薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (10) 972-977 (1982)

吸収排泄におよぼす医薬品の併用効果 (第 14 報¹⁾) 家兎における Sulfisomidine
の消化管吸収におよぼす Atropine の影響

一番ヶ瀬 尚, 今村順茂,* 長野 弘
熊本大学薬学部

Effect of Simultaneous Administration of Drugs on Absorption and
Excretion. XIV.¹⁾ Effect of Atropine on Gastrointestinal
Absorption of Sulfisomidine in Rabbits

HISASHI ICHIBAGASE, YORISHIGE IMAMURA,* and HIROSHI NAGANO
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University,
5-1, Oe-honmachi, Kumamoto, 862, Japan

(Received March 25, 1982)

The effect of atropine on the gastrointestinal absorption of sulfisomidine was investigated in rabbits. Atropine reduced the maximum blood concentration (C_{max}) of sulfisomidine, and prolonged the time taken to reach the maximum blood concentration (T_{max}) of sulfisomidine. However, atropine had no effect on the area under blood concentration-time curve (AUC) and the elimination half-life ($t_{1/2}$) of sulfisomidine. In addition, atropine delayed the gastric emptying rate, but did not change the dissolution rate and the intestinal membrane permeability of sulfisomidine. These results led us to conclude that atropine affects the rate but not the extent of the gastrointestinal absorption of sulfisomidine, by delaying the gastric emptying rate.

Keywords—sulfisomidine; atropine; drug interaction; gastrointestinal absorption; gastric emptying rate; rabbit

Atropine や propantheline などの抗コリン作用薬は胃排出速度を遅延させるため、同時に併用経口投与された薬物の消化管吸収に影響を及ぼすことが多くの研究者により指摘されている。^{2,3)} 例えば Beerman ら⁴⁾ は、ヒトに propantheline と hydrochlorothiazide を併用投与した場合、hydrochlorothiazide の初期血漿中濃度が hydrochlorothiazide を単独投与した場合よりも低下すること、hydrochlorothiazide が主に小腸で吸収され、また胃内で分解されないことから、propantheline が胃排出速度を遅延させることにより hydrochlorothiazide の吸収速度を抑制すると結論している。しかしながら、抗コリン作用薬を他の薬物と併用投与した場合に認められる相互作用のメカニズムをさらに明確にするには、実験動物を用いた詳細な追究が必要である。

そこで著者らは、代表的な抗コリン作用薬である atropine が同時に併用経口投与された sulfisomidine の消化管吸収にどのような影響を及ぼすか、家兎を用いて種々の検討を試みた。

実 験 の 部

実験材料 1) 薬物—Sulfisomidine (第一製薬, 市販品), atropine sulfate (メルクジャパン, 供与品), chlorpheniramine maleate (興和新薬, 供与品), chlorpromazine hydrochloride (吉富製薬, 供与品), promethazine hydrochloride (吉富製薬, 供与品)。その他の試薬類はすべて市販の特級品を用いた。

2) 実験動物—38—42 時間絶食した雄性家兎を使用した (体重 2.5—3.5 kg)。

In Vivo 実験法 1) 経口投与—家兎を背位に固定後、薬物を約 70 ml の薬留水 (37°C) に懸濁または溶解してカテーテルで胃内に投与した。

2) 静脈内投与—薬物を 1—2 ml の生理食塩液に溶解して耳介静脈内に急速注入した。

3) 投与量—Sulfisomidine (100 mg/kg *p.o.*, 25 mg/kg *i.v.*), atropine (5 mg/kg *p.o.*, 0.5 mg/kg *i.v.*), chlorpheniramine (20 mg/kg *p.o.*), chlorpromazine (40 mg/kg *p.o.*), promethazine (40 mg/kg *p.o.*)。

3) 採血法—薬物投与時をゼロ時とし、経時的に耳介静脈から 0.5 ml ずつ採血した。

溶解速度実験法 野上らの dispersed amount 法⁵⁾ に準じて行った。

In Situ 吸収実験法 1) 胃吸収実験——後藤らの方法⁶⁾ に準じて行った。家兎をウレタンで麻酔し正中線にそって開腹した後、十二指腸上部からガラスカニューレを胃内に挿入し縫合糸で結紮固定した。胃内容を生理食塩液で十分に洗浄除去後、薬物溶液 100 ml を胃内に注入した。経時的に胃内より 2 ml の薬物溶液を採取し、sulfisomidine と phenol-red の定量を実施した。薬物溶液は sulfisomidine (100 μ g/ml) と phenol-red (5 μ g/ml) を日本薬局方の崩壊試験法第 1 液に溶解して調製した。

