

Pharmacokinetic analysis for proper use of drugs in obese, enteral nutrition and other clinical states

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/33589

【総説】

肥満，経腸栄養その他の病態時の薬物体内動態と
医薬品適正使用に関する研究

Pharmacokinetic analysis for proper use of drugs in obese, enteral nutrition and other clinical states

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科循環医学専攻医薬情報統御学
(薬剤部)

崔 吉 道

はじめに

肥満人口は全世界的に急速に増加し，糖尿病・脂質異常症・高血圧などの合併症を誘引する因子として深刻な社会問題となっている。我が国でも平成22年度国民健康・栄養調査によると，20～60歳代男性の肥満者 (Body Mass Index : BMI 25以上) の割合は平成18年に30%を超え，平成22年は31.2%に達している。また，20歳以上の国民の34.4%が，降圧薬，抗不整脈薬，血糖降下薬，脂質異常症薬，鉄剤のうち一つ以上の薬剤を服用中であり，70歳以上に限るとこの数字は64.6%にも達する。一方，現在の医薬品の臨床試験で対象となる患者集団は限られており，我が国における医薬品の適正使用に必要な情報は充分とはいえない。このような状況で薬物療法の有効性と安全性を如何に担保していくかは重要な課題である。我々は，様々な病態や栄養状態における薬物体内動態変動や薬物相互作用の実態を解明し，医薬品の適正使用に資することを目的として基礎と臨床に渡る研究を行ってきた。本稿では，最近の研究成果の幾つかを紹介したい。

1. 栄養障害と薬物体内動態変動

過食などによる栄養過多は，糖尿病，脂質代謝異常症，内臓脂肪の蓄積などから代謝異常症候群 (メタボリックシンドローム) の発症の根幹を成し，結果として動脈硬化に起因する心血管疾患などの危険因子である。一方，栄養不良では，筋タンパクの減少や脂肪酸分解の亢進，皮下脂肪の喪失が起り，熱傷，創傷などの侵襲からの回復の遅延などにより，生命予後不良の原因となりうる。また感染リスクも増加する。入院患者の多くは，疾患によって基礎代謝が亢進している上に，感染，発熱，手術など様々なストレスが加わることで，エネルギー需要が増加している。多くの場合，疾患などによるエネルギー需要の増加に対して摂取栄養量が不足しており，容易に栄養不良に陥る。特に高齢者は，もともと加齢に伴って摂取栄養量が低下していることに加え，手術の侵襲など入院中の身体状態の変化によってさらに摂取栄養量が低下することも多く，栄養不良の危険性はさらに高い。また，経口的に通常食を摂取すること自体が困難である場合には，容易に栄養不良に陥る危険性がある。

栄養不良に対する栄養療法は，経口投与方法，経腸栄養法 (enteral nutrition)，経静脈栄養法 (parenteral nutrition) に分けられ，それぞれ単独もしくは組み合わせて施行される。消化管が使用可能でかつ嚥下機能に問題がない場合は経口投与を主体とした栄養管理が実施される。疾患等によって消化管が使用不可能である場合は経静脈栄養法が実施される。経腸栄養法は，消化管は使用可能であるが経口摂取だけでは必要栄養量を満たすこ

とができない場合や，クローン病などの炎症性腸疾患によって消化吸収能が低下している場合，疾患によって食道の通過障害がある場合などに用いられる。また，高齢で嚥下機能が低下している患者など，経口摂取による誤嚥性肺炎などの合併症発症のリスクが高い場合にも経腸栄養法が実施される。近年，経腸栄養法は，経静脈栄養法に比べ生理的で低コストかつ安全な栄養療法として世界的に広く認識され，頻用されるようになった。米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) のガイドラインでは，消化管機能に問題がなければ経腸栄養を適応すべきであるとしており，また日本静脈経腸栄養学会 (JSPEN, Japan Society for Parenteral and Enteral Nutrition) のガイドラインでは，消化管機能があるかぎり経腸栄養を行うことが栄養管理の基本であると記されている。

