

温泉水飲用の薬物吸収におよぼす影響

(インドメタシン, アスピリンの場合)

岡本輝子・平尾光宏・古野勝志

岡山大学医学部附属病院三朝分院

(指導: 森永寛教授)

(1982年1月4日受付)

I. 緒言

三朝温泉は、含放射能—ナトリウム—塩化物・炭酸水素塩泉に属し、その医療効果については大島 (1949)、森永 (1949, 1961, 1974) らの報告があり、慢性消化器疾患、動脈硬化症、高血圧症等とともに、慢性リウマチ性疾患がその適応とされている。三朝分院においては温泉浴とともに温泉水の飲用すなわち、飲泉療法も行われている。

著者らは慢性関節リウマチ患者に広く用いられているインドメタシン、アスピリンを選び、これら薬物の吸収に及ぼす温泉水の影響について検討した。

II. 実験方法

II-1 薬物投与方法

特に胃腸障害がなく、他の薬物を全く摂取していない健康者5名を被験者とし、朝食後30分に温泉水又は水道水200 ml (37~38°C) でインドメタシン50 mg (25 mg cap × 2) ないし、アスピリン1.0gを服用した。実験当日の条件、すなわち食事、飲用量、温度等はできるだけ同一とした。服薬後、1, 2, 4 および6時間に採血し、血清中の薬物濃度を測定した。なお、1週間後に同一被験者で cross-over した。

飲用した温泉水の成分は Table I の如くである。

Table 1 Chemical analysis of Misasa spring water

Rn-Na-Cl springs

pH : 6.84

Specific gravity : 1.0007

Evaporated residue : 1116mg/kg

Cation	mg/kg	millival	millival%	Anion	mg/kg	millival	millival%
Na ⁺	325.5	14.16	87.62	Cl ⁻	379.6	11.22	65.01
K ⁺	17.2	0.44	2.72	SO ₄ ⁻⁻	134.5	2.80	16.22
Ca ⁺⁺	26.0	1.30	8.04	HCO ₃ ⁻	197.6	3.24	18.77
Mg ⁺⁺	3.0	0.25	1.55		711.7	17.26	100.00
Mn ⁺⁺	0.2	0.01	0.06				
	371.99	16.16	100.00	Rn ; 58.0 × 10 ⁻¹⁰ Ci/kg (15.95 Mache E.)			
				Ra ; 10.7 × 10 ⁻¹² Ci/kg			

II-2, 血清中インドメタシン濃度の測定法

II-2-1, 試薬装置

試薬はリン酸二ナトリウム, クエン酸, 水酸化カリウム, エチルアルコール, エチルエーテルおよびベンゼンは全て試薬特級 (和光純薬) を, N-メチル-N-ニトロソ-P-トルエンスルホンアミドは試薬1級 (和光純薬)

を, ジアゼパムの原末は武田薬品より提供を受けた。

装置は柳本製ガスクロマトグラフィー G 1800 型 (E-CD 検出器) にカラム (シリコン QF-1, シマライト W 2%, 80~100 メッシュ, 3 mm × 1 m) を用いた。

使用条件は注入温度 250 °C, カラム温度 210 °C, キャリアーガス: N₂ 200 ml/min, 感度: 1/16, チャート速

度：5 mm/min とした。

II-2-2, 測定操作法

ガスクロマトグラフィー用試料の調整は HUCKER (1963), 小川 (1972) らの方法を参考に, 20 ml 共栓付遠沈管に血清 1 ml をとり, 5.5 M クエン酸 Buffer (pH 5.0) 3 ml を加え, ベンゼン 10 ml で10分間振とう抽出, 5分間遠心分離した。上層 8 ml を取り, 減圧下溶媒を溜去後, ジアゾメタンのエーテル溶液 (内山; 1972) を 2 ml 加えて 10分間放置後エーテルを溜去し, 残渣に内部標準物質としてジアゼパムのベンゼン溶液 (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 1 ml を加えて測定用試料とし, その 1 ml を注入した。

