

Table 1 Therapeutic range of class I antiarrhythmic drugs.

Drug	Therapeutic range (mg/mL)
Pilsicainide	0.2 - 0.9
Disopyramide	1.0 - 4.0
Mexiletine	0.5 - 2.0
Lidocaine	1.2 - 5.0
Flecainide	0.4 - 1.0
Cibenzoline	Trough < 0.25, peak < 0.8

Table 2 血中抗不整脈薬濃度 (high,low;治療域よりそれぞれ高濃度、低濃度)

Drug	n(male/female)	Age(Mean ± S.D.)	Drug concentration	
			High	Low
Pilsicainide	38(25/13)	67.9 ± 9.8	10	5
Disopyramide	9(7/2)	58.8 ± 27.6	0	5
Mexiletine	53(37/16)	67.3 ± 13.7	3	20
Lidocaine	11(3/8)	64.5 ± 13.7	2	1
Flecainide	20(14/6)	67.5 ± 14.7	1	12
Cibenzoline	15(7/8)	66.8 ± 9.6	7	0

Table 3 年齢と血中抗不整脈薬濃度

Drug	Age	n(male/female)	Age(Mean ± S.D.)	Drug concentration	
				High	Low
Pilsicainide	< 65	15(12/3)	57.5 ± 5.2	2	4
	≥ 65	23(13/10)	74.7 ± 4.7	8	1
Disopyramide	< 65	3(2/1)	23.0 ± 11.1	0	2
	≥ 65	6(5/1)	76.7 ± 4.0	0	3
Mexiletine	< 65	19(12/7)	53.8 ± 12.1	1	11
	≥ 65	34(25/9)	74.9 ± 7.2	2	9
Lidocaine	< 65	5(1/4)	52.6 ± 10.7	1	1
	≥ 65	6(2/4)	74.3 ± 5.4	1	0
Flecainide	< 65	7(6/1)	52.0 ± 12.2	0	5
	≥ 65	13(8/5)	75.8 ± 7.4	1	7
Cibenzoline	< 65	5(2/3)	57.0 ± 5.1	0	0
	≥ 65	10(5/5)	71.7 ± 7.1	7	0

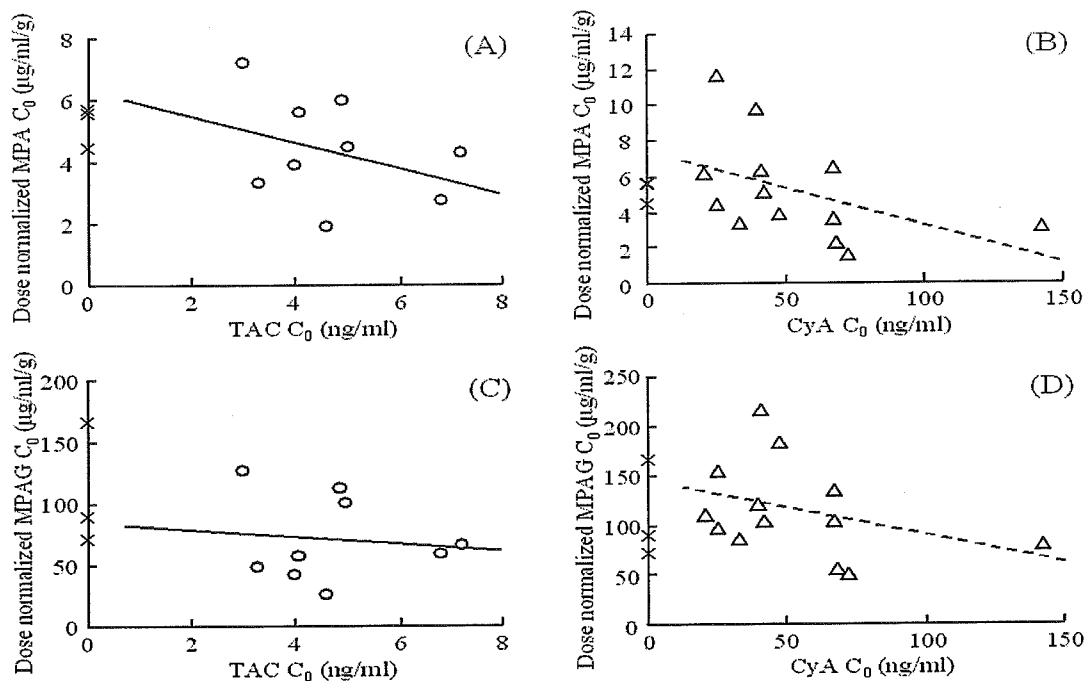


Fig. 1 Correlation between plasma C_0 of MPA (TAC (A), CyA (B)), MPAG (TAC (C), CyA (D)) and blood C_0 of TAC and CyA in renal transplant recipients. Each plasma concentration of MPA and MPAG was normalized with received dose of MMF. Straight line indicated the regression line of TAC received group (\circ), and dotted line indicated regression line of CyA received group (\triangle). CNI (-) group: \times