経腸栄養法に用いられる経腸栄養剤は，天然濃厚流動食，半消化態栄養剤，消化態栄養剤および成分栄養剤に分類される。これらは，その形態や粘度の違いだけでなく，炭水化物，窒素源，脂質の種類や含有量，三大栄養素以外の各種栄養素の種類や含有量が異なり，消化の必要程度が異なるなどそれぞれに多様な特性をもつ。また，我が国では経腸栄養剤の多くは食品に分類され，比較的容易に開発，市販することができるため，病態別栄養剤やある種の栄養素に特化した栄養剤など，その種類はきわめて多く，様々な病態や用途によって使い分けられている。一方，経腸栄養剤は，その形態や栄養組成が通常食と違うことから，消化管をはじめ種々の臓器に何らかの影響を与えることが予想される。実際に，ラットを用いた検討で，三大栄養素の成分比に関わらず，小腸粘膜重量や総タンパク量，遺伝子発現が変化することが報告されている。また，小腸における膜透過性に関する検討もされている。ヒトにおいては，クローン病などの炎症性腸疾患によって亢進した膜透過性が，経腸栄養法を施行することによって低下するといわれている。炎症性腸疾患を有さない場合は，経腸栄養法を施行することで膜透過性が逆に亢進するというラットでの報告もされている。このことは，炎症性腸疾患がない場合，ヒトにおいても経腸栄養法の施行は小腸の膜透過性を亢進させる可能性を示唆している。完全静脈栄養法 (TPN, Total Parenteral Nutrition) の施行によって長期間消化管を使用しない場合，腸管粘膜の萎縮に伴い腸内細菌やエンドトキシンの血中や他の臓器への移行，いわゆる bacterial translocation が起こることはよく知られているが，経腸栄養法によっても腸管粘膜の萎縮によって TPN と同様に bacterial translocation が起こることも報告されている。

肝臓に関しても、絶食や成分調整飼料、経静脈栄養法、経腸栄養法など、食事によって肝臓における薬物代謝酵素活性が受ける影響についてラットを用いた検討が多くなされている。

経腸栄養剤が薬物動態に与える影響については、これまで、経腸栄養剤と薬物を混合して単回投与後の食物薬物間相互作用について検討された論文がわずかながら報告されている。しかし、経腸栄養法は長期にわたり施行される例が多く、また、同時に他の薬物療法が併用される場合も多い。経腸栄養法が長期間になると、前述したような消化管や肝臓に対する影響が出現する可能性も高くなる。これまで、経腸栄養法により消化管粘膜の萎縮や肝臓の総タンパク量、一部の遺伝子の発現変動が見られたとする報告がある。しかし、薬物動態に与える影響を明らかにした研究はほとんどない。

我々は、長期間の経腸栄養法により薬物動態が影響を受けるのではないかと考え、ラットに形態、栄養組成の異なる経腸栄養剤を長期間投与し、各組織、特に肝臓、小腸に与える影響と薬物動態が変化するかを明らかにすることを目的として検討した。テルミール® (半消化態栄養剤)、ペプチーノ® (消化態栄養剤)、エレンタール® (成分栄養剤) などのヒト臨床で汎用される経腸栄養剤および食品をラットに4週間連続して経口自由摂取により投与して長期経腸栄養モデルを作成した。検討に用いた経腸栄養剤に含まれる三大栄養素の組成を図1に示す。いずれの経腸栄養剤の投与群でも、顕著な成長障害や栄養障害は認められなかったが、半消化態栄養剤であるテルミール投与群は、カロリーメイト群に比べて4週飼育時に有意にラットの体重が増加した。また、消化態栄養剤であるペプチーノ投与群では、肝重量が有意に増加した。Oil red O染色した肝臓切片を観察したところびまん性の脂肪沈着が認められた (図2)。ペプチーノは脂肪を含まないため必須脂肪酸の欠乏による脂肪肝の可能性が示唆された。いずれの経腸栄養群も、小腸の組織形態に明らかかな変化は認められなかったが、成分栄養剤であるエレンタール群で小腸の組織重量の減少が観察された。

そこで、様々な薬物の体内動態制御にかかわる代謝酵素cytochrome P450 (CYP) のCyp3a2, Cyp2e1, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) およびトランスポーター (有機アニオントランスポーターOatp1a4 (Slco1a4) およびOatp2b1 (Slco2b1), オリゴペプチドトランスポーターPepT1, P-糖タンパク質 (Abcb1aおよびAbcb1b)) の発現をリアルタイム定量PCR解析により検討した。その結果、テルミール長期投与群では、小腸上部における有機アニオントランスポーターのSlco1a4, Slco2b1のmRNA発現レベルの低下とAbcb1a mRNA発現レベルの上昇が認め