II-3, 血清中アスピリン濃度の測定法

II-3-1, 試薬 装置

試薬は塩酸, 酢酸ナトリウム, 硝酸, 硝酸第二鉄, およびサリチル酸は全て試薬特級 (和光純薬) を, アスピリンは局方を用いた。

装置は日立 100-200 型分光光度計を用い, 530 nm で測定した。

II-3-2, 測定操作法

BERNARD らの方法 (1944) に準じ, 血清 0.5 ml および標準液すなわちサリチル酸濃度として, 0, 50, 100, 200, 300, 400 および 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の溶液各々 0.5 ml に 0.07N 硝酸で調整した 1%硝酸第二鉄溶液 4.5 ml を加えて攪拌した後, 吸光度を測定した。

III. 実験結果

III-1, インドメタシンの場合

III-1-1, 検量線の作製

インドメタシンのガスクロマトグラフィーにより得たチャートは Fig 1 の如くで, 保持時間はインドメタシン 6.8分, 内部標準 (ジアゼパム) 2.9分であった。また内部標準法により検量線を作製したが 0~3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで直線性が得られた (Fig 2)。

III-1-2, 再現性および回収率

再現性は 6本の同一試料で測定したところ, 0.991 \pm 0.037 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり, 変動係数 C.V. は 3.7%であった。

回収率は 0.5 μg , 1 μg のインドメタシンを添加した試料 3本ずつで測定した結果, 平均値 92%となった。

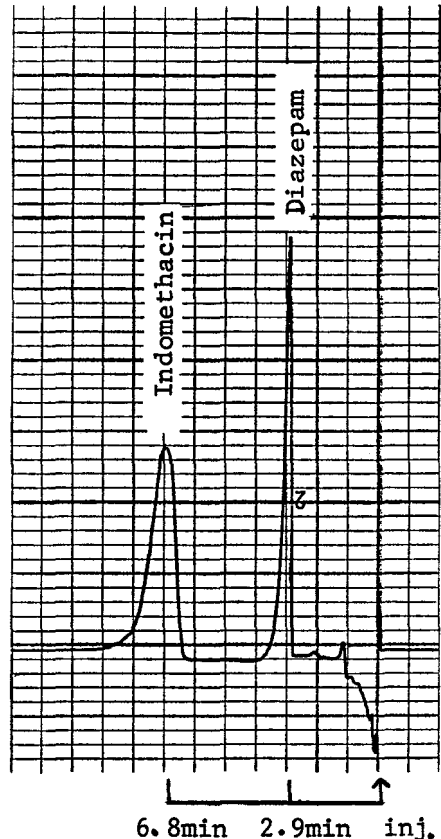


Fig 1. Gas Chromatogram of Indomethacin

III-1-3, 血清中濃度の変化

インドメタシン 50mg を水道水および温泉水で飲用した場合の血中濃度の推移は Fig 3 の如くで, 両者とも 2時間目に最高値を示したが, 水道水飲用の場合が急速な上昇および減少をしているのに比べ, 温泉水飲用の場合は 2時間目のピーク値の平均が 0.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 低く, 逆に 1, 4 および 6時間目がそれぞれ 0.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.11 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.28 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 高く, 6時間目の濃度は水道水の場合の約 2倍で両者の間には有意差 ($\alpha = 0.05$) が認められた。また被験者らによると, 水道水の際に多かれ少なかれ全員が訴えた眠け, 頭痛, ふらつき等の副作用が温泉水の場合には殆んど認められなかった。

III-2, アスピリンの場合

III-2-1, 検量線の作製

吸光度の測定により検量線を作製し, 総サリチル酸量を出した。Fig 4 の如く, 0~400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで良好な直線性が得られた。

