

第52回総会特別講演

抗結核薬と蛋白結合の臨床的意義

青 柳 昭 雄

慶応義塾大学医学部内科

受付 昭和52年8月1日

The 52nd Annual Meeting Special Lecture

CLINICAL PROBLEMS ON THE BINDING OF PROTEIN
TO ANTITUBERCULOUS DRUGS

Teruo AOYAGI*

(Received for publication August 1, 1977)

Studies on the protein binding of antituberculous drugs were carried out by using equilibrium dialysis method to clarify several clinical problems on the interaction between drugs and protein.

The results were as follows:

1) The factors related to the protein binding rates of sera to PAS were the concentration of drugs and protein in sera, the ratio of the volume in external and internal compartments, etc. As nearly the same binding rates of serum protein to PAS were obtained both *in vivo* and *in vitro* under the same PAS concentration, the data in this report were obtained mainly by *in vitro* method.

2) The binding rates of sera to antituberculous drugs were generally low values, while RFP and PAS showed relatively higher rates than other drugs.

3) Marked individual variations were observed in the binding rates of sera to PAS and RFP, and the binding rates of sera to PAS significantly correlated with the concentration of albumin in sera, while such a significant correlation was not seen in the case of RFP. The significant correlation however, was found between the binding ratio of RFP and the concentration of cholesterol in sera. The binding rates and binding index of sera to PAS in patients showing PAS-allergy were significantly higher than that in patients showing no PAS-allergy.

4) Eight drugs were tested as serum binding displacing agents and it was found that PAS was displaced only by phenylbutazon and dichlorfenack Na in high concentration of 300 μ g/ml.

5) Significant negative correlation was seen between the binding rates of sera to PAS and the rates of acetylation of PAS.

6) EB scarcely bound to sera, while it showed relatively high binding rates to blood cells. As EB concentration in cells was higher and its duration was longer than those in sera when EB was administered orally, it was suggested that the maintenance of EB concentration in blood was attributed to the binding of EB to cells. There were some individual variations on the RFP binding rates to cells, and a case of tuberculosis showing the highest rate had attack of pancytopenia.

7) No marked correlation was found between the drug concentration in tissues and the binding rates of EB or RFP to each tissue in rat, administered orally these drugs, while the

* From the Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo 160 Japan.

concentration of several chemotherapeutic agents in tissues could be estimated by measuring the binding rates of drugs by *in vitro* experiment.

8) The binding rates of EB to tissues in rat administered EB orally increased markedly with time. This facts suggested that the binding rate of EB metabolite were markedly higher than that of EB, and it was necessary to measure the binding rates of drug metabolite to tissues for the purpose of studying the mechanism of side effect from the standpoint of protein binding.

はじめに

薬剤は血清蛋白と結合することによりその薬理学的活性を失うこと、薬剤蛋白結合物は血管壁を通して組織内に移行せずしたがって高率に蛋白と結合する薬剤は高い組織内濃度が得られないこと、腎より濾過のみにて排泄される薬剤は蛋白に結合することにより血中濃度を持続させることなどの薬剤と蛋白結合に関する臨床的意義がよく知られている¹⁾。

蛋白に結合した薬剤が薬理作用を失うことに関してはすでに昭和32年に五味が本学会の特別講演のなかでPASを用いて報告されている²⁾。

またある薬剤と血清蛋白との結合状況を評価するためには How many? How tightly? Where? Why? What of it? の観点よりなされねばならぬとも言われている³⁾。結合率の測定方法は多種にわたるが⁴⁾、最近では Scatchard の plot により薬剤の蛋白1分子当りの結合点の数、会合定数などを求める計算を Computer により行なう報告⁵⁾などもみられるが臨床家には普遍的ではない。

われわれは種々化学療法剤の蛋白結合率を Davis ら⁶⁾の変法により平衡透析法により行なってきた⁷⁾。今回の成績はすべて本方法によるものであり、蛋白結合率に及ぼす諸因子、抗結核薬の蛋白結合率、PAS, RFP の結合率の個人差、血球、臓器蛋白との結合率を測定して幾つかの薬剤と蛋白結合に関する臨床的意義を検討した成績を報告する。

実験方法ならびに成績

1) 蛋白結合に及ぼす諸因子の検討

① *in vitro* と *in vivo*: 薬剤と血清蛋白とは試験管内においても極めて短時間に結合すると言われている¹⁾。図1は成人健康男子10名に PAS-ca 6g を内服後2時間の血清と、薬剤投与前の血清に同濃度の PAS を混入した場合の結合率を示しており、*in vivo* の値は *in vitro* の値に比しいずれも高値であるが大差はみられない。*In vitro* の薬剤含有血清は1/10量の薬剤水溶液を加えて作製している。したがって以下述べる薬剤の蛋白結合実験は原則として *in vitro* の成績である。

② 薬剤濃度: 図2のごとく PAS 濃度を 50 $\mu\text{g/ml}$ の

際の結合率は 200 $\mu\text{g/ml}$ の際に比していずれも 1.8 倍高率となる。しかしながら RFP では 5~50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度内では結合率に差がみられない。したがって薬剤濃度による結合率の差は薬剤により異なると言いうる。

③ アルブミン濃度: 図3のごとくアルブミン濃度が 40 mg/ml の際の PAS の結合率は 5 mg/ml の際に比して 3 倍高率となる。

④ 結合の強さ: 結合の強さを知るためには結合エネルギー、解離恒数などより示されるが⁸⁾、われわれは透析内液と外液の量の比が 1:4 の際の結合率で 1:15 の際の結合率を除した値を結合指数 (binding index) と呼び結合の強さを表しうるものと考えた。表1は各種スルファミン製剤 (SF) と馬血清との結合率、結合の強さを測定した成績である。Long acting SF では結合率よりも結合指数が高率である。