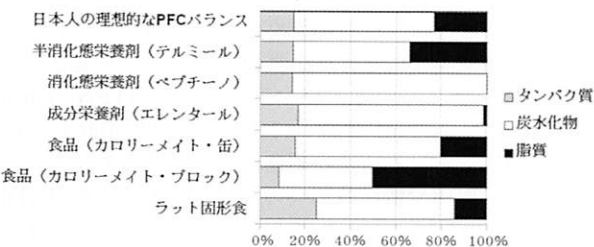


図1. 経腸栄養剤と食品のPFC (タンパク質・脂質・炭水化物) のカロリー-%

られた。また、小腸上部におけるP-糖タンパク質の発現上昇はウエスタンブロット解析でも確認された。次いでラットにOatpおよびP-糖タンパク質の基質となる強心配糖体のジゴキシンを経口投与し、テルミールを4週間投与後の血中濃度推移を検討したところ、血中濃度時間曲線下面積 (AUC) に約50%低下が認められた (図3)²⁾。

このような薬物動態変動を実臨床で検証するため、金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得て、院内の電子カルテシステムを用いて後ろ向き調査研究を行った。2006年から2010年の5年間にジゴキシンの血中濃度が測定された症例について調べたところ、21名の患者で半消化態栄養剤が使用されていた。TDMにより定常状態でのトラフ血中濃度はコントロールされていたが、投与量で規格化したトラフ血中濃度/投与量比 (C/D比) については半消化態栄養剤投与群で通常食群と比べて有意な低下を認め、ラットと同様の結果が得られた。これらの結果から、経腸栄養剤の長期投与自体が薬物の動態変動要因となり得ることが明らかとなった²⁾。

ペプチーノ長期投与群とエレンタール長期投与群では、小腸上部や中部におけるSlco1a4やSlco2b1 mRNAの発現が低下するとともに、小腸下部におけるAbcb1a mRNAの発現が上昇していた。さらに肝臓におけるCyp3a2 mRNAの発現は低下していた。肝臓におけるCyp3a2の発現低下はウエスタンブロットによりタンパク質レベルでも確認した。なお、腎臓においてはペプチーノおよびエレンタールによりAbcb1aのmRNA発現に若干の低下を認めたが、検討を行ったその他の遺伝子に対しては有意な変化をもたらさなかった。ペプチーノおよびエレンタールを長期投与したラットにジゴキシンを経口投与後の血中濃度推移を検討したところ、テルミールとは逆にAUCがそれぞれ約2.5倍および約4倍に上昇していた (図3)。いずれの経腸栄養剤でも分布容積に変化は

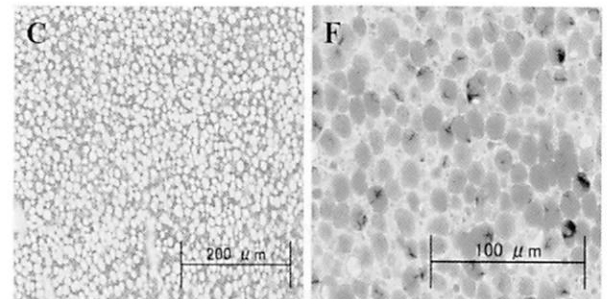


図2. ペプチーノ投与ラット肝臓のHE (左) およびoil red O染色 (右) 像

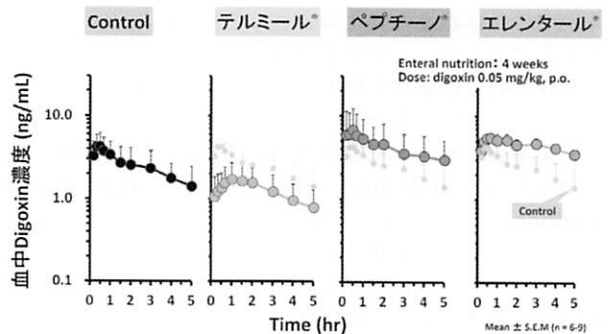


図3. 各経腸栄養剤を投与したラットにジゴキシン経口投与後の血中濃度推移

認められなかった。ジゴキシンは、ヒトでは主に未変化体として尿中に排泄されるが、ラットにおいてはCyp3a2による代謝も関与することが知られている。これらのことから、いずれの経腸栄養もジゴキシンの吸収速度を低下させるが、ペプチンとエレンタールによる肝臓のCyp3a2に対する影響により経口クリアランスの上昇につながったものと考えられた。

