与時, いつからおこり, また中止後いつから消えるかの報告がない。それで我々は, 尿中 6-hydroxycortisol (6-OHF) と 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS) の比を, 薬物代謝酵素系の index として cimetidine の time course study を行い, 薬物代謝酵素阻害がないとされている ranitidine と比較検討をした。

方法 健康人志願者 7 名 (年齢 28～61 歳, 体重 44～64 kg, 喫煙者 2 名, 男 3 名女 4 名) を対象に, ほぼ 1 カ月間隔で 3 回, 服薬前に 24 時間尿を採取, 尿中の 6-OHF と 17-OHCS を測定した。その後, cimetidine (1錠 200 mg, フジサワ) を 1 回 1 錠, 1 日 4 回 15 日間服用し, 服用 1, 8, 15 日目服用中止後 2, 9 日目に全尿を採取し, 尿中 6-OHF, 17-OHCS を測定した。1 カ月以上あけて ranitidine (1錠 150 mg, グラクソ) を 1 回 1 錠, 1 日 2 回服用して同様の protocol にて定

量した。さらに少なくとも 3 週間以上おいて, cimetidine を 1 回 1 錠, 1 日 2 回服用時の 6-OHF, 17-OHCS を定量した。6-OHF の測定は濾紙クロマトの溶媒としてベンゼン:酢酸エチル:メタノール:水 (8:2:5:5) を用い, Frantz らの方法²⁾に準じてポーターシルバー反応により行った。なお 17-OHCS の測定は常法に従った。

結果 約 1 カ月間隔で 3 度測定した 6-OHF と, 17-OHCS の比は個体間で 0.040～0.075 とばらつきがあったが, 同一人ではほぼ一定で差の最も大きなヒトでも 0.007 であった。従ってこの比は, 肝の microsomal monooxygenase activity を評価できうと考えられる。また ranitidine 服用時の 6-OHF と 17-OHCS との比は control 値とあまり変らなかった。一方, cimetidine 服用時には服用第 1 日目から 0.057 ± 0.008 から 0.045 ± 0.009 と下がり服用中はその状態が同程度続いた (Fig.)。しかし服用中止第 2 日目には速やかに control 値にもどった。また cimetidine の量を半分にしても有意の低下がみられた。

考察 Antipyrine clearance test に使われる antipyrine は bioavailability がほぼ 100% とされ, 蛋白結合は無視できうる程度であり, そして大部分が肝で代謝をうけるため, 現在肝の薬物代謝酵素能の測定に広く用いられている。しかし antipyrine はそれ自体が緩徐な酵素誘導体であるので同一実験内での頻回の loading は行うことができない。と同時に血液 sample を何度も採らなくてはいけないことは難点である。これに比べて

^{*1} 天理病院・薬剤部

〒632 天理市三島町 200

^{*2} 同内分泌内科

Fig. Cimetidine, ranitidine の尿中 6-OHF/17-OHCS に対する影響(mean±SD).

cortisol の P-450 dependent の代謝物である 6-OHF を測定することは負担のかからない方法のように思われる。Cortisol の P-450 independent の代謝物 17-OHCS との比を調べることで、より一層その値の信頼性を増すと考えられる。事実私たちの実験で約 1 カ月間隔で 3 度測定した値は個体間でばらつきはあったが、同一人ではほぼ一定であった。Ranitidine 服用時の 6-OHF と 17-OHCS の比は control 値とさほど変わらないのに比べ、cimetidine では服用第 1 日目より服薬量にかかわらず、有意の低下を認めている。しかもその状態は服用中は継続するけれども服用中止第 2 日目には control 値にもどっている。また cimetidine の半減期が約 3 hr と短いことから、cimetidine の阻害というものが、chloramphenicol や isoniazid のような destructive なメカニ

ズムではないと思われる。

以上のことより ranitidine には薬物代謝酵素阻害作用が認められず、cimetidine の薬物代謝酵素阻害による薬物相互作用は服用時のみであり、中止後すぐに避けうるものと考えられる。

文 献

- 1) Somogyi, A. and Gular, R. : Drug interaction with cimetidine. Clin. Pharmacokinet., 7 : 23-41 (1982).
- 2) Frantz, A. G., Katz, F. H. and Jailer, J. W. : 6 β -hydroxycortisol and other polar corticosteroids : Measurement and significance in human urine. J. Clin. Endocrinol. Metab., 21 : 1290-1303 (1961).
- 3) Abate, M. A., Hyneck, M. L., Cohen, I. A. et al. : Cimetidine pharmacokinetics. Clin. Pharm., 1 : 225-233 (1982).