2) 腸管還流実験——後藤らの方法⁷⁾ に準じて行った。家兎をウレタンで麻酔し正中線にそって開腹した後、50 cm の空腸部位の両端にガラスカニューレを挿入し縫合糸で結紮固定した。腸管内容を生理食塩液で十分に洗浄除去後、還流ポンプに接続し薬物溶液 150 ml を還流させた。経時的に 1 ml の薬物溶液を採取し、sulfisomidine と phenol-red の定量を実施した。薬物溶液は sulfisomidine (200 μ g/ml) と phenol-red (5 μ g/ml) を 1/15 M 等張リン酸緩衝液 (pH 7.4) に溶解して調製した。

摘出反転腸管実験法 McElnay らの方法⁸⁾ を一部改変した方法に従って行った。実験装置等の詳細な内容はすでに報告した。¹⁾

胃内容排出実験法 後藤らの方法⁹⁾ を一部改変した方法に従って行った。その詳細な内容についてはすでに報告した。¹⁰⁾

薬物定量法 1) Sulfisomidine——血中濃度の測定の場合はトリクロル酢酸で除タンパク後、その他の測定の場合は、適量の蒸留水で希釈した後、Bratton-Marshall 法¹¹⁾ に準じて定量した。

2) Phenol-red——水酸化ナトリウム溶液によるアルカリ化法に従って定量した。

結 果 と 考 察

Fig. 1 は sulfisomidine を単独経口投与した場合と、atropine を併用経口投与または併用静脈内投与した場合の sulfisomidine の血中濃度の経時変化を示したものである。Sulfisomidine の初期血中濃度は、atropine を併用経口投与または併用静脈内投与した場合に有意に低下した。また Table I と Table II は、sulfisomidine を単独経口投与した場合と atropine を併用経口投与または併用静脈内投与した場合の sulfisomidine の最高血中濃度 (C_{max})、最高血中濃度到達時間 (T_{max})、血中濃度—時間曲線下面積 (AUC) および sulfisomidine を単独静脈内投与した場合と atropine を併用経口投与または併用静脈内投与した場合の sulfisomidine の消失半減期 ($t_{1/2}$) をまとめたものである。Sulfisomidine の C_{max} は sulfisomidine を単独経口投与した場合と比較して、atropine を併用経口投与または併用静脈内投与した場合に有意に低下した。さらに sulfisomidine の T_{max} は、sulfisomidine を単独経口投与した場合と比較して、atropine を併用静脈内投与した場合に有意に延長し、atropine を併用経口投与した場合に有意な差を認めるには至らないが延長する傾向を示した。一方、sulfisomidine の AUC と $t_{1/2}$ は atropine を併用経口投与または併用静脈内投与しても何ら変化を認めなかった。これらの結果から、atropine は sulfisomidine の消化管からの吸収量には影響を及ぼさず、吸収速度を抑制する可能性が強く示唆された。

そこで sulfisomidine の消化管からの吸収速度に影響を及ぼす要因のうち、本研究において特に重要な要因となりうると考えられる溶解速度、腸管膜透過性および胃排出速度に、atropine がどのような影

Fig. 1. Effect of Atropine on the Blood Sulfisomidine Concentration after Oral Administration of Sulfisomidine

Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 5 rabbits.
 a) Significantly different from control, $p < 0.05$.
 —○—, control; —●—, atropine (5 mg/kg, p.o.);
 —▲—, atropine (0.5 mg/kg, i.v.).

