第7回 日本臨床薬理学会 1986年11月19日～20日 名古屋

老人肝薬物代謝機能低下に対する Malotilate の
作用—Antipyrine, Trimethadione, Cortisol
を指標薬物として検討—小 林 真 一* 甲 斐 研 一* 内 田 英 二*
小 口 勝 司* 安 原 一*

肝臓における酸化的薬物代謝は主にミクロソーム中の cytochrome P-450 (cyt P-450) により行われているが、ヒトにおいてこの薬物代謝能(代謝活性)を直接評価することは非常に困難なため、未だ簡便な評価方法が確立していない。以前より我々は trimethadione¹⁾ (TMO), antipyrine (AP) を指標薬物として使用し、ヒト肝薬物代謝能の評価法について検討してきた。そして老人の酸化的肝薬物代謝能もこれら指標薬物を使用して検討した。その結果、健常人に比し老人では TMO 代謝および AP の主要代謝産物のひとつである norantipyrine (NOR) の尿中排泄が低下していることが示された²⁾。最近、すでに肝硬変症などの治療に使用されている malotilate (MAL) を SD および Wistar 系ラットに連続投与し、上記指標薬物を用いて肝薬物代謝能に対する MAL の影響を検討したところ、SD 系ラットでは TMO 代謝が亢進し、NOR の尿中排泄が増加した。一方、Wistar 系ラットでは TMO 代謝は不変であったが、AP の主要代謝産物のひとつである 4-hydroxy-AP (4OH) の尿中排泄が増加した。そこで今回、老人患者に MAL を投与し、低下している酸化的肝薬物代謝能に対し MAL が改善作用を有するかどうかを検討した。

対象：低アルブミン血症 (3.2 ± 0.1 g/dl) 以外

臨床検査にて著変を認めない寝たきり老人女性患者 5 名 (平均年齢 86.6 歳, 平均体重 36.7 kg) で本試験について説明し同意を得た者を被験者とした。

方法：MAL (200 mg, t. i. d) は 2 カ月間経口投与した。TMO (4 mg/kg) は MAL 投与前, 投与 2 カ月後, 投与終了 1 カ月後にそれぞれ経口投与し, 投与後 4 hr に採血をし血中 TMO およびその唯一の代謝産物である dimethadione (DMO) 濃度を GLC により測定し, 血中 DMO/TMO 比を検討した。AP (7 mg/kg) は MAL 投与前, 投与 1, 2 カ月後また投与終了 1 カ月後にそれぞれ経口投与し, 投与後 48 hr 蓄尿し, 尿中 AP 主要代謝産物 3-hydroxymethyl-AP (3HM), 4OH, NOR 濃度を測定し, 投与量に対するそれぞれの代謝産物の尿中排泄量を検討した。尿中 free cortisol (FF) と 6- β -hydroxycortisol (6 β -OHF) 濃度を 24 hr 蓄尿により MAL 投与前, 投与 2 カ月後に radioimmunoassay 法にて測定し, 尿中 6 β -OHF/FF 比を検討した。また肝機能検査 (GOT, GPT, cholinesterase, total protein, albumin, total cholesterol) を投与前, MAL 投与後 1, 2 カ月, 投与終了後 1 カ月に行った。

結果：尿中 AP 主要代謝産物に対する MAL 投与の影響を Fig. に示した。3HM は投与 1, 2 カ月後にそれぞれ投与前値の 63, 51% と尿中排泄の減少を示したが有意ではなかった。4OH は

* 昭和大学医学部薬理学教室

〒142 東京都品川区旗ノ台 1-5-8

Fig. MAL 投与による AP 主要代謝産物の尿中排泄. C: 投与前, 1: MAL 投与開始 1 ヶ月後, 2: 同 2 ヶ月後, R: MAL 投与終了 1 ヶ月後. * $P < 0.05$ (N=5, 平均値 $\pm$ S.E.)

MAL 投与 1, 2 カ月後にそれぞれ 164, 163% と有意な増加を示した. NOR は MAL 投与 1, 2 カ月後にそれぞれ 75, 37% と有意な減少を示した. しかし, いずれの代謝産物も MAL 投与終了 1 カ月後にはそれぞれ MAL 投与前値に回復していた. また総代謝産物(3HM+4OH+NOR)の尿中排泄は MAL 投与により著変を示さなかった. 血中 DMO/TMO 比は MAL 投与前値 (0.293) が投与 2 カ月後に 0.149 と有意に減少した. しかし MAL 投与終了 1 カ月後には 0.295 と投与前値に回復した. また尿中 6β -OHF/FF 比は MAL 投与前値 (1.64) が投与 2 カ月後には 2.32 となり有意な増加を示した. 肝機能検査では MAL 投与期間中に total cholesterol, cholinesterase などわずかな上昇が示されたが, MAL 投与終了によりそれぞれ投与前値に回復した. また, それぞれの患者のクレアチニンクリアランスは MAL 投与前と投与 2 カ月後ではほぼ同値を示した.

考察: AP, TMO, cortisol は肝ミクロソーム中の cyt P-450 により酸化代謝を受けそれぞれの代謝産物を生成する. AP の主要代謝産物である 3HM, 4OH は水酸化反応により, NOR は脱メチル化反応により生成される. TMO の代謝産物 DMO は脱メチル化反応により生成され, 6β -

OHF は水酸化反応により生成される. 今回, 老人患者における MAL 投与は尿中 4OH 排泄, 6β -OHF/FF 比を増加させ, 尿中 NOR, 血中 DMO/TMO 比を減少させた. 以前, 老人肝薬物代謝能は健常人に比し血中 DMO/TMO 比および尿中 NOR 排泄の減少を示したが, 今回, MAL 投与によってもこれら低下した代謝能は改善されず, SD 系ラットで示された MAL の AP, TMO 代謝に対する作用とは全く異なる結果となった. しかし Wistar 系ラットで示された MAL 投与による尿中 4OH 排泄の増加と同様の結果であった. これらの結果は, ラットとヒトの肝ミクロソーム中の cyt P-450 isozyme の差異, また加齢による変化なども考慮せねばならず, ラットのデータをヒトへ外挿することの困難さを示唆している. いずれにせよ今回, 老人患者において MAL はそれぞれ異なるタイプの cyt P-450 isozyme に可逆的に, また選択的に作用したことが示された.

文 献

- 1) Kobayashi, S., et al.: J. Pharm. Dyn., 7: 329-335 (1984).
- 2) 小林真一ほか: 日老医誌, 23: 428-429 (1986).