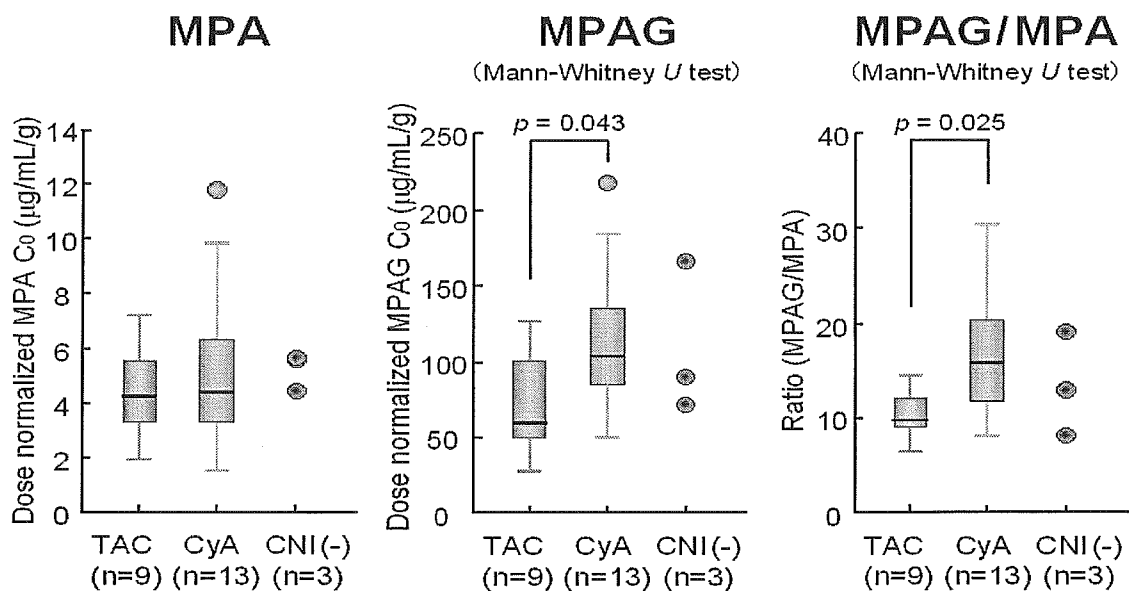
3. シクロホスファミドの体内動態の変動要因の解析

(1) 方法

シクロホスファミド (CYC、250-1000mg) を点滴静注された日本人 25 名を対象とした。点滴静注終了直後から、0, 2, 4, 6 時間後の静脈血採取を行い、各時間における CYC 血中濃度を γ -b-NltOrObenzyl) pyndline を用いた可視吸光光度法により測定した。Dose と AUC (台形法より算出) から、CYC の用量補正 AUC (AUC/Dose) を算出し、更に血中濃度半減期 ($t_{1/2}$, hr) を算出した。

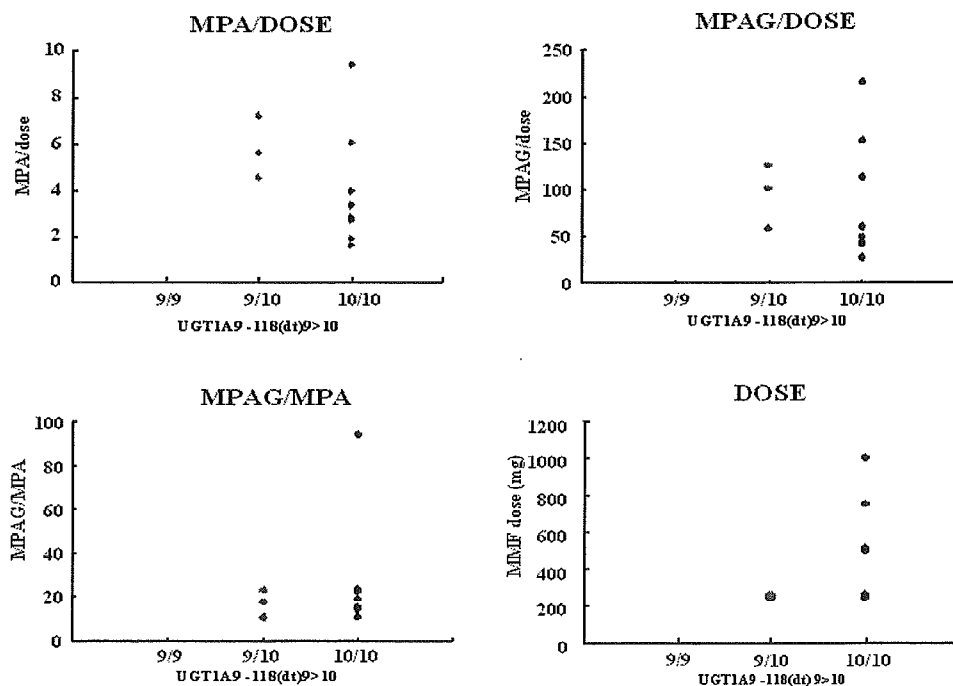
被験者；被験者は、浜松医科大学病院の入院患者で、CYC パルス療法が初回あるいは前回投与より 1 ヶ月以上経過した患者 25 名とした。被験者 25 名の年齢は 27~78 才 (平均年齢 55 歳)、男性 10 名、女性 16 名であった。疾患は CNS ループスをはじめとする自己免疫疾患であり、24 名の患者はプレドニゾン (PSL)、メチルプレドニゾンを 10~60mg 併用している。本研究は倫理委員会によって承認されており、参加者全てからインフォームドコンセントを得てから行った。

Fig 2.



The influences of TAC and CyA on MPA C₀, MPAG C₀ and its ratio at C₀ after administrations of MMF in renal transplant recipients.

Fig 3. 腎移植患者における血漿中 MPA、MPAG 濃度、その濃度比 (MPAG/MPA) および投与量に及ぼす UGT1A9 -118(dt)_{9>10} の遺伝子変異の影響



採血；CYC (43~174mg/kg・BW) を 2~4 時間かけて点滴静注し、点滴静注終了直後から、0, 2, 4, 6 時間後に 2ml 以上の静脈血を採取した。採取した静脈血の一部は DNA の抽出に用いた。

血清中 CYC 濃度の測定；血清中 CYC 濃度は、Friedman らの方法を基に γ ・b・Nitrobenzyl)pyridine(NBP) を用いた可視吸光光度法により測定した。本法では、血清中 CYC 代謝物濃度 (Cmetab)、および未変化体 CYC と上記代謝物との総和 (Ctotal) が測定可能であり、未変化体 CYC は Ctotal より Cmetab を減じて算出した。Ctotal の測定は、未変化体 CYC が加水分解により代謝物へと変換されることを利用して測定した。

