薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
108 (8) 772-776 (1988)

フェニトインのファルマコキネティックスに及ぼす柴胡桂枝湯の影響

金本郁男,^{*,a} 小太刀真人,^a 堀越 勇,^a 小泉 保^b

富山医科薬科大学附属病院薬剤部,^a 薬学部^b

Effect of Saikokeishi-to on the Pharmacokinetics of Phenytoin in Rabbit

IKUO KANAMOTO,^{*,a} MASATO KODACHI,^a ISAMU HORIKOSHI,^a
and TAMOTSU KOIZUMI^b

Department of Hospital Pharmacy,^a and Faculty of Pharmaceutical Sciences,^b
Toyama Medical and Pharmaceutical University,
2630, Sugitani, Toyama 930-01, Japan

(Received February 25, 1988)

The effect of saikokeishi-to (SK) on the pharmacokinetics of phenytoin in rabbit was studied. After 10 d-administration of chronic SK to rabbit, total plasma clearance (CL) of phenytoin increased and terminal phase half-life ($T_{1/2,\beta}$) decreased significantly. On the other hand, volume of distribution at steady-state (V_{ss}) and protein binding of phenytoin in the plasma did not change between before and after SK treatment. And SK treatment also increased CL of antipyrine by 31%.

These results suggested that SK treatment induced hepatic drug-oxidizing enzyme.

Keywords—phenytoin; antipyrine; saikokeishi-to; pharmacokinetics; enzyme induction

近年、慢性疾患や不定愁訴など西洋薬が奏効しない疾患の治療薬として和漢薬が見なおされ、臨床の場で繁用されている。和漢薬は一般に副作用が少ないと考えられているが、薬である以上目的以外の作用も同時に発現する可能性を無視することはできない。和漢薬を西洋薬と併用した場合、西洋薬の体内動態に影響を及ぼし、薬効強度や持続性が変化することも考えられる。しかし、このような観点から併用の問題点を検索した報告は、これまでほとんどみあたらない。

今回著者らは、抗てんかん薬で、therapeutic drug monitoring (TDM) の必要なフェニトインに注目し、抗てんかん薬としても繁用されている和漢薬の柴胡桂枝湯(SK)¹⁾との併用時のフェニトインの体内動態変化について家兎を用いて検討した。更に、フェニトインについて得られた実験結果を裏付ける目的で血中蛋白とほとんど結合せず、肝での酸化的代謝で消失するアンチピリンをモデル薬物として同様の検討を行った。以下その詳細を報告する。

実 験 の 部

生薬 柴胡(日本産)、半夏(中国産)、黄芩(中国産)、桂皮(中国産)、大棗(中国産)、芍薬(日本産)、人参(韓国産)、甘草(中国産)、生姜(中国産)。これら生薬は、栃本天海堂(株)より入手した。

試薬 フェニトインナトリウムは半井化学の試薬特級を、アンチピリンは関東化学の試薬1級を使用した。

煎液の調製 SKの構成生薬すなわち柴胡12g、半夏9g、黄芩5g、桂皮5g、大棗5g、芍薬5g、人参5g、甘草3g及び生姜2gに水200mlを加え、漢方煎じ器文火®(栃本天海堂)を用いて40分間静かに煮沸し、煎じ上がった液の総量が100mlとなるように調製し試料とした。

ヒトの常用量は、この煎液50ml/dに相当する。よって、ヒトの体重を60kgと仮定し、家兎にヒト常用量の10倍量を投与すべく算出した値は8.3ml/kgとなった。

実験動物 体重2.5—3.5kgの雄性家兎(日本白色種)を使用した。

注射液の調製 フェニトインナトリウム3.273gに0.01N水酸化ナトリウム溶液を加えて全量100mlとし、濃度30mg/mlのフェニトイン注射液を調製した。²⁾