TABLE I. Effect of Atropine on the Maximum Blood Concentration ($C_{\max}$) and the Time taken to Reach the Maximum Blood Concentration ($T_{\max}$) of Sulfisomidine

Rabbit	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)			$T_{\max}$ (h)		
	Control	Atropine		Control	Atropine	
		<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>		<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>
A	100.8	74.3	96.2	0.5	0.5	1.0
B	112.4	93.6	104.1	0.5	1.0	1.0
C	95.8	74.3	72.0	0.5	1.0	2.0
D	95.4	88.6	81.5	0.5	0.5	1.0
E	102.4	89.4	86.3	0.5	0.5	1.0
Mean	101.4	84.1 ^{b)}	88.0 ^{a)}	0.5	0.7	1.2 ^{a)}
S.E.	3.1	4.0	5.6	0.0	0.1	0.2

a) Significantly different from control, $p < 0.05$ .b) Significantly different from control, $p < 0.01$ .TABLE II. Effect of Atropine on the Area under Blood Concentration-time Curve (AUC) and the Elimination Half-life ($t_{1/2}$) of Sulfisomidine

Rabbit	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)			$t_{1/2}$ (h) ^{a)}		
	Control	Atropine		Control	Atropine	
		<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>		<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>
A	657	657	686	7.62	7.62	6.42
B	686	756	730	7.53	6.66	7.14
C	642	664	696	7.97	6.60	9.49
D	738	795	727	6.93	6.79	9.24
E	763	788	744	5.82	6.66	7.14
Mean	697	732	717	7.17	6.87	7.89
S.E.	23	30	11	0.38	0.19	0.62

a) The elimination half-life ($t_{1/2}$) of sulfisomidine was calculated from the regression slope of the log-linear portion of the blood sulfisomidine concentration *versus* time curve after intravenous bolus injection.

響を及ぼすか検討を試みた。

まず sulfisomidine の溶解速度に及ぼす atropine の影響を調べた。その結果 Fig. 2 に示すように、sulfisomidine の溶解速度は atropine を添加してもほとんど変化しないことが明らかになった。次に sulfisomidine の腸管膜透過性に及ぼす atropine の影響を、*in situ* 腸管還流法ならびに摘出反転腸管法にしたがって検討した。Fig. 3 から明らかなように、sulfisomidine の腸管からの経時的な吸収挙動は、実験開始 1 時間目に atropine を静脈内投与した場合と還流液中に添加した場合のいずれにおいても変化しなかった。また Table III に示すように、粘膜側から漿膜側への sulfisomidine の透過性は、atropine を添加しても変化を示さなかった。これらの結果から、sulfisomidine の腸管膜透過性は atropine により何ら影響を受けないことが確認された。

ところで Brodie らの pH 分配仮説に従えば、非イオン形薬物は消化管膜を透過するが、イオン形薬物は消化管膜をほとんど透過しないとみなされている。^{12,13)} したがって塩基性薬物は胃より小腸から良く吸収されるが、酸性薬物は逆に小腸よりも胃から良く吸収されるはずである。しかし、胃における吸収部位の面積は限られており、それに対して小腸の吸収部位の面積は著るしく広く、塩基性薬物のみならず酸性薬物も小腸が主な吸収部位であることが多くの研究者により指摘されている。^{14,15)} Fig. 4 は sulfisomidine の吸収部位を明らかにするため、家兎の胃および小腸からの sulfisomidine の吸収挙動を *in situ* 吸収実験法により比較検討したものである。胃および小腸における *in situ* 吸収実験法は、実験条件が異なっているため単純な比較はできないが、sulfisomid-

ine もやはり胃からはほとんど吸収されず小腸が主な吸収部位であるとみなすことができた。このことは sulfisomidine の消化管からの吸収速度が胃排出速度に大きく左右されることを意味する。すなわち、sulfisomidine が胃に長時間とどまっていれば sulfisomidine の吸収速度は抑制され、逆に sulfisomidine が胃から小腸へ速やかに移行すれば sulfisomidine の吸収速度は促進されることになる。

そこで胃排出速度に及ぼす atropine の影響を調べた。Table IV に示すように、胃からはほとんど吸収されないと言われている phenol-red の胃内残存率は、atropine を経口投与または静脈内投与した場合に有意に上昇した。この結果は、atropine が胃排出速度を遅延させることを示している。それ故、atropine は胃排出速度を遅延させることにより、主として小腸から吸収される sulfisomidine の吸収速度を抑制すると結論しうる。

さて抗ヒスタミン薬、パーキンソン病薬および抗精神病薬 (antipsychotic drug) などの抗コリン作用を有する薬物は、atropine と同様に、胃排出速度を遅延さ

Fig. 2. Effect of Atropine on the Dissolution Behavior of Sulfisomidine in Water at 37°C by Dispersed Amount Method

○, control; ●, atropine (1.8×10^{-4} M).