エレンタール長期投与群では、肝臓におけるCyp2e1およびUgt2b1 mRNAの発現が低下した。また、肝臓のUgt2b1のmRNA発現レベルと酵素活性も低下し、抗てんかん薬として用いられUGTの基質であるバルプロ酸の静脈内投与後の全身クリアランス (CL_{tot}) を約50%低下させた。また、小腸上部におけるPepT1 mRNAの発現の低下が認められた。PepT1の基質で代謝を受けないセフェム系抗生物質のセファドロキシルを経口投与したところ、AUCが30%低下したのに対し、セファドロキシルを静脈内投与時にはAUCに変化は見られなかった。これらのことから、エレンタールがセファドロキシルのバイオアベイラビリティを低下させることが示された。PepT1は、様々な経口β-ラクタム抗生物質を基質とすることから、臨床でも注意が必要である。CYPやUGT, PepT1, P-糖タンパク質は臨床で重要な様々な薬物を基質とすることから、今後、更なる検討を続ける必要がある。

近年、カルシウム拮抗薬とグレープフルーツジュースやワルファリンと納豆など、食品と薬物との相互作用が知られるようになり、併用が問題となる食材には十分注意が払われるようになった。一般に、通常食は患者の嗜好が大きく反映され、その食事内容を完全に把握することは困難であるのに比べ、経腸栄養は医療従事者が症例に応じて使用する経腸栄養剤を選択するため、その把握は容易である。臨床では経腸栄養を長期に施行中の薬物療法で、薬効に変化がみられることがある。その場合、薬剤の追加や削減、投与量の増減といった対症的な対応がとられることが多く、経腸栄養が薬物の作用や体内変動要因として考慮されることは殆どなかった。経腸栄養剤による薬物動態への影響が明らかになることで、今後は、血中濃度管理が重要な薬物の投与設計などに役立てられるものと期待される。

2. 肥満によるシクロスポリンおよびタクロリムスの血中濃度とCYP3AおよびP-糖タンパク質の発現変動

肥満は胃内容排出速度の上昇や心拍出量の増加をもたらすが、シクロスポリンやミダゾラム、プロプラノロールの体内動態変動は、必ずしも肥満との間に相関がみられていない³⁾。また、肥満患者で皮下脂肪が有意に増加することから、皮下投与される低分子量ヘパリンであるエノキサパリンや速効型インスリンの皮下投与後の体内動態について検討されたものの、その変動は僅かで臨床投与量の調整は不要であるとの報告もある。肥満病態は血清タンパク質やリポタンパク質の組成の変化、除脂肪体重の増加、心拍出量の増加などをもたらすため、様々な薬物の体内分布に影響を及ぼす。体重換算した分布容積は、水溶性薬物のアマキシシムやラニチジンでは減少し、脂溶性の高いベラパミルやジアゼパムでは顕著に増加する。シクロスポリンやジゴキシンについてはリポタンパク質への結合の影響により分布容積は低下傾向を示すため、理想体重とより高い相関がみられる。薬物代謝につ

いては、これまでヒト遊離肝細胞や食餌誘導性および遺伝性肥満モデル動物などを含む様々な実験系を用いて、肝臓のCYP2E1や、グルクロン酸抱合、硫酸抱合活性が上昇し、クロルゾキサゾンやアセトアミノフェン、エタノールの代謝が亢進することが明らかにされている。しかし、CYP3A4やCYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6などその他の臨床で重要な非常に多くの薬物の代謝にかかわる酵素について一貫性のある包括的な結論は得られていない。腎排泄に対する影響も未解明である。このように、肥満病態において、臨床での薬物投与設計と薬物動態変動との関連については必ずしも明確にされていないのが現状である⁴⁾。

我々は、肥満モデル動物としてレプチン受容体遺伝子を欠損するZuckerラットを用いてDNAマイクロアレイ解析を行い、薬物動態関連遺伝子について網羅的な解析を行ってきた。その中でCyp3a2およびP-糖タンパク質の発現レベルが低下することが、リアルタイムRT-PCRやウエスタンブロット解析でも裏付けられた。さらに、Cyp3a2およびP-糖タンパク質の基質となり免疫抑制剤として用いられるタクロリムスをモデルラットに静脈内投与後の血中濃度推移を検討したところ、クリアランスと分布容積の低下が認められた。また、経口投与後のバイオアベイラビリティの顕著な増加が認められた。

