

医薬品の適正使用における 病院薬剤師の役割

(研究課題番号 H10-医薬-068)

平成11年度厚生科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業
研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 鍋 島 俊 隆
(名古屋大学医学部教授)

平成11年度厚生科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業
研究成果報告書

医薬品の適正使用における
病院薬剤師の役割

研究班構成員氏名

主任研究者	名古屋大学医学部附属病院教授	鍋島 俊隆
分担研究者	北海道大学医学部附属病院教授	宮崎 勝巳
分担研究者	島根医科大学医学部附属病院教授	岩本 喜久生
分担研究者	九州大学医学部附属病院教授	大石 了三
分担研究者	東北大学医学部附属病院教授	水柿 道直
分担研究者	慶應義塾大学病院教授	谷川原 祐介

目 次

研究班構成員氏名	(ii)
1.平成11年度総括研究報告書	
「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割に関する研究」	
主任研究者 鍋島 俊隆	1
2.平成11年度分担研究報告	
1. 「薬物依存の発生機序とその薬物療法に関する研究」	
主任研究者 鍋島 俊隆	9
2. 「ウイルソン病治療薬トリエンチンと利尿薬との腎排泄に おける相互作用とその機構解明に関する研究」	
分担研究者 宮崎 勝巳	12
3. 「病態時におけるキノロン系抗菌薬の体内動態に関する研究」	
分担研究者 岩本 喜久生	14
4. 「ヨード造影剤の有害作用に関する研究」	
分担研究者 大石 了三	15
5. 「LC/MS-MSを用いたヒト尿中ロイコトリエンE ₄ 測定法の 開発と応用」	
分担研究者 水柿 道直	16
6. 「臨床薬物動態の母集団解析に基づく薬効・安全性の評価」	
分担研究者 谷川原 祐介	16

招聘外国人研究者講演会報告（別添え講演テキスト）

1.

- (1) 「Management of Congestive Heart Failure」
- (2) 「糖尿病の病理生理学と管理」
- (3) 「体液・電解質障害」

John M. Burke, Pharm. D., St. Louis College of Pharmacy

2. 「抗精神病理薬物治療の進歩」

Brian Crabtree, Pharm. D., University of Mississippi

3. 「フェアビュー大学メディカルセンターにおけるファーマシューティカルケア」

Karen Hauff, Pharm. D., Fairview University Medical Center

4.

- (1) 「ファーマシューティカルケア：薬剤師は何を知らなければならぬか」
- (2) 「薬害：我々は何をすることができますか」
- (3) 「治療ガイドライン、根拠に基づいた薬剤業務とファーマシューティカルケア」

Michael David Katz, Pharm. D., University of Arizona

5. 「オーストラリアの薬剤師業務、教育、政策、挑戦、研究、そしてオリンピック！」

Andrew J. McLachlan, Pharm. D., University of Sydney

6. 「臨床研究」

Lawrence J. Hak, Pharm. D., University of Tennessee

7. 「クリニカルファーマシーに基づく小児非経口栄養サービス」

Emily B. Hak, Pharm. D., University of Tennessee

8. 「真菌症に対する薬物療法の理論と実際」

John Dale Cleary, Pharm. D., University of Mississippi

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

総括研究報告書

医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割に関する研究

主任研究者 鍋島 俊隆

名古屋大学大学院医学研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長

研究要旨：ファーマシューティカルケアの向上と病院薬剤師の業務の手本となるべき国公立大学附属病院薬剤部の形成を目的として、本年度（第2年度）は米国および豪州で臨床薬剤師として実務を担当している薬剤師や医療薬学担当教官を合計8名招聘し、臨床活動の指導を受けた。また、病棟業務の指導者の育成を目指して、医療薬学研修のために4名の若手病院薬剤師を米国へ派遣した。招聘した外国人薬剤師から臨床活動における具体的な提案や問題提起がなされ、薬剤師が直面する問題解決に大いに役立った。さらに、これらの指導や講演を通して、病院薬剤師としての職能の自覚と意識改革がすすんだ。外国人招聘事業および若手薬剤師派遣事業を一定期間継続することにより、本研究の最終的な目標である病院薬剤師の業務の手本となるべき国公立大学附属病院薬剤部の中核の形成が可能であると考えられる。医薬品の適正使用に関する基礎研究においては、薬物依存の発生機序の解明と予防薬の開発、薬物の体内動態メカニズムの解明、薬効・安全性の評価、医薬品の適正使用および副作用・相互作用の防止につながるような研究成果が得られた。本研究は、我が国におけるファーマシューティカルケアの格段の向上および国民の医療・福祉に大きく貢献できるものと期待される。

分担研究者氏名

- 1) 鍋島 俊隆 名古屋大学大学院医学研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部 教授
- 2) 宮崎 勝巳 北海道大学医学部附属病院薬剤部 教授
- 3) 岩本 喜久生 島根医科大学医学部附属病院薬剤部 教授
- 4) 大石 了三 九州大学医学部附属病院薬剤部 教授
- 5) 水柿 道直 東北大学医学部附属病院薬剤部 教授
- 6) 谷川原 祐介 慶應義塾大学病院薬剤部 教授

A. 研究目的

医薬品の適正使用に積極的に関与し、患者へより良いファーマシューティカルケアを提供することは、病院薬剤師に課せられた使命である。このことは我が国の病院薬剤師には既に十分に認識されているものの、実際の臨床活動においては、未だその実践が十分でないのが現状である。この原因の一つには、手本となるべき臨床活動を実践している基幹病院が少ないことが考えられる。本研究は、(1) 医薬品の適正使用とファーマシューティカルケアに関する医療先進国から薬剤師や医療薬学担当教官を招聘し、国内の基幹病院におい

て実務や情報提供の在り方について指導を受けるとともに、医療薬学研修のために病院薬剤師を米国に派遣することにより、我が国の病院薬剤師の業務の手本となるべき国公立大学附属病院薬剤部の形成を目指すものである。さらに、(2) 患者のQOLを向上させ、医薬品の適正使用を図るために、医薬品の副作用の対策、発現機序、医薬品の吸収・排泄機構および相互作用に関する基礎研究を行う。

B. 研究方法

病院薬剤師の臨床活動のレベルアップのための臨床研究

(外国人臨床薬剤師、研究者の招聘と基幹大学病院薬剤部の形成推進事業)

(1) (財)日本公定書協会が実施する平成11年度医薬安全総合研究推進事業の外国人研究者招へい事業により8名の外国人薬剤師および研究者を招聘した。招聘した外国人による講演会・セミナーなどの開催を日本病院薬剤師会に委託し、下記のように基幹大学病院薬剤部の形成推進事業を実施した。

全国を北海道・東北、関東、東海・関西および中国・九州の4地区に分け、各地区の基幹病院（招聘担当代表者：北海道大学医学部附属病院／宮崎勝巳、東北大学医学部附属病院／水柿道直、慶應義塾大学病院薬剤部／谷川

原祐介、埼玉医科大学総合医療センター／木村昌行、名古屋大学医学部附属病院薬剤部／鍋島俊隆、愛知医科大学附属病院薬剤部／岡田 啓、鳥根医科大学医学部附属病院薬剤部／岩本喜久生、九州大学医学部附属病院薬剤部／大石了三）へ8名の招聘研究者をそれぞれ派遣した。

