

吸収促進剤の話

医学部医療薬剤学講座 矢田 登

単独では吸収されない薬物の直腸吸収を可能にし、薬物の適用方法を拡大して注射剤に代わる安全な治療法を提供する。

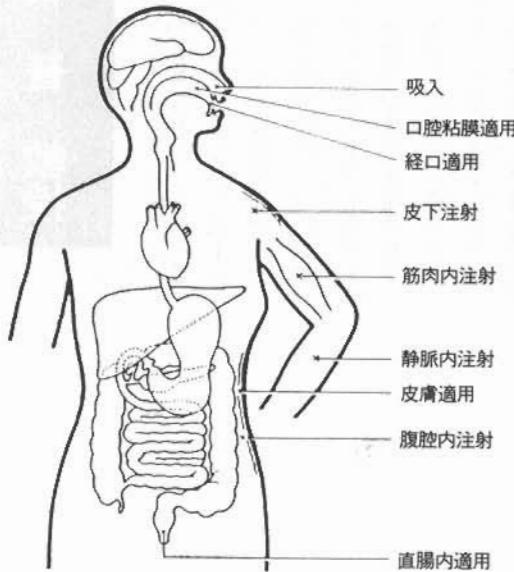
直腸から薬物を吸収させる

直腸は肛門のすぐ上部に位置する消化管の一部で、坐剤という形でこの部位に薬物を投与することを直腸投与という。

坐剤として薬物を投与する投与方法はかつては痔疾の治療を中心とした局所作用を目的としたものに限られていた。もともと、一九五〇年代以降、全身循環系への薬物投与経路として直腸からの薬物吸収の研究も活発に行われていた。

これらの研究が臨床上有用となったのは一九七四年頃以降である。抗生物質や解熱鎮痛剤の筋肉内注射をうけた小児に、後遺症として大腿四頭筋拘縮症が多発して以来、小児へのこれらの薬物投与経路として直腸投与が改

めて注目されるようになった。その結果、解熱鎮痛薬、気管支拡張薬、非ステロイド系抗



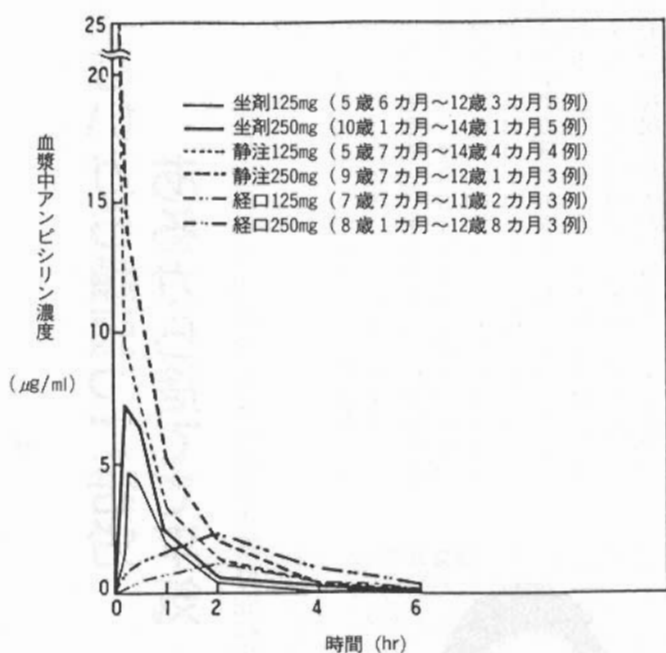
薬物の投与経路

炎症薬などが坐剤として臨床で用いられるようになった。

直腸投与の利点と欠点

通常、消化管に分布している静脈は最終的には門脈に集まり、肝臓を通過した後、右心房→右心室を経て肺臓でガス交換し、新鮮血となって左心房→左心室を経て全身循環する。従って、消化管から吸収された薬は最初に肝臓を通過し、解毒作用の洗礼を受けることとなり、通常全身循環系に達する薬物量は吸収された量より少なくなる。(その程度は薬物の種類によって異なる)

ところが、直腸、特に直腸の中部及び下部に分布する血管は門脈に合せず肝臓からでている下大静脈に合する解剖学的特徴をもっている。従って、直腸全体から吸収された薬物は肝臓で最初に解毒の洗礼を受ける割合が少なくなる。つまり、吸収された量のうち全身循環系に達する薬物量が、経口投与時に比較して多くなり、効率的であるという利点がある。ところが、薬



静脈内注射、経口投与、直腸投与におけるアンピシリンの血漿中濃度の比較

吸収促進剤は、理論的にはあらゆる生体膜に應用可能であるが、これまでの研究で小腸よりも直腸においてその作用が強く現われることが判っている。このようなことから生体膜透過性に乏しい薬物の注射に代わる投与方法として直腸吸収促進が実用的な方法としてクローズアップされてきた。

我々の研究室でもこれまでに多くの吸収促進剤を発見し、その作用とメカニズムを明らかにしてきた。現在、臨床に供されている吸収促進剤はカプリン酸

ナトリウムで、抗菌性抗生物質であるアンピシリン、セフチゾキシム坐剤に配合されている。図はアンピシリンについての結果である。アンピシリンは経口投与でも用いられる抗生物質であるが、小腸から吸収される割合が少なく、残りは大腸へ移行する。大腸ではその抗菌性のため正常な腸内細菌叢を乱して、下痢をおこすことが知られている。従って、直腸から吸収させるとそのような副作用を防ぐことができるが、直腸上皮細胞層との親和性が小さく、単独では十分吸収されない。吸収促進剤を應用すればその吸収が確保できるケースである。

このような考えの基に、アンピシリンにカプリン酸ナトリウムを配合した坐剤が開発された。同じ量のアンピシリンを投与しても、経口投与より高い血漿中濃度が得られていること及び、血漿中濃度と時間軸で囲まれた面積が大きいことは、吸収促進剤を配合したアンピシリン坐剤の吸収が経口投与に勝ることを示すものである。

吸収促進剤の開発は、医療薬剤学の学問領域である、薬の体の中の動きを詳細に把握することによって実現される。又、注射剤でしか用いられない薬(例えば前述のセフチゾキシム)を直腸坐剤として用い得ることは、特に小児患者にとっては有用で、このような投与経路の拡大は有効で安全な薬物療法、ひいては患者に優しい治療法を提供することになる。

世界で最初の 吸収促進剤配合坐剤

の分子は直腸上皮細胞層の細胞膜脂質との親和性に応じて吸収されるため、親和性が少ないか、或いは全くない薬は直腸に投与しても吸収されない欠点がある。

細胞膜脂質との親和性の少ない薬物分子の吸収を可能とする一つの方法が吸収促進剤を配合することである。

吸収促進剤は簡単に言えば上皮細胞層に作用して一時的に、生体膜の物質透過障壁機能を低下させ、親和性の少ない薬をも吸収させる物質の総称である。吸収促進剤の作用が終了した後は生体膜は元の機能に復し、親和性の低い薬は吸収されなくなる。