

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

新薬と臨床 (2000.09) 49巻9号:852～856.

クエン酸第一ナトリウムと他の汎用薬剤との鉄薬物錯体形成

高後 裕, 川端晃幸, 亀川美佳, 溝手晶子, 大平基之, 齊藤
浩之, 岡田 茂

 基礎・診療の基礎

 クエン酸第一鉄ナトリウムと他の汎用薬剤との
 鉄薬物錯体形成

高 後 裕¹・川 端 晃 幸²
 亀 川 美 佳²・溝 手 晶 子²
 大 平 基 之¹・斉 藤 浩 之¹
 岡 田 茂²

 Formation of Iron-Drug Complex by Sodium Ferrous
 Citrate and Other Commonly Used Drugs

Yutaka Kohgo¹, Teruyuki Kawabata², Mika Kamekawa², Akiko Mizote²,
 Motoyuki Ohhira¹, Hiroyuki Saito¹, Shigeru Okada²

1 : Third Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

2 : First Department of Pathology, Okayama University Medical School

I 目 的

鉄欠乏性貧血は、もっとも頻度の多い疾患の一つで、治療法として経口鉄剤が汎用される。また治療対象となる患者は、同時に他の疾患にも罹患し、複数の薬剤を処方されることも多い。

われわれは、最近、クエン酸第一鉄ナトリウム (sodium ferrous citrate, 以下 SFC, フェロミア®) と他剤を処方され、それらを服用した患者の尿色に変化が生じた症例について相談を受けた。当該メーカーに確認したところ、副作用としての報告はないが、現在までに複数の薬物と SFC の同時服用により、類似の照会があったことを告げられた。現在わが国で使用されて

いる鉄剤の中で、使用量から SFC が最も多いが、その添付文書の副作用等の欄に、併用薬服用後の尿色の変化に関する記載はない。

通常、鉄は三価として存在し、それ自体の溶解性はきわめて低いため、何らかの形でイオン化する必要がある。鉄がイオン化するには、それと配位する物質 (配位子) が必要で、さらに配位子と結合し水溶性となった鉄 (鉄錯体) は、活性酸素・フリーラジカルを生じ、細胞障害を引き起こす可能性がある¹⁾。今回指摘された鉄剤服用後の尿色変化は、生体内で新たな鉄薬物錯体が形成された可能性を示唆している。すなわち、SFC と一緒に投与された各種薬剤の中に、鉄イオンの配位子となっているものがあると考え

 1 : 旭川医科大学第三内科学教室

2 : 岡山大学医学部第一病理学教室

えられる。

そこで本研究では、SFCと同時服用後尿色の変化を来したとメーカーへ照会があった薬物名を当該メーカーから情報を開示してもらうとともに、それらと類似構造を持ち尿色の変化を来す可能性のある薬物をも入手、試験管内での色調変化を基準に、SFCと他の薬物との相互作用を検討した。

II 材料と方法

検討した薬剤は、ferrous citrate (フェロミア®)とsenna (アローゼン®), lysozyme (エリチーム®), nifedipine (ペルジピン®), fursultiamine (アリナミン® F), ascorbic acid (シナール®), benidipine (コニール®), azosemide (ダイアート®), benzbromarone (ユリノーム®), cefcapene pivoxil (フロモックス®), plaunotol (ケルナック®), lansoprazole (タケプロン®), barnidipine (ヒポカ®), alfacalcidol (アルファロール®), prednisolone (プレドニン®), sanactase (エクセラゼ®), aniracetam (ドラガノン®), benserazide (ネオドパゾール®), zopiclone (アモバン®), etizolam (デパス®), fleroxacin (メガロシン®), sarpogrelate (アンプラーグ®), ibudilast (ケタス®), carbocysteine (ムコダイン®), ambroxol (ムコソルバン®), serrapeptase (ダーゼン®)で、それぞれの製薬会社から研究用として提供された。

まず、鉄剤であるSFCを蒸留水に溶解、1 mg/mlの濃度とした。次に各種薬剤をメタノール/クロロフォルム (v/v=1/2) 溶液と混合し、1 mg/mlとした。なお、完全に溶解しない薬剤は混濁液のまま使用した。この溶液に上記のSFC溶液を等量加えた後よく攪拌、しばらく静置し色調の変化を観察した。特に色調の変化したものの吸光度を紫外部から可視部にかけて連続的に分光光度計 (Hitachi Spectrophotometer 220A) でスキャンした (UV/Vis スペクトル)。実験はすべて室温で行った。強い吸収

を示すものは、水/メタノール (v/v=3/1) にて適宜希釈して吸光度を測定した。

III 結 果

SFC溶液は、淡い緑がかった薄黄色で、同液と混合した際に肉眼的に際だった色調変化を来した薬剤は、senna, ascorbic acid, benserazide, fleroxacinで、各々の肉眼的色調変化と化学構造式を図1に示す。

