

Effects of ursodeoxycholic acid on the pharmacokinetics of midazolam in rats

著者	李 曉東
発行年	2005-03-15
URL	http://hdl.handle.net/10271/256

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 436号	学位授与年月日	平成17年 3月15日
氏名	李 曉 東		
論文題目	Effects of ursodeoxycholic acid on the pharmacokinetics of midazolam in rats (ミダゾラムの体内動態に及ぼすウルソデオキシコール酸の影響)		

博士(医学) 李 曉 東

論文題目

Effects of ursodeoxycholic acid on the pharmacokinetics of midazolam in rats

(ミダゾラムの体内動態に及ぼすウルソデオキシコール酸の影響)

論文の内容の要旨

[はじめに]

チトクロームP450(CYP)3Aはヒト肝薬物代謝酵素の中で最も量が多く、全CYP量の約60%を占める。さらに、現在臨床応用されている薬物のうち50%以上がCYP3Aにより代謝を受けると報告されている。CYP3Aの薬物代謝活性は広範な個体内・個体間変動を有することが知られているが、これらの変動を生み出す要因として、併用薬などによるCYP3Aの誘導や阻害のほか、生体内物質による調節機構や遺伝的素因などが考えられている。ウルソデオキシコール酸(UDCA)は胆汁うっ滞を伴う肝疾患などに用いられているが、最近in vitro試験により、UDCAなどの胆汁酸がCYP3Aの発現量を増加させることが報告されている。しかしながらUDCAがCYP3Aで代謝される薬物の体内動態に与える影響については不明である。本研究では、CYP3A代謝活性のin vivo probe薬としてミダゾラムを用い、ラットにUDCAを投与後のミダゾラムの薬物動態について検討した。さらにUDCA投与ラットの肝臓におけるCYP3A mRNA量を測定した。

[材料ならびに方法]

Wistar系雄性ラット(230-250g)をUDCA投与前12時間から絶食した。UDCAは1% carboxymethyl celluloseに溶解し、24.4mg/kgの用量で経口投与した。また対照群には溶媒のみを投与した。UDCA投与後24時間にミダゾラム(5mg/kg)を静脈内投与した。投与後5、10、15、30、60、90、120、180、240分に採血を行い、血漿を分離した。ミダゾラムおよび代謝物1-ヒドロキシ(1-OH)ミダゾラムの血漿中濃度はHPLC法により測定した。採血終了後、ラットを断頭して肝臓組織を採取し、CYP3A1およびCYP3A2のmRNA発現量をRT-PCR法で評価した。

[結果]

UDCA投与によりミダゾラムの血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)および平均滞留時間は対照群に比較してそれぞれ40.1% (2.47 ± 0.66 vs 1.48 ± 0.12 hr \cdot $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.01$) および31.2% (42.7 ± 5.1 vs 28.9 ± 7.5 min, $P < 0.01$) 有意に減少した。一方、クリアランス(CL)は58.1% 有意に増加した (0.597 ± 0.154 vs 0.944 ± 0.07 ml/hr/kg, $P < 0.001$)。消失半減期および分布容積はUDCA投与前後で有意な差異を認めなかった。UDCA投与ラットにおける1-OHミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ および最高血漿中濃度(C_{max})は対照群に比べそれぞれ2.7倍 (0.0757 ± 0.0171 vs 0.204 ± 0.081 hr \cdot $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.01$) および2.3倍 (72.1 ± 21.0 vs 165.5 ± 79.0 ng/ml, $P < 0.01$) 高値を示した。さらに1-OHミダゾラムとミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ 比は4.2倍有意に高値を示した (0.033 ± 0.013 vs 0.139 ± 0.057 , $P < 0.01$)。UDCA投与ラットにおけるCYP3A1 mRNA量は対照群に比べ94.2% 有意 ($P < 0.01$) に増加したが、CYP3A mRNA量は両群で有意な差異は認められなかった。

〔考察〕

ミダゾラムはCYP3Aにより代謝され、1-OHミダゾラムを生じる。本研究ではUDCA投与によりミダゾラムのCLが増大し、AUCが有意に減少した。さらにUDCA投与後において1-OHミダゾラムとミダゾラムのAUC_{0-∞}比が有意に増加した。1-OHミダゾラムとミダゾラムのAUC_{0-∞}比はCYP3A活性を反映すると考えられ、また肝CYP3A1 mRNA量が有意に増加したことを考え合わせると、本研究において観察された血漿中ミダゾラム濃度の有意な低下はUDCAが肝臓のCYP3Aを誘導したことに起因すると考えられた。