可視吸光光度計；可視吸光光度計 (コロナ電子、TR-2000) を用いて二波長法 (主波長 540nm、副波長 440nm) にて測定した。540nm における吸光度からバックグラウンドである 440nm の吸光度を差し引いた値を濃度算出のために使用した。

CYC の薬物動態解析；点滴静注開始時から終了後 12 時間までの CYC の AUC を台形法により算出した。CYC 代謝能の評価は、用量補正 AUC(AUC/dose)の値、および血中濃度半減期で行った。

PCR・RELP 法を用いた m2B6 遺伝子変異の解析；各被験者について、CYP2B6 *1- *7 遺伝子変異の解析を行った。C64T・G516T・C777A・A785G・C1459T のいずれ

の変異も有しない遺伝子型を *1、C64T 変異のみを有する遺伝子型を *2、C777A 変異のみを有する遺伝子型を *3、A785G 変異のみを有する遺伝子型を *4、C1459T 変異のみを有する遺伝子型を *5、G516T と A785T 変異のみを有する遺伝子型を *6、G616T、A785G と C1459T を有する遺伝子型を *7 とした。

(2) 結果

①患者の CYP2B6 遺伝子型；*1/*1 が 11 名、*1/*2 が 1 名、*1/*6 が 5 名、*4/*6 が 2 名、*6/*6 が 3 名であった。

②CYP2B6 遺伝子型と CYC 代謝能への影響
体重当たりの CYC の投与量と AUC の間には有意な相関が認められたが、固体間の変動が大きかった。CYC 投与 0-6 時間後の投与量補正血中 CYC 濃度は *6/*6 患者で *1/*1 または *1/*6 の患者より高値であったが、有意な差ではなかった。AUC/dose は *1/*1、*1/*6、*6/*6 ではそれぞれ 9.91 1.01、8.91 1.01、11.28 2.05 であり有意な差は見られなかった (図 4) 血中濃度半減期は *4 を有する患者で有意に短かった。しかし AUC/dose では有意な差はなかった (図 5)。

③年齢、性別の影響

全患者を対象とした場合、65 歳以下の AUC/dose は 65 歳以上に比べたやや高いが有意差はなかった (図 6)。また性別についても男女で有意な違いは見られなかった。

Figure 4, Influences of CYP2B6 genotypes on AUC/dose

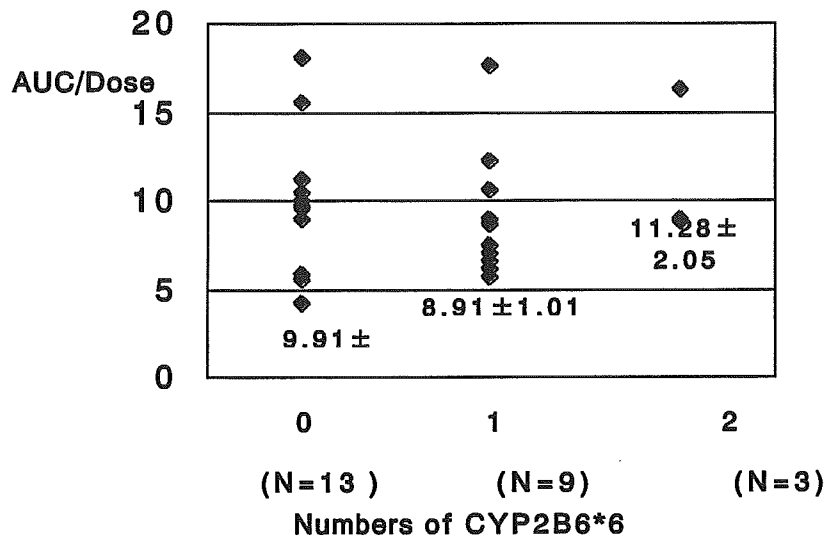
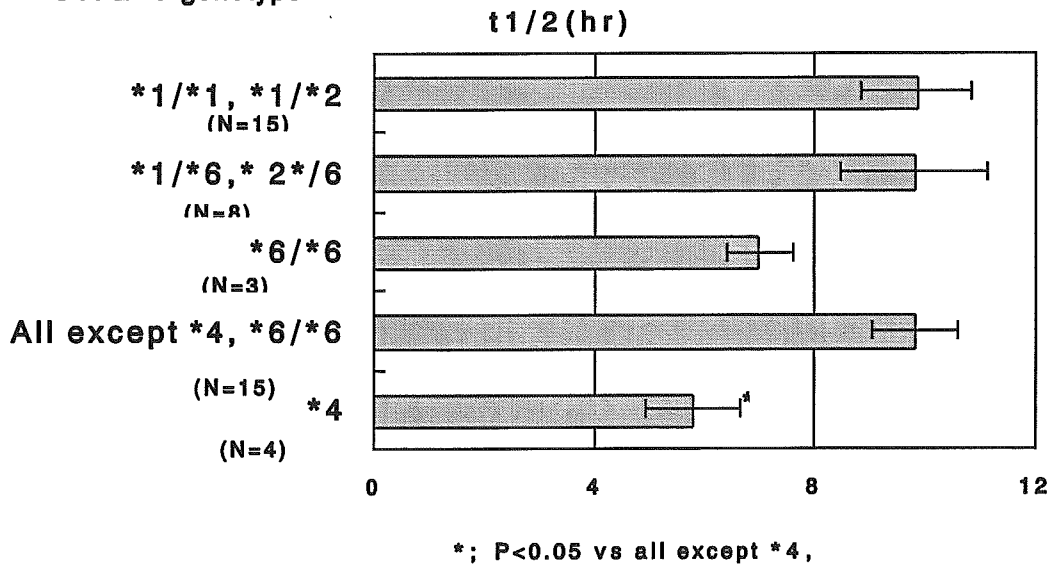
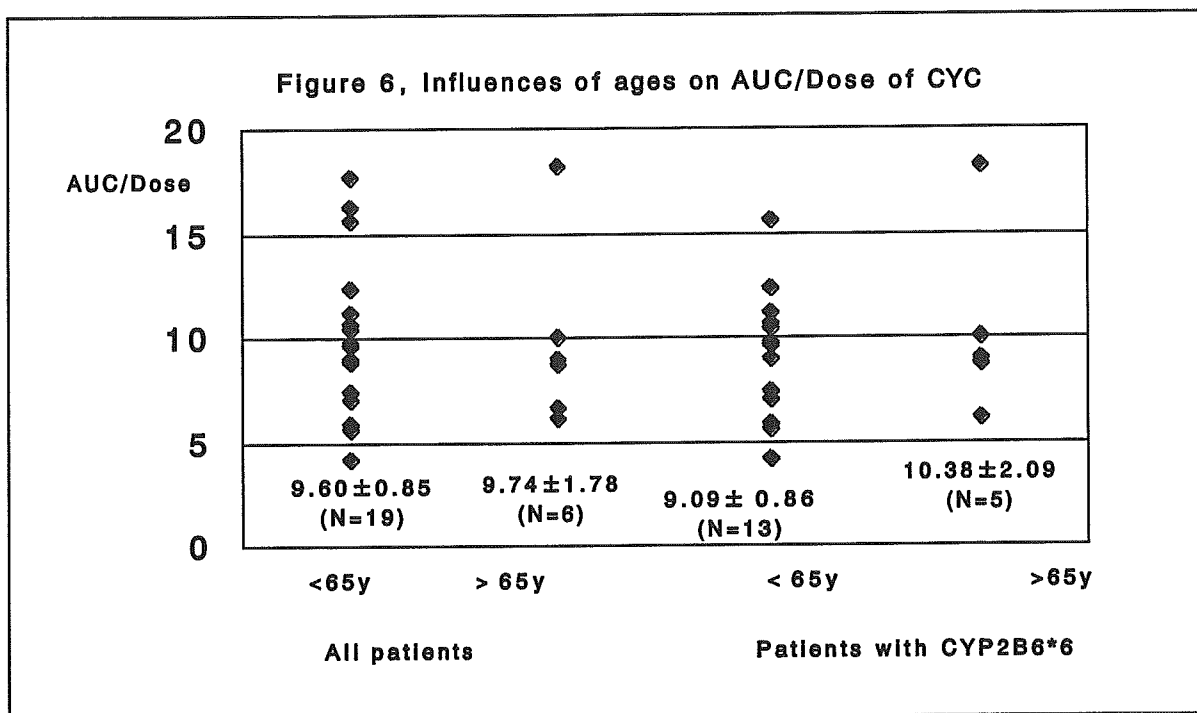