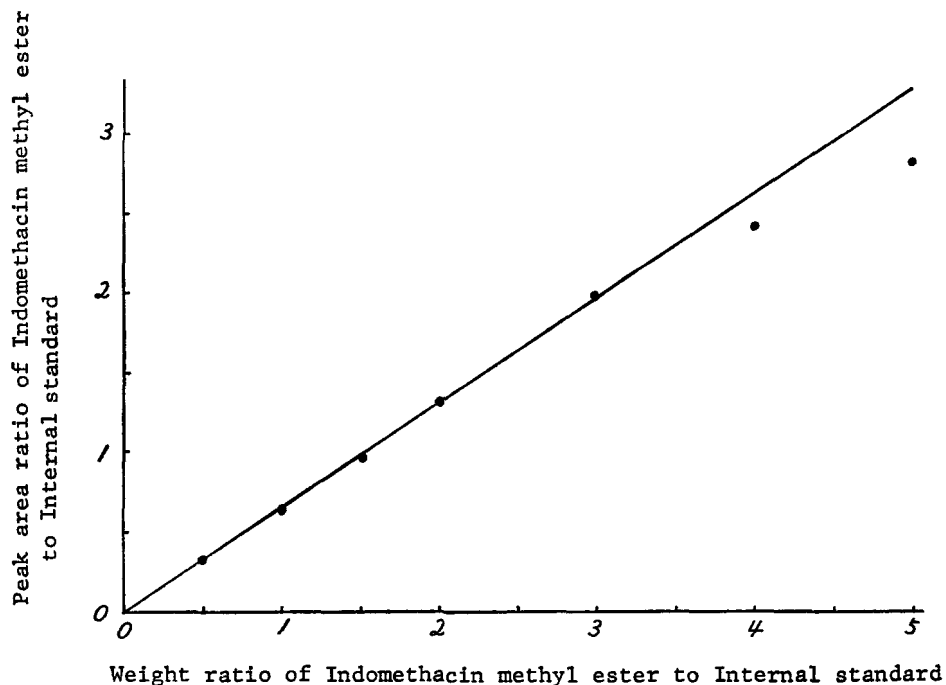


Fig 2. Calibration curve of Indomethacin methyl ester

III-2-2, 再現性および回収率

再現性は2試料を、それぞれ10回連続測定したところ、変動係数 C.V. は0.8~2.1%であった。

回収率は5試料にそれぞれに10 μg, 20 μg, 30 μgを添加して測定した結果、平均値99%となった。

III-2-3, 血清中濃度の変化

アスピリン1.0gを水道水および温泉水で飲用した場合の血中濃度の推移をFig 5に示した。両者いずれも平均値では2時間後にピークが見られた。平均値と比較すると、すべての時間値において温泉水飲用の場合に高値を示す傾向があり、特に6時間値の濃度は推計学的に有意に高値を示した。いずれの場合にも特記すべき副作用は見られなかった。

III-2-4, 溶解性の比較

温泉水と水道水各々200 mlにアスピリン1.0gを加え、37°C, 30分での溶解度はFig 6の如く、温泉水による場合は水道水の約1.4倍となった。pHによる溶解性は、pH3前後では溶解度は小さいが、pH4~5にかけて著しい増加が見られた。なお、温泉水のpHは約6.8

であった。

IV. 考 按

IV-1, インドメタシンの場合

最高血中濃度(2時間値)が低値であることから、温泉水飲用は血中濃度の急激な一過性上昇を防ぎ、インドメタシン服用時によく見られる副作用防止に役立つものと思われる。また、1, 4および6時間値が高い傾向を示していることから、温泉水飲用は消化器からの薬物の吸収を速め、かつ持続時間を延長させるのではないかと考えられる。

IV-2, アスピリンの場合

血中濃度がすべての場合に高値を示したことから、温泉水飲用はアスピリンの吸収を促進し、かつ持続時間を延長するものと考えられる。その一因として、森永(1961)によると三朝温泉水は胃酸酸度を調整する作用があると述べているから、胃内部でのアスピリンの溶解、吸収を早めた結果とも考えられる。従って薬物によっては温泉水飲用により、その投与量を減ずることも可能であろうと思われる。

