

遺伝子診断を必要としない P-糖たん白質機能評価法の 開発

小林 道也 [北海道医療大学薬学部/助教授]

背景・目的

P-糖たん白質 (P-gp) に遺伝子多型のある患者ではジゴキシンの体内動態が大きく変化することが知られている。P-gp の遺伝子多型はPCR等により検査することができるが、特殊な検査法であるため多くの医療機関に普及させることは難しい。そこで本研究では、健常人にP-gp基質であるロペラミドを常用量服用させた際の中枢抑制作用を簡便に測定し、ジゴキシンの血中濃度推移との相関性を検討することにより、本手法の臨床における有用性について評価することを目的とした。

内容・方法

26名の健常人に対し、ロペラミド(塩酸ロペラミドとして2mg)を経口投与した際の中枢抑制効果(眠気)を主観的ならびに客観的に評価した。客観的な評価の方法としては、ベンゾジアゼピン系薬剤による中枢抑制作用の定量的評価法として繁用されている Critical Flicker-fusion Frequency値(CFF値)を、携帯型の測定器を用いて経時的に測定した。得られたCFF値の時間推移曲線から、最大CFF値低下量(Δ CFFmax)ならびにCFF値の時間曲線下面積(Δ CFF-AUC)を求め、ロペラミド服用により生じる中枢抑制作用の有無と、これらパラメータとの関係性を評価した。次に、上記被験者7名に対してジゴキシンを経口投与した後の血中濃度推移を測定し、各被験者におけるジゴキシンの薬物速度論的パラメータと、先の検討より得られたCFF値のパラメータとの相関性について解析した。

結果・成果

ロペラミド服用後の自覚症状について検討したところ、9名の被験者(男性5名、女性4名)は、ほとんど服用前と変化を示さず、また、12名の被験者(男性6名、女性6名)ではあくびや眠気などの軽微な中枢抑制が現れた。さらに、5名(男性4名、女性1名)の被験者では強い眠気や集中力の低下などの比較的強い中枢抑制が認められた。眠気等の自覚症状が強く現れた被験者(Group A, 5名)と、それ以外の被験者(Group B, 21名)についてCFFパラメータを比較したところ、Group Aの Δ CFFmaxならび Δ CFF-AUCはGroup Bに比べていずれも高いことが示された。次に、7名の被験者(Group A: 3名, Group

B: 4名)にジゴキシンの0.25 mgを経口投与し、経時的に血中濃度を測定し、各被験者における薬物速度論的パラメータを1-コンパートメントモデル式にて解析した。先に得られた Δ CFF-AUCならびに Δ CFFmaxと、ジゴキシンの薬物速度論的パラメータとの相関性について検討した結果、MRT(平均滞留時間)、Tmaxobs(実測値の最高血中濃度到達時間)ならびにTmaxsim(理論値のTmax)との間に良好な負の相関関係が認められた。これに対し、Ka(吸収速度定数)、Ke(消失速度定数)、AUC₀₋₇(7時間までの血中濃度時間曲線下面積)ならびにCmaxsim(理論値の最高血中濃度)とは有意な相関性は認められなかった。一方、Cmaxobs(実測値のCmax)は Δ CFF-AUCとは有意な相関が認められたものの、 Δ CFFmaxとは相関性がなかった。

これらの結果は、P-gpの機能が低下していると考えられるGroup Aの被験者では、ジゴキシンの消化管吸収がGroup Bに比べて亢進し、その結果TmaxならびにMRTの短縮が認められたものと考えられる。したがって、ロペラミドによる眠気をCFF値によって客観的に算出することにより、簡便にP-gp機能を評価できることが示唆された。

今後の展望

今回開発したP-糖たん白質機能評価法は、非常に簡便な手法により測定でき、また常用量のロペラミド服用により生じる軽微な副作用を指標としているため安全性も高いと思われる。今後は医療機関との共同研究により、本評価法の臨床への応用を行っていきたい。また、本評価法によりP-gpの機能が低下していると判定された症例ならびに正常であると判定された症例について、PCR等の手法により遺伝的多型が存在しているか否かを解析することにより、本評価法の妥当性について確認していく予定である。