そこで、金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得て金沢大学附属病院でCYP3A4とP-糖タンパク質の基質となるシクロスポリンおよびタクロリムスが投与されTDMが行われた患者を対象としてレトロスペクティブに調査し肥満との関係について検討した。対象患者を、BMIを基準に低体重群 (18.5未満)、標準体重群 (18.5以上25未満)、肥満群 (25以上) の3群に分け、投与量補正した定常状態でのトラフ血中濃度 (C/D比) とBMIの関係について解析した結果、タクロリムスを投与された患者において、BMI値25以上の肥満患者群で非肥満患者群と比べてC/D比の有意な上昇が認められ、また、BMI値とC/D比に正の相関がみられた。男女別で検討すると、男性患者において顕著な差がみられたが女性患者では有意差は認められなかった。シクロスポリンを投与された患者についても、男性患者において、BMI値25以上の肥満患者群では非肥満患者群と比べC/D比が有意に上昇しBMI値とC/D比に正の相関がみられた。女性で差が見られにくい原因については性ホルモンの影響の可能性が考えられるが詳細は明らかでなく、今後の課題である。

本研究の結果から、BMI値が高い男性患者ではCYP3A4やP-糖タンパク質の基質となる薬物の投与設計には注意が必要であると考えられる。

3. シメチジンによるシスプラチンの腎毒性発現回避機構の解明

抗悪性腫瘍薬であるシスプラチン (CDDP) は、多種にわたる腫瘍に対して適応を有する反面、腎毒性の発現率が比較的高く、用量規制因子となっている。よって、CDDPの腎毒性回避は臨床で重要な課題である。これまでシメチジンとの併用がCDDPの腎毒性回避に有効である可能性が示唆されているが、そのメカニズムや抗腫瘍活性に対する影響は明らかにされていない。そこで我々は、CDDPとシメチジンの併用効果を骨肉腫担がんラットモデルを用いて検討した。

骨肉腫SOSN2担がんラットにCDDPを腹腔内単回投与したところ、腫瘍体積を無処置対照群の約30%に抑制した。そこで、シメチジンを急速静注による負荷投与と点滴静注で血中シメチジン濃度を20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に維持したが、腫瘍の増殖に何ら影響を及ぼさないことを確認した。さらに*in vitro*において、シメチジンはSOSN2細胞に対するCDDPの増殖抑制作用にはほとんど影響を及ぼさないことも確認した。同条件下で腎細胞由来のKN41細胞について検討したところ、シメチジンはCDDPの細胞増殖抑制効果を有意に低下させた。これらの結果から、シメチジンはCDDPの抗がん作用に影響を及ぼすことなく腎障害を軽減する可能性が示された。

次に、CDDP 7mg/kgをラット腹腔内投与することで腎毒性モデルを作成した。CDDP投与により、血清クレアチニン値、BUN値は上昇し、クレアチニン・クリアランスは著しく低下し、重篤な腎障害の症状を呈した。シメチジンを併用投与したところ、投与後3日目以降の血清クレアチニン値、BUN値の上昇を有意に抑制した(表1)。*In vitro*で各種の腎臓由来細胞に対してCDDPとシメチジンを併用処置した場合も、シメチジンはCDDPの細胞増殖抑制作用を有意に抑制した。

これまで、CDDPの腎毒性の原因は、OCT2などのトランスポーターにより尿管上皮細胞にCDDPが取り込まれることによるものであり、シメチジンはこのトランスポーターを抑制することがCDDP腎毒性を軽減する機序であろうとの報告がなされていた。しかし、本研究で用いたヒト腎がん由来細胞KN41とヒト胎児腎臓由来細胞HEK293はOCT2を発現していないにもかかわらず、シメチジンはCDDPの細胞増殖抑制作用を有意に抑制した。また、CDDPの細胞増殖抑制作用は抗酸化剤のN-アセチルシステイン(NAC)によっても抑制された。これらの結果から、シメチジンのCYP阻害作用が、CDDPの腎障害軽減に寄与しているのではないかと考え、CDDPとシメチジンを投与したラットの肝臓と腎臓のミクロソームを調製してCYP活性を測定したところ、CDDP投与によりCyp2e1活性とタンパク発現量の増加が認められた。さらにシメチジンの併用投与によりCDDPによるCyp2e1活性上昇を抑制する傾向が見られた。一方、Cyp3a2活性は、CDDP投与ラット肝臓では著しく抑制されたが、Cyp3a2活性、タンパク質ともは腎臓では検出されなかった。一方、*in vitro*において、CDDPは、KN41細胞において処理濃度に依存して活性酸素(ROS)産生量を増加させ、シメチジンやNACはROS産生を有意に抑制した。このようなCDDPによるROS産生とシメチジンによる抑制は、CDDPの増殖抑制作用がシメチジンで変化しなかった骨肉腫SOSN2細胞では認められなかった。