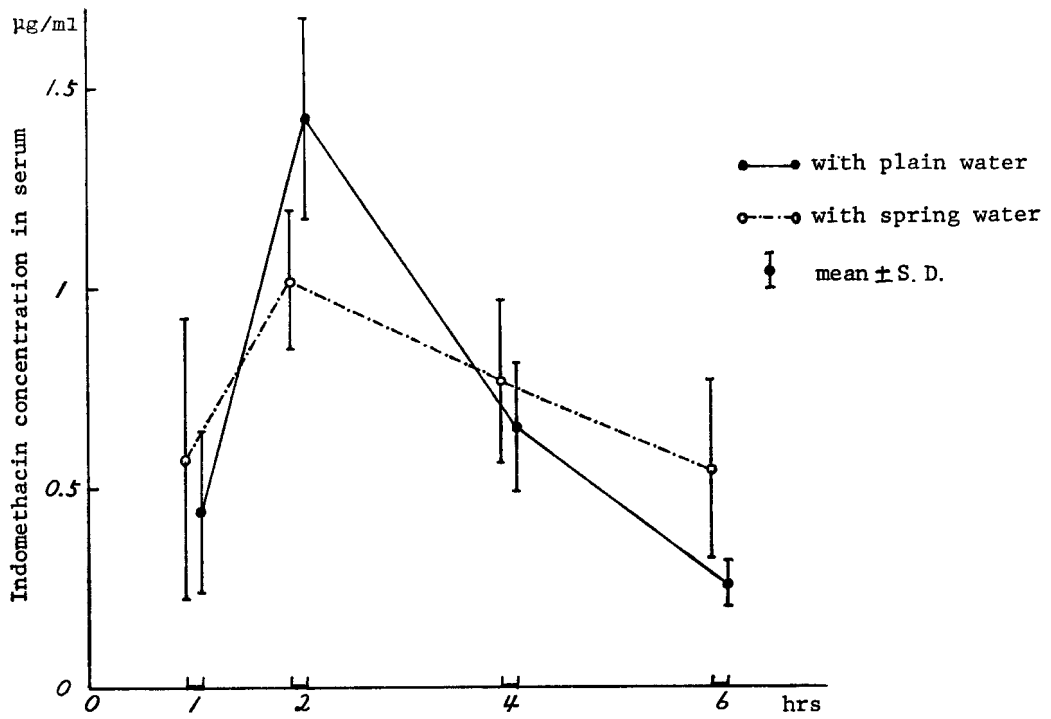


Fig 3. Changes in serum concentration after the internal use of Indomethacin with spring water