Figure 5, The t12 of serum CYC concentrations in different CYP2B6 genotype





D. 考察

抗不整脈薬

対象患者 146 例のうちクラス I 抗不整脈薬の血中薬物濃度が治療域よりも高値であったのが 23 例(15.8%)、低値が 43 例(29.5%)であり、約半数で治療域を外れていた。Dis, Mex および Fle 投与例において血中薬物濃度が治療域より低値である場合が 37.7-60.0%と特に高率であり、これらの抗不整脈薬の投与例では血中薬物濃度が治療域に達していない可能性が高いといえる。これら 3 剤の投与例では 65 歳以上では 26.5-53.8%、65 歳未満では 57.9-71.4%であり、65 歳未満の方がより血中薬物濃度が低い傾向が認められた。そのため、抗不整脈薬による治療効果が低い可能性が考えられ、TDM を行い適正な投与設計を行うことでより高い治療効果が得られるものと推察される。

Pil 投与例では 65 歳以上で 34.8%の症例で血中薬物濃度が治療域より高値となってい

る。また、Cib 投与例では 65 歳以上の患者において血中薬物濃度が治療域より 46.7%の症例で高値となっており、これらの投与例では特に 65 歳以上の高齢者への投与例において血中薬物濃度が高値であることによる副作用の発生が懸念される。実際に高齢者で腎機能が低下した症例においた、ピルジカイニドの血中濃度が上昇し、QTc、QRS の明らかな延長が見られた。したがって、Pil, Cib 投与例においては投与初期の段階で TDM を行い、血中薬物濃度が予想外に高値となっていないことをチェックすることが副作用を未然に防ぐ一つの手段になるものと考えられる。特に高齢者において注意が必要と考えられる。

ミコフェノール酸モフェチル

移植後維持期における MPA および MPAG の体内動態に影響を及ぼす要因として、カルシニューリン阻害薬や糸球ろ過速度の変動が挙げられ、これらを考慮した投与設計の必要性が示唆された。また、TAC

併用例では UGT1A9-118(dt)_{9,10} の遺伝子変異が MMF の用量規定因子に影響を及ぼす可能性が示された。

シクロホスファミド

CYP2B6 の遺伝的多型性が薬物代謝にどのように影響しているかについてはいくつかの報告があるが、結果は一致していない。抗 HIV 薬のエファピレンスを患者に投与した場合、CYP2B6*6 を有する患者ではエファピレンスの血中濃度が野生型の患者に比べて高く、エファピレンスの代謝能が変異型で低い事が示唆されている。一方 *in vitro* で変異型を発現させて検討した報告では*6 の変異は代謝能に大きな影響を与えないとしている。また*4 の変異は抗うつ薬のブプロピオンを使用した試験では代謝能が亢進しているとしている。今回の結果では*6 の変異は CYC の代謝に有意な影響はなく、*4 の変異は $t_{1/2}$ の短縮が見られることより、代謝亢進の可能性があるが、AUC には有意な影響はなく、臨床的意義は不明である。