Fig. 3. Effect of Atropine on the *in Situ* Absorption of Sulfisomidine from the Small Intestine of Rabbit

a) Atropine (5 mg/kg) was added into the perfusate.
b) Atropine (0.5 mg/kg) was injected into the ear vein.

TABLE III. Effect of Atropine on the Transfer of Sulfisomidine across the Everted Small Intestine of Rabbit

Time (h)	Sulfisomidine transferred (μ g)	
	Control	Atropine
0—0.5	80 ± 4	80 ± 17
0—1.0	188 ± 12	191 ± 17

Values represent the means $\pm$ S.E. of 6 rabbits.
Sulfisomidine concentration: 1.4×10^{-3} M (400 μ g/ml).
Atropine concentration: 2.9×10^{-5} M (20 μ g/ml).

Fig. 4. Comparison of *in Situ* Absorption of Sulfisomidine from the Stomach with from the Small Intestine of Rabbit

Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 4 rabbits.
 —○—, stomach; —●—, small intestine.

せることが知られている.^{16,17)} しかしながら、抗コリン作用を有する薬物が併用薬物の消化管からの吸収速度を抑制することを実証した報告は、まだ極めて少ない。

今回著者らは、抗コリン作用を有する薬物の中で、化学構造または臨床上的使用目的が異なっている chlorpheniramine, chlorpromazine および promethazine をとり挙げ、これらの薬物が sulfisomidine の消化管吸収にどのような影響を及ぼすかについてもさらに検討を加えた。Table V は sulfisomidine を単独経口投与した場合とこれらの抗コリン作用を有する薬物を併用経口投与した場合の sulfisomidine の C_{max} , T_{max} , AUC および sulfisomidine を単独静脈内投与した場合とこれらの抗コリン作用を有する薬物を併用経口投与した場合の sulfisomidine の $t_{1/2}$ をまとめたものである。Sulfi-

TABLE IV. Effect of Atropine on the Amount (%) of Phenol-Red Remaining in the Stomach 0.5 Hour after Administration to Rabbits

Rabbit	Phenol-red remaining (%)		
	Control	Atropine	
		<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>
F	30.9	40.9	43.8
G	32.3	40.9	42.5
H	32.5	55.3	45.7
I	29.3	45.0	40.9
J	36.5	36.4	41.2
K	25.4	28.4	52.6
Mean	31.2	41.2 ^{a)}	44.5 ^{a)}
S.E.	1.6	3.8	1.9

a) Significantly different from control, $p < 0.05$.

TABLE V. Effect of Chlorpheniramine (CPM), Chlorpromazine (CPZ) and Promethazine (PMZ) on the Maximum Blood Concentration (C_{max}), the Time taken to Reach the Maximum Blood Concentration (T_{max}), the Area under Blood Concentration-Time Curve (AUC) and the Elimination Half-life ($t_{1/2}$) of Sulfisomidine

	Control	CPM	CPZ	PMZ
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	106.6 $\pm$ 7.9	88.1 $\pm$ 6.0 ^{a)}	90.2 $\pm$ 4.2 ^{a)}	83.3 $\pm$ 5.1 ^{a)}
T_{max} (h)	0.5 $\pm$ 0.0	0.7 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.0 ^{b)}	1.1 $\pm$ 0.2 ^{a)}
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	767 $\pm$ 65	740 $\pm$ 46	773 $\pm$ 31	784 $\pm$ 43
$t_{1/2}$ (h) ^{c)}	7.17 $\pm$ 0.38	7.81 $\pm$ 0.41	7.77 $\pm$ 0.54	7.14 $\pm$ 0.17

Values represent the means $\pm$ S.E. of 5 rabbits.

a) Significantly different from control, $p < 0.01$.

b) Significantly different from control, $p < 0.001$.

c) The elimination half-life ($t_{1/2}$) of sulfisomidine was calculated from the regression slope of the log-linear portion of the blood sulfisomidine concentration *versus* time curve after intravenous bolus injection.

