

平成 23 年 5 月 27 日現在

機関番号：32659

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790163

研究課題名（和文） 呼吸器疾患患者への適正な吸入療法に関する研究

研究課題名（英文） Rational use of inhaled drugs for patients who are respiratory disease

研究代表者

横山 晴子（YOKOYAMA HARUKO）

東京薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：80385509

研究成果の概要（和文）：

吸入抗コリン剤投与による口渇の発現頻度は、抗コリン薬の M_3 受容体最大結合占有率で評価できることを示した。イプラトロピウム臭化物吸入後の尿中未変化体排泄速度と唾液分泌速度が対応していたことから、口渇は全身循環に移行した薬物によって惹起されることを示唆した。さらに、イプラトロピウム吸入後の含嗽は、口腔内残存薬物として投与量の 18.6% を除去できるが、累積尿中未変化体排泄率に影響を与えず、唾液分泌速度の低下を防ぐことはできなかった。

研究成果の概要（英文）：

It was shown that the frequency of dry mouth induced by the inhaled anticholinergic agents was able to estimate by using maximum M_3 receptor occupancy. The relationship between urinary excretion rate and saliva secretion flow after inhalation of 40 μ g ipratropium bromide matched. Thus, it was suggested that the dry mouth was evoked by the transport of drug to the systemic circulation. The amount of drug removed by mouth washing was 18.6% of dose after inhalation of 40 μ g ipratropium bromide, but the mouth washing had no influence on the urinary excretion rate. Therefore, the decreased saliva secretion flow after inhalation of ipratropium bromide was not prevented by the mouth washing.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2009 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010 年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
年度			
総 計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：薬学、医療・福祉、臨床、アレルギー・喘息

1. 研究開始当初の背景

吸入抗コリン剤は、副交感神経節に存在するムスカリン M_1 （以下、 M_1 ）受容体および迷走神経支配の気管支平滑筋に存在するムスカリン M_3 （以下、 M_3 ）受容体を遮断することにより、気管支拡張作用を発揮する局所作用を目的とした薬剤であり、呼吸器疾患である慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）および気管支喘息に繁用されている。

本邦では、イプラトロピウム臭化物水和物、オキシトロピウム臭化物、チオトロピウム臭化物水和物が上市されている。これらの薬剤はいずれも M_1 、 M_2 および M_3 受容体に対して親和性を示す。チオトロピウム臭化物は特に M_3 受容体からの解離半減期が 34.7 時間と長く、気管支拡張作用が長時間持続する特徴を有している。また、これら吸入抗コリン剤は、効果的な COPD 治療薬として用いられていることに加え、バイオアベイラビリティ（以下、BA）が低いため全身移行量が少なく、比較的安全性が高いと考えられている。

しかし、吸入抗コリン剤による全身性副作用の報告は少なくない。その中でも口渇の発現頻度は高い。口渇は、唾液腺からの唾液分泌速度の減少により引き起こされ、唾液分泌には M_3 受容体が関与していることが考えられている。唾液腺では M_3 受容体が優位に存在するため、薬物が経肺的に吸収されたり、吸入時に口腔内に残留した薬物が消化管から吸収されることにより全身血中に移行し、唾液腺の M_3 受容体に結合することで口渇が引き起こされると考えられている。さらに、消化管の M_3 受容体に作用することにより、重篤なイレウスの症例も報告され、平成 20 年 7 月のチオトロピウム臭化物水和物の医療用医薬品添付文書の改訂により、重大な副作用にイレウスが追加された。これらの背景より、吸入抗コリン剤の全身性副作用が危惧される。特に COPD の治療において、吸入抗コリン剤は第一選択薬に位置づけられており、長期間の使用が必要となることが考えられるため、高頻度に発現する口渇は患者にとって大きな問題となる。この口渇の発現は、経肺吸収によるものと吸入後の口腔内残存薬物による消化管からの吸収によるものが考えられる。

イプラトロピウムにおいては、消化管からの吸収量は低値であるものの、口腔内に残存する薬物量の割合が約 90% であるため、全身性副作用の発現には消化管からの吸収が関与している可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では薬物の吸収量と副作用の関連性、ムスカリン受容体結合占有率と全身性副作用である口渇の関係、さらに副作用防止のための含嗽効果について検討を行い、口渇の副作用発現の原因とその予防法を考案し、吸入抗コリン剤の適正使用法を構築する。

3. 研究の方法

本研究は以下の内容にて研究を行った。

(1) 薬物の吸収量と副作用の関連性

イプラトロピウム臭化物を対象薬物として検討した。被験者は 20 歳以上の健常成人 4 名とし、本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、被験者本人による同意が得られたものとした。

イプラトロピウム臭化物吸入後の尿中未変化体排泄速度と血漿中未変化体薬物濃度との間に相関が得られているため、吸入後の血漿中薬物濃度の指標として、尿中未変化体排泄速度を用いた。尿中未変化体排泄濃度は、HPLC-UV 測定法により定量を行った。唾液分泌量は、クエン酸含有の唾液採取キットとガーゼを用いて測定を行った。

イプラトロピウム臭化物 40 μg 吸入後 240 分までの尿中未変化体排泄量と 1 分あたりの唾液分泌量を測定し、これらの関係について検討した。

(2) ムスカリン受容体結合占有率と口渇の関係

吸入抗コリン剤投与後の全身性副作用の程度を評価するため、現在市販されているイプラトロピウム臭化物、チオトロピウム臭化物およびオキシトロピウム臭化物の 3 成分の製剤を対象とした。薬物動態学的パラメータ、薬力学的パラメータを用いて M_1 および M_3 受容体結合占有率を算出し、それらと各薬物の口渇の発現頻度との関連性について解析した。

