

II C-4 フェニトインの神経細胞レベルでの作用機序

神奈川歯科大学・生理学教室

城西大学・薬学部・生薬材料学教室*

○菅谷英一, 高木玉喜, 梶原景正, 小松原淳一,
高木久明, 菅谷愛子*, 津田整*, 保田和美*

フェニトイン (PHT)は最も頻繁に使用される抗けいれん薬であるが、その神経細胞レベルでの作用機序は多くの説がありはっきりしない。我々はこれまでけいれん波が発生している時に神経細胞に必ず発生している細胞内電位変化であるbursting activityが起こっている時には、神経細胞の中の貯蔵カルシウムが遊離し、細胞膜の内側に移動し、細胞膜付近のカルシウムの結合状態を変え、細胞内の15kdと5kdの蛋白質に質的量的変化がおこり、しかもこれらの蛋白にカルシウムが結合していることを報告して来た。そこでPHTの細胞レベルでの作用機序を確定するため各種の方法論により実験を試みた。

ミスジマイマイのベンチレンテトラゾール (PTZ)感受性の細胞とラット又はマウスの大脳皮質初代培養神経細胞とを用いて各種の実験を行ない次の如き結果を得た。

PHTにより1)ミスジマイマイ神経節中のPTZ-sensitive neuronのPTZにより引き起こされたbursting activityは完全に抑制される。2)ミスジマイマイPTZ-sensitive neuronのbursting activityに供なう細胞内カルシウムの移動は完全に抑制される。3)bursting activity時に起こる細胞膜付近のカルシウムの結合状態の変化は略完全に抑制される。4)PTZ-sensitive neuronの細胞内カルシウム貯蔵部位からの形態的变化に伴ったカルシウム遊離は抑制される。5)bursting activityに伴なう15Kdと5Kdの蛋白質の変化とそれらへのカルシウムの結合は完全に抑制される。6)bursting activityを起こしている細胞内に微量のPHTを注入すると直ちにbursting activityは消失する。7)大脳皮質初代培養神経細胞にPTZで引き起こされたburst状の内向き流はPHTにより抑制される。8)PHTを $5 \times 10^{-6}M$ 程度培養液に加えておくと神経細胞は長く生存出来ず死滅する。

これらのことよりPHTの作用の細胞内機序を論ずる。

II C-5 フェニトインの bio-availability に及ぼす製剤的並びに生理的要因について

①兵庫医科大学病院薬剤部, ②兵庫医科大学精神神経科,
③武庫川女子大学薬学部

○新熊傳治 ①, 守田嘉男 ②, 浜口常男 ①,
山中 要 ①, 水野亘恭 ③, 三好功峰 ②

【目的】Phenytoin(DPH)は難水溶性薬物であり、吸収は消化管内における溶解過程に律速されるため個体間で bioavailability(BA)に大きな差を生じやすいことが知られている。最近、DPHのBAは油性懸濁製剤によって増大することが報告されているが、その機構は十分解明されていない。これは基剤の粘度によるgastric emptyingの遅延、ならびに胆汁分泌による溶解促進に起因しているのではないかと考え、これらの要因について検討した。

【方法】懸濁製剤はDPH250mgにmethylcellulose(0.1, 0.5, 1%MC), 1% polysorbate 80(PS-80)の両水溶液、ゴマ油あるいは乳剤を各々加えて全量10mlとし、投与前37℃で24時間振盪して用いた。乳剤の調製はゴマ油4gにPS-80 0.1gと水を加え10mlとし、30分間超音波処理を行った。基剤の比重、粘度の測定ならびにDPHの溶出試験は日本薬局方に従った。吸収実験は一夜絶食させた体重 $300 \pm 20g$ のWistar系雄性ラットにDPH25mg/kg経口投与し、経時的に頸静脈から採血した。胆汁の影響にはcontrol, bile duct-ligatedおよびsham-operated ratを用いた。DPHの定量はGLC法で行った。

【結果と考察】基剤の流動性(粘度の逆数)が高くなるに従ってgastric emptyingは促進され、両者間に直線関係が認められた。基剤のgastric emptyingの遅延にもなつてDPHのBAは増加し、吸収は遅くなった。

Taurocholate NaはDPHの溶解を促進し、溶解度も増加させた。Bile duct-ligated ratにおけるDPHのBAはsham-operated ratに比べて低くなった。以上の結果から、DPHの消化管吸収にとって、胆汁による溶解促進並びに胃内容物のgastric emptyingの遅延による吸収部位滞留時間の延長も重要な因子であることが明らかになった。これらの要因はてんかん薬物療法、特にDPHを用いる場合の血中濃度の差異、さらに臨床効果にも影響を及ぼすであろうと考えられる。