アンチピリン注射液は、アンチピリン10gに蒸留水を加えて全量100mlとし、濃度100mg/mlとした。

実験法 同一の家兎を用いてまずフェニトイン静注実験を行い、次に SK 処理してから再びフェニトイン静注実験を行った。

アンチピリン投与実験も SK 処理前後で同一の家兎を使用した。

フェニトイン投与実験 (1) フェニトイン静脈内投与——12 時間絶食させた家兎の耳静脈から 30 mg/kg のフェニトインを投与し、投与後 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 300, 420, 540 分に反対側の耳静脈よりヘパリン処理したツベルクリン注射筒でそれぞれ 2.0 ml ずつ採血した。

(2) SK 処理——フェニトイン静脈内投与の次ぐ日より 10 日間、SK 煎液 8.3 ml/kg/d を朝・夕 2 回に分けてカテーテル (出雲ゴム工業(株) Nelaton Catheter 8 “The Health”) を用いて経口投与した。

(3) SK 処理後のフェニトイン静脈内投与——SK 処理 10 日目の夕より 12 時間絶食させ、処理前のフェニトイン静脈内投与と同様の実験を行った。

アンチピリン投与実験 100 mg/kg のアンチピリンを家兎に耳静脈内投与し、投与後 5, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 及び 360 分に反対側の耳静脈よりそれぞれ 1.0 ml ずつ採血した。SK 処理やその他の実験条件は、フェニトイン投与実験と同様である。

フェニトイン濃度の測定 (1) 血漿中フェニトイン濃度の測定——採血後、直ちに 4°C, 3000 rpm で 10 分間遠心し、上清の 1 部を FPIA 法 (Fluorescence Polarization Immunoassay: DAINABOT TDX system)⁸⁾ を用いて測定した。

(2) 血漿中非結合型フェニトイン濃度の測定——採血後、直ちに 4°C, 3000 rpm で 10 分間遠心し、上清 1 ml を限外濾過法 (MPS-3: amicon) で B-F 分離を行い、濾液の 1 部をとり、FPIA 法を用いてフェニトインの血漿中非結合型濃度を測定した。限外濾過は、MPS-3 のリザーバー側に血漿 1.0 ml を入れ、傾斜型ローターで遠心 (2000×g, 25°C, 8 分間) して行った。

アンチピリン濃度の測定 採血後直ちに 4°C, 3000 rpm で 10 分間遠心し、上清 0.2 ml をとり、これに蒸留水 0.2 ml と 30 µg/ml の内部標準物質 (カフェイン) を含んだアセトニトリル溶液 0.4 ml を加え、vortex mixer で 20 秒間混和した後、10000 rpm で 1.5 分間遠心した。遠心後、上清 10 µl を直接高速液体クロマトグラフ (waters associates model 202 LC) に注入した。測定は、カラム: Radial Pak C₁₈, 5 µm, 10 cm×8 mm i.d., 検出器: UV (254 nm), 溶離液: 0.01 M リン酸緩衝液 (pH 8.0)-メタノール (60:40), 流速: 2.0 ml/min の条件下で行った。この時のカフェインとアンチピリンの保持時間は、それぞれ 7.7 分と 10.3 分であった。

結果 及び 考察

1. フェニトインの生体内挙動

フェニトインを静注した際の血漿中濃度-時間曲線を Fig. 1 に示す。フェニトイン濃度は、静注後 30 分までに急速に低下し (α 相)、その後ゆるやかに減少 (β 相) する 2 相性が観察された。非線形最小二乗法プログラム MULTI⁹⁾ を使用し、実測値を 2-compartment model で解析したところ、理論値と実測値に良い一致がみられた。SK 処理前と後で比較した場合、 α 相ではほとんど差異がみられないが、 β 相では SK 処理によって消失半減期 ($T_{1/2, \beta}$) が 2.52 h から 1.69 h へと短縮されており、フェニトインの体内消失が速くなっていることが判った。5 羽の家兎から得られた pharmacokinetic parameters を Table I に示す。t 検定 (paired t-test) を行ったところ、SK 処理前後において CL (total body clearance) に有意差が認められた ($p < 0.05$)。一方、定常状態における分布容積 V_{dss} (volume of distribution at steady state) については顕著な差異は認められなかった。

非結合型フェニトインの血漿中濃度-時間曲線を Fig. 2 に示す。非結合型フェニトインの血漿中レベルは、総薬物血漿中レベルの約 1/10 であり、その挙動は総薬物血漿中レベルと平行関係にある。した

Fig. 1. Total Plasma Concentration-Time Profile of Phenytoin in Rabbit 2

○, before SK treatment; ●, after SK treatment.