E. 結論

抗不整脈薬は治療域を外れる場合が多いが、この要因として加齢が示唆された。加齢の影響は腎機能や肝機能の低下のみでは説明できない部分がある。また代謝酵素の遺伝的多型についても考慮する必要がある。ミコフェノール酸の体内動態の研究は歴史が浅いが今回の研究で薬物相互作用や代謝酵素の遺伝的多型などが影響することが示された。ミコフェノール酸の使用疾患が拡大しつつあり、この薬剤についても加齢がどのように体内動態に影響するのか明らかにする必要がある。CYC については加齢

や CYP2B6*6 の影響は少ないと推測されたが、今後他の変異について検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takafumi Naito, Shinya Uchida, Kazuko Shinno, Yasunori Miyamoto, Tatsuya Takamaya, Kazuo Suzuki, Seichiro Ozono, Masahiro Nakano, Kyoichi Ohashi, Hisakuni Hashimoto. Relationship between plasma mycophenolic acid and its glucuronide concentrations, and adverse effects in renal transplant patients. *J Pharmacological Sciences* 97 (suppl 1):256p, 2005.

2) 内藤隆文、新野和子、前田利夫、賀川義之、橋本久邦、大塚篤志、牛山知己、鈴木和雄、大園誠一郎。腎移植患者におけるミコフェノール酸およびそのグルクロン酸抱合体の体内動態に及ぼす血液透析の影響。臨床薬理、36 (Suppl) ; S168, 2005

3) Takafumi Naito, Kazuko Shinno, Toshio Maeda, Yoshiyuki Kagawa, Hisakuni Hashimoto, Atushi Otsuka, Tatsuya Takayama, Tomomi Ushimiyama, Kazuo Suzuki, Seichiro Ozono. Effects of calcineurin inhibitors on pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite during the maintenance period following renal transplantation. *Biol. Pharm. Bull.* 29(2):275-280, 2006

2. 学会発表

1) 山本知宏、内田信也、鈴木吉成、寺田肇、渡邊裕司、林秀晴、大橋京一、橋本久

邦：ピルジカイニドの血中濃度と臨床検査値及び心電図変化。第 125 回日本薬学会、2005 年 3 月 29 日、東京

2) 新野和子、内藤隆文、前田利男、宮本康敬、賀川義之、橋本久邦、大塚篤史、鈴木和雄、大園誠一郎。腎移植患者におけるミコフェノール酸及びそのグクロン酸抱合体の体内動態に及ぼす併用薬の影響。第 15 回日本医療薬学会、2005 年 10 月 1-2 日、岡山。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した
適正な薬物治療の基盤整備に関する研究班

平成 17 年度分担研究報告書

循環器病薬使用症例の分析

分担研究者 林 登志雄 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学講師

研究要旨

各種施設による高齢者薬物療法の実態を、高脂血症治療薬及び強心剤であるジギタリス製剤の処方、管理を中心に検討した。目的) 1) 高齢者における高脂血症罹患患者に対する薬物治療の実態を糖尿病罹患患者に注目し高脂血症合併の有無でのプロフィールを糖尿病罹患患者 4014 名を対象に検討した。2) ADL 自立高齢者 776 名におけるジギタリス製剤の適応病態及び使用実態を検討した。結果) 1) 4014 名の糖尿病罹患患者のうち高齢者は 60.4%に上り高脂血症合併率は 75.9%であったが、学会管理基準達成率は 32.7%にすぎなかった。2) ジギタリス製剤は 9%に使用されていた。適応は心不全と心房細動が同程度で、併用薬は抗凝固薬 41.5%、利尿薬 22.6%、亜硝酸薬 48%、抗不整脈薬 6.6%、スタチン 29.2%等であった。血中濃度測定は 23%に測定され、1.0mg/dl 以上を内 18%に認めたが、血中クレアチニンは 1 以下であった。ジギタリス使用者は BNP 値、cGMP、NOx 濃度が高値で Angiotensin II 濃度、IL-6、TNF α 値が低い傾向に有った。比較的重症患者に処方されていると推測された。

A. 研究目的

背景) 高齢者においては高脂血症患者の頻度が増大する。本邦においては糖尿病罹患患者が増加しており、高脂血症合併例の増加及び心血管合併症のリスクとしての大きさが注目されている。高齢者医療にあたっては暦年齢に加え、自立度(ADL)が重要で、自立を維持する医療が望まれる。CGA(高齢者総合機能評価)の重要性も指摘されている。腎機能(年齢)にて補正したBNP値等、血管内分泌物質及びサイトカインのバイオマーカーの診断指標としての有用性、生命予

後への関与が指摘されるが高脂血症の関与については不明である。また、高齢者は潜在的な腎機能低下、肝解毒酵素CYP450系の機能低下等により、薬物投与量に留意する事がうたわれているが、実態調査の報告は少ない。

目的) 1) 高齢者高脂血症患者の頻度と治療実態を検討する目的で特に、各種高脂血症薬の糖尿病性心血管病予防目的の投与状況について高齢者の実態を中心に検討した。ADL、認知機能もを加味して検討されている。疾病罹患及び生命予後との関係を検