(2) (財)日本公定書協会が実施する平成11年度医薬安全総合研究推進事業の日本人研究者派遣事業により、医療薬学研修のため、鳥根医科大学医学部附属病院の一川暢宏を平成11年9月27日から平成11年12月27日の間カリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部、東北大学医学部附属病院の菱沼隆則を平成11年9月28日から平成11年12月27日までの間ノースカロライナ大学コースタル健康教育センター、名古屋大学医学部附属病院の葛谷孝文を平成11年10月1日から平成11年12月31日の間ヴァンダービルト大学メディカルセンター、岡山大学医学部附属病院の谷口律子を平成12年1月3日から平成12年3月31日の間サンホード大学マクフォルター薬学部それぞれ派遣した。

医薬品の適正使用に関する基礎研究

行動薬理学的試験方法、医薬品の吸収・動態、ガスクロマトクロマトグラフィーを用いたプロスタグランジン／ロイコトリエンの定量方法、ドパミン取り込みの実験方法を用いる。

C. 研究結果

病院薬剤師の臨床活動のレベルアップのための臨床研究

(外国人臨床薬剤師、研究者の招聘と基幹大学病院薬剤部の形成推進事業)

(1) 外国人臨床薬剤師、研究者の招聘により得られた研究結果

北海道・東北地区1：(平成12年3月1日～3月15日、招聘者：Lawrence J. Hak, Pharm.D.) 旭川医科大学附属病院(3月5日)、北海道大学医学部附属病院(3月6～8日)、仙台徳州会病院(3月9日)、東北大学医学部附属病院(3月11日)および山形大学医学部附属病院(3月13日)で臨床活動の指導を受けた。また、

本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および北海道病院薬剤師会との共催による特別講演会(3月3日)、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および旭川市病院薬剤師会との共催による特別講演会(3月4日)を開催した。

北海道・東北地区2：(平成12年3月1日～3月15日、招聘者：Emily B. Hak, Pharm.D.)

旭川医科大学附属病院(3月5日)、北海道大学医学部附属病院(3月6～8日)、仙台徳州会病院(3月9日)、東北大学医学部附属病院(3月11日)および山形大学医学部附属病院(3月13日)で臨床活動の指導を受けた。また、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および宮城県病院薬剤師会との共催による特別講演会(3月10日)、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および山形県病院薬剤師会との共催による特別講演会(3月13日)を開催した。

関東地区1：(平成12年3月5日～3月19日、招聘者：Andrew Jhon McLachlan, Pharm.D.)

慶應義塾大学病院(3月15～18日)、自治医科大学附属病院(3月6～10日)および北里研究所病院(3月13、14日)において臨床活動の指導を受けた。また、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および栃木県病院薬剤師会との共催による特別講演会(3月9日)、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および東京都病院薬剤師会との共催による特別講演会(3月11日)を開催した。

関東地区2：(平成11年3月17日～3月31日、

招聘者：John Dale Cleary, Pharm.D.) 群馬大学医学部附属病院(3月21～23日)、北里大学病院(3月27、28日)および埼玉医科大学総合医療センター(3月29～31日)において臨床活動の指導を受けた。また、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および神奈川県病院薬剤師会との共催による特別講演会(3月24日)、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および病院薬剤師会との共催による特別講演会(3月25日)を開催した。

東海・関西地区1：(平成11年10月25日～11月8日、招聘者：Dr. John M. Burke, Pharm.D.)

愛知医科大学附属病院(10月27日)、名古屋大学医学部附属病院(10月28、29日)、三重大学医学部附属病院(11月1、2日)、川崎医科大学附属病院(11月4、5日)において臨床活動の指導を受けた。また、愛知県病院薬剤師会(10月30日)、三重県病院薬剤師会(11月1日)、岡山県病院薬剤師会(11月4日)と日本病院薬剤師会との共催による講演会を開催した。

東海・関西地区2：(平成12年2月16日～3月2日、招聘者：Dr. Michael David Katz, Pharm.D.)

浜松医科大学附属病院(2月18、21日)、藤田保健衛生大学病院(2月22、23日)、名古屋市立大学病院(2月24、25日)および名古屋大学医学部附属病院(2月28日～3月2日)において臨床活動の指導を受けた。また、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および静岡県病院薬剤師会との共催による薬剤師棟業務指導者研修会(2月20日)、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および愛知県病院薬剤師会との共催による特別講演会(2月26日)、また藤田保健衛生大学病院(2月22日)、名古屋市立大学病院(2月24日)、名古屋大学医学部附属病院(2月29日)にて特別講演会を開催した。

九州地区1：(平成12年1月7日～1月22日、招聘者：Brian Crabtree, Pharm.D.)

名古屋大学医学部附属病院(1月8、9日)、島根医科大学医学部附属病院(1月11～13日)、島根県立中央病院(1月14日)、岡山大学医学部附属病院(1月17～18日)、広島市己斐ヶ丘病院および草津病院(1月19日)、広島大学医学部附属病院(1月20～21日)において臨床活動の指導を受けた。また、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および島根県病院薬剤師会との共催による学術講演会(1月13日)、本事業研究班および日

本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および岡山県病院薬剤師会との共催による学術講演会(1月18日)、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および広島県病院薬剤師会との共催による学術講演会(1月21日)を開催した。

九州地区2：(平成12年1月30日～2月13日、招聘者：Karen J. Hauff, Pharm.D.)

九州大学医学部附属病院(2月1～4日)および鹿児島大学医学部附属病院(2月7～10日)において臨床活動の指導を受けた。また、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および福岡県病院薬剤師会との共催による特別講演会(2月5日)、本事業研究班および日本公定書協会主催、日本病院薬剤師会および鹿児島県病院薬剤師会との共催による特別講演会(2月8日)を開催した。

(2) 米国への若手病院薬剤師の派遣により得られた研究結果

一川暢宏はカリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部にて薬物相互作用スクリーニング系の確立のための薬物トランスポータ遺伝子の組み込みについての研究とともに臨床薬学部門でのセミナーなどを通じて臨床薬学業務の知識を深めた。また、菱沼隆則はノースカロライナ大学コースタル臨床教育センター及びノースカロライナ大学薬学部において薬物療法学とファーマシューティカルケアの実践に関する研究を行い、今後病院薬剤師として必要とされる責務と検討すべき問題を研修した。葛谷孝文は米国で優れたファーマシューティカルケアを実践しているヴァンダービルト大学メディカルセンターにおいて薬剤師に実務の指導を受け、チーム医療および治験の実施における薬剤師の役割についての理解を深めた。谷口律子はサンホード大学マクフォルター薬学部にて進んだ医療薬学教育システムと移植患者などへのファーマシューティカルケアについて研究し、臨床における薬剤師活動の実習ならびに研修を行った。

また、一川、菱沼、葛谷の3名はラスベガスで開催されたアメリカ・ヘルスサイエンスシステム・薬剤師大会(ASHP Mid-Year Meeting、

平成 11 年 12 月 5 日～12 月 9 日) に参加し、米
国薬剤師の業務や研究等について研修した。

医薬品の適正使用に関する基礎研究

(1) 細胞内情報伝達物質の cyclic AMP (cAMP) に注目し、薬物依存の形成機序について調べた。モルヒネの薬物依存の形成には cAMP を介する情報伝達系が深く関与しており、PDE 阻害薬のロリプラムが薬物依存形成抑制薬として有効である可能性が示唆された (鍋島)

(2) トリエンチンと種々利尿薬との相互作用について、ラットへの併用投与により確認し、かつそのメカニズムをラット腎近位尿細管刷子縁膜小胞 (BBMV) への取り込み実験により検証した。(宮崎)

(3) シプロフロキサシンを用いて、急性腎障害、急性肝障害モデルラットを作成し、シプロフロキサシンの血中薬物動態と脳内移行性におよぼすこれらの病態の影響について検討した。(岩本)