以上、これまでシメチジンはCDDPの尿管上皮細胞内への輸送を阻害することによっても細胞内CDDP濃度の上昇を抑制することにより、CDDPの腎障害を防御する機序が働いているものと考えられてきたが、本研究の結果から、CDDPによる腎CYP2E1活性の亢進とROS生成の促進を介した腎毒性に対して、シメチジンのCYP2E1阻害作用に基づく腎毒性軽減機序が関わっていることが示唆された。

4. タキサン系抗がん薬の腹腔内投与後の薬物動態

タキサン系アルカロイドのパクリタキセルやドセタキセルは、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、

食道癌、子宮体癌、前立腺癌に適応を持つ。本院では、胃癌の腹膜播種に対して腹腔内投与を行うことで、静脈内投与に比べて副作用を軽減している。パクリタキセルとドセタキセルは化学的類似した構造を持つが、パクリタキセル(タキソール)はCremophor ELに、ドセタキセル(タキソテール)はpolysorbate-80にそれぞれ溶解されミセル構造が異なる。我々は、担がんラットを用いてこれら薬物の腹腔内および静脈内投与後の腫瘍内および血中動態について検討した^{6,7)}。両薬物をそれぞれ20mLの生理食塩水に溶解して腹腔内投与したところ、パクリタキセルは腹腔から半減期約16時間で徐々に消失し血中に出現した。血漿中AUCに対する腹水中のAUC比は425と見積もられた。ドセタキセルはパクリタキセルよりも早く(半減期約2.1時間)消失した。ドセタキセルのAUC比は153で、腹水中への保持という点ではパクリタキセルの方が優れていた(表2)。一方、腹腔内の腫瘍組織について検討したところ、組織対血漿中濃度比は、固形腫瘍、遊離腫瘍細胞ともにドセタキセルの方が高く推移した。次に、*in vitro*で両化合物の細胞取り込みを測定した。試薬として入手した(ミセル化していない)パクリタキセルおよびドセタキセルをエタノールに溶解した場合、両化合物の腫瘍細胞への取り込みに有意な差が認められなかった。一方、パクリタキセルおよびドセタキセルをそれぞれCremophor ELおよびpolysorbate-80に溶解して用いた場合、パクリタキセルは両可溶化剤で溶解した場合にも細胞取り込みが有意な低下が認められた。ドセタキセルはいずれの可溶化剤で溶解した場合も有意な取り込みの低下は認められなかった。*In vivo*での抗腫瘍効果はドセタキセルの方が高かった。

以前にも我々は、腹膜播種患者に腹腔内投与後のドセタキセルの腹腔からの消失クリアランスがパクリタキセルと比べて有意に大きいことを示してきた^{8,9)}。これらの結果を総合して考えると、タキソール(パクリタキセル)

表1. シスプラチンの腎毒性に対するシメチジンの効果

	AST (IU/mL)	ALT (IU/mL)	BUN (mg/dL)	CLcr (mL/h)
コントロール	65.6±15.3	33.4± 7.9	12.0±4.1	77.1±52.5
シスプラチン 単独	100.6±24.9	32.3±10.4	332±183	14.8±11.7
シメチジン 単独	84.2± 9.0	35.1± 6.3	16.6±4.8	114.5±82.9
シスプラチン +シメチジン	81.2±20.0	28.7±13.1	18.0±17.4	66.6±53.6