討する。2) 高齢患者におけるジギタリス製剤の適応病態、使用頻度、使用量等の投与実態を検討する。

B. & C. 研究方法と結果

1) 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の全国研究より高齢者関連分を検討した。初年度は、班員が所属する全国12の基幹病院(内分泌代謝内科, 循環器内科, 老年科)を中心に関連40病院より、糖尿病罹患患者4014人, 耐糖能異常群302人, 他の冠危険因子罹患率や年齢に差のない正常血糖者1121名, 合計5437名を登録した。プロフィールは糖尿病患者で平均年齢67.2+9.0歳, で65歳以上が60.4%をしめた。男女比1.12, 糖尿病指標値空腹時血糖159.4+52.7mg/dl, HbA1C7.23+1.12, 総コレステロール値203.1+36.5mg/dl, TG140.6+108.3mg/dl, HDL-C55.8+18.0mg/dl, BP136.5+17.1, 75.1+11.1 mmHgであった。糖尿病治療は食事/経口薬/インスリンが18.9/70.5/19.9%であった。高脂血症合併率75.9%, で、高脂血症合併者2798名と非合併者1216名に分類し検討した。合併者、非合併者で総コレステロール値は209.6+38.1, 186.3+22.1, TG163.2+126.6, 85.6+29.4, LDL-C128.2+30.1, 95.1+17.2mg/dlであった。合併者の日本動脈硬化学会脂質管理目標値達成率32.7%で、高脂血症薬は68.2%に投与されていた。その内訳は部分成績になるが、水溶性スタチン30%、ストロングスタチン17%、脂溶性スタチン10%、フィブラート系9%で各々の目標値達成率は45%、54%、53%、42%の順であった。年代別の脂質値のプロフィールでは、男女とも

60歳代以降はTCは200mg/dl前後, TG, HDLとも男女差はあまりなかった。HbA1Cは男女とも加齢とともに低下する傾向があり60代で7.0, 7.2, 80代では6.6, 6.9となった。

当初一年間のイベントは致死性0.63, 非致死性2.94%計3.57%、心血管系が1.85%、脳血管系が0.96%、その他血管関連合併症が0.55%で、従来の本邦高脂血症薬臨床研究より心血管病発症リスクが高かった。

2) 老年科外来, 入院(退院時), 特別養護老人ホーム, 在宅医療において高齢者の血清脂質, バイオマーカー, 心機能, 薬剤使用歴等を非侵襲的に評価できた776名の高齢者(81.8+1.4歳, 65-103歳)を登録した。ジギタリス製剤は9%, 72名(83.5+2.6歳)に使用されていた。適応は心不全(心筋梗塞後10%を含む)と心房細動が各々51%と同程度であり、両疾患の合併も24%に及んだ。併用薬は抗凝固薬が41.5%、抗血小板薬22.6%、利尿薬22.6%、ACE阻害剤21.3%、ARB19.8%、亜硝酸薬48%、抗不整脈薬6.6%、経口糖尿病薬8.8%、スタチン29.2%等であった。投与薬剤、量はラニラピッド(メチルジゴキシン)0.05mg以下がほとんどであった。血中濃度測定は23%にしかされていなかった、1.0以上が内18%に認められたが、血中クレアチニン1以上は認められなかった。

主治医は特に重篤な副作用は経験せず、投与に年齢、併用薬は考慮していなかった。特に、施設においてはほとんど濃度測定はされていなかった。ジギタリス使用者においては一般生化学成績には脳血管障害者、持続性Af, 発作性Af患者とは変化がなかった。BNP値は201.8mg/dlで上記患者いずれ

よりも高値だったが、Angiotensin II濃度、IL-6, TNF α 値はいずれよりも低く、cGMP, NOx濃度は逆に高値であった。血中NE濃度も高値であった。心不全重症度、高齢者総合機能評価におけるADLには変化がなかった。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

D. & E. 考察と結論

糖尿病と高コレステロール血症の合併は高齢者においても有意な冠危険因子であり、双方の合併率は高く、その場合の高脂血症管理目標値達成率は低い事が明らかになった。また、部分集計では有るが、血管系合併症発症率も高率である事が判明しつつ有る。自立高齢者においても高脂血症合併糖尿病の治療実態は米国より緩い事がきよしている可能性がある。高齢者は潜在的腎機能の低下も有り表面上の血糖コントロールが良好となるため高脂血症治療の有効性について今後更に検討する価値があると考えられる。近年の欧米の大規模臨床試験で高齢者高脂血症の薬物療法による血管合併症予防効果が検討されているが、必ずしも十分な効果が得られていない。我々は高齢者高脂血症患者において、糖尿病合併患者にもスタチン製剤は内皮機能を有効に改善する効果を報告しているが長期予後、指摘管理水準の検討を更に進めるべきであると考えている。潜在性心不全の経年的進行、炎症性サイトカイン (biomaker) の経年的上昇、血管反応の良好さの維持が生存にかかわる事が示唆された。ジギタリス製剤は高齢者への投与において留意すべきとされる

薬剤であり、その投与実態が明らかになった。今回の調査では投与量も留意されている傾向にあったが、薬剤血中濃度測定の意義も含め更に検討する必要がある。今回の調査からは、ジギタリスは進行心不全あるいは心房細動のレートコントロールに使用され、前者では、ACE阻害剤や利尿薬等のリモデリング抑制や心保護的治療で血行動態が維持できない比較的重症度の高い例に使用されており、後者も抗凝固剤の併用が多い。さらにスタチンをはじめとして多くの併用薬を使用されており、CYP450(-3A4)系での相互作用を含め今後、治療効果との関連も加えて検討していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hayashi T, Juliet PA, Matsui-Hirai H, Miyazaki A, Fukatsu A, Funami J, Iguchi A, Ignarro LJ. l-Citrulline and l-arginine supplementation retards the progression of high-cholesterol -diet-induced atherosclerosis in rabbits. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102: 13681-13686.

2) Hayashi T, Nomura H, Esaki T, Hattori A, Kano-Hayashi H, Iguchi A. The treadmill exercise-tolerance test is useful for the prediction and prevention of ischemic coronary events in elderly diabetics. J Diabetes Complications. 2005;19:264-268.

3) Hayashi T, Juliet PA, Kano-Hayashi H, Tsunekawa T, Dingqunfang D, Sumi D, Matsui-Hirai H, Fukatsu A, Iguchi A. NADPH oxidase inhibitor, apocynin, restores the impaired endothelial -dependent and -independent responses and scavenges superoxide anion in rats with type 2 diabetes complicated by NO dysfunction.