〔結論〕

本研究の結果、UDCAはCYP3Aを誘導することにより本酵素で代謝される薬物の体内動態に影響を及ぼすことが示唆された。UDCAとの薬物相互作用については臨床試験により検討を行う必要があるものの、CYP3A基質薬物は临床上広く用いられており、これらの薬物を投与している患者にUDCAが併用された場合、血漿中濃度の低下や作用の減弱を引き起こす可能性があり、注意を要すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

ヒト肝P450薬物代謝酵素の中でCYP3A属酵素は最も量が多く、また多種類の薬物を代謝する。またCYP3Aによる薬物代謝は種々の薬物や生体内物質により影響されていることが知られている。最近、利胆剤の1つであるウルソデオキシコール酸(UDCA)がCYP3Aの活性に影響を与えることが示唆された。しかしながらCYP3Aで代謝される薬物とUDCAとの薬物間相互作用については、まだ報告が少ない。本研究では、この点を明らかにするために、ラットにおけるUDCAとCYP3Aの代表的な基質であるミダゾラムとの薬物間相互作用を検討している。

Wistar系ラットに、UDCA24.4mg/kgを経口投与し、その24時間後にミダゾラム5mg/kgを静脈内投与した。投与後5~240分間で9回採血し、ミダゾラムおよび代謝物1OH-ミダゾラム(1OH-MDZ)の血漿中濃度をHPLC法により測定している。採血後さらにラットの肝臓組織を採取し、CYP3A1及びCYP3A2のmRNAの発現をRT-PCRで評価している。

本研究では以下の結果が得られた。

UDCAの投与によりミダゾラムの血漿中濃度曲線下面積および平均滞留時間が有意に減少し、クリアランスは有意に増加した。また、ミダゾラムの代謝物である1OH-MDZの血漿中濃度曲線下面積および最高血漿中濃度はUDCA投与により増加した。さらに、1OH-MDZとミダゾラムの血漿中濃度曲線下面積の比は約4倍に増加した。またCYP3A1 mRNAはUDCA投与のラットはコントロールに比べ、約2倍に増加した。

本研究において認められた、UDCA投与によるミダゾラムの血漿中濃度の減少、クリアランスの増加、1OH-MDZとミダゾラムの血漿中濃度曲線下面積の比の増加、CYP3A1 mRNAの有意な増加は、UDCAの投与によりCYP3Aが誘導され、CYP3Aの基質であるミダゾラムの体内動態が変化することを示唆している。

本研究では、UDCAとミダゾラムの薬物間相互作用はラットにおいて証明されたものであるが、この結果はヒトにおけるミダゾラムとUDCAの薬物間相互作用の可能性を示唆するものと考えられる。更に、UDCAがCYP3A酵素を誘導し、CYP3Aの代表的基質であるミダゾラムの薬物動態に影響したことは、UDCAがCYP3Aで代謝される他の薬物の薬物動態にも影響する可能性を示唆する。本研究はCYP3A酵素

の関与する薬物間相互作用の新たな例を示唆したものとして評価出来る。

上記の研究に関して審査委員会では以下の質問を行った。

- 1) ラット肝臓のミダゾラムの主代謝酵素について
- 2) ラット小腸に薬物代謝酵素は存在するか
- 3) ラットで実験を行った理由
- 4) UDCAの投与量は何に基づいて決めたか
- 5) UDCAの影響はどのような時間経過で発現するか
- 6) UDCAの投与を中止するとどれくらいの期間影響が持続するか
- 7) 血漿中濃度曲線下面積及び血漿中濃度曲線下モーメント面積の算出法
- 8) ラットの系により代謝酵素は異なることはないか
- 9) UDCAの影響はCYP3A1 mRNAの増加のみで説明出来るか
- 10) ラットと人ではUDCAの作用が異なる可能性はないか
- 11) ラットの性差や週齢により主代謝酵素が変化しないか
- 12) UDCAを長期投与した場合、同様な影響が見られるか

これらの質問に対する申請者の解答は適切であり、問題点もよく把握しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 橋本久邦
副査 今野弘之 副査 近藤一直