TABLE I. Pharmacokinetic Parameters of Phenytoin Following Intravenous Administration (30 mg/kg) to Rabbits

Rabbit No.	$T_{1/2,\beta}$ (h)		V_{dss} (l)		CL (l/h)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
1	8.45	5.78	4.80	4.76	0.48	0.60
2	2.52	1.69	2.06	1.63	0.59	0.70
3	3.00	2.86	3.05	2.92	0.71	0.70
4	6.03	3.92	4.44	3.46	0.54	0.62
5	2.95	2.55	2.13	2.40	0.55	0.64
Mean	4.59	3.36 ^{a)}	3.30	3.03	0.57	0.65 ^{b)}
±S.D.	2.57	1.57	1.28	1.18	0.09	0.04

a) Significant difference in parameter estimate following SK treatment ($p < 0.05$). b) Significant difference in parameter estimate following SK treatment ($p < 0.02$).

TABLE II. Mean (±S.D.) Free Fraction of Phenytoin at the Terminal Phase^{a)}

Rabbit No.	Before treatment (%)	After treatment (%)
1	11.73 (5.17)	10.11 (5.28)
2	7.74 (1.19)	6.91 (0.86)
3	6.71 (1.55)	7.23 (0.87)
4	7.60 (3.91)	9.86 (2.75)
5	6.18 (0.29)	7.99 (1.62)

a) 1–9 h after administration of phenytoin.

がって、非結合型フェニトインの血漿中レベルもSK処理で β 相の消失速度が速くなっていることが明らかになった。

次に投与後1–9 hの β 相におけるフェニトインの非結合率の平均をSK処理前と処理後で比較してみた。この時の総薬物血漿中濃度は、2.2–32 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で、Table IIに示すようにSK処理による有意な差異は見られなかった。

以上の結果からSK処理によるフェニトインの体内消失が速くなった原因を次のように推察することができる。フェニトインは、腎ではほとんど消失しないため⁵⁾ CLは CL_H (hepatic clearance) にほぼ等しい。したがって、CLの増加は、 CL_H の増加と考えることができる。いま、肝クリアランスを(1)式で示す。⁶⁾

$$\text{CL}_H = \frac{Q \cdot f_p \cdot \text{CL}_{\text{int}}}{Q + f_p \cdot \text{CL}_{\text{int}}} \quad (1)$$

ここで、 Q は肝血漿流量、 f_p は血漿中非結合率そして CL_{int} は肝固有クリアランスを示す。これら値のうち f_p は、SK処理でほとんど変化しなかった。また、フェニトインは、 Q に比べて CL_{int} が極めて小さいので⁷⁾ (1)式は(2)式に変形することができる。

$$\text{CL}_H = f_p \cdot \text{CL}_{\text{int}} \quad (2)$$

よって、CLの増加は肝固有クリアランスの増加に起因するものと考えられる。この事実を更に裏付けるために、蛋白と結合せず、肝の酸化的代謝だけで消失することが知られているアンチピリンをモデル薬物として実験を行った。

Fig. 2. Free Plasma Concentration–Time Profile of Phenytoin in Rabbit 2

○, before SK treatment; ●, after SK treatment.

TABLE III. Pharmacokinetic Parameters of Antipyrine Following Intravenous Administration (100 mg/kg) to Rabbits

Rabbit No.	$T_{1/2}$ (h)		V_d (l)		CL (l/h)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
6	1.56	1.20	2.53	2.63	1.12	1.52
7	1.51	1.09	2.49	2.46	1.14	1.56
8	2.06	1.49	2.80	2.51	0.94	1.17
9	2.28	1.96	2.62	2.73	0.80	0.97
Mean	1.85	1.44 ^{a)}	2.61	2.58	1.00	1.31 ^{a)}
±S.D.	0.38	0.39	0.14	0.12	0.16	0.28

a) Significant difference in parameter estimate following SK treatment ($p < 0.01$).