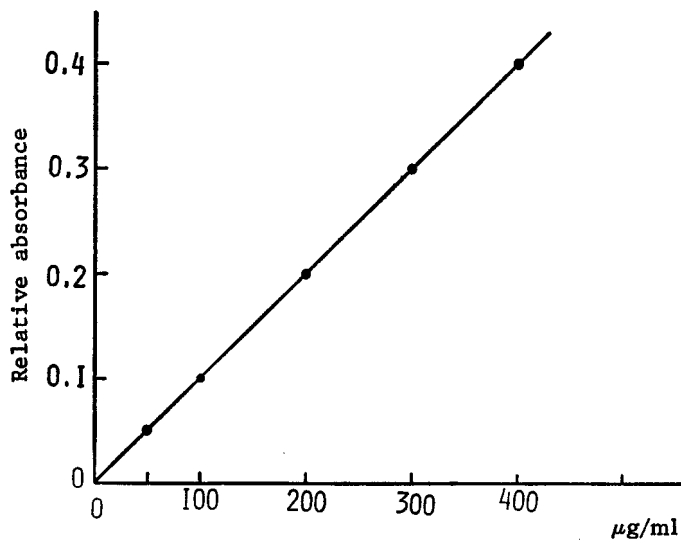


Fig 4. Calibration curve of Salicylic acid

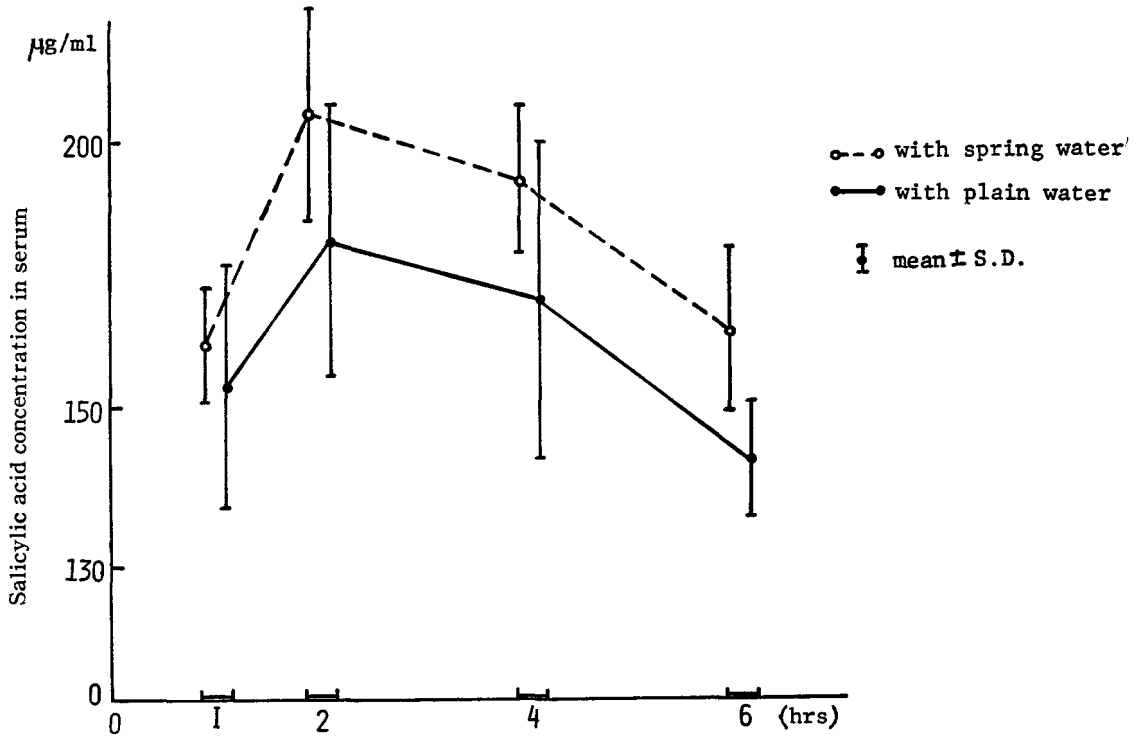


Fig 5. Changes in serum concentration after the internal use of Aspirin with spring water