平均±S.D. (n = 6-8), * $p < 0.05$, One-way ANOVA, Tukeyの事後検定。

表2. ラットにタキソールおよびタキソテールを腹腔内投与後の薬物動態パラメータ

薬剤名	タキソール	タキソテール
一般名	パクリタキセル	ドセタキセル
可溶化剤	Cremophor EL	polysorbate-80
腹水からの消失クリアランス (CL _a , mL/hr)	0.85 ± 0.02	6.50 ± 0.86
腹水中対血漿中AUC比 (AUC _a /AUC _p)	425	153
腫瘍内濃度 (C _{max} , $\mu\text{g}/\text{mL}$) (1時間値)	1.3 ± 0.2	4.1 ± 2.8

とタキソテール(ドセタキセル)は互いに類似したミセル型製剤であるが、パクリタキセルがミセル内に安定に存在するのに対して、ドセタキセルはpolysorbate-80ミセルから容易に放出される。そのため、腹腔内投与後のパクリタキセルは腹水中に高濃度に保持されやすいのに対して、腹腔内腫瘍細胞への移行性はドセタキセルがより優れているものと考えられる⁷⁾。

5. 低用量アスピリン製剤の即効性に関する研究

低用量アスピリンは、胃障害の観点から制酸緩衝性製剤と腸溶錠が供給されている。抗血小板薬として通常1日1回経口投与されるが、急性心筋梗塞に対するMONA(モルヒネ・酸素・硝酸薬・アスピリン)療法では即効性が求められ、急性心筋梗塞(ST上昇型)の診療に関するガイドラインにおいて腸溶錠をすり潰したり噛み砕いて服用することが推奨されている(クラスI, レベルB)。しかし、腸溶錠咀嚼服用時と制酸緩衝性製剤の薬物動態学および薬力学的な明確な比較はなされていなかった。そこで我々は、制酸緩衝性製剤(パファリン81mg錠)と腸溶錠(バイアスピリン錠100mg)咀嚼服用時の即効性をヒトで検証した¹⁰⁾。

金沢大学附属病院臨床研究審査委員会による承認後、同意が得られた健康人12名(男女各6名)に対し、パファリン81mg錠、バイアスピリン錠100mgを通常および咀嚼服用の4群クロスオーバー法で試験した。朝食1時間後に各製剤を服用し、10点(服用5分前-服用後8時間)の採血を行った。血清中アセチルサリチル酸(ASA)およびサリチル酸濃度、血清中トロンボキサンA₂(TXA₂)レベルとして、安定加水分解産物の血清中TXB₂、および血小板凝集能をそれぞれHPLC, ELISA, 血小板凝集計で測定を行った。その結果、パファリン81mg錠通常服用後、ASAは血清中に20分以内に検出されたが、バイアスピリン錠100mg通常服用時は服用4時間後まで検出されず、顕著な遅延が確認された。一方、咀嚼服用時には、両製剤ともにASAは服用後20分以内に検出された。血清中TXB₂は、パファリン81mg錠通常服用時は20分後から有意な減少を示し、咀嚼服用時も、服用後20分には60%以下まで減少し、1時間以降有意な抑制が見られた。一方、バイアスピリン錠100mg通常服用時には顕著な減少傾向が見られたのは服用4時間後からであり、有意な抑制は8時間後まで見られなかった。しかし、咀嚼服用時には服用後20分から有意な抑制が見られた。コラーゲン刺激による血小板凝集反応において、最大凝集率は、パファリン81mg錠通常服用時は20分後から有意に低下した。一方、バイアスピリン錠100mgでは服用4時間後から有意な低下がみられた。咀嚼服用時には、両製剤ともに服用後20分以内に顕著な低下が確認された(表3)。これらの結果から、パファリン81mg錠(現在は医療事故防止対策に伴いパファリン配合錠A81に販売名が変更されている)は咀嚼の有無に関わらず、ASAおよびTXA₂の血中濃度、血小板凝集阻害作用のいずれもほぼ同様の動態を示すこと、また、バイアスピリン錠100mgも咀嚼服用することにより、ASA, TXA₂ともにパファリン81mg錠とほぼ同等の動態を示し、速やかに血小板凝集を抑制することが臨床的に示された。本研究はガイドラインの推奨を裏付ける薬物動態学的、薬力学的なエビデンスと位置づけられる。