2. アンチピリンの生体内挙動

アンチピリン静注後の血漿中濃度-時間曲線を Fig. 3 に示す。血漿中濃度の片対数プロットは、直線的に減少し、1-compartment model によって解析した結果、理論値と実測値はよく一致した。SK 処理の前後で比較するとき、処理後のアンチピリンの消失速度が明らかに大きいことが確認された。これに関する pharmacokinetic parameters を Table III に示す。SK 処理によって消失半減期 ($T_{1/2}$) は短縮し、CL は有意に増加した ($p < 0.01$)。一方、分布容積 (V_d) は、ほとんど変化しなかった。以上の結果から推察すると SK 処理によって肝の酸化的代謝に関わる酵素の誘導が起こり、³⁾ これによってフェニトインやアンチピリンの CL 増加がもたらされたと考えられる。

Fig. 3. Plasma Concentration-Time Profile of Antipyrine in Rabbit 7

○, before SK treatment; ●, after SK treatment.

結 語

SK の薬効の 1 つとして肝機能改善があげられている。⁹⁾ このような SK の肝機能改善作用が、フェニトインの CL 増加の主な原因と考えられる。すでに構成生薬中の成分ごとの薬理学的研究も進んでおり、報告されている知見をもとに、P 450 の誘導や肝固有クリアランスの上昇を惹起する SK 構成生薬中の成分を特定することができる可能性がある。他方、多くの場合和漢薬の方剤としての薬効は、ある特定の生薬や成分だけでは得られないという Sugishita ら¹⁰⁾ の報告もあり、この点に関しては、綿密な実験に基づいて確認する必要がある。

SK は、感冒をはじめとする各種熱性疾患に対して繁用される和漢薬であり、今回検討したフェニトインのみならず、多くの西洋薬と併用される可能性がある。現実臨床においては、SK が数週間あるいは数カ月間にわたって種々の薬と併用され続けており、併用薬の体内動態と薬効に影響を及ぼしていることが予測される。しかし、本実験では投与量が比較的高用量であることや、あくまでも家兎における結果であることから、今回の実験結果をそのままヒトにあてはめて効果を予測することはできない。

和漢薬と西洋薬の併用の問題については、臨床の場合において今後研究を展開することが、薬物治療の最適化のために是非とも必要である。

引 用 文 献

- 1) 相見三郎, 東洋医誌, **13**, 115 (1963); 相見三郎, 斉藤 隆, 松田健身, *ibid.*, **27**, 99 (1977).
- 2) 古川裕久, 日本薬剤師会雑誌, **18**, 495 (1982).

- 3) S. R. Popelka, D. M. Miller, J. T. Holen, D. M. Kelso, *Clin. Chem.*, **27**, 1198 (1981).
- 4) K. Yamaoka, Y. Tanigawara, T. Nakagawa, T. Uno, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **4**, 879 (1981).
- 5) A. J. Glazko, *Epilepsia*, **16**, 364 (1975); T. Suzuki, Y. Saitoh, K. Nishihara, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 405 (1970).
- 6) 高田寛治, “薬物動態学,” 薬業時報社, 東京, 1987, pp. 106—108.
- 7) T. F. Blaschke, *Clin. Pharmacokinet.*, **2**, 32 (1977).
- 8) B. E. Statland, P. Asrup, C. H. Black, E. Oxholm, *Pharmacology*, **10**, 329 (1973); E. S. Vesell, C. J. Lee, G. T. Passananti, C. A. Shively, *ibid.*, **10**, 317 (1973).
- 9) 加藤正秀, 丸本正彦, 林 真知子, 前田利男, 林 栄一, 薬誌, **104**, 798 (1984).
- 10) E. Sugishita, S. Amagaya, Y. Ogihara, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **7**, 427 (1984).