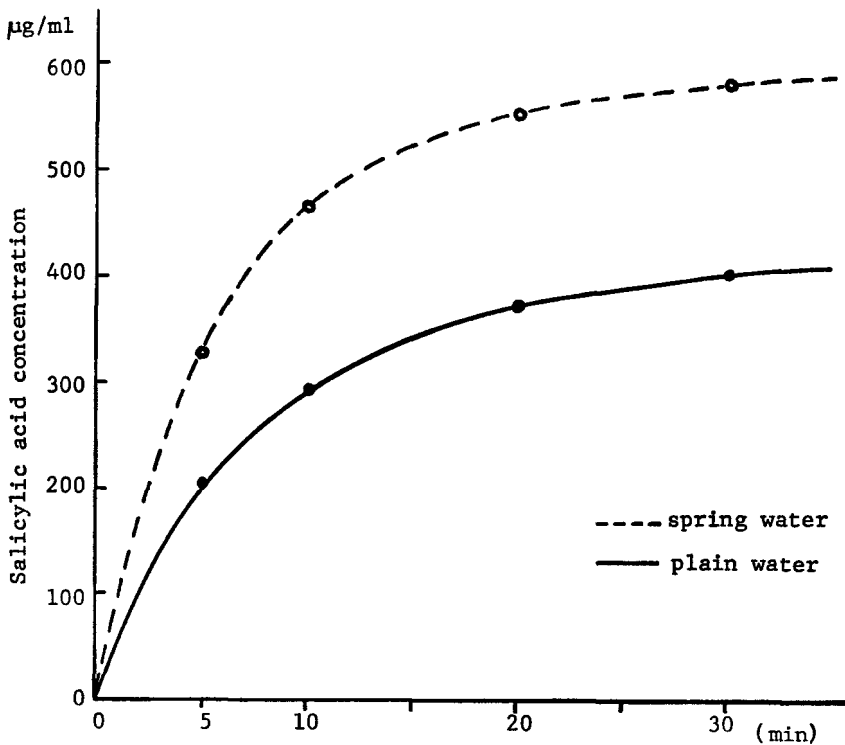


Fig 6. Solubility curve of Aspirin

V. 結 語

インドメタシンとアスピリンとを、水道水ならびに温泉水で服用した場合の各薬物血中濃度の推移を比較検討した結果、三朝温泉水飲用は両者において薬物の吸収を促進し、かつ持続時間を延長させるのではないかと考えられる。

IV. 文 献

BERNARD B.B. et al.: (1944) The determination of Salicylic acid in plasma. *Jour. of Phamacol. Expt. Therap.*, **80**, 114-117.

HUCKERH.B. et al.: (1963) Studies on the physiological disposition of Indomethacin. *Fed. Proc.*, **22**, 544.

森永 寛 (1949), 放射能泉に関する研究. 岡大放研報, **2**, 20-30.

森永 寛 (1961), 放射能泉の飲用について, 日温気誌, **25**, 321-330.

森永 寛 (1974), 放射能泉の医学. 温泉科学, **25**, 45-54.

小川暢也ら (1972), インドメタシン徐放性製剤の血中濃度, 臨床薬理, **3**, 283-288.

大島良雄 (1949), 放射能泉の飲用と入浴について. 日温気誌, **14**, 103-112.

大島良雄 (1949), 放射能泉に関する研究. 岡大放研報, **2**, 1-19.

THE EFFECT OF THERMAL SPRING WATER ON DRUG ABSORPTION IN SPECIAL REFERENCE TO ASPIRIN AND INDOMETHACIN.

by Teruko OKAMOTO, Mitsuhiro HIRAO and Katsushi FURUNO (Director: Prof. Hiroshi MORINAGA)

Misasa Branch Hospital, Okayama University Medical School.

Abstract: It is thought that a drug reacts differently with media taken internally.

The solubility of Aspirin is assured 600 μ g/ml in 30 min. with Misasa spring water, whereas 400 μ g/ml with plain water. The parallel difference of 200 μ g/ml follows 10 min. thereafter.

Maximum serum concentration of 200 μ g/ml is obtained 2 hours after the internal use of Aspirin with Misasa spring water in parallel difference of 20 μ g/ml with plain water.

In the case of Indomethacin intake, maximum serum concentration of 1.5 μ g/ml is obtained in 2 hours with plain water, whereas maximum serum concentration of 1 μ g/ml is obtained in the same period with Misasa spring water.

However, the difference of 0.2 μ g/ml in serum concentration between the media internally taken is seen initially and after 4 hours under high concentration of Indomethacin.

We, therefore, assume tentatively that the effect of Aspirin and Indomethacin is supposed to be enhanced with Misasa spring water taken internally.