(4) 液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー (LC/MS-MS) を用いた LTE₄ の定量法の確立を目的として、LC/MS-MS における LTE₄ の挙動について詳細な検討を行い、新規に尿中からの精製法を開発することにより簡便で高感度な測定法を確立した。(水柿)

(5) ヨード造影剤による肺浮腫が、ディスプレイザブルシリンジ内壁由来のシリコン汚染により憎悪されること、さらにこの肺浮腫発現に NO が抑制的役割を演じており、ニトログリセリンにより抑制されることを明らかにした。(大石)

(6) 母集団薬物動態解析法を応用し、新規抗がん剤ゲムシタピンの用法・用量、薬物血中濃度、安全性・有効性の間に存在する法則性を解明した。さらに、シスプラチンとの併用療法における薬物動態と副作用を解析し、その適正使用法に関する情報を得た。(谷川原)

D. 考察

本研究は、ファーマシューティカルケアの向

上と病院薬剤師の業務の手本となるべき国公私立大学附属病院薬剤部の形成を目指した国内初の大規模な研究事業である。2 年度の研究として (1) 米国で臨床薬剤師として実務を担当している薬剤師や医療薬学担当教官を合わせて 8 名招聘し、米国での臨床薬剤師の業務の紹介および日本における病棟活動の指導を受けること、(2) 米国へ若手薬剤師を派遣し、日本におけるファーマシューティカルケアの指導者の育成を計画した。

外国人臨床薬剤師、研究者の招聘による研究では、各大学病院における病棟での直接的指導や症例検討会など実際のプログラムを取り入れた。その結果、これまでの一方向的な講演会や講習会とは異なり、招聘した外国人薬剤師から臨床活動における具体的な提案や問題提起がなされ、薬剤師が直面する問題解決に大いに役立った。さらに、これらの指導や講演を通して、病院薬剤師としての職能の自覚と意識改革がすすんだことから 2 年度の研究目標は十分に達成されたものと考えられる。この外国人招聘事業および若手薬剤師派遣事業をさらに継続することにより、本研究の最終的な目標である病院薬剤師の業務の手本となるべき国公私立大学附属病院薬剤部の中核の形成が可能であると考えられる。さらに、本研究は、我が国におけるファーマシューティカルケアの格段の向上および国民の医療・福祉に大きく貢献できるものと期待される。

一方、我が国は、急速な少子・高齢化に伴い超高齢化社会を迎えようとしており、人口の高齢化に伴い種々の疾患が増加している。このような状況の下、現代医療の最も大きな柱の一つである薬物療法において、医薬品の適正な使用を図ることは、医療費を削減し、将来にわたり安定した医療・福祉政策を展開するために必要不可欠である。本年度の外国人臨床薬剤師、研究者の指導および米国へ派遣した若手薬剤師からの研修報告により、薬剤師の役割をさらに拡大することが医薬品の適正使用と医療費の削減につながる可能性が示唆された。すなわち、病院薬剤師が医師、看

護婦および患者とのコミュニケーションの重要性を再認識し、より積極的に病棟活動を展開することが、より質の高い医療の提供と医療費の抑制への貢献につながると思われる。薬剤師の職能の拡大と医薬品の適正使用および医療費の問題については、今後も継続して検討すべき課題と考えられる。

医薬品の適正使用に関する基礎研究においては、薬物依存の神経機構の解明や予防薬の開発、薬物の吸収・分布・代謝・排泄の分子メカニズムの解明、医薬品の適正使用および副作用・相互作用の防止につながるような研究成果が得られた。今後は、これら基礎研究の成果を臨床活動にフィードバックすることが重要であると考えられる。

E. 結論

ファーマシューティカルケアの向上と病院薬剤師の業務の手本となるべき国公立大学附属病院薬剤部の形成を目指して、米国で臨床薬剤師として実務を担当している薬剤師や医療薬学担当教官を8名招聘し、病棟活動の指導を受けた。さらに、米国へ若手薬剤師4名を派遣し、日本におけるファーマシューティカルケアの指導者の育成を計画した。この招聘事業をさらに継続することにより、病院薬剤師の業務の手本となるべき国公立大学附属病院薬剤部の中核の形成が可能であると考えられる。さらに、我が国におけるファーマシューティカルケアの格段の向上と医療・福祉に大きく貢献できるものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

(鍋島俊隆)

Oike, Y., Hata, A., Mamiya, T., Kaname, T., Noda, Y., Suzuki, M., Yasue, H., Nabeshima, T., Araki, K. and Yamamura, K. Truncated CBP protein leads to classical Rubinstein-Taybi syndrome phenotypes in mice: Implication for a dominant negative mechanism. *Hum. Mol. Genet.*, 8, 387-396 (1999).

Kitaichi, K., Noda, Y., Miyamoto, Y., Numaguchi, A., Osawa, H., Hasegawa, T., Furukawa, H. and Nabeshima, T.: Involvement

of the serotonergic neuronal system in phencyclidine-induced place aversion in rats. *Behav. Brain Res.*, 103, 105-111 (1999).

Nakao, M., Ogura, Y., Hasegawa, T., Satake, S., Itoh, I., Yoshimine, N., Iguchi, A., Takagi, K., Nakane, S., Ishizuya, O. and Nabeshima, T.: Usefulness of weight-dispersing mattresses in preventing pressure sores at the sacral bone in elderly patients. *J. Appl. Therap. Res.*, 2, 177-185(1999).

Yamada, K., Komori, Y., Tanaka, T., Senzaki, K., Nikai, T., Sugihara, H., Kameyama, T. Nabeshima, T.: Brain dysfunction associated with an induction of nitric oxide synthase following an intracerebral injection of lipopolysaccharide in rats. *Neuroscience*, 88, 281-294 (1999).

Iida, R., Saito, K., Yamada, K., Basile, A., Sekikawa, K., Takemura, M., Fujii, H., Wada, H., Seishima, M. and Nabeshima, T.: Suppression of neurocognitive damage in LP-BM5 infected mice with a targeted deletion of the TNF α gene. *FASEB J.*, in press (2000).

鍋島俊隆, 松葉和久, 岡田 啓, 全田 浩, 奥村勝彦, 横山照由, 管家甫子, 山田清文: 平成10年度厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」外国人指導者招聘事業(東海・関西地区), *日本病院薬剤会雑誌*, 1999, 35(10), 1287-1290.

(宮崎勝巳)

M. Kobayashi, H. Fujisaki, M. Sugawara, K. Iseki and K. Miyazaki: The presence of an Na⁺/spermine antiporter in the rat renal brush-border membrane. *J. Pharm. Pharmacol.*, 51(3): 279-284 (1999)

M. Kobayashi, H., Fujisaki, M. Sugawara, K. Iseki and K. Miyazaki: Effects of interactions between drugs on the renal excretion of trientine in rats - acetazolamide and furosemide increase trientine excretion. *Pharm. Res.*, 16(12): 1888-1892 (1999)

(岩本喜久生)

K. Naora, N. Ichikawa, H. Hirano and K. Iwamoto: Distribution of ciprofloxacin into the central nervous system in rats with acute renal or hepatic failure. *J. Pharm. Pharmacol.*, 51, 609-616(1999)

(大石了三)

Sendo, T., Hirakawa, M., Fujie, K., Kataoka, Y.

and Oishi, R.: Contrast media-induced pulmonary edema is aggravated by silicone contamination in rats. *Radiology*, 212(1): 97-102, 1999.

Hirakawa, M., Sendo, T., Kataoka, Y. and Oishi, R.: High-speed injection of radiographic contrast media induces severe particulate contamination. *Br. J. Radiol.*, 72: 998-999, 1999.