somidine の $C_{\max}$ は, sulfisomidine を単独経口投与した場合と比較して, これらの抗コリン作用を有する薬物を併用経口投与した場合に有意に低下した. さらに sulfisomidine の $T_{\max}$ は, sulfisomidine を単独経口投与した場合と比較して, これらの抗コリン作用を有する薬物を併用経口投与した場合に有意に延長するかまたは延長する傾向を示した. 一方, sulfisomidine の AUC と $t_{1/2}$ はこれらの抗コリン作用を有する薬物を併用経口投与しても何ら変化を認めなかった. 以上の結果から, これらの抗コリン作用を有する薬物は atropine と同様に胃排出速度を遅延させることにより, sulfisomidine の吸収速度を抑制する可能性が強く示唆された.

ところで Chiou ら¹⁸⁾ は, 薬物の消化管吸収を調べる *in vivo* 実験において, 家兎の使用は望ましくないことを指摘している. 著者らは本研究の *in vivo* 実験で経時的な採血が他の実験動物に比べて容易である理由から家兎を使用した, 十分再現性のある結果を得ることができた. このことから, 薬物の消化管吸収に及ぼす併用薬物の影響を検討する本研究の *in vivo* 実験のように, 対照との相対的な比較を行う場合は, 家兎を使用しても再現性のある結果を得ることができるものと考えられた. 最近, 前田ら¹⁹⁾ は, 胃排出速度を調整した家兎を薬物の消化管吸収を調べる *in vivo* 実験に使用すれば, 誤差の小さい良好な結果が得られることを報告した. それ故, 本研究の *in vivo* 実験においても胃排出速度を調整した家兎を使用することにより, さらに再現性の高い結果を得ることができるかもしれない.

引用文献および注

- 1) 第13報: Y. Imamura, K. Arimori, M. Sonoda, H. Ichibagase, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2169 (1982).
- 2) J. Nimmo, R.C. Heading, P. Tothill, L.F. Prescott, *Brit. Med. J.*, **1**, 587 (1973).
- 3) K.K. Adjepon-Yamaoh, D.B. Scott, L.F. Prescott, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **7**, 397 (1974).
- 4) B. Beerman, M. Groschinsky-Grind, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 385 (1978).
- 5) H. Nogami, T. Nagai, T. Yotsuyanagi, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 499 (1969).
- 6) S. Goto, R. Takamatsu, M. Shibao, S. Iguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 332 (1968).
- 7) S. Goto, O. Tsuzuki, S. Iguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 944 (1971).
- 8) J.C. McElnay, P.F. Darcy, O. Throne, *Int. J. Pharm.*, **7**, 83 (1980).
- 9) S. Goto, O. Tsuzuki, S. Iguchi, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 945 (1972).
- 10) Y. Imamura, L.H. Wang, C.S. Lee, J.H. Perrin, K. Shiozu, H. Ichibagase, *Int. J. Pharm.*, **8**, 277 (1981).
- 11) A.C. Bratton, E.K. Marshall, *J. Biol. Chem.*, **128**, 537 (1939).
- 12) a) L.S. Schanker, P.A. Shore, B.B. Brodie, C.A.M. Hogben, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **120**, 528 (1957); b) L.S. Schanker, D.J. Tocco, B.B. Brodie, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **123**, 81 (1958).
- 13) B.B. Brodie, "Absorption and Distribution of Drugs," T.B. Binns 編, Williams and Wilkins, Baltimore, 1964, pp. 16—48.
- 14) M. Siurala, O. Mustala, J. Jussila, *Scand. J. Gastroent.*, **4**, 269 (1969).
- 15) M. Kekki, K. Pyörälä, O. Mustala, H. Salni, J. Jussila, *Int. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 209 (1971).
- 16) S. Consolo, H. Ladinsky, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **192**, 265 (1971).
- 17) S. Feldman, L. Putcha, *Pharmacology*, **15**, 503 (1977).
- 18) W.L. Chiou, S. Riegelman, J.R. Amberg, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 2170 (1969).
- 19) a) T. Maeda, H. Takenaka, Y. Yamahira, T. Noguchi, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 69 (1977); b) *Idem, ibid.*, **68**, 1286 (1979).