Diabetes Obes Metab. 2005;7:334-43.

4) .Sun Y, Hayashi T, . Kumagai Y. et al. 2,4,6-Trinitrotoluene inhibits endothelial nitric oxide synthase activity and elevates blood pressure in rats. Arch Toxicol. 2005; 16:1-6

5) Nomura H, Hayashi H, Hayashi T., Endo H, Miura H, Satake S, Iguchi A "Bowel incontinence is related to improvement in basic activities of daily living (BADL) in residents of long-term care health facilities for the elderly in Japan". Geriatrics Gerontology International. 2005; 5:48-52

2. 学会発表

Annual Congress of the European Society of Cardiology (ESC)

1) Nomura H, Hayashi T, Osawa M, Iguchi A. BNP is a useful marker of latent cardiac failure in elderly, however IL-6 and TNF α are more important in bed ridden and NO in renal failure status.

2) Hayashi T, Miyazaki-Akita A, Iguchi A. Estrogen improves the eNOS dysfunction in hyperglycemia - Implication for anti-atherosclerotic effect of estrogen in diabetes.

#第37回日本動脈硬化学会

コントロールバーシー1 女性の高脂血症

林 登志雄 女性の高脂血症 これからの薬物治療のあり方

#第69回 日本循環器学会学術集会

Featured Research Session

1) Hayashi T, Osawa M, Iguchi A. Estrogen improves the eNOS dysfunction in Hyperglycemia- Implication for Anti-atherosclerotic Effect of Estrogen in Diabetes

一般演題

2) Hayashi T, Osawa M, Iguchi A. The Effect and Meaning of Estrogen on Telomerase Activity in Cultured Endothelial Cells-Implication of Effect of Aging on Atherosclerosis.

3) Kishimoto N, Sakuma I, Kano H, Osawa M, Nagai K, Sohma T, Hayashi T, Iguchi A, Tsutsui H. Simvastatin Improves Endothelial Function Due to Its Effects on Lipids and Pleiotropic Effects in Patients with Chronic Hemodialysis

#第5回 日本NO学会学術集会

1) 平井寿子、林 登志雄、Packiasamy Juliet AR, 井口昭久 Hyperglycemia down regulate the number of caveolae in monocytes through oxidative stress from NADPH oxidase

2) 大澤雅子、林 登志雄、舟見 潤、井口昭久 BNP is a useful marker of latent cardiac failure in elderly, however IL-6 and TNF α are more important in bed-ridden and NO in renal failure status

3) 深津亜樹子、林 登志雄、Packiasamy Juliet AR, 平井寿子、舟見 潤、井口昭久

亜硝酸薬投与による NO 産生に対するセロトニンの影響

4) 秋田 朝日、林 登志雄、丁 群芳、Packiasamy Juliet AR, 平井寿子、深津亜樹子、舟見 潤、白石弘章、井口昭久 エストロゲンの高血糖時における血管内皮細胞の eNOS と BH4 の増加作用

#第42回 日本老年医学会学術集会

1) 大澤雅子、林登志雄、井口昭久 ニトログリセリン耐性における NO と活性酸素のクロストーク

2) 林 登志雄、大澤雅子、井口昭久 17b エストラジオールは高血糖による内皮由来 NO 合成酵素の機能異常を改善する一女性ホルモンの抗動脈硬化作用としての可能性

3) 大澤雅子、林登志雄、井口昭久 高齢者総合機能評価-特に自立度の決定評価因子の検討-血中バイオマーカーの関係について

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada H. Tateishi M. Harada K. Ohashi T. Shimizu T. Atsumi T. Komagata Y. Iijima H. Komiya K. Watanabe H. Hara Y. Ohashi K.	A Randomized Clinical Study of Tea Catechin Inhalation Effects on Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Disabled Elderly Patients	JAMDA	February	79-83	2006
立石 正登 田尾 義昭 高田 昇平 宮崎 正之 岩永 知秋 二宮 清 江頭 徹 米山 政男 内田 信也 大橋 京一	イソニアジドによる肝機能障害と NAT2 遺伝子多型との関連	臨床薬理	36 (Suppl)	S263	2005
Nomoto M. Nagai M.	Proteasome Function and Pathological Proteins in the Pathogenesis of Parkinson's Disease	Journal of Pharmacological Sciences	97	455-456	2005

Nakatsuka A. Nagai M. Yabe H. Nishikawa N. Nomura T. Moritoyo H. Moritoyo T. Nomoto M.	Effect of clarithromycin on the Pharmacokinetics of cabergoline in healthy controls and in patients with Parkinson's Disease	Journal of Pharmacological Sciences	100	59-64	2006
Ishizawa Y. Yasui-Furukori N. Takahata T. Sasaki M. Tateishi T.	The effect of aging on the relationship between the cytochrome P450 2C19 genotype and omeprazole pharmacokinetics	Clin Pharmacokinet	44(11)	1179-89	2005
永井 将弘 野元 正弘	パーキンソン病	臨床薬理	36 (6)	273-276	2005
野元 正弘 中塚 晶子 永井 将弘 矢部 勇人 森豊 隆志 森豊浩代子 西川 典子	パーキンソン病治療の個人差と薬物動態	臨床神経学	45-11	895-898	2005
中塚 晶子 野元 正弘	健康食品による健康被害	日本医事新報	4225	23-25	2005
永井 将弘 野元 正弘	腎の薬物トランスポーターと薬物代謝	日本医事新報	4251	18-20	2005
永井 将弘 重松 裕二 野元 正弘	パーキンソン病におけるベルゴリド治療と拘束性心臓弁膜症	Parkinson's Disease Today	7	12-13	2005