大石了三, 市川正孝, 木平健治, 岩本喜久生: 平成10年度厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」外国人指導者招聘事業(東海・関西地区), *日本病院薬剤会雑誌*, 1999, 35(7,8), 897-903.
(水柿道直)

Murai, Y., Hishinuma, T., Suzuki, N., Satoh, J., Toyota, T. and Mizugaki, M.: Determination of urinary 8-epi-prostaglandin F₂alpha using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Increased excretion in diabetics. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2000, in press.

Suzuki, N., Hishinuma, T. and Mizugaki, M.: Intra- and Inter-day variation of LTE₄ levels in healthy human urine using the liquid chromatography/tandem mass spectrometric method. *Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan*, 2000 in press

Hishinuma, T., Yamazaki, T., Mizugaki, M.: Troglitazone has a reducing effect on thromboxane production, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2000, in press.

Mizugaki, M., Ishizawa, F., Yamazaki, T. and Hishinuma, T.: Epigallocatechin gallate increase the Prostacyclin Production of Bovine Aortic Endothelial Cells, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2000, in press.

Hishinuma, T., Koseki, Y., Katayama, J., Murai, Y., Saito, T. and Mizugaki, M.: Changes of the thromboxane A₂/prostacyclin balance in the urine of patients with renal diseases analyzed by gas chromatography/selected ion monitoring., *Prostaglandins other Lipid Mediat.*, 2000, 60, 1-8.

Hishinuma, T., Koseki, Y., Murai, Y., Yamazaki, T., Suzuki, K. and Mizugaki, M.: Urinary thromboxane A₂/prostacyclin balance reflects the pathological state of a diabetic., *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 1999; 58(5-6):263-71.

Mizugaki, M., Hishinuma, T., Matsumura, E., Murai, Y., Yamazaki, T., Yamanob, S., Tamai, M.: Monitoring of the thromboxane A₂/prostacyclin ratio in the urine of patients with retinal vascular occlusion through the low-dose-aspirin therapy using the gas chromatography/selected ion monitoring method. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 1999, 58(5-6), 253-62.

Mizugaki, M., Hishinuma, T., Yamaguchi, H., Kanno, K., Hirose, Y., Nakamura, H.: Microdetermination of the 6,15-diketo-13,14-dihydroprostaglandin F₁alpha in human plasma using gas chromatography/selected ion monitoring with [¹⁸O]6,15-diketo-13,14-dihydro-prostaglandin F₁alpha as an internal standard. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 1999, 58(2-4), 187-93.

Hishinuma, T., Nakamura, H., Sawai, T., Uzuki, M., Itabashi, Y., and Mizugaki, M.: Microdetermination of prostaglandin E₂ in joint fluid in rheumatoid arthritis patients using gas chromatography/selected ion monitoring. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 1999, 58(2-4), 179-86.

Mizugaki, M., Hishinuma, T. and Suzuki, N.: Determination of leukotriene E₄ in human urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999, 729(1-2), 279-85.

Mizugaki, M., Hishinuma, T. and Nishikawa, M.: Docosahexaenoic acid (DHA): an update (Review), *Drugnews and Perspective*, 1999, 12(7), 412-415.

Hishinuma, T., Yamazaki, T. and Mizugaki, M.: Effects of long-term supplementation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on the 2-, 3-series prostacyclin production by endothelial cells, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 1999, 57(5-6), 333-40.

水柿道直、アラキドン酸カスケードと病的動態(総説), *薬学雑誌*, 1999, 119(1), 61-80.

水柿道直, 質量分析によるエイコサノイドの微量分析, *日薬理誌*, 2000, 印刷中.

富岡佳久, 菱沼隆則, 石渡俊二, 水柿道直, シリーズ Pharm.D.にきくーファーマシューティカルケアQ & A 「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」に関する研修会においてー仙台ー, *Pharm D*, 2000, 2, 12-13.

水柿道直, 富岡佳久, 宮崎勝巳:平成 10 年度厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」外国人指導者招聘事業(北海道・東北地区), 日本病院薬剤会雑誌, 1999, 35(10), 1093-1096.
(谷川原祐介)

Y. Tagawa, K. Miwa, K. Yamashita, R. Tsukuda, Y. Yoshimura, S. Tanayama and Y. Tanigawara: Possible Factor for Nonlinear Pharmacokinetics of TAK-603, a New Antirheumatic Agent, in Rats. *Biopharm. Drug Disposition*, 20(1): 11-18 (1999).

Y. Tagawa, K. Miwa, R. Tsukuda, Y. Yoshimura, S. Tanayama and Y. Tanigawara: Effect of Its Demethylated Metabolite on the Pharmacokinetics of Unchanged TAK-603, A New Antirheumatic Agent, in Rats. *Drug Metabolism Disposition*, 27(4): 495-501 (1999).

Komada, K. Nishiguchi, Y. Tanigawara, S. Iwakawa and K. Okumura: Effects of Secreted SOD Delivered by Genetically Modified Cells on Xanthine/Xanthine Oxidase and Paraquat-Induced Cytotoxicity in Vitro. *Biol. Pharm. Bull.*, 22(8): 846-853 (1999).

K. Takara, Y. Tanigawara, F. Komada, K. Nishiguchi, T. Sakaeda and K. Okumura: Cellular Pharmacokinetic Aspects of Reversal Effect of Itraconazole on P-Glycoprotein-Mediated Resistance of Anticancer Drugs. *Biol. Pharm. Bull.*, 22(12): 1355-1359 (1999).

Y. Tanigawara, N. Aoyama, T. Kita, K. Shirakawa, F. Komada, M. Kasuga and K. Okumura: CYP2C19 genotype-related efficacy of omeprazole for the treatment of infection caused by *Helicobacter pylori*. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 66(5): 528-534 (1999).

K. Shirakawa, K. Takara, Y. Tanigawara, N. Aoyama, M. Kasuga, F. Komada, T. Sakaeda and K. Okumura: Interaction of Docetaxel (Taxotere™) with Human P-Glycoprotein. *Jpn. J. Cancer Res.*, in press.

谷川原祐介, 木村昌行:平成 10 年度厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」外国人指導者招聘事業(関東地区), 日本病院薬剤会雑誌, 35(12), 1593-1597 (1999).

2. 学会発表 (外国人招聘事業)

John M. Burke: Management of Congestive Heart Failure. 厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成 11 年 10 月 28 日、名古屋)

John M. Burke 「糖尿病の病理生理学と管理」厚生省医薬安全総合研究事業薬剤師病棟業務研修会(平成 11 年 10 月 30 日、名古屋)

John M. Burke 「体液・電解質障害」厚生省医薬安全総合研究事業薬剤師病棟業務研修会(平成 11 年 11 月 1 日、三重)

John M. Burke 「糖尿病の病理生理学と管理」厚生省医薬安全総合研究事業薬剤師病棟業務研修会(平成 11 年 11 月 4 日、岡山)

Brian Crabtree 「抗精神病薬治療の進歩」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成 12 年 1 月 13 日、島根)

Brian Crabtree 「抗精神病薬治療の進歩」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成 12 年 1 月 18 日、岡山)

Brian Crabtree 「抗精神病薬治療の進歩」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成 12 年 1 月 21 日、広島)

Karen Hauff 「フェアビュー大学メディカルセンターにおけるファーマシューティカルケア」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成 12 年 2 月 5 日、福岡)

Karen Hauff 「フェアビュー大学メディカルセンターにおけるファーマシューティカルケア」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成 12 年 2 月 8 日、鹿児島)

Michael D. Katz 「薬害:我々は何をすることができますか?」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成 12 年 2 月 20 日、静岡)