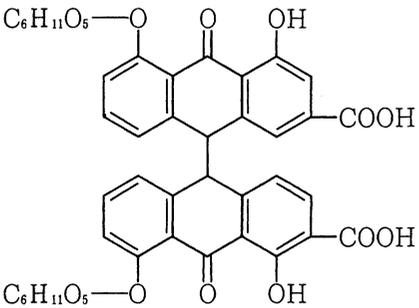
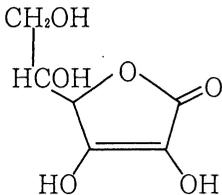
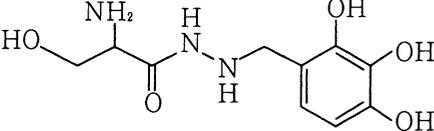
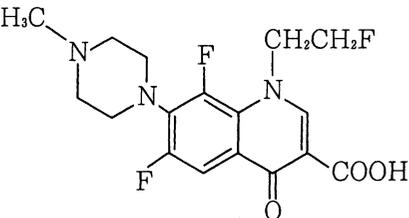
Fleroxacinでは形成されたと推測される鉄化合物が空气中に不安定で、時間とともにその色調が変化した。ただし、他の薬剤のうちlansoprazoleでは、鉄剤および蒸留水添加混合直後の色調変化はなかったが、時間とともに両者の有機溶媒層が赤色を呈した。この薬剤は比較的不安定と記載されているので、鉄の存在の有無にかかわらず、lansoprazole自身が化学的に変化した結果と推定された。

次に、UV/Visスペクトルを検討した。SFCのUV/Visスペクトルは図2-(a)に示す吸収パターンを示したが、肉眼的に際だった色調の変化を呈した4種の薬剤では、鉄剤との混合後、図2-(b), (c), (d), (e)に示すような変化がみられ、新たな鉄薬物錯体が形成されたものと考えられた。

IV 考 察

鉄剤は日常的に使用されている薬剤の一つである。イオン化した鉄が生体内に過剰に存在すると、活性酸素・フリーラジカルを惹起し、細胞障害を引き起こす¹⁾。例えば、Fenton反応 ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$) では、きわめて反応性の高いヒドロキシルラジカルを生じる。しかし、通常大気中に存在する三価の鉄イオンの溶解性はきわめて低く、生体内のようなpHの高い環境でイオン化するには、それと配位結合する物質 (配位子) が必要である。指摘された尿色の変化から推定すると、鉄剤と一緒に投与された各種薬剤の一部が、新たな配位子となる可能性がある。

図1 色調変化を来した薬剤とその化学構造式

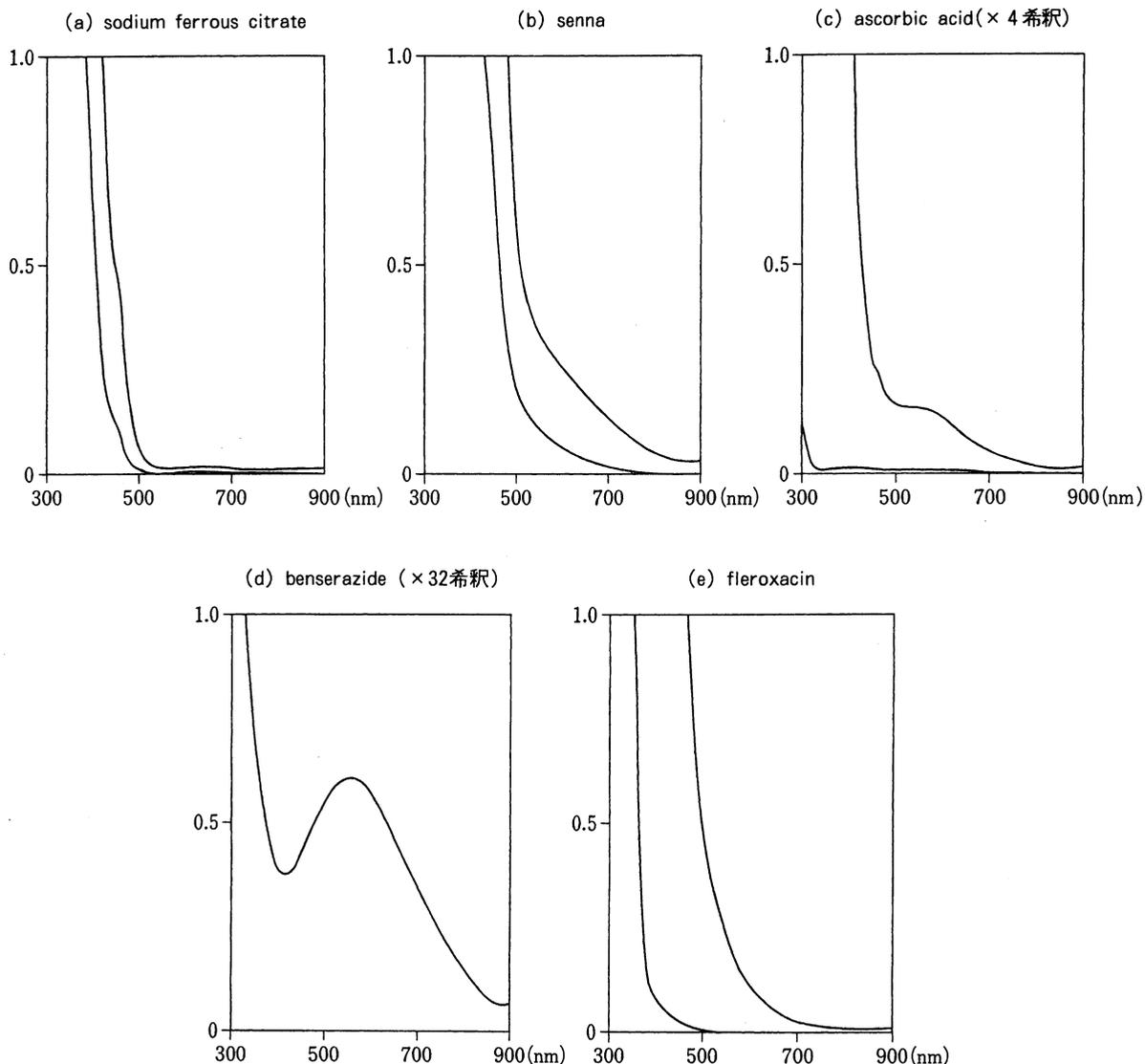
一般名 (商品名)	色の变化	化学式
Senna (アローゼン®)	黄褐色	
Ascorbic acid (シナール®)	濃い茶色 (1カ月ほどで色がなくなる) →黄色	
Benserazide (ネオドパゾール®)	黒色	
Fleroxacin (メガロシン®)	濃い赤→オレンジ→黄 (不安定, 時間がたつとすぐ変わる)	