Naito T. Uchida S. Shinno K. Miyamoto Y. Takamaya T. Suzuki K. Ozono S. Nakano M. Ohashi K. Hashimoto H.	Relationship between plasma mycophenolic acid and its glucuronide concentrations, and adverse effects in renal transplant patients	Journal of Pharmacological Sciences	97(suppl 1)	256	2005
内藤 隆文 新野 和子 前田 利夫 賀川 義之 橋本 久邦 大塚 篤志 牛山 知己 鈴木 和雄 大園誠一郎	腎移植患者におけるミコフェノール酸およびそのグルクロン酸抱合体の体内動態に及ぼす血液透析の影響	臨床薬理	36 (Suppl)	S168	2005
Naito T. Shinno K. Maeda T. Kagawa Y. Hashimoto H. Otsuka A. Takayama T. Ushimiyama T. Suzuki K. Ozomo S.	Effects of calcineurin inhibitors on pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite during the maintenacne period following renal transplantation	Biol. Pharm. Bull.	29(2)	275-280	2006
山本 知広 内田 信也 鈴木 吉成 寺田 肇 渡邊 裕司 林 秀晴 大橋 京一 橋本 久邦	ピルジカイニドの血漿中濃度と臨床検査値および心電図変化	第125年会日本薬学会要旨	2	181	2005

Hayashi T. Juliet PA. Kano-Hayashi H. Tsunekawa T. Dingqunfang D. Sumi D. Matsui-Hirai H. Fukatsu A. Iguchi A.	NADPH oxidase inhibitor, apocynin, restores the impaired endothelial-dependent and -independent responses and scavenges superoxide anion in rats with type 2 diabetes complicated by NO dysfunction	Diabetes Obes 7 Metab		334-43	2005
Hayashi T. Nomura H. Esaki T. Hattori A. Kano-Hayashi H. Iguchi A.	The treadmill exercise-tolerance test is useful for the prediction and prevention of ischemic coronary events in elderly diabetics	J Diabetes 19 Complications		264-268	2005

IV. 研究成果の刊行物・別刷

A Randomized Clinical Study of Tea Catechin Inhalation Effects on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Disabled Elderly Patients

Hiroshi Yamada, MD, Masato Tateishi, MD, Kazuhiro Harada, MD, Toshihiko Ohashi, MD, Takako Shimizu, MD, Tetsushi Atsumi, MD, Yasuko Komagata, PhD, Hajime Iijima, PhD, Kanki Komiyama, PhD, Hiroshi Watanabe, MD, Yukihiro Hara, PhD, and Kyoichi Ohashi, MD

Objectives: To evaluate the effects of tea catechin inhalation on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in disabled elderly patients.

Design: Seven days, randomized, prospective study.

Setting: Three hospitals in Japan.

Participants: Seventy-two patients aged 78 ± 11 years (mean age \pm standard deviation) with cerebrovascular diseases, classified as disabled according to the activity of daily living and were either bedridden or required assistance for standing, and showing presence of MRSA in sputum.

Interventions: Inhalation of 2 mL tea catechin extract solution along with saline (3.7 mg/mL catechins, 43% of catechins are composed of epigallocatechin gallate), or saline alone, 3 times daily using a handheld nebulizer for 7 days.

Measurements: The endpoint of efficacy was the reduction rates of MRSA in sputum. The safety measure was the adverse events observed during the 7 days of inhalation.

Results: The reduction rates calculated as the summation of decrease and disappearance of MRSA in sputum at 7 days were 47% (17 of 36 patients) in the catechin group and 15% (5 of 33 patients) in the control group; the difference in the reduction rates between the 2 groups was statistically significant ($P = .014$). The disappearance rate of MRSA in sputum was higher in the catechin group (31%; 11 patients) when compared with the control group (12%; 4 patients), however the difference in the disappearance rate between the 2 groups was not statistically significant ($P = .091$). No adverse events, such as respiratory tract obstruction, allergic bronchial spasm, or skin eruption, including laboratory changes, were observed during the study.

Conclusion: The catechin inhalation appeared to reduce the MRSA count in sputum. However, the application of tea catechin inhalation as a supplementary treatment for controlling MRSA infection remains controversial. (*J Am Med Dir Assoc* 2006; 7: 79–83)

Keywords: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); catechin; elderly; disabled

Division of Drug Evaluation and Informatics, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan (H.Y.); Department of Hospital Pharmacy, National Hospital Organization, Fukuoka Higashi Medical Center, Koga, Japan (M.T.); Department of Internal Medicine, Kasaoka Daiichi Hospital, Kasaoka, Japan (K.H.); Department of Neurology, Seirei Hamamatsu General Hospital, Hamamatsu, Japan (T.O., T.S., T.A.); Research Center for Clinical Pharmacology, The Kitasato Institute, Tokyo, Japan (Y.K., H.I., K.K.); Mitsui Norin Co. Ltd., Tokyo, Japan (Y.H.); Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan (H.W., K.O.).

Address correspondence to Hiroshi Yamada, MD, PhD, FACP, Division of Drug Evaluation and Informatics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka, 422-8526 Japan. E-mail: hyamada@u-shizuoka-ken.ac.jp

Copyright ©2006 American Medical Directors Association

DOI: 10.1016/j.jamda.2005.06.002

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a multi-drug-resistant pathogen and is often responsible for serious nosocomial infections associated with significant mortality and morbidity. MRSA often causes life-threatening infections, such as pneumonia or sepsis, in some susceptible patients using immunosuppressant drugs or in the disabled elderly.^{1,2} Patients who are colonized or infected with MRSA can cause serious social implications such as hospital-acquired infections or prolonged hospitalization. Moreover, patients with MRSA, particularly elderly patients, are usually isolated, depressed, and suffer from anxiety, which in turn decreases their quality of life.³ Therefore, control of MRSA is essential for social benefits as well as for the improvement in the health and quality of life of the elderly patients.

Catechins are the major components of tea flavonoids and