Michael D. Katz 「ファーマシューティカルケア:薬剤師は何を知らなければならないか」厚生省医薬安全総合研究事業薬剤師病棟業務研修会(平成 12 年 2 月 23 日、名古屋)

Michael D. Katz 「ファーマシューティカルケア:薬剤師は何を知らなければならないか」厚生省医薬安全総合研究事業薬剤師病棟業務研修会(平成 12 年 2 月 25 日、名古屋)

Michael D. Katz 「薬害:我々は何をすることができますか?」厚生省医薬安全総合研究事

業特別講演 (平成 12 年 2 月 26 日、名古屋)

Michael D. Katz 「治療ガイドライン、根拠に基づいた薬剤業務とファーマシューティカルケア」厚生省医薬安全総合研究事業薬剤師病棟業務研修会 (平成 12 年 2 月 29 日、名古屋)

Andrew J. McLachlan 「オーストラリアの薬剤師業務、教育、政策、挑戦、研究、そしてオリンピック！」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演 (平成 12 年 3 月 9 日、宇都宮)

Andrew J. McLachlan 「オーストラリアの薬剤師業務、教育、政策、挑戦、研究、そしてオリンピック！」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演 (平成 12 年 3 月 11 日、東京)

Lawrence J. Hak 「臨床研究」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演 (平成 12 年 3 月 3 日、札幌)

Lawrence J. Hak 「臨床研究」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演 (平成 12 年 3 月 4 日、旭川)

Emily B. Hak 「クリニカルファーマシーに基づく小児非経口栄養サービス」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演 (平成 12 年 3 月 10 日、仙台)

Emily B. Hak 「クリニカルファーマシーに基づく小児非経口栄養サービス」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演 (平成 12 年 3 月 13 日、山形)

John D. Cleary 「真菌症に対する薬物療法の理論と実際」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演 (平成 12 年 3 月 24 日、前橋)

John D. Cleary 「真菌症に対する薬物療法の理論と実際」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演 (平成 12 年 3 月 25 日、相模原)

(鍋島 班)

1) 鍋島俊隆、野田幸裕、間宮隆吉、宮本嘉明、山田清文、尾池雄一、山村研一 CBP 変異マウスを用いたモルヒネ依存の形成メカニズムの解析. 第 26 回日本トキシコロジー学会学術年会、北海道 (1999).

2) Ren, X., Mamiya, T., Noda, Y., Oike, Y., Yamamura, K. and Nabeshima, T.: CBP knockout mice showed a reduced morphine withdrawal syndrome and altered gene expressions.

Soc. Neurosci. Abst., 25, 36. (1999). ○

(宮崎 班)

小林道也、藤本道夫、西村幸穂、井上 悟、井関 健、宮崎勝巳 「薬物の体内動態における構造相関 (第 48 報) -多剤排出蛋白を介した PSP の腎排泄-」、第 119 回日本薬学会 (平成 11 年 3 月、徳島)

小林道也、藤本道夫、西村幸穂、井上 悟、井関 健、宮崎勝巳 「LEC ラット腎における多剤排出蛋白質欠損の可能性」、第 9 回日本 LEC ラット研究大会 (平成 11 年 6 月、札幌) (岩本 班)

西村信弘、岩本喜久生、他：第 13 回国際薬理学会議 (平成 10 年 7 月)

直良浩司、岩本喜久生、他：第 13 回国際薬理学会議 (平成 10 年 7 月)

一川暢宏、岩本喜久生、他：第 58 回世界薬学会議 (平成 10 年 9 月)

西村信弘、岩本喜久生、他：日本薬学会第 119 年会 (平成 11 年 3 月)

直良浩司、岩本喜久生、他：日本薬学会第 119 年会 (平成 10 年 7 月)

(大石 班)

武田百合、古田和歌子、千堂年昭、片岡泰文、大石了三：造影剤による肺障害発現における一酸化窒素の役割. 日本薬学会 119 年会、徳島、1999 年 3 月

富永宏治、古田和歌子、千堂年昭、片岡泰文、大石了三：更年期モデル動物では造影剤による肺障害が増悪する. 日本薬学会 120 年会、岐阜、2000 年 3 月

(水柿 班)

Yamada, M., Kohagura, K., Ito, O., Abe, E., Omata, K., Ito, S., Suzuki, N., Nakamura, H., Hishinuma, T. and Mizugaki, M.: Analysis of dihydroeicosatrienoic acids by electrospray ionization-liquid chromatography/tandem mass spectrometry., Experimental Biology '99., NY, U.S.A., Apr. 17-21, 1999.

鈴木直人、菱沼隆則、水柿道直：LC/MS/MS を用いたヒト尿中ロイコトリエン E4 の定量、第 47 回質量分析総合討論会検討会、大阪、1999 年 5 月 12 日-14 日

Hishinuma, T., Suzuki, N., Nakamura, H.,

Omata, K., Abe, F., Ito, S. and Mizugaki, M.: Analysis of epoxyeicosatrienoic acids by electrospray ionization-liquid chromatography tandem mass spectrometry., 11th International Conference on cytochrome P450. Sendai, Japan, Aug. 29-Sep. 2, 1999.

菱沼隆則, 塚本宏樹, 山崎研, 鈴木健一, 水柿道直: 糖尿病患者における2型及び3型トロンボキサン産生比の検討, 日本脂質栄養学会第8回大会, 福山, 1999年9月9日.

村井ユリ子, 鈴木直人, 菱沼隆則, 水柿道直: 「LC/MS/MS法による8-epi-Prostaglandin F2alpha微量定量法の確立とヒト試料への応用」第38回日本薬学会東北支部大会(1999年10月, 仙台)

山崎 研, 小原恵美子, 菱沼隆則, 水柿道直: 「培養細胞のプロスタノイド産性に及ぼすEPA及びDHAの効果」日本脂質栄養学会第7回大会(1998年9月, 仙台)

Hishinuma, T., Suzuki, N. and Mizugaki, M.: Microdetermination of leukotriene using LC/MS and its clinical application. Midyear Clinical Meeting, ASHP, Orland, USA. Dec, 1999.

(谷川原 班)

Y. Tanigawara: Population PK/PD and Formulation Design, Strategies for Optimizing Oral Drug Delivery: Scientific to Regulatory Approaches, Kobe, April 1999.

Y. Tanigawara: Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Approach for Global Drug Development, Formulation Optimization and Clinical Pharmacology, Tokyo, April 1999.

Y. Tanigawara: The Role of P-glycoprotein in Drug Disposition, 6th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, Cairns, September 1999.

谷川原祐介: Docetaxelの体内動態と臨床薬理, 第37回日本癌治療学会, 岐阜, 1999年10月.

