

図4 ジゴキシンのリファンピシンの相互作用

図左 a: 経口投与時のジゴキシン血中濃度推移。リファンピシン投与前(○)と先行投与後(●)

b: 静脈内投与時のジゴキシン血中濃度推移。

図右 a: リファンピシン投与前の小腸上皮細胞におけるp-糖蛋白の発現量

b: リファンピシン先行投与後の発現量, 細胞上の濃く染まった部分がp-糖蛋白

(文献19)より引用)

た³⁾。日本人での多型解析の結果では、現在までにこの2種類の変異以外の報告はない。その他の薬物トランスポーターとしては、OCT2, BCRPなどの多型解析が報告されているが^{17,18)}、発現細胞による機能評価が加えられているものの、ヒトでの報告はない。

2. 薬物相互作用への関与

代謝酵素と同様に薬物トランスポーターの誘導や阻害に基づく相互作用のメカニズムが明らかにされつつある。その中には、薬物トランスポーターに特徴的な相互作用もある。

1) 投与経路に左右される相互作用

リファンピシンは代謝酵素を誘導するが、腸管に発現するP-gpも強力に誘導する。リファンピシンを先行投与し、ジゴキシンの経口投与すると、ジゴキシンの血中濃度は低下する¹⁹⁾。これに対し、ジゴキシンの静脈内投与すると、経口投与で見られた低下は見られず、リファンピシン非投与時の血中濃度と同じ推移が認められる(図4左)。リファンピシン投与前後の腸管のP-gp発現量を比較すると、投与後に増加していることが

わかる(図4右)。両薬物の相互作用の場合は、明らかに腸管であり、遺伝子型の影響が経口投与のみに見られたメカニズムと同じと考えられる。同様な相互作用がリファンピシンとタリノロール²⁰⁾、ジゴキシンとクラリスロマイシン⁶⁾で報告されている。ただし、後者の相互作用は、P-gpの誘導ではなく、阻害による。

2) 薬物相互作用が起きやすい患者と起きづらい患者

MDR1遺伝子上の2677位, 3435位のいずれにも変異がない群(I群), ヘテロ型で変異を有する群(II群), ホモ型で変異を有する群(III群), それぞれ5名の健常成人にP-gpの阻害剤であるクラリスロマイシンを併用し、ジゴキシンの吸収率の変化と多型との関連を評価した⁶⁾。両薬物の相互作用は先にも述べたように腸管が主な場であるが、腎尿細管でも生じる。P-gpの阻害により、腸管では腸管への上皮細胞からのジゴキシンの汲み出しが、また、腎では尿中への排泄が低下し、血中濃度の上昇、吸収率の増加が予想される。クラリスロマイシン併用後のジゴキシンの吸

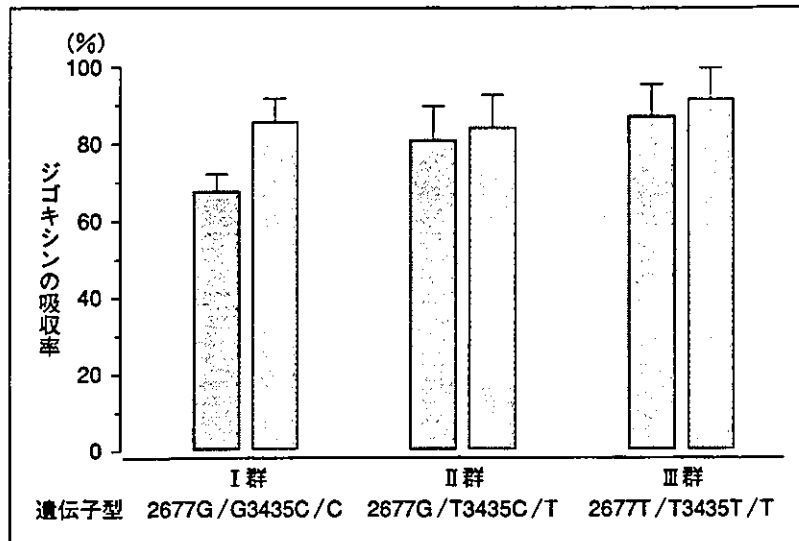


図5 クラリスロマイシン併用によるジゴキシン吸収率の変化と *MDR1* 遺伝子型

クラリスロマイシン併用前(■)と併用後(□)を比較すると、I群のみで著明な吸収率の増加が観察される。(文献6)より引用

収率の変化(図5)を見ると、いずれの遺伝子型でも増加が見られるが、II群やIII群での上昇は軽微であるのに対し、I群のみで約20%程度の上昇が認められている。変異のないI群では、両臓器に発現するP-gpの量や機能が正常であるがために、クラリスロマイシンによる阻害効果が著明に現れたものと考えられる。これと同様な相互作用が代謝酵素でも報告されている^{21,22}。チトクロームP450(CYP)2C19を介した相互作用は、酵素欠損者では見られず、非欠損者のみで見られる。代謝酵素が正常に発現・機能する非欠損者であるからこそ相互作用が生じるものである。

