



Relationships between endogenous CYP3A markers and plasma amlodipine exposure and metabolism in early postpartum and non-peripartum women with hypertension

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-02-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田口, 怜奈 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003675

博士（医学） 田口 怜奈

論文題目

Relationships between endogenous CYP3A markers and plasma amlodipine exposure and metabolism in early postpartum and non-peripartum women with hypertension

（産褥期・非周産期の高血圧女性における CYP3A 活性の内因性マーカーおよびアムロジピンの血中挙動の関係）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

薬物代謝酵素チトクロム P450 (CYP) 3A は肝臓における薬物代謝に大きく寄与するため、その活性変動は様々な薬物の血中濃度に影響を与える。妊娠期の女性において、胎盤ホルモンなどの妊娠関連ホルモンが CYP3A 活性を上昇させることが報告されている。一方、分娩後の産褥期女性における CYP3A 活性やその経過についての情報は少なく、産褥期女性における薬物療法の適正化のための情報が必要である。

アムロジピン (AML) は、産褥期における妊娠高血圧症候群を含む高血圧症の治療に用いられる。AML は CYP3A4 により特異的に代謝され dehydroamlodipine (DH-AML) となったのち、主に O-des[2-aminoethyl]-O-carboxymethyl DH-AML (CM-DH-AML) として尿中排泄される。CYP3A 活性の内因性マーカーとしては、近年、血漿中のコレステロールの水酸化代謝物である 4 β -水酸化コレステロール (4 β -OHC) 濃度や体内ビタミン D 量の指標である 25-水酸化ビタミン D (25-OHD) 濃度の有用性が報告されている。

本研究では、CYP3A 活性の内因性マーカーを評価することで、産褥期女性および非周産期女性における CYP3A 活性を定量化し、その基質である AML とその代謝物の血中挙動との関係を明らかにした。

〔患者ならびに方法〕

対象は浜松医科大学医学部附属病院にて分娩を行い、分娩後の妊娠高血圧症候群に対して、AML による治療を受けた産褥期女性 24 名とした。また、本態性高血圧により AML による治療を受けた非周産期女性 30 名を対照群とした。AML 投与開始 5 日目以降の投与直前に採血を行い、4 β -OHC、AML とその代謝物の血漿中濃度を LC-MS/MS 法を用いて測定した。また、25-OHD の血漿中濃度を ELISA 法により測定した。血漿中 4 β -OHC 濃度については、総コレステロールを用いて補正したもの (4 β -OHC/TC) を評価した。

本研究のヒトを対象とした臨床研究は、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会の承認を受け実施した(研究番号 16-018、18-006)。被験者には、本研究について口頭および文書で説明した後、自由意思に基づく参加への同意を文書で得た。

〔結果〕

産褥期女性における血中 4β -OHC は、非周産期女性に比べて有意に高く ($P < 0.001$)、 4β -OHC/TC も有意に高値を示した ($P < 0.001$)。一方、血中 25-OHD は産褥期女性において有意に低値を示した ($P = 0.032$)。また、産褥期女性では、AML の CM-DH-AML への代謝比 (CM-DH-AML/AML) は高値を示し ($P = 0.026$)、血中 AML 濃度は低値を示す傾向にあった ($P = 0.042$)。産褥期女性における分娩後経過日数は、血中 4β -OHC/TC と負の相関を示し ($r = -0.493$, $P = 0.032$)、血中 25-OHD とは弱い正の相関を示した ($r = 0.395$, $P = 0.056$)。一方、血中 AML 濃度は分娩後の経過に伴い上昇し ($r = 0.451$, $P = 0.027$)、CM-DH-AML/AML は低下する傾向が認められた ($r = -0.378$, $P = 0.069$)。血中 4β -OHC/TC と血中 AML 濃度は、産褥期女性群 ($R^2 = 0.140$, $P = 0.069$) および非周産期女性群 ($R^2 = 0.128$, $P = 0.053$) において負の相関傾向がみられた。血中 4β -OHC と CM-DH-AML/AML について、産褥期女性群 ($R^2 = 0.357$, $P = 0.002$) および非周産期女性群 ($R^2 = 0.135$, $P = 0.042$) において正の相関が認められた。

[考察]

本研究において非周産期女性の 4β -OHC 濃度は過去に報告された健常人女性のものと同程度であった一方、産褥期女性の 4β -OHC は CYP3A 誘導剤服用女性における 4β -OHC の上昇に匹敵し、産褥期における CYP3A 活性の上昇が確認された。この差は 4β -OHC を TC で補正した後でもみられ、 4β -OHC/TC は CYP3A 活性のマーカーとしてこれらの群に適用できる可能性が示された。

産褥期女性の 25-OHD は非周産期女性より低かったが、両群とも中程度のビタミン D 欠乏症の範囲であった。ビタミン D は小腸の CYP3A 調節因子としての報告があるが、妊娠期の女性では胎児への需要の増加によるビタミン D の欠乏が知られており、本研究の結果から血中ビタミン D は産褥期の CYP3A 活性変動に寄与していない可能性が示された。また、血中 25-OHD は 4β -OHC と関連しないことが観察された。

産褥期女性の血中 AML 濃度は非周産期女性と比較して低下していた。妊娠期における CYP3A の基質薬物濃度の低下については過去に複数の報告があり、AML についても同様に血中濃度の低下がおきたと考えられる。AML 代謝比は産褥期女性において上昇しており、妊娠による CYP3A4 の上昇が AML の代謝を促進し、AML の血中濃度を低下させた可能性が示された。

産褥期女性において、 4β -OHC/TC は AML 血中濃度と弱い負の相関を示し、AML 代謝比と正の相関を示した。産褥期女性における 25-OHD 濃度は AML の血中動態と関連がなかったが、非周産期女性においては 25-OHD 濃度が高い人ほど AML 代謝が亢進していた。本研究より、CYP3A 活性へのビタミン D の影響は高濃度においてみられ、欠乏状態にある産褥期女性では認められない可能性が示された。

出産後経過日数が長いほど低い CYP3A 活性がみられた。このことから、産褥初

期の高血圧症治療において出産後経過日数に伴った AML の投与量の漸減あるいは投与間隔の延長が必要になる可能性が示唆された。

〔結論〕

産褥期女性は非周産期女性に比べ、高い CYP3A 活性を有し、同時に AML の代謝が亢進していた。産褥期女性・非周産期女性において血中 4 β -OHC/TC と AML 代謝比は正の相関を示し、それらは CYP3A4 活性のマーカーとして有用である可能性が示された。