表3. 健康人にアスピリンの制酸緩衝性製剤および腸溶錠投与後の血小板凝集抑制作用

服用後時間	緩衝製剤		腸溶錠	
	通常服用	咀嚼後服用	通常服用	咀嚼後服用
	対ベースライン(%)			
5分	79.2±5.9	87.0±11.1	67.4±7.5	68.8±9.1
10	77.6±11.2	94.6±12.6	88.5±9.6	88.7±11.7
20	47.6±12.7*	60.4±10.6*	74.0±7.0	56.3±14.7*
30	53.2±13.3*	51.9±13.8*	85.0±8.0	47.2±12.5*
1時間	26.5±8.2*	35.1±9.6*	66.5±9.6	24.7±10.6*
2	14.5±5.7*	19.4±3.5*	73.9±8.3	29.8±10.9*
4	12.4±5.1*	12.5±3.6*	46.8±12.2*	16.7±6.5*
6	7.7±3.1*	7.7±3.3*	31.2±12.9*	11.2±5.3*
8	7.4±3.8*	5.2±2.0*	15.8±6.8*	9.4±5.1*

おわりに

本稿では、金沢大学附属病院薬剤部において最近行ってきた研究の中から肥満や経腸栄養、抗がん剤の効果や副作用に関するものを中心に取り上げてきた。高齢化が急速に進む我が国は、2025年に65歳以上の構成割合が30%を超え、2060年には39.9%に達すると推定されている。従って、これからの医療が対応すべき患者集団はさらに多種類の疾患をかかえ、多剤併用の機会もますます増加すると考える必要がある。このような状況に対応すべく、今後も病態時における薬物体内動態変動を明らかにするとともに、薬物間相互作用と医薬品副作用の回避のため方略など、今後の医療における医薬品適正使用と創薬のための研究を行ってきたい。

ここに報告した研究成果は、金沢大学附属病院並びに薬学部の多くの先生方との共同研究に基づいている。また、金沢大学附属病院薬剤部 宮本謙一教授のご指導とこれらの研究に献身的に携わってくださった薬剤部の薬剤師の皆さん並びに学生の努力の賜物であり、深く感謝申し上げます。

引用文献

- 平成22年国民健康・栄養調査。厚生労働省, 2012
- Higashi K, Tanaka C, Imanishi K, Sawamoto K, Horikawa T, Ohkawa H, Matsushita R, Sai Y, Miyamoto KI. Influence of long-term enteral nutrition on pharmacokinetics of digoxin in rats. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013, in press
- Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SW, Lee JE, Vaidyanathan J, Zadezensky I, Choe S, Sahajwalla CG. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther* 90(1): 77-89, 2011
- Opar A. Mysteries about drug metabolism in the obese weigh on doctors. *Nat Med* 17(10): 1158, 2011
- Katsuda H, Yamashita M, Katsura H, Yu J, Waki Y, Nagata N, Sai Y, Miyamoto K. Protecting cisplatin-induced nephrotoxicity with cimetidine does not affect antitumor activity. *Biol Pharm Bull* 33(11): 1867-1871, 2010
- Kamijo Y, Ito C, Nomura M, Sai Y, Miyamoto K. Surfactants influence the distribution of taxanes in peritoneal dissemination tumor-bearing rats. *Cancer Lett*. 287(2): 182-186, 2010
- Miyamoto K, Shimada T, Sawamoto K, Sai Y, Yonemura Y. Disposition kinetics of taxanes in peritoneal dissemination. *Gastroenterol Res Pract* 963403, 2012
- 古居奈歩, 山崎賢, 横川弘一, 伏田幸夫, 三輪晃一, 宮本謙一. 腹膜播種患者に対するタキサン系抗癌剤の腹腔内投与時における腹水及び血漿中濃度推移. *医療薬学* 29(3): 263-269, 2003
- 伏田幸夫, 古居奈歩, 木南伸一, 二宮致, 藤村隆, 西村元一, 太田哲生, 横川弘一, 宮本謙一, 三輪晃一. 胃癌腹膜播種症例に対するDocetaxel (Taxotere) 腹腔内投与時の薬物動態と安全性の検討. *癌と化学療法* 29(10): 1759-1763, 2002
- Sai Y, Kusaka A, Imanishi K, Matsumoto M, Takahashi R, Sugimoto N, Sugama J, Anada T, Asakura H, Miyamoto K. A randomized, quadruple crossover single-blind study on immediate action of chewed and unchewed low-dose acetylsalicylic acid tablets in healthy volunteers. *J Pharm Sci* 100(9): 3884-3891, 2011