谷川原祐介: ブリッジング評価における統計学的考察-PK/PDを中心に-, 第7回計量生物セミナー, 1999年10月.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 11 年度厚生科学研究費補助金 医薬安全総合研究事業
分担研究報告書

「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」

主任研究者 名古屋大学大学院医学研究科医療薬学・
医学部附属病院薬剤部 鍋島俊隆

薬物依存の発生機序とその薬物療法について

研究要旨：モルヒネはがん性疼痛の緩和療法に用いられる麻薬性鎮痛薬であるが、長期間連用すると耐性や依存が形成されることが知られている。臨床ではモルヒネ連用による依存の形成を危惧し、その使用を躊躇することもある。本研究では細胞内情報伝達物質のcyclic AMP (cAMP) に注目し、cAMP Response Element Binding Protein (CREB) Binding Protein (CBP) 遺伝子改変動物や薬物を用いて薬物依存の形成機序について調べた。CBP変異マウスにおいては野生型マウスに比べてモルヒネ連投後のナロキソン処置により誘発されるモルヒネ退薬症状が著明に減弱していた。また正常マウスにおいてcAMP特異的phosphodiesterase (PDE) 阻害薬のロリプラムはナロキソン処置によるモルヒネ退薬症状の発現を著明に減弱し、それとともにc-FOS蛋白の発現を抑制した。以上のことから、モルヒネの薬物依存の形成にはcAMPを介する情報伝達系が深く関与しており、PDE阻害薬のロリプラムが薬物依存形成抑制薬として有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

薬物依存は身体依存と精神依存とに分けられる。麻薬性鎮痛薬であるモルヒネは身体依存形成能と精神依存形成能の両方を併せもっている。しかし、未だ依存形成機序は不明であり有効な治療薬もない。我々はこれまでに麻薬性鎮痛薬、その中でも特に臨床での使用頻度の高いモルヒネの依存形成について検討してきた。モルヒネ退薬症状発現時においてモルヒネはオピオイド μ 受容体結合蛋白を介してアデニレートシクラーゼIIを活性化してcyclic AMP (cAMP) の生成を促進し、産生されたcAMPはプロテインカイネースA (PKA) の活性化さらに核内にてcAMP response element binding protein (CREB) を活性化する。また、主にL型カルシウムチャネルからのカルシウムの流入促進やカリウム流出抑制による脱分極を介した情報伝達によってモルヒネの作用が発現していることも知られている。我々は前年度までに1) CREB結合蛋白 (CBP) を遺伝的に欠損させたマウス (CBP変異マウス) ではモルヒネ退薬症状の程度が有意に減弱していること、また2) 薬物としてcAMP特異的phosphodiesterase (PDE) 阻害薬のロリプラムを用いて脳内のcAMP量を調節し、モルヒネ退薬症状の発現について検討したところロリプラムがモルヒネによる薬物依存の形成を抑えることを見出した。

今年度は細胞内の情報伝達系に注目し、cAMP/CREB経路についてさらに検討した。まずモルヒネ退薬症状発現時のCBP変異マウスにおける

細胞内情報伝達系、特に最初期発現遺伝子群の発現変化について調べた。つぎに正常マウスを用いてモルヒネ退薬症状発現後のc-FOS蛋白の発現について検討し、ロリプラムの有用性について評価した。

B. 研究方法

実験には5-10週齢のCBP変異マウスおよびddY系マウスを用いた。まず、モルヒネ (10 mg/kg 皮下) を1日2回5日間投与した。6日目にモルヒネを投与し、その2時間後にナロキソン (5 mg/kg 腹腔内) を投与してモルヒネ退薬症状を誘発した。ロリプラム (0.01-1 mg/kg 腹腔内) はモルヒネ投与30分前に前処置した。また、ナロキソン投与5分後にマウスを屠殺しc-fosおよびc-junをRT-PCR法より測定した。さらにc-FOS蛋白の免疫染色にはナロキソン投与120分後に灌流固定した。

C. 結果

モルヒネ連続投与後ナロキソンを投与した正常マウスにおいてc-fos、c-junのmRNAが増加した。しかし、CBP変異マウスにおいても同様な結果が観察され、両者間で有意な差は認められなかった。一方、モルヒネ連続投与後ナロキソンを投与したddY系マウスでは2時間後でc-FOS蛋白の発現がモルヒネ非連続投与群と比較して有意に増加した。ロリプラム併用投与群においてはその増加がコントロールレベルまで抑制された (Fig. 1)。

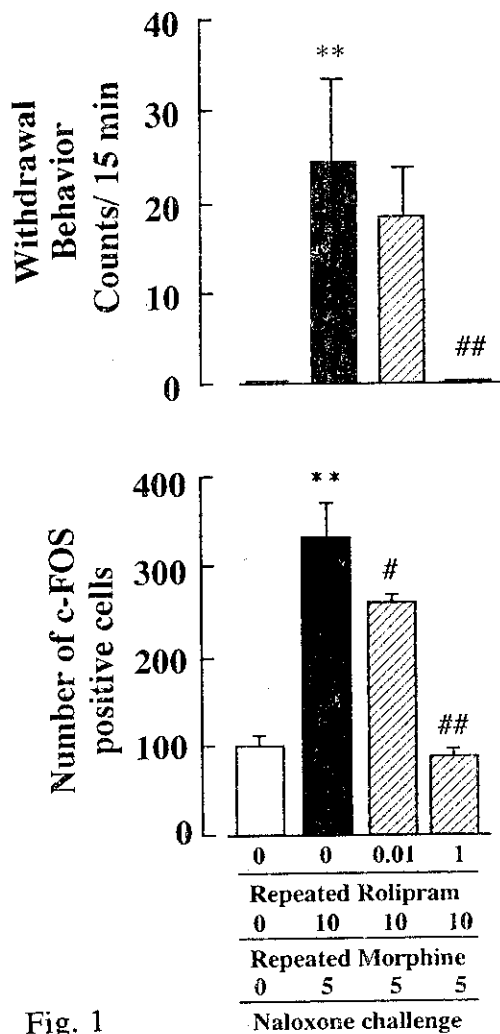


Fig. 1

D. 考察

特異的な薬物依存形成の伝達経路に注目し、特定の部位だけに作用する薬物を見つけることは薬物依存形成阻害薬を開発するひとつの有効な手段である。我々はこれまで特にcAMP経路を介する薬物依存の形成機序に注目してきた。前年度までにモルヒネの依存形成過程には脳内cAMPが情報伝達物質として重要な役割を果たしている結果を得て報告している。そこで、脳内cAMP伝達経路とモルヒネの依存形成過程との関連を分子生物学的および免疫組織化学的手法を用いて検討した。

CBP変異マウスを用いた検討では、行動薬理的にモルヒネによる薬物依存の発現が抑えられていたにも関わらず、cAMP/CREBを介した情報伝達経路の活性シグナルであるc-fos、c-junのmRNAは野生型マウスと比べても何ら差は認められなかった。CBP変異マウスは野生型マウスと比べて約40%程度のCBP蛋白しか発現していないが、この程度の発現低下ではcAMP/CREBを介した情報伝達経路には影響を及ぼさないことが示唆された。一方、ロリプラムによってモルヒネのcAMPを介した情報伝達を調節すると、ナロキソン誘発

モルヒネ退薬症状の発現が減弱するとともにc-FOS蛋白の発現が有意に減少した。

E. 結論

これらのことはロリプラムが行動薬理的および神経化学的にモルヒネによる薬物依存の形成抑制薬となりうることを示したものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Oike, Y., Hata, A., Mamiya, T., Kaname, T., Noda, Y., Suzuki, M., Yasue, H., Nabeshima, T., Araki, K. and Yamamura, K. Truncated CBP protein leads to classical Rubinstein-Taybi syndrome phenotypes in mice: Implication for a dominant negative mechanism. *Hum. Mol. Genet.*, 8, 387-396 (1999).
- Kitaichi, K., Noda, Y., Miyamoto, Y., Numaguchi, A., Osawa, H., Hasegawa, T., Furukawa, H. and Nabeshima, T. Involvement of the serotonergic neuronal system in phencyclidine-induced place aversion in rats. *Behav. Brain Res.*, 103, 105-111 (1999).
- Nakao, M., Ogura, Y., Hasegawa, T., Satake, S., Itoh, I., Yoshimine, N., Iguchi, A., Takagi, K., Nakane, S., Ishizuya, O. and Nabeshima, T. Usefulness of weight-dispersing mattresses in preventing pressure sores at the sacral bone in elderly patients. *J. Appl. Therap. Res.*, 2, 177-185 (1999).
- Yamada, K., Komori, Y., Tanaka, T., Senzaki, K., Nikai, T., Sugihara, H., Kameyama, T. and Nabeshima, T. Brain dysfunction associated with an induction of nitric oxide synthase following an intracerebral injection of lipopolysaccharide in rats. *Neuroscience*, 88, 281-294 (1999).
- Iida, R., Saito, K., Yamada, K., Basile, A., Sekikawa, K., Takemura, M., Fujii, H., Wada, H., Seishima, M. and Nabeshima, T. Suppression of neurocognitive damage in LP-BM5 infected mice with a targeted deletion of the TNF α gene. *FASEB. J.*, in press (2000).