(3) 副作用防止のための含嗽効果

方法 (1) と同様の被験者を対象に、イプラトロピウム臭化物 40 μg 吸入直後に水 20 ml を用いて 5 回連続で含嗽を行い、含嗽液中の薬物量を HPLC-UV 法にて測定した。さらに、吸入後 240 分までの尿中未変化体薬物量および唾液分泌量を測定した。そして、イプラトロピウム臭化物 40 μg 吸入後の含嗽の有無に

よる尿中未変化体排泄速度と唾液分泌速度の関係を検討した。なお、含嗽なしのデータは(1)の結果を用いた。

4. 研究成果

(1) 薬物の吸収量と副作用の関連性

イプラトロピウム臭化物吸入後 240 分までの累積尿中未変化体排泄率は $8.25 \pm 3.42\%$ であった。尿中未変化体排泄速度は吸入後 30 分に最大値を示し、以後低下した。これは、唾液分泌速度が吸入後 30 分に最低値を示し、以後回復した結果と対応してした。

以上より、イプラトロピウム臭化物吸入後の口渇は、全身循環に移行した薬物によって惹起されることを示唆した。また、口渇の指標として唾液分泌速度が良い指標となることを明らかにした。

(2) ムスカリン受容体結合占有率と口渇の関係

各薬剤において、常用量吸入投与後の口渇の発現頻度と M_3 受容体最大結合占有率との間に相関係数 0.98 の強い相関が得られ、それに比べて M_1 受容体最大結合占有率との間では相関性は低かった。一方、口渇の発現頻度と M_3 受容体平均結合占有率との間の相関係数は 0.88 であり、 M_1 受容体平均結合占有率との間に関連性はみられなかった。また、チオトロピウム臭化物の種々の投与量における口渇の発現頻度と M_3 受容体最大結合占有率との関係を検討した結果、両者の間に相関係数 0.98 の有意な関係が得られた。

以上より、吸入抗コリン剤による口渇の発現頻度は、 M_3 受容体最大結合占有率で評価できることを示唆した。

(3) 副作用防止のための含嗽効果

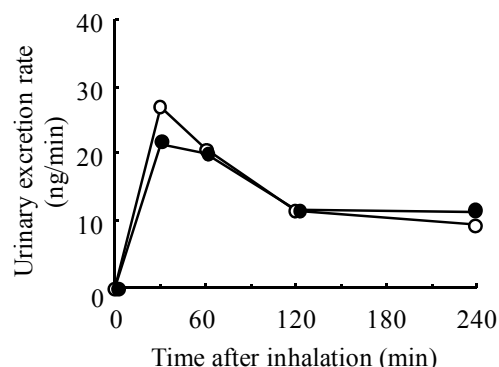
イプラトロピウム臭化物 40 μg 吸入後の 5 回の含嗽による口腔内残存薬物の総回収量は $7.45 \pm 2.20 \mu\text{g}$ であり、総回収率は投与量の $18.6 \pm 5.51\%$ であった。吸入後 240 分までの累積尿中未変化体排泄率は、含嗽無しでは $8.25 \pm 3.42\%$ 、含嗽ありでは $8.09 \pm 3.38\%$ であり、含嗽の有無により差はみられなかった。

尿中未変化体排泄速度は、含嗽の有無に関わらず吸入後 30 分に最大値を示し、その値は含嗽無しでは $21.3 \pm 10.6 \text{ ng/min}$ 、含嗽ありでは $26.8 \pm 12.2 \text{ ng/min}$ であり、吸入後の各経過時間において、差はみられなかった。唾液分泌速度の変化率においても、含嗽の有無に関わらず吸入後 30 分に最低値を示し、その値は含嗽無しでは 0.72、含嗽ありでは 0.80 であり、吸入後の各経過時間において、差はみられなかった (Fig. 1)。

以上より、イプラトロピウム臭化物吸入後の含嗽は、全身性副作用である口渇を予防で

きないことを示唆した。

(A) Urinary excretion rate



(B) Ratio of change in saliva secretion flow

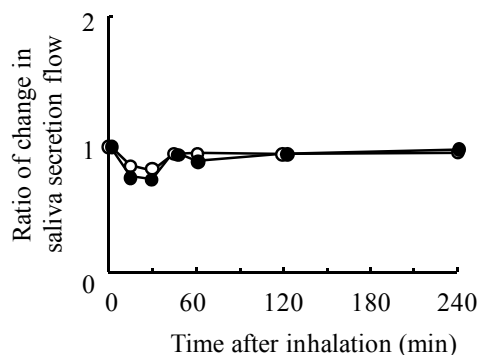


Fig.1 Urinary excretion rate and ratio of change in saliva secretion flow after inhalation of 40 μg ipratropium bromide (n=4)

●: without mouth washing, ○: with mouth washing

本研究では吸入抗コリン剤投与による口渇の発現頻度は、抗コリン薬の M_3 受容体最大結合占有率で評価できることを明らかにした。イプラトロピウム臭化物吸入後の尿中未変化体排泄速度と唾液分泌速度とが対応していたことから、口渇は全身循環に移行した薬物によって惹起されることを示唆した。また、唾液分泌速度が口渇の良い指標となることを明らかにした。さらに、吸入後の含嗽は、口腔内残存薬物として投与量の 18.6% を除去できるが、累積尿中未変化体排泄率に影響を与えず、唾液分泌速度の低下を防ぐことはできなかった。今後は、他の吸入抗コリン剤についても検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔学会発表〕（計 1 件）

- ① 米澤 亮，横山晴子，山田安彦，イプラ
トロピウム吸入後の尿中未変化体排泄量
と唾液分泌量との関係，第 54 回 日本薬
学会関東支部大会，2010 年 10 月 2 日，
東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横山 晴子 (YOKOYAMA HARUKO)

東京薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：80385509

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：