おわりに

本稿で述べてきたように、薬物トランスポーターの多くは薬物代謝酵素と同様に広い基質認識性を示す。したがって、すべての基質薬物の体内動態や効果が輸送を担当するトランスポーターの遺伝子多型により影響を受けるとは考えられない。どの程度の特異性があれば、より強い影響を受けるのか。さらに、輸送は取り込みと汲み出しがセットで行われることから、最低2種類のトランスポーターの関与を意識する必要がある。同様に、薬物輸送は代謝過程と深く関与している。ある薬物の体内動態や効果に見る個人差を解決する

ためには、少なくとも代謝酵素とトランスポーター両方の関与を考慮する必要がある。解決すべき問題点は多い。しかし、少しずつではあるが、これらの過程に関与する遺伝子群の多型解析からの個人差解明が進んでいる^{23,24}。

文献

- 1) Tang K, Ngoi SM, Gwee PC, et al: Distinct haplotype profiles and strong linkage disequilibrium at the *MDR1* multidrug transporter gene locus in three ethnic Asian populations. *Pharmacogenetics* 12: 437-450, 2002
- 2) Tirona RG, Leake BF, Merino G, et al: Polymorphisms in *OATP-C*. Identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 276: 35669-35675, 2001
- 3) Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, et al: Polymorphisms of *OATP-C* (*SLC21A6*) and *OAT3* (*SLC22A8*) genes; consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 73: 554-565, 2003
- 4) Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, et al: Expression of P-glycoprotein in human placenta; relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (*MDR*)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 297: 1137-1143, 2001
- 5) Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene; multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 3473-3478, 2000
- 6) Kurata Y, Ieiri I, Kimura K, et al: Role of human

- MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 72 : 209-219, 2002
- 7) Ieiri I, Takane H, Otsubo K : The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* (in press)
 - 8) Robert RL, Joyce PR, Mulder RT, et al : A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenetics J* 2 : 191-196, 2002
 - 9) Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, et al : Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetic study. *Lancet* 359 : 30-36, 2002
 - 10) Zheng H, Webber S, Zeevi A, et al : The MDR1 polymorphisms at exon 21 and 26 predict steroid weaning in pediatric heart transplant patients. *Hum Immunol* 63 : 765-770, 2002
 - 11) Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, et al : MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res* 18 : 1400-1404, 2001
 - 12) Kim RB, Leake BF, Choo EF, et al : Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 70 : 189-199, 2001
 - 13) Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, et al : MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol* 53 : 526-534, 2002
 - 14) Kullak-Ublick GA, Ismail MG, Stieger B, et al : Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterology* 120 : 525-533, 2001
 - 15) Cvetkovic M, Leake B, Fromm MF, et al : OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metab Dispos* 27 : 866-871, 1999
 - 16) Pauli-Magnus C, Meier PJ : Pharmacogenetics of hepatocellular transporters. *Pharmacogenetics* 13 : 189-198, 2003
 - 17) Leabman MK, Huang CC, Kawamoto M, et al : Polymorphisms in a human kidney xenobiotic transporter, OCT2, exhibit altered function. *Pharmacogenetics* 12 : 395-405, 2002
 - 18) Zamber CP, Lamba JK, Yasuda K, et al : Natural allelic variants of breast cancer resistance protein (BCRP) and their relationship to BCRP expression in human intestine. *Pharmacogenetics* 13 : 19-28, 2003
 - 19) Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, et al : The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 104 : 147-153, 1999
 - 20) Westphal K, Weinbrenner A, Zschiesche M, et al : Induction of P-glycoprotein by rifampin increases intestinal secretion of talinolol in human beings : A new type of drug/drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 68 : 345-355, 2000
 - 21) Yu KS, Yim DS, Cho JY, et al : Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 69 : 266-273, 2001
 - 22) Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G, et al : Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 47 : 79-85, 1990
 - 23) Hirota T, Ieiri I, Takane H, et al : Sequence variability and candidate gene analysis in two cancer patients with complex clinical outcomes during morphine therapy. *Drug Metab Dispos* 31 : 677-680, 2003
 - 24) Kerb R, Aynacioglu AS, Brockmoller J, et al : The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. *Pharmacogenomics J* 1 : 204-210, 2001

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

長寿科学事典

監修 祖父江逸郎

●A5 頁1200 2003年
 定価10,290円(本体9,800円+税5%)
 [ISBN4-260-13652-6]

高齢者の医学・医療，看護・介護と福祉，社会科学領域の最先端の知識，研究成果を網羅した，わが国初の事典。高齢者の医療やケアに携わる医師・看護師・コメディカルスタッフはもとより，医療の側から福祉を知りたい人，福祉の側から医療・医学を知りたい人には格好の参考書。地域医療計画策定に関わる行政職の人選にも必携の手引。