2. 学会発表

- 鍋島俊隆、野田幸裕、間宮隆吉、宮本嘉明、山田清文、尾池雄一、山村研一 CBP変異マウスを用いたモルヒネ依存の形成メカニズムの解析. 第26回日本トキシコロジー学会学術年会、北海道 (1999).
- Ren, X., Mamiya, T., Noda, Y., Oike, Y., Yamamura, K. and Nabeshima, T. CBP knockout mice showed a reduced morphine withdrawal syndrome and altered gene expressions. *Soc. Neurosci. Abst.*, 25, 36. (1999).

「ウイルソン病治療薬トリエンチンと利尿薬との腎排泄における相互作用とその機構解明」

分担研究者 宮崎 勝巳 北海道大学医学部附属病院 教授・薬剤部長

研究要旨

トリエンチンの尿中排泄は、利尿薬であるアセタゾルアミド、フロセミドによって著しく増大した。このメカニズムとしては、近位尿細管には Na^+ /スベルミン逆輸送担体が存在し、かつトリエンチンはこの担体に親和性を有していること、および、利尿薬の併用によって管腔内 Na^+ が増大することで、この輸送系が促進されることに基づくものであることが示唆された。

A. 研究目的

ウイルソン病は、常染色体劣性遺伝子形式をとる先天性銅代謝異常症であり、肝、大脳基底部、角膜および腎などに銅が過剰に蓄積する結果、肝硬変、錐体外路症状、Kayser-Fleischer 角膜輪等の臨床像を呈する。

現在ウイルソン病治療薬としては、銅キレート剤の D-ペニシラミンや、トリエチレンテトラミン（以下、トリエンチン）が主に用いられているが、前者は、副作用の種類も多く、かつその発現頻度も高いことからトリエンチンが次第に頻用されつつある。

ウイルソン病の発症は通常若年時にみられ、かつ薬物療法は対症療法であるために、極めて長期にわたって服薬を続けなければならない。このため、副作用の発現や他薬剤との相互作用には特に配慮する必要がある。

当研究室では、本研究においてトリエンチンと類似構造を持つスベルミンが、近位尿細管において Na^+ との逆輸送担体によって管腔内に分泌されていることを見出した。

従って、トリエンチンの尿中排泄は、尿中

の Na^+ を増大させる薬物によって促進されることが十分に考えられた。このため、トリエンチンと種々利尿薬との相互作用について、ラットへの併用投与により確認し、かつそのメカニズムをにラット腎近位尿細管刷子縁膜小胞（BBMV）への取り込み実験により検証した。

B. 研究方法

実験動物にはウイスター系雄性ラットを用いた。併用する利尿薬にはアセタゾールアミド（ACZ）、フロセミド（FSM）、トリクロルメチアジド（TCM）を使用した。

尿中排泄実験では、ラットをネンプタールにて麻酔後、トリエンチンおよび利尿薬の臨床使用量に相当する投与量を頸静脈に注入し、経時的に膀胱尿を採取してトリエンチンを定量した。

BBMV は Mg^{2+} /EGTA 沈殿法によって調製した。BBMV 取り込み実験は 37℃の条件下、迅速ろ過法にて行った。

スベルミンは [^3H] 標識体を用い、液体シ

ンチレーション法で、またトリエンチンは2塩酸塩を使用し、HPLC法にて定量した。蛋白定量にはLowry法を用いた。

統計処理は分散分析(ANOVA)およびStudent's t-testにて行った。

C. 研究結果

1. Na⁺との逆輸送担体の存在

ラット近位尿細管BBMVを用いた取り込み実験において、スベルミン、トリエンチンの取り込みは、外向きのNa⁺濃度勾配依存的に促進した(Fig.1)。

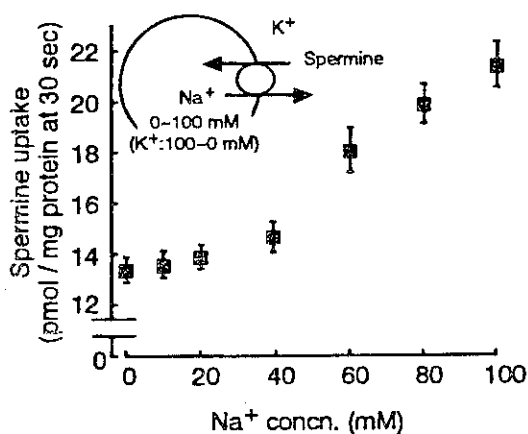


Fig.1 Effect of intra vesicular Na⁺ concentration on the uptake of spermine by rat renal BBMV. Membrane vesicles (20 μ L) were suspended in 0 to 100 mM NaCl, 100 to 0 mM KCl, 100 mM D-mannitol and 20 mM HEPES/Tris (pH 7.0). Uptake study was performed by adding an incubation medium (100 μ L) containing 100 mM D-mannitol, 20 mM HEPES/Tris (pH 7.0), 2.4 μ M spermine and 100 mM KCl. Each point represents the mean \pm SD of 3 preparations.

この取り込みは、温度依存的であり、かつ飽和性を示した。スベルミンの取り込みは、窒素数が4および5個である脂肪族アミン(非標識スベルミン、トリエンチン、テトラエチレンペンタミン)によって阻害を受けた。しかしながら、H⁺/有機カチオン担体輸送系の基質(シメチジン、テトラエチルアンモニウム)、窒素数が2および3個である生体ポリアミン(プトレシン、スベルミジン)およびカチオン型薬物であるアミノ配糖体(アミカ

シン、トブラマイシン)によっては影響を受けなかった(Table.1)。

Table.1 Inhibitory effect of various polyamines on the Na⁺-independent and Na⁺-dependent initial uptake of spermine (2 μ M) by rat renal brush-border membrane vesicles.

Inhibitors (100 μ M)	Uptake (pmol (mg protein) ⁻¹) ^a	
	Na ⁺ _{out} /Na ⁺ _{in}	K ⁺ _{out} /Na ⁺ _{in}
No additive	13.43 \pm 0.21	17.83 \pm 0.45
Putrescine	12.72 \pm 0.89	18.02 \pm 0.21
Spermidine	13.65 \pm 0.65	17.93 \pm 0.31
Spermine	12.97 \pm 0.77	12.97 \pm 0.32**
Trientine	13.28 \pm 0.81	12.05 \pm 0.80**
TEPA	13.53 \pm 0.30	15.14 \pm 0.21*
TEPA (500 μ M)	12.15 \pm 0.15	12.54 \pm 0.24**
Amikacin	14.06 \pm 0.22	17.16 \pm 0.64
Tobramicin	13.44 \pm 0.35	17.58 \pm 0.14
TEA	13.29 \pm 0.44	17.30 \pm 0.49
Cimetidine	13.43 \pm 0.10	17.56 \pm 0.44
NMN	14.20 \pm 0.36	17.53 \pm 0.22
MGBG	13.23 \pm 0.27	17.53 \pm 0.32

Membrane vesicles (20 μ L) were suspended in 100 mM NaCl, 100 mM D-mannitol and 20 mM HEPES/Tris (pH 7.0). ^aUptake study was performed by adding an incubation medium (100 μ L) containing 100 mM D-mannitol, 20 mM HEPES/Tris (pH 7.0), 2.4 μ M spermine (final concentration was 2 μ M), 100 mM NaCl or KCl and 120 μ M of various amine compounds. Each value represents the mean \pm s.e.m. of 3 preparations. *P < 0.05, **P < 0.01 compared with no additive. TEPA, tetraethylenepentamine; TEA, tetraethylammonium; NMN, N¹-methylnicotinamide; MGBG, methylglyoxal bis(guanylhydrazone).