今回、色調の変化を示した薬剤の主成分の化学構造式(図1)から推定すると、鉄イオンに配位する基は、カルボキシル基、ケト基、ヒドロキシル基、アミノ基などであろう³⁾。また、今回の実験は大気中で行ったので、鉄イオンのほとんどが三価で存在し、その配位子となる基は、一般的に中間あるいは弱い配位子であると考えられる。したがって配位子場分裂は小さく、鉄イオンは高スピン状態にあると推測される。三価の高スピン鉄は、スピン禁制のためd-d遷移による吸収は嚴重に制限されているた

め、色調変化として観察される可視部の吸収の変化は、ほとんどが電荷移動(CT)によると思われる³⁾。実際、本実験で得られたモル吸光係数は非常に大きく、電荷移動による光の吸収によるものとよく一致する。

鉄剤による副作用には、単独投与で生じるそれ自身の副作用の他、鉄が他の薬物と錯体を形成し、消化管で鉄の吸収を障害する可能性と、新たな鉄錯体が生体内で副作用を発現する可能性があげられよう。本研究では、色調の変化を基準とし、鉄と他の薬剤との相互作用を検討し

図2 Sodium ferrous citrate 溶液と同液との混合で色調が変化した薬剤の UV/Vis スペクトル



UV/Vis スペクトルは空气中、室温で測定した。

たが、その他色調の変化が明瞭でないものにも鉄に配位する物質が存在する可能性は否定できない。また、今回薬剤中に含まれる主成分以外の情報は不足で、その影響は不明である。

これら鉄錯体が新たな細胞毒性を発揮する可能性については、鉄錯体の構造の詳細および反応性を詳細に検討していないので断定はできないが、これまでの文献を渉猟すると無視できないものと考えられる¹⁶⁾。特に、中枢性パーキンソン薬である benserazide が鉄薬物錯体を形成したことは、本薬剤を鉄剤と同時に服用すると、生体内で新たな鉄錯体を形成して中枢神経系に

分布し、毒性を発揮する可能性があり、注意を要する。

以上、本現象は、尿色の変化にとどまらない可能性があり、警鐘を鳴らすことは社会的に急務と考えられたので報告した。今後、鉄薬物錯体を用いた毒性実験を含め、詳細な研究が期待される。

<謝辞>

各種薬剤を本研究用として提供していただいた各製薬会社に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Symons, M. and Gutteridge, J. : Free Radicals and Iron : Chemistry, Biology, and Medicine, Oxford, 1998.
- 2) Cotton, F. A. and Murillo, C. : Advanced Inorganic Chemistry, Wiley, 6th ed., 1999.
- 3) Gerloch, M. and Constable, E. C. : Transition Metal Chemistry, The Valence Shell in d-Block Chemistry, Wiley-VCH, 1994.
- 4) 岡田 茂 : 活性酸素・フリーラジカルの関与する病態における鉄の重要性, フリーラジカルの臨床 11, 10~16, 1997.
- 5) 川端晃幸, 馬 玉祥, 岡田 茂 : 遷移金属の配位構造とその細胞傷害性, フリーラジカルの臨床 12, 48~52, 1997.