

# Analysis of the Transport of Valproic Acid into Saliva from Serum

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 吉成 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1449">http://hdl.handle.net/10271/1449</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 172号	学位授与年月日	平成 6年 2月18日
氏 名	鈴木吉成		
論文題目	Analysis of the Transport of Valproic Acid into Saliva from Serum (バルプロ酸の血清中から唾液中移行に関する解析)		

医学博士 鈴木吉成

論文題目

Analysis of the Transport of Valproic Acid into Saliva from Serum  
(バルプロ酸の血清中から唾液中移行に関する解析)

論文の内容の要旨

〔序〕抗てんかん薬であるフェニトインやフェノバルビタールは一般に血液中から唾液中への移行がpH分配則に従うため、両者の薬物濃度は良く相関し唾液中濃度より血液中濃度を推定できる。しかし、バルプロ酸(valproic acid:VPA)はこれまで両者の薬物濃度には何ら関係が無いとされてきた。

1990年、VPAの腸管での吸収が担体輸送の理論で説明できることが報告された。そこでヒトでのVPAの血液中から唾液中への移行も促進拡散で説明できるか否か検討した。

〔方法〕少なくとも1年以上VPAを単独あるいは他の抗てんかん薬と併用して服用している外来患者21人(男性11人、女性10人;年齢10~65才;体重37~76kg)より、重複も含めて計28例の血液及び唾液を採取した。採血後、唾液を直接プラスチック製試験管に吐き出してもらい、直ちに唾液pHを測定した。試料血液を遠心分離し血清を得、総薬物濃度(Ct)測定用の試料とした。次にこの血清を室温で限外濾過し、遊離薬物濃度(Cf)測定用の試料を得た。唾液試料は遠心分離後、その上清を取り、生理食塩水で倍に希釈し、唾液中総薬物濃度(Cs)測定用の試料とした。これらの血清及び唾液中VPAの定量は、著者らが既に報告した蛍光偏光免疫法を用いて行った。VPAの唾液中移行の解析はSchultz及び花野らの報告に準拠した最も単純な担体輸送のモデルを想定し、その速度論式を用いて行った。

〔結果〕個々の患者について、VPAの血清中Cfと唾液中Csとの間にpH分配則は成立せず、また単純な式で記述できる様な相関関係も認められなかった。VPAの患者での最大唾液中移行率(12.5%)はヒト赤血球膜を介した透過実験においても説明できなかった。そこで、血清中Ctに対する唾液中Csの百分率を見かけの移行率(Rapp)と定義し、このRappとCsとの間に1次式で表される良い相関関係(相関係数0.843)が認められた。この関係式は既に発表されているデータにも適用でき、本解析の有用性が示唆された。

〔考察〕本解析法の妥当性を検討するため、担体輸送の対側促進(n>1)、定常状態(n=1)及び対側阻害(n<1)の各状態において、ミカエリス定数Kインフラックスの項Zとした外側の濃度(X=C°/K)に対する内側の濃度(Y=C'/K)の百分率をT%とし、X、Y、Z、nの関係を表す式を得た。

$$X = \frac{Z \times \frac{2 + (n+1)Y}{(n+1) \times 2nY}}{\frac{1+nY}{(n+1)+2} - Z}$$

この式より定常状態  $n=1$  では  $T\%$  と  $Y$  の関係は 1 次式を用いて表すことができたが  $n \neq 1$  ではできなかったため、コンピュータシミュレーションによる解析を実施した。この結果、 $T\%$  が 12.5% 以下で担体輸送の各状態において、両者の間に良好な直線関係が得られた。従って、VPA の血液中から唾液中への移行も担体輸送によると推定できる。本論文は初めて、血液中から唾液中への移行において担体輸送する薬物の存在を証明し、それらの濃度の解決方法を提示し、唾液中濃度の解析の有用性を示唆したと考える。

### 論文審査の結果の要旨

抗てんかん薬であるフェニトインやフェノバルビタールは一般に血液中から唾液中への移行が pH 分配則に従うため、両者の薬物濃度は良く相関し、唾液中濃度で血液中濃度が容易に推定できる。しかし、バルプロ酸 (valproic acid:VPA) は血中、唾液中の両者の薬物濃度には何ら関係が無いとされてきた。1990年、VPA の腸管での吸収が担体輸送の理論で説明できることが報告されたので、申請者は血液中から唾液中への移行もこの担体輸送の理論で説明できるか否かを検討した。

少なくとも 1 年以上 VPA を単独あるいは他の抗てんかん薬と併用して服用し、定常状態にあると考えられる外来患者 21 人（男性 11 人、女性 10 人；年齢 10～65 才；体重 37～76kg）より、重複も含めて計 28 例の血液及び唾液を採取した。被検者より採血後、唾液を直接プラスチック製試験管に吐き出してもらい、唾液 pH を直ちに測定した。試料血液より血清を遠心分離し、総薬物濃度 ( $C_t$ ) 測定用の試料とし、更にこの血清を室温で限外濾過し、遊離薬物濃度 ( $C_f$ ) 測定用の試料とした。唾液試料は遠心分離後、その上清を取り、生理食塩水で 2 倍に希釈し、唾液中総薬物濃度 ( $C_s$ ) 測定用の試料とした。これらの血清及び唾液中 VPA の定量は、申請者らが既に報告している蛍光偏光イムノアッセイを用いて行った。VPA の唾液中移行の解析は Schultz 及び花野らの報告に準拠した最も単純な担体輸送のモデルを想定し、その速度論式を用いて行った。

結果として、1) 各々の患者について、VPA の血清中  $C_f$  と唾液中  $C_s$  との間に pH 分配則は成立せず、また単純な式で記述できる様な相関関係も認められなかった。2) ヒト赤血球膜を介した透過実験においても、VPA の患者での最大唾液中移行率 (12.5%) は説明できなかった。3) 血清中  $C_t$  に対する唾液中  $C_s$  の百分率を見かけの移行率 ( $R_{app}$ ) と定義し、この  $R_{app}$  と  $C_s$  との間に 1 次式で表される良い相関関係（相関係数 0.843）が認められた。4) 本解析法の妥当性は、担体輸送の対側促進 ( $n > 1$ ) の状態において、ミカエリスの式を前提としたコンピュータシミュレーションにより、 $T\%$  が 12.5% 以下で担体輸送の各状態において、両者の間に良好な直線関係が得られたことで実証された。これらの結果から申請者は、VPA の血液中から唾液中への移行も担体輸送によると推論した。本論文は初めて、VPA を用いて血液中から唾液中への移行において担体輸送される薬物の存在を証明し、それらの解析方法を提示した。

本研究に関連して以下の質疑応答がなされた。

- 1) 血中から薬物の唾液への移行は pH 分配則と担体輸送の二通りで説明されるのか
- 2) どのような薬物が担体輸送の対象となるのか
- 3) 用いた症例は全て定常状態にあったと考えてよいか
- 4) VPA の血中半減期は
- 5) 唾液を用いる分析法の利点
- 6) 赤血球膜を介する透過実験の妥当性について

これらの質問に対し、申請者の回答は概ね適切であり、本論文の研究内容も博士（医学）の学位論文として十分であると全員一致で判断した。

論文審査担当者 主査 教授 菅野剛史

副査 教授 植村研一 副査 教授 鈴木修

副査 助教授 星野知之 副査 助教授 宮里勝政