Fig. 1. Binding Rates of PAS to Serum Protein *in vivo* and *in vitro*

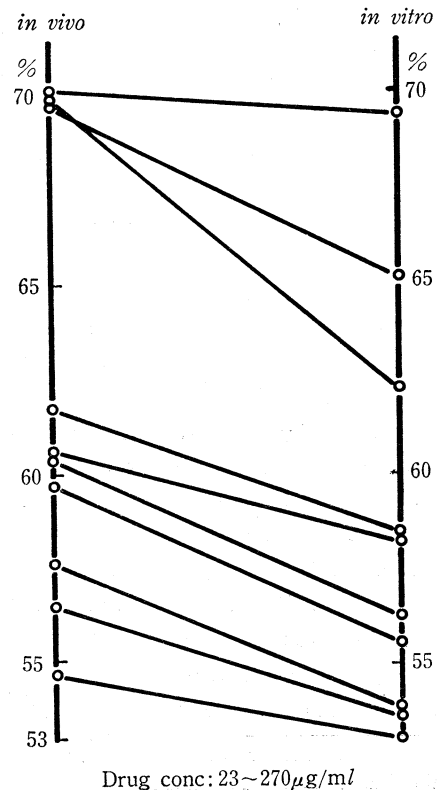


Fig. 2. Effect of PAS Concentration

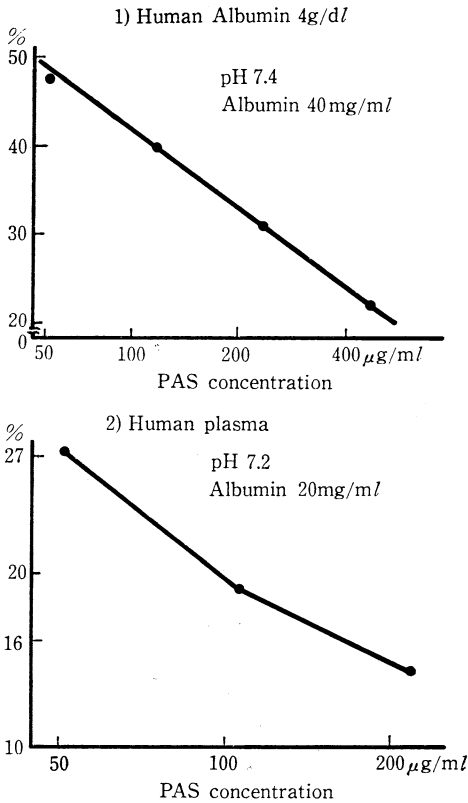


Fig. 3. Protein Binding Rates and Albumin Concentration

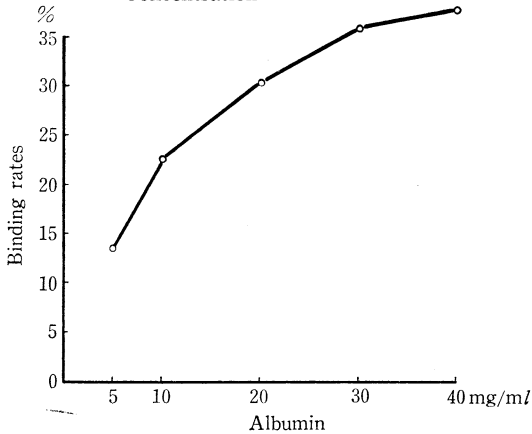


Table 1. Binding Rate and Binding Index

Drug	Binding rate	Binding index
PAS	38.0	0.67
Sulfisoxazol	23.9	0.55
Sulfisomezole	16.5	0.90
Sulfadiethyltriazine	33.9	0.99
Sulfamethoxyypyridazine	32.0	1.0

Horse serum 100µg/ml

⑤水素イオン濃度: pH6 より pH9 までの透析外液の pH の変化では PAS と馬血清との結合率に大差はみられない。

また血清の pH は氷室内保存により採血時 pH 7.2 のものが3日にて pH 8.2 と変化するが、血清を凍結する前後の PAS あるいは RFP と馬血清の結合率は両薬剤とも差はみられない。

2) 抗結核薬と血清蛋白との結合率

以上の結合率に及ぼす諸因子を考慮した上で種々抗結核薬の蛋白結合率を測定すると表2のごとくとなる。

薬剤濃度測定には SM, KM, LVM, VM は *B. subtilis* を, RFP は PCI 219 株を, INH は H-7 株を使用する生物学的定量法により, PAS, SF は Bratton Marshall 変法⁹⁾, CS は Jones の改良法¹⁰⁾, PZA は掛見法¹¹⁾ によつた。EB は ¹⁴C-EB を使用した。

表2のごとく一般に抗結核薬の蛋白結合率は低率であるが, PAS, RFP が比較的高率であつた。INH, VM は他の報告者の成績に比して高値を示している。

したがつて活性血中濃度に及ぼす蛋白結合の影響は抗結核薬では少ないと考えられる。

3) 血清蛋白結合率の個人差

薬剤と血清蛋白の結合率に個人差が存するか否かについては異なる報告がみられるが¹³⁾¹⁴⁾, われわれは PAS と血清蛋白の結合率には個人差が存し, この結合率はアルブミン濃度と比例し, かつアルブミン 1g 当りの結合率も幅広い分布を示すことをすでに報告した⁴⁾⁷⁾。

今回は PAS と RFP について同時に結合率の個人差を検討した。

図4は腎疾患患者 12 例と主として外来通院の呼吸器疾患患者 20 例の血清蛋白と PAS との結合率をアルブミン濃度別にプロットしたものである。腎疾患患者, 腎