2. スベルミンの膜透過に対するトリエンチンの競合阻害

外向き Na⁺勾配存在下において、スベルミンのBBMVへの初期取り込みに対するトリエンチンの阻害実験(Dixonプロット)の結果から、トリエンチンはスベルミンを競合的に阻害していることが明らかとなった(Fig.2)。

3. 利尿薬の同時投与によるトリエンチンの尿中排泄

トリエンチンの尿中排泄は、主に近位尿細管に作用するアセタゾールアミド、および近位尿細管とヘンレの係締に作用するフロセミドによって有意に増大した。一方、主に遠位尿細管に作用するトリクロルメチアジドの併用では影響を受けなかった。フロセミドの結果を

Fig. 3 に示す。

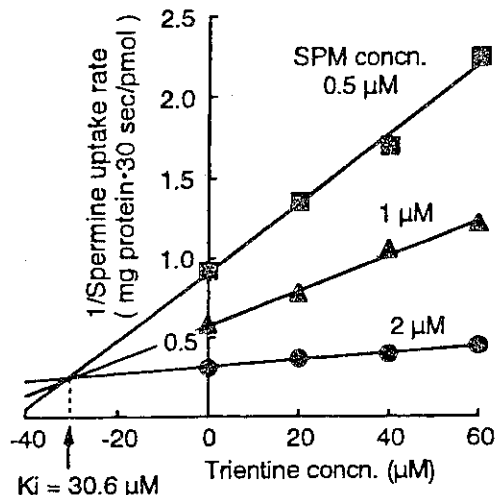


Fig. 2 Dixon plot analysis of the inhibitory effect of trientine on the uptake of spermine by rat renal BBMVs. The data were calculated by subtracting the uptake value at $\text{Na}_{\text{out}}^+/\text{Na}_{\text{in}}^+$ from the uptake at $\text{K}_{\text{out}}^+/\text{Na}_{\text{in}}^+$.

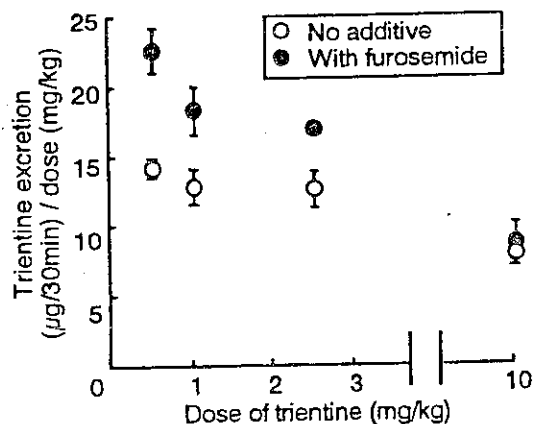


Fig. 3 Dose dependence of the urinary excretion of trientine (30 min) with or without furosemide in rats. Trientine · 2HCl (0.5 to 10 mg/kg) was administered with or without furosemide (0.3 mg/kg) by intravenous injection. Each point represents the mean \pm SD of 4 rats.

なお、BBMV を用いた実験により、トリエンチンの取り込みは、これら利尿薬の共存によって影響を受けないことを確認した。従って、利尿薬併用によるトリエンチンの尿中排泄の増加は、利尿薬の刷子縁膜への直接的な作用による排泄促進ではないことが認められた (Fig. 4)。

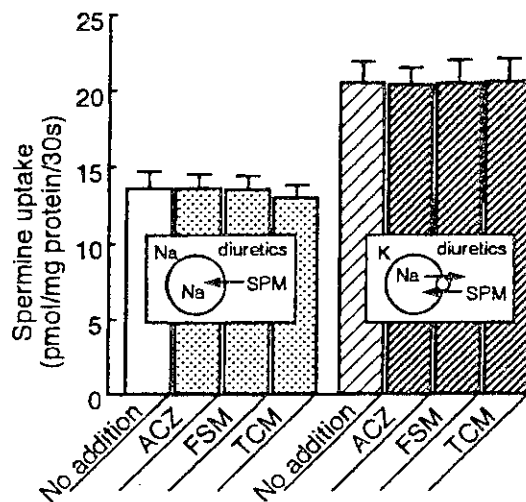


Fig. 4 Effects of diuretics on the initial uptake (30 sec) of spermine by rat renal BBMVs. Final concentration of spermine was 2 μM , and the concentration of each diuretic was 1 mM. Each column represents the mean with SD of 3 preparations.

D. 考察

ラット腎近位尿細管刷子縁膜には、生体内ポリアミンであるスペルミンを特異的に分泌する Na^+ 依存的な逆輸送担体が存在し、トリエンチンもまたこの特殊輸送系で腎排泄されていることが明らかとなった。

従って、利尿薬の併用で認められたトリエンチンの尿中排泄促進は、利尿薬によってもたらされた腎尿細管腔内の Na^+ 増大に起因することが強く示唆された。

トリエンチンはウィルソン病に対する対症療法薬として長期にわたって服薬し続けなければならない薬物である。利尿薬との併用によって生じる先の薬物相互作用によって、トリエンチンの肝臓中等でのキレート作成効果が減弱される可能性が高いことから、併用時には、その効力の減退等に充分注意する必要がある。

E. 結論

1. 腎近位尿細管刷子縁膜には、窒素数が 4 ないし 5 個の直鎖状アミンを認識する Na^+ 濃度依存性の逆輸送担体の存在することが明ら

かとなった。

2. ウィルソン病治療薬のトリエンチンはこの輸送系によって尿細管分泌を受けることが明らかとなった。

3. トリエンチンの尿中排泄は利尿薬の併用によって有意に増加した。利尿薬による尿細管腔内の Na^+ の増大が輸送担体をより活性化されたことが主なメカニズムと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) M. Kobayashi, H. Fujisaki, M. Sugawara, K. Iseki, and K. Miyazaki, The presence of an Na^+ /spermine antiporter in the rat renal brush-border membrane : J. Pharm. Pharmacol. 1999, 51 (3), 279-284

2) M. Kobayashi, H. Fujisaki, M. Sugawara, K. Iseki, and K. Miyazaki, Effects of interactions between drugs on the renal excretion of trientine in rats — acetazolamide and furosemide increase trientine excretion : Pharm. Re. 1999, 16 (12), 1888-1892

2. 学会発表

1) 1999年3月 第119回日本薬学会(徳島)
「薬物の体内動態における構造相関(第48報)多剤排出蛋白を介したPSPの腎排泄」
小林道也、藤本道夫、西村幸穂、井上 悟、井関 健、宮崎勝巳

2) 1999年6月 第9回日本LECラット研究大会(札幌)「LECラット腎における多剤排出蛋白質欠損の可能性」小林道也、藤本道夫、西村幸穂、井上 悟、井関 健、宮崎勝巳