Table 2. Protein Binding Rates of Antituberculous Drugs

Drugs	Concentration µg/ml	Human serum %	Rabbit serum %
SM	20	0	20.7
KM	20	11.3	0
LVM	20	8.7	0
VM	50	63.7*	
INH	10	27.1*	
PAS	100	33.8	45.9
RFP	10	32.8	40.7
EB	5	0	
CS	50	3.8	10.8
PZA	100	10.5	2.6
SF (Sulfisoxazol)	100	(23.9)	

* Ultracentrifugation
() Horse serum

機能正常者ともにアルブミン濃度と結合率は有意に正の相関関係を示し ($r=0.8579$), 一般にアルブミン濃度の低い腎疾患患者では腎機能正常者に比して結合率は低く、結合率の最低は2.5%と極めて低い症例も認められた。

遊離脂酸が薬剤と蛋白との結合に競合的に作用することがあるとの報告¹⁵⁾がみられるので、PAS と患者血清

との結合率と患者血中の遊離脂酸、トリグリセライド、コレステロールなどとの関連をみると有意に負の相関を示した項目は図5のトリグリセライドのみであった ($r=-0.4251$)。

図6は PAS の際とほぼ同じ対象症例の血清と RFP との結合率をアルブミン濃度別にプロットしたものであるが、PAS と異なりアルブミン濃度と有意の正の相関を示さない ($r=0.1135$)。腎機能正常者では正の相関の

Fig. 4. Albumin Concentration and Protein Binding Rates of PAS

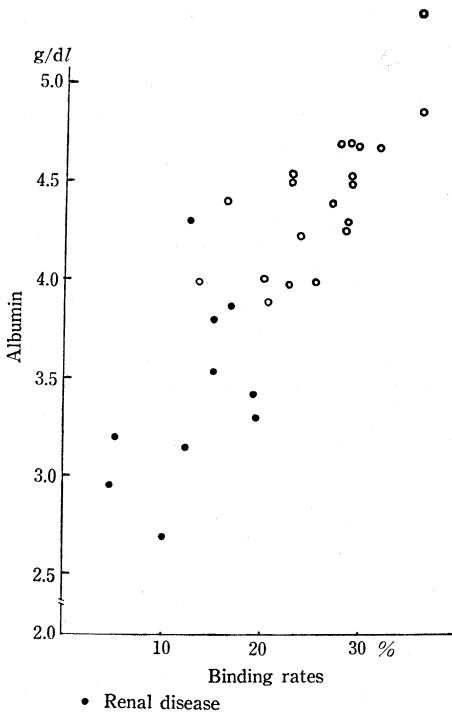


Fig. 6. Albumin Concentration and Protein Binding Rates of RFP

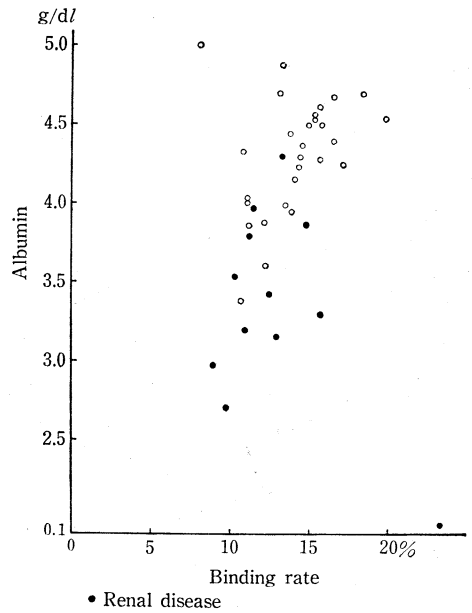


Fig. 5. Triglyceride

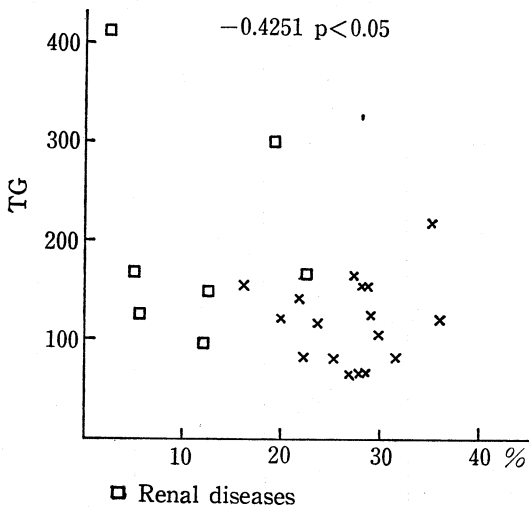
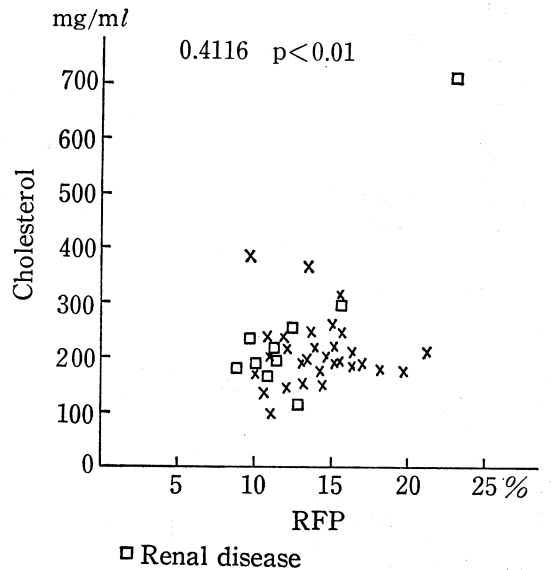


Fig. 7. Cholesterol



傾向を示すが ($r=0.3347$), 腎疾患患者では逆に負の相関の傾向を示している ($r=-0.4507$)。また血清中の脂質と RFP との結合率の関連をみると, 図7のごとくコレステロールと有意に正の相関を示し ($r=0.4116$), 特に腎疾患患者では顕著である ($r=0.8739$)。またトリグリセライドとも同様の傾向がみられている。

PAS の血清蛋白の結合率がアルブミン濃度と有意の正の相関を示し, RFP では有意の相関を示さないことは, RFP がアルブミン以外の蛋白分画と結合することも考えられるが, その他の分画とは何らの相関を示さない。ただ脂酸が含まれている分画である β -gl. のみは正の相関の傾向がみられた。これは RFP がトリグリセライド, コレステロールなどと正の相関の傾向がみられたことと一致した。

二方向電気泳動では RFP はアルブミンとともに移動することが認められた。したがって RFP はアルブミンと結合するがアルブミン以外の物質とも結合するために RFP の血清蛋白の結合率はアルブミン濃度と有意の相関を示さなかつたと考えられる。

図8は PAS の結合率と結合指数との関連をみたものであるが両者は有意に正の相関を示し, PAS アレルギー患者では結合率のみならず結合指数もより高率であることを示している。

4) 蛋白結合の競合的阻害

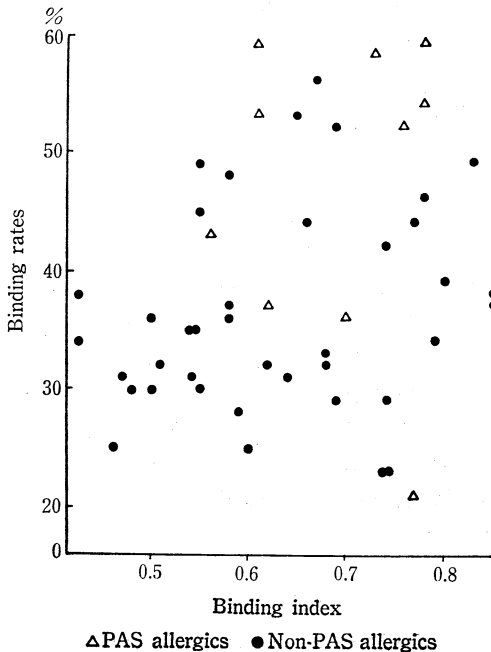
抗糖尿病薬トリブタマイドと SF 製剤の同時投与によ

Table 3. Interference by Various Drugs with the Binding of PAS to Human Plasma

Combined drugs	Conc. $\mu\text{g/ml}$	Binding rate %
0	0	24.5
Diphenylhydantoin	50	20.4
	300	22.8
Phenylbutazone	50	32.9
	300	8.0
Diclofenac sodium	50	27.9
	300	11.5
Tiaranide HCl	50	23.8
	300	22.0
Pronase	50	17.4
	300	24.8
Oxyphenbutazone	50	22.4
	300	18.6
Minocyclin	50	23.7
	300	24.7
MCl-PC	50	22.0
	300	17.4

PAS conc. 50 $\mu\text{g/ml}$, human plasma

Fig. 8. Correlation between Binding Rates and Binding Index of PAS



り, トリブタマイドの蛋白結合率が低下し, そのため遊離薬剤が増加し低血糖の副作用発現や, 新生児に SF 製剤を投与することにより蛋白に結合したビリルビンが減少して遊離ビリルビンの増加による核黄疸の発現などがよく知られている¹⁶⁾¹⁷⁾。

表3は PAS と人血漿との結合率に及ぼす種々薬剤の影響をみたものであるが, 300 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度にて Phenylbutazone, Diclofenac Na が明らかに PAS の結合率を低下せしめた。両薬剤ともに消炎酵素剤であるが, それ自身蛋白結合率が高率であることが知られている。しかしながら RFP に対しては検討したいずれの薬剤も結合率を明らかに低下しなかつた。

5) 薬剤の代謝と蛋白結合率

蛋白に結合せる薬剤はその薬理学的活性を失うことはすでに述べたが, 薬剤の不活化には薬剤の代謝が重要であり, アミノ基を有する薬剤はアセチル化が主たる代謝であることはよく知られている。そこで PAS の血清蛋白の結合率とアセチル化との関連について検討した。

71 例の肺結核患者に 3.3g の PAS を内服させ2時間後の血清にて蛋白結合率とアセチル化率を同時に測定した成績は図9のごとくであり, 両者の間には有意の負の相関関係が認められ, 結合率の高い個体はアセチル化率は低率である傾向が認められた。すなわち PAS は蛋

Fig. 9. Correlation between Acetylation Rate and Binding Rate of PAS

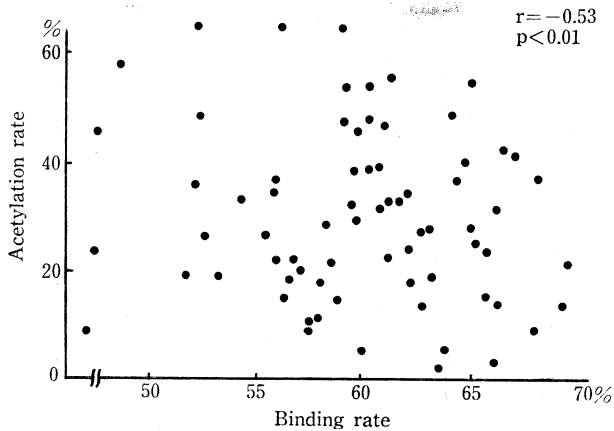
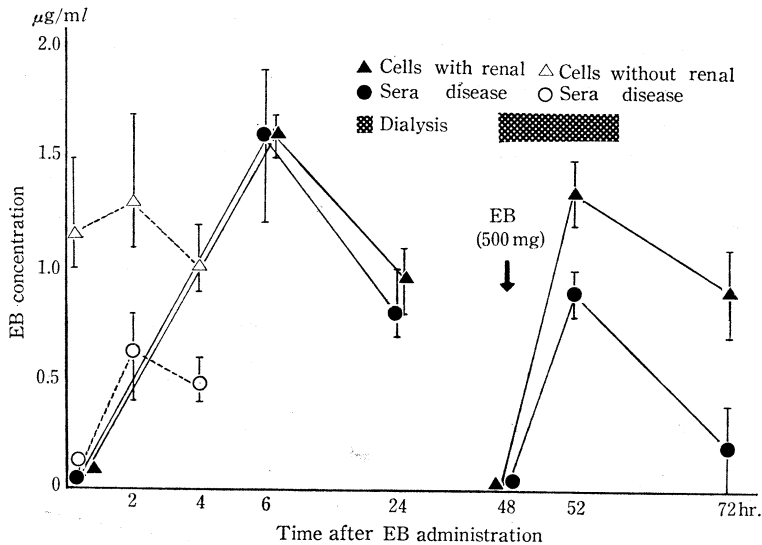


Fig. 10. EB Concentration in Serum and Cells



白に結合していない遊離薬剤のみが代謝されることを示唆するものである。

6) 血球との結合

薬剤の蛋白結合の意義の一つは蛋白に結合せる薬剤は組織内に移行せず長時間血中濃度を維持することであり、事実 SF, テトラサイクリン系薬剤では蛋白結合率の高い薬剤は long acting であることが報告されている¹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

一方 EB と蛋白結合に関する報告は全くみられない。平衡透析法により ¹⁴C-EB を用いて本剤と保存血漿との蛋白結合率は 0 であるが、23 人の患者血清と本剤との結合率もほとんど 0 であった。

一方 EB の血中濃度を血清、血球別にマスマグメン

トグラフィーにより測定した成績は図 10 のごとくである。左側の点線は EB を含む化療(EB 0.75 g 3 分服)により治療されている 3 名の肺結核患者に EB を血中濃度測定前日の夕食後のみ中止して早朝空腹時 250 mg を内服した際の血球内(△)、血清内(○)濃度の推移であり、実線は人工透析を週 2 日受けている腎不全患者に早朝空腹時 500 mg の EB を経口投与し、48 時間後に再び 500 mg の EB を投与した際の血球内(▲)、血清内(●)濃度の推移である。

図のごとく血球内濃度は血清内濃度に比して腎機能正常者、不全者ともに高値である。

特に血中濃度測定前日昼食後まで EB を内服していた腎機能正常者は EB 投与前に血清内には薬剤が認められ

Table 4. Binding Rates of Drugs to Blood Cells

Drugs	Cells	Binding rate	Cells/Serum	
EB 5 μ g/ml	Serum	0		
	Thrombocyte	0.96	0.96	
	Cells	1 \times	26.4	26.4
		2 \times	7.7	7.7
4 \times		4.8	4.8	
RFP 5 μ g/ml	Serum	9.2		
	Thrombocyte	9.9	1.08	
	Cells	1 \times	16.7	1.82
		2 \times	6.9	0.75
4 \times		5.9	0.64	
PAS 100 μ g/ml	Serum	23.2		
	Thrombocyte	18.8	0.81	
	Cells	1 \times	24.7	1.06
		2 \times	15.1	0.67
4 \times		9.1	0.39	

Table 5. Binding Rates of EB and RFP to Cells and Serum

Drugs	Case No.	Cells 1 \times	Cells 2 \times	Serum	Cells/Serum
EB	1	32.0	17.2	0	32.0
	2	32.1	21.6	0	32.1
	3	20.5	14.5	0	20.5
RFP	4	12.6		21.3	0.59
	5	19.0	8.9	12.1	1.57
	6	13.1		10.9	1.20
	7	15.3		13.0	1.18
	8	12.5	6.0	14.4	0.86

たが血球には 1.0~1.5 μ g/ml の EB 濃度が認められ、血清内濃度に比して血球内濃度は高値であるのみでなく long acting であることを示している。したがって EB は血清蛋白には結合しないが血球と結合することが考えられる。

表 4 は EB, RFP, PAS の保存血の血清、血球、血小板との結合率を測定した成績である。

血球溶液に所定薬剤濃度の 2 倍量を含む生食溶液を等量混じた際 (1 \times) の結合率は EB が最も高率である。血清蛋白との結合率は EB ではほぼ 0 であるから他薬剤に比して EB は血清蛋白に比して血球に高率に結合し、したがって EB の血中濃度の維持には EB が血球と結合することが役割を果たしているといえる。

表 5 は患者より新鮮分離した血球、血清と EB, RFP との結合率を測定した成績であり、血球との結合率も血清と同じく個人差が存することが認められている。

RFP と血球との結合率が最も高率であつた症例 No. 5 は RFP による汎血球減少症を惹起したと考えられた症例である。

この症例は 26 歳の男性で職業は会社員である。7 歳頃より痒疹が出現し寛解と増悪をくり返していたが、昭和 49 年 10 月頃より下痢、腹痛が出現し、50 年 2 月に強い腹痛と発熱のため入院した。入院時検査成績では白血球 4,500、赤血球 334 万、血小板 20.6 万でリンパ球 2%、 γ -gl. は 0.46 g/dl、一般診断用ツベルクリン反応陰性、胸部 X 線にて左側胸水貯留像がみられ、喀痰、胸水、糞便中より結核菌が発見された。

入院後 SM \cdot INH \cdot RFP の 3 者併用療法を行ない、胸部 X 線像も改善し、喀痰中結核菌も陰性化し入院時にみられた貧血も 5 月には改善した。しかしながら治療 5 カ月後の 50 年 7 月より白血球 1,200、赤血球 309 万、ヘモグロビン 9.4 g/dl、血小板 4.8 万と汎血球減少症の像を呈するようになり種々治療によつても 1 年 3 カ月間改善を示さなかつた。51 年 10 月 4 日に RFP を中止したところ図 11 のごとく約 1 カ月後より汎血球減少は漸次改善し、52 年 2 月にはほぼ正常に復した。

PAS アレルギー患者血清と PAS との結合率は非アレルギー患者に比して高率で、これはハプテン-蛋白結合物を測定している可能性を示唆するものであるが、RFP によると考えられた汎血球減少症の血球が RFP と高率な結合を示したことは、RFP による汎血球減少症の発症の解明の手がかりとなる事実であると考えられる。

Fig. 11. Results of Blood Examination

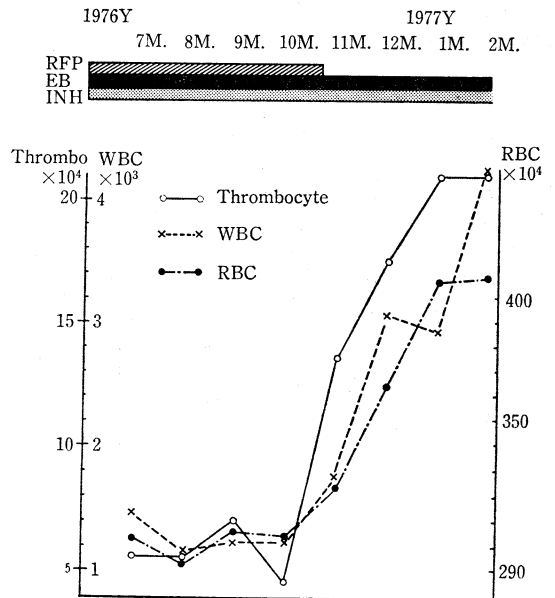
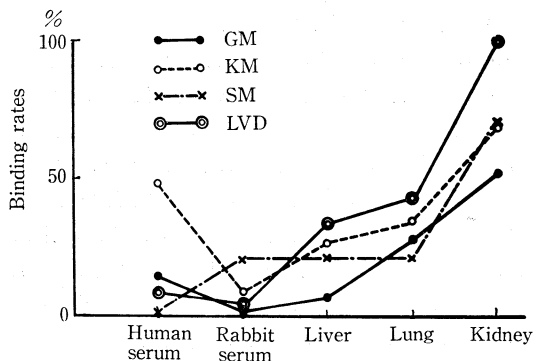


Fig. 12. Binding Rates of Aminoglycoside to Tissues

Drug	Tissue	Human serum	Rabbit serum	Liver	Lung	Kidney
GM		13.8	0	6.9	27.6	51.7
KM		47.8	8.7	26.1	34.8	69.5
SM		0	20.7	20.7	20.7	70.7
LVD		8.7	0	34.8	43.5	100.0



7) 組織蛋白との結合

クロールプロマジンの脳内濃度が血中濃度に比して極めて高率であることは本剤が脳組織と高率(99.8%)に結合するためであると言われている²⁰⁾。

われわれはすでに脱血死せしめた家兎の臓器を生食にて灌流して血液を可及的に除去した後十分に磨碎して混濁液を作り、透析後凍結乾燥したものを所定の濃度の蛋白溶液になるように溶解した液と種々化学療法剤との結合状況を血清との結合率と比較検討して、臓器の結合率

の程度と臓器内濃度とが比較的比例することを認めた。抗結核薬では PAS はラット肺内濃度は低い肺組織混濁液との結合率も低率であること、また図 12 のごとく Aminoglycoside 系薬剤は血清に比して腎との結合率が高く、本系統の薬剤の腎内濃度が高率であること、ならびに腎毒性の発現と関連ある成績が得られた²¹⁾²²⁾。

図 13, 14 はラットに ¹⁴C-RFP を 2 mg あるいは ¹⁴C-EB を 4 mg 経口投与した際の 2, 6, 12 時間後の各臓器内濃度を示したものである。

血清、血球、肺内濃度の最高は EB では投与 2 時間後、RFP では 6 時間後にあり、薬剤の排泄臓器である肝を除いては投与量に比して EB の臓器内濃度は RFP に比して高濃度であり特に脳、肝、視神経、腎内において著明である。また RFP では脳内濃度は極めて低率である。

原ら²³⁾、里吉ら²⁴⁾は EB の視神経障害の発現機序として EB が神経組織に蓄積することによることを推測しているが、今回の成績では投与 24 時間で EB の濃度は脳に 0.95 μg/ml、視神経に 0.26 μg/ml 存したが、この値は肺に比して低値であり、特に EB が神経組織にのみ蓄積するとの傾向はみられなかつた。

これらの臓器を生食にて 3 倍に希釈し、Visiking Tube に挿入して平衡透析法によつて各臓器と各薬剤の結合率を測定した成績は図 15, 16 のごとくである。

視神経は検体が少量のため薬剤との結合率を本方法により検索することは不能であるが、EB と脳との結合率は他の臓器に比して高率であり経過とともに更に高率となつた。しかしながら投与 24 時間では他の臓器に比して高率となる傾向はみられなかつた。この成績は EB と脳との親和性が他の臓器に比して特に強いとは言い難いことを示唆すると考えられる(図 15)。

EB は人血清蛋白とほとんど結合しないことをすでに

Fig. 13. Drug Concentration in Tissues

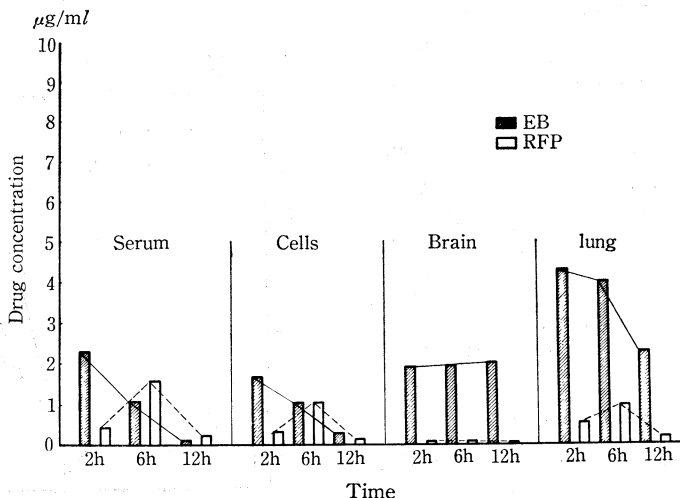


Fig. 14. Drug Concentration in Tissues

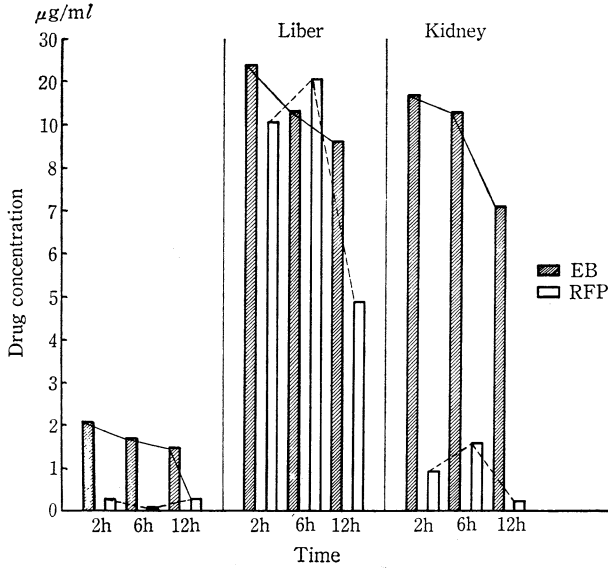


Fig. 15. Protein Binding Rates of EB to Tissues by Time

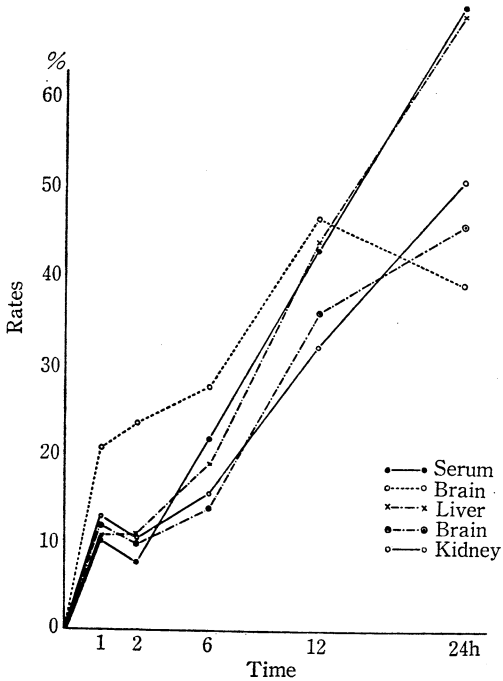
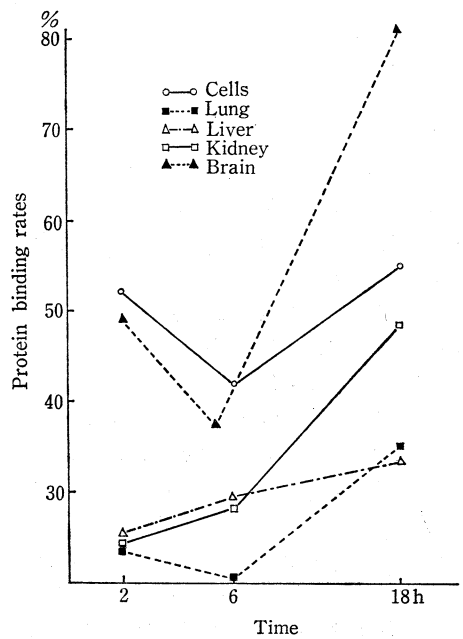


Fig. 16. Protein Binding Rates of RFP to Tissues by Time



示したがラット血清ともその *in vitro* の結合率はほとんど0であつた。しかしながら本剤を経口投与した際の *in vivo* の成績では投与1時間後にすでに10%の結合率を示しており、各臓器とEBとの結合率も経時的にいずれも著明に高率となつている。

EBは生体内でアルデヒド型を経てカルボン酸型となり、この代謝物は種々の物質と結合しやすくなることは

よく知られており²⁵⁾、EBの結合率が経時的に高率となる現象はEBのカルボン酸型の代謝産物が経時的に高率となることによると考えられる。すなわちEBの代謝産物が経時的に増加し、これはEBそのものに比して各臓器蛋白との結合率が高率であることによるものであり、薬剤の副作用の発現の観点から薬剤と蛋白の結合を検討するためには代謝薬剤との結合をも検討することが必要

であることを示唆するものである。

図16はRFPと各臓器蛋白との *in vivo* の結合率を経時的に示したものであり、RFPも経時的にその結合率は高値となる傾向が認められた。しかしながらこの傾向はRFPの代謝物のためというよりも、薬剤濃度が経時的に減少したためであろうと思われる。事実EBと異なりRFP投与12時間後になお薬剤濃度が4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示す肝ではその結合率の著明な上昇はみられていない。

結 論

抗結核薬と蛋白の結合の臨床的意義を解明するために、各種抗結核薬と各種蛋白との結合率を主として平衡透析法により検討して次の成績が得られた。

1) 本方法による結合率の値に影響を与える因子はPASでは薬剤濃度、蛋白濃度、透析外液と内液の量の比などであり *in vitro* と *in vivo* では著明な差はみられない。

2) 抗結核薬と血清蛋白の結合率は一般に低値であるが、PAS, RFPが比較的高値を示した。

3) PASとRFPとの血清蛋白の結合率は両薬剤とも幅広い個人差がみられ、PASの結合率は血清アルブミンと有意の正の相関を示したが、RFPでは有意の相関を示さず、RFPでは血清コレステロール濃度と有意の相関を示した。

PASアレルギー患者ではPASと血清蛋白との結合率が高い症例が有意に高率であつた。

3) PASの結合率を著明に低下させる競合薬剤としてはPhenylbutazonとDichlorfenack Naが存したがいずれも300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高濃度の場合のみであつた。

4) 肺結核患者血清のPASとの結合率とアセチル化率とは有意の負の相関を認めた。

5) EBは血清蛋白とは結合しないが、血球とはかなり結合し、EB経口投与時の血球内濃度は血清内濃度に比して高値を示しかつ long acting であつた。血球と薬剤の結合率にも個人差が存したがRFPによる汎血球減少を来した症例の血球とRFPとの結合率は高率であつた。

6) 薬剤の臓器内濃度あるいは臓器毒性と臓器と該薬剤との結合率の間に *in vitro* では関連がみられ、結合率により臓器内濃度を推定しえたが、*in vivo* でのRFP, EBと脳内濃度と脳組織と各薬剤の結合率の間には明らかな関連はみられなかつた。

EBではラットに経口投与した際の経時的の結合率は漸時高値を示しEBそのものとEBの代謝物では結合率が異なり、薬剤と蛋白の結合の観点より薬剤の副作用の発現の機序を検討するためには、薬剤の代謝物と臓器と

の結合率を測定することが必要であると考えられた。

謝 辞

今回の特別講演の機会を与えられ長年ご指導を賜っている五味二郎会長、座長の労をとられました島村喜久治先生に厚くお礼申し上げます。

また今回の成績の大部は研究室先輩、同僚の労苦によるもので深く感謝致しますとともに科研化学鎌須賀氏のご援助に心からお礼申し上げます。

引用文献

- 1) Rolinson, G.N.: Recent Advances in Medical Microbiology, p.254, Churchill Ltd., London, 1967.
- 2) 五味二郎 他: 最新医学, 12: 1149, 1957.
- 3) Scatchard, G.W.L. et al.: in "Chemical Specificity in Biological Interactions", Gurd F.R.N., ed., Academic Press Inc., New York, 1954.
- 4) 五味二郎 他: 分子レベルからみた生物活性, 山辺茂編, p.143, 化学の領域増刊, 91, 南江堂, 東京, 1970.
- 5) Fletcher, J.E. and Ashbrook, J.D.: Ann. New York Acad. Sciences, 226: 69, 1973.
- 6) Davis, B.D.: J. Clin. Invest., 22: 753, 1943.
- 7) Yamada, Y.: Keio J. Med., 19: 1, 1970.
- 8) 中井健五: くすりの代謝, 北川晴雄・野口照久・伊藤隆太編, p.81, 南江堂, 東京, 1975.
- 9) 青柳昭雄: 慶応医学, 34: 483, 1957.
- 10) 加藤隆: 名古屋医学, 75: 865, 1958.
- 11) 掛見喜一郎 他: 薬学雑誌, 76: 273, 1956.
- 12) Meyer, M.C. and Guttman, D.E.: J. Pharma. Sci., 57: 895, 1968.
- 13) Anton, A.H.: J. Pharma. & Exper. Ther., 129: 282, 1960.
- 14) Rolinson, G.N. and Sutherland, R.: Brit. J. Pharmacol., 25: 683, 1965.
- 15) Spector, A.A. and Santos, E.C.: Ann. New York Acad. Sciences, 226: 247, 1973.
- 16) Anton, A.H.: Ann. New York Acad. Sciences, 226: 273, 1973.
- 17) Kunin, C.M.: J. Lab. & Clin. Med., 65: 416, 1965.
- 18) Remington, J.S. et al.: Clin. Pharma. Therap., 3: 284, 1962.
- 19) Kunin, C.M. et al.: New Engl. J. Med., 259: 999, 1958.
- 20) Brodie, B.B.: Proc. Roy. Soc. Med., 58: 946, 1965.
- 21) 五味二郎 他: 第69回日本内科学会報告, 1974.
- 22) 青柳昭雄 他: 薬理と治療, 2: 377, 1974.
- 23) 若田宣雄・里吉營二郎: 臨床神経, 15: 592, 1975.
- 24) 原敏彦・馬場治賢: 結核, 45: 129, 1970.
- 25) Peets, E.A. et al.: Am. Rev. Resp